

4. Diskussion

4.1. Stress ist Auslöser verstärkter neurogener Entzündung in der Haut und in Haut- und Haarerkrankungen

Auslöser für die Neuropeptidfreisetzung aus peripheren Nervenfasern können neben dem hier untersuchten Lärm-Stress eine Vielzahl von endogenen und exogenen Noxen sein, wie Hitze Kälte, schmerzhaft oder juckreizstimulierende Berührung, Pilze, Bakterien, Viren, chemische Reizstoffe, Allergene und nicht zuletzt wahrgenommene Gefahr (8, 16, 18, 94, 136, 163). SP ist der zentrale Initiator der neurogenen Entzündung, die auch als Axonreflex bekannt ist (23, 164). Im Verlauf dieses Prozesses kann SP (115, 164, 165) und zusätzlich NGF (15) und CRH (79) auf direktem und indirektem Weg Histamin aus Mastzellen freisetzen, wodurch es durch Stimulation NK1-exprimierender Nervenfasern, Mastzellen und Endothelzellen rasch zu Juckreiz, Rötung und Schwellung der Haut und anderer epithelialer Organe kommt (siehe dazu **Tabelle 1** in der Einleitung, Kapitel 1.2).

Die Freisetzung dieser neurogenen Mediatoren dient unter physiologischen Bedingungen der Abwehr der oben genannten Noxen. Schadstoffe werden durch Juckreiz wahrgenommen und mechanisch entfernt. Pathogene werden durch eine rasche unspezifische Immunantwort eliminiert. Ein Zuviel an Stimulation mündet jedoch in eine überschießende Reaktion (**Abbildung 2**), wie sie z. B. in gestressten Tieren auftritt, bei denen sich alle Rückenhaare in der Wachstumsphase befinden oder bei denen die Rückenhaut gleichzeitig durch eine allergische Dermatitis belastet ist (60, 128, 129, 160). Diese überschießende Reaktion wird offenbar nicht zeitgerecht durch endogene Gegenregulationsmechanismen wie die Spaltung von SP durch Endopeptidasen terminiert werden und löst eine klinische relevante Entzündungsreaktion aus (23, 53, 100, 131).

