

1. Einleitung

Das Bestreben, den Zusammenhang zwischen seelischen und körperlichen Vorgängen zu verstehen, ist so alt wie die Begriffe Psyche und Soma selbst (1). Ihre Wechselbeziehung ist Thema nicht nur der spekulativen Hypothesenbildung wie eingangs zitiert, sondern vor allem intensiver medizinischer und psychologischer Forschungsanstrengungen seit Beginn der Aufklärung (2, 3, 4, 5). Die moderne medizinische Forschung hat diese Diskussion in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts intensiviert und konkretisiert (6, 7, 8, 9). Mit der Entdeckung von Botenstoffen, den Neurotransmittern, Neuropeptiden und Neurotrophinen, die der Kommunikation zwischen dem Gehirn und der Peripherie des Säugetierkörpers dienen, hat sich ein Forschungszweig entwickelt, der versucht, psychisches Erleben und physische Stressreaktion in ein umfassendes psychovegetatives Model zu integrieren: die Psychoneuroimmunologie (3, 4, 5, 10).

Entwickelt hat sich diese junge Forschungsrichtung auf der Erkenntnis biologischer Funktionen neuronaler Botenstoffe außerhalb der klassischen afferenten Wahrnehmungs-¹ und efferenten autonomen Funktionen² (5, 11, 12). Interdisziplinäre Forschungsanstrengungen haben erbracht, dass neurogene Botenstoffe auch trophische und immunmodulatorische Funktionen übernehmen können, ja sogar maßgeblich an der Gewebemöostase und Immunantwort beteiligt sind (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). In jüngster Zeit mehren sich nun Berichte, die psychoneuroendokrinologische und –immunologische Funktionen für Neurotransmitter, Neuropeptide und Neurotrophine beschreiben und individuelle Mitglieder dieser Stoffgruppen wie z. B. das sensible Neuropeptid Substanz P (SP) und das Neurotrophin *Nerve Growth Factor* (NGF) neben den klassischen Stressmediatoren *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) und Noradrenalin (NA) als moderne Stressmediatoren definieren (12, 16, 19, 23, 24). Damit ist ein interdisziplinärer Brückenschlag zwischen der somatisch und der psychisch

¹ Sensible Wahrnehmung wie Schmerz, Juckreiz, Hitze, Kälte etc..

² Drüsenaktivität, glatte Muskelkontraktion und -dilatation an Blutgefäßen und Haarfollikelmuskulatur etc..

orientierten Erforschung psychosomatischer Zusammenhänge möglich, die sich seit einiger Zeit in einer wahren Flut von Übersichtsartikeln niederschlägt (4, 8, 9, 10, 21, 24, 25, 26, 27, 28).

1.1. Die Haut als lohnenswertes wissenschaftliches Substrat psychoneuroimmunologischer Forschungsanstrengungen

Die Haut und das Haar stellen in dieser Entwicklung - hin zu einem ganzheitlichen, interdisziplinären, psychoneuroimmunologischen Forschungsansatz - besonders interessante und zugängliche Forschungssubstrate dar, spiegelt sich doch die Seele sprichwörtlich im Zustand unseres Haares und unserer Haut wider³. In der Tat ergibt sich ein Zusammenhang, der sich nicht zuletzt in der Namensgebung dermatologischer Erkrankungen wie der Neurodermitis niederschlägt, die gemeinsam mit Dermatosen wie der Alopecia areata oder der Urtikaria als kardinale psychosomatische Erkrankungen in praktisch jedem psychosomatischen Lehrbuch benannt wird (z. B. 2). Umgekehrt wird eine psychosomatische Komponente dieser Haar- und Hauterkrankungen in jedem dermatologischen Lehrbuch anerkannt (29). Dennoch sind wissenschaftlich fundierte Forschungsansätze zur detaillierten Aufklärung stress-aggravierter Haar- und Hauterkrankungen, wie sie unten eingehend besprochen werden, selten (30, 31).

