

**Zusammenfassung**

Der Zusammenhang zwischen Haut und Seele hat in der Forschung in den letzten Jahren einen entscheidenden Wandel erfahren: aus einer beschreibenden und psychosomatischen Sicht entwickelten sich ein moderner Forschungszweig, die Psychoneuroimmunologie. Auf der Basis einer gemeinsamen „Sprache“ erfolgt ein bidirektionaler Informationsaustausch zwischen Gehirn und Peripherie. Ermöglicht wird dieser durch die bislang noch unvollständig charakterisierten lokalen neuroendokrinen Systeme, zu denen u. a. das extraneuronale cholinerge System, die antidrome Antwort oder lokal in Haarfollikeln vorhandene Komponenten der HPA-Achse gehören. Am Beispiel psychosomatisch relevanter Hauterkrankungen wird das Konzept einer neuroendokrin balancierten Immunmodulation entwickelt in dem die Haut-Gehirn Interaktion eine besondere Rolle spielt und ein Ausblick auf interessante Forschungsansätze gegeben.

**Abstract**

In recent years the scientific viewpoint on the relationship between skin and soul has transformed from a phenomenological and psychosomatic factor to a modern research branch, the psychoneuroimmunology. On the basis of a common “language” brain and peripheral organs exchange information bidirectionally. This is made possible by hitherto incompletely characterized local neuroendocrine systems, among which the extraneuronal cholinergic system, the antidromic response or components of the HPA-axis present in hair follicles play crucial parts. Taking psychosomatically relevant skin disorders as examples, we develop the concept of a neuroendocrine balanced immune-modulation in which skin-brain interaction plays a major role for future research projects.

**Einleitung**

Die weit verbreitete Redewendung „Die Haut ist ein Spiegel der Seele“ hat ihren Ursprung bereits in der Antike. Sie bezieht sich in erster Linie darauf, dass die Haut einen wichtigen Vermittlungsfaktor zwischen Emotionen und Umwelt darstellt und sich z. B. in Form der Schamesröte oder der feuchten Hände als Zeichen der Aufregung zeigt. Durch sichtbare - vor allem entstehende - Hautveränderungen, die zumindest heimliche Verunsicherung, wenn nicht gar Ekel auslösen, leidet naturgemäß das Selbstwertgefühl, denn Körperbild und Haut stehen in engem

Zusammenhang. Die Folge sind Minderwertigkeitskomplexe, Kontaktängste, Isolationsgefahr und ein Teufelskreis, der sich ständig selber anheizt [1,2]. Tatsächlich stehen Hautkrankheiten in unserer Gesellschaft mit einigen seelischen Störungen (z. B. Schizophrenie und Suchtkrankheiten) an erster Stelle in der negativen Bewertung durch die Allgemeinheit. „Kranke Haut“ provoziert am häufigsten die Furcht vor Ansteckung und damit Antipathie, Ablehnung, Widerwille oder gar Ekel. Aber auf welcher Grundlage steht die Beziehung zwischen Haut und Seele bzw. zwischen Haut und Psyche? Noch vor 30 Jahren wurden Forscher, die sich mit diesen Fragen beschäftigten von der überwie-

**Institutsangaben**

Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

**Korrespondenzadresse**

Priv.-Doz. Dr. med. Hjalmar Kurzen · Universitätsklinikum Mannheim · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie · Theodor-Kutzer-Ufer 1–3 · 68135 Mannheim · E-mail: Hjalmar.Kurzen@haut.ma.uni-heidelberg.de

**Bibliografie**

Akt Dermatol 2005; 31: 431–439 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-861440 · ISSN 0340-2541

genden Mehrheit der wissenschaftlichen Gemeinde belächelt. Diese Geisteshaltung geht unter anderem auf René Descartes (1596–1650) zurück, den „Vater der modernen Philosophie“ (→„cogito ergo sum“) der unsere Welt und unseren Körper systematisch und logisch erklären wollte. Er formulierte das dualistische Modell vom Körper des Menschen als Maschine und von seinem Geist oder seiner Seele als deren Funktion. Insbesondere trennte er das rationale Bewusstsein von den Emotionen. Seiner Vorstellung nach begegneten sich Geist und Körper lediglich in der Hypophyse, der Hirnanhangsdrüse. Es galt als gesichert, dass Gehirn und Psyche auf der einen Seite und Körper und Immunsystem auf der anderen Seite sich nicht direkt beeinflussen können. Die Haut als Spiegel der Seele galt als Fiktion [3, 4].

### Psychosomatische Sicht von Hauterkrankungen

Für welche Hauterkrankungen ist eine Beeinflussung durch die Psyche bekannt? Aus psychosomatischer Sicht, können Hauterkrankungen in drei Gruppen eingeteilt werden. Zum einen die Hauterkrankungen, von denen angenommen wird, dass psychosomatische Aspekte eine Rolle spielen (Tab. 1). Dies sind z. B. die atopische Dermatitis, Psoriasis vulgaris, Akne vulgaris, periorale Dermatitis und Rosazea, Urtikaria, bestimmte Alopezien, Pruritus sine materia und weitere. Daneben gibt es Hauterkrankungen, die auf ein psychiatrisches Leiden zurückgehen, wie z. B. Wahnsynndrome und Artefakterkrankungen. Als dritte Gruppe die Erkrankungen, die nicht auf seelische oder psychosomatische Ursachen zurückgehen, aber Teil des bereits beschriebenen Teufelskreises sind, die Empfinden und den Gemütszustand der Patienten beeinträchtigen, wie z. B. Tumorerkrankungen oder Infektionserkrankungen [5, 6].

Für Dermatologen ist die erste Gruppe von Erkrankungen die wichtigste, da es sich hierbei um die so genannten „Kernerkrankungen“ der Dermatologie handelt, die ja alle gemeinsam haben, dass ihre Ursachen nur in Ansätzen geklärt sind und psychische Einflussfaktoren vermutet werden. Von diesen psychischen Faktoren wird insbesondere Stress in unterschiedlichen Umfragen immer wieder als entscheidender zumindest verschlimmernder Faktor genannt. Diese Vermutung ist natürlich kein Beweis und dieser ist allein schon deshalb schwer, weil Stress eine subjektive Größe ist, die sich nur unzureichend experimentell nachstellen lässt und auch in Erhebungen uneinheitlich erfasst wird (Tab. 2).

### Stressforschung: Von der Psychosomatik zur Psychoneuroimmunologie

Meilensteine der Stressforschung wurden bereits durch Cannon 1915 sowie in der 30er-Jahren durch Adolf Mayer und Helen Flanders Dunbar gesetzt, die Erkrankungen zum ersten Mal als Ergebnis einer komplexen Kombination von biologischen und psychischen Faktoren ansahen und dies in einem „life chart“ darzustellen versuchten. Häufig hat man sich auch auf Extremsituationen, so genannte „Life events“ konzentriert, die mit ziemlich großer Sicherheit Stress auslösen, wie z. B. der Tod eines Ehepartners oder nahe Verwandten, Naturkatastrophen, Vergewaltigungen, Überfälle, Unfälle. Es gab auch andere Schulen, die bestimmte Persönlichkeiten mit bestimmten Erkrankungen wie z. B. der

Tab. 1 Psychosomatische Sicht von Hauterkrankungen

<i>1. Hauterkrankungen, von denen angenommen wird, dass psychosomatische Aspekte eine Rolle spielen.</i>	<i>2. Hauterkrankungen, die auf ein psychiatrisches Leiden zurückgehen</i>	<i>3. Erkrankungen, die nicht auf seelische oder psychosomatische Ursachen zurückgehen, aber Auswirkungen auf die Psyche haben</i>
atopische Dermatitis	Wahnsynndrome	Tumorerkrankungen
Psoriasis vulgaris	Artefakterkrankungen	Infektionskrankheiten
Akne vulgaris		
periorale Dermatitis und Rosazea		
Urtikaria		
Pruritus sine materia		
Alopezien		

Tab. 2 Methoden der Stresserfassung, nach [37]

retrospektive Interviews
Life events
experimentelle Stressreaktionen
Zeitreihenanalysen
Psychotherapieevaluationsstudien

Colitis ulcerosa oder dem Bluthochdruck in Verbindung brachten. Thomas Holmes versuchte in den 50er-Jahren psychosoziale Einflussfaktoren bei der Entwicklung und dem Verlauf der Tuberkulose zu identifizieren. Der wesentliche Verdienst dieser Untersuchungen war es, den Patienten als Ganzes wieder in den Mittelpunkt des Interesses zu rücken. Zugrunde lag die Beobachtung, dass Tuberkulosekranke oft aus gesellschaftlichen Randgruppen stammten und seiner Meinung nach schweren psychosozialen Stressfaktoren ausgesetzt waren [7–9].

