



Angelika
Buske-Kirschbaum

Zusammenhänge erkennen

Atopisches Ekzem und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

Angelika Buske-Kirschbaum¹, Veit Roessner², Katharina Trikojat¹, Franziska Plessow¹, Jochen Schmitt³

¹Abteilung für Biopsychologie, Technische Universität Dresden, Dresden

²Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden

³Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Zusammenfassung

Epidemiologische Studien weisen auf eine Komorbidität des atopischen Ekzems (AE) im Kindesalter und der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) hin. Die zugrunde liegenden Mechanismen der Koexistenz beider Störungen sind bislang unklar. Neuere Befunde der Neuroimmunologie zeigen, dass inflammatorische Zytokine neuronale Funktionen modulieren und über diesen Weg signifikant Kognition und Verhalten beeinflussen können. Im vorliegenden Beitrag werden relevante immuno-neuronale Pathomechanismen aufgezeigt und ihre mögliche Relevanz für die Komorbidität des AE und der ADHS diskutiert.

Schlüsselwörter: atopisches Ekzem, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Komorbidität, Zytokine, Psychoneuroimmunoneurologie

Abstract

Epidemiological studies indicate a comorbidity of atopic eczema (AE) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) during childhood. The underlying mechanisms of this coexistence still remain unclear. New findings of immuno-neurological pathways studies show that inflammatory cytokines modulate neuronal functions and can thereby significantly affect cognition and behavior. This article shows relevant immune-neuronal pathomechanisms and possible impacts on AE and ADHD as comorbidity.

Keywords: atopic eczema, attention deficit hyperactivity syndrome, cytokines, immuno-neurological pathways

Das atopische Ekzem – chronisch (allergische) Entzündung der Haut

Das atopische Ekzem (AE) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung und gilt mit einer Prävalenz von 8-20 % als eine

der häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Kernsymptome des AE sind eine trockene, ekzematöse-entzündliche Haut, Lichenifikation sowie ein starker, häufig quälender Juckreiz. Das

AE gilt als eine multifaktorielle Erkrankung, bei dessen Entstehung und Aufrechterhaltung genetische (Mutation des Filagrins), exogene (Allergene) oder auch psychische (Stress) Faktoren beteiligt sind¹. Neben den genannten Faktoren scheint insbesondere eine Dysfunktion des Immunsystems von pathologischer Relevanz zu sein, die durch eine erhöhte Sekretion von Immunglobulin-E (IgE), eine verstärkte Rekrutierung und Aktivierung von Entzündungszellen (Eosinophilen) sowie durch eine Aktivierung von T-Zellen gekennzeichnet ist. Hierbei ist ein biphasischer Verlauf zu beobachten. Während der akuten Phase (Exazerbation) ist eine Rekrutierung und Aktivierung von T-Helfer (TH) Zellen insbesondere vom Typ 2 (TH2) mit einer vermehrten Ausschüttung von Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-13 (IL-13) und Interleukin-17 (IL-17) zu beobachten. Die Sekretion o. a. Zytokine initiiert und etabliert die allergische Entzündungsreaktion über eine verstärkte Stimulation der IgE-Produktion (IL-4), eine Rekrutierung von Eosinophilen ins entzündliche Gewebe (IL-5), eine Proliferation und Aktivierung von Entzündungszellen (IL-10) sowie der Auslösung von Juckreiz (IL-31). Im Verlauf der Entzündungsreaktion (chronische Phase) wurde hingegen eine zunehmende Stimulation von TH-Zellen vom Typ 1 (TH1) mit einer folgend erhöhten Konzentrationen von Interferon-g (IFN-g), Interleukin-1b (IL-1b), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor-Nekrosefaktor-a (TNF-a) sowie des Thymus und activation-regulated Chemokine (TARC) bei AE-Patienten beobachtet. Die vermehrte Freisetzung dieser Zytokine (insbesondere von IL-4) reaktiviert die Sofortreaktion über