Besonders interessante Belege für die hohe psychosoziale Bedeutung unserer Haut- und Haargesundheit finden sich schließlich im soziokulturellen und künstlerischen Kontext. Hier dient die Beschreibung von Haut- oder Haarveränderungen häufig dazu die Signifikanz besonderer Belastungssituationen zu versinnbildlichen und zu unterstreichen. Das Phänomen des Übernachtergrauens z. B. taucht in der Geschichte der Marie Antoinette kurz vor ihrer Hinrichtung auf (32); es ist Element in Gedichten wie "Die Füße im Feuer" von Conrad Ferdinand Meyer (33), das sich mit der einschneidenden Begegnung eines Witwers mit dem Mörder seiner Frau befasst und es taucht im filmischen Kontext wie z. B. „*Twin Peaks*“ von David Lynch auf, um einen Mörder nach seiner Tat zu kennzeichnen.

³ „Die Haut ist der Spiegel der Seele“; „Zum aus der Haut fahren“; „Da fallen einem doch die Haare aus“; „sich in seiner eigenen Haut nicht wohl fühlen“; „das geht einem unter die Haut“; etc..

Diese Beispiele demonstrieren plastisch, wie offen Haut- und Haarveränderungen klinisch zutage treten und eine psychosoziale Interpretation geradezu herausfordern. Darüber hinaus ist es einfach, humane Hautproben, nach selbstverständlich gründlicher Prüfung ethischer Überlegungen und im Einverständnis mit den Probanden, für wissenschaftliche Zwecke zeitlich und örtlich genau definiert zu entnehmen. Einfacher noch ist diese definierte Entnahme in etablierten Tiermodellen mit bekannten neuroimmunologischen Eigenschaften (34, 35, 36). Diese Hautproben können dann unkompliziert der histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchung im Lichte klinischer, immunpathologischer und psychopathologischer Daten zugeführt werden.

Zusätzlich wird die Haut als Grenzorgan zwischen Innen- und Außenwelt von einem dichten Netz peripherer Nervenfasern durchzogen. Diese Nervenfasern unterhalten enge Kontakte mit gewebeständigen Immunzellen wie den Mastzellen, passageren Immunzellen wie den Lymphozyten und den Langerhanszellen, sowie mit den Zellen der Zielorgane, wie z. B. den Keratinozyten, Melanozyten, Endothelzellen und Fibroblasten der Haut und ihrer Anhangsgebilde (**Abbildung 1**) (17, 28, 29, 34, 37). So ergibt sich ein komplexes Netzwerk, das aus epithelialen, mesenchymalen, immunogenen und anderen Zelltypen besteht. Gemeinsam teilen sie sich in eine biochemische Sprache, in der neuronale Botenstoffe als Worte und die korrespondierenden Rezeptoren als Ohren betrachtet werden können (25, 26) – Instrumente, über die zum einen die Nervenfasern und zum anderen praktisch jede in der Haut zu findende Zellpopulation verfügen (**Abbildung 1**).