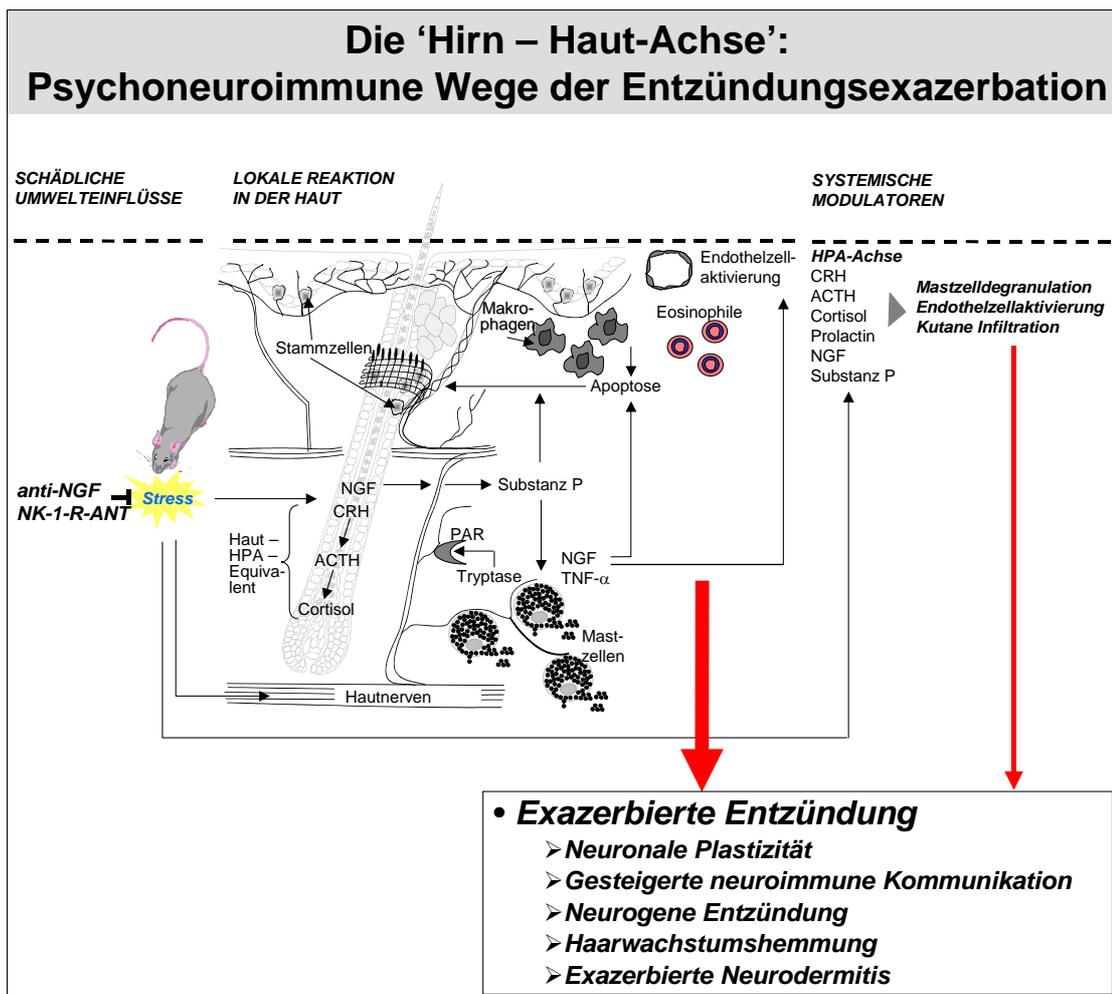


Abbildung 2: Hypothetisches Szenario.

Dieses hypothetische Szenario fasst alle bis dato gewonnenen Erkenntnisse über lokale und systemische Effekte neurogener Mediatoren wie SP und NGF auf die Haut unter Stress und mögliche pharmakologische Interventionen zusammen. Abkürzungen: ACTH – adrenokortikotropes Hormon, CRH – *Corticotropin Releasing Hormone*, NGF – *Nerve Growth Factor*, HPA – Hypothalamus Hypophysen Nebennierenrindendachse, TNF – Tumor Nekrose Faktor, PAR – Proteinase aktivierter Rezeptor, NK-1-R-ANT – Antagonist des Substanz P Rezeptors NK1. Abbildung modifiziert nach (166) und (28).

4.2. Murine Daten lassen sich in humaner Organkultur reproduzieren

Dass diese Daten auf den Menschen übertragen werden können, suggeriert nicht zuletzt die Expression aller relevanten Botenstoffe und Rezeptoren wie SP, NK1, NGF, TrkA und p75 in der humanen Haut und am humanen Haarfollikel (153, 167, 168, 169, 170). So steigen SP und NGF unter Stress nicht nur in der Maus, sondern auch im Menschen an (8, 9, 79, 129, 171) und

sie können in Hauterkrankungen wie der Alopecia areata oder der Neurodermitis verstärkt nachgewiesen werden (130, 132, 169, 171, 172, 173).

Dennoch bleibt die neuroimmune Haut-Stressreaktion in ihrer pathogenetischen Relevanz für die menschliche Haut zu beweisen, ein Projekt, dem wir gegenwärtig unsere Forschungsanstrengungen widmen. Hierzu nehmen Patienten mit allergischen Erkrankungen wie allergischer Dermatitis, Asthma oder Urtikaria an einem Entspannungsprogramm teil, das auf der progressiven Muskelrelaxation basiert (174, 175) und werden gleichzeitig testpsychologisch und immunzytologisch auf Stress- und immunologische Parameter untersucht. Mit diesem Projekt streben wir die Integration dermatologischer und psychosomatischer Forschungsansätze mit den Erkenntnissen der modernen Psychoneuroimmunologie im klinischen Kontext an. Wir vermuten, dass je nach individueller Stress-Belastung und Befähigung zur Stressbewältigung, Stress im Menschen eine Maladaptation neuroimmuner Stressreaktionsmuster der Haut bewirkt (176).