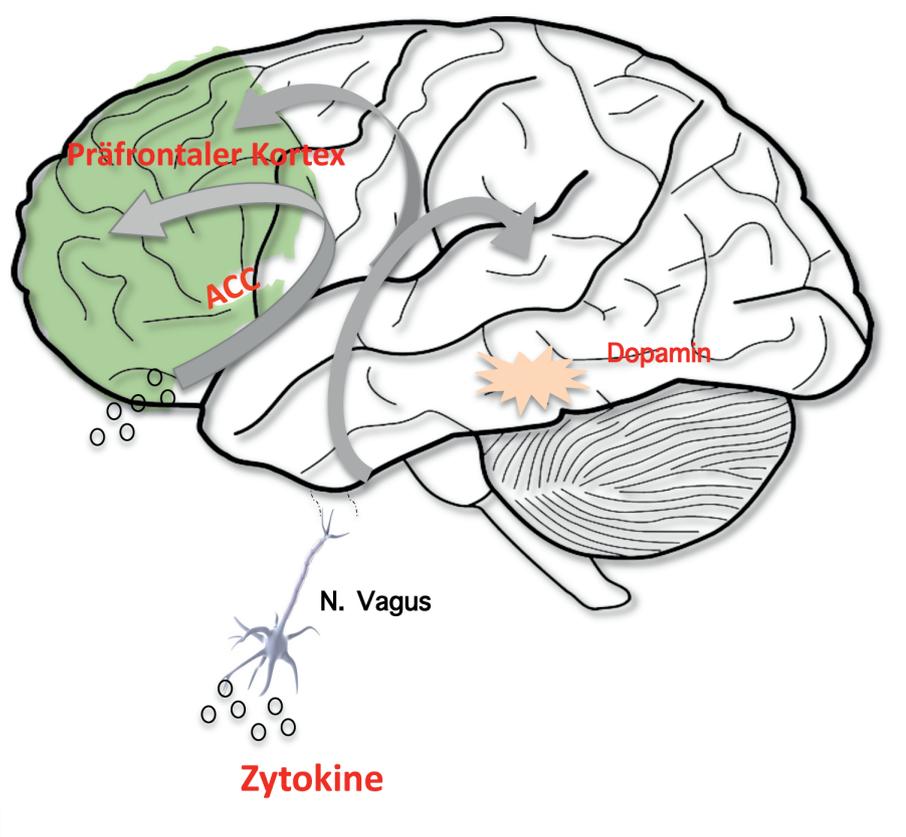


Abb. 1: Patienten mit AE zeigen eine verstärkte und dysfunktionale Zytokinsekretion. Bei Exazerbation des AE (akute Phase) läßt sich eine erhöhte Produktion TH2-spezifischer Zytokine (z. B. IL-4, IL-5, IL-10), im weiteren Verlauf der Entzündungsreaktion (chronische Phase) eine zusätzliche Ausschüttung TH1-typischer Zytokine (IFN-gamma, IL-1, IL-6, IL-12, TNF-alpha) beobachten. Inflammatorische Zytokine können indirekt über eine Stimulation des N.vagus oder direkt an der BHS zentralnervös wirken. Im Gehirn zeigen Zytokine über direkte neuronale Projektionsbahnen sowie über die neurochemische Modulation ADHS-assoziierter Neurotransmittersysteme eine Beeinflussung von ADHS-relevanten Hirnstrukturen (z. B. PFC, ACC) (s. Text).

Abkürzungen: ACC = anteriorer cingulärer Kortex; AE = atopisches Ekzem; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung; BHS = Blut-Hirn-Schranke; IL = Interleukin; PFC = präfrontaler Kortex; TH = T-Helferzellen

eine weitere Stimulierung der IgE-Sekretion und führt zur Persistenz der allergischen Entzündung. TNF-a und IL-5 unterstützen eine dauerhafte Adhäsionsexpression sowie eine Neubildung und längere

Überlebenszeit von Eosinophilen und tragen somit zur Chronifizierung der allergischen Entzündung bei. Die zugrunde liegenden Mechanismen des wiederholt beschriebenen Wechsels von einer TH2-

Dominanz während der akuten zu einer eher TH1-medierten Immunreaktion während der chronischen Phase des AE ist noch unzureichend geklärt, jedoch scheint eine Sekretion des TH1-stimulierenden Zytokins IL-12 durch spezifische dendritische Zellen (inflammatory dendritic epidermal cells; IDEC) maßgeblich beteiligt zu sein².

Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Die ADHS ist eine der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Störungen. Sie ist durch die drei Kernsymptome Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität gekennzeichnet. Bis heute wird die Diagnose der ADHS rein klinisch auf der Grundlage einer ausführlichen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung und Verhaltensbeobachtung gestellt. Sämtliche Versuche einer Diagnostik durch mehr standardisierte Parameter wie etwa einer neuropsychologischen Testung oder einer Identifikation spezifischer Gene sind bisher gescheitert. Weltweit leiden etwa 5 % der Kinder und Jugendlichen an ADHS, wobei Jungen vier bis sechsmal häufiger betroffen sind als Mädchen. Erste Symptome treten in der Regel vor dem sechsten Lebensjahr auf und dauern bei ca. 50-75 % der Patienten bis ins Erwachsenenalter an. Die ADHS führt zu einer starken Beeinträchtigung der psychosozialen Entwicklung und der Lebensqualität nicht nur der Betroffenen, sondern auch deren Angehörigen, da sie überdurchschnittlich häufig z. B. mit familiären Problemen, Leistungsproblemen in der Schule oder im Beruf sowie mit Delinquenz und Drogenkonsum verbunden ist. Die Ursachen bzw. Verstärker der ADHS sind trotz intensiver For-