Neuronale Botenstoffe und responsive Zellen in der Haut

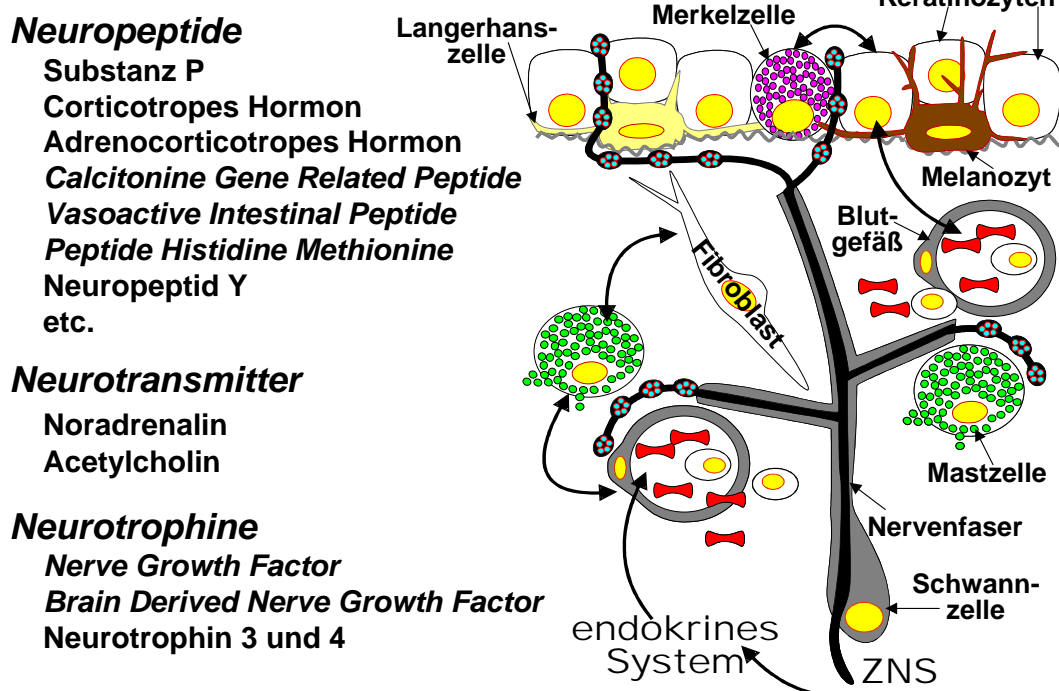


Abbildung 1: Die Haut verfügt über ein komplexes psychoneuroimmunologisches Signalnetzwerk, welches alle Elemente der Haut erreicht.

Neurotransmitter und Neuropeptide agieren als Immunmodulatoren und trophische Agenzien, indem sie folgende biologische Funktionen regulieren: Proliferation (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47), Migration (42, 48, 49, 50, 51), Differenzierung (40, 51, 52, 53, 54), und Apoptose (55, 56, 57) von Keratinozyten, Fibroblasten, Mastzellen, Langerhanszellen, infiltrierenden Immunzellen, Endothelzellen und anderen Hautzellpopulationen. Diese Zellen sind zudem nicht nur mit spezifischen Rezeptoren für neurogene Mediatoren ausgestattet, sondern sie können diese Mediatoren auch synthetisieren und ausschütten (44, 47, 51, 58, 59, 60). Darüber hinaus exprimieren viele dieser Zellen, allen voran die Mastzelle, Enzyme, die Proteinase-aktivierbare Rezeptoren auf Nervenfasern aktivieren können, und damit die Ausschüttung weiterer neurogener Botenstoffe bewirken (23). Die Haut verfügt also über eine kraftvolle auto- und parakrin agierende Signaltransduktionsmaschinerie, die eine wirkungsvolle Interaktion zwischen Nervensystem und Zielorgan ermöglicht (modifizierte Abbildung aus 61).

1.2. Stress als dominante psychoneuroimmunmodulatorische Einflussgröße der modernen Lebensweise auf Haut und Haar

Die Haut eignet sich in besonderem Maße als psychoneuroimmunologisches Forschungssubstrat, da sie täglich einer Vielzahl von Umwelteinflüssen ausgesetzt ist. Haut und Haar sind kontinuierlich durch Sonne, mechanische Irritation sowie chemisch-toxische und biogene Noxen mit nachfolgend erhöhtem oxidativen Stress und genetischen Modifikationen physisch belastet. Darüber hinaus wirken sich psychosoziale Herausforderungen bzw. Belastungen und ihre neuroimmunologischen Folgen sichtbar auf Haut und

Haar aus. Die moderne Lebenswelt ist gekennzeichnet durch Lärm (62, 63, 64, 65, 66), beständige Anforderungen an die Flexibilität und die Fähigkeit, sich neuen Situationen anzupassen (63, 67, 68, 69) und den Mangel an meditativen, entspannenden Tätigkeiten (68, 70, 71, 72).