In etwa zur gleichen Zeit wurde durch Hans Selye die Messung von Kortikoiden im Urin oder Speichel mit dem Ausmaß an Depression, Ängstlichkeit oder anderen Stressfaktoren korreliert. Er führte Experimente durch, die das Verhalten des Organismus unter langanhaltendem Stress untersuchen sollten. Dazu wurden Ratten physischem Stress (extreme Hitze, Lärm, Schmerz) ausgesetzt. Dabei fanden sich v. a. Veränderungen im Hormonsystem, aber auch Magengeschwüre, eine Vergrößerung der Nebenniere sowie eine Verkleinerung von Thymus und Lymphknoten. Trotz Selyes Versuche bestand das wesentliche ungelöste Problem dieser Periode bei der Übertragung auf wirkliche Erkrankungen jedoch darin, dass man nicht nachweisen konnte was zuerst da war, die Stressfaktoren oder die Erkrankungen, also ein klassisches Henne/Ei-Problem [6]. Erst Entdeckungen gegen Ende der siebziger und Anfang der achtziger Jahre leiteten einen Paradigmenwechsel ein. Erstmals konnte eine wechselseitige Beeinflussung von Psyche und Körper auf molekularer Ebene nachgewiesen werden. Dies verursachte einen regelrechten Boom des Forschungszweiges der sich seitdem Psychoneuroimmunologie nennt [10]. Eine wesentliche Hilfe hierbei waren neue Methoden der Stresserfassung und der Messung von Immunantworten, die es erlaubten, die beobachteten Phänomene zu quantifizieren.

Aus der Flut der Möglichkeiten, die in den vergangenen Jahren entwickelt wurden, sollen einige Tests beispielhaft herausgegriffen werden, da diese immer wieder in unterschiedlichen Studien auftauchen (Tab. 3). Neben der sehr unspezifischen Messung der peripheren Leukozytenzahl im Blut wird heute die *In-vitro*-Proliferationsfähigkeit von Immunzellen nach unspezifischer Stimulation mit Substanzen wie Phythämagglutinin, Concanavalin oder Pokeweed-Mitogen als Vergleichsmaß der zellulären Immunlage herangezogen. Gleiches gilt für die Fähigkeit von besonderen Lymphozyten, den sog. „Natural killer cells“, Virus-infizierte oder bösartige Zellen zu zerstören. Als Maß für das humorale Immunsystem gilt der Verlauf von Antikörpertitern z.B. nach Impfungen oder der Antikörpertiter gegen virale Antigene die lebenslang im Körper persistieren können, wie z.B. Herpesviren. Mit diesen 4 Variablen bekommt man einen ungefähren Überblick über die Lage des Immunsystems bei unterschiedlichen Patienten [10].

Mit den beschriebenen Methoden kann man versuchen den Einfluss von Stress auf das Immunsystem zu erfassen. Bei solchen Untersuchungen zeigte sich z.B. dass sich die Vermehrungsfähigkeit nicht aber die absolute Zahl von Immunzellen unmittelbar nach einem „Life event“ signifikant vermindert, um nach ca. 4 Monaten wieder zum Ausgangswert zurückzukehren. Noch deutlicher werden die Unterschiede, wenn man die Personen vergleicht, die nach einem einschneidenden Ereignis eine ausgeprägte Depression entwickeln, im Vergleich mit solchen, die „nur“ trauern. Hier zeigen sich sowohl was die Teilungsfähigkeit der Lymphozyten, die Aktivität der NK-Zellen und die Immunoglobulintiter angeht, signifikante Unterschiede. Es kommt also offenbar nicht nur darauf an, dass ein einschneidendes Ereignis eintritt welches uns unter Stress setzt, sondern auch darauf, wie wir darauf reagieren, auf das so genannte „coping“. Nur derjenige, der in eine „major Depression“ fällt weist Zeichen einer signifikanten Immunsuppression auf. Ebengenaue diese Variabilität macht die experimentelle Erfassung von Stressoren und deren Zusammenhang mit unterschiedlichen Erkrankungen so schwierig. Die Relevanz dieser Immunsuppression kann am Beispiel Stress und bakterielle Infektion aufgezeigt werden: sowohl retrospektiv als auch prospektiv durchgeführte Studien haben gezeigt, dass z.B. die Tuberkulose sich dann verschlechtert wenn einschneidende Lebensereignisse, die „life events“ eintreten oder die Patienten stark gestresst sind. Ähnliches gilt für bakterielle Pneumonien, Streptokokken-Pharyngitis oder sogar die banale Erkältung sowie genitale Herpes-Infektionen [11].

### Biologische Substrate der Geist-Körper-Beziehung

#### Nervensystem

Da die Erforschung des Zusammenhanges zwischen Psyche und Körper im Wesentlichen durch die Stressforschung vorangetrieben wurde, ist es sinnvoll sich zunächst an diesen Erkenntnissen zu orientieren und die anatomischen und physiologischen Grundlagen für Stressreaktionen zu analysieren. Generell kann man das Nervensystem (NS) in ein zentrales NS (ZNS), ein peripheres NS (PNS) und ein vegetatives NS (VNS) einteilen. Wesentliche Komponenten der Stressreaktion sind im ZNS der Hypothalamus und die Hypophyse. Vereinfacht gesagt verarbeitet der Hypothalamus Sinneseindrücke und Emotionen bzw. Signale

Tab. 3 Messen von Immunantworten

Leukozytenzahl
Proliferationstests
NK-Zell-Aktivität
Antikörpertiter-Verlauf

aus den afferenten Nerven und steuert die notwendigen körperlichen Antworten über efferente Nerven, die z.B. Muskelgruppen aktivieren, die für eine notwendige Fluchtreaktion bei Auftreten von Gefahr notwendig sind.

Das VNS besteht aus den drei Komponenten Sympathikus, Parasympathikus und enterisches NS. Über das sympathische Nervensystem als aktivierendes System, wird Energie freigesetzt und der Körper auf Handlungen und kurzfristige Höchstleistungen vorbereitet. Das parasympathische Nervensystem ist ein wiederherstellendes System, das den Körper zurück in den Normalzustand versetzt und der Ruhe, Erholung und Schaffung neuer Energien dient. Das enterische NS steuert die Aktivierung der Bauchorgane [12] (Tab. 4).