schungsbemühungen noch nicht vollständig aufgeklärt, was u. a. an der wahrscheinlich sehr heterogenen, multifaktoriellen Ätiologie der Störung liegt. Gut gesichert anhand von Familienuntersuchungen ist, dass genetische Faktoren eine große Rolle spielen. In diesem Zusammenhang wurde deutlich, dass Umweltfaktoren sowie deren Interaktion mit ADHS-Risiko-Genen eine entscheidende Rolle spielen. Die genauen Mechanismen sind aber bis heute unklar, da Ergebnisse aus Gruppenvergleichen oft nicht repliziert werden können. Wiederholt wurden jedoch genetische Abweichungen, die mit Dysfunktionen des Neurotransmitters Dopamin assoziiert sind, berichtet. Weiterhin wurden strukturelle Veränderungen in Regionen der Basalganglien, des präfrontalen Cortex (PFC) und des Kleinhirns dokumentiert. Daneben finden sich zahlreiche, jedoch eher unspezifische Risikofaktoren wie ein geringes Geburtsgewicht, Alkohol- und Nikotinabusus in der Schwangerschaft oder eine erhöhte Bleibelastung durch Trinkwasser bzw. Nahrung. Zusammengefasst wurde ein breites Bündel an ursächlichen und verstärkenden bzw. aufrechterhaltenden Faktoren vom Gen bis zum Alltag der Kinder gefunden, was eine klare Ursache-Wirkung-Beziehung erschwert³.

AE – ein Risikofaktor für die ADHS?

Epidemiologische Studien weisen auf eine Komorbidität des AE und der ADHS hin. Der beobachtete Zusammenhang beider Störung bleibt auch nach Kontrolle unterschiedlicher potentieller Einflussvariablen wie etwas Alter, Geschlecht, Familieneinkommen, mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft, Stillen, Anzahl der Geschwister oder atopischer Familienana-

mnese bestehen, was für eine Unabhängigkeit der Komorbidität von den o. a. Faktoren spricht. Lediglich AE-assoziierte Schlafstörungen zeigen sich als relevante Einflussvariable der Koexistenz von AE und ADHS. Der Zusammenhang von AE und ADHS findet sich auch bei vollständiger Remission des AE nach dem zweiten Lebensjahr. Dies lässt darauf schließen, dass das AE als ein Risikofaktor für die Entwicklung der ADHS zu betrachten ist (und nicht umgekehrt), und insbesondere eine Erkrankung mit AE in früher Kindheit für ein späteres ADHS prädisponiert. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigt, dass eine Erkrankung an AE im Kindesalter das Risiko für eine ADHS zu späterem Zeitpunkt um das 1,5-fache erhöht. Damit wird das Risiko einer Erkrankung mit ADHS zu 10 % durch ein vorangegangenes oder bestehendes AE erklärt^{4,5}.

In Anbetracht der Tatsache, dass das AE eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Kindesalters ist, die ADHS hingegen eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters darstellt, ist eine Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen der Komorbidität beider Störungen von äußerstem Interesse. Das Wissen um mögliche gemeinsame ätio-pathologische Faktoren könnte das Verständnis beider Erkrankungen vertiefen und zu effektiven und insbesondere verbesserten präventiven Therapien führen.

Zytokine – Botenstoffe immuno-neurologischer Kommunikation

Wie bereits zuvor beschrieben ist das AE durch eine chronisch-allergische Entzündungsreaktion charakterisiert. Forschungsergebnisse der Neuroimmunologie

weisen jedoch darauf hin, dass (allergische) Entzündungsreaktionen zentralnervöse Prozesse modulieren und signifikante Veränderungen von Verhalten, Kognitionen und Emotionen induzieren können⁶. So konnten bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) spezifische Veränderungen der Aktivität sowohl im präfrontalen Kortex (PFC) als auch im anterioren cingulären Kortex (ACC) gezeigt werden. Der PFC und der ACC gelten als zentrale neuronale Korrelate exekutiver Funktionen und steuern wichtige kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit, Impulskontrolle, zielgerichtete Handlungssteuerung sowie die Beobachtung von Handlungsergebnissen und Selbstkorrektur. Die zugrunde liegenden Mechanismen einer Beeinflussung der neuronalen Aktivität im Netzwerk von ACC und PFC während einer allergischen Reaktion sind noch nicht vollständig verstanden, jedoch werden die im Rahmen der allergischen Entzündung freigesetzten Zytokine als die wahrscheinlichsten Mediatoren postuliert. Eine wachsende Zahl an Forschungsarbeiten zeigt, dass die periphere Ausschüttung von Zytokinen über verschiedene Wege zentralnervöse Prozesse beeinflusst. Zytokine können (a) aktiv oder (b) mittels spezifischer Transportmoleküle die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren und direkt auf die neuronale Zielzelle wirken oder (c) indirekt eine Signalübertragung bewirken, indem sie eine zentralnervöse Zytokinsekretion durch Zellen der BHS (z. B. Endothelzellen) oder durch Mikrogliazellen bewirken⁷. Alternativ wird eine Beeinflussung zentralnervöser Strukturen durch Zytokine über eine Stimulation des N. vagus postu-