Stress wird seit den 30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts klassischerweise mit einem der Pioniere der Stressforschung, Hans Selye, als unspezifische Anpassungsreaktion des Körpers auf jedweden Umwelteinfluss definiert, sei er angenehmer oder unangenehmer Natur (73), wobei die Intensität des Stresserlebens offenbar abhängt von der Möglichkeit die Einwirkung eines solchen Umwelteinflusses aktiv zu beeinflussen (73, 74, 75, 76). Wir können davon ausgehen, dass unsere Umwelt- und Arbeitsbedingungen eine erhöhte Stressbelastung und verstärkt Stressreaktionen verursachen, was sich z. B. in einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer (64, 68) und voraussichtlich allergologischer (69) Erkrankungen niederschlägt.

Um einem Stressor zu begegnen und dem Individuum die Anpassung an eine stressreiche Situation zu ermöglichen, bedient sich der Körper einer Reihe von bedeutungsvollen neuro-endokrinologischen und neuroimmunologischen Stressreaktionsmustern (4, 8, 9, 77, 78). Hierbei werden neuronale Botenstoffe wie NA, CRH, SP oder NGF nicht nur systemisch freigesetzt, sondern zusätzlich aus myelinisierte A δ - und unmyelinisierte C-Fasern in der Haut, wo sie in direkte Interaktion mit ihren Zielzellen treten können (8, 23, 28, 79, 80) (**Abbildung 1**).

Das zentrale Augenmerk psychoneuroimmunologischer Stress-Forschung lag bislang auf der Analyse der beiden klassischen Stressachsen: der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HPA) Achse, mit ihren zentralen Mediatoren CRH und Kortisol und des sympathischen Nervensystems, mit seinen zentralen Mediatoren Adrenalin und NA (8, 9, 77, 78, 81). Entlang dieser Achsen konnte gezeigt werden, dass verschiedene Qualitäten von Stress in spezifischer Weise die Zytokinexpression von mononukleären Zellen des peripheren Blutes beeinflussen und so in die Immunantwort eingreifen können.

Akute Stress-Exposition über Minuten bis maximal wenige Stunden induziert z. B. eine starke Aktivierung der sympathischen Achse und in der Folge eine NA und Interferon-gamma (INF- γ) abhängige Steigerung zellulärer Immunreaktionen (82, 83). Subakute und chronische Stressoren hingegen aktivieren in erster Line die HPA-Achse (81), was nachfolgend zu einer Suppression der zellulären Immunantwort und zu einer dominanten Expression von TH2-Zytokinen wie Interleukin-4 (IL-4) und damit zu einer humoralen Immunantwort führt (82, 84, 85). Diese Dominanz ist wiederholt in Zusammenhang mit autoimmunen und anderen entzündlichen Erkrankungen mit dominanter Expression von TH2-Zytokinen, wie z. B. der Neurodermitis, gebracht worden (31).

Ein einheitliches Konzept der Stress-bedingten Immunmodulation auf der Ebene der Zytokinexpression konnte aufgrund der vielfältigen Stress-Paradigmen, die in unterschiedlichen Tiermodellen und humanen Studien angewendet werden, bislang jedoch nicht aufgestellt werden. So bleibt z. B. unklar, ob eine abgeschwächte Aktivierbarkeit der HPA-Achse, wie sie bei Neurodermitikern unter Stress beobachtet werden kann (31, 86), ursächlich an der Entwicklung der Neurodermitis beteiligt ist, oder ob sie der chronischen Stress-Exposition durch die Erkrankung folgt (87), denn im Kontrast hierzu ist bei Kleinkindern, die später eine Neurodermitis entwickeln, die HPA-Achse primär hyperreaktiv (88).