Dass sich Stress direkt neuroimmunmodulatorisch auf entzündlich Hauterkrankungen auswirken kann, wird durch den Nachweis neurogener Entzündung im Kontext einer Vielzahl von Dermatitisen nahegelegt. Für die entzündlich veränderte Haut ist z.B. ein Anstieg an SP+ Nervenfasern und deren Kontakten zu Mastzellen dokumentiert (134, 160, 177). Kommt eine weitere Belastung hinzu, kann dadurch verstärkt SP ausgeschüttet werden. SP ist in der Folge nicht mehr intraneural nachweisbar und induziert Mastzelldegranulation und Verschlechterung von Entzündung (**Abbildung 2**). Dieser Kreislauf kann also in Individuen, die mehreren Stressoren gleichzeitig ausgesetzt sind, zur verstärkten Ausschüttung von Neuropeptiden in der Haut und damit initial zu Juckreiz (9, 178) und schließlich zu verstärkter Entzündung führen (**Abbildung 2**) (129, 179). Im weiteren Verlauf kommt es schließlich durch die Erschöpfung der peptidergen Speicher zu einer relativen Analgesie, wie sie z. B. in Patienten mit Neurodermitis und in gestressten Mäusen beobachtet werden kann (104, 180, 181, 230).

In diesem Kontext ist die Vielzahl von Studien, die widersprüchliche Beobachtungen einer veränderten Innervation der Haut und schwankende Neuropeptid- und Neurotrophinwerte bei Patienten mit chronisch

entzündlichen Hauterkrankungen wie der Neurodermitis berichten (63, 130, 133, 134, 135, 182, 183, 184, 185, 186), in neuem Licht zu betrachten. Die Nachweisbarkeit von SP hängt nämlich offenbar vom Aktivierungsgrad der Nervenfasern und der Ausschüttung von SP ab (180). Sie kann damit von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt, von Hautregion zu Hautregion und vermutlich in Abhängigkeit von der Stress-Exposition und der Stress-Bewältigung individuell stark schwanken. In der Gesamtschau kann jedoch gesagt werden, dass subakut und chronisch die SP+ Innervation der entzündeten Haut dichter ist als die der gesunden Haut, während es unter akuten Bedingungen zu einer Verminderung der Nervenfasernzahl kommt.

Hier ist das Tiermodell mit seinen genetisch eng verwandten syngen Inzuchtstämmen ideal dazu geeignet, Hypothesen zu überprüfen, die im humanen System eine sehr große und kaum zu homogenisierende Probandenzahl und unzumutbare Probenentnahmen erfordern würde. Im Tiermodell zeigt sich z. B., dass die Reduktion von SP+ Nervenfasern in der akuten allergischen Dermatitis unter Stress mit Depletion, also der Ausschüttung von neuropeptidergen Granula aus Nervenfasern der Haut einhergeht (160). Studien am Menschen können somit anhand der erhobenen murinen Daten gezielt und pointiert erhoben bzw. - wie hier geschehen - in geeigneten *ex vivo* Modellen überprüft werden. Ein lohnenswertes zukünftiges Modell dürfte die Transplantation von humaner Haut auf immunsupprimierte Mäuse (SCID) darstellen, wie es in der Erforschung der Psoriasis und der Alopecia areata bereits zum Einsatz kommt (187, 188, 189, 190, 191). Dieses Modell erlaubt die Reinnervation der Haut und damit die Analyse von Mastzell-Nervinteraktionen in humaner Haut z. B. unter Stress-Exposition.

