

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik
(Direktor Prof. Dr. B.F. Klapp)

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Medizinische Fakultät der Freien und der Humboldt Universität zu Berlin

Nerven in der Haut

– Von der Anatomie zur psychoneuroimmunologisch-dermatologischen Interaktions- und Funktionsanalyse –

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach experimentelle Psychosomatik/Dermatologie

vorgelegt der
Medizinische Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Humboldt Universität zu Berlin
Berlin

von
Dr. med. Eva Milena Johanne Peters

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Eingereicht im September 2005

Datum: 13.11.2007

1. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Müller, München

2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Luger, Münster

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Die Haut als lohnenswertes wissenschaftliches Substrat psychoneuroimmunologischer Forschungsanstrengungen.....	5
1.2.	Stress als dominante psychoneuroimmunomodulatorische Einflussgröße der modernen Lebensweise auf Haut und Haar	7
1.3.	Neurogene Entzündung als mögliche pathogene Stressreaktion der Haut	13
2.	Zusammenfassung der eigene Arbeiten	15
2.1.	Kontinuierliche postnatale plastische Veränderungen in der Innervation und Neurotrophinexpression der Haut.....	15
2.2.	Psychoemotionale Faktoren (Stress) als Auslöser neurogener entzündungsmodulieren der Mechanismen in der murinen Haarwuchskontrolle	17
2.3.	Kontrolle des humanen Haarwuchstums durch neurogene Stressmediatoren.....	18
2.4.	Kontrolle der Plastizität der Hautinnervation, neurogenen Entzündung und assoziierter Erkrankungen (z. B. Neurodermitis) in der Haut durch psychoemotionaler Faktoren (Stress)	19
3.	Relevante Originalarbeiten	21
3.1.	Die Entwicklung der Haarfollikel- und Hautinnervation während der postnatalen Morphogenese erfolgt in der Rückenhaut von Mäusen zeitlich und örtlich streng reguliert.....	21
3.2.	Eine einfache Immunfluoreszenztechnik für die simultane Visualisierung von Mastzellen und Nervenfasern demonstriert Selektivität und Haarzyklusabhängigkeit von Mastzell-Nervenfasern-Kontakten in der murinen Haut.....	21
3.3.	Die peptiderge Hautinnervation der Maus wird Haarzyklus abhängig umgebaut und Neuropeptide modulieren das Haarwachstum.	21
3.4.	<i>Nerve Growth Factor</i> und sein Propeptid regulieren Haarzyklusprogression in Mäusen.	21
3.5.	Stress hemmt SP-abhängig das Haarwachstum in Mäusen durch die vorzeitige Induktion der Katagenentwicklung und die Unterstützung destruktiver perifollikulärer Entzündungsereignisse	21
3.6.	NGF fördert die neurogene Entzündung als Ursache der Stress-induzierten Haarwachstumshemmung.....	22
3.7.	Signaltransduktion durch den p75 Neurotrophinrezeptor verursacht Haarfollikelregression am menschlichen Haarfollikel.....	22
3.8.	Stress-Exposition moduliert die peptiderge Innervation und degranuliert Mastzellen in der murinen Haut.....	22
3.9.	Neurogene Entzündung verursacht maßgeblich die Verschlechterung peripherer entzündlicher Erkrankungen durch Stress.	22
4.	Diskussion	24
4.1.	Stress ist Auslöser verstärkter neurogener Entzündung in der Haut und in Haut- und Haarerkrankungen	24
4.2.	Murine Daten lassen sich in humaner Organkultur reproduzieren.....	25
4.3.	Neurogene Stresseffekte können die Zytokinexpression und damit die zelluläre und humorale Immunantwort beeinflussen.....	27
4.4.	Therapeutische Anliegen psychoneuroimmunologischer Intervention.....	30
5.	Zusammenfassung	35
6.	Terminologie	37
7.	Abkürzungsverzeichnis	42
8.	Literaturverzeichnis	43
9.	Danksagungen	56

Zitate als Geleitwort

“Das Gehirn oder dessen Theil, wo die Veränderungen der Sinnorgane sich in Empfindungen verwandeln, wo die freywilligen Anordnungen der Seele, mit dem Körper vereinigt, die ersten Veränderungen des Körpers, zu den Bewegungsorganen fortgepflanzt, hervorbringen, wo endlich gleichmäßige Actionen zu derselben Zeit vorgehen, da die Seele denkt, urtheilt, oder andere ihr eigene Verrichtungen, die man weder den Sinnen, noch der Bewegung zuschreiben kann, vollbringt, nenne ich Seelenorgan. ...”