liert. Nach Aktivierung des N. vagus und Verschaltung im Nucleus tractus solitarius (NTS) erreichen die neuroimmunologischen Afferenzen den paraventriculären Kern (PVN), den zentralen Kern der Amygdala, die Insula sowie den ACC und den PFC. Insbesondere der PFC, der ACC und die Insula zeigen sich hierbei hochsensitiv für periphere immunologische Veränderungen. So dokumentieren Studien unter Verwendung von funktioneller MRT, dass ein Anstieg von TNF- α , IFN- γ oder IL-6 mit einer Änderung der Aktivität im ACC einhergeht. Andere Autoren berichten eine Assoziation zwischen der Anzahl von TH-Zellen und Eosinophilen und der neuronalen Aktivität im orbitofrontalen Kortex der Insula, der funktional mit dem PFC eng verbunden ist. Diese Befunde legen nahe, dass inflammatorische Zytokine direkt Einfluss auf für Kognition und Aufmerksamkeit relevante neuronale Strukturen nehmen können und so zu typischen Symptomen der ADHS führen oder diese zumindest verstärken können^{8,9}.

Neben der Modulation ADHS-relevanter neuronaler Strukturen wurden Effekte verschiedener Zytokine auf den Metabolismus ADHS-relevanter Neurotransmitter wie Dopamin und Noradrenalin aufgezeigt. Im Tiermodell führt beispielsweise die Gabe der Zytokine IL-1, IL-2, IL-6, INF- γ und TNF- α zu einer erhöhten Metabolisierung von Dopamin sowie einer verstärkten Aktivität des Dopamintransporters, was zu einer verminderten Verfügbarkeit dieses Neurotransmitters in den betroffenen ADHS-assozierten Hirnregionen führt. Veränderungen im dopaminergen System wie etwa eine verstärkte Aktivierung des Dopamintransporters wurde auch bei ADHS-Patienten beschrieben. Einer umge-

kehrten U-Funktion folgend, bewirken Abweichungen von (optimalen) mittleren Dopaminspiegeln weiterhin Beeinträchtigungen der Funktionsweise von ACC und PFC¹⁰.

Auf Grundlage dieser Daten könnte postuliert werden, dass eine erhöhte Sekretion von inflammatorischen Zytokinen im Verlauf des kindlichen AE ADHS-relevante neuronale Strukturen und Regelkreise, etwa im PFC oder im ACC moduliert und über eine dauerhafte neuronale Programmierung zu einem erhöhten Risiko einer ADHS im späteren Lebensalter führt. Eine langfristige Programmierung neuronaler Netzwerke durch inflammatorische Zytokine wäre hierbei insbesondere in früher Kindheit, einer für die Hirnreifung sensiblen Phase, von Relevanz. Letztere Annahme könnte durch die Beobachtung, dass insbesondere eine Erkrankung mit einem AE vor dem 2. Lebensjahr mit einem erhöhten ADHS-Risiko assoziiert ist, gestützt werden.

Das hier beschriebene pathophysiologische Modell ist in Abb. 1 nochmals zusammengefasst. Dieses Modell ist, wenn auch von tierexperimentellen Daten sowie Humanstudien abgeleitet, bislang spekulativ und in zukünftiger Forschung zu prüfen. Ziel dieser Forschungsbemühungen sollte es sein zu klären, (1) inwieweit allergisch-entzündliche Prozesse im Verlauf des AE zu klinischen (und subklinischen) Symptomen der ADHS führen, (2) ob AE-spezifische Zytokine über eine Beeinflussung ADHS-relevanter Strukturen wie etwa dem PFC diese Symptome bewirken können und (3) welche therapeutischen Maßnahmen eine möglicherweise pathologische immuno-neurologische Interaktion unterbinden können.

Literatur

1. Madhok V, Futamura KS, Barbarot T, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40:238-242.
2. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2014; 47:193-218.
3. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 2007; 32:631-642.
4. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA* 2009; 301:724-726.
5. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy* 2010; 65:1506-1524.
6. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130:226-238.
7. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6:18-22.
8. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. *Brain, Behav, Immun* 2010; 24:1223-1228.
9. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinol* 2013; 38:12-23.
10. Miller AH, Haroon E, Raison CI, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 2013; 30:297-306.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Angelika Buske-Kirschbaum
Abt. für Biopsychologie
TU Dresden
01062 Dresden
E-mail: buske@biopsych.tu-dresden.de