4.3. Neurogene Stresseffekte können die Zytokinexpression und damit die zelluläre und humorale Immunantwort beeinflussen

Nicht zuletzt hat die Ausschüttung von Neuropeptiden und Neurotrophinen einen Einfluss auf das Zytokinexpressionsprofil von Monozyten des peripheren Blutes (PBMZ) und anderen Immunzellen. So kann SP z. B. sowohl das TH2-Zytokin IL-4 und als auch das unter chronischen Bedingungen vorliegende TH1-Zytokin IFN- γ in den PBMZs von Patienten mit Neurodermitis induzieren (137). Unter TH1-Bedingungen wird zusätzlich der

NK1-Rezeptor verstärkt von Lymphozyten exprimiert (192). Endogenes SP induziert außerdem die T-Zellproliferation (106, 138, 139). Dieses Verhältnis ist ein reziprokes, denn proinflammatorische Zytokine wie IL-1 können wiederum die SP-Produktion und -Freisetzung aus peripheren Nerven steigern (193).

Primäre und sekundäre Lymphorgane sind neben der Haut ebenfalls dicht von peptidergen Nervenfasern durchzogen (194). In Lymphknoten terminieren afferente Fasern z. B. an Venolen und in T-Zellzentren (194). Antigenpräsentierende Zellen und T-Zellen können schon in den Lymphknoten durch peptiderge Signale reguliert werden. Neuroimmune Kommunikation auf der Ebene von Lymphknoten und in der Milz zu verstehen und zu manipulieren, ist daher ein weiteres lohnendes Forschungsziel, dem wir gegenwärtig einige unserer wissenschaftlichen Kapazitäten widmen.

SP kann aus Mastzellen Zytokine freisetzen, z. B. in selektiver Weise das Zytokin TNF- α (195), welches vor allem für TH1-Reaktionen bedeutsam ist aber auch bei TH2-Reaktionen vorkommen kann. TNF- α wiederum induziert die Adhäsionsmolekülexpression auf Endothelzellen und verstärkt so indirekt die direkten Effekte von SP auf die PBMZ-Extravasation (196). Mastzell-Wachstums- und Differenzierungsfaktoren wie *Stem Cell Factor* oder IL-4 induzieren außerdem die NK1-Expression von Mastzellen (197).

Keratinozyten und Endothelzellen werden von Neuropeptiden und Neurotrophinen immunologisch stimuliert. SP induziert in Keratinozyten die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 und TNF- α (119). Zusätzlich zur Endothelzellproliferation (23) und zur Initialisierung der neurogenen Entzündung, die durch die gesteigerte Durchblutung der Haut passiv zu einer verstärkten Infiltration mit Immunzellen beiträgt, induziert SP die Expression von Zelladhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Endothelzellen und Keratinozyten und macht sie so „klebrig“ für PBMZs. Zu diesen Molekülen gehören das interzelluläre Zelladhäsionsmolekül (ICAM) (97, 119, 122) und das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül (VCAM) (97, 119, 120), die die Adhäsion und in der Folge die epitheliale und dermale Infiltration mit Lymphozyten (122) und eosinophilen Granulozyten (198) ermöglichen.

Schließlich stimuliert SP die Migration und Aktivierung von natürlichen Killerzellen (111) und die Aktivität von dendritischen Zellen (138, 139) und Makrophagen (117, 118), die unter SP-Stimulation sowohl mehr IL-4 als auch mehr IFN- γ produzieren. Nach topischer Anwendung von SP entwickelt sich unter physiologischen Bedingungen dennoch lediglich ein deutlicheres Ödem und kein Infiltrat, wie Untersuchungen dieser aktivierenden Wirkung auf verschiedenste Immunzellen schließen lassen. Die systemische SP-Behandlung verstärkt hingegen die Infiltration der entzündeten Haut mit CD4+ und CD8+ Zellen (199, 200). Ob SP zu einer verstärkten Infiltration der Haut beiträgt hängt also offenbar vom Vorbestehen einer lokalen Entzündung bei gleichzeitiger systemischer Aktivierung der Immunantwort ab.