“...Dieses Organ, da es auf den ganzen Körper einwirkt, und der ganze Körper auf dasselbe zurückwirkt, kann gleichsam als das Band der Seele und des Körpers, als der Mittelpunkt aller Lebenskraft und der ganzen thierischen Oekonomie betrachtet werden. ... ”

Johan Christian Reil, Medizinprofessor in Halle:
Über die eigenthümlichen Verrichtungen des Seelenorgans (Dissertation von 1794),
zitiert nach Schott H: Medizingeschichte(n). *Deutsches Ärzteblatt* 101(48):2771.

“... Stress is the nonspecific response of the body to any demand placed upon it to adapt, whether that demand produces pleasure or pain. ...”

Hans Selye

“... Die Anatomie konnte zur pathologischen Anatomie nur werden, weil das Pathologische selber Anatomie betreibt. ...”

Michel Foucault, Die Geburt der Klinik, Kapitel VIII,
ungekürzte deutsche Übersetzung, Ullstein Verlag, 1973

5. Zusammenfassung

Die hier vorgestellten Arbeiten belegen am Mausmodell die lebenslang anhaltende adaptative Plastizität der peripheren Innervation, insbesondere, der peptidergen Innervation der Haut. Dieses Nervenwachstum findet außerhalb der bislang angenommenen neuronalen Plastizität im Kontext von Verletzungen oder neurodegenerativen Erkrankungen statt. In Abhängigkeit von den Anforderungen, die Gewebeumbauprozesse in der Haut, wie z. B. die Haarfollikelmorphogenese, der Haarzyklus oder die allergische Dermatitis, an die Hautinnervation stellen, nimmt die Dichte der Hautinnervation zu. Diese Plastizität ist abhängig von der Interaktion peptiderger Nerven in der Haut mit ihren Zielzellen z. B. den Keratinozyten der Epidermis und der Hautanhangsgebilde oder mit immunologischen Zielzellen wie den Mastzellen und steht unter dem Einfluss von Neurotrophen.

Neuronale Plastizität und Schwankungen in der Neurotrophenexpression der Haut sind jedoch nicht nur abhängig von Gewebeumbauprozessen in der Haut, sondern wirken auf diese zurück. So greift das Neuropeptid SP ebenso wie das Neurotrophin NGF in trophische Vorgänge in der Haut ein und beide verändern den Ablauf des Haarzyklus in der Mausepidermis. Damit erweitert sich das Spektrum biologischer Funktionen für diese klassischen Neuromediatoren und zeigt sie als wichtige Wachstumsfaktoren am Haarfollikel. Es ist uns gelungen die Daten für NGF aus dem murinen Modell in das humane Modell zu übertragen. Dieser Brückenschlag demonstriert wirkungsvoll die Aussagekraft des murinen Modells.

Faszinierender Weise führen besondere Umweltbelastungen wie z. B. Lärm-Stress ebenfalls zu plastischen Anpassungsprozessen der peripheren Innervation und neuroimmunologischen Kommunikation in der Haut. Diese Anpassungsreaktion ist für Hauterkrankungen mit neurogen-entzündlicher Komponente wie z. B. den Haarausfall oder die allergische Dermatitis pathogenetisch relevant und führt zu einer ausgeprägten neurogenen Entzündungsreaktion mit nachfolgendem Eintreten eines Haarwachstumsstops oder einer deutlichen Verschlechterung der allergischen Dermatitis.

Im Detail zeigen die hier vorgelegten Arbeiten an vier Modellen für die Erforschung neurotrophischer und psychoneuroimmunologischer Zusammenhänge in der Haut folgende Ergebnisse:

- 1) die komplexen Gewebeumbauprozesse, die im Lauf der Entwicklung und des zyklisch wiederkehrenden Wachstums von Haarfollikeln in der Haut auftreten, gehen mit einer lebenslangen Plastizität der peripheren peptidergen Innervation, der Mastzell-Nerven-Interaktionen und der Neurotrophinexpression einher (124, 156, 158). Diese Umbauprozesse sind trophisch relevant für Haarwachstum.
- 2) Stress terminiert das Haarwachstum in der Rückenhaut der Maus durch SP und NGF abhängige neurogene Entzündung vorzeitig (28, 60, 128, 140, 159). Eine Reaktion, die durch SP-Antagonisten und NGF-neutralisierende Antikörper blockiert werden kann.
- 3) Stressmediatoren wie NGF terminieren in Abhängigkeit von TGF β und p75 Aktivierung auch humanes Haarwachstum *in vitro* vorzeitig (28, 153, 156).
- 4) Stress verschlechtert entzündliche Hauterkrankungen wie eine der Neurodermitis gleichende allergische Dermatitis, im Mausmodell durch SP abhängige neurogene Entzündung substantiell (160), eine Reaktion, die an NK1 -/- Mäusen nicht auslösbar ist.