Neben diesen klassischen Elementen der Stressantwort finden sich jedoch, wie bereits oben angeführt, zunehmend Hinweise auf sensible Neuropeptide und Neurotrophine als Stressmediatoren und Psychoneuroimmunmodulatoren (8, 24). In meiner Arbeit konzentriere ich mich auf die Analyse dieser bislang deutlich unterschätzten Stressmediatoren (**Tabelle 1**). Zentrales Interesse gilt dabei SP, gegen deren Einflüsse mit der Entwicklung der SP-Rezeptor Neurokinin 1 (NK1)-Antagonisten bereits wirksame und klinisch erprobte Pharmakotherapeutika existieren (89, 90, 91). „Oberhalb“ von SP reguliert NGF die Dichte der SP+ Innervation und agiert selbst als Stressmediator und Mastzelldegranulator, womit diese beiden Mediatoren gewissermaßen eine neue Stress-Achse definieren, oder besser als Teil des neuroendokrinen-immunen Netzwerks an der Stressreaktion partizipieren (12, 18).

SP und NGF treffen in der Haut auf spezifische Rezeptoren, exprimiert von Mastzellen, Langerhanszellen, Lymphozyten, Keratinozyten, Endothelzellen oder Fibroblasten (**Tabelle 1, Abbildung 1**). Diese Zielzellen können zusätzlich selbst neurogene Botenstoffe produzieren (**Tabelle 1**), sowie Enzyme, die die Aktivität neurogener Mediatoren modifizieren und aktivieren (46, 92) oder aber terminieren können (18, 93, 94). Zusätzlich können z. B. Mastzellen Enzyme freisetzen, die Proteinase-aktivierbare Rezeptoren auf der Oberfläche von Nervenfasern aktivieren können (**Tabelle 1, Abbildung 1**) (23, 53, 95).

Es besteht demnach eine enge Beziehungen der wechselseitigen Beeinflussung zwischen Nerven und dem peripheren Endorgan Haut, in der dieses Endorgan über das komplette Arsenal an erforderlichen Botenstoffen und Signalkaskaden verfügt, um bei Bedarf eigenständig z. B. eine neurogene Entzündung in Gang zu setzen und schließlich wieder abubrechen, wenn dieser Bedarf gedeckt ist (**Tabelle 1, Abbildung 1**). Aus der Perspektive dieser Sprache betrachtet, verfügt also nicht nur das Gehirn über eine neuronale Kommunikation und ein Gedächtnis, sondern auch die Haut mit ihrer Innervation in Interaktion mit lokalen Immunzellen.

In dem noch jungen Forschungsfeld der Psychoneuroimmunologie gewinnen diese Erkenntnisse über den Einfluss von Stress auf lokale neuroimmune Interaktionen eine zunehmend zentrale Bedeutung, deren Stellenwert im Krankheitsgeschehen jedoch noch zu eruieren ist. Entsprechend wird die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen neuropeptiderger Innervation, Neurotrophinen und psychosozial modifiziertem Krankheitsgeschehen, z. B. im Kontext der androgenetischen Alopezie oder der Neurodermitis, immer wieder gefordert (7, 8, 16, 23, 94).

Tabelle 1: biologische Funktion neurogener Mediatoren in der Haut.

Abkürzungen: Ca – Calcium, CGRP – *Calcitonine Gene Related Peptide*, EZ – Endothelzellen, IP1– Inositol 1-Phosphat, IP3 – Inositol 1,4,5-Trisphosphat, IZ – Immunzellen, KZ – Keratinozyten, LZ – Langerhanszellen, M – Makrophagen, MelZ – Melanozyten, NF – Nervenfasern, NM – neurogener Mediator, SZ – Schwannzellen, umNF – unmyelinisierte Nervenfasern.

Tabelle 1 A: Sensible Neuropeptide und ihre Rezeptoren		
Substanz	Lokalisation	Biologische Funktion
SP	<p>Lokalisation: C-Fasern, MZ, KZ, M, IZ</p> <p>Zielzelle: umNF, KZ, FZ, MZ, EZ, IZ, M</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Früher Anstieg von IP3 und später Anstieg von IP1 (96) • Rasche intrazelluläre Ca²⁺-Mobilisation (96, 97) • NF-kappa B Induktion (97, 98) • Neurogene Entzündung: rasch einsetzendes Erythem und Ödem, Vasodilatation und gesteigerte Permeabilität (überwiegend Venolen), Mastzelldegranulation (94, 99, 100, 101) • Schmerz- und Juckreizwahrnehmung (102, 103, 104, 105) • Proliferation (106, 107, 108, 109) • Migration (49, 97, 110, 111) • Muskelkontraktion (94) • Angiogenese (112, 113) • Freisetzung von Histamin, Proteasen, IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF-α, IFN-α (100, 114, 115, 116, 117, 118) • Induktion von Adhäsionsmolekülen und ihren Liganden (97, 100, 119, 120, 121, 122) • Unterdrückung von CGRP und VIP Effekten (20, 108, 114, 123, 124) • Gesteigerte Expression unter Stress (8, 9, 125, 126, 127, 128, 129) • Gesteigerte Expression in Dermatitis (130, 131, 132, 133, 134, 135) • Immunmodulation (8, 23, 25, 94, 100, 111, 136, 137, 138, 139) • Haarwuchsmodulation (28, 124, 128, 140)
Neurokinin-Rezeptor-1	<p>Lokalisation: umNF, FZ, MZ, KZ, EZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Migration (49, 110) • Proliferation (109) • Neurogene Entzündung (16) • Schmerz- und Juckreizwahrnehmung (102, 105)

Tabelle 1 B: Neurotrophine und ihre Rezeptoren		
Substanz	Lokalisation	Biologische Funktion
NGF	<p>Lokalisation: KZ, MZ, NF</p> <p>Zielzelle: Sensible und autonome NF, KZ, MelZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferationsstimulation von KZ im Telogen aber nicht im Anagen (47, 141) • Schützt KZ vor Apoptose via Bcl-2 und Bcl-xL (44, 142) • Proliferation, Verzweigung und Überleben von CGRP+/SP- sensiblen C-Fasern sowie TH+/NPY- autonomen Fasern (transgen) z. B. im FNA (41, 47) • Proliferation, Zellerhalt, Differenzierung, Migration, Zytokinexpression und Apoptose in Abhängigkeit von der Rezeptorexpression auf Zielzellen und induzierter Signalkaskaden (s.u. und zitiert nach 143, 144, 145, 146, 147)
TrkA	<p>Lokalisation: KZ, FZ, MZ, EZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hochaffiner NGF-Rezeptor (47, 148) • Gesteigerte Signaltransduktion durch Bindung mit p75 (47, 148) • Signaltransduktion (149, 150): <ol style="list-style-type: none"> 1. Shc, Grb2, Gab-1 - PI3K/PKB/AKT (Zellerhalt, Motilität) 2. Shc, Grb2, SOS, Ras, Raf - Ras/Raf/MEK/MAPK (Differenzierung) 3. PLC-gamma - IP3/DAG (Ca²⁺ Freisetzung) • Proliferation (148, 150) • Zellerhalt (148, 150) • Differenzierung (150)
p75	<p>Lokalisation: KZ, NF, MelZ, FZ, MZ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigaffiner NGF-Rezeptor (148, 150, 151) • Hochaffiner proNGF-Rezeptor (148, 150, 151) • Signaltransduktion (148, 150, 152, 153): <ol style="list-style-type: none"> 4. TRAF6, FAP-1, Rip-2 - NF-kappaB (Zellerhalt) 5. NRIF1/2, NRAGE, NADE - Jnk, p53, Bax, Caspase 9/6/3 (Apoptose) 6. Bindung mit TrkA (und anderen Trks) (Proliferation) 7. Bindung mit Sortilin (Apoptose) 8. Bindung mit Nogorezeptor, Lingo-1 (Wachstumsstop) • Proliferation (148, 150, 151) • Zellerhalt (148, 151) • Wachstumsstop (150, 151, 152, 153) • Apoptose (150, 151, 152, 153)