Der Summeneffekt von SP auf die Aktivität von Lymphozyten und dendritischen Zellen scheint demnach ein aktivierender zu sein, der durch positive Feedbackmechanismen noch verstärkt wird, ein Vorgang, der dringend auf die zeitgerechte Terminierung der SP-Aktivität angewiesen ist. Neuronales und nicht-neuronales SP kann daher jenseits seiner zentralen Rolle für die neurogene Entzündung als natürliches Adjuvanz in der Entstehung einer spezifischen Immunantwort (201) verstanden werden. Im modernen Kontext der „Danger-Theory“ (202) fungiert es in der Haut damit als Gefahrensignal, das ausgeschüttet, bei zeitgleicher Exposition gegenüber einem (potentiellen) Allergen, dieses erst zum faktischen Allergen werden lässt.

Allerdings kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht entschieden werden, welches Zytokinprofil vorrangig durch SP gefördert wird. Um diese Frage abschließend zu klären, müssen zahlreiche weitere Studien angestrengt werden. In der hier vorgelegten Arbeit wurden mittels quantitativer PCR keine signifikanten Unterschiede in der kutanen Zytokinexpression zwischen gestressten und ungestressten Mäusen im Telogen oder zwischen gestressten und ungestressten Dermatitis-Mäusen festgestellt (160). Ebenso wenig war unter diesen Bedingungen ein Anstieg CD4+ Lymphozyten in der Haut zu verzeichnen. Das hier untersuchte Stressparadigma bewirkt also vor Ort die Verschlechterung der Haut- und Haargesundheit primär über neurogene Entzündungsmechanismen. Eine Bestimmung der systemischen

Effekte in PBMZs und in der Milz ist, wie oben dargestellt, Gegenstand aktueller Versuche.

4.4. Therapeutische Anliegen psychoneuroimmunologischer Intervention

Den dominanten Einfluss der peptidergen Innervation auf die Entstehung der neurogenen Entzündung und ihren negativen Einfluss auf Dermatitis zurückzudrängen, muss ein zentrales Ziel der therapeutischen Anstrengungen in der Behandlung von psychosensiblen Dermatitis wie der Neurodermitis oder dem Haarausfall sein. Diese Erkrankungen stellen uns, trotz jahrzehntelanger wissenschaftlicher Anstrengungen und der Entwicklung einer Vielzahl pharmakotherapeutischer Ansätze von Immunsuppressiva wie Kortison und Cyclosporin A über die Antihistaminika bis zu den Mastzellstabilisatoren, immer noch und immer wieder vor große therapeutische Probleme, insbesondere in der Behandlung chronisch rezidivierender Verläufe. Für diese Erkrankungen wird eine psychosomatische Komponente zwar bereits seit langem angenommen, der Stellenwert psychoneuroimmunologischer Krankheitsmechanismen im Gesamtkrankheitsgeschehen und in der Therapie bleibt jedoch unklar und wissenschaftlich schwach untermauert.

Wir schlagen hier ein integriertes Krankheitsmodell vor, in dem Stressbedingte neurogene Entzündung als bedeutendes Element in der Verschlechterung des Hautzustandes bei entzündlichen Hauterkrankungen erscheint. Die gezielte Analyse der Hautnerven-Mastzellpräsenz und -Interaktion sowie der individuellen Stress-Belastung und -Bewältigung kann Aufschluss über die Indikation und zu erwartende Wirksamkeit psychodermatologischer Interventionen geben und eine Untergruppe von Patienten identifizieren, für die die neurogene Entzündungskomponente bei der Verschlechterung und dem Auftreten von Rezidiven eine dominante pathogenetische und therapeutisch relevante Rolle spielt. Diese Patienten zu identifizieren ist dringend gefordert, insbesondere um die Frustration auf Seiten von Arzt und Patient und die immensen Behandlungskosten im *Trail-and-Error*-Prozess der optimalen Therapieeinstellung chronisch rezidivierender kutaner Entzündungserkrankungen zu reduzieren. Wichtig für die zukünftige Analyse Stress-abhängiger kutaner Entzündungsverschlech-

terung wird die exakte Definition verschiedener Stressqualitäten und deren spezifische Wirkungen auf das Hautneuroimmun-Equilibrium sein (8, 62).

Bereits jetzt stehen uns erprobte Mittel für die Neutralisierung gesteigerter neurogener Entzündung unter Stress zur Verfügung. Es ist mit Hilfe Kapsaizin-haltiger Externa möglich, peptiderge Hautnerven zur maximalen Ausschüttung ihrer Speicher zu motivieren und so eine vorübergehende Denervierung der Haut zu erreichen (179, 180, 203). Denervation der Haut führt nachweislich zur Unterdrückung Stress-bedingter Mastzelldegranulation und neurogener Entzündung (79). Sie ist damit sehr dazu geeignet, diesen Kreislauf zu durchbrechen. Entsprechend ist Kapsaizin bereits zum Einsatz gekommen - jedoch mit wechselndem Erfolg (204, 205) - in der experimentellen Behandlung der Alopecia areata (206), der Neurodermitis (204, 207, 208) und anderen Erkrankungen, für die neurogene Entzündung eine Rolle spielt (179).

Diese Behandlungsmethode verursacht initial brennende und schmerzende Sensationen, die häufig zum Abbruch der Behandlung führen, noch bevor ein therapeutischer Effekt erreicht werden kann. Insbesondere der Vergleich mit dem antipruriginösen Effekt bei gesunden Probanden dürfte eher unangemessen sein aufgrund der dichteren Innervation der dermatitischen oder der gestressten Haut und der damit verbundenen längeren Anwendung (204, 205). Zudem sind Lymphozyten als weitere Quelle von SP in der infiltrierten Haut nicht sensitiv für Kapsaizin. Die Identifizierung stress-sensitiver Patienten und des optimalen Zeitpunktes im Stress-exazerbierenden neurogenen Entzündungskreislauf definiert hier möglicherweise jene Untergruppe von Patienten genauer, die optimal von dieser Behandlungsmethode profitieren.

Es ist allerdings auch denkbar, dass durch die unspezifische Depletion von sensiblen Neuropeptiden durch Kapsaizin ein pro-inflammatorischer Summeneffekt erzielt wird, denn Kapsaizin setzt neben SP CGRP frei. CGRP hat, neben seiner proinflammatorischen Rolle bei der Entfaltung der neurogenen Entzündung, auch einen dominanten anti-inflammatorischen Effekt. Dieser Effekt ergibt sich aus der CGRP-induzierten Suppression der Antigenpräsentation von Langerhanszellen (209, 210). Das Fehlen von CGRP

erleichtert damit die Antigenpräsentation und fördert die spezifische Immunantwort. Diese Beobachtung würde erklären, warum akutes und chronisches Entzündungsgeschehen hoch sensitiv auf die Blockade der NK1-abhängigen SP-Signalkaskade z. B. durch Knockout des NK1-Gens reagiert (211, 212, 213), während die Kapsaizin-induzierte Denervation, die SP und CGRP depletiert, chronische Entzündungsprozesse fördern kann (214, 215, 216).

Mit den NK1-Rezeptor-Antagonisten stehen uns weitaus spezifischere Pharmakotherapeutika zur Unterbindung SP-induzierter neurogener Entzündungsreaktionen zur Verfügung, die in der lokalen Therapie bereits erfolgreich, wenn auch mit schwankender Effizienz, zur Unterdrückung allergischer Hautreaktionen verwendet worden sind (106, 199, 200, 217, 218, 219, 220). Schwankungen in der therapeutischen Effizienz dieses Behandlungsansatzes erklären sich möglicherweise durch Unterschiede im Stresslevel der eingesetzten Versuchstiere und Probanden, die in herkömmlichen Versuchsansätzen nicht berücksichtigt werden. Unsere Ergebnisse über die Neutralisation der Haarausfall-induzierenden und Dermatitis-verschlechternden Stressreaktion in der Haut durch NK1-Knockout oder Antagonisten bestätigen die Rolle dieses Rezeptors für die Stressreaktion der Haut und identifizieren spezifische Antagonisten als lohnenswerte therapeutische Ziele in der Therapie Stress-induzierter Verschlechterung von Hautkrankheiten. Damit finden NK1-Antagonisten ein neues therapeutisches Ziel, dessen Exploration im Menschen dringend angezeigt ist.