Mit diesen Arbeiten gelingt ein fundierter Brückenschlag zwischen experimenteller Dermatologie und Psychoneuroimmunologie. Dieser Brückenschlag verbindet die klinisch häufig beobachtete psychosozial mitbedingte Verschlechterung von Haarausfall oder chronischen Dermatitis wie der Neurodermitis mit den modernen Erkenntnissen der experimentellen Analyse der Haut-Stressreaktionen und ihren immunologischen Folgen.

Neuropharmakologische Interventionen, die die Signalkette von Stressmediatoren wie SP und NGF durchbrechen sind daher ideal dazu geeignet diese Reaktionsmuster zu modifizieren. Die tierexperimentelle Testung geeigneter Rezeptorantagonisten oder neutralisierender Antikörper muss als Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien im Stress-Management entsprechender Dermatosen betrachtet werden.

6. Terminologie

- Haarfollikelinnervation - Nervenfasern, die am und um den Haarfollikel terminieren. Diese Nervenfasern bilden bei Säugetieren zwei komplexe Netzwerke. Das erste umrundet das Haarfollikelepithel unmittelbar unterhalb der Epidermis am Ostium des Haarkanals und besteht aus C-Fasern. Das zweite Netzwerk formiert eine Art Banderole um die Region des Haarfollikels, die die Stammzellen enthält, zwischen der Mündung der Talgdrüse in den Haarkanal und dem Ansatz des Musculus arrector pili an der äußeren Wurzelscheide. Dieses Netzwerk besteht aus A δ -Faser die longitudinal dem Haarfollikelepithel anliegen und zirkulären C-Fasern, die diese umrunden. Beide Netzwerk erfüllen sensible Funktionen, können aber je nach Spezies und Haarfollikeltyp praktisch jeden bekannten Neurotransmitter oder jedes bekannte Neuropeptid enthalten, was bereits auf zahlreiche zusätzliche Funktionen schließen lässt.
- Haarzyklus - Im Laufe eines Säugetierlebens wird der Haarfollikel viele mal auf- und wieder abgebaut. Er durchläuft dabei drei Phasen: eine Phase (Telogen) ist gekennzeichnet von relativer Ruhe, es wird kein Haarschaft gebildet und der Haarfollikel reicht nur in die Dermis hinein, während der locker befestigte Haarschaft des vorangegangenen Zyklus auf mechanische Provokation leicht freigegeben wird. Diese Phase dauert beim Menschen Monate an, bei der Maus einige Wochen. Auf diese Phase folgt eine

weitere Phase (Anagen) raschen Wachstums und dramatischer Umstrukturierung, an deren Ende der Haarfollikel aktiv Pigment und Haarschaft produziert und begleitet von einer kompletten Restrukturierung der anatomischen Verhältnisse im umgebenden Gewebe, tief in die Subkutis hineinreicht. Im Menschen kann diese Phase Jahr andauern, bei der Maus nur ca. zwei Wochen. Beendet wird diese Wachstumsphase regelmäßig durch eine letzte Phase (Katagen) der zügigen Involution dieses Organs, einhergehend mit massiver Apoptose im Haarfollikelepithel und dem vollständigen Stop des Haarwachstums. Diese Phase währt im Menschen Wochen, in der Maus wenige Tage.

HPA-Achse

- Stressreaktionsachse, bei der aus Zellen des paraventriculären Hypothalamus CRH an die Hypophyse abgegeben wird, die adrenokortikotropes Hormon freisetzt, das mit dem Blutstrom in die Nebenniere gelangt, wo die Kortisolproduktion und Freisetzung in den Blutstrom angeregt wird.

Neurotransmitter

- klassische neuronale Botenstoffe wie Noradrenalin und Acetylcholin, die in autonomen und motorischen Nervenfasern enthalten sind und efferente Signaltransduktion, z. B. bei der Schweißsekretion oder der Muskelkontraktion vermitteln.