1.3. Neurogene Entzündung als mögliche pathogene Stressreaktion der Haut

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 Rötung, Schwellung und schließlich Induration frischer entzündlicher Hautläsionen (16). Dieser Prozess ist bekannt als neurogene Entzündung und stellt einen wichtigen lokalen Arm der inerten Immunantwort dar, die die Haut vor Viren, Bakterien und Pilzen schützen soll (16). Es macht Sinn, diese rasch aktivierbare, an vorderster Front angelegte Immunantwort unter Stress zu stärken, um so rascher und effizienter auf potenzielle Provokationen reagieren zu können und dem Immunsystem den Aufbau einer spezifischen Immunantwort zu ersparen. Erst eine exzessive Stress-Exposition lässt möglicherweise die für gewöhnlich lokal und zeitlich begrenzte neurogene Entzündung in eine überschießende Immunreaktion übergehen. Eine solche überschießende Immunreaktion erhält schließlich pathogenetische Relevanz für psychosozial ko-determinierte entzündliche Erkrankungen mit neurogener Komponente.

Diese Hypothese zu überprüfen, ist Ziel der hier vorgelegten Arbeit. Als wichtiger, m. E. bislang eher unterbewerteter Arm der Stressantwort wird dabei die lokale, angeborene Immunabwehr, gesteuert und kontrolliert von Neuropeptiden (z.B. SP) und Neurotrophinen (z. B. NGF) herausgearbeitet.

Die hier zusammengefassten Publikationen dienen zunächst der grundlagenwissenschaftlichen Analyse der neuroanatomischen und neuroimmunologischen Verhältnisse in der Haut von Mensch und Maus insbesondere im Hinblick auf deren adaptative Plastizität im Kontext veränderter trophischer und immunologischer Anforderungen (17, 37, 60, 124, 129, 154, 155, 156, 157, 158). Auf diesen Kenntnissen aufbauend wird dann in vier Modellen die Rolle der neurogenen Stress- und Immunmediatoren SP und NGF für die Gewebeadaptation an veränderte trophische und pathologische Anforderungen exemplarisch eruiert.

Diese Modelle umfassen:

- 1) die komplexen Gewebeumbauprozesse, die im Lauf der Entwicklung und des zyklisch wiederkehrenden Wachstums von Haarfollikeln in der Haut erforderlich sind (124, 156, 158).
- 2) den Effekt von Stress auf das Haarzyklusverhalten der Maus (28, 60, 128, 140, 159).
- 3) den Effekt von Stressmediatoren (NGF) auf das Haarzyklusverhalten des Menschen (28, 153, 156).
- 4) den Effekt von Stress auf entzündliche Hauterkrankungen in einem Mausmodell für allergische Dermatitis (160).

Mit den hier vorgestellten Erkenntnissen erhält die Ausstattung der Haut mit ihrem kompletten Instrumentarium neurotropher und neuroimmuner Kommunikation eine zentrale Bedeutung für die Entwicklung pharmakologischer und verhaltensbiologischer Interventionen bzw. für die Erprobung von neurobiologisch wirksamen Entspannungsverfahren (z.B. Progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen, 161), die in anderen Stress-assoziierten Krankheitszusammenhängen (z.B. Tinnitus, Reizdarmsyndrom, etc.) bereits erfolgreich eingesetzt werden. Mit ihrer Hilfe hoffen wir, physiologische, körpereigene Adaptations- / Verteidigungsmechanismen zukünftig optimieren zu können, um damit Krankheit zu mindern und Gesundheit zu fördern.