Im Gegensatz zum sympathischen Nervensystem reagiert das parasympathische Nervensystem nicht als Ganzes, sondern aktiviert nur diejenigen Funktionen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt notwendig sind. Ein Teil der parasympathischen Nervenfasern läuft im Nervus vagus mit, so dass man vereinfachend auch von vagotoner Aktivierung spricht. Der Sympathikus führt primär über das Nebennierenmark zu einer Ausschüttung von Katecholaminen. Dies sind in etwa zu 80% Adrenalin und zu 20% Noradrenalin. Diese dienen als Stoffwechelshelfer zur schnellen Brennstoffbereitstellung. In der Haut sind im Wesentlichen die tiefer gelegenen Gefäße parasympathisch versorgt, während die höher gelegenen Gefäße der mittleren und oberen Dermis nur durch den Sympathikus versorgt werden. Der Sympathikus versorgt zudem die Schweißdrüsen [13]. Das zweite biologische Substrat des Stress-Systems besteht im Wesentlichen aus dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System oder auch HPA-Achse: das Corticotropin-Releasing-Hormon wird im Hypothalamus gebildet und versorgt über die Hypophyse die Nebenniere mit ACTH. In der Nebennierenrinde werden bei länger anhaltendem Stress durch Ausschüttungen von Kortikoiden langfristige Hormonumstellungen vorgenommen. Kortisol unterbindet die weitere Freisetzung von CRH wodurch sich der Regelkreis schließt. Dieser Regelkreis kann durch Zytokine, die bei Entzündungen oder Infektionen freigesetzt werden wie z.B. Interleukin 1 und 6 sowie der Tumor-Nekrose-Faktor, in ähnlichem Ausmaß wie durch Stress gestört werden [14].

#### Stress-Antwort

Will man den Einfluss der Stress-Antwort auf Haut und entzündliche Dermatosen untersuchen, muss man zunächst einmal deren Dynamik berücksichtigen. Die Stressantwort verläuft in der Regel in 2 Phasen die unterschiedliche Aktivierungszustände brauchen. Zusätzlich handelt es sich um ein balanciertes System, in dem jeder „Spieler“ auch einen Gegenspieler hat. Im Gegensatz zur HPA-Achse führt das VNS zu einer Aktivierung des Im-

munsystems. Klassischerweise ging man davon aus, dass dies im Wesentlichen über die sympathischen Fasern, die die lymphatischen Organe innervieren, vermittelt wird. Durch Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin kommt es, vermittelt über  $\beta$ -Rezeptoren auf den Immunzellen zu einer Aktivitätssteigerung. Tatsächlich kommt es in einer akuten Stresssituation wie z.B. kurz nach einem Fallschirmsprung zu einer Steigerung der „Natural-Killer-Cell-Aktivität“, die durch Gabe von beta-Blockern verhindert werden kann. Hält der Stress jedoch länger an, so kommt es durch Aktivierung der HPA-Achse und der damit verbundenen Kortisol-Ausschüttung im Verlauf zu einem Abfall der NK-Cell-Aktivität unter den Ausgangswert. Eine weitere Art, wie der Körper auf Reize reagieren kann, ist über das periphere NS. Am anschaulichsten ist dies beim Schmerzreiz. Das Schmerzsignal wird über afferente Nervenfasern in das Rückenmark und ZNS geleitet und führt über einen Reflexbogen dazu dass z.B. die Hand aus der Kerzenflamme herausgezogen wird. Zusätzlich wird der Schmerz im ZNS wahrgenommen. Des Weiteren können sensorische Nerven, z.B. nach Verletzungen über eine so genannte antidrome Antwort, in der Haut entzündungsmodulierende Neurotransmitter freisetzen und so z.B. die Aktivität von Mastzellen beeinflussen, die sich häufig in unmittelbarer Umgebung von freien Nervenendigungen befinden. Hierdurch ist ein direkter Einfluss z.B. auf unterschiedliche Entzündungsprozesse möglich [10]. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass zumindest im Tiermodell die Zahl der Nerven-Mastzellverbindungen in entzündeter Haut durch Stress stark vermehrt wird [15].

Neben den klassischen Neuropeptiden wie  $\alpha$ -MSH oder Substanz P können auch fast alle anderen bekannten Neurotransmitter bzw. zumindest deren Rezeptoren in peripheren Organen, darunter auch der Haut, gebildet werden. Auf der anderen Seite können z.B. Zytokine auch auf humoralem Weg in das ZNS gelangen und dort an spezifische Rezeptoren auf Nervenzellen binden [16]. Man könnte also sagen, das Gehirn und die Körperzellen kommunizieren über eine „gemeinsame Sprache“. Diese „gemeinsame Sprache“ ist hochkomplex zusammengesetzt und enthält neben Zytokinen und Neuropeptiden auch die große Familie der Hormone. Eine wesentliche Erkenntnis der neuroendokrino-logischen Forschung der letzten Jahre ist, dass es neben den klassischen „großen“ Hormonsystemen im Körper auch ortsständige Gewebshormonsysteme gibt. Als Beispiel seien hier die Geschlechtshormone, Vitamin D und auch das Renin-Angiotensin-System genannt [17–20]. Im Haarfollikel sind z.B. die Hormone der HPA-Achse (CRH,  $\alpha$ -MSH, ACTH und Steroide) mit zugehörigen Rezeptoren vorhanden und funktionell aktiv [21]. Acetylcholin und die Katecholamine sind als klassische Neurotransmitter ebenfalls ortständig in extraneuronalen cholinergen und adrenergen Systemen in peripheren Geweben vorhanden. Keratinozyten, aber auch viele andere in der Haut vorkommende Zellen produzieren sowohl Acetylcholin, als auch seine nikotinischen und muskarinischen Rezeptoren. Erst kürzlich konnten wir das gesamte extraneuronale cholinerge System der Haut charakterisieren und hierbei eine hochkomplexe, differenzierungsspezifische Zusammensetzung der ACh-R in der Epidermis und deren Adnexen aufzeigen [22]. Dass diese Rezeptoren nicht einfach nur da sind, sondern grundsätzliche Funktionen dieser Zellen, also Vermehrung, Ausreifung oder die Reaktion auf externe Reize kontrollieren, untersuchen wir zurzeit mit einem *In-vitro*-Haut-

Tab. 4 Aufteilung des Nervensystems [12]

		Haupt-transmitter		Zielorgane
	ZNS	Hypothalamus Hypophyse	CRH ACTH	Hypophyse Nebenniere
Nerven-system	PNS	afferente Nerven efferente Nerven	ACh ACh	ZNS periphere Organe
	VNS	Sympathikus Parasympathikus	NA ACh	alle Organe innere Organe, Gefäße
		enterisches NS	ACh	Magen-Darm-Trakt

Äquivalent. Gibt man bei der Aufzucht dieser Haut Substanzen dazu, die alle ACh-R blockieren, wird kein funktionstüchtiges Epithel ausgebildet. Wird nur ein Schenkel des cholinergen Systems blockiert, also nur die muskarinischen oder nikotinischen Rezeptoren, ist der reifungshemmende Effekt weniger ausgeprägt. Stattdessen verlieren die Keratinozyten den Zusammenhalt durch den Verlust von Zelladhäsionsmolekülen [23]. Ähnliche funktionelle Untersuchungen sind bereits für das extraneuronale adrenerge System in Teilen durchgeführt worden, wenngleich eine systematische Untersuchung noch aussteht [24].