Neuropeptide

- Eine relativ neue Gruppe von neuronalen Signalmolekülen mit peptiderger Struktur, die praktisch in jedem Nervenfasertyp, z. B. in afferenten sensiblen Nervenfasern, sowie in vielen peripheren Geweben nachgewiesen

werden können. Als erstes Neuropeptid wurde eine weiße, puderige Substanz entdeckt und in der Folge als SP durch immunhistochemische Nachweismethoden als Neuropeptid bekannt.

- Neurotrophine
- Eine Gruppe von Wachstumsfaktoren, deren Prototyp NGF zunächst als Wachstumsfaktor für Nervenfasern während der embryonalen Entwicklung beschrieben wurde. Seither konnten zahlreiche weitere Funktionen dieser Proteingruppe zugeordnet werden. Unter anderem sind sie für den Erhalt und die Plastizität des adulten Nervensystems zuständig, modulieren die Immunantwort und scheinen in lokalen Stressreaktion an der Rekrutierung der entsprechenden Effektorzellen maßgeblich beteiligt zu sein.
- Neurogene Entzündung
- Interaktion von peptidergen Nervenfasern mit gewebeständigen Mastzellen führt zu deren Degranulation und in der Folge zur Gefäßdilatation, Gefäßfensterung, Plasmaextravasation und Gewebeeinfiltration mit Entzündungszellen, sichtbar an der Rötung, Schwellung und schließlich Induration der Haut. Dieser Vorgang wurde ursprünglich als Axon-Reflex oder antidrome Vasodilatation beschrieben, lange bevor neuropeptiderge Innervation als Quelle der verantwortlichen Mediatoren dieser pathogenetisch relevanten Vorgänge identifiziert werden konnte.
- Psychoneuroimmunologie
- Die Psychoneuroimmunologie hat sich in den 70er Jahren als neue Fachrichtung von den Neurowissenschaften gelöst und dehnt ihren Einfluss seither zunehmend auf die

Psychosomatik, die Endokrinologie, die Physiologie, die Immunologie und angrenzende Fachgebiete aus. Ihr Ziel ist es, die komplexen bidirektionalen und evolutionär hoch konservierten Interaktionsvorgänge zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem aufzuklären. Gleichzeitig bemüht sich die Psychoneuroimmunologie mit einer interdisziplinären Perspektive der zentralen Bedeutung dieser Interaktionen für eine Vielzahl von Krankheitsgeschehen gerecht zu werden. Dabei wird zunehmend evident, dass physische und psychische Stressoren ihre Wirkung entlang identischer Mechanismen entfalten um den Erhalt des Individuums zu gewährleisten, ein Zuviel an Aktivierung jedoch pathogenetische Relevanz vor allem für autoimmune, kanzerogene und allergologische Erkrankungen hat.

- Sensible Neuropeptide - Neuropeptide, die vorwiegend in sensiblen Nervenfasern zu finden sind und die damit die bidirektionale Aktivität dieses zunächst nur als afferenten Nervenfasertyp wahrgenommen Fasertyps unterstreichen.
- Stress - Stress wird als unspezifische Anpassungsreaktion des Körpers auf jedweden Umwelteinfluss, sei er angenehmer oder unangenehmer Natur definiert, wobei die Intensität des Stresserlebens offenbar abhängt von der Möglichkeit die Einwirkung eines solchen Umwelteinflusses aktiv zu beeinflussen.
- Stressreaktion - Mit Stressreaktion ist klassischerweise die Freisetzung von Adrenalin aus der Nebenniere

mit nachfolgender Blutdrucksteigerung, Miktionshemmung etc. sowie die Aktivierung der HPA-Achse angesprochen, die die sogenannte „Flight and Fight“-Reaktion einleitet.

Stressmediatoren

- Als Stressmediatoren werden endokrine und neuroendokrine Botenstoffe bezeichnet, die unter Belastung im Zentralnervensystem (z. B. CRH aus dem Hypothalamus), aber auch aus peripheren Organen (z. B. NGF aus der Speicheldrüse) und in peripheren Organen (CRH, NGF und SP aus peripheren Nervenfasern) freigesetzt werden, um die Adaptation an die Belastungssituation einzuleiten und zu gewährleisten.