Ein Teil der therapeutischen Wirkung von Cyclosporin A kann u. U. ebenfalls auf die Dosis-abhängige, innervationsstabilisierende bzw. neurotoxische Wirkung von Cyclosporin A zurückgeführt werden (221, 222), denn die topische Anwendung von Cyclosporin A führt nicht nur zu Haarwachstum (223, 224). Sie verhindert darüber hinaus den Haarwachstumsstop durch zytotoxische Noxen wie Cyclophosphamid oder durch Stressmediatoren wie Kortikosteroide (223, 224). Gleichzeitig ist belegbar, dass Cyclosporin A in der Haut von Patienten mit Neurodermitis zu einer Stabilisierung der Mastzellen und der Reduktion von Mastzell-Nerv-Kontakten führt (186). Cyclosporin A

sollte damit zukünftiges Ziel Stress-bedingter neuroimmuner Kommunikationsanalyse sein.

UV-Licht ist ein weiteres wirkungsvolles Therapeutikum entzündlicher Hauterkrankungen wie der Alopecia areata und der Neurodermitis und hat einen starken Einfluss auf die Hautinnervation (225). Dieser Aspekt wird in der Analyse UV-Licht-induzierter therapeutischer Effekte für gewöhnlich zu Gunsten der Untersuchung von lymphozytären und Langerhanszellfunktionen stark vernachlässigt. Durch neuropeptiderge Stimulation nach UV-Exposition aus Mastzellen freigesetzter TNF- α setzt z. B. die Kontaktsensibilisierbarkeit der Haut herab (226).

Wie unsere Ergebnisse am Haarfollikel zeigen, ist oberhalb und parallel zur SP-Signalkaskade die Blockade NGF-abhängiger Stressreaktionen in der Haut ein lohnenswertes experimentelles und therapeutisches Ziel. Die klinische Anwendung ist hier jedoch bislang dadurch limitiert, dass neben den blockierenden Antikörpern bislang keine spezifischen p75- oder TrkA-Antagonisten kommerziell vermarktet werden. Eine Ausreifung der blockierenden Antikörper für die klinische Anwendung erfordert allerdings noch die aufwendige Modifizierung und Testung von Antikörpern, wie sie für TNF- α oder HER-2 mit Etanercept und Herceptin bereits auf dem Markt sind (227, 228, 229).

Alle diese pharmakotherapeutischen Ansätze scheinen geeignet, in den Kreislauf Stress-bedingter Verschlechterung von kutanen Entzündungser eignissen einzugreifen. Jenseits des Somas ist es darüber hinaus möglich, Stress durch verbesserte Stress-Bewältigungsstrategien, wie durch Entspannung und Optimierung von 'Copingstrategien' zu reduzieren. So reduziert z. B. Lachen und Stillen nicht nur SP und NGF im Serum, sondern es führt bei Neurodermitikern auch zu einer verminderten neurogenen Entzündungsreaktion bei Allergenkontakt (171, 173), eine Wirkung, die wir zur Zeit für die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson untersuchen, ein Entspannungsverfahren, das sich u. a. bereits in der Therapie des Asthmas bewährt hat (174, 175).

Von hier ausgehend soll die Rolle weiterer neurogener Stressmediatoren wie z. B. CRH im lokalen Entzündungsgeschehen der Haut analysiert werden sowie mit Hilfe der Psychometrie in Kombination mit psychoneuroimmunologischen Daten die Übertragung der an der Maus gewonnenen Daten auf den Menschen. Dieser Ansatz würde die Überprüfung der Wirksamkeit Stress-reduzierender oder puffernder Maßnahmen auf die Schwere und das Auftreten Stress sensibler entzündlicher Hauterkrankungen ermöglichen.