Jeder Organismus ist untrennbar mit seiner Umwelt verbunden und muss in der Lage sein auf von außen eintreffende Sinnesreize, z. B. Schmerz, adäquat zu reagieren. Mithilfe der „gemeinsamen Sprache“ werden laufend Informationen ausgetauscht über die jeweiligen Funktionszustände und damit auch über mögliche Fehlfunktionen im Rahmen von Erkrankungen und Entzündungsreaktionen. Der Zusammenhang zwischen Nervensystem und damit der Psyche und dem Körper stellt sich also sehr viel direkter dar, als früher vermutet wurde. Die Vielzahl an Ähnlichkeiten in Bezug auf die Ausstattung mit Neurotransmittern ist natürlich nicht zufällig sondern leitet sich aus der Entwicklungsgeschichte her. Sowohl Haut als auch Nervensystem sind ja neuroektodermalen Ursprungs, d. h. sie entstehen aus dem gleichen Keimblatt. Dies wird auf eindrucksvolle Weise dadurch untermauert, dass kürzlich aus Haarfollikeln pluripotente Stammzellen isoliert werden konnten, die sich nach Injektion in das Gehirn zu Astrozyten ausdifferenzieren. Aus diesem Grund kann man die Haut auch als Extension des Nervensystems ansehen oder bildlich gesprochen als die äußerste Hülle des Gehirns [25].

**Neuroimmunmodulation**

Wie kann man nun diesen engen Zusammenhang zwischen Nervensystem und Haut und Entzündung anschaulich machen und für welche Erkrankungen spielt das eine Rolle? Den anfangs erwähnten Erkrankungen, für die aus psychosomatischer Sicht ein Zusammenhang zwischen Psyche und Erkrankung besteht ist gemeinsam, dass es sich um entzündliche Erkrankungen handelt, bei denen offenbar das Immunsystem durch psychische Einflüsse daran gehindert wird, ein gestörtes Gleichgewicht, sei es durch Infektion, Reize oder Verletzung hervorgerufen, wieder herzustellen. Bei der nun auftretenden Entzündungsreaktion setzt der Organismus eine komplexe Kaskade von Zytokinen frei: Nach der Zytokintheorie der Krankheitsentstehung ist die exzessive Produktion von Zytokinen verantwortlich für die Entstehung



oder Manifestation von Erkrankungen. In der ersten Phase sind dies typischerweise TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\alpha$  und HMGB1 und andere, die vor allem durch aktivierte Makrophagen und Lymphozyten, freigesetzt werden. Diese werden dann in Folge refraktär gegenüber weiteren Stimuli. Diese Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wird durch Katecholaminfreisetzung aus den sympathischen Fasern gefördert. Die antientzündliche Gegenregulation erfolgt zum einen über antientzündliche Zytokine wie z. B. IL-4, IL-10 oder TGF-beta und durch Aktivierung der HPA-Achse. Die freigesetzten Glukokortikoide hemmen die weitere Freisetzung von TNF- $\alpha$  und anderen Zytokinen im Sinne eines Feedback-Mechanismus. In der Peripherie ist das VNS über den „Entzündungs-Reflex“ lokal an der Regulation des Entzündungsgeschehens beteiligt. Eine entscheidende Rolle kommt hierbei der so genannten cholinergen Entzündungsmodulation zu. Sie wird auch als das fehlende Glied, das „missing link“ der Neuroimmunmodulation bezeichnet [26], weil dieser Teil der Entzündungsregulation bislang unbeachtet geblieben war. Über den Nervus vagus findet sowohl afferente als auch efferente „Informationsübertragung“ vom Ort des Entzündungsgeschehens zum ZNS statt, wobei der Nervus vagus die großen inneren Filterorgane des retikuloendothelialen Systems (Leber, Milz, Lymphknoten) innerviert und lokale mikrobielle Invasion entdecken kann. Sein sensorischer Input wird auch als „6. Sinn“ bezeichnet. Eine Vagotomie führt denn auch zu einer signifikanten Prognoseverschlechterung bei Sepsis und blockiert im Tierexperiment die Fieberentwicklung nach intraperitonealer Applikation von IL-1 oder Endotoxin. Auf der anderen Seite kann über Vagusstimulation die TNF- $\alpha$ -Produktion in Leber, Milz und Herz gehemmt werden, die z. B. nach Ischämie, Endotoxinämie, Schock oder anderen Zuständen, die mit exzessiv erhöhter Zytokinproduktion einhergehen, entsteht. Zahlreiche Daten sprechen für eine potente immunmodulierende Wirkung auch von ACh. Vermittelt über  $\alpha 7$  nACh-R kann z. B. die Endotoxin induzierte Produktion von TNF- $\alpha$  und anderen proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 oder IL-6 in Makrophagen gehemmt werden. Nikotin inhibiert als Agonist an den nikotinischen Rezeptoren die IL-2- und TNF- $\alpha$ -Freisetzung aus Lymphozyten in ähnlichem Ausmaß wie Prednisolon und führt nach transdermaler Applikation zu einer signifikanten Hemmung akuter entzündlicher Reaktionen wie z. B. beim Na-Laurylsulfat induzierten Kontaktekzem oder dem UVB induzierten Sonnenbrand [27, 28]. Da die bis zu 18 nikotinischen und muskarinischen Rezeptorenuntereinheiten ein ungeheuer komplexes Regelsystem darstellen über das ACh als natürlicher Ligand seine Wirkungen ausüben kann, kann man sich vorstellen, dass eine Vielzahl von Regulationsmechanismen vorhanden sein können, die wir bislang nur in Ansätzen verstehen.

Es scheint also auf der Ebene der Entzündungsmodulation einen ähnlichen Antagonismus zwischen dem Sympathikus und dem Parasympathikus zu geben wie in Bezug auf verschiedene Kreislaufparameter (z. B. Herzfrequenz), wobei dies noch nicht für alle bekannten Wirkungen von adrenergen Agonisten gezeigt werden konnte. So reguliert Noradrenalin (NA) die Antigenpräsentation von Langerhanszellen und über gemeinsame Signalwege mit IL-12 die Entwicklung naiver CD4+T-Zellen zu solchen des TH-1-Typs die Interferon- $\gamma$  sezernieren [29] was auf einen Einfluss des Sympathikus auf den Verlauf der Psoriasis, als typische TH1 dominierte Erkrankung schließen lassen kann [30]. Über die systemische Stimulation von  $\beta 2$ -AD-R kann NA die Endotoxin-

induzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in das Blut, wie TNF- $\alpha$ , IL1, IL12 und IFN-gamma, hemmen, während die Ausschüttung von IL6 und IL10 ansteigt. NA kann auf diese Weise eine potente antientzündliche Wirkung entfalten. Auf der anderen Seite kann NA aber auch über die Stimulation von  $\alpha 2$ -AD-R die Endotoxin-induzierte Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  unterstützen [31, 32]. Der Einfluss von ACh in diesem System ist noch unbekannt.

Auch andere Neuromediatoren haben modulierende Effekte auf Entzündungsvorgänge, von denen nur einige beispielhaft aufgeführt seien. Substanz P, sonst der typische Induktor von Juckreiz, trägt zur T-Zell-Proliferation bei, die durch dendritische Zellen induziert wird [33]. Außerdem unterstützt Substanz P ähnlich wie Noradrenalin die TNF- $\alpha$ - und IL-1-Freisetzung in der frühen Phase einer entzündlichen Reaktion, wirkt also eher entzündungsfördernd.  $\alpha$ -MSH ist eines der am besten untersuchten Neuropeptide. So konnte ein entzündungshemmender Einfluss sowohl auf sog. „Effektor-T-Zellen“ als auch auf Makrophagen und Neutrophile gezeigt werden [34].

Zusammengefasst gibt es mehrere überlappende Ebenen der Neuroimmunmodulation die entscheidend an der Stressantwort beteiligt sein können: neben dem VNS mit seinen Komponenten Sympathikus/ENAS und Parasympathikus/ENCS und der HPA-Achse, sind dies lokal im Rahmen der „antidromen Antwort“ freigesetzte Neuromediatoren. Diese Ebenen kann man zu dem vereinfachten Konzept einer neuroendokrin balancierten Immunmodulation (NEBIM) zusammenfassen (Abb. 1).

In diesem Konzept fördert Sympathikusaktivierung z. B. durch Stress die Entzündung, während Entspannung oder Parasympathikus-Aktivierung Entzündung hemmt. Hinzu kommen, zumindest als Ziele, möglicherweise auch als aktive Teilnehmer, die extraneuronalen adrenergen und cholinergen Systeme. Es ist hierbei jedoch noch weitgehend unklar, welche genaue Rolle auf der einen Seite die unterschiedlichen nikotinischen und muska-

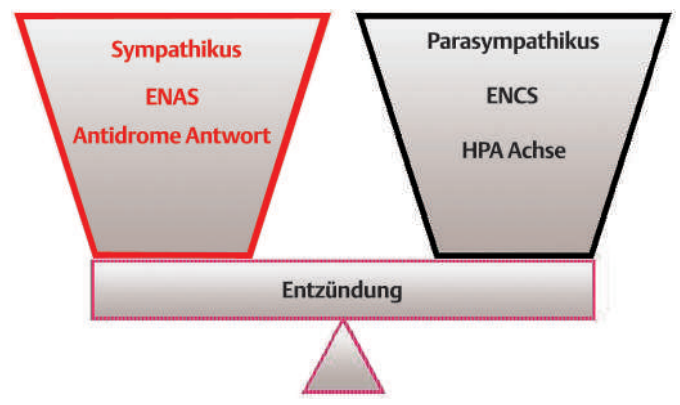


Abb. 1 Im Konzept der neuroendokrin balancierten Immunmodulation (NEBIM) sind Sympathikus und Parasympathikus Gegenspieler bei der Regulation von Immunantworten. Sie haben sowohl regionale Wirkung durch Innervation von Organen des retikuloendothelialen Systems als auch lokale Wirkungen, die über die extraneuronalen cholinergen (ENCS) und adrenergen (ENAS) Systeme vermittelt werden. Als weitere Faktoren spielen die übergeordnete HPA-Achse und die lokale antidrome Antwort eine wichtige Rolle in der neuroendokrinen Regulation von Immunantworten.

rinischen ACh-R und auf der anderen Seite die unterschiedlichen AD-R hierbei auf den unterschiedlichen Zellen spielen.

Da es unterschiedliche Typen von Entzündungsreaktionen gibt, die nach Vorherrschen unterschiedlicher Zytokinmilieus in so genannte Th0, Th1 und Th2 dominierte Erkrankungen eingeteilt werden können, ist es die wesentliche Aufgabe zukünftiger Forschungsansätze der Psychoneuroimmunologie, den Einfluss der NEBIM auf die unterschiedlichen Entzündungstypen zu untersuchen [35].

Typische Vertreter für die unterschiedlichen Entzündungstypen im Bereich der Dermatologie sind die Neurodermitis (Th2), die Schuppenflechte (Th1) und die Urtikaria (Th0). Dies sind außerdem Erkrankungen, für die aus psychosomatischer Sicht ein Zusammenhang zwischen Psyche und Erkrankung vermutet wurde und es für sie konkrete Hinweise gibt, dass neurogene Entzündungskomponenten oder Stress-induzierte Veränderungen des Immunsystems eine Rolle spielen.

### Neuroimmunologie der Neurodermitis

Von den vielen Namen, die diese Erkrankung trägt, ist Neurodermitis (ND) der anschaulichste, um den weit verbreiteten Glauben an einen Zusammenhang zwischen Psyche und Haut zu illustrieren. Eine Umfrage unter Dermatologen aus 19 verschiedenen europäischen Ländern zeigte, dass 70% der Befragten der Meinung waren, dass Stress den Verlauf der Neurodermitis beeinflusst [36].

Das Problem lag in der Vergangenheit darin, diese Hypothese in einer experimentellen Form zu beweisen und die durchgeführten Studien haben vor allem aufgrund einer mangelhaften Standardisierung der Stresserfassung nur inkonsistente Ergebnisse erbracht. Auf der anderen Seite legen viele retrospektive Studien, Zeitreihenanalysen, experimentell erzeugte Stressreaktionen sowie wenige prospektive Studien doch nahe, dass psychische Faktoren den Verlauf der ND beeinflussen [37]. So konnte nachgewiesen werden, dass die ND bei gleicher Externatherapie einen signifikant besseren Verlauf nimmt, wenn die Patienten sowohl in Entspannungstechniken als auch dermatologisch geschult werden, als wenn sie nur dermatologisch geschult werden [38].

Für die ND scheint das Konzept der NEBIM hervorragend zu passen: bei Stress und Sympathikus-Aktivierung verschlimmert sich die ND weshalb viele psychotherapeutische Verfahren, besonders Entspannungstechniken dazu dienen, den Sympathikus zurückzuführen und den Parasympathikus zu unterstützen. Die unterstützende systemische oder lokale selektive Aktivierung von ACh-R stellt daher eine zusätzliche attraktive Therapiemöglichkeit für die Zukunft dar. Die antidrome Antwort könnte in die Pathogenese des für die AD typischen Juckreizes verwickelt sein und so direkt wie auch indirekt an einer Verschlimmerung der ND beteiligt sein. Hier bieten sich weitere Therapieansätze für z.B. synthetische Neuropeptid-Antagonisten [34, 39].

### Neuroimmunologie der Psoriasis

Schon lange wurde beobachtet, dass Psoriasis-Schübe durch Stress ausgelöst werden können. Untersucht wurde dies z.B. in einer Umfrage unter 62 französischen Dermatologen, von denen 100% dieser Meinung waren [40]. In unterschiedlichen Studien

waren zwischen 37 und 78% der Psoriasis-Patienten der gleichen Meinung. Insbesondere bei Kindern scheint der Zusammenhang zwischen Stress und Psoriasis zuzutreffen. In einer Studie an 245 Kindern mit Psoriasis, gaben 90% der Kinder in einem Interview an, dass Stress ihre Krankheit verschlimmere [41].

Interessanterweise wurde überwiegend eine gewisse Latenz zwischen Stress-Ereignis und der Verschlimmerung der Psoriasis beschrieben, was unter Umständen als Hinweis auf einen verzögerten molekularen Mechanismus gewertet werden kann [42, 43]. Kontrollierte retrospektive Studien ergaben überwiegend das gleiche Bild, wobei die bekannten Schwächen von retrospektiven Studien zu beachten sind. Zusammenfassend liegt keine einzige prospektive randomisierte Studie vor, die harte Daten in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Psoriasis und psychischen Einflussfaktoren beweisen würde. Trotzdem liegen eine Vielzahl von Daten vor, die diesen Zusammenhang nahe legen. Weitere Studien hierzu sind ganz klar notwendig.

Bei der Psoriasis treten Plaques häufig an mechanisch beanspruchten Stellen oder in traumatisierter Haut auf, hier durch ein vorangegangenes Kontaktekzem, was man dann als Köbner-Phänomen oder auch isomorphen Reizeffekt bezeichnet. Das Köbner-Phänomen war lange Jahre in seiner Genese ungeklärt, letztlich ist er aber sehr gut durch die antidrome Antwort von afferenten Nerven zu erklären [44, 45]. Die exanthematische klinische Anordnung der Läsionen bei bestimmten Formen der Schuppenflechte, die besonders häufig nach Infekten auftreten, spricht dafür, dass die Transmitterfreisetzung wie bei allen Exanthemen entweder Gefäß- oder Nerven-gekoppelt stattfindet. Beides kann durch sympathische Fasern vermittelt werden, die ja sowohl die Gefäße innervieren als auch mit den peripheren Nerven verlaufen. Der Sympathikus muss seine Psoriasis verschlimmernde Wirkung über  $\alpha$ -AD-R in der Epidermis oder auf den beteiligten Immunzellen entfalten, denn eine Blockade der  $\beta$ -AD-R führt bekanntermaßen ebenfalls zu einer Verschlechterung der Psoriasis [46]. Daraus könnte man den Schluss ziehen, dass eine Therapie der Psoriasis mittels pharmakologischer Blockade der  $\alpha$ -AD-R möglich sein müsste. Hierzu gibt es jedoch zurzeit keine Daten.

Im Gegensatz dazu spricht eine 50 Jahre alte Studie für eine Beteiligung des cholinergen Systems zumindest am Phänotyp der Psoriasis. So konnte im Serum von Psoriasis-Patienten und in Psoriasis-Plaques eine deutlich erhöhte Cholinesterase-Aktivität und in Psoriasis-Plaques ein stark erhöhter ACh-Gehalt nachgewiesen werden. In der Annahme, dass dies auf einen erhöhten Parasympathikotonus zurückzuführen sei, wurden insgesamt 32 Patienten mit Atropin-Tabletten behandelt, worauf es bei etwa der Hälfte der Patienten, nämlich genau bei den Patienten, bei denen eine Guttata-Form der Psoriasis vorlag, zu einer Abheilung kam. Atropin blockiert bestimmte ACh-R [47].

Da sowohl die an der Pathogenese beteiligten T-Zellen, Mastzellen, Makrophagen und auch die Keratinozyten ACh-R produzieren, eröffnen sich aus heutiger Sicht ganz neue Interpretationsmöglichkeiten für diese beeindruckenden klinischen Ergebnisse. Ein interessanter Aspekt hierbei ist, dass die an der Pathogenese der Psoriasis beteiligten Mastzellen durch ACh zur Degranulation gebracht werden können [48], was dann aufgrund der frei-

gesetzten Neurotransmitter den Entzündungsprozess der Psoriasis in Gang bringen kann. ACh würde auf diese Weise also entzündungsfördernd und nicht entzündungshemmend wirken. Dies würde erklären, weshalb ACh in Psoriasis-Plaques erhöht ist und weshalb die Blockade von ACh in bestimmten Formen der Psoriasis, nämlich besonders den Guttata-Formen, die durch frisch aufgetretene Plaques gekennzeichnet sind, therapeutisch wirkt. Es ist bislang allerdings noch unklar, ob dies auch für andere Stadien der Psoriasis zutrifft und welche ACh-R auf den unterschiedlichen beteiligten Zellen für die jeweilige Wirkung verantwortlich sind.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann die Psoriasis in unser Konzept der NEBIM integriert werden. Wir kennen den Einfluss von Stress oder einer Sympathikus-Aktivierung, die ihre Wirkung über adrenerge  $\alpha$ -AD-R entfalten muss, wobei die Zielzellen noch nicht identifiziert sind. Ob im Umkehrschluss zur bekannten Wirkung einer  $\beta$ -AD-R-Blockade, deren Stimulation oder die Blockade von  $\alpha$ -AD-R bei der Psoriasis therapeutisch genutzt werden kann, muss noch gezeigt werden. ACh auf der anderen Seite wirkt in diesem Fall entzündungsfördernd, wobei wir die beteiligten nikotinischen und muskarinischen ACh-R sowie die Zielzellen ebenfalls noch nicht kennen.

### Neuroimmunologie der Urtikaria

Eine Erklärung weshalb die Blockade von ACh-R entzündungshemmend wirken kann, liefert uns möglicherweise die Betrachtung der Urtikaria. Neben bekannten Auslösern wie Infekten, Allergien und Pseudoallergien sowie physikalische Faktoren sind chronisch idiopathische Formen häufig, d. h. es findet sich keine eindeutige Ursache. Für diese Formen werden deshalb immer wieder psychische Faktoren ins Spiel gebracht, wenngleich es keine kontrollierten Studien hierzu gibt. Es gibt jedoch eine Sonderform, die schon in ihrem Namen eine Beteiligung des VNS suggeriert: die cholinerge Urtikaria. Sie tritt nur nach unterschiedlich starker körperlicher Anstrengung auf und ist zumindest als Minimalvariante sehr weit verbreitet. Körperliche Anstrengung, heißt aber Aktivierung des Sympathikus! Müsste diese Form der Anstrengungs-Urtikaria denn dann nicht eher adrenerge Urtikaria heißen? Die adrenerge Urtikaria gibt es auch, ist aber eine extreme Rarität [49]. Die cholinerge Urtikaria hat schon den richtigen Namen, was eine diagnostische Maßnahme, nämlich die sog. Doryl®-Quaddel belegt. Doryl® (Carbachol) ist ein ACh-Imitator, der unspezifisch ACh-R stimuliert und bei Vorliegen dieser Erkrankung mit relativ großer Sicherheit eine Quaddel auslöst. Die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, den Schlüsselzellen der Urtikaria, wird durch nanomolare Konzentrationen von ACh, Cholin oder Nikotin stimuliert. Daher sollten diese Patienten unter anderem auch das Rauchen vermeiden [48]. Wie ist es aber bei den Nichtrauchern und bei den anderen Urtikaria-Formen? Wie kommt denn das ACh an die Mastzelle? Elektronenmikroskopisch konnte ein enger Kontakt zwischen kutanen Nervenendigungen, die ja ACh enthalten, und Mastzellen nachgewiesen werden [45]. Es ist außerdem seit längerer Zeit bekannt, dass bestimmte Neuropeptide wie z. B. CGRP oder Substanz P, Mastzellen aktivieren können, was dann zur Degranulierung der Mastzellen führt und damit z. B. eine allergische Reaktion oder eine Urtikaria in Gang setzt. ACh reiht sich also in dieser Beziehung in eine Reihe mit anderen Neurotransmittern ein, die alle eine ähnliche Wirkung auf Mastzellen haben [34, 50].

Übertragen auf unser Konzept der NEBIM würde dies so aussehen: ACh wirkt proinflammatorisch, während der Sympathikus über die  $\beta$ -AD-R dem eher entgegenwirkt: die Injektion von Adrenalin wird bei lebensbedrohenden Formen der Urtikaria, mit Befall der Luftwege, als Therapie eingesetzt, während  $\beta$ -Blocker den Verlauf der Urtikaria eher negativ beeinflussen [51]. Ein wesentlicher Bestandteil der Urtikariatherapie ist weiterhin die Anwendung von Antihistaminika, von denen besonders die älteren Präparate eine ausgeprägte anticholinerge Wirkung besitzen. Die anticholinerge Komponente wird teilweise nur als störende Nebenwirkung empfunden, wenngleich ihnen gleichzeitig eine stärkere Wirkung als den neueren Präparaten ohne anticholinerge Komponente zugeschrieben wird. Über welche ACh-R die therapeutische Wirkung vermittelt wird, wurde bislang nicht untersucht, könnte aber einen Ansatz für eine effizientere Therapie der Urtikaria bieten. Genaue Daten hierzu liegen leider nicht vor.

### Zusammenfassung

Zusammenfassend muss man zu einer differenzierten Betrachtung der neuroendokrin balancierten Immunmodulation als Manifestation der Geist-Körper-Beziehung kommen, die nicht nur einzelne Krankheitstypen sondern auch deren Stadium berücksichtigt, also die akute und die chronische Form der ND oder Psoriasis. Je nachdem, welche Zellen hauptsächlich beteiligt sind, Mastzellen, Makrophagen, T-Zellen oder andere und mit welchen Rezeptoren diese Zellen ausgestattet sind, wirkt sich der Einfluss des neuroendokrinen Systems unterschiedlich aus (Abb. 2). Während bei der ND Parasympathikus-Aktivierung einen antientzündlichen Effekt aufweist, hat dieser bei der Urtikaria oder der (akuten) Guttata-Psoriasis eher einen Entzündungsfördernden Effekt, während für die Sympathikus-Aktivierung Umgekehrtes gilt. Die psychoneuroimmunologische Stressantwort wird auf unterschiedlichen Ebenen reguliert, wobei die früher angenommene klare Trennung zwischen systemisch und lokal zunehmend verschwimmt: sowohl die HPA-Achse als auch das VNS haben ähnlich wie andere Hormonsysteme sowohl systemische als auch lokale Regulationseinheiten, wobei die peripheren Einheiten eher für die lokale, frühe Feinregulierung von Immunantworten zuständig zu sein scheinen, während die systemischen Antworten etwas später einsetzen, dafür aber sehr viel stärker ausgeprägt sind. Die lokalen Hormon- und Neuro-

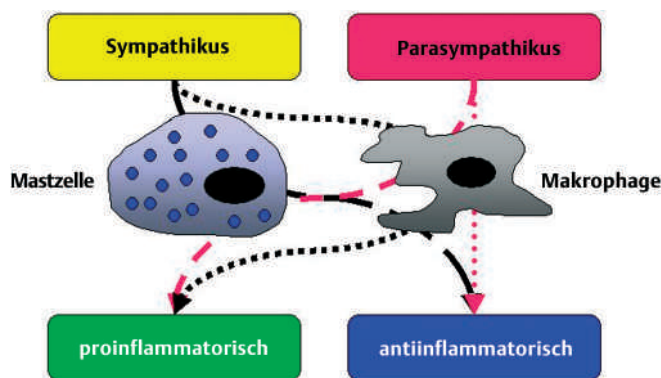


Abb. 2 Sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus können über ihre adrenerge und cholinerge Rezeptoren auf Mastzellen und Makrophagen Immunantworten beeinflussen und dadurch gegensätzliche Wirkungen entfalten.



transmittersysteme bilden außerdem den Überschneidungspunkt von Immunreaktionen und Veränderungen der Homöostase ortsständiger Zellen, also z. B. der Keratinozyten, Fibroblasten und Endothelzellen. Dadurch lässt sich z. B. der Einfluss von Stress auf die epidermale Barriere, die Talgproduktion oder die Verhornung des follikulären Infundibulums im Rahmen der Akne, erklären.

Die Stressantwort wird reguliert durch die HPA-Achse, das VNS (Sympathikus/Parasympathikus), die extraneuronalen cholinergen und adrenergen Systeme sowie als weitere lokale Komponente die antidrome Antwort. Dies führt zu dem Konzept der neuroendokrinen balancierten Immunmodulation. Dieses Konzept bedarf sicherlich weiterer Studien und Überprüfung, veranlasst mich jedoch zu der Feststellung, dass in der Tat die Haut ein Spiegel unserer Seele ist. Sie ist die offensichtliche materielle Schnittstelle zwischen Gehirn, Außenwelt und Abwehr. Damit besteht zumindest für die beschriebenen psychosomatisch auffälligen Dermatosen ein sehr konkreter Zusammenhang zwischen Seele und Haut. Darüber hinaus führt die Aufklärung der beteiligten Mechanismen zu einer tatsächlich ganzheitlichen Sicht von Erkrankung und Gesundheit, von der unsere Patienten nur profitieren können, da sie dem zu Grunde liegenden biologischen Vorgang der jeweiligen Erkrankung gerechter wird.

## Literatur

- 1 Schipperges H. Die Haut als Universalorgan im Spiegel der Geschichte. *Hautarzt* 1985; 36 (7): 415–420
- 2 Diamandopoulos AA, Goudas P, Diamandopoulos AH. The human skin: a meeting ground for the ideas about macrocosm and microcosm in ancient and Medieval and Greek literature. *Vesalius* 2001; 7 (2): 94–101
- 3 Kirkeboen G. Descartes' embodied psychology: Descartes' or Damasio's error? *J Hist Neurosci* 2001; 10 (2): 173–191
- 4 Albuquerque J, Deshauer D, Grof P. Descartes' Passions of the soul-seeds of psychiatry? *J Affect Disord* 2003; 76 (1–3): 285–291
- 5 Dieter HC (Hrsg). *Angewandte Psychosomatik*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 1997
- 6 Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom*. 2001; 70 (3): 118–136
- 7 Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement*. New York: Appleton, 1915
- 8 Dunbar HF. *Mind and Body: Psychosomatic Medicine*. New York: Random House, 1947
- 9 Lerner BH. Can stress cause disease? Revisiting the tuberculosis research of Thomas Holmes, 1949–1961. *Ann Intern Med* 1996; 124 (7): 673–680
- 10 Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. *Psychosom Med* 2002; 64 (1): 15–28
- 11 Schubert C, Schüssler G. Psychoneuroimmunologie. Empirische Befunde. In: Uexküll T v (Hrsg). *Psychosomatische Medizin*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1996
- 12 Sternini C. Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2 (1): 1–7
- 13 Ruocco I, Cuello AC, Parent A, Ribeiro-da-Silva A. Skin blood vessels are simultaneously innervated by sensory, sympathetic, and parasympathetic fibers. *J Comp Neurol* 2002; 448 (4): 323–336
- 14 O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 (6): 397–403
- 15 Arck PC, Handjiski B, Kuhlmei A, Peters EM, Knackstedt M, Peter A, Hunt SP, Klapp BF, Paus R. Mast cell deficient and neurokinin-1 receptor knockout mice are protected from stress-induced hair growth inhibition. *J Mol Med* 2005 Mar 10; [Epub ahead of print]
- 16 O'Sullivan RL, Lipper G, Lerner EA. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin. *Arch Dermatol* 1998; 134 (11): 1431–1435
- 17 Im S, Lee ES, Kim W, Song J, Kim J, Lee M, Kang WH. Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2000; 15 (6): 647–654
- 18 Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol* 2004; 19 (2): 629–636
- 19 Steckelings UM, Wollschlager T, Peters J, Henz BM, Hermes B, Artuc M. Human skin: source of and target organ for angiotensin II. *Exp Dermatol* 2004; 13 (3): 148–154
- 20 Lehmann B, Querings K, Reichrath J. New relevance of vitamin D<sub>3</sub> metabolism in the skin. *Hautarzt* 2004; 55 (5): 446–452
- 21 Ito N, Ito T, Paus R. The human hair follicle has established a fully functional peripheral equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA). *Exp Dermatol* 2005; 14 (2): 158
- 22 Kurzen H, Berger H, Jäger C, Hartschuh W, Naher H, Gratchev A, Goerdts S, Deichmann M. Phenotypical and molecular profiling of the extraneuronal cholinergic system of the skin. *J Invest Dermatol* 2004; 123 (5): 937–949
- 23 Kurzen H, Berger H, Jäger C, Hartschuh W, Maas-Szabowski N. Alpha 9 acetylcholine receptors are essential for epidermal differentiation. *Exp Dermatol* 2005; 14 (2): 155
- 24 Schallreuter KU. Epidermal adrenergic signal transduction as part of the neuronal network in the human epidermis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2 (1): 37–40
- 25 Belicchi M, Pisati F, Lopa R, Porretti L, Fortunato F, Sironi M, Scalamogna M, Parati EA, Bresolin N, Torrente Y. Human skin-derived stem cells migrate throughout forebrain and differentiate into astrocytes after injection into adult mouse brain. *J Neurosci Res* 2004; 77 (4): 475–486
- 26 Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003; 9 (5–8): 125–134
- 27 Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Endotoxin Res* 2003; 9 (6): 409–413
- 28 Erlandsson Harris H, Andersson U. Mini-review: The nuclear protein HMGB1 as a proinflammatory mediator. *Eur J Immunol* 2004; 34 (6): 1503–1512
- 29 Seiffert K, Hosoi J, Torii H, Ozawa H, Ding W, Campton K, Wagner JA, Granstein RD. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2002; 168 (12): 6128–6135
- 30 Sanders VM. The role of norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation in the modulation of Th1, Th2, and B lymphocyte function. *Adv Exp Med Biol* 1998; 437: 269–278
- 31 van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996; 97 (3): 713–719
- 32 Zhou M, Yang S, Koo DJ, Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. The role of Kupffer cell alpha(2)-adrenoceptors in norepinephrine-induced TNF-alpha production. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1537 (1): 49–57
- 33 Lambrecht BN, Germonpre PR, Everaert EG, Carro-Muino I, De Veerman M, de Felipe C, Hunt SP, Thielemans K, Joos GF, Pauwels RA. Endogenously produced substance P contributes to lymphocyte proliferation induced by dendritic cells and direct TCR ligation. *Eur J Immunol* 1999; 29 (12): 3815–3825
- 34 Luger TA. Neuromediators – a crucial component of the skin immune system. *J Dermatol Sci* 2002; 30 (2): 87–93
- 35 Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001 Jun; 169 (3): 429–435. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997; 2 (1): 1–7
- 36 Rajjka G. Atopic dermatitis. Correlation of environmental factors with frequency. *Int J Dermatol* 1986; 25: 301–304
- 37 Niemeier V, Kupfer J, Al-Abesie S, Schill WB, Gieler U. From neuropeptides and cytokines to psychotherapy. Skin diseases between psychoneuroimmunology research and psychosomatic treatment. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6 (Suppl 2): 14–18
- 38 Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63 (4): 624–635



- <sup>39</sup> Stander S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; 11 (1): 12–24
- <sup>40</sup> Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (2 Pt 1): 196–201
- <sup>41</sup> Nyfors A. Psoriasis in children: characteristics, prognosis and therapy. A review. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1981; 95: 47–53
- <sup>42</sup> Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol* 1990; 29 (6): 401–410
- <sup>43</sup> Polenghi MM, Molinari E, Gala C, Guzzi R, Garutti C, Finzi AF. Experience with psoriasis in a psychosomatic dermatology clinic. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994; 186: 65–66
- <sup>44</sup> Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B, Fraki JE. Stress, symmetry, and psoriasis: possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 (2 Pt 1): 305–311
- <sup>45</sup> Naukkarinen A, Harvima I, Paukkonen K, Aalto ML, Horsmanheimo M. Immunohistochemical analysis of sensory nerves and neuropeptides, and their contacts with mast cells in developing and mature psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1993; 285 (6): 341–346
- <sup>46</sup> Steinkraus V, Mensing H. Psoriasis and beta-blockade. *Hautarzt* 1992; 43 (4): 179–183
- <sup>47</sup> Helmeczi L. Therapeutische Versuche bei Psoriasis mit Novocain und Atropin. *Dermatologica* 1955; 110: 439–448
- <sup>48</sup> Blandina P, Fantozzi R, Mannaioni PF, Masini E. Characteristics of histamine release evoked by acetylcholine in isolated rat mast cells. *J Physiol* 1980; 301: 281–293
- <sup>49</sup> Hausteiner UF. Adrenergic urticaria and adrenergic pruritus. *Acta Derm Venereol* 1990; 70 (1): 82–84
- <sup>50</sup> Church MK, el-Lati S, Okayama Y. Biological properties of human skin mast cells. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21 Suppl 3: 1–9
- <sup>51</sup> Mateus C. Treatment of chronic idiopathic urticaria unresponsive to type 1 antihistamines in monotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 129–144

## Buchbesprechung

### Die Sprache der Haut. Das Wechselspiel von Körper und Seele

U. Gieler

Düsseldorf: Walter/Patmos, 2005. 190 S. Kart. 16,-€. ISBN 3-530-42191-X

„Die Haut ist ein Spiegel der Seele“ ist eine weit verbreitete Redewendung, die ihren Ursprung bereits in der Antike hat. Wir alle schauen täglich in diesen Spiegel, bei uns selber und bei unseren Patienten. Doch sind wir in der Lage die Sprache der Haut richtig zu verstehen? Das Wechselspiel zwischen Körper und Seele ist unendlich kompliziert und gleichzeitig faszinierend. Hautkrankheiten stehen in unserer Gesellschaft mit einigen seelischen Störungen (z.B. Schizophrenie und Suchtkrankheiten) an erster Stelle in der negativen Bewertung durch die Allgemeinheit. „Kranke Haut“ provoziert am häufigsten die Furcht vor Ansteckung und damit Antipathie, Ablehnung, Widerwille oder gar Ekel. Dazu kommt der Teufelskreis der ja meist sichtbaren Hautveränderung, die sich wiederum auf die Persönlichkeit des Betroffenen auswirkt. Durch sichtbare – vor allem entstellende – Hautveränderungen, die zumindest heimliche Verunsicherung auslösen, leidet in individuell unterschiedlichem Ausmaß das Selbstwertgefühl. Aber auf welcher Grundlage steht denn die Beziehung zwischen Haut und Seele bzw. zwischen Haut und Psyche? Noch vor 30 Jahren wurden Forscher, die sich mit diesen Fragen beschäftigten von der überwiegenden Mehrheit der wissenschaftlichen Gemeinde belächelt. Es ist Grenzgängern wie dem forschenden Dermatologen und Psychosomatiker Uwe Gieler zu verdanken, dass Forschungserkenntnisse der Psychoneuroimmunologie auch in die Dermatologie Einzug halten, dass neuro-

immunologische Grundlagenforschung und Psychosomatik sich annähern und ergänzen. Uwe Gieler bietet in seinem Buch „Die Sprache der Haut“ einen gut geschriebenen Einstieg in die psychosomatische Sicht von Hauterkrankungen. In auch für den Laien verständlicher Sprache schildert er an Hand von Fallbeispielen die möglichen psychosomatischen Hintergründe von Neurodermitis-, Psoriasis- und Urtikaria-Patienten sowie zahlreichen anderen Dermatosen, ja sogar Hautkrebskrankungen. Erfreulicherweise wird er hierbei niemals dogmatisch sondern setzt seine Erkenntnisse lediglich in den psychosomatisch-psychiatrischen Zusammenhang. Er hangelt sich in der Aufteilung an den körperlichen und seelischen Entwicklungsstadien entlang, wobei er die Sprache der Haut in ihren vielen verschiedenen Facetten deutlich macht. Er beschreibt die Haut in ihrer Einzigartigkeit als Verbindungsorgan zur Umwelt und geht hier auch auf neueste neuroanatomische Erkenntnisse ein. Themen sind die Haut als Transporter von Emotionen, als Schutzpanzer, die Verbindung zwischen Haut und Ekel, das Entstellungsgefühl, das Nähe-Distanz-Problem sowie Scham und Wut. Der psychosomatische Weg ist mühsam, aber hochinteressant und bietet dem, der tieferen Einblick nimmt, Chancen seinen Patienten eher gerecht zu werden und möglicherweise öfter mal nur das Wort bzw. das Zuhören als Therapieform einzusetzen. In Anbetracht der steigenden Kosten im Gesundheitssystem und im Interesse unserer Patienten wäre dies sicherlich wünschenswert, wobei hierfür die entsprechenden Rahmenbedingungen geschaffen werden müssen.

H. Kurzen, Mannheim