TH1/TH2

- Zytokinexpressionsprofile von T-Helferzellen. Zur TH1-Reaktion zählt zentral das Interferon-gamma (IFN- γ), während Interleukin-4 (IL-4) für die TH2-Reaktion eine zentrale Rolle spielt. TH1-Reaktionen produzieren demzufolge eine zelluläre Immunantwort, TH2-Reaktionen eher eine humorale. Bei der Unterscheidung der Zytokinexpressionstypen TH1 und TH2 ist zu bemerken, dass diese Einteilung ursprünglich anhand der *in vitro* Charakterisierung von T-Zellklonen zustande gekommen ist. Es verwundert daher nicht, dass *in vivo* Daten zunehmend die artifizielle Natur einer strikt getrennten Betrachtung beider Antworten belegen.

7. Abkürzungsverzeichnis

CGRP	<i>Calcitonine Gene Related Peptide</i>
CRH	<i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse
ICAM	Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül
IL	Interleukin
INF- γ	Interferon-gamma
NA	Noradrenalin
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
NK1	Substanz P Rezeptor Neurokinin 1
PBMZ	periphere Blut-Monozyten
SCID	<i>Severe Combined Immunodeficiency</i>
SP	Substanz P
TH	T-Helferzell Profil
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor-alpha
VCAM	vaskuläres Zelladhäsionsmolekül

Tierversuchsgenehmigungen

Zur Durchführung der Tierversuche an der Universitätshautklinik Hamburg Eppendorf, Universität Hamburg, Hamburg bzw. an der damals Hautklinik der Freien Universität Berlin, Berlin, lagen die Genehmigungen der lokalen Behörden durch den Projektleiter Prof. Dr. Ralf Paus vor.

Für die Tierversuche, die in Kooperation durchgeführt wurden, lag eine Genehmigung des jeweiligen Kooperationspartners vor.

Für die Versuche, die in Berlin von Frau Dr. Peters als verantwortliche Versuchsleiterin durchgeführt wurden, lagen Genehmigungen der lokalen Behörde (Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit [LaGeTSi], Berlin) vor.

Für die ex vivo Versuche an humanen Haarfollikeln lag ein Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf sowie ein Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum vor.

9. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. **Burghard Klapp**, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, dem ich neben den stets produktiven, konstruktiven und instruktiven Korrekturen unserer Publikationen und meiner Habilitationsschrift, zahlreiche Anregungen, großzügige Unterstützung, und vor allem die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen für die Verwirklichung meiner Forschungsvorhaben zu verdanken habe.

Desgleichen geht mein besonderer Dank an Prof. Dr. **Wolfgang Sterry**, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Er hat mit seinem Interesse für interdisziplinäre Zusammenarbeit mein Habitationsprojekt an der Grenze zwischen Dermatologie, Psychosomatik und Neuroimmunologie großzügig und kooperativ unterstützt.

Prof. Dr. **Ralf Paus**, Universitätshautklinik Lübeck, möchte ich dafür danken, dass er in mir das leidenschaftliche und selbstständige Interesse an der Neurobiologie der Haut geweckt und mit einem gemeinsamen DFG-Projekt gefördert hat. Seine kreativen Anregungen waren sehr inspirierend.

Prof. Dr. **Vladimir Botchkarev**, Abteilung für Dermatologie, Boston University Medical School, Boston, MA, USA, möchte ich ebenfalls herzlich danken. Er hat mir in seiner Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter von Prof. Paus als direkter Betreuer unschätzbar viel über die Haut-Neuroimmunbiologie, die Immunhistochemie und die tierexperimentelle Arbeit beigebracht hat. Er ist mir auch heute als aktiver Diskussions- und Kooperationspartner und als enger Freund eine wissenschaftliche und menschliche Inspiration.

Dr. **Micheal Holick**, MD, PhD, Endokrinologie, Boston University Medical School, Boston, USA, möchte ich für die Möglichkeit danken, den offenen Geist und die Produktivität der amerikanischen Wissenschaftswelt kennen zu lernen. Die Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe hat mich in die Funktionsweise einer weiteren peptidergen Signalmolekülfamilie eingeführt, die parathyroiden Hormone.

Prof. Dr. **Karin Schallreuter**, Dermatologische Forschung und Prof. Dr. **Desmond Tobin**, beide an der Abteilung für Biomedizinische Forschung, Universität Bradford, Großbritannien, möchte ich für die faszinierende Einführung in die Welt der Melanozyten und des oxidativen Stresses, sowie in die Zellkulturtechnik und Elektronenmikroskopie danken. Ihre Freundschaft und Kooperativität und ihre enthusiastischen und konstruktiven Diskussionen haben meinen Entschluss, mich auf die wissenschaftliche Arbeit zu konzentrieren, gefestigt..

Meiner Familie möchte ich herzlich für ihr Verständnis und ihre Geduld mit der „Habilitation“ danken, allen voran meinem Vater Prof. Dr. **Uwe Henrick Peters** und meinem Bruder Prof. Dr. **Thomas Hauschildt**, meinem Schwiegervater Dr. **Helge Deutrich** und meinem Ehemann **Thorsten Deutrich**, die sich tapfer durch meine Arbeit gelesen haben, sowie meiner Schwester **Caroline Peters** und unseren Kindern **Felix**, **Sophie** und **Leandra**, die mich mit Kunst und Spiel zum Entspannen verlocken.

Ebenso geht mein großer Dank an die zahlreichen Kollegen in Klinik und Wissenschaft, die meinen Weg unterstützend begleitet haben und begleiten. Ich danke ihnen für ihre Kollegialität und Freundschaft, die zahlreichen Hilfestellungen im klinischen Alltag und im Labor und beim Bestehen der vielfältigen akademischen Hürden auf dem Weg zur Habilitation. Stellvertretend seien genannt:

Prof. Dr. **Ingrid Moll**, Prof. Dr. **Karsten Neuber**, PD Dr. **Christof Kuwert**, Dr. **Kerstin Foitzik**, Dr. **Johanna Brandner**, Dr. **Nicolas Haas**, Dr. **Marit Stieglitz** und **Pia Houdek**, Universitätshautklinik Hamburg Eppendorf.

Prof. Dr. **Margitta Worm**, Prof. Dr. **Marcus Maurer**, Prof. Dr. **Christos Zouboulis**, Dr. **Markus Magerl** und Dr. **Frank Siebenhaar**, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte.

Dr. **Maike Knackstedt**, **Ruth Plieth**, **Evelyn Hagen**, **Petra Busse**, **Petra Muchansky** und **Christa Josties**, Psychoneuroimmunologie, BMFZ, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow.

Dr. **Ricarda Joachim**, Dr. **Mareike Tometten**, Dr. **Thai Dinh**, Dr. **Herbert Fliege** und Dr. **Yvonne Rothmund**, Innere Medizin mit Schwerpunkt Psychosomatik, Universitätsmedizin-Charité, Campus Mitte.

Dr. **Sven Hendrix**, Institut für Anatomie, Universitätsmedizin-Charité, Campus Mitte.

Schließlich möchte ich mich herzlich bei all denen bedanken, von denen ich im Lauf der Jahre wichtige Zuarbeit und Anregungen erhalten habe. Stellvertretend seien genannt:

Prof. **Frank Rice**, Center for Neuropharmacology and Neuroscience, Albany Medical College, New York, USA.

Prof. **Maria Hordinsky** und Dr. **Marna Ericson**, Abteilung für Dermatologie, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

Mein Dank geht außerdem an die **Deutsche Forschungsgemeinschaft**, Bonn, dafür dass sie meine Forschungsbemühungen mit Hilfe der Bewilligung von zwei Sachmittelanträgen und einem Reisestipendium unterstützt haben und weiterhin unterstützen.

Ebenso geht mein herzlicher Dank an die **Humboldt Universität**, Berlin, die nicht zuletzt durch die großzügige Erteilung eines Rahel Hirsch Habilitationsstipendiums sowie verschiedene universitäre Forschungsförderungsprojekte die hier vorgelegten Arbeiten ermöglicht hat. Sie hat mir auch die Möglichkeit gegeben, diese Förderung flexibel, und durch Prof. Wauer ausgezeichnet betreut, einzusetzen, und damit meinen Status als Mitarbeiterin der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik zu erhalten.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen treuen und loyalen Mitarbeitern und Doktoranden, **Maria Daniltchenko**, **Christiane Liezman**, **Mandy Schröder**, **Rupert Overall**, **Sanya Pavlovic-Masnikosa**, **Katharina Spatz**, **Doris Goldenbogen** und **Nicole Kommander**, die ich aus diesen Mitteln im Laufe der Jahre beschäftigen konnte.

Und zuletzt möchte ich natürlich PD Dr. **Petra Arck** dafür danken, dass sie mich in die faszinierende Welt der Stressimmunologie eingeführt und mir

damit die Rückkehr in meine Wahlheimatstadt Berlin ermöglicht hat. In Kooperation mit ihr haben meine neurobiologischen Haut- und Haarstudien ihren Eingang in die Psychoneuroimmunologie gefunden, wofür ich ihr immer verbunden bleiben werde.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift