SANAZ ZANJANI

Über den Einfluss des Gießener ARNE-Schulungsprogramms auf den psychischen Stress von Patienten mit atopischer Dermatitis und die Interaktion von psychischem Stress mit biologischen Markern

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei der Autorin dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autorin oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2023

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2023

© 2023 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Über den Einfluss des Gießener ARNE-Schulungsprogramms auf den psychischen Stress von Patienten mit atopischer Dermatitis und die Interaktion von psychischem Stress mit biologischen Markern

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Zanjani, Sanaz

aus Frankfurt am Main

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Eva Peters

Gutachter: Prof. Dr. med. Thilo Jakob

Tag der Disputation: 06.07.2023

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Atopische Dermatitis ist eine multikausale chronisch entzündliche Beispielerkrankung 1

1.1.1 AD als Beispielerkrankung für chronische Erkrankungen 2

1.1.2 Die Rolle der Genetik bei der Pathogenese der AD 2

1.1.3 Die Dysregulation des Immunsystems bei AD 3

1.1.4 Einflussfaktoren auf die AD 4

1.1.5 Gibt es eindeutige Labormarker der AD? 5

1.2 Psychische Aspekte bei atopischer Dermatitis 7

1.2.1 Häufigkeit psychischer Belastung bei AD 7

1.2.2 Der Stressbegriff und seine Rolle für das Verständnis von chronischen Krankheiten 8

1.2.3 Psychischer Stress und AD 10

1.3 Die Stressachsen, die physiologische Stressantwort und die durch Stress veränderten neuroendokrin-immunologischen Mechanismen bei AD 12

1.3.1 Die Reaktion des Immunsystems auf psychischen Stress 12

1.3.2 Das (Nor-)adrenerge Stressreaktionssystem 13

1.3.3 Cortisol als wichtiger Stressindikator 13

1.3.4 Neuropeptide und Neurotrophine nehmen Einfluss auf neuronale Plastizität 15

1.3.5 Acetylcholin liefert neue Erkenntnisse in der Stressforschung 16

1.3.6 Die Rolle von Immunglobulin-E bei AD und psychosozialem Stress 17

1.4 Therapeutische Optionen für AD 18

1.4.1 Lokaltherapie 18

1.4.2 Systemische Therapie 19

1.4.3 Psychotherapeutische Optionen 20

1.4.4 Multidimensionale Therapieansätze - AD-Schulungen 20

1.5 Fragestellung 23

2 Material und Methoden 24

2.1 Organisation der Studie 24
2.2 Ethik 24
2.3 Rekrutierung der Probanden 24
2.3.1 Einschlusskriterien in die Studie 31
2.3.2 Ausschlusskriterien aus der Studie 32
2.4 Datensammlung 32
2.5 Messmethoden der Datenerhebung 33
2.5.1 Arbeitsmittel und Labormaterialien 33
2.5.2 Ablauf der Studie 40
2.5.3 Studienprotokoll im Labor 40
2.5.4 Erster Tag der Probenaufbereitung 40
2.5.5 Zweiter Tag der Probenaufbereitung 42
2.5.6 Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) 43
2.6 Fragebögen 47
2.6.1 Perceived Stress Questionnaire (PSQ) und Perceived Stress Scale (PSS) 47
2.6.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) 50
2.6.3 Health Questionnaire in the German version (PHQ-D-12) 50
2.6.4 Short-form Questionnaire (SF-12) 50
2.6.5 Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) 50
2.6.6 Visuelle Analogskala Juckreiz (VAJ) 51
2.7 Statistik 51
2.7.1 Handhabung der Daten 51
2.7.2 Statistische Methoden 51
2.7.3 Umgang mit fehlenden Daten 52
3 Ergebnisse 53
3.1 Der psychische Stress unterscheidet sich zwischen AD-Patienten und Hautgesunden 53
3.1.1 Stresserleben und Stresswahrnehmung sind bei AD-Patienten höher als bei Gesunden 53
3.1.2 Hautzustand korreliert mit Stresswahrnehmung und Freude 55

3.2 Die Teilnahme an der ARNE-Neurodermitis-Schulung führt zu keiner Veränderung des psychosozialen Stresses bei Patienten mit AD 59

3.2.1 Stresserleben und Stresswahrnehmung sinken nicht unter Berücksichtigung demografischer und biologischer Confounder durch die Schulungsteilnahme 59

3.2.2 Die Veränderung der psychometrischen Parameter durch die Schulung korreliert nicht mit der Veränderung der biologischen Parameter 62

3.3 Die Veränderung der Stressindikatoren PSQ und PSS interagiert mit Cortisol und BDNF 64

3.4 Patienten, die zu Beginn der Studie niedrigeren Stress und höhere Freude aufwiesen, profitieren am meisten von der Schulung 67

4 Diskussion 72

4.1 Höherer Stress bei AD-Patienten durch soziale Beeinträchtigungen 72

4.1.1 AD stellt keine Anforderung an die Betroffenen 73

4.1.2 Exazerbation der AD kann unter anderem durch hohen Stress begründet werden 74

4.1.3 Gruppengröße als potenziell maßgeblicher Faktor für Aussagekraft von Fragebögen PSS und PSQ 75

4.1.4 BDNF zeigt sich als potenzieller Marker für akuten Stress 76

4.1.5 Die Rolle von IgE bei AD-Patienten unter chronischem Stress ist unzureichend erforscht 78

4.2 Schulung ersetzt keine psychotherapeutische Intervention 79

4.2.1 Psychischer Stress prädiziert Cortisol, BDNF prädiziert psychischen Stress 81

4.3 Höhere Freude und weniger Stress führen zu besserem Hautzustand durch Schulungsteilnahme 86

4.4 Limitationen und Ausblick 87

4.5 Fazit 88

5 Zusammenfassung 89

6 Summary 90

7 Abkürzungsverzeichnis 91

8 Abbildungsverzeichnis 94

9 Tabellenverzeichnis 96

10 Literaturverzeichnis 98
11 Anhang 134
12 Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation 140
13 Danksagung 141
14 Lebenslauf 142

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die Differenzierung verschiedener Geschlechter in der Sprachform verzichtet und das generische Maskulinum stellvertretend für alle Geschlechter verwendet

1 Einleitung

1.1 Atopische Dermatitis ist eine multikausale chronisch entzündliche Beispielerkrankung

Chronisch entzündliche Erkrankungen wie die atopische Dermatitis (kurz: AD; Synonym: Neurodermitis, atopisches Ekzem) sind weltweit führend in der Liste der Erkrankungen, die zu häufigen Arbeitsausfällen und Years lived with disability (YLD) führen und stellen damit eine hohe Belastung für die individuelle Gesundheit aber auch das ganze Gesundheitssystem dar (*GBD*). Die Behandlung solcher Erkrankungen ist häufig langwierig und erfordert eine gute Mitarbeit und Behandlungsadhärenz seitens der Patienten. Um diesem Bedarf gerecht zu werden, wurden in den letzten 35 Jahren patientenorientierte Schulungskonzepte entwickelt (Heratizadeh, 2018; Squyres, 1981). Bei AD-Patienten konnten Melin et al. schon 1986 die Verbesserung der Hautsymptome durch eine Kombinationstherapie aus topischer Kortikoid-Anwendung und psychotherapeutischer Verhaltenstherapie feststellen (Melin, 1986). In Deutschland wurde das Konzept der AD-Schulung für Kinder und Eltern im Jahre 1996 bis 1999 entwickelt (Diepgen, 2003) und deren positive Effektivität auf psychischer und dermatologischer Ebene bestätigt (Staab, 2006). Auch bei dem speziell für erwachsene AD-Patienten entwickelten Schulungsprogramm konnten positive Effekte auf die Psyche und den Hautzustand der Betroffenen beobachtet werden (Heratizadeh, 2017).

Im Rahmen der edukativen Programme für AD-Patienten lernen Patienten von interdisziplinären Schulungsteams mit ihrer Erkrankung besser umzugehen. Neben technischen Fertigkeiten und Aufklärungsarbeit steht vor allem das Selbstmanagement im Mittelpunkt zahlreicher Schulungsprogramme (Ring, 2019; Thyssen, 2020) und somit die Fähigkeit problemorientiert zu handeln. Klinische Studien zeigten, dass durch die Erlangung der Fähigkeit zum Selbstmanagement, Patienten mit chronischen Erkrankungen eine Verbesserung dieser erzielten und so auch Kosten für das Gesundheitssystem reduziert wurden (Bodenheimer, 2002; Traidl, 2022). Stress spielt bei AD dabei eine zentrale Rolle und ist ein wichtiger Faktor, der zur Exazerbation der Erkrankung führen kann (Kodama, 1999).

Die hier vorgelegte Arbeit befasst sich mit psychischem Stress und mit der Fragestellung, ob die Teilnahme an der ARNE-Neurodermitisschulung Einfluss auf das Stresserleben und die Stresswahrnehmung von Patienten mit AD nehmen kann und welche Interaktionen auf endokrin-immunologischer Ebene vorhanden sind.

1.1.1 AD als Beispielerkrankung für chronische Erkrankungen

Die AD ist eine chronisch-entzündliche, nicht ansteckende Hauterkrankung mit einer Prävalenz von 2-3% bei Erwachsenen und bis zu 20% bei Kindern (Waldman, 2018). Meist manifestiert sich die AD in den ersten 3-6 Lebensmonaten (Bieber, 2017). Bei 80% der Patienten bricht die Erkrankung vor dem fünften Lebensjahr aus (Akdis, 2006; Nagaraja, 1996). Hauptsymptome der AD sind unter anderem Juckreiz, Entzündungszeichen und eine eingeschränkte Hautbarriere (Hebert, 2020; Yosipovitch, 2020), welche bei vielen Betroffenen die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt (Weidinger, 2018). Die AD ist Teil des atopischen Formenkreises und geht oft mit Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis einher. Die Ursache ist multifaktoriell. Neben einer genetischen Komponente spielen weitere pathophysiologische Mechanismen, wie zum Beispiel eine gestörte Hautbarriere und eine überschießende Immunantwort, eine Rolle (Weidinger, 2016). Im Folgenden werden die Ursachen, Diagnostik und Therapie der AD genauer beschrieben.

1.1.2 Die Rolle der Genetik bei der Pathogenese der AD

Dass die AD eine multifaktoriell verursachte Erkrankung ist, zeigt sich, auch wenn man nicht alle Ursachen kennt, unter anderem durch ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Veränderungen (Sacotte, 2018). So kann zum Beispiel bei den Betroffenen die Hautbarriere durch eine Mutation im Filaggrin-Gen gestört sein (Furue, 2020). Das Filaggrin-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1q2 und codiert das Filaggrin Protein, welches ein wichtiges Strukturprotein des Stratum corneums der Haut ist. Bei gesunden Individuen dient dieses Protein zur Aufrechterhaltung einer intakten Hautbarriere durch Vernetzung von Keratinfilamenten mittels Disulfidbrücken (Hoober, 2022). Die Abbauprodukte des Proteins, Urocaninsäure und Pyroglutaminsäure, sorgen für Hydration und einen sauren pH-Wert der Haut (Berdyshev, 2021; Schmid-Wendtner, 2006). Weist das Filaggrin-Gen nun Genmutationen auf, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer schweren AD mit frühem Krankheitsbeginn, langer Krankheitsdauer und einem höheren Risiko an Hautinfektionen zu leiden (Carson, 2012), da es durch die Mutation zu einer herabgesetzten Barrierefunktion der Haut und einer daraus resultierenden verminderten Abwehr gegen Mikroorganismen oder Allergene kommt (O'Regan, 2008). Diese Beobachtung wurde vor allem bei homozygoten Mutationen gemacht. Dass die Pathophysiologie der AD jedoch viel komplexer ist und nicht nur durch diesen Faktor bedingt ist, zeigt sich in der Tatsache, dass nur 40% der AD-Patienten eine Filaggrin-Mutation aufweisen und die meisten Patienten mit AD und Filaggrin-Genmutationen im Erwachsenenalter keine Symptome der AD mehr aufweisen (Drislane, 2020; Kim, 2019).

Neben der Mutation des Filaggrin-Gens, welches den am besten untersuchten genetischen Einfluss auf die AD hat (Løset, 2019), konnte man auch weitere Veränderungen in den

Gensequenzen von S-100-Vorstufen-Proteinen des Cornified Envelope (CE) wie Filaggrin 2, Hornerin, Claudin-1, SPRR3 oder TMEM79 mit der AD in Verbindung bringen. Der CE ist ein Zusammenschluss aus vielen Proteinen und Lipiden, welche einen stabilisierenden Komplex der Keratinozyten darstellen und für die Bildung der Lamellarkörperchen der Epidermis zuständig ist (Elias, 2020; Trzeciak, 2017). Der epidermale Differenzierungskomplex des ersten Chromosoms beinhaltet die Gensequenzen für Filaggrin 2 und Hornerin (Margolis, 2014). Filaggrin 2 und Hornerin sind, wie Filaggrin auch, an der Differenzierung der Keratinozyten der Haut beteiligt und damit Bestandteil der epidermalen Verteidigungsbarriere (Garreis, 2017; Henry, 2011). Während Mutationen des Filaggrin-Gens überwiegend in der europäischen Bevölkerung vorherrschend sind, zeigte sich eine Dominanz der Mutation des Filaggrin 2 in der afroamerikanischen Population (Elias, 2014). Neben Filaggrin liegt außerdem in von AD betroffenen Bereichen der Haut ein Mangel von Claudin-1 vor.

Claudin-1 ist als tight junction Protein der Haut ein wichtiges Adhäsionsprotein zur Aufrechterhaltung der Barrierefunktion (Furuse, 2002). Der Mangel dieses Proteins führt zu einer erhöhten Keratinozytenproliferation und einer damit verbundenen Zunahme der epidermalen Schicht, Entzündungen und einer gestörten Permeabilität der Haut (Elias, 2014; Gruber, 2015). Verschiedene Mutationen des Gens für das Protein SPRR3, welches in gesunder Haut kaum vorhanden ist, konnten bei AD-Patienten nachgewiesen werden (Elias, 2014; Évora, 2021). Dadurch kommt es zu einer erhöhten Produktion des Proteins SPRR3. Dies verhindert das Eintreten von Lipiden in das CE Gerüst und einer daraus entstehenden Destabilisierung der biomechanischen und immunologischen Hautbarriere (Elias, 2014; Le Lamer, 2015). Inhalt neuester Forschung ist das Protein Mattrin, welches von dem Gen TMEM79 codiert wird (Choi, 2021). In einem Mäuse-Modell konnte gezeigt werden, dass eine Mutation dieses Gens zu einer Reduktion der Mattrin-Produktion und einer daraus entstehenden IL-17A abhängigen Entzündungsreaktion der Haut führt (Saunders, 2020).

1.1.3 Die Dysregulation des Immunsystems bei AD

Eine abnorme immunologische Abwehr im Vergleich zu gesunden Individuen ist ein zentraler Moment in der Pathogenese der AD. Sie zeigt sich in einer Betonung der humoralen T-Helferzell-Typ-2-Antwort (Furue, 2017). Um diese immunologische Dysbalance genauer zu erläutern, muss auf die Rolle der T-Zellen im Immunsystem eingegangen werden. T-Zellen gehören zu den Hauptakteuren der zellulären Immunabwehr der erworbenen Immunantwort. Sie weisen zwei unterschiedliche Subtypen auf, die T-Helferzellen vom Typ 1 (Th-1) und die T-Helferzellen vom Typ 2 (Th-2). Die Th-2-Antwort steht für die humorale erlernte Immunität und dominiert im akuten Verlauf der AD (Brandt, 2011; Galli, 2020; Langan, 2020; Werfel, 2009). Dies führt zu einer erhöhten Produktion von Interleukin (IL)-4 und IL-13 (Bieber,

2020). Diese Zytokine können zum einen die Expression des Filaggrin-Gens mindern und so Defekte in der Hautbarriere entstehen lassen oder verschärfen, zum anderen führen sie zu einer Beeinträchtigung der Keratinozytendifferenzierung (Berdyshev, 2018; Kim, 2008; Totsuka, 2017). Daraus resultiert ein für AD-Patienten charakteristischer Feuchtigkeitsverlust der Haut (Horimukai, 2016). Durch IL-4 und IL-13 kommt es zu einer verminderten Produktion von antimikrobiellen Peptiden der Keratinozyten, welche eine antibakterielle Aktivität aufweisen (Howell, 2006). Dadurch wird eine Kolonisation von Bakterien wie Staphylococcus aureus auf AD betroffenen Hautarealen begünstigt (Meylan, 2017). Auch werden diese Interleukine mit einem erhöhten Juckreiz und einer Lichenifikation - einer Verdickung des Hautreliefs - in Verbindung gebracht, da sie periphere afferente pruritogene Neurone der Haut stimulieren und den Kollagenabbau der Fibroblasten beeinträchtigen (Moriya, 2011; Oetjen, 2017).

Durch die unzureichende Hautbarriere können exogene Noxen vermehrt eintreten. Durch Kontakt mit diesen sezernieren Keratinozyten das Zytokin thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Dieses Zytokin stimuliert Th-2-Zellen zur weiteren Sezernierung oben genannter Interleukine, was zu einer weiteren Dysfunktion der Hautbarriere beiträgt und B-Zellen zur Produktion von Antikörpern des Immunglobulin E (IgE) stimuliert. IgE aktiviert wiederum Mastzellen. Es kommt zur Degranulation mit Freisetzung von Histamin, was zum Juckreiz im akuten Schub beiträgt. Der Krankheitsverlauf wird weiter verstärkt durch die Fähigkeit mancher IgE zur Autoaktivität. Das heißt, dass sie auf körpereigene Antigene ansprechen und so aktiviert werden (Furue, 2017; Grewe, 1998; Kim, 2019).

Die Th1-Zellantwort wiederum ist im weiteren chronischen Verlauf (Brandt, 2011) mit den zentralen Zytokinen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) und Interferon-gamma (IFN-γ) präsent. Das bedeutet nicht, dass die Th2-Zellantwort in dieser Phase nicht vorhanden ist, sie ist sogar verstärkt und wird durch die Th1-Zellantwort begünstigt. Studien konnten zeigen, dass es zu einer steigenden Produktion von Th-2-Zellen kommt und Interleukine wie IL-10 und IL-13 vermehrt sezerniert werden (Brunner, 2017; Gittler, 2012). In letzter Zeit konnten außerdem IL-22 produzierende Th22-Helferzellen und IL-17 produzierenden Th17-Helferzellen als Akteure in der Pathogenese der AD identifiziert werden. IL-17 wird häufiger bei der intrinsischen Form der AD beobachtet und reduziert unter anderem die Produktion von Filaggrin. IL-22 kommt vermehrt in der Haut von Patienten mit AD vor und ist mit einer gestörten Hautbarriere assoziiert (Kim, 2019).

1.1.4 Einflussfaktoren auf die AD

Neben genetischer Prädisposition und der Dysfunktion des Immunsystems tragen äußere Einflüsse wie Umweltfaktoren, Mikrobiome und deren Toxine sowie Stress zur Entstehung und einem stärkeren Verlauf der AD bei (Luschkova, 2021; Reiger, 2019). In Ländern mit

erhöhten Temperaturen ist der milde Verlauf der AD begünstigt (Weiland, 2004). Dies kann durch geringere Benutzung der Heizung im häuslichen Umfeld und erhöhte UV-Exposition durch Aufenthalte im Freien erklärt werden (Silverberg, 2013). Studien konnten zeigen, dass AD mit einem geringen Vitamin D-Spiegel assoziiert ist (Petriashvili, 2021) und dieser durch UVB- Strahlung erhöht werden kann (Kantor, 2017).

Auch kann die AD durch Triggerfaktoren wie Luftverschmutzung, Hausstaubmilben oder Pollen verschlechtert werden (Ahn, 2014; Przybilla, 1994; Tupker, 1996). Darüber hinaus kann eine Dysbalance des Mikrobioms der Haut die AD begünstigen (Reiger, 2019). Diese Dysbiosis, welche mit einer Ansiedlung von Staphylococcus aureus assoziiert ist, beeinflusst den Schweregrad der AD (Kong, 2012). Leyden et al. zeigten schon 1974, dass dieses Bakterium zu 90% auf läsionaler AD-Haut nachgewiesen werden kann (Leyden, 1974). Manche Stämme dieses Bakteriums sind in der Lage Exotoxine zu produzieren (Zollner, 2000), welche als Superantigene zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-18 durch Keratinozytenstimulation (Syed, 2015) und Mastzelldegranulation führen (Nakamura, 2013). Daraus resultiert eine Th2-Zell vermittelte Entzündungsreaktion (Cheung, 2015). Auch gibt es einen engen Zusammenhang zwischen psychischem Stress und Hauterkrankungen wie der AD (Kodama, 1999; Lugovic-Mihic, 2021; Lugović-Mihić, 2013). Zur Vollständigkeit wird in diesem Abschnitt nur kurz auf die Thematik eingegangen, da die Interaktion von Stress und AD in Kapitel 1.2.3 ausführlich beschrieben wird.

Durch psychischen Stress kommt es bei AD zu einer Aktivierung der Sympathikus Achse (SA) und Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA). Dies resultiert in einer Exazerbation der AD durch eine Th2-Zellantwort (Bin Saif, 2018; Stewart, 2018). Der Einfluss und die Auswirkung des Stresses auf die Haut sind komplex und können durch psychotherapeutische Methoden, wie auch in den folgenden Kapiteln weiter erläutert wird, maßgeblich beeinflusst werden (Pondeljak, 2020).

1.1.5 Gibt es eindeutige Labormarker der AD?

Nahezu 80% der AD-Patienten weisen einen erhöhten IgE-Spiegel im Blutserum auf. Besteht ein erhöhter IgE-Spiegel wird die extrinsische Form der AD angenommen, d.h. es kommt durch eine gestörte Hautbarriere (Tokura, 2010) zu einer Penetration von Antigenen durch die Haut. Durch Stimulation von Th2-Zellen mittels antigenpräsentierenden Langerhans-Zellen kommt es zu einer Erhöhung des IgE-Spiegels (Tokura, 2017). Diese Form der AD zeigt im Vergleich zu der nicht-allergischen, intrinsischen Form, bei der der IgE-Spiegel nicht erhöht ist, oft einen schwereren Verlauf der AD. Die Hypothese, dass der IgE-Serumspiegel ein verlässlicher Biomarker zur Bestimmung des Schweregrades der AD ist, konnte aufgrund von Beobachtungen, dass bei bis zu 20% der AD-Patienten kein erhöhtes IgE-Level vorliegt, nicht bestätigt werden (Suárez-Fariñas, 2014; Thijs, 2016). In aktuellen Studien wird daher in

der Regel zwischen extrinsischer und intrinsischer AD mit und ohne IgE-Elevation unterschieden (Tokura, 2022). Ob dies eine repräsentative Vorgehensweise ist, bleibt fraglich, denn bei AD-Patienten wird oft erst im späten Krankheitsverlauf ein erhöhter IgE-Spiegel messbar. Außerdem können erhöhte IgE-Werte auch bei vielen anderen Erkrankungen auftreten, die nicht zum Formenkreis der AD gehören, wie zum Beispiel bei der Autoimmunerkrankung Lupus erythematodes (Lamri, 2020). Es gibt bislang also keinen zuverlässigen Biomarker, der die Diagnose einer AD bestätigt, auch wenn der IgE-Spiegel im Blut einen Hinweis auf den Schweregrad einer extrinsischen AD liefern kann. Aufgrund fehlender pathognomischer Biomarker wird die Diagnose daher klinisch gestellt (Eichenfield, 2014; Silvestre Salvador, 2017).

Der Goldstandard für die klinische Diagnosesicherung sind die für Kinder und Erwachsene entwickelten Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka aus dem Jahr 1980 (Hanifin, 1980; Vakharia, 2019). Dabei wird zwischen vier Hauptkriterien und 23 Nebenkriterien unterschieden (Eichenfield, 2014). Um die Diagnose der AD stellen zu können, müssen drei von vier Hauptkriterien und mindestens drei von 23 Nebenkriterien zutreffen. Zu den Hauptkriterien gehören Juckreiz, Ekzeme mit charakteristischer Morphologie und Verteilung, ein chronischer Verlauf und eine positive Eigen- oder Familienanamnese (Hanifin, 1980; Silvestre Salvador, 2017). Von Nachteil ist allerdings, dass sich einige Nebenkriterien als nicht spezifisch für die AD herausgestellt haben (Dutta, 2021). Andere wiederum, wie die Oberlippen-Chelitis oder die Mamillendermatitis sind zwar spezifisch für die AD, kommen aber äußerst selten vor (Eichenfield, 2014). Daher liegt die Spezifität der Diagnosekriterien bei nur 78% und ist damit nicht in der Lage, die AD eindeutig von anderen Dermatosen zu unterscheiden (Ring, 2012).

Daraufhin haben viele Arbeitsgruppen, unter anderem auch die American Academy of Dermatology (AAD), eine Überarbeitung der Diagnosekriterien vorgenommen. Dabei wurden den Kriterien unterschiedliche Gewichtungen beigemessen. Der Juckreiz und das Vorhandensein von Ekzemen wurden als essentiell erachtet. Ohne das Vorkommen dieser zwei Kriterien, ist die Diagnose der AD nicht nachweisbar. (Eichenfield, 2014). Die folgende Tabelle 1 stellt einige dieser Diagnosekriterien bildlich dar.

Tabelle 1: Klinische Diagnosekriterien der AD nach American Academy of Dermatology

Essentielle Merkmale	*Wichtige Merkmale*	*Assoziierte Merkmale*	*Ausschlusskriterien*
Pruritus (Juckreiz)	Früher Krankheitsbeginn	Lichenifikation	Psoriasis
Ekzeme	Atopie	Pityriasis alba	Seborrhoisches Ekzem
	Xerosis	Weißer Dermographismus	Ichthyosis

1.2 Psychische Aspekte bei atopischer Dermatitis

1.2.1 Häufigkeit psychischer Belastung bei AD

Weltweit sind psychische Störungen eine der führenden Gründe für eine erhöhte Krankheitslast, gemessen am „disability-adjusted life years“ (DALY), wobei über die Hälfte der Fälle auf das Spektrum der Depressionen und Angststörungen fällt (Hay, 2017; Whiteford, 2013). Eine Depression ist eine weit verbreitete psychische Störung, die weltweit 4,4% der Bevölkerung betrifft und unter anderem durch Traurigkeit, Interesselosigkeit und ein geringes Selbstwertgefühl gekennzeichnet ist (World Health Organisation, 2017). Angststörungen betreffen 3,6% der Weltbevölkerung und fassen eine Gruppe psychischer Störungen zusammen, die alle ein übermäßiges Angstempfinden gemeinsam haben. Sie beginnen oft schon in der Kindheit und gehen oft mit Depressionen einher (Penninx, 2021; World Health Organisation, 2017). Sowohl Depressionen als auch Angststörungen können vorübergehend oder chronisch auftreten und den Alltag der Patienten stark beeinträchtigen.

Die AD ist eine chronische Erkrankung, welche mit psychischen Belastungen wie erhöhter Ängstlichkeit, Depressionen, sozialer Befangenheit, posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD) und Schlafstörungen assoziiert ist (Gupta, 2017; Schonmann, 2020; Silverberg, 2015; Steinhoff, 2012). Es wurde beobachtet, dass Patienten mit AD im Vergleich zu Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Psoriasis, eine erhöhte Ängstlichkeit, Depressivität und psychischen Stress aufwiesen (Cheng, 2019) und dies mit einer Reduktion der Lebensqualität einherging (Kage, 2020). Mögliche Ursachen dafür sind der Juckreiz (Chrostowska-Plak, 2013; Sanders, 2018), Schlafstörungen (Hsu, 2022), soziale Stigmatisierung oder auch eine durch die Ekzeme verursachte Entstellung (Bronkhorst, 2016; Matthews, 2016).

In einer koreanischen Querschnittsstudie mit einer großen Patientenpopulation von 72.435 heranwachsenden Schülern wurde ein erhöhtes Auftreten von Depressionen und suizidalen Gedanken mit der AD in Zusammenhang gebracht (Lee, 2017). Man untersuchte Daten aus dem Korean Youth Risk Behavior Survey 2013, welche eine online-basierte Querschnittserhebung darstellt und das gesundheitsgefährdende Verhalten von Schülern der Mittel- und Oberstufe in Südkorea bewertet (Kim, 2016). Unter den Teilnehmern lag der Anteil der an AD erkrankten bei 6,8%. Es konnte gezeigt werden, dass diese im Vergleich zu den Schülern ohne AD signifikant häufiger Depressionen, suizidale Gedanken, Suizidplanungen und Suizidversuche aufwiesen (Lee, 2017). Dieses Ergebnis konnten auch Silverberg et al. 2019 festhalten, indem sie zeigten, dass 40% aller AD-Patienten eine Depression oder Angststörung aufweisen, wohingegen die gesunde Kontrollgruppe nur 17,5% aufwies (Silverberg, 2019).

Auch kann eine PTSD die AD beeinflussen (Gonzalez-Diaz, 2021). Sie wird definiert als eine psychische Erkrankung, welche nach traumatischen Ereignissen, wie Naturkatastrophen, Krieg oder sexuellem Missbrauch, in Erscheinung tritt (Zhou, 2021). Typisch sind Symptome des Wiedererlebens des Ereignisses im Alltag, „Flashbacks“ und wiederkehrende Albträume (Bills, 1993; Byard, 2021; Kozaric-Kovacic, 2009) sowie emotionale Gleichgültigkeit und Stumpfheit (Litz, 2002). Auch vermeiden Betroffene Situationen, welche eine Erinnerung an das Ereignis hervorrufen (Sheynin, 2017).

Im Hinblick auf die Pandemielage mit COVID-19 konnte gezeigt werden, dass psychische Erkrankungen wie Depressionen, Ängstlichkeit und PTSD bei Patienten mit AD im Vergleich zu Gesunden vermehrt auftraten (Gonzalez-Diaz, 2021). Die durch die in dieser Zeit entstandenen psychischen Belastungen und Herausforderungen führten zu einer Exazerbation der AD (Lugovic-Mihic, 2021).

Diese Ergebnisse zeigen die Relevanz psychischer Belastungen bei AD und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher der psychische Stress als Einflussfaktor auf die AD genauer betrachtet. Im folgenden Abschnitt wird auf den Stressbegriff, die physiologischen Mechanismen und dessen Einfluss auf AD genauer eingegangen.

1.2.2 Der Stressbegriff und seine Rolle für das Verständnis von chronischen Krankheiten

Das Wort Stress leitet sich von dem lateinischen Wort „stringere“ ab und bedeutet spannen, straff (Hayward, 2005). Ursprünglich fand das Wort erst in der Physik Verwendung, um damit die Beanspruchung eines Objekts durch Spannung zu beschreiben (Tan, 2018). Heute versteht man darunter die physische und psychische Antwort - die Stressreaktion - auf einen

externen Reiz oder Stimulus - den Stressor -, welcher das Wohlbefinden eines Individuums beeinflusst (Lopresti, 2020). Das Verständnis von Stress, das wir heute haben, entwickelte sich Anfang des 19. Jahrhundert, als William Shaw Mason beobachtete, dass Frauen im jungen Alter aufgrund von hohen Belastungen auf der Arbeit starben (Hayward, 2005). Es konnte somit früh ein Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und einer physiologischen Reaktion beschrieben werden.

1915 beschrieb Walter Bradford Cannon mit dem „fight or flight - Prinzip“ (Kampf oder Flucht Reaktion), dass es zu einer Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems kommt (Goldstein, 2007; Washburn, 1917). Der Körper versucht, durch einen „emotionalen Stimulus“ angeregt, auf diesen zu reagieren, indem er die „Homöostase“, das körperliche Gleichgewicht, aufrechterhält. Die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts gelingt dem Körper durch Adrenalinausschüttung und daraus resultierendem Anstieg unter anderem des Blutdrucks und der Herz- und Atemfrequenz. Hierbei muss gesagt sein, dass der Begriff des „Stresses“ zu diesem Zeitpunkt noch nicht genutzt wurde.

Erst Hans Selye prägte den Begriff des „biologischen Stresses“. 1953 entwickelte er die Theorie des Allgemeinen Adaptationssyndroms (AAS), in der er aufzeigte, wie der Organismus auf Stress reagiert. Er unterteilte die Stressantwort in drei Phasen: die Alarmreaktion, das Stadium der Resistenz und das Stadium der Erschöpfung. In der ersten Phase, der Alarmreaktion, reagiert der Körper mit Schock und schüttet Adrenalin aus, in der zweiten längeren Phase, dem Widerstandsstadium, schüttet der Körper das Hormon Cortisol aus und versucht sich der Veränderung für kurze Zeit anzupassen (Nerdinger, 2014). So kann auf Extremsituationen wie Kälte, Schock oder Verletzungen adäquat reagiert werden. In der letzten Phase kommt es zu einer Ermüdung und dem Verlust der Adaptation. Wenn die Belastung zu einem chronischen Erleben wird, das heißt die individuellen Ressourcen zur Stressbewältigung überschritten werden, hat dies negative Auswirkungen auf das Immunsystem, das kardiovaskuläre System und den Stoffwechsel (G. P. Chrousos, 2009; Hapke, 2013). Sowohl Cannon als auch Selye beschrieben allerdings nur körperliche Veränderungen auf den Stimulus.

Der Psyche wurde erstmals von Richard S. Lazarus Beachtung geschenkt. Er und Susan Folkmann nahmen an, dass die Entstehung psychischen Stresses abhängig von der individuellen Wahrnehmung und Bewertung des Geschehnisses und des resultierenden Umgangs mit dem Stress ist. Dieses sogenannte „Coping“ definiert Lazarus als die Mühe, die man aufbringt, um mit einer Situation zurechtzukommen, welche die eigenen Ressourcen überschreitet (Lazarus, 1984). Auf den Stress können zwei verschiedene Coping-Verhalten folgen. Das problem-orientierte Coping hat das Ziel, den Stress durch Verhaltensänderung des Individuums oder Veränderungen der Umwelt zu bewältigen. Das emotional-orientierte

Coping ist eine Strategie der Stressbewältigung ohne äußere Anpassungen. Vielmehr erfolgt eine Stressreduktion durch Änderung der Einstellung und durch positives Denken in Bezug auf das Erlebnis (Crandall, 1992). So entstand die Idee der „self-regulation“. Im Allgemeinen muss jedoch gesagt sein, dass die Stressreaktion bei jedem Individuum unterschiedlich ablaufen kann und dass es individuelle Stressbewältigungsstrategien gibt (Haller, 2010).

1.2.3 Psychischer Stress und AD

Die AD wird heute als Erkrankung betrachtet, welche einerseits zu psychischem Stress führen kann (Langan, 2020), andersherum auch durch Stress verschlechtert werden kann (Hughes, 1983; Sung, 2021). Anfang des 20. Jahrhunderts begann man körperlichen Symptomen und Krankheitserscheinungen psychische Ursachen zuzuordnen. So stellte der ungarische Arzt Franz Alexander, einer der Väter der Psychosomatik, in seinem Buch „Psychosomatic Medicine“ 1950 sieben Psychosomatosen vor, die auch als „Holy seven“ bezeichnet werden, darunter die AD. Alexander nahm an, dass jeder Erkrankung ein Persönlichkeitstyp zugeordnet werden kann (Hackenberg, 2014). In den 1970er Jahren versuchte man daher Patienten mit AD ein eindeutiges Persönlichkeitsprofil zuzuordnen (Meštrović-štefekov, 2018). In den darauffolgenden Jahren erkannte man jedoch, dass diese Hypothese so nicht zu halten war und die AD eine multifaktorielle Erkrankung ist, zu welcher Stress als Trigger-Faktor beitragen kann (Grine, 2020).

Eine der ersten Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen psychischem Stress und einer Verschlechterung der AD beschreibt, ist die von Jordan und Whitlock aus dem Jahr 1972. Sie zeigten, dass 18 AD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe einen erhöhten Juckreiz, das Kardinalsymptom der AD, in Stresssituationen aufwiesen (Jordan & Whitlock, 1972). Aufgrund des geringen Patientenkollektivs war diese Beobachtung jedoch noch nicht ausreichend repräsentativ. Viele weitere Studien zeigten eine Korrelation zwischen erhöhten Werten psychischen Stresses und fehlender Stressbewältigung mit dem Schweregrad der AD (Hsu, 2022; Oh, 2010; White, 1990). Weitere Korrelationen fanden sich mit einem herabgesetzten Selbstwertgefühl und Konzentrationsstörungen (Martius, 2002), sowie einer erhöhten Intelligenz und einem höheren schulischen Bildungsabschluss (Smirnova, 2019). Diese psychosozialen Merkmale können somatische, krankheitsbegünstigende Folgen haben. Eine Studie von Sanders zeigte 2018, dass Stress bei AD-Patienten zu einem erhöhten Juckreiz führen. Dies kann also in einen Teufelskreis münden, in welchem AD zu Stress und Stress wiederum zur Exazerbation der AD führt, mit negativen Folgen für die Lebensqualität der Betroffenen (Sanders, 2018).

Eine der repräsentativsten und meistzitierten Arbeiten, die auf einen möglichen ursächlichen Zusammenhang von Stress und Exazerbation der AD hinweist, ist die von Kodama et al. aus dem Jahr 1999 (Kodama, 1999). Sie untersuchten insgesamt 1457 AD-Patienten und den

Verlauf ihrer Erkrankung einen Monat nach dem Erdbeben im japanischen Kobe, wobei die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt wurden. Die Gruppenaufteilung erfolgte nach Schweregrad der Zerstörung der häuslichen Umgebung: eine Gruppe mit starker Zerstörung, eine mit milder und eine Gruppe mit keiner Zerstörung. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verschlechterung der AD und einen Anstieg des emotionalen Stresses in den beiden ersten Gruppen (Kodama, 1999). Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der durch die Naturkatastrophe hervorgerufene psychische Stress, gemessen anhand der subjektiven Einschätzung der Patienten durch Selbstbeurteilungsfragebögen, zu einer Exazerbation der AD führte.

Seither wurden zahlreiche Studien zum Zusammenhang von Stress und AD mittels verschiedener Messmethoden publiziert. In einer großen Studie mit einem Patientenkollektiv von 1606 AD-Patienten, wurden diese nach dem Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT), einem Selbsttest für Patienten, welcher wiedergibt wie kontrolliert eine AD ist (Simpson, 2019), in zwei Gruppen eingeteilt. Die Fragen geben Aufschluss über subjektive Einschätzungen der Patienten, wie sehr die Erkrankung sie im Alltag beeinträchtigt. Patienten mit einer unkontrollierten AD (1146 Patienten, 71,4%) wiesen ein höheres Stresslevel (73,3%), gemessen am Perceived Stress Scale (PSS), im Vergleich zu den Patienten mit einer kontrollierten AD (47%) auf. Gleichzeitig gaben 98% der an AD schwer erkrankten Patienten - gemessen am Patient Oriented Eczema Measure (POEM) - an, eine unkontrollierte AD zu haben (Staumont-Sallé, 2021). Somit zeigte die Studie, dass der Schweregrad der AD mit einer erhöhten Stresswahrnehmung einhergeht.

Eine im Hinblick auf die aktuelle COVID-19-Pandemie interessante Studie wird im Folgenden näher beleuchtet. Im Jahre 2021 untersuchte die kroatische Arbeitsgruppe um Lugovic-Mihic 150 AD-Patienten. Diese waren in drei Gruppen aufgeteilt, wobei zwei der Gruppen psychischem Stress ausgesetzt waren. Die erste Gruppe wurde kurz nach den „Corona-Lockdowns“ im Jahre 2020 untersucht, die zweite Gruppe erlebte die Pandemie und das Erdbeben in Zagreb, welches im März 2020 stattfand. Die dritte Gruppe, deren Daten in den Jahren 2018 und 2019 erhoben wurden, war keinen (externen) psychischen Stressoren ausgesetzt. Die Ergebnisse zeigten, dass die zweite Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen ein höheres Stresslevel, gemessen am PSS, und einen schlechteren Hautzustand, gemessen am SCORAD, aufwies (Lugovic-Mihic, 2021).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass psychosozialer Stress eine Verschlechterung der AD hervorrufen kann. Dies trifft sowohl für subjektiv wahrgenommenen (internen) Stress als auch Umweltkatastrophen und Pandemien (externem Stress) zu. Dabei korreliert der Schweregrad der AD mit dem Stressniveau. In wie fern physiologische Mechanismen dabei

eine Rolle spielen und welchen Einfluss bestimmte körpereigene Hormone wie z.B. Cortisol dabei nehmen, wird im folgenden Kapitel erläutert.

1.3 Die Stressachsen, die physiologische Stressantwort und die durch Stress veränderten neuroendokrin-immunologischen Mechanismen bei AD

Eine Vielzahl an Studien konnte bislang aufzeigen, dass psychischer Stress die Symptome der AD, wie den Juckreiz, verschlechtert und zu einer Exazerbation führen kann (Conrad, 2008; Kimyai-Asadi, 2001; Rossberg, 2016; Staumont-Sallé, 2021). In dem Zusammenhang konnte eine veränderte endokrine und immunologische Reaktion des Körpers auf akuten sowie chronischen Stress bei Patienten mit AD beobachtet werden (Fleshner, 2004; Meštrović-štefekov, 2018; Saint-Mezard, 2003). Nachdem der Fokus der letzten Kapitel auf den Stresstheorien und der Rolle des Stresses bei AD lag, werden im folgenden Kapitel die Stressachsen und ihre physiologische und pathologische Reaktion bei AD-Patienten auf einen Stressor näher beleuchtet.

1.3.1 Die Reaktion des Immunsystems auf psychischen Stress

Stress kann unterschiedlicher Natur sein und verschiedene Formen können zu unterschiedlichen Ausprägungen der Immunantwort führen (Yaribeygi, 2017). Kurzzeitige oder akute Stressoren können beispielsweise eine bevorstehende Prüfung sein, während familiäre Konflikte als langanhaltender oder chronischer Stress gelten (Schreier, 2017). Im Verlauf der Stressantwort kommt es zur Aktivierung von Stressreaktionssystemen. Diese sind durch physiologische Reaktionen mit Ausschüttung bestimmter endokriner Marker gekennzeichnet, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Die sympathische Achse (SA) mit ihrem wichtigsten Vertreter Adrenalin, wird als erstes aktiviert (Turner, 2020). Es folgen die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA), die als hypothalamic-pituitary-adrenal axis - kurz HPA im Englischen - abgekürzt wird, mit der Ausschüttung von Cortisol (Chu, 2021), die cholinerge Achse (CA) mit der Ausschüttung von Acetylcholin (Su, 2020) und die Neurotrophin-Neuropeptid-Achse (NNA) mit Mediatoren wie dem Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Noushad, 2021) oder Substanz P (SP) (Ebner, 2006). Das Ziel dieser Aktivierung ist zunächst die Bewältigung des Stressreizes. Bleibt ein Reiz jedoch z.B. zu lange bestehen kann dies zu einer veränderten Stressreaktion führen, die nicht mehr effizient zur Bewältigung eines Stressreizes beiträgt. Es konnte gezeigt werden, dass kurz andauernder, akuter Stress (über Sekunden oder Minuten) sogar eine immunoprotektive Wirkung hat (Dhabhar, 1997), bei dem in erster Linie die angeborene Immunantwort, mit Akteuren wie dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen oder Makrophagen aktiviert werden. Dahingegen führt chronischer, lang andauernder Stress über Tage oder Monate zu einer Betonung der erlernten Immunantwort und häufig zu einer Dysbalance zwischen der zellulären Th-1 und der humoralen Th-2

Immunantwort (G. Chrousos, 2016). Dies begünstigt chronisch inflammatorische Erkrankungen wie die AD oder die Psoriasis in ihrer Entstehung (Hall, 2012) bzw. kann erklären, warum sie durch Stress verschärft werden können. Gleichzeitig kann Stress über diese immunologischen Effekte für Infektionskrankheiten oder Hautkrebs disponieren (Dhabhar, 2013). In den folgenden Abschnitten werden einige der wichtigsten biologischen Marker der Stressforschung genauer erläutert.

1.3.2 Das (Nor-)adrenerge Stressreaktionssystem

Im Falle des Auftretens eines plötzlichen Stresses reagiert als erstes die SA. Es kommt zu der von Cannon beschriebenen „Kampf und Flucht Reaktion“. Die gesteigerte Adrenalinausschüttung führt zu der Erhöhung des Blutdrucks, des Pulses, einer höheren Muskelaktivität und zur Hemmung der Darmtätigkeit. Dies soll das Individuum in Alarmbereitschaft versetzen und so die Bereitschaft zum Kampf oder zur Flucht ermöglichen (Hall, 2012). Aber auch das Immunsystem reagiert. Th1-Lymphozyten des erworbenen Immunsystems exprimieren Adrenorezeptoren und können so auf die vom Nebennierenmark und sympathischen Fasern ausgeschütteten Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin reagieren (Meštrović-štefekov, 2018; Pondeljak, 2020). Die Th1-Zellen produzieren vermehrt pro-inflammatorische Zytokine, die eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Insbesondere IFN-γ, IL-1 und TNF-α sind stellvertretend für diese Zytokine, die bei exzessiver Produktion zu einer unkontrollierten Gewebsschädigung führen (Berger, 2000). Als dämpfender Akteur einer dauerhaft destruktiven Inflammationsreaktion wird daraufhin die HHNA aktiviert.

1.3.3 Cortisol als wichtiger Stressindikator

Während Adrenalin das Anfangsstadium der akuten Stressreaktion vermittelt, folgt Cortisol als wichtiger Mediator in der zweiten Phase der Stressreaktion (Norman, 2002; Sorrells, 2009). Dabei setzen Neurone des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus das Corticotropin-releasing Hormone (CRH) frei, welches wiederum zu einer Produktion von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) in der Hypophyse führt. ACTH induziert die Synthese und Ausschüttung des Glukokortikoids Cortisol aus der Nebennierenrinde (Joseph, 2017; Thau, 2021). Die Cortisolausschüttung dient bei Stressexposition der Leistungssteigerung indem der Blutdruck steigt, die Schmerzgrenze herabgesetzt wird und Energie durch Glukoneogenese und Lipolyse mobilisiert wird (Iob, 2019). Das bewirkt eine erhöhte Aufmerksamkeit und ermöglicht ein verbessertes Reaktionsvermögen (Northover, 2016). Da ein zu lang andauernder akuter Stress zu viel Energie raubt und zu kardiometabolischen Störungen führen kann (Beaupere, 2021), versucht der Körper, sich diesem anzupassen. Es findet eine Zytokinproduktion zu Gunsten der Zytokine IL-10 und Tumor growth factor beta (TGF-β) und damit eine Hemmung der proinflammatorischen Abwehrvorgänge des Körpers statt (Peters, 2012). IL-10 und TGF-β werden von Immunzellen wie TH-2-Zellen und B-

Lymphozyten exprimiert und binden unter anderem Makrophagen. Dadurch kommt es zu einer Inhibition der Produktion von IL-12 und einer damit einhergehenden Hemmung der Th1-Anwort (Moore, 2001; Shomyseh, 2010). Damit agiert Cortisol in hoher Konzentration als negativer Rückkoppler und verhindert die weitere Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF-α. Cortisol wirkt so zunächst immunstimulierend und dann immunsupprimierend (Heinrich, 2014).

Cortisol ist ein weit verbreiteter Indikator zur Quantifizierung von Stress (Mizawa, 2013). Ein Sekretionsgipfel des Cortisols kann nach 20 bis 40 Minuten nach Stressexposition beobachtet werden (Dickerson, 2004). In Abwesenheit von Stress ist der Cortisolspiegel morgens am höchsten, fällt im Laufe des Tages und erreicht sein Minimum am Abend (Pondeljak, 2020).

Im Zusammenhang mit Stress ist es wichtig zu unterscheiden, ob es sich um akuten (Minuten bis Stunden) oder chronischen (Wochen bis Monate) Stress handelt, da die Funktion und Mechanismen des Cortisols hier unterschiedlich sind (Schreier, 2017). Im Unterschied zum akuten Stress, wo die zelluläre Th1-Immunantwort als schnelle Reaktion des Körpers auf den Stressor im Fokus steht, dominiert bei lang anhaltendem chronischen Stress der Th2-Arm des humoralen Immunsystems (Liezmann, 2011). Bei chronischem Stress ist der Basis-Cortisolspiegel erhöht, das heißt er steigt und fällt nicht mehr so rapide. Das führt zur Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine wie IL-4, IL-5, IL-10 und TGF-beta mit dem Ziel die initiale, proinflammatorische zelluläre Immunantwort zu unterdrücken. So kann der Organismus zwar Energie und Kraft sparen, ist aber nicht mehr in der Lage, auf akute Stressoren wie Entartungen oder Infektionen zu reagieren. Gleichzeitig erhöht sich das Risiko an Autoimmunerkrankungen oder Allergien zu erkranken, wenn das erworbene Immunsystem nicht mehr zwischen körpereigen und körperfremd oder gefährlich und harmlos unterscheiden kann (Arck, 2006; Peters, 2016).

Interessant ist zu nennen, dass auch bei AD eine Dysregulation des Cortisols bekannt ist. Man geht davon aus, dass die AD unter anderem durch eine Hyporeaktivität der HHNA, eine erhöhte Aktivität der SA mit erhöhter Adrenalinausschüttung und damit einhergehenden erhöhten Herzfrequenz sowie eine daraus resultierende Dysbalance der typischen Stressachsen SA und HHNA bedingt ist (Buske-Kirschbaum, 2003; Liezmann, 2011; Seiffert, 2005). Chronischer Stress führt zu einer Reduktion der akuten Stressantwort bei AD-Patienten. Der Basisspiegel von Cortisol ist erhöht und auf akuten Stress reagiert der Körper mit einer verminderten Cortisolausschüttung. So schließt man auf eine insuffiziente Reaktion der HHNA (Rajcani, 2019). Zusammenfassend erklären die erhöhten Werte an Cortisol und Adrenalin auch die Th2-Dominanz mit der Produktion von IL-4, IL-10 und IL-13. Dabei kommt es zu einer Hemmung der Th1-Zytokinen IFN-γ , TNF-α und IL-2 (G. Chrousos, 2016).

1.3.4 Neuropeptide und Neurotrophine nehmen Einfluss auf neuronale Plastizität

Neuropeptide und Neurotrophine spielen eine wichtige Rolle bei der Differenzierung und beim Wachstum von Neuronen (Leal, 2017). Einige Zellen des Immunsystems, wie Mastzellen und Lymphozyten können Neurotrophin-Rezeptoren exprimieren. Dies zeigt die Vernetzung des Immunsystems mit dem Nervensystem über Neurotrophine (Raap, 2016). Die NNA ist Inhalt vieler Publikationen auf dem Feld der Psychoneuroimmunologie (PNI) (Guseva, 2020; Mikhael, 2019; Raap, 2005; Rahmani, 2020). Neben den zwei klassischen Achsen SA und HHNA bildet sie mit neuroendokrinen Stressmediatoren wie dem Neuropeptid Substanz P und den Neurotrophinen nerve growth factor (NGF) und BDNF eine weitere Stressachse (Liezmann, 2011).

Dass Stress einen Einfluss auf die neuronale Plastizität hat und eine neurogene Entzündungsreaktion begünstigt, konnte in einem Modell mit Mäusen, die einem akustischen Stressreiz ausgesetzt wurden, beobachtet werden. Es wurden erhöhte Werte der Mediatoren SP und NGF im Blut dieser Mäuse gemessen. Damit ging eine Exazerbation von AD-ähnlichen Krankheitsmerkmalen wie Juckreiz und Lichenifikation einher (Pavlovic, 2008). In Studien, bei denen Haarfollikel von Nagetieren untersucht wurden, konnte festgestellt werden, dass NGF - durch Stress aktiviert - die Fähigkeit zur Einleitung der Apoptose hat und es so zu einer Zerstörung der Haarfolikel kommt (Arck, 2001, 2003). 2005 konnten Groneberg et al. zeigen, dass NGF eine proinflammatorische Wirkung hat, indem es zur Mastzelldegranulation führt (Groneberg, 2005). NGF führt zudem unter Stresseinfluss zur verstärkten Ausbildung von SP-produzierenden Nervenfasern, was für eine Förderung proinflammatorischer Prozesse spricht, da diese Nervenfasern wiederum eine Verbindung zu Mastzellen der Haut herstellen. Dies unterstützt die Entzündungsreaktion (Botchkarev, 2004). Auch bei AD-Patienten konnte gezeigt werden, dass durch das erhöhte Angebot an SP und NGF in der Haut, die Zytokinproduktion vieler proinflammatorischer Zellen gefördert wird. Darunter fällt auch IL-4, welches sich als wichtiger Akteur bei der AD erwiesen hat (Botchkarev, 2006).

Gehirnregionen, wie der Kortex, der Hippocampus und das Vorderhirn sind in der Lage durch Astrozyten, Gliazellen und Schwannsche Zellen das Neurotrophin BDNF zu sezernieren (Murer, 2001; Tapia-Arancibia, 2008). Aber auch in der Peripherie können Immunzellen, wie B- und T-Lymphozyten, Makrophagen, natürliche Killerzellen und Keratinozyten BDNF produzieren (Kerschensteiner, 1999). BDNF hat eine regulatorische Funktion auf die Apoptose und die Differenzierung vieler neuronaler Zellpopulationen gezeigt (Jung, 2008) und ist für den Schutz und das Wachstum sensorischer und motorischer Neurone verantwortlich (Kimura, 2016). Neben seiner Funktion auf neuronaler Ebene, konnte man in den letzten Jahren feststellen, dass BDNF an Entzündungsprozessen beteiligt ist und eine

Brücke zwischen Immun- und Nervenzellen schlägt (Calabrese, 2014). Die Funktion der Neurotrophine beruht auf der Bindung an zwei Rezeptor-Typen. Mit einer niedrigen Affinität binden alle Neurotrophine an den Pan-Neurotrophin Rezeptor p75. Mit hoher Affinität binden sie Rezeptoren aus der Familie der Tyrosinkinasen (trk). Dabei bindet BDNF vorzugsweise trkB und NGF die Tyrosinkinase trkA (Raap, 2005).

Im Zusammenhang mit der AD ist zu nennen, dass eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der AD und erhöhten Werten eosinophiler Granulozyten im Blut, sowie erhöhten BDNF Werten im Plasma, Serum und in der Haut beobachtet werden konnte. Eosinophile Granulozyten werden dabei als Quelle der BDNF-Produktion vermutet (Raap, 2005). Der Juckreiz, das Kardinalsymptom der AD, wird über Nervenendigungen der Haut vermittelt, welche neben Histamin und physikalischen Faktoren auch von Neurotrophinen stimuliert werden. So kann der NNA eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Pathogenese der AD zugeschrieben werden (Guseva, 2020). Im Zusammenhang mit psychischen Aspekten konnte eine schwedische Studie 2016 zeigen, dass erhöhte BDNF-Spiegel mit einer antidepressiven Wirkung assoziiert sind. Als Grund wurde unter anderem die Fähigkeit des BDNFs zur Steigerung der neuronalen Plastizität auf synaptischer Ebene genannt (Björkholm, 2016). Dennoch muss gesagt sein, dass sich in der Literatur bislang wenige Arbeiten finden, die den Zusammenhang von psychischem Stress bei AD und der NNA untersuchten.

1.3.5 Acetylcholin liefert neue Erkenntnisse in der Stressforschung

Der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) ist ein Mediator des zentralen und peripheren Nervensystems und steuert viele wichtige Abläufe, wie zum Beispiel die Muskelkontraktion durch Vermittlung zwischen Nerv und Muskel an der neuromuskulären Endplatte. Dieser Mediator ist vermehrt Bestandteil der Forschung geworden, als man erstmals 1983 herausfand, dass ACh auch außerhalb des Nervensystems eine Rolle spielt (Mark, 1983). So entstand der Begriff des Non-neuronalen cholinergen Systems (NNCS), in dem ACh in Keratinozyten der Haut, Endothelzellen und in Immunzellen produziert wird. Hier ist ACh an vielen Prozessen, wie der Proliferation, Migration und Adhäsion von Keratinozyten oder Entzündungsreaktionen beteiligt (Kurzen, 2007; Wessler, 1998). Als Botenstoff bindet ACh dabei an zwei unterschiedliche Rezeptoren. Man unterscheidet den muskarinergen ACh-Rezeptor (mAChR) vom nikotinergen ACh-Rezeptor (nAChR) (Kindt, 2008).

In der PNI hat man dabei einem besonderen Liganden eine wichtige Rolle beigemessen, dem secreted mammal Ly-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related protein-1 (SLURP-1). Es handelt sich dabei um einen allosterischen Agonisten des nAChR, genauer der α7 nAChR-Untereinheit. Erstmals beschrieben wurde dieser Ligand im Zusammenhang mit der Erkrankung Mal de Meleda, einer autosomal rezessiv vererbten Form einer

symmetrischen Palmoplantarkeratose, bedingt durch eine Genmutation von SLURP-1 und einem daraus resultierenden Mangel (Kudo, 2020).

Die Rolle des SLURP-1 ist bislang im Zusammenhang mit AD noch nicht ausreichend untersucht. Bisherige Forschungsergebnisse konnten zeigen, dass es in der läsionalen Haut von AD-Patienten einen Mangel an nAChR zu geben scheint. In intakten Hautarealen wurden sehr niedrige Konzentrationen des Liganden SLURP-1 gefunden. Beides unterstützt die Annahme, dass der Mangel an SLURP-1 entzündliche Prozesse der Haut fördert (Peters, 2014). Diese Annahme konnte 2014 in einer Studie zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gestützt werden. Dort zeigte sich, dass SLURP-1 die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen von Makrophagen und T-Lymphozyten, wie IL-1, IL-6 und TNF-α, unterdrückt und antiinflammatorische Zytokine, wie IL-10, hochreguliert (Chernyavsky, 2014).

1.3.6 Die Rolle von Immunglobulin-E bei AD und psychosozialem Stress

IgE wird im Zusammenhang mit der AD wie bereits weiter oben beschrieben eine wichtige Rolle zugespielt. Bei 50 - 80% der Patienten mit AD konnte man eine massive Erhöhung (>20.000 IU/mL) des Antikörpers im Blut feststellen (Wollenberg, 2021). In diesem Fall wird von der extrinsischen Form der AD gesprochen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass der Schweregrad der AD mit einer höheren Zahl von IgE assoziiert ist (Holm, 2019), was IgE als potenziellen Indikator für allergische Reaktionen und atopische Erkrankungen bedeutend macht. Der von Plasmazellen produzierte Antikörper ist ein wichtiger Akteur der Typ-I-Allergischen-Reaktion. Als Protein dient es in erster Linie der immunologischen Abwehr körperfremder Stoffe. Man findet IgE-Rezeptoren beispielsweise auf der Oberfläche von Mastzellen, Makrophagen und Lymphozyten. Kommt es zur Bindung mit einem Antigen, so wird unter anderem innerhalb von 5-60 Minuten das Gewebshormon Histamin ausgeschüttet (Dave, 2011; Shamji, 2021). Dadurch kommt es zur erhöhten Gefäßpermeabilität, Bildung eines Ödems und weiteren allergietypischen Pathologien. Nach 6 - 24 Stunden kommt es zur Erhöhung von inflammatorischen Zellen, darunter eosinophiler Granulozyten, Mastzellen und Leukozyten, wobei hier die Th-2-Immunantwort im Fokus steht. Die von Typ-2-Zytokinen produzierten Interleukine IL-4 und IL-13 fördern die Umwandlung von IgM zu IgE. Die Dominanz der Th-2-Immunreaktion zeigt sich ebenfalls bei Exposition mit chronischem psychosozialen Stress (Dave, 2011).

Im Zusammenhang mit Stress ist die Rolle von IgE allerdings bislang weniger erforscht. Im Rahmen einer klinischen Studie mit Patienten, die an Asthma bronchiale - einer Erkrankung des atopischen Formenkreises neben allergischer Rhinitis und AD - litten, konnte 1993 kein statistischer Zusammenhang zwischen IgE-Konzentrationen im Blutserum und psychosozialem Stress anhand von Selbstbeurteilungsfragebögen gefunden werden (Koh,

1993). Dahingegen konnten Wright et al. zeigen, dass der Basis-IgE-Spiegel bei Säuglingen deren Eltern höhere Stresslevel anhand von PSS hatten, erhöht war (Wright, 2004). Bei der Unterteilung von AD-Patienten in solche mit hoher IgE Basissekretion (über 1000kU/L) und niedriger IgE Basissekretion (unter 1000kU/L) konnte in einer klinischen Studie festgestellt werden, dass lediglich Patienten mit hohen IgE Levels eine höhere Produktion von Th-2 Zytokinen wie IL-4 und IL-13 nach Stressexposition in Form von stressinduzierten Expression von Membranmolekülen aufwiesen (Stephan, 2004).

1.4 Therapeutische Optionen für AD

Das Ziel der AD-Behandlung ist es Triggerfaktoren zu eliminieren, sodass ein Aufflammen der Erkrankung verhindert wird (Silverberg, 2017) und Entzündung und assoziierte Symptome gelindert werden. Die Behandlung der AD sollte individuell auf den Patienten zugeschnitten sein. Im Vordergrund sollte neben topischen oder systemischen Therapieansätze das Selbstmanagement des Patienten stehen, das heißt die Fähigkeit zu erlernen, mit Symptomen, physischen und psychischen Folgen ihrer chronischen Erkrankung und mit deren Behandlungsmöglichkeiten umzugehen (Barlow, 2002; Matarese, 2018; Richard, 2011). Wichtig ist, dass sich Patienten aktiv über ihre eigene Erkrankung und Behandlungsmöglichkeiten informieren, im engen Austausch mit Spezialisten stehen, ihre Erkrankung beobachten bzw. erfassen und nicht nur passiv auf die Hilfe von Experten hoffen (Battersby, 2003; Jonkman, 2016; Richard, 2011). Dies führt bei AD-Patienten nachweislich zu einer Verbesserung der Symptome, einer Reduktion der Ekzeme und einer Steigerung der Lebensqualität (Avena-Woods, 2017; Standen, 2022).

Es gibt viele Therapieansätze, welche oft auch in Kombination empfohlen werden. Von Salben und Reinigungslotionen mit einem niedrigen pH-Wert, um den natürlichen Säuremantel der Haut aufrechtzuerhalten (Lee, 2014), bis hin zur Anwendung von kühlen Umschlägen auf betroffenen Hautarealen (Kienast, 2013), sowie Diäten zur Vermeidung von Allergenen in Nahrungsmitteln (Dhar, 2016; Rustad, 2022), Salzbäder und nicht zuletzt die Anwendung von Kortikosteroiden (Frazier, 2020; Maarouf, 2019). Letztere können - je nach Schweregrad der AD - lokal oder systemisch angewendet werden (Drucker, 2018).

1.4.1 Lokaltherapie

Topisch angewandte Kortikosteroide sorgen lokal für einen antiinflammatorischen Effekt, indem sie einen inhibitorischen Einfluss auf die Zytokin-Ausschüttung von T-Zellen und Makrophagen nehmen (Strehl, 2019). Zur Hydrierung und Aufrechterhaltung einer intakten Hautbarriere sind feuchtigkeitsspendende Salben Grundlage der Lokaltherapie und werden als tägliche Basispflege empfohlen. Abhängig vom Schweregrad akuter Entzündungen wird zudem ein geeignetes topisches Glucocorticoid Präparat z.B. Hydrocortison eingesetzt, welches - je nach Ausprägung - eher niedrig oder hochpotente bis hin zu systemisch

immunmodulierende Wirkung haben kann. Ziel ist es dabei in Form einer Intervalltherapie den Entzündungprozess ausschleichend zu therapieren. Topische Calcineurininhibitoren wie z.B. Tacrolimus finden zudem Einsatz, da ihnen der Vorteil zugesprochen wird, im Gegensatz zu Corticoidpräparaten nach langem therapeutischen Einsatz, keine atrophisierende Wirkung auf die Haut zu haben. Auch Antiseptika werden eingesetzt, vor allem wenn das Ekzem infiziert ist (Kubanov, 2021; Kulthanan, 2021; Werfel, 2016).

1.4.2 Systemische Therapie

Im Rahmen der systemischen Therapie werden neben Antihistaminika wie Cetirizin zur Linderung des Juckreizes auch Antibiotika bei schwerer bakterieller Besiedlung und Superinfektionen der Haut eingesetzt. Bei Erwachsenen vor allem wird zur Unterbrechung einer Exazerbation schwerer persistierender Ekzeme mit systemischen Glucocorticoidpräparaten therapiert wie z.B. Prednisolon. Systemisch verabreicht sorgen sie für eine rasche Symptomfreiheit, führen aber nicht zu einem langfristigen Erfolg (Schmitt, 2010). Viele Patienten zeigen nach einer systemischen Therapie einen Rebound-Effekt (Neves Forte, 2005). Allerdings kann man durch eine kurzzeitige Gabe von systemischen Kortikosteroiden einen akuten AD-Schub unterbrechen. Längerfristig kann es aber zu unerwünschten Nebenwirkungen wie dem Cushing-Syndrom oder Osteoporose kommen (Drucker, 2018; Silverberg, 2017).

Neuste Forschungen haben zu einem neuen Ansatzpunkt für die Behandlung der AD geführt und zielen auf spezifische Moleküle in der Pathophysiologie der AD ab. Diese Medikamente werden in der Gruppe der Biologika zusammengefasst. Hierbei ist der monoklonale Antikörper Dupilumab zu nennen, welcher im Frühjahr 2017 als erstes Biologikum zur Behandlung der AD weltweit zugelassen wurde (Shirley, 2017). Dupilumab ist ein Antagonist der alpha-Untereinheit des IL-4 Rezeptors und inhibiert damit die IL-4 und IL-13 Kaskade. So setzt dieses Medikament gezielt die Th-2-Immunantwort herab (Gooderham, 2018).

Dupilumab führt nachweislich zu einer Verbesserung des Schweregrades der AD, einem reduzierten Juckreiz und einer damit verbundenen Steigerung der Lebensqualität (Cabanillas, 2017; de Bruin-Weller, 2018). Das Präparat wird regelmäßig subkutan injiziert und bei AD-Patienten mit leichtem bis hin zu schwerem Krankheitsverlauf eingesetzt (Fishbein, 2020; Guttman-Yassky, 2019; Seegräber, 2018). Neben der Verbesserung der AD-Symptome, kann eine Behandlung mit Dupilumab zu einer Reduktion der Angst und der Depressivität bei Patienten mit einer moderaten bis schweren AD führen (Cork, 2020; Silverberg, 2020). Die geringe Anzahl an Nebenwirkungen, die in den letzten fünf Jahren verzeichnet werden konnten, beschränken sich unter anderem auf Konjunktividen, Hautrötungen und Juckreiz (Parmar, 2022). Damit hat dieses Medikament in den bis heute

untersuchten Studien eine hohe Wirksamkeit bei bestehender Sicherheit aufweisen können (Francuzik, 2021).

1.4.3 Psychotherapeutische Optionen

Wie bereits in den letzten Kapiteln erläutert, ist die Einschränkung der psychischen Gesundheit bei Patienten mit AD erhöht (Langan, 2020). Als multifaktorielle Erkrankung bedarf die AD sowohl physiologischer aber auch psychischer Interventionen. Auch wenn die physische Standardbehandlung bei AD weit verbreitet ist, kann diese beispielsweise durch eine Steroidophobie zur Frustration und einer begrenzten Wirkung führen (Jaworek, 2019). Psychoedukative Programme reichen von Verhaltenstherapie, autogenem Training (Worm, 2020), kognitiv-behavioraler Therapie (Hedman-Lagerlöf, 2019) bis hin zur Humortherapie (Kim, 2018), Stressreduktionstherapie und strukturierten Schulungsprogrammen (Heratizadeh, 2017). Das Konzept der kognitiv-behavioralen Therapie zum Beispiel basiert auf der Idee, dass der Mensch seine subjektive Wahrnehmung als Grundlage des Handelns nutzt, wodurch eine therapeutische Intervention auf die Steuerung der Kognition abzielt (Frettlöh, 2017). Durch problemorientierte Lösungsfindung kommt es zur Anpassung des Verhaltens und darüber hinaus zu einer erneuten Veränderung der Wahrnehmung, was einen Kreislauf bildet. Es ist auch bekannt, dass ein angepasster Umgang mit Stress mit Hilfe kognitiv-behavioraler Psychotherapie erfolgsversprechend sein kann (Hofmann, 2013).

Chida et al. untersuchten 2007 im Rahmen einer Metaanalyse acht Artikel, welche zwischen 1986 und 2006 veröffentlicht wurden, die die Effektivität verschiedener psychotherapeutischer Maßnahmen, wie Aromatherapie, autogenes Training, dynamische Psychotherapie, kognitiv-behaviorale Therapie, Stressbewältigungsprogramme und dermatologische Schulungen auf AD-Patienten beinhalteten. Sie beobachteten, dass oben aufgeführte psychische Interventionen zu einer signifikanten Verbesserung des Hautzustandes führten (Chida, 2007). Auch Ehlers et al. beschrieben bereits 1995 im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie, dass die Interventionen, welche psychologische Inhalte vermittelten zu größeren Verbesserungen der Haut führten, als rein dermatologische Therapieansätze (Ehlers, 1995).

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Behandlung der AD einer Kombinationstherapie Bedarf, die im Rahmen von strukturierten patientenorientierten Schulungsprogrammen realisiert werden könnte (Heratizadeh, 2017).

1.4.4 Multidimensionale Therapieansätze - AD-Schulungen

Schulungsprogramme verbessern die Lebensqualität der Patienten und führen auch zu einer erhöhten Bereitschaft zur Einhaltung von erarbeiteten Behandlungsplänen (Stalder, 2013). Allgemein therapeutische Empfehlungen, wie das Vermeiden von Triggerfaktoren, die

konsequente Anwendung von hydrierenden Salben oder Salzbädern stellen die Patienten oft vor die Schwierigkeit, diese umfangreichen und zeitintensiven Behandlungsempfehlungen einzuhalten und korrekt mit z.B. der Behandlung mit Kortikosteroiden zu kombinieren (Spielman, 2015). Der Fokus der Schulungsprogramme wird hierbei durch interdisziplinäre Fachkräfte auf die Selbstwirksamkeit, die Motivation zur Therapie, die Erkennung und frühe Anwendung der eigenen Ressourcen wie Selbstwertgefühl und Widerstandsfähigkeit im Sinne der Resilienz (Smirnova, 2019) gelegt und zielt damit auf eine verbesserte Bewältigung der AD ab. Da die AD eine multifaktorielle Erkrankung ist, integriert die Therapie idealerweise verschiedene Ansatzpunkte. Genau dies wird in den AD-Schulungsprogrammen bzw. Neurodermitisschulungen umgesetzt.

Schon im Jahre 1995 konnte in einer prospektiven randomisierten Studie mit erwachsenen AD-Patienten gezeigt werden, dass psychotherapeutische Interventionen im Rahmen eines AD-Schulungsprogrammes zu einer Verbesserung des Hautzustandes führen können. In der Studie wurden vier verschiedene AD-Gruppen, mit 5-7 Patienten pro Gruppe, unterschiedlichen psychoedukativen Therapiemaßnahmen zugeordnet und untersucht. Darunter dermatologische Edukation, autogenes Training, kognitiv-behaviorale Therapie sowie eine Kombinationstherapie von dermatologischer und kognitiv-behavioraler Edukationstherapie. Sie konnten nach einem Jahr beobachten, dass die psychotherapeutischen Interventionsgruppen im Vergleich zur rein dermatologisch-edukativ behandelten Gruppe einen besseren Hautzustand und eine Reduktion der topischen Steroidanwendungen aufwiesen (Ehlers, 1995).

1996 wurden vom Bundesministerium für Gesundheit neun Zentren, unter anderem Gießen unter der Leitung von Prof. Gieler und Priv. Doz. Kupfer, bestimmt, eine Kinder- und Elternschulung durchzuführen und diese auf ihre Effektivität zu prüfen. Um ein Modell zu erarbeiten, welches bundesweit einheitlich genutzt werden konnte, wurde vom Bundesministerium für Gesundheit eine Konsensuskonferenz zur Neurodermitisschulung einberufen. So entstand 1999 die Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis Schulung (AGNES) mit Sitz in Berlin und dem Ziel interdisziplinär mit einem Team aus Dermatologen, Psychologen, Kinderkrankenschwestern, Diätassistenten und Ökotrophologen wissenschaftliche Inhalte aus den Fachbereichen Medizin, Psychologie und Pädagogik im Rahmen der Neurodermitisschulungen zu erarbeiten. Die Schulungen finden üblicherweise in einem ambulanten Setting statt und erstrecken sich auf sechs Sitzungen mit jeweils zwei Stunden (Diepgen, 2003; Heratizadeh, 2017).

In der „German atopic dermatitis intervention study“ (GADIS) Studie wurde 2008 das Schulungsprogramm AGNES auf seine Effektivität untersucht. Dabei untersuchte man drei Gruppen von Patienten bzw. deren Eltern (Eltern von 0-7 jährigen Kindern, Kinder von 8-12

Jahren mit ihren Eltern, Kinder von 13-18 Jahren ohne Eltern), welche an dem Schulungsprogramm teilnahmen und verglich diese jeweils mit einer AD-Kontrollgruppe ohne Intervention. In allen Schulungsgruppen zeigte sich eine Verbesserung des Hautzustandes und der Lebensqualität der Kinder (Weisshaar, 2008). 2010 folgte eine multizentrische, randomisierte und kontrollierte Studie der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE). In den 2017 vorgestellten Ergebnissen zeigte sich, dass die Interventionsgruppe im Vergleich zu der AD-Kontrollgruppe, die auf eine Warteliste gesetzt war, eine signifikante Verbesserung des Juckreizes, der Lebensqualität und des Schweregrades der AD zeigte (Heratizadeh, 2017).

Folglich sollte die Therapie der AD darin bestehen, sowohl somatische Symptome wie Juckreiz oder eine gestörte Hautbarriere als auch psychische Aspekte zu behandeln. Die Hypothese lautet, dass AD-Patienten durch Stressmanagement, Selbstsicherheitstraining oder Entspannungsverfahren weniger unter psychischen Belastungen leiden und dies könnte dazu beitragen, den oben genannten Teufelskreis zu unterbrechen (Rossberg, 2016). Basierend auf diesen Überlegungen wurde im Rahmen der Gießener Schulungsprogramme die Entwicklung eines Konzeptes zur interdisziplinären Behandlung der AD als Hauptziel definiert. Offen bleibt bislang die Frage, ob sich subjektiver psychischer Stress, genauer die Stresswahrnehmung und das Stresserleben sowie seine pathophysiologischen Folgen durch psychoedukative Maßnahmen im Rahmen der patientenorientierten, strukturierten ARNE-Schulung beeinflussen lassen und ob sich diese von AD-Patienten ohne Intervention und gesunden Individuen unterscheidet. Diese Frage wird im Rahmen dieser hier vorliegenden Studie näher beleuchtet.

1.5 Fragestellung

In der hier vorgelegten Arbeit soll untersucht werden, ob die Teilnahme an der ARNE-Schulung Effekte auf die immunologische und psychische Ebene bei AD hat.

1. **Bestehen zwischen AD-Patienten und gesunden Kontrollen Unterschiede hinsichtlich des wahrgenommenen (psychosozialen) Stresses?**

- Weisen AD-Patienten ein höheres Stresserleben (gemessen an PSQ) und Stresswahrnehmung (gemessen an PSS) im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen unter Berücksichtigung von möglichen Confoundern auf?

- Korrelieren Stresserleben und Stresswahrnehmung bei AD-Patienten positiv mit dem Schweregrad der AD und biologischen Parametern sowie psychometrischen Parametern wie SF-12, PHQ-D12 und MDBF bei AD-Patienten unter Berücksichtigung potenzieller Confounder?

2. **Führt die Teilnahme an der ARNE-Schulung zu einer Veränderung von Stressindikatoren bei Patienten mit AD?**

- Sinken die psychometrischen Stressindikatoren durch die Teilnahme an der ARNE-Schulung unter Berücksichtigung biologischer (Alter, Geschlecht, BMI), psychosozialer (Schulabschluss, Berufstätigkeit) und demografischer (Wohnsituation) Confounder?

- Korreliert eine Veränderung der Stressindikatoren mit einer Veränderung in Stressbotenstoffen, also mit neuroendokrin-immunologischen Parametern wie z.B. IgE, Cortisol, BDNF und SLURP-1, durch die Teilnahme an der ARNE-Schulung unter Berücksichtigung der potenziellen Confounder?

3. **Gibt es einen Zusammenhang der Stressindikatoren mit den neuroendokrin-immunologischen Parametern?**

4. **Gibt es einen Unterschied zwischen hoch und niedrig gestressten AD-Patienten hinsichtlich des Therapieeffektes (SCORAD)?**

2 Material und Methoden

2.1 Organisation der Studie

Für die Umsetzung der klinisch prospektiven, kontrollierten Studie mit ambulantem Setting war eine Zusammenarbeit der Fachbereiche Dermatologie und Psychosomatik nötig. Zur Musterung der Probanden der Interventionsgruppe - die Probanden, die im Laufe der Studie an der ARNE-Schulung teilnahmen - wurde mit der Neurodermitis-Akademie Hessen zusammen gearbeitet. Die Blutprobenentnahme und Ausgabe der Fragebögen an die Probanden fand an allen drei Untersuchungsterminen in den Räumlichkeiten der Station Jesionek der Hautklinik des Universitätsklinikums Gießen/Marburg (UKGM) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Uwe Gieler statt. Die Aufbereitung und Auswertung der Proben fand im Labor der Psychoneuroimmunologie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Eva Peters unter sterilen Konditionen statt.

2.2 Ethik

Die Zustimmung der Studie erfolgte am 21.01.2016 durch das Votum (Aktenzeichen 239/15) der Ethikkommission der Justus Liebig Universität Gießen. Die nötigen Auflagen zur Umsetzung der Studie wurden zur Kenntnis genommen und realisiert. Vor Beginn der Studie wurden die Studienteilnehmer - wie vorgesehen - über Studienziel, Studienablauf und eventuelle Risiken aufgeklärt. Die Daten der Teilnehmer wurden anonymisiert und hochsensibel behandelt. Während der Anfahrt und des Aufenthaltes im Klinikum lag eine Allianz-Haftpflichtversicherung für die Probanden vor.

2.3 Rekrutierung der Probanden

Das Studienkollektiv setzte sich im Rahmen dieser Studie aus drei Probandengruppen zusammen. Darunter eine Interventionsgruppe (SND), eine erkrankte Kontrollgruppe (KND) und eine gesunde Kontrollgruppe (KO). Die Gesamtzahl der Probanden lag bei n=101 (SND=34, KND=33, KO=34).

Die Probanden wurden durch Announcen in Lokalzeitungen und Probandensuchenaufrufe durch den JLU-Emailserver auf die geplante Studie aufmerksam gemacht. Schulungsprobanden wurden zum Teil über die Neurodermitisakademie Gießen rekrutiert. Sie hatten sich bereits als Interessenten der Schulung bei der Akademie gemeldet, nachdem sie von Arztpraxen über Schulungen aufgeklärt worden waren. Die Interessenten wurden alle telefonisch kontaktiert und über die Studie aufgeklärt. Schulungsinteressenten wurde ebenfalls vom Studienvorhaben berichtet. Nachdem diese und alle Kontrollgruppen zugestimmt hatten, wurde die Probanden telefonisch bereits über Ein- und Ausschlusskriterien informiert. Eine Aufwandsentschädigung von 75 Euro nach erfolgter Teilnahme wurde zudem angeboten. Außerdem konnten die Probanden der KND ihr

Interesse für eine zukünftige Schulungsteilnahme aussprechen und wurden daraufhin auf eine Warteliste eingetragen.

Die Querschnittsanalyse der Basisdaten von AD-Patienten und gesunden Kontrollen (Tabelle 2a) zeigte keine Auffälligkeiten hinsichtlich möglicher Varianzen. Bei der Betrachtung der Subgruppen SND und KND gegenüber gesunden Kontrollen (Tabelle 2b) zeigte sich hinsichtlich der Altersverteilung eine hochsignifikante Varianz (** $p<0,01$) zwischen SND und KND, sowie im Vergleich zur gesunden Kontrolle KO. Der Schulabschluss unterschied sich außerdem hochsignifikant zwischen den Gruppen SND und KND. Da die Werte nicht normalverteilt waren, wurde hierbei der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Parameter und Kruskal-Wallis-Test für metrische Parameter angewendet.

*Tabelle 2a-f: Betrachtung der Basisdaten der Gesamtpopulation (2a,b) und für PSQ und für PSS (2c-f). ND=AD-Patienten, SND=AD-Patienten mit Schulungsteilnahme, KND=AD-Patienten ohne Schulungsteilnahme, KO=Gesunde Kontrollen, Angaben von p-Werten der Gruppenvergleiche mit * (p<0,05) signifikant und (*) (0,1>p<0,05) Trend. Statistischer Test: Chi² Test (für kategoriale Parameter) und Kruskal-Wallis- Test (für metrische, nicht normalverteilte Parameter).*

2a	**ND**		**KO**		**p-Wert**
	MW (SA)		MW (SA)		
	n (%)		n (%)		
Eingeschlossene Teilnehmer	67		34		
Geschlecht m/w	17/50 (25,4/74,6)		12/22 (35,3/64,7)		0,298
Alter	31,16 (11,41)		28,85 (8,45)		0,280
BMI	23,72 (4,23)		23,16 (3,69)		0,423
Schulabschluss					0,306
- Hochschule	16	(23,9)	5	(14,7)	
- Abitur	38	(56,7)	25	(73,5)	
- Realschule	10	(14,9)	4	(11,7)	
- Hauptschule	3	(4,4)	-		
Erwerbstätig	64	(95,5)	34	(100,0)	0,309
Alleinstehend	15	(22,4)	7	(20,6)	0,836

2b	SND MW (SA) n (%)	KND MW (SA) n (%)	KO MW (SA) n (%)	p-Wert
Eingeschlossene Teilnehmer	34	33	34	
Geschlecht m/w	8/26 (23,5/76,5)	9/24 (27,3/72,7)	12/22 (35,3/64,7)	0,301
Alter	35,38 (13,23)	26,94 (8,03)	28,85 (8,45)	**0,004****
BMI	23,55 (4,02)	23,88 (4,49)	23,16 (3,69)	0,631
Schulabschluss				**0,000****
- Hochschule	7 (20,6)	9 (27,3)	5 (14,7)	
- Abitur	14 (41,2)	24 (72,7)	25 (73,5)	
- Realschule	10 (29,4)	-	4 (11,8)	
- Hauptschule	3 (8,8)	-	-	
Erwerbstätig	32 (94,1)	32 (97,0)	34 (100,0)	0,596
Alleinstehend	9 (26,5)	6 (18,2)	7 (20,6)	0.698

Für die Erhebung des subjektiven psychischen Stresses wurden PSQ und PSS als Hauptparameter festgelegt. Der PSS (n=45) wurde nur in einer Teilstudie erhoben, wodurch sich die Gesamtanzahl der Probanden vom PSQ (n=100) unterscheidet (siehe Tabelle 2c-f). Der PSQ wurde bei 34 Probanden der SND-Gruppe erhoben. Allerdings wurde ein Proband aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen, sodass die Gesamtzahl der SND für diesen Fragebogen bei n=33 lag und dadurch die Gesamtzahl n=100 für den PSQ resultiert. Die Berechnung der p-Werte und Aufteilung in zwei Tabellen erfolgte analog zur oberen Tabelle 2. Es stellte sich heraus, dass die Gesamtstichprobe (n=101) ähnliche Auffälligkeiten hinsichtlich der Varianzen des Alters und Schulabschlusses aufwies wie die Probanden, deren Stress anhand des PSQ (n=100) und PSS (n=45) erhoben wurde.

2c-PSQ	**ND** MW (SA) n (%)		**KO** MW (SA) n (%)		**p-Wert**
Eingeschlossene Teilnehmer	66		34		
Geschlecht m/w	17/50 (25,4/74,6)		12/22 (35,3/64,7)		0,317
Alter	31,16 (11,41)		28,85 (8,45)		0,884
BMI	23,72 (4,23)		23,16 (3,69)		0,413
Schulabschluss					0,283
- Hochschule	16	(23,9)	5	(14,7)	
- Abitur	38	(56,7)	25	(73,5)	
- Realschule	10	(14,9)	4	(11,7)	
- Hauptschule	3	(4,4)	-		
Erwerbstätig	64	(95,5)	34	(100,0)	0,305
Alleinstehend	15	(22,4)	7	(20,6)	0,555

2d-PSQ	SND MW (SA) n (%)	KND MW (SA) n (%)	KO MW (SA) n (%)	p-Wert
Eingeschlossene Teilnehmer	33	33	34	
Geschlecht m/w	8/25 (24,2/75,8)	9/24 (27,3/72,7)	12/22 (35,3/64,7)	0,587
Alter	34,97 (13,06)	26,91 (8,45)	28,68 (7,97)	**0,008****
BMI	23,66 (4,04)	23,79 (4,24)	23,10 (3,68)	0,406
Schulabschluss				**0,001****
- Hochschule	7 (21,2)	9 (27,3)	5 (14,7)	
- Abitur	13 (39,4)	24 (72,7)	25 (73,5)	
- Realschule	10 (30,3)	-	4 (11,8)	
- Hauptschule	3 (9,1)	-	-	
Erwerbstätig	32 (97,0)	32 (97,0)	34 (100,0)	0,591
Alleinstehend	9 (27,3)	6 (18,2)	6 (17,6)	0.557

2e-PSS	ND	KO	p-Wert
	MW (SA)	MW (SA)	
	n (%)	n (%)	
Eingeschlossene Teilnehmer	31	14	
Geschlecht m/w	9/22	6/8	0,362
	(29,0/71,0)	(42,9/57,1)	
Alter	30,94 (11,42)	27,0 (4,85)	0,850
BMI	23,56 (3,57)	23,67 (3,27)	0,430
Schulabschluss			0,243
- Hochschule	6 (19,4)	1 (7,1)	
- Abitur	17 (54,8)	12 (85,7)	
- Realschule	6 (19,4)	1 (7,1)	
- Hauptschule	2 (6,5)	-	
Erwerbstätig	30 (96,8)	14 (100,0)	0,497
Alleinstehend	7 (22,6)	0 (0,00)	0,053 (*)

2f-PSS	SND	KND	KO	p-Wert
	MW (SA)	MW (SA)	MW (SA)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Eingeschlossene Teilnehmer	17	14	14	
Geschlecht m/w	5/12 (29,4/70,6)	4/10 (28,6/71,4)	6/8 (42,9/57,1)	0,660
Alter	37,18 (11,8)	23,36 (3,7)	27,00 (4,8)	**0,000****
BMI	24,13 (3,8)	22,86 (3,2)	23,67 (3,2)	0,421
Schulabschluss				**0,020***
- Hochschule	3 (17,6)	3 (21,4)	1 (7,1)	
- Abitur	6 (35,3)	11 (78,6)	12 (85,7)	
- Realschule	6 (35,3)	-	1 (7,1)	
- Hauptschule	2 (11,8)	-	-	
Erwerbstätig	17 (100,0)	13 (92,9)	14 (100,0)	0,322
Alleinstehend	5 (27,8)	1 (7,1)	0 (0,0)	0,056

2.3.1 Einschlusskriterien in die Studie

Die von Hanifin und Rajka (1980) beschriebenen Diagnosemerkmale für die atopische Dermatitis dienten als Grundlage für die Einschlusskriterien der Studie. Drei von vier Basissymptomen galten dabei als Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Zu den Basissymptomen zählen: Juckreiz, Eigen- oder Familienanamnese mit atopischer Dermatitis, Ekzeme mit Ausprägung an typischen Prädilektionsstellen, chronischer Verlauf der Erkrankung. Des Weiteren mussten 3 von 23 Minor-Kriterien zur Teilnahme an der Studie zutreffen. Ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren wurde zudem im Rahmen der Studie für die Teilnahme als Proband festgelegt. Nur die Daten der Probanden, welche an allen vorgesehenen Terminen anwesend waren, wurden in der Auswertung berücksichtigt. Nach Ermittlung des SCORADs der eingeschlossenen AD Patienten zeigte sich ein mittelschwerer Ausprägungsgrad in der SND (MW bei T1=35,86; SA= 1,511) und KND (MW bei T1=37,28; SA=1,531) zu Studienbeginn.

2.3.2 Ausschlusskriterien aus der Studie

Um zu gewährleisten, dass die Studie nicht durch bestimmte physische und psychische Faktoren verfälscht wurde, waren spezifische und unspezifische Einflusskriterien nötig, welche den Ausschluss aus der Studie bedeuteten.

Spezifische AD-Einflusskriterien

- vorherige Neurodermitisschulungsteilnahme
- orale Medikamenteneinnahme (Cortisol, Immunsuppressiva, ß-Blocker)
- ein symptomloser Verlauf der AD seit einem Jahr

Unspezifische AD-Einflusskriterien

- chronisch-endokrine Erkrankungen
- chronische Herzerkrankungen
- chronische Immunerkrankungen
- schwere Grunderkrankungen
- Schwangerschaft oder vorhandener Kinderwunsch
- psychische Erkrankungen oder in psychotherapeutischer Behandlung

2.4 Datensammlung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer verlief in zwei Etappen. Die erste Rekrutierung erfolgte im Jahr 2014, die zweite im März 2016. Grund dafür ist, dass sich die Daten aus zwei Teilstudien zusammensetzen, wobei die Erhebung der Daten für die erste Teilstudie von Herrn Dr. M. Schock durchgeführt wurde. Im Juli 2016 fand der erste Untersuchungstermin in der Hautklinik in Gießen auf der Station Jesionek statt. Der letzte Termin erfolgte im Januar 2017. Pro Untersuchungstermin wurden im Schnitt 8 Probanden aller späterer Gruppen (SND, KND und KO) untersucht. Dafür wurden Fragebögen verteilt und die Probanden einzeln gebeten - nachdem sie ihre Fragebögen ausgefüllt hatten - sich für die Blutentnahme in das nebenstehende Zimmer zu begeben. Die Blutproben wurden unmittelbar danach im Labor aufbereitet und eingefroren. Aus dem Serum konnten die späteren ELISA Messungen der Biomarker erfolgen. Nachdem die psychometrischen Daten erhoben waren, wurden diese in den autarken Computer des Psychoneuroimmunologie-Labors zur späteren Auswertung übertragen. Im März 2017 erfolgten die ELISA Messungen der Biomarker Cortisol, BDNF, SLURP-1. IgE wurde verspätet im Juni 2017 gemessen. Im Laufe der Studie kam es zu insgesamt vier Ausscheidungen von Probanden aufgrund der Feststellung von Ausschlusskriterien und persönlichen Gründen, welche vorher nicht registriert werden konnten.

2.5 Messmethoden der Datenerhebung

2.5.1 Arbeitsmittel und Labormaterialien

Tabelle 3: Arbeitsmittel und Labormaterialien

Bezeichnung	Hersteller (Name, Stadt, Land)
0,025M Sodium bicarbonate	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany
0,025M Sodium carbonate	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany
AIMV Medium	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Aprotinin	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Germany
Aqua dest.	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
BD Microlane 3, 0,45mmx13mm (Kanüle)	Bacton,Dickinson and Company limited Drogheda, Co. Louth, Ireland
BD Vacutainer Einmal-Halter	Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
BD Vacutainer K2E (EDTA), Plus Blood Collection Tubes, 10ml	Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
BD Vacutainer K2E (EDTA), Plus Blood Collection Tubes, 6ml	Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
BD Vacutainer LH, Plus Blood Collection Tubes, 10ml	Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK
BD Vacutainer Multiple Sample Luer Adapter	Bacton Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA
BD Vacutainer SST II Advance, Plus Blood	Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK

Collection Tubes, 8,5ml	
BDNF ELISA KIT Promega	Promega Corporation, Madison, USA
Biocoll Seperating Solution, Density 1,077 g/ml	Biochrom GmbH, Berlin, Germany
CELL STAR TUBES, 50ml, PP, graduated, conical bottom, blue screw cap, sterile	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany
CELL STAR TUBES, 50ml, PP, graduated, conical bottom, blue screw cap, sterile	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany
Con A	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany
Cortisol ELISA KIT	IBL International GmbH, Hamburg, Germany
CryoPure Gefäß 1,8ml, weiß	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
DMSO	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany
DPBS	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Durapore Pflaster	servoprax GmbH, Wesel, Germany

Edding 140 S (schwarz)	edding Vertrieb GmbH, Wunstorf, Germany
Edding 140 S (rot) 0,3 mm wasserfest	edding Vertrieb GmbH, Wunstorf, Germany
Eppendorf Multipipette	Eppendorf GmbH, Wesseling-Berzdorf, Germany
Eppendorf Pipette 10-100 µl	Eppendorf GmbH, Wesseling-Berzdorf, Germany
Eppendorf Research plus, 0,5 – 10µl, (Pipette)	Eppendorf AG, Hamburg, Germany
Eppendorf Research plus, 0,5 - 5 ml, (Pipette)	Eppendorf AG, Hamburg, Germany
Eppendorf Research plus, 10 – 100µl, (Pipette)	Eppendorf AG, Hamburg, Germany
Eppendorf Research plus, 100 – 1000µl, (Pipette)	Eppendorf AG, Hamburg, Germany
ES- Kompressen steril 5x5 cm	Paul Hartmann AG, Heidenheim, Germany
Ethanol 70%, Vollst. Verg. MEK/BITREX	SAV-LIQUID PRODUKTION GmbH, Flintsbach, Germany
FALCON, 15ml, High-Clarity, Polypropylene Conical Tube	Corning Science, Reynosa, Mexico
Falcon, 96 Well Plate, U-Bottom	VWR International, Darmstadt, Germany

Flockeneisbereiter "Flake line"	Wessamat Eismaschinenfabrik GmbH, Kaiserslautern, Germany
Hämacytometer-Deckgläser für Zählkammern, 20x26x0,4mm	BRAND GmbH+Co KG Wertheim, Germany
HERA Safe KS, (Sterilwerkbank)	Thermo Electron LED GmbH, Langenselbold, Germany
HERA Safe KS, Typ KS 12, (Sterilwerkbank)	Thermo Electron LED GmbH, Langenselbold, Germany
Hettich Mikroliter Tisch-Zentrifuge	Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Germany
Ikamag RCT Magnetfeld	IKA-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Germany
Injekt-F Tuberkulin, 1ml (Einmalspritzen)	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany
Inkubator Heraeus Typ BB 6060	Heraeus Holding GmbH, Hanau, Germany
Kühner Mini-Shaker Typ MSL	Adolf Kühner AG, Birsfelden, Switzerland
LEICA DFC 295 (Mikroskop)	Leica Mikroskopsystems Ltd., Heerbrugg, Switzerland
Milli-Q Biocel A10	Merck KGaA , Darmstadt, Germany
Multitips 10,0ml mit Hub 200µl	Eppendorf AG, Hamburg, Germany
Multitips 5,0ml mit Hub 100µl	**megro GmbH & Co. KG**, Wesel, Germany
NaCl 0,9% 500ml Ecolav	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany

Natronlauge 1mol/l (1N)	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
New Brunswick Scientific, Ultra Low Temperature Freezer, (-80er)	Eppendorf GmbH, Wesseling-Berzdorf, Germany
PHA	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany
Pipettenspitzen 200 µl gelb	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Pipettenspitzen für 10µl, farblos	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Pipettenspitzen für 1000µl, blau	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Pipettenspitzen für 200µl, gelb	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Pipettenspitzen für 5ml, Typ Eppend.	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Pipettenspitzen für 5ml, Typ Eppend.	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
PMI	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
ratiolab, Kryoboxen aus Karton, weiß, Standard, 136x136x50mm	Ratiolab GmbH, Dreieich, Germany
ratiolab, Rastereinsätze für Kryoboxen, 136x136mm, Raster 10x10, Höhe 30mm	Ratiolab GmbH, Dreieich, Germany
Reagent Reservoir	VWR International, Darmstadt, Germany

Rotina 38	Hettich Zentrifugen, Mühlheim a.d. Ruhr, Germany
Safe Seal Tube 1,5ml	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Safe Seal Tube 1,5ml	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Safety- Multifly Kanüle	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
Salzsäure 1mol/l (1N)	Merck KGaA, Darmstadt, Germany
SepMate-50	STEMCELL Technologies Inc., Vancouver, Canada
SLURP1 ELISA KIT Cusabio	CUSABIO and Cus, Baltimore, USA
Softasept N Hautdesinfektion	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany
Spritzflasche Dest. Wasser, 250 ml	Kautex Textron GmbH & Co. KG, Bonn, Germany
Sterilium Classic pure, Händedesinfektion	BODE Chemie GmbH, Hamburg, Germany
Styroporkiste für Eis	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany
Thermo Fisher Scientific, Haereus Megafuge, 16 R Centrifuge	Thermo Electron LED GmbH, Langenselbold, Germany
Transferpipette für 3,5ml	Sarstedt AG, Nümbrecht, Germany
TSX Series Freezer -80°C	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA
Vasco Nitril white, Size S, M, L	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany
Vortex Heidolph Reax	Heidolph Instruments GmbH & Co, Schwabach, Germany

2000	
VWR Messzylinder 1L	VWR International, Darmstadt, Germany
Weißes Klebeband Durapore 3M	3M Deutschland GmbH, Neuss, Germany
Zählkammer Neubauer v. Marienfeld	VWR International, Darmstadt, Germany
Zentrifuge: Heraeus Megafuge 11 R	Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA

2.5.2 Ablauf der Studie

Um eine möglichst lange Zeitspanne zu untersuchen, betrug der Abstand des ersten Untersuchungstermins zum zweiten Termin zwei Wochen, der zweite zum dritten Termin drei Monate. Jeder Proband wurde an diesen drei Terminen untersucht. Die festgelegte Terminierung orientierte sich an den Schulungsterminen. In dieser Arbeit wird der erste Untersuchungstermin (T1) mit dem dritten Untersuchungstermin (T2) verglichen. Die folgende Abbildung dient zur schematischen Darstellung des Ablaufs der Untersuchungstermine der drei Probandengruppen SND, KND und KO.

	Studiengruppe SND *AD-Patienten mit Schulungsteilnahme*	**Wartegruppe KND** *AD-Patienten ohne Schulungsteilnahme*	**Kontrollgruppe KO** *Hautgesunde Probanden*
1. Woche	*1.Untersuchung= 1.Schulungstermin*	*1.Untersuchung* ***(T1)***	
2. Woche	*2.Schulungstermin*		
3. Woche	*2.Untersuchung= 3.Schulungstermin*	*2.Untersuchung*	
3. Monat	*3.Untersuchung*	*3.Untersuchung* ***(T2)***	

Abbildung 1: Studiendesign

2.5.3 Studienprotokoll im Labor

Nachfolgend wird auf die Probenaufbereitung nach Laborprotokoll näher eingegangen. Dabei wird der zeitliche Ablauf realitätsgetreu in zwei aufeinanderfolgende Tage unterteilt.

2.5.4 Erster Tag der Probenaufbereitung

Die Gewinnung der Blutproben erfolgte in den Räumen der Station Jesionek, welche zur Hautklinik des Universitätsklinikums Gießen gehört. Je Proband wurden sechs Röhrchen Blut entnommen und genauestens nach einem vorgegebenen Protokoll aufbereitet. Dazu zählten zwei orange Röhrchen (Vol: 8,5ml) zur Gewinnung von Serum, zwei lila Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) Röhrchen (Vol: 6ml) zur Gewinnung von Vollblut zur

DNA Analyse, ein lila EDTA Röhrchen (Vol: 10ml) mit Aprotinin (46,3µl) zur Gewinnung von Plasma, sowie ein grünes Heparin enthaltendes Röhrchen.

Nachfolgend wird schrittweise die Blutprobenaufbereitung jedes einzelnen Teilnehmers erklärt. Da viele Arbeitsschritte parallel durchgeführt werden konnten, war es sinnvoll, die Container zu beschriften. Bevor das Blut der Probanden abgenommen wurde, kühlte man die Zentrifuge auf 4 Grad ab und brachte die Trennlösungen Biocoll und Phosphat-Buffered-Saline (PBS) auf Raumtemperatur. Das lila Röhrchen (Vol:10ml) wurde vor Blutentnahme mit Aprotinin bestückt und auf Eis kühl gelagert.

Die beiden orangenen Röhrchen, sowie das lila (Vol: 10ml) Röhrchen wurden direkt nach Blutgewinnung 10 Minuten zentrifugiert (2500 U/min, mit Bremse). Von den zwei beiden orangenen Röhrchen wurde jeweils 500µl des Serums in zehn Eppendorf Reagenzgefäße überführt. Aus dem lila Röhrchen (10ml) wurden acht Eppendorf Reagenzgefäße mit jeweils 500µl Plasma befüllt. Aus den zwei lila Röhrchen (6ml) wurden jeweils 500µl Vollblut zur DNA Analyse entnommen. Alle Eppendorf Reagenzgefäße wurden zügig im Tiefkühlschrank bei –80 Grad Celsius gelagert.

2.5.4.1 Schritt A an Tag 1 der Probenaufbereitung

Die zwei lila Röhrchen (Vol: 6ml) wurden in der auf Raumtemperatur gebrachten Zentrifuge 5 Minuten zentrifugiert (1800 U/min, mit Bremse). Von den zwei lila Röhrchen wurde das gesamte Plasma entnommen und in ein unbeschriftetes kleines Falcon gegeben. Das restliche Blut wurde in eine großes A Falcon gekippt und mit PBS bis zu 12,5 ml aufgefüllt. In zwei kleine A Falcons, welche mit jeweils 3 ml Biocol bestückt wurden, tröpfelte man langsam Blut/PBS-Gemisch aus dem großen A Falcon mit einer Transferpipette bis zu der Markierung 9ml auf. Anschließend wurden die zwei kleinen A Falcons 20 Minuten zentrifugiert (2400 U/min., mit Bremse), um einen Interphasering zwischen Blutplasma und Blutkuchen zu erhalten. Dieser Interphasering dient dazu, die Immunozyten durch die Biocollösung, welche einen Flüssigfilter darstellt, zu fixieren. Der Interphasering wurde entnommen, in 2 kleine A Falcons (ohne Biocoll) gegeben, mit PBS bis 12 ml aufgefüllt und daraufhin zehn Minuten zentrifugiert (1800 U/min., mit Bremse). So wurde gewährleistet, dass sich die Zellen am Boden der Falcons konzentrieren. Der Überstand wurde abgeschüttet und die Falcons „geratscht“. Dieser Vorgang löste die Zell-Lösung vom Boden. Zwei NUNC-Röhrchen wurden mit jeweils 450µl Dimethylsulfoxid (DMSO) gefüllt. Diese wurden mit jeweils 550µl des am Anfang abpipettierten Plasmas (unbeschriftetes kleines Falcon) auf 1ml auffüllt. Zu den zwei geratschten A Falcons mit der Zell-Lösung wurde ebenfalls bis zu einem Gesamtvolumen von 1ml Plasma gegeben. Dieses Zell/Plasma-Gemisch wurde auf jeweils eins der NUNC- Röhrchen überführt. Die zwei entstandenen NUNC-Röhrchen mit jeweils 2ml wurden vorsichtig geschwenkt und 24 Stunden bei einer

Temperatur von -80 Grad Celsius in einer Nalgene Mr. Frosty Gefrierbox zellschonend herab gekühlt. Am nächsten Tag wurden sie umgelagert zur Langzeitlagerung in flüssigem Stickstoff.

2.5.4.2 Schritt B an Tag 1 der Probenaufbereitung

Das Blut/Heparin-Gemisch des grünen Röhrchens wurde bis zur 7ml Markierung eines großen B Falcons gefüllt. Daraufhin wurde dieses bis zur 14 ml Markierung mit PBS ergänzt.

In zwei kleine B Falcons, welche mit 3ml Biocoll gefüllt wurden, pipettierte man bis zur 9ml Markierung das Blut/Heparin/PBS-Gemisch des großen B Falcons vorsichtig auf und zentrifugierte diese für 20 Minuten (2400U/min, ohne Bremse). Es entstand erneut ein Interphasering. Dieser wurde jeweils entnommen und in zwei neue kleine B Falcons (ohne Biocoll) gegeben. Jedes einzelne Falcon wurde bis 12ml mit PBS aufgefüllt und für 10 Minuten zentrifugiert (1800U/min., mit Bremse). Daraufhin wurde der Überschuss abgekippt, die Falcons geratscht und mit jeweils 1ml AIM V aufgefüllt.

Pro Proband wurde ein leeres nummeriertes Eppendorf Reagenzgefäß mit 198µl NaCl befüllt. Dazu wurden 2µl des Zell/AIM V-Gemisches der kleinen B Falcons gegeben.

Zum Mikroskopieren wurden 6,5µl der nummerierten Eppendorf Reagenzgefäße auf eine Trägerplatte gegeben und die Leukozyten-Anzahl gezählt.

Die Gesamtzahl der gezählten Leukozyten wurde durch vier geteilt. Das Ergebnis daraus wiederum durch 1,25 geteilt und 1 davon subtrahiert. Das Resultat daraus ergab die Menge an AIM V in ml an, welche in die zwei kleinen geratschten und mit 1ml AIM V befüllten B Falcons zusätzlich pipettiert wurde (Zellkonzentration $1{,}25 \times 10^6$ pro ml).

2.5.4.3 Zellstimulation

160 µl des Zell/AIM V-Gemisches der kleinen B Falcons wurden entnommen und jeweils in eine Spalte einer Wellplatte pipettiert, sodass die Proben eines Probanden jeweils auf zwei Spalten verteilt waren. Daraufhin wurden je 40µl der Stimulantien PHA, PMI, conA mit einer Endkonzentration von 1:5 sowie AIM V als Kontrolle dazu pipettiert. Die Inkubationszeit der Platte betrug 24 Stunden.

2.5.5 Zweiter Tag der Probenaufbereitung

Nach der Inkubationszeit von 24 Stunden wurde die Platte für 20 Minuten zentrifugiert (1100 U/min, ohne Bremse). Aus jeder Zelle der Platte wurden 135µl in Eppendorf Reagenzgefäße pipettiert, wobei vermieden wurde, den Boden der Wellplatte mit der Pipettenspitze zu berührt. Als letzter Schritt wurden die Eppendorf Reagenzgefäße eingefroren.

2.5.6 Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay (ELISA)

2.5.6.1 ELISA-Prinzip

ELISA gehören zu den am häufigsten angewendeten quantitativen Immunoassays der Bioanalytik (Luttmann, 2014). Das Prinzip ist bei allen ELISA-Testverfahren identisch. Zunächst findet eine Antigenkonzentrationsmessung statt. Dafür wird eine feste Phase mit Antikörpern des Zielantigens an eine 96-Wells-Trägerplatte gebunden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Coating. Daraufhin wird das Antigen aus der Probe mittels einer Pipette hinzugefügt, sowie ein Standard zu Referenzzwecken, welcher den Messbereich definiert. Man misst den Farbumschlag mit Hilfe eines Messgerätes. Dieser entsteht durch die Haftung des Antigens an ein zugeführtes Reporterenzym. Dieses Enzym spaltet ein Substrat, was den Farbumschlag erzeugt (Hornbeck, 2001). Alternativ gibt es die Doppelsandwich Methode. Im Unterschied zur anfangs beschriebenen Methode wird ein Antikörper zwischen Antigen und Reporterenzym geschaltet, welcher die beiden zusammenführt.

2.5.6.2 ELISA-Messungen im Rahmen der Studie

Als Proben diente das Blutserum der Probanden, welches auf Raumtemperatur erwärmt wurde, bevor die Messungen durchgeführt wurden. Untersucht wurden die Biomarker IgE, Cortisol, BDNF und SLURP-1. Die Messungen erfolgten nach Handbuchempfehlungen der jeweiligen Kits. Zur Minimierung möglicher Fehler wurde im Doppelansatz gemessen.

2.5.6.3 IgE ELISA

Für die Messung der IgE-Konzentration wurde der Sandwich Total-IgE ELISA Kit (Katalog Nr. RE59061) der Firma IBL International für humanes Serum und Plasma verwendet.

Durchführung:

Primär wurden alle Reagenzien des Kits auf Raumtemperatur gebracht. Mithilfe von 30 ml Konzentrat und 270 ml Aqua dest. wurde der Waschpuffer für die Waschgänge der Platten auf ein Gesamtvolumen von 300 ml angesetzt. Je 10 µl des gebrauchsfertigen Standards und Proben wurden zusammen mit 200 µl Konjugat in die entsprechenden Wells pipettiert. Die abgedeckte Platte wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurde die Platte geleert und mit je 300 µl des angesetzten und verdünnten Waschpuffers dreimal gewaschen. Auf Papiertüchern wurde die restliche Flüssigkeit ausgeklopft. Darauffolgend wurden 100 µl TMB Substratlösung in jedes Well pipettiert. Die Platte wurde abgedeckt und erneut im Dunkeln auf dem Schüttler bei Raumtemperatur für 15 Minuten inkubiert. Dann wurden in jedes Well 100 µl TMB Stopplösung pipettiert. Die Platte wurde so lange geschüttelt, bis ein Farbumschlag von Blau zu Gelb registriert werden konnte. Es erfolgte die sofortige Messung bei 450 nm.

2.5.6.4 Cortisol ELISA

Um die Cortisol-Konzentration zu messen, wurde der ELISA Festphasen Sandwich Enzyme Immunoassay 96 Well Kit (Katalog Nr. RE 52061) von IBL International für humanes Serum und Plasma verwendet.

Der Test basiert auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung. Dabei konkurriert das Cortisol aus der gewonnenen Blutprobe mit einem Cortisol-Enzymkonjugat auf den Wells einer mit einem Antikörper beschichteten Mikrotiterplatte. Nach der Inkubation wird der Wells anhand einer Waschlösung gewaschen und so das nicht gebundene Enzymkonjugat entfernt.

Durchführung:

Zuerst werden die Wells in einer Halterung befestigt. Daraufhin wurden je 20 µl Standards, Controls und Proben in die entsprechenden Wells gegeben. Zu jedem Well wurden dann 200 µl Enzymkonjugat addiert. Die Platten wurden 10 Sekunden geschüttelt, um eine homogene Mischung zu erhalten. Im Anschluss wurden sie 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Zwischenzeitlich wurde eine Waschlösung hergestellt. Dafür wurden 30 ml konzentrierte Waschlösung mit 1170 ml destilliertem Wasser auf insgesamt 1200 ml verdünnt. Nach der Inkubationszeit wurde der Inhalt des Wells ausgeschüttet und dreimal mit der Waschlösung gewaschen. Jedem Well wurden 100 µl Substratlösung hinzugegeben. Es erfolgte eine erneute Inkubationszeit von 15 Minuten bei Raumtemperatur. Daraufhin wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 100 µl Stopplösung in jedes Well abgestoppt. Nach 10 Minuten wurde dann bei 450nm die optische Dichte mit Hilfe eines Lesegerätes gemessen. Die Farbintensität, die anhängig von der Anzahl gebundener Enzymkonjugate ist, verhält sich dabei antiproportional zur Cortisolkonzentration der untersuchten Blutprobe.

Im Hinblick auf die im Rahmen dieser Arbeit angewandte Methode der Messung des Cortisols aus humanem Serum bei Interventionsmaßnahmen von Patienten mit AD, ist zu erwähnen, dass Studien bereits zeigen, dass durch Behandlungen, welche das Stresslevel reduzieren, auch der gemessene Cortisolspiegel sinken kann (Carlson, 2004). Dabei wurde der Cortisolspiegel im Speichel, aber auch im Blut gemessen. Beachtet werden sollte die Tatsache, dass allein durch den hervorgerufenen Stressreiz vor oder während der Blutentnahme, der Cortisolspiegel steigen kann und es so zu fehlerhaften Messungen kommt (Kirschbaum, 1994). Da der Cortisolspiegel einem zirkadianen Rhythmus unterliegt (Heinrich, 2014), wurde bei der Blutentnahme im Rahmen unserer Studie auf eine strikte Entnahmezeit geachtet.

2.5.6.5 BDNF ELISA

Die BDNF Konzentration wurde anhand des BDNF-Emax ImmunoAssay System ELISA Sandwich Kit (Katalog Nr. G7610) der Firma Promega für humanes Serum, Plasma und Gewebehomogenisate gemessen.

Durchführung:

Die ELISA Messung fand an zwei aufeinanderfolgenden Tagen statt. Am ersten Tag fand das Coating der Platten statt. Für diesen Vorgang wurde Anti-BDNF mAB auf Eis kühl gelegt. Es fand eine Durchmischung der Lösung durch auf- und abpipettieren statt. Zwei Stockpuffer wurden angesetzt. Dafür wurde 2,649 g sodium carbonate mit destilliertem Wasser auf 100 ml und 2,1 g sodium bicarbonate ebenso mit Aqua dest. auf 100 ml aufgefüllt. Je 1 ml beider Stock-Puffer wurde dann mit 5 ml Aqua dest. auf ein Gesamtvolumen von 7 ml pipettiert. Anhand von Natronlauge oder Salzsäure wurde der pH- Wert entsprechend auf 9,7 eingestellt und auf ein Gesamtvolumen von 10 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Es entstanden 10 ml carbonate coating Puffer mit einem pH- Wert von 9,7. Davon wurden 10 µl entfernt und durch 10 µl Anti-BDNF mAb ersetzt. Letzlich wurden je 100 µl Anti-BDNF in jedes Well pipettiert. Die Wells wurden abgedeckt. Die Inkubation fand über Nacht im Kühlschrank bei 4 Grad Celsius statt.

Am nächsten Tag wurde das Block & Sample 1x Buffer angesetzt. Dafür wurde 42,4 ml Aqua dest. mit 10,6 ml Block & Sample 5x Buffer gemischt. Diese ist die Menge für eine Platte. Zur Herstellung des TBST Waschpuffers wurden 3,152 g TRIS HCl mit 8,766 g NaCl abgewogen und mit Aqua dest. auf 700 ml aufgefüllt. Die Substanz wurde auf einem Magnet-Heiz-Block anhand eines Magnetrührers gelöst. Anhand von Natronlauge bzw. Salzsäure wurde der pH Wert auf 7,6 eingestellt, 500 µl Tween hinzugegeben und weiter auf dem Magnetrührer gemischt. Die Mischung wurde mit destilliertem Wasser auf einen Liter Gesamtvolumen aufgefüllt. Mit 250 µl TBST Puffer wurde die 96 Well Platte, welche am Vortag inkubiert und jetzt dreimal abgeklopft wurde, gewaschen. Die Platte wurde wieder dreimal abgeklopft und in jedes Well 200 µl Block & Sample 1x Puffer pipettiert. Dann wurde die Platte erneut abgeklebt und bei Raumtemperatur für eine Stunde inkubiert. Währenddessen wurden alle Proben 1:1000 verdünnt. Die unverdünnten Standards mussten zur Standard-Verdünnung zunächst anhand eines Vortex-Mischers gemischt und anschließend zentrifugiert werden. Folgend wurden, um ein Gesamtvolumen von 400 µl zu erreichen, 390 µl B&S mit 10 µl unverdünntem Standard gemischt. Daraufhin wurden 490 µl B&S zu 10 µl des obengenannten Gemisches (400 µl Gesamtvolumen) auf 500 µl=500 pg/ml gegeben. Daraus resultiert die Stocklösung, welche gleichzeitig dem höchsten Standard entspricht. Die Proben wurden mit B&S Puffer verdünnt. Nach der Inkubationszeit wurde die Platte wurde entnommen und geleert. Nach dreimaligem Abklopfen wurde sie wie zuvor

gewaschen. Dann wurde die Platte erneut abgeklopft und je 100 µl Standard und Proben in Doppelbestimmung in die 96 Well Platte pipettiert. Nach dem Abgeklebt der Platten, wurden sie für 2 Stunden bei Raumtemperatur auf dem Schüttler inkubiert.

Zwischenzeitlich wurde das Anti-Human pAb vorbereitet. Für diesen Vorgang wurde das Anti-Human BDNF pAb auf Eis gelagert und durch zweimaliges auf- und abpipettieren gemischt. Von 10 ml Block & Sample 1x Puffer wurden 20 µl verworfen und durch Anti-Human BDNF pAb ersetzt und durchmischt. Nachdem die Inkubationszeit abgelaufen war, wurde die Platte fünfmal mit TBST Puffer gewaschen. Nach jedem Waschgang wurde die Platte abgeklopft. Anschließend wurden je 100 µl Anti-Human pAb in jedes Well pipettiert. Sie wurden abgeklebt und erneut für 2 Stunden inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das auf Eis gelegte Anti-IgY HRP Conjugate vorbereitet. Hierfür wurden 50 µl von 10 ml Block & Sample 1x Puffer durch die entsprechende Menge Anti-IgY HRP Conjugate substituiert und gemischt. Nach der Inkubation folgten fünf Waschgänge der Platte, bevor 100 µl Anti-IgY HRP Conjugate in jedes Well pipettiert wurden. Die Platte wurde abgedeckt und auf dem Schüttler für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Daraufhin wurde die Platte entleert und fünf Mal gewaschen. Bei dunklen Lichtverhältnissen wurden 100 µl TMB in jedes Well pipettiert und auf dem Schüttler für zehn Minuten inkubiert. Um die Reaktion zu stoppen, wurden je 100 µl 1N Salzsäure nach Blaufärbung in jedes Well pipettiert. Durch Umschlag der Blaufärbung in Gelb wurde die Stoppreaktion erkenntlich. Die Messung der Platte erfolgte zeitnah bei 450 nm.

2.5.6.6 SLURP-1 ELISA

Zur Messung der SLURP-1 Konzentration wurde der Human Secreted Ly-6/uPAR-related Protein 1 (SLURP-1) ELISA Sandwich Kit (Katalog Nr. CSB-EL021784HU) der Firma Cusabio für humanes Serum, Plasma und Gewebehomogenisate eingesetzt.

Durchführung:

Zum Ansetzen der Standardreihe wurde der Standard zunächst 30 Sekunden zetrifugiert. Daraufhin wurde 1 ml Sample Diluent addiert und für 15 min stehen gelassen. Dann wurden in 250 µl Sample Diluent 7 Eppendorfgefäße vorgelegt und aus der aufgelösten Standard Stocklösung die Verdünnungsreihe nach Pipettierschema pipettiert. Der Standard 1 betrug dabei 300 ng/ml, der 0-Standard bestand aus 250 µl Dample Diluent. Anschließend wurden je 100 µl Standard und Proben in Doppelbestimmung in eine 96 Well Platte pipettiert. Die Platten wurden abgedeckt und bei 37 Grad Celsius für zwei Stunden inkubiert. Zwischenzeitlich wurde der Biotin-Antikörper angesetzt. Hierfür wurde das Antikörperfläschchen erst kurz zentrifugiert. Daraufhin wurde es geöffnet und das 100fach verdünnt. Hierfür wurden 10µl Biotin Antikörper mit 990 µl Biotin Antikörper Diluent

vermischt. Die Platte wurde der Inkubationszeit ausgekippt und dreimal abgeklopft. 100 µl Biotin Antikörper wurden in jedes Well pipettiert. Dann wurde die Platte mit Klebefolie abgedeckt und wiederholt für bei 37 Grad Celsius für eine Stunde inkubiert. In der Zwischenzeit wurden HRD-avidin und Waschpuffer verdünnt. Dazu wurde das HRP-avidin zunächst zentrifugiert bevor 10 µl entnommen und mit 990 µl HRP-avidin Diluent verdünnt wurden. Zur Verdünnung des Waschpuffers wurden 20 ml entnommen und auf 500 ml mit Aqua dest. aufgefüllt.

Nachdem die Inkubationszeit abgelaufen war, wurde die Platte ausgekippt und drei Mal mit je 200 µl des angesetzten und verdünnten Waschpuffers gewaschen. Hierbei verblieb der Waschpuffer immer zirka 2 Minuten im Well, bevor er geleert wurde. Nach dem letzten Waschgang wurde die Platte abgeklopft und 100 µl HRP-avidin in jedes Well pipettiert. Die Platte wurde mit Klebefolie abgedeckt und bei 37 Grad Celsius für eine Stunde inkubiert. Die Platte wurde nach Ende der Inkubationszeit erneut abgekippt und fünf Mal gewaschen, bevor 90 µl TMB Substrat in jedes Well pipettiert wurden. Daraufhin wurde die Platte für 20 min in Dunkelheit bei 37 Grad Celsius inkubiert. Abschließend wurden 50 µl Stopp Solution pipettiert und die Platte auf den Schüttler gelegt. So wurde die Enzymreaktion unterbrochen und ein Farbumschlag von Blau zu Gelb bewirkt. Die Platte wurde innerhalb von 5 min bei 450 nm gemessen.

2.6 Fragebögen

An allen drei Untersuchungsterminen wurden von den Teilnehmern der Studie zur Ermittlung der psychometrischen und klinisch-dermatologischen Konstrukte Fragebögen ausgefüllt. Im Folgenden werden deren Etablierung und Aussagekraft beschrieben. Alle Fragebögen unterliegen einer Validierung und werden sowohl in nationalen als auch in internationalen Studien in verschiedenem Umfang eingesetzt.

2.6.1 Perceived Stress Questionnaire (PSQ) und Perceived Stress Scale (PSS)

Die Wissenschaft beschäftigt sich immer wieder mit der Frage, wie und in welcher Form psychischer Stress am besten gemessen werden kann. Das Ziel ist dabei einerseits die Erfassung möglichst objektiver Ereignisse, die zum psychischen Stress führen und andererseits die subjektive, emotionale Reaktion auf ein solches Ereignis (S. Cohen, 1995). Die Schwierigkeit liegt darin, dass nicht jeder Stressor gleiche Auswirkungen auf die Gesundheit nimmt und zudem nicht jedes Individuum gleich auf Stress reagiert. So konnte man feststellen, dass chronischer Stress beispielsweise zu stärkeren körperlichen Einschränkungen führte als ein temporärer, aber intensiverer psychischer Stress (Hillhouse, 1991; Searle, 2001). Immer mehr Autoren nahmen die emotionale Reaktion auf den Stressor als aussagekräftigeren Faktor zur Messung an und legten zur Einschätzung psychischen

Stresses den Fokus auf die subjektive Wahrnehmung des Individuums selbst (S. Cohen, 1995; Fliege, 2001; O'Keeffe, 1990).

Vor diesem Hintergrund wurde auch der PSQ von Levenstein et al. vor 30 Jahren entwickelt (Levenstein, 1993) und als Selbsteinschätzungsfragebogen zur Einschätzung des subjektiven Stresserlebens etabliert. Der Fragebogen ist unabhängig von einem spezifischen vorausgegangenen Ereignis. Er umfasste in der ursprünglichen Version 30 Items, welche in der deutschen Version auf 20 Items gekürzt wurde und aus denen sich die vier Untereinheiten Sorge, Anspannung, Anforderung und Freude berechnen lassen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Originalversion mit 30 Items in deutscher Sprache verwendet und eine Skalenberechnung zum PSQ-20 für die Darstellung der vier Subskalen durchgeführt, wie vom Leibniz-Psychology Testarchiv beschrieben (*Leibniz Psychologys Testarchiv*, n.d.). Die vier Unterdimensionen Sorge, Anspannung und Freude beziehen sich auf die interne Stressreaktion des Probanden, die Anforderung wiederum auf externe Stressoren (Fliege, 2001). Die Items beinhalten psychosomatische Zustände, welche Folgen von Stressereignissen abdecken und sowohl positiv als auch negativ formuliert sind, um ein konsequentes Zustimmen zu vermeiden (Lehman, 2012). Jede Frage kann von 1-4 bewertet werden, wobei 1 für "fast nie" und 4 für "meistens" steht. Die Unterdimensionen bilden vier getrennte Summenscores, mit deren Hilfe auch ein Gesamtwert errechnet werden kann. Das subjektive Stressempfinden steigt mit der Zahl der Gesamtsumme des PSQ (Montero-Marin, 2014). Folglich bedeutet ein hohes Stressempfinden auch eine hohe Anspannung, Anforderung und Sorge, aber eine niedrige Freude.

Der Fragebogen fand bereits in diversen Studien Anwendung und erwies sich als reliables und valides Messinstrument (Fliege, 2005). Er wurde bislang in unterschiedlichen klinischen Zusammenhängen eingesetzt. Ursprünglich fand er Einsatz bei gastrointestinalen Beschwerden. In einer Studie mit einer Populationsgröße von 230 Patienten wurde beobachtet, dass Patienten mit erhöhtem Stresserleben, gemessen am PSQ, ein erhöhtes Risiko einer Colitis ulcerosa Exazerbation aufweisen (Levenstein, 2000). Im psychiatrischen Kontext konnte sich der PSQ in seiner Ursprungsversion mit 30 Items im Rahmen einer spanischen Studie mit 174 gesunden Studenten und 80 psychisch erkrankten Patienten als valides Messinstrument erweisen (Sanz-Carrillo, 2002).

Im Hinblick auf chronische Hauterkrankungen gibt es Studien, die den PSQ als Messinstrument für das Stresserleben der Erkrankten heranziehen. Schut et al. fanden heraus, dass es einen Zusammenhang zwischen höheren PSQ Werten und Urtikaria gibt und dass eine Assoziation zum Schweregrad der Erkrankung zu bestehen scheint (Schut, 2020). In einer neulich veröffentlichten Studie konnte mit Hilfe des PSQ gezeigt werden, dass es durch psychotherapeutische Interventionen zu einer Verbesserung des

Stresserlebens kommen kann. In der Studie haben neun AD-Patienten über einen Zeitraum von sieben Wochen an einem achtsamkeitsbasierten Stressreduktionsprogramm teilgenommen, welches sich aus Meditation und Achtsamkeitstraining zusammen stellte (Harfensteller, 2022).

Das weltweit am häufigsten (Walvekar, 2015) eingesetzte Messinstrument zur Einschätzung des subjektiven psychischen Stresses ist der PSS, welcher von Cohen, Karmak und Mermelstein im Jahre 1983 entwickelt wurde (S. Cohen, 1983). Der Selbsteinschätzungsfragebogen besteht in seiner ursprünglichen Form aus 14 Items, die sich mit der Stresswahrnehmung befassen. In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine Kurzversion mit 10 Items verwendet (S. Cohen, 1988). Die Fragen des PSS beziehen sich auf die Quantität, also die Häufigkeit, des wahrgenommenen Stresses der letzten vier Wochen. Der Stressbegriff basiert hierbei auf der Idee, dass Stress aus überladenden und überfordernden, teilweise nicht vorhersehbaren und damit unkontrollierten Situationen resultiert (Bastianon, 2020; S. Cohen, 1994). Die Items können in 5 Abstufungen (0=nie, 4=sehr oft) beantwortet werden, sodass Werte von 0-40 erreicht werden. Hohe Werte repräsentieren eine erhöhte Stresswahrnehmung (Olsson Mägi, 2020) aber auch ein potenziell besseres Coping (Dao-Tran, 2017). Die deutsche Version hat sich im Rahmen einer 2014 durchgeführten Studie mit über 2000 Probanden als reliables und valides Messinstrument der Stresswahrnehmung erwiesen (Klein, 2016). In der Reproduktionsmedizin fand man heraus, dass bei Patienten, die eine erhöhte Stresswahrnehmung anhand des PSS angaben, auch häufigere Anovulationen vorkamen (Schliep, 2015). Interessanterweise konnten mehrfach in der Literatur auch Assoziationen von höheren Stresswerten gemessen mit PSS bei Frauen, einem niedrigeren Bildungsstand, Arbeitslosigkeit und einem niedrigeren Alter beobachtet werden (S. Cohen, 2012; Hewitt, 1992; Remor, 2006). Diese scheinen also potenziell modulierende Faktoren zu sein und werden daher auch in Studien immer wieder berücksichtigt (Confounder).

Im Vergleich der beiden Fragebögen PSQ und PSS fällt auf, dass der PSS keine Subskalen aufweist und der Inhalt der Fragen unspezifisch ist. Der PSQ differenziert damit verschiedene Facetten und gibt nicht nur eine Gesamtpunktzahl des Stresses an. Der PSS bezieht sich vielmehr auf eine kognitive Bewertung und die wahrgenommene Kontroll- und Bewältigungsfähigkeit der gefragten Person, der PSQ vielmehr auf den empfundenen Stress selbst. Der PSS bezieht sich nur auf die Stressreaktion der Person, der PSQ kann mit der Unterdimension Anforderung auch Auskunft über externe Stressoren geben (Fliege, 2005). Der PSQ ist aus spezifischen Elementen aufgebaut und fragt viel mehr nach den Triggern der nachfolgenden Symptomatik als nach den Symptomen selbst (S. Cohen, 1983; Fliege, 2005; Lehman, 2012; Levenstein, 1993). Studien konnten eine positive Korrelation von

hohen Werten des PSS mit neurotischen Charaktereigenschaften feststellen (Mirhaghi, 2016; Vollrath, 2001). Somit zeigen Individuen mit Eigenschaften wie hoher Reizbarkeit, Nervosität und Unzufriedenheit eine höhere Stresswahrnehmung. Sowohl PSQ als auch PSS sind zusammenfassend zur Erfassung des subjektiven Stresses gut geeignet (Fliege, 2001; Ribeiro Santiago, 2020).

2.6.2 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)

Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen besteht aus 24 Adjektiv-Items mit jeweils fünfstufiger Antwortskala (Hinz, 2012). Anhand der Fragen wird die aktuelle psychische Befindlichkeit in drei bipolaren Dimensionen bestimmt: Gute-Schlechte Stimmung (GS), Wachheit-Müdigkeit (WM) und Ruhe-Unruhe (RU). Ein hoher Skalenwert resultiert bei einer positiven Stimmungslage, bei wachen, ausgeruhten Personen und bei Probanden, die sich „zur Zeit" innerlich ruhig und gelassen fühlen.

2.6.3 Health Questionnaire in the German version (PHQ-D-12)

Der „Gesundheitsfragebogen für Patienten" (PHQ-D) dient der Erfassung psychischer Störungen. Die einzelnen Module können je nach individueller Fragestellung flexibel zusammengestellt werden. Der PHQ-D-12 bezieht sich auf psychosoziale Belastungsfaktoren und beinhaltet 10 Fragen, die auf einer Skala von drei (0=nicht beeinträchtigt, 1=wenig beeinträchtigt, 2=stark beeinträchtigt) beantwortet werden können und Aufschluss über die Stressintensität der letzten vier Wochen geben. Mit ansteigender Summe auf der Bewertungsskala bis 20, steigt auch der Stress (Maroufizadeh, 2019).

2.6.4 Short-form Questionnaire (SF-12)

Der SF-12 behandelt die subjektiv empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität der vergangenen Woche. Mit 12 Items stellt er die Kurzform des ursprünglichen SF-36 dar, welcher 1960 im Rahmen der Medical Outcome Study entwickelt wurde (Bullinger, 1998). Die Gesundheit wird durch Fragen zu vier Kategorien ermittelt: psychische Verfassung, körperliche Kondition, soziale Beziehungen und Alltagsfähigkeit (Newnham, 2007). Aus den Antworten, welche teils mit Gewichtungsfaktoren umcodiert werden, ergeben sich zwei Gesamtergebnisse, die Aussagen zur psychischen und physischen Verfassung des Patienten zulassen.

2.6.5 Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)

Der SCORAD-Index wurde von der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) entwickelt, um eine objektive und subjektive Einschätzung der AD festzulegen. Er wird oft genutzt, um den Effekt einer Behandlung festzuhalten. Anhand eines Männchens wird die Lokalisation der Entzündungen am Körper objektiv bestimmt. Jedes Körperteil ist prozentual nach der Größe der Fläche aufgeteilt, wobei der gesamte Körper 100% entspricht (A).

Zudem wird die Intensität der Krankheit durch einzelne Symptome wie Lichenifikation, Excoriation, Ödem, Rötung und Hauttrockenheit in einer Abstufung von 0-3 (0=nicht vorhanden, 3=stark) ermittelt (B). Zuletzt werden subjektive Symptome wie Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten drei Tage in einem Durchschnittswert auf einer Skala von 0-10 vom Patienten selbst angegeben (C). Am Ende wird der SCORAD durch folgende Summenformel ermittelt: A/7+7B/2+C (Kunz, 1997; Oranje, 2007; Pickett, 2015). Ein SCORAD-Wert von 18-40 steht für eine mittelschwere AD, wobei mit einem Wert von > 40 eine schwere AD angegeben wird.

2.6.6 Visuelle Analogskala Juckreiz (VAJ)

Der VAJ kann zusammen mit der Schlaflosigkeit als Teil der subjektiven Wahrnehmung des SCORAD und zur Bestimmung des Schweregrades einer AD dienen. Er kann aber auch alleine bestimmt werden. Er gibt den empfundenen Juckreiz der letzten drei Tage auf einer Antwortskala von 0-10 an. Dabei steht 0 für „kein Juckreiz“ und 10 für „schlimmster vorstellbarer Juckreiz“ (Pickett, 2015).

2.7 Statistik

2.7.1 Handhabung der Daten

Die in dieser Arbeit erhobenen Datensätze, welche sich aus Fragebogenscores und ELISA-Messungen zusammensetzen, wurden nach Erhebung unter Beachtung der Anonymität auf den autarken PC des Labors der PNI übertragen und in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

2.7.2 Statistische Methoden

Zur Ermittlung der Gruppenunterschiede der AD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe wurden Regressionen gerechnet. Um den Zusammenhang des Stresses mit dem Schweregrad der AD und weiteren psychometrischen und biologischen Parametern aufzuzeigen, wurden Korrelationen gerechnet. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach Cohen bei r>0,5 als stark, r>0,3 als moderat und r>0,1 als schwach definiert (J. Cohen, 1988, 1998). Ob eine positive oder negative Korrelation vorlag, bestimmt das Vorzeichen (+,-). Confounder-kontrollierte gemischte Modelle wurden zur Bestimmung der Verlaufsveränderung der psychometrischen und biologischen Parameter entlang der Intervention gerechnet. Dabei wurde Confounder-kontrolliert gerechnet, um mögliche Störfaktoren zu berücksichtigen. Denn man konnte im Vorfeld zeigen, dass die Basisdaten Alter und Schulabschluss in den Gruppen SND, KND und KO Varianzen aufwiesen. Um mögliche Gruppenvarianzen zu errechnen, wurde für die metrischen Parameter der Kruskal-Wallis-Test und für kategoriale Parameter der Chi-Quadrat-Test verwendet. Das Cross-Lagged-Panel wurde gerechnet, um mögliche kausale Zusammenhänge der

psychometrischen und neuroendokrinen Marker in der Interventionsgruppe SND zu untersuchen. Mit Hilfe des median-splits konnte die letzte Frage nach Unterscheidung in hoch- und niedrig gestressten Patienten beantwortet werden.

2.7.3 Umgang mit fehlenden Daten

Bei der Auswertung der psychometrischen Tests fiel auf, dass es vereinzelt zu fehlenden Angaben durch Übersehen der letzten Seite des Fragebogensets seitens der Probanden kam. Dies führte zum Nichtvorhandensein speziell eines Items des Fragebogens PSQ. Nach Recherche zum Umgang mit fehlenden Daten wurde der Test dennoch mit den verbliebenen Items ausgewertet und eine Mittelwertberechnung durchgeführt, da laut Autoren die Voraussetzung bei 25 vorhandenen Items von insgesamt 30 liegt (Fliege, 2001; Levenstein, 1993). Aus der Gruppe der SND wurde ein Proband vollständig ausgeschlossen, da bei T1 der gesamte Fragebogen nicht ausgefüllt wurde. Folglich lag die Probandenzahl insgesamt beim PSQ bei n=100. Zudem gab es beim SF-12 und PSS jeweils eine fehlende Angabe eines Items eines SND Probanden. In diesem Fall wurde der Proband vollständig aus der Wertung ausgeschlossen, wie es von den Autoren empfohlen wird (Bullinger & Kirchberger, 1998). Daraus ergab sich beim PSS eine Probandenzahl von n=45. Auch beim MDBF wurde ein Proband in der Gruppe der SND ausgeschlossen, da der gesamte Fragebogen zu T1 nicht ausgefüllt wurde.

Zu Beginn der Studie belief sich die Gesamtzahl der Probanden auf n=105. Allerdings mussten vier Probanden aufgrund folgender Ereignisse im Verlauf der Datenerhebung der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden:

- Durchführung einer Hyposensibilisierung eines Probanden aus der Gruppe der KND in der Zeit der Teilnahme an der Studie
- Ausfall zweier Teilnehmer der KND aufgrund des Versäumens einer der drei Untersuchungstermine
- Synkope während der Blutentnahme bei einem Probanden aus der Gruppe der KO

So belief sich die Zahl der eingeschlossenen Probanden der vorliegenden Arbeit auf insgesamt n=101.

3 Ergebnisse

3.1 Der psychische Stress unterscheidet sich zwischen AD-Patienten und Hautgesunden

3.1.1 Stresserleben und Stresswahrnehmung sind bei AD-Patienten höher als bei Gesunden

Zur Beantwortung der Frage nach Gruppenunterschieden zwischen der Gesamtzahl der AD-Patienten (ND: zusammengesetzt aus SND und KND) und gesunden Kontrollen (KO) hinsichtlich des psychosozialen Stresserlebens (PSQ in allen Dimensionen) und der Stresswahrnehmung (PSS) wurden Regressionen zu T1, also Studienbeginn, berechnet. Die potenziellen Confounder Alter, Geschlecht, BMI, Abschluss, Wohnsituation und Erwerbstätigkeit wurden als unabhängige Einflussvariablen berücksichtigt und das psychometrische Konstrukt jeweils als abhängige Variable betrachtet. Es zeigten sich - wie in Tabelle 5 dargestellt - hochsignifikante Unterschiede zwischen ND und KO beim PSQ (außer in der Dimension PSQ Anforderung) und PSS zum Zeitpunkt T1.

In der folgenden Tabelle 4 wird deutlich, dass keiner der potenziellen Confounder (Alter, Geschlecht, BMI, Abschluss, Wohnsituation, Erwerbstätigkeit) einen signifikanten Einfluss (p-Wert) auf die Stressindikatoren PSQ (in allen Dimensionen) und PSS nimmt. Lediglich ein Trend zeigt sich bei der Erwerbstätigkeit als Einflussfaktor auf den Gruppenvergleich der ND zur KO-Gruppe hinsichtlich des Stressindikators PSS bei T1 (0,087).

*Tabelle 4: Darstellung des Einflusses der potenziellen Confounder auf den Gruppenvergleich (ND und KO) hinsichtlich der Stressindikatoren PSQ (in allen Dimensionen) und PSS an T1. Angabe von T-Werten und p-Werten bei T1. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) sind mit (*) markiert.*

	PSQ Summe	**PSQ Anspannung**	**PSQ Anforderung**	**PSQ Sorge**	**PSQ Freude**	**PSS**
Basis-Confounder	p-Wert (T-Wert)	p-Wert (T-Wert)	p-Wert (T-Wert)	p-Wert (T-Wert)	p-Wert (T-Wert)	p-Wert (T-Wert)
Alter	0,733 (0,343)	0,919 (0,103)	0,233 (1,200)	0,593 (-0,536)	0,511 (-0,659)	0,376 (-0,895)
Geschlecht	0,860 (-0,177)	0,309 (1,024)	0,697 (0,391)	0,359 (-0,922)	0,535 (0,623)	0,890 (-0,139)
BMI	0,591 (0,540)	0,892 (0,136)	0,431 (0,790)	0,939 (-0,077)	0,843 (0,198)	0,248 (-1,173)
Abschluss	0,694 (-0,395)	0,159 (-1,418)	0,477 (0,714)	0,991 (-0,011)	0,381 (0,879)	0,788 (0,271)
Wohn-situation	0,942 (0,073)	0,982 (-0,023)	0,856 (-0,182)	0,460 (-0,741)	0,566 (-0,576)	0,263 (1,137)
Erwerbs-tätigkeit	0,546 (-0,607)	0,717 (-0,364)	0,851 (0,819)	0,240 (-1,182)	0,966 (-0,042)	0,087(*) (-1,757)

*Tabelle 5: Ermittelte Gruppenunterschiede der Stress-Indikatoren zwischen ND und KO mittels Regressionstest. Angabe von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SA) bei T1. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) sind mit (*) markiert.*

Fragebogen	n	**ND** MW (SA)	n	**KO** MW (SA)	T-Wert	p-Wert
PSQ Summe	66	67,65 (14,408)	34	53,041 (4,331)	0,040	**0,001****
PSQ Anspannung	66	47,67 (21,150)	34	29,182 (5,766)	-0,566	**0,000****
PSQ Anforderung	66	50,64 (21,219)	34	38,922 (6,050)	-0,982	0,427
PSQ Sorge	66	38,11 (23,104)	34	20,729 (6,671)	-0,932	**0,006****
PSQ Freude	66	55,50 (20,346)	34	72,227 (5,713)	0,410	**0,004****
PSS	31	18,54 (6,860)	14	7,703 (3,236)	-1,225	**0,008****

3.1.2 Hautzustand korreliert mit Stresswahrnehmung und Freude

Bei der Betrachtung möglicher Korrelationen der Stressindikatoren, gemessen am PSS und PSQ, mit dem Schweregrad der AD - gemessen am SCORAD - wird deutlich, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen SCORAD und PSS sowie der Dimension PSQ Freude gibt (Tabelle 6). Es lag eine moderate (r>0,3) positive Korrelation mit PSS (Korrelation nach Pearson=0,471; p=0,031; n=67) und eine starke (r>0,5) negative Korrelation mit PSQ Freude (Korrelation nach Pearson=-0,542; p=0,011; n=67) vor. Im PSQ Summenscore konnte man lediglich einen Trend zur moderat positiven Korrelation festhalten (Korrelation nach Pearson=0,393; p=0,078; n=67). Die Dimension PSQ Sorge zeigte ebenso eine Tendenz zur moderat positiven Korrelation mit SCORAD (Korrelation nach Pearson=0,399; p=0,073; n=67).

*Tabelle 6: Korrelationen von den psychometrischen Parametern PSQ (in allen Dimensionen) und PSS mit **SCORAD** bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. ND (n=67).*

	SCORAD (n=67)	
Fragebogen	Korrelations-koeffizient (Pearson)	p-Wert
PSQ Summe	0,393	0,078 (*)
PSQ Anspannung	0,153	0,508
PSQ Anforderung	0,222	0,333
PSQ Sorge	0,399	0,073 (*)
PSQ Freude	-0,542	**0,011***
PSS	0,471	**0,031***

Zur weiteren Darstellung von Zusammenhängen von Stressindikatoren, wurde die Korrelation von PSQ und PSS mit weiteren psychometrischen Markern, zu denen SF-12, PHQD-12 und MDBF gehören, untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und 8 dargestellt. Es zeigte sich, dass PSQ und PSS mit weiteren Stressindikatoren in der Gruppe der AD zu T1 korrelieren. Die stärkste Korrelation mit den Stressindikatoren zeigte MDBF. In den Dimensionen „Gute-Schlechte Stimmung“ (GS) und „Ruhe-Unruhe“ (RU) konnte man eine starke Korrelation mit PSS und allen Dimensionen des PSQ erkennen. Die Dimension Wachheit-Müdigkeit (WM) zeigte nur einen Trend zur moderat negativen Korrelation zu PSQ Summenscore, Anforderung und Anspannung. Der physische Gesundheitszustand, gemessen an SF-12, zeigte eine moderat positive Korrelation mit PSQ Sorge, der mentale Gesundheitszustand lediglich einen Trend. Der PHQ-D-12 dient der Erfassung des Schweregrades psychischer Störungen und zeigte eine signifikante Korrelation mit allen Dimensionen des PSQ, außer PSQ Sorge.

*Tabelle 7: Korrelationen von den psychometrischen Parametern SF-12 (in allen Dimensionen) und PHQ-D12 mit **PSQ** (in allen Dimensionen) und **PSS** bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-ND (n=66), PSS-ND (n=31).*

	SF-12 physische Gesundheit (n=66)		**SF-12 mentale Gesundheit** (n=66)		**PHQ-D12** (n=32)	
Fragebogen	Korrelations-koeffizient (Pearson)	p-Wert	Korrelations-koeffizient (Pearson)	p-Wert	Korrelations-koeffizient (Pearson)	p-Wert
PSQ Summe	0,328	0,146	-0,334	0,140	0,569	**0,007****
PSQ Anspannung	0,122	0,599	-0,259	0,256	0,517	**0,016***
PSQ Anforderung	0,051	0,825	0,100	0,665	0,448	**0,042***
PSQ Sorge	0,599	**0,004****	-0,427	0,053(*)	0,307	0,176
PSQ Freude	-0,244	0,287	0,104	0,655	-0,540	**0,012***
PSS	0,573	**0,007****	-0,390	0,080	0,401	0,072(*)

*Tabelle 8: Korrelationen von den psychometrischen Parametern MDBF (in allen Dimensionen) mit **PSQ** (in allen Dimensionen) und **PSS** bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-ND (n=66), PSS-ND (n=31).*

	MDBF Gut/Schlecht (n=31)		**MDBF Wach/Müde** (n=31)		**MDBF Ruhe/Unruhe** (n=31)	
Fragebogen	Korrelations-koeffizient (Pearson)	p-Wert	Korrelations-koeffizient (Pearson)	p-Wert	Korrelations-koeffizient (Pearson)	p-Wert
PSQ Summe	-0,822	**0,000****	-0,399	0,073(*)	-0,676	**0,001****
PSQ Anspannung	-0,731	**0,000****	-0,396	0,075(*)	-0,565	**0,008****
PSQ Anforderung	-0,601	**0,004****	-0,42	0,053(*)	-0,539	**0,012***
PSQ Sorge	-0,644	**0,002****	-0,302	0,183	-0,496	**0,022***
PSQ Freude	0,717	**0,000****	0,124	0,593	0,538	**0,012***
PSS	-0,740	**0,000****	-0,257	0,261	-0,549	**0,010****

Letztlich wurden die biologischen Marker IgE, Cortisol, BDNF und SLURP-1 auf mögliche Korrelationen mit den Stressindikatoren PSQ und PSS geprüft (Tabelle 9). Cortisol und SLURP-1 zeigten keine Auffälligkeiten hinsichtlich möglicher Zusammenhänge. BDNF zeigte eine moderat positive Korrelation mit PSQ Summenscore (Korrelation nach Pearson=0,476; p=0,028; n=67) und eine stark positive Korrelation zu der Unterdimension PSQ Anspannung (Korrelation nach Pearson=0,521; p=0,015; n= 67). Die Unterdimensionen PSQ Anforderung (Korrelation nach Pearson=0,405; p=0,069; n=67) und PSQ Freude (Korrelation nach Pearson=-0,417; p=0,060; n=67) zeigten jeweils einen Trend zur positiven und negativen Korrelation mit BDNF. Ebenso zeigte IgE eine positiv moderate Korrelation zu PSQ Summenscore (Korrelation nach Pearson=0,455; p=0,038; n=67) und PSQ Sorge (Korrelation nach Pearson=0,458; p=0,037; n=67).

Im Hinblick auf die psychometrischen Tests kann somit bestätigt werden, dass die erhobenen Fragebögen ähnliche Konstrukte erfragen, was mit den stark signifikant positiven Korrelationen der psychometrischen Marker begründet werden kann und diese somit als Stressindikatoren zusammengefasst werden können.

*Tabelle 9: Korrelationen von den biologischen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1 mit **PSQ** (in allen Dimensionen) und **PSS** bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-ND (n=66), PSS-ND (n=31).*

	Cortisol (n=67)		**BDNF** (n=67)		**IgE** (n=67)		**SLURP-1** (n=67)	
Fragebogen	Koeffizient (Pearson)	p- Wert	Koeffizient (Pearson)	p-Wert	Koeffizient (Pearson)	p-Wert	Koeffizient (Pearson)	p- Wert
PSQ Summe	0,000	1,000	0,476	**0,028***	0,455	**0,038***	-0,082	0,722
PSQ Anspannung	-0,104	0,653	0,521	**0,015***	0,203	0,378	0,058	0,803
PSQ Anforderung	-0,062	0,788	0,405	0,069(*)	0,342	0,130	0,013	0,957
PSQ Sorge	-0,042	0,856	0,135	0,561	0,458	**0,037***	-0,175	0,447
PSQ Freude	0,058	0,804	-0,417	0,060(*)	-0,220	0,337	-0,020	0,932
PSS	0,090	0,699	0,275	0,228	0,099	0,103	-0,146	0,527

3.2
3.2

3.2 Die Teilnahme an der ARNE-Neurodermitis-Schulung führt zu keiner Veränderung des psychosozialen Stresses bei Patienten mit AD

3.2.1 Stresserleben und Stresswahrnehmung sinken nicht unter Berücksichtigung demografischer und biologischer Confounder durch die Schulungsteilnahme

Die Frage, ob die psychometrischen Stressindikatoren PSQ und PSS durch die Teilnahme an der ARNE-Neurodermitis-Schulung sinken, muss verneint werden. Unter Berücksichtigung der potenziellen Confounder Alter und Schulabschluss wurden gemischte Modelle mit der abhängigen Variable PSQ bzw. PSS gerechnet. Wie in den folgenden Abbildungen sichtbar, kommt es im PSQ Summenscore in der Gruppe der KO (MW bei T1=53,041; Standardfehler=4,331; MW bei T2=59,692; Standardfehler=4,273; p=0,005; n=33) zu einem hochsignifikanten Anstieg von T1 zu T2. Der Gruppenvergleich zwischen KND und KO (MW bei KND T1=64,625; Standardfehler=4,405; MW KO bei T1=53,041; Standardfehler=4,331; p=0,021; n=33 KND, n=34 KO) zu T1 zeigt einen signifikanten Unterschied. Eine Beeinflussung des Stresses durch die Schulungsteilnahme konnte jedoch nicht festgestellt werden.

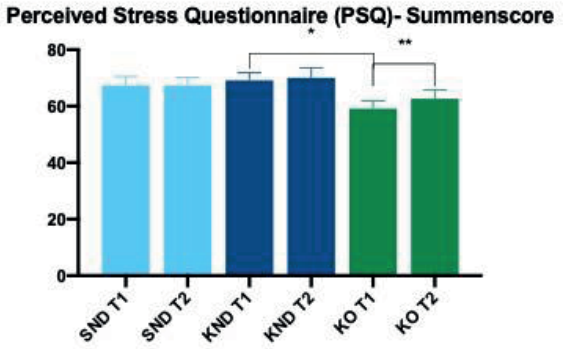


*Abbildung 2: Mittelwerte (SEM) des PSQ Summenscore in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit n=100 (SND=33, KND=33, KO=34). Der hochsignifikante Unterschied von T1 zu T2 in der Gruppe der KO ist mit ** gekennzeichnet (p<0,01). Die signifikante Varianz zwischen KND und KO zu T1 ist mit * markiert (p<0,05).*

Auch in der Betrachtung der vier einzelnen Unterdimensionen des PSQ kann man weder eine signifikante Verlaufsveränderung, noch Gruppenunterschiede in der Gruppe der Schulungsteilnehmer festhalten. Lediglich ein negativer Trend ist in der Gruppe der SND (MW bei T1=60,002; Standardfehler=4,858; MW bei T2=53,696; Standardfehler=4,781; p=0,077; n=33) bei PSQ Freude im Verlauf von T1 zu T2 erkennbar. Ein weiterer Trend zeigt sich im Gruppenvergleich der Gruppen SND und KO (MW SND an T1=42,710; Standardfehler=4,904; MW KO an T1=29,182; Standardfehler=5,766; p=0,076; n=33 SND, n=34 KO) zu T1 in der Unterdimension Anspannung.

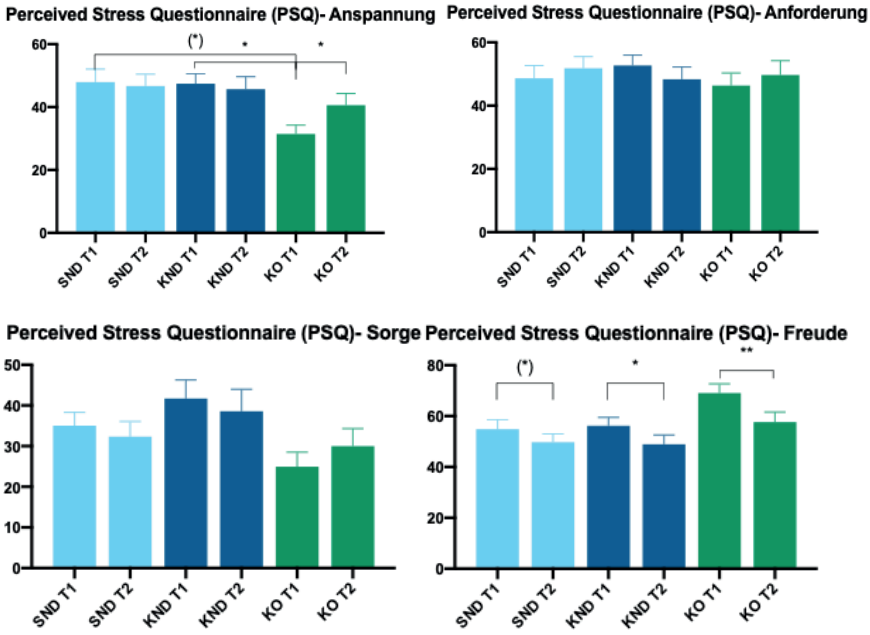


*Abbildung 2 a-d: Mittelwerte (SEM) der Unterdimensionen des PSQ in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit den einzelnen Dimensionen als abhängige Variable, n=100 (SND=33, KND=33, KO=34). Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends mit (*) markiert.*

Die folgende Abbildung 3 zeigt die Gruppenunterschiede und Verlaufsveränderungen des PSS der Gruppen SND, KND und KO. Auch hier kommt es zu keiner signifikanten Veränderung des PSS durch die Schulung. Es ist aber zu erkennen, dass die Gruppe der SND (MW SND an T1=16,894; Standardfehler=2,470; MW KO an T1=11,703; Standardfehler=4,331; p=0,036; n=33 SND, n=34 KO) und KND (MW bei KND T1=18,276; Standardfehler=3,476; MW KO bei T1=11,703; Standardfehler=4,331; p=0,023; n=33 KND, n=34 KO) zu Studienbeginn eine signifikant höhere Stresswahrnehmung angaben, als die gesunde Vergleichsgruppe KO.

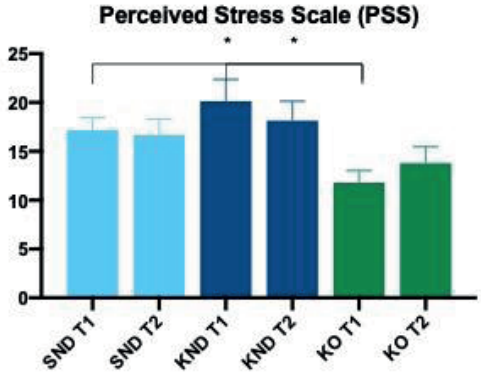


*Abbildung 3: Mittelwerte (SEM) des PSS in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit n=45 (SND=17, KND=14, KO=14). Der hochsignifikante Unterschied von T1 zu T2 in der Gruppe der KO ist mit ** gekennzeichnet (p<0,01). Die signifikante Varianz zwischen KND und KO zu T1 ist mit * markiert (p<0,05).*

3.2.2 Die Veränderung der psychometrischen Parameter durch die Schulung korreliert nicht mit der Veränderung der biologischen Parameter

Bei der Betrachtung der Veränderung der psychometrischen Parameter PSQ und PSS von T1 zu T2 konnte keine Verbesserung festgestellt werden. Es zeigte sich zudem keine Korrelation mit der Veränderung der biologischen Parameter. Die Confounder Alter und Schulabschluss wurden dabei berücksichtigt. Im Folgenden werden die Daten tabellarisch dargestellt (Tabelle 10 und 11).

*Tabelle 10: Mittelwerte (Δ) der psychometrischen Stressindikatoren **PSQ** (mit Unterdimensionen) und **PSS** sowie der neuroendokrin-immunologischen Parameter **IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1** von T1 zu T2*

Mittelwerte (Δ)	n	Δ (SA)
PSQ Summe	33	0,788 (13,64)
PSQ Anspannung	33	-1,212 (17.77)
PSQ Anforderung	33	3,363 (22.95)
PSQ Freude	33	-5,151 (20.05)
PSQ Sorge	33	-2,242 (20.22)
PSS	17	-0,529 (3,94)
IgE	34	18,959 (146,556)
Cortisol	34	-1,056 (39,681)
BDNF	34	-2,981 (11,287)
SLURP-1	34	-7,026 (26,030)

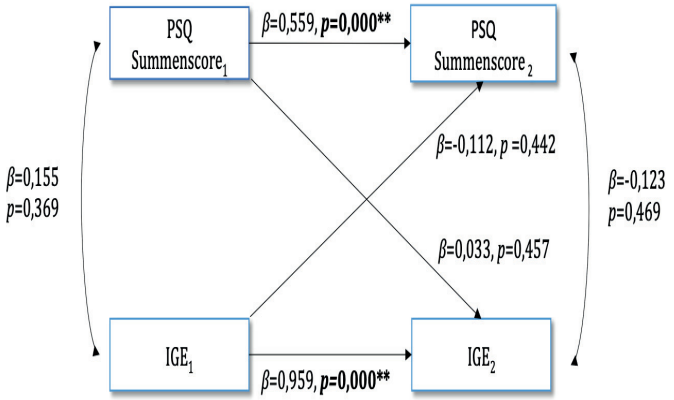
*Tabelle 11: Korrelationen der Veränderung (Delta-Δ) von **PSQ** und **PSS** mit der Veränderung (Delta-Δ) der biologischen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1 bei SND-Patienten von T1 zu T2 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-SND (n=33), PSS-SND (n=17).*

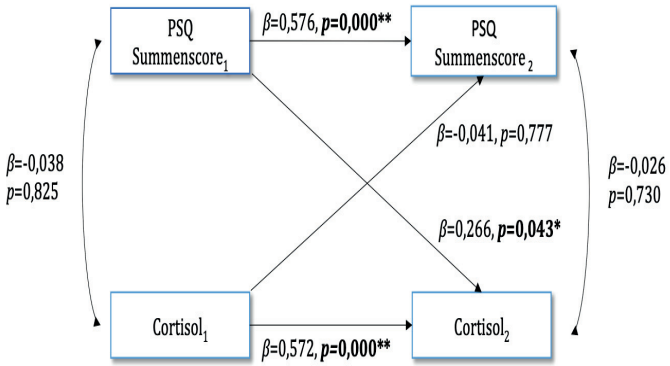
	ΔIgE (n=34)		**ΔCortisol** (n=34)		**ΔBDNF** (n=34)		**ΔSLURP-1** (n=34)	
Fragebogen	Koeffizient (Pearson)	p-Wert	Koeffizient (Pearson)	p-Wert	Koeffizient (Pearson)	p-Wert	Koeffizient (Pearson)	p-Wert
ΔPSQ Summe	0,172	0,362	-0,211	0,255	0,148	0,428	0,140	0,470
ΔPSQ Freude	0,121	0,525	0,038	0,835	-0,25	0,504	-0,113	0,559
ΔPSQ Sorge	-0,112	0,557	-0,086	0,635	0,269	0,129	0,080	0,668
ΔPSQ Anforderung	-0,162	0,392	-0,169	0,347	0,077	0,671	0,115	0,537
ΔPSQ Anspannung	-0,119	0,531	-0,299	0,091(*)	0,276	0,120	0,212	0,251
ΔPSS	0,216	0,459	-0,197	0,482	0,227	0,415	0,348	0,204

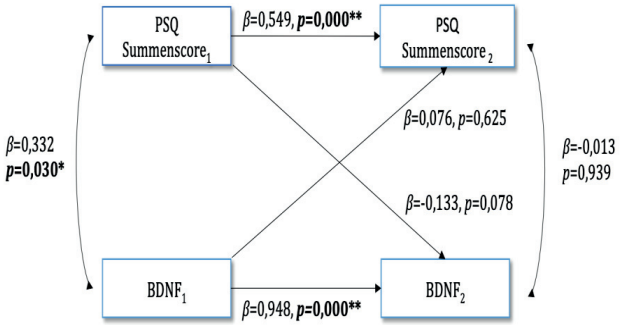
3.3 Die Veränderung der Stressindikatoren PSQ und PSS interagiert mit Cortisol und BDNF

Um die möglichen Prädiktionen und kausalen Zusammenhänge der untersuchten psychometrischen und neuroendokrinen Marker in der Interventionsgruppe SND zu untersuchen, wurde das Cross-Lagged-Panel als statistisches Modell angewendet, welches Kreuzpfade zwischen Variablenpaaren in Längsschnittdaten betrachtet. Die Auswertung erfolgte mittels Strukturgleichungsmodell.

Es wurden an allen untersuchten Variablen hochsignifikante Autokorrelationen zwischen den Untersuchungszeitpunkten T1 und T2 ermittelt ($p<0,05$), womit eine intraindividuelle Stabilität der Konstrukte über die Zeit gezeigt werden konnte. Bei den Kreuzkorrelationen zeigten sich Signifikanzen bei beiden psychometrischen Parametern PSQ Summenscore und PSS zum Zeitpunkt T1 mit Cortisol zu T2 (PSQ Summenscore T1/Cortisol T2: β=0,266, p =0,043*; PSS T1/Cortisol T2: β=0,342, p=0,043*). Das heißt, dass die AD-Patienten die zu T1 einen höheren psychischen Stress hatten, zu T2 auch höhere Cortisolwerte aufwiesen. Somit prädizieren PSQ Summenscore und PSS zum Zeitpunkt T1 das Cortisol zum Zeitpunkt T2. Es kann gesagt werden, dass die psychometrischen Parameter PSQ Summenscore und PSS den biologischen Stressmarker Cortisol beeinflussen. Außerdem konnte ein temporaler Zusammenhang zwischen PSS und BDNF hergestellt werden. Es zeigte sich, dass BDNF bei T1 als Prädiktor von PSS bei T2 fungiert (BDNF T1/PSS T2: β=-0,620, p=0,017*). Folglich hatten AD-Patienten mit einem hohen BDNF-Wert zu T1 einen niedrigeren PSS zu T2. Somit bestimmt der neuroendokrine Marker BDNF den psychometrischen Parameter PSS. Im Folgenden werden die graphischen Darstellungen der Modelle aufgeführt.







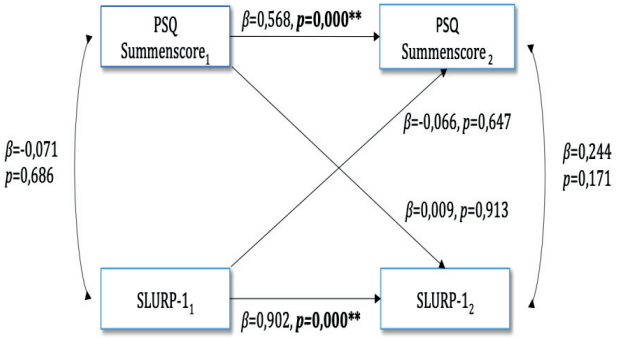
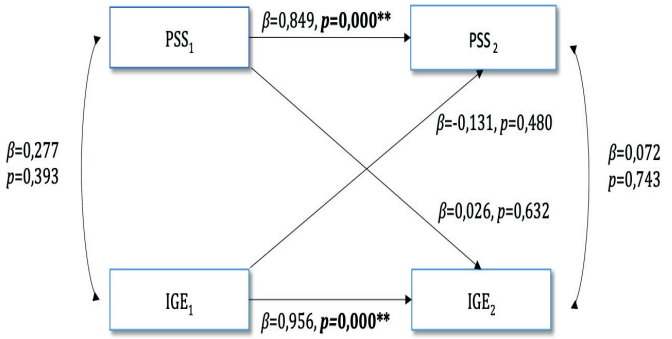
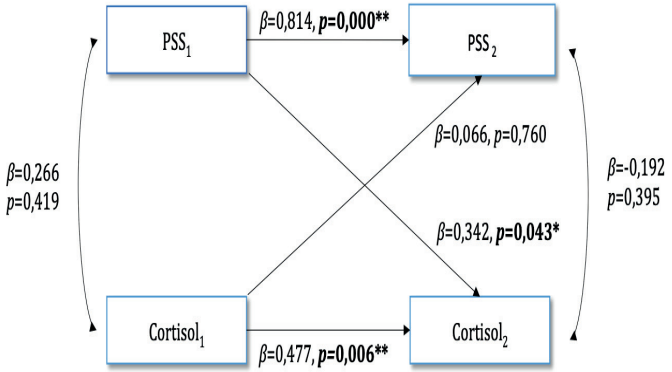
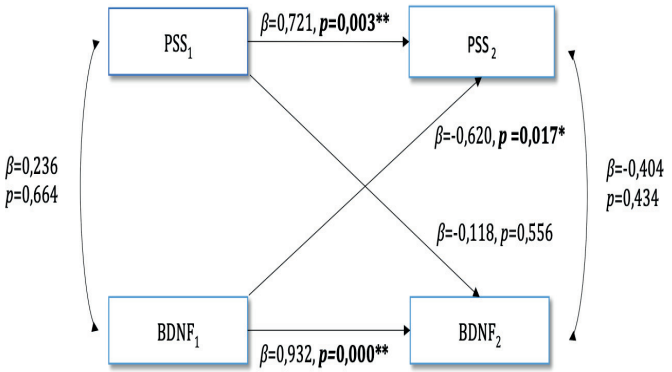


*Abbildung 4 a-d: Crossed-Lagged-Panel Darstellungen von PSQ Summenscore mit den neuroendokrinen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1, Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) Cross-Lagged-Panel. Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Regressionskoeffizient: ß.*


PSS1
β=0,849, p=0,000**
PSS2
β=-0,131, p=0,480
β=0,277
p=0,393
β=0,072
p=0,743
β=0,026, p=0,632
IGE1
β=0,956, p=0,000**
IGE2


PSS1
β=0,814, p=0,000**
PSS2
β=0,066, p=0,760
β=0,266
p=0,419
β=-0,192
p=0,395
β=0,342, p=0,043*
Cortisol1
β=0,477, p=0,006**
Cortisol2


PSS1
β=0,721, p=0,003**
PSS2
β=-0,620, p =0,017*
β=0,236
p=0,664
β=-0,404
p=0,434
β=-0,118, p=0,556
BDNF1
β=0,932, p=0,000**
BDNF2

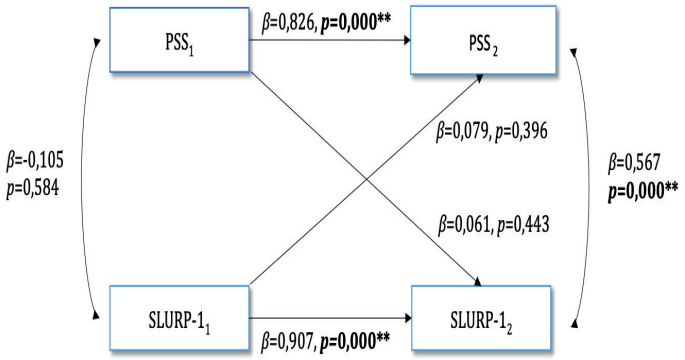


*Abbildung 5 a-d: Crossed-Lagged-Panel Darstellungen von PSS mit den neuroendokrinen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1, Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) Cross-Lagged-Panel. Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Regressionskoeffizient: ß.*

3.4 Patienten, die zu Beginn der Studie niedrigeren Stress und höhere Freude aufwiesen, profitieren am meisten von der Schulung

Die letzte Fragestellung bezog sich darauf, ob es einen Unterschied zwischen hoch und niedrig gestressten Probanden, gemessen am PSQ Summenscore und PSS, hinsichtlich des Therapieeffektes, gemessen am SCORAD, gibt. Hierfür wurde die Gruppe der SND betrachtet. Diese wurde zu Beginn der Studie (T1) anhand des Medianwertes in zwei Gruppen - hochgestresste Probandengruppe (HSP=„high stressed patient“) und niedrig gestresste Probandengruppe (LSP=„low stressed patient“) - unterteilt. Der Median ist der Wert, welcher genau in der Mitte einer Datenverteilung liegt (Lange, 2007).

Dem median-split wurde der Prädikationstest vorgeschaltet, welcher anhand partieller Regression berechnet wurde. Als Prädiktoren (unabhängige Variable) stellten sich die psychometrischen Stressindikatoren PSS (p=0,030) und die Unterdimension PSQ Freude (p=0,008) heraus, welche die abhängige Variable SCORAD vorhersagen und einen überzufälligen Einfluss auf dessen Verlauf nehmen. Auch wenn der PSQ Summenscore kein signifikanter Prädiktor ist, wird dieser übersichtshalber dennoch dargestellt.

Tabelle 12: Darstellung der möglichen Prädiktoren des SCORAD, statistischer Test: partielle Regression

Potenzielle Prädiktoren	T-Wert	p-Wert
PSQ Summe	1,047	0,299
PSQ Freude	-2,720	**0,008****
PSQ Sorge	0,077	0,939
PSQ Anforderung	0,614	0,542
PSQ Anspannung	1,402	0,166
PSS	2,280	**0,030***

Im Falle des PSQ Summenscores lag der Median bei 67. Alle darüber liegenden Werte (>67) wurden zu der Gruppe der hochgestressten und alle darunter liegenden Werte (<67) zu der Gruppe der niedrig gestressten Probanden gezählt. Es entstand für den PSQ Summenscore eine HSP mit n=17 und eine LSP mit n=16.

In der folgenden Tabelle 13 und Abbildung 6 sieht man den Verlauf des Therapieeffektes anhand des SCORAD in den Gruppen HSP und LSP eingeteilt nach dem Stresserleben (PSQ Summenscore). In beiden Gruppen kommt es zu einer Verbesserung des Hautzustandes. Der SCORAD der HSP (MW HSP an T1=37,293; Standardfehler=4,100; MW HSP an T2=32,200; Standardfehler=4,100; p=0,079; n=17 HSP) fällt im Trend von T1 zu T2. Der Hautzustand der LSP (MW LSP an T1=35,921; Standardfehler=3,519; MW LSP an T2=25,674; Standardfehler=3,519; p=0,000; n=16 LSP) verbessert sich hochsignifikant im Verlauf. Die Abbildung 7 zeigt die Verlaufsveränderung des SCORAD in den zwei Gruppen HJP und LJP für die Unterdimension Freude. Diese Gruppen wurden nach der Unterdimension PSQ Freude separiert. Der Medianwert lag hier bei 53. Es ergab sich eine Gruppe mit n=13 für HJP und eine Gruppe mit n=20 für LJP. Es muss beachtet werden, dass HJP hier die Gruppe der Probanden beschreibt, die hohe Werte der Freude angaben. Das Ergebnis lässt darauf schließen, dass diejenigen, die zu Beginn der Studie mehr Freude angaben, einen stärkeren Therapieeffekt durch die Schulung in Bezug auf ihren Hautzustand erreichten.

Tabelle 13*: Verlaufsveränderung des SCORAD von T1 zu T2 in den Gruppen HSP und LSP. Median-split nach PSQ Summenscore.*

SCORAD	T1 MW (SA)	T2 MW (SA)	p-Wert
HSP	37,29 (4,100)	32,200 (4,100)	0,079(*)
LSP	35,921 (3,519)	25,674 (3,519)	**0,000****

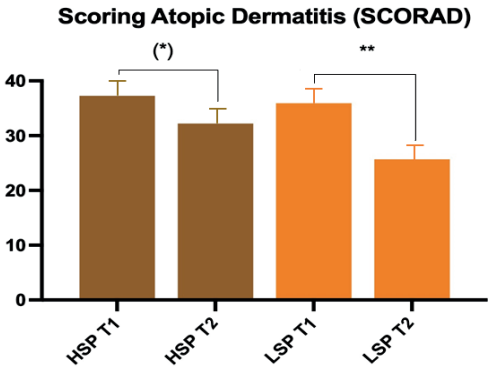


Abbildung 6: *Verlauf von Mittelwerten (SEM) des SCORAD bei SND aufgeteilt in HSP und LSP Probanden nach* ***PSQ Summenscore****. Statistischer Test: gemischte Modelle mit SCORAD als abhängige Variable. Aufteilung der Gruppen erfolgte nach median-split.*

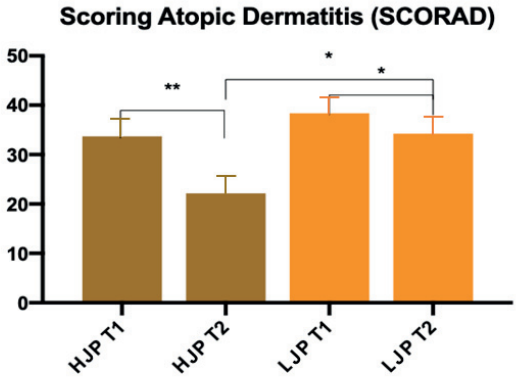


*Abbildung 7: Verlauf von Mittelwerten (SEM) des SCORAD bei SND aufgeteilt in HJP und LJP Probanden nach **PSQ Freude**. Statistischer Test: gemischte Modelle mit SCORAD als abhängige Variable. Aufteilung der Gruppen erfolgte nach median-split.*

Für PSS entstand nach median-split eine hochgestresste Probandengruppe HSP mit n=8 und eine niedrig gestresste Probandengruppe LSP mit n=9. Der Median lag hier bei 17, mit 29 als höchst-möglichen und 4 als niedrigst-möglichen Wert. Deutlich wird ein signifikanter Abfall des SCORAD in der Gruppe der LSP (MW LSP an T1=32,700; Standardfehler=5,919; MW LSP an T2=22,267; Standardfehler=5,919; p=0,044; n=9 LSP).

Tabelle 14: Verlaufsveränderung des SCORAD von T1 zu T2 in den Gruppen HSP und LSP. median-split nach PSS.

SCORAD	T1 MW (SA)	T2 MW (SA)	p-Wert
HSP	47,100 (6,278)	45,338 (6,278)	0,731
LSP	32,700 (5,919)	22,267 (5,919)	**0,044***

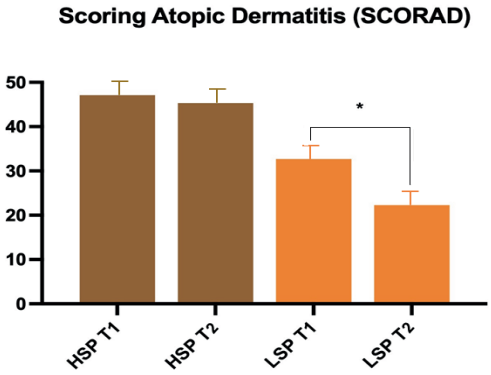


Abbildung 8: *Verlauf von Mittelwerten (SEM) des SCORAD bei SND aufgeteilt in HSP und LSP Probanden nach* ***PSS****. Statistischer Test: gemischte Modelle mit SCORAD als abhängige Variable. Aufteilung der Gruppen erfolgte nach median-split.*

Zusammenfassend profitiert die Gruppe der LSP stärker von der Neurodermitis-Schulung. Die Patienten, die zu Beginn der Schulung weniger Stress aufwiesen (sowohl Stresserleben als auch Stresswahrnehmung), konnten durch die Schulungsmaßnahmen ihren Hautzustand (SCORAD) deutlich verbessern. Andersrum konnten die Probanden, die zu Beginn mehr psychischen Stress aufwiesen, weniger von der ARNE-Schulung profitieren.

4 Diskussion

4.1 Höherer Stress bei AD-Patienten durch soziale Beeinträchtigungen

Im Rahmen der vorliegenden prospektiv, kontrollierten Studie, die mit 67 AD-Patienten durchgeführt wurde, konnten wir zeigen, dass AD-Patienten zu Studienbeginn ein höheres Stresserleben und eine höhere Stresswahrnehmung, gemessen am PSQ und PSS, im Vergleich zu den 34 gesunden Probanden angaben. In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten, die eine ähnliche Beobachtung machten. Repräsentativ ist hierbei die Arbeit von Park und Kim, die im Rahmen einer großen epidemiologischen Studie mit 33.000 erwachsenen Koreanern 2016 zeigten, dass der psychische Stress der untersuchten Probanden mit der AD korrelierte (Park, 2016). Von den 33.000 Studienteilnehmern waren 2 Prozent an AD erkrankt. Mit einer derart großen Populationsgröße ist die Beobachtung aussagekräftiger als in unserer Untersuchungsgruppe mit 101 Probanden. Die Stressmessung war allerdings im Vergleich zu unserer Studie weniger spezifisch, da lediglich eine Frage danach, wie viel Stress man üblicherweise hat, gestellt wurde. Dabei konnten vier Antwortmöglichkeiten von sehr wenig bis sehr viel angegeben werden. Der PSQ und auch der PSS sind aufgrund des Umfanges der Fragen und der gezielten Formulierungen spezifischer und grenzen auch den zeitlichen Rahmen der letzten vier Wochen genauer ein.

Die Beobachtung des höheren psychischen Stresses bei AD-Patienten konnte aber auch in kleineren Probandengruppen gemacht werden. Oh et al. beobachteten anhand fünf verschiedener Fragebögen, die „psychischen Stress“, Angst, Depressionen, Körpergefühl und Lebensqualität messen, ein höheres „psychisches Stresslevel“ bei den eingeschlossenen AD-Patienten (n=28) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n=28) (Oh, 2010). Mit 67 AD-Patienten in unserer Studie haben wir eine größere Untersuchungsgruppe als die beschriebene Arbeit. Die Messung des psychischen Stresses ist auch hier weniger differenziert als in unserer Studie. Obwohl Oh et al. höheren psychischen Stress bei den AD-Patienten in ihren Ergebnissen beschreiben, fällt auf, dass keiner der Fragebögen gezielt nach psychischem Stress fragt, sondern nach Konstrukten, die mit psychischem Stress assoziiert sind, wie Angst, Depressionen oder physiologische Veränderungen bei Stress wie ein trockener Mund oder eine erhöhte Körpertemperatur (Oka, 2015). Mit dem PSQ und PSS sind die Fragen unserer Studie auch hier im Vergleich spezifischer und aussagekräftiger für subjektiven psychischen Stress im Rahmen der letzten vier Wochen.

Dass AD-Patienten höheren psychischen Stress als Gesunde angeben, kann durch potenzielle soziale und psychische Beeinträchtigungen begründet werden. Patienten mit AD unterliegen einer gesellschaftlichen Stigmatisierung und einer daraus resultierenden erniedrigten Selbstwahrnehmung aufgrund ihrer potenziell sichtbaren Läsionen. Die Patienten fühlen sich gesellschaftlich nicht akzeptiert (Ograczyk, Malec, Miniszewska, & Zalewska-Janowska, 2012). Außerdem wird auch der Schlafmangel, der durch den erhöhten Juckreiz in der Nacht bedingt sein kann (Sanders, 2018), als Einflussfaktor diskutiert, der zu einem höheren Stresslevel der Patienten und auch deren Angehörigen führt (Kelsay, 2006; Langenbruch, 2014; Xerfan, 2020). Daher wären auch hier weitere Untersuchungen in zukünftigen Studien interessant, die diese Faktoren einbeziehen, da Stigmatisierung, Selbstwahrnehmung und Schlafmangel im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurden.

4.1.1 AD stellt keine Anforderung an die Betroffenen

Ein interessantes Ergebnis in Bezug auf das Stresserleben bei AD-Patienten ist, dass die Unterdimension des PSQ, die nach Anforderungen fragt, keinen Unterschied zu den gesunden Kontrollprobanden zeigte. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass die Erkrankung selbst keine hohe Anforderung an die Betroffenen stellt. Die Unterdimension Anforderung ist der einzige externe Stressor. Dieser wirkt von außen auf den Menschen und kann von ihm kaum oder gar nicht beeinflusst werden (Fliege, 2001). Die Fragen der Subskala beinhalten Themen wie Zeitmangel oder Termindruck. Diese können durchaus im Berufsalltag aber auch im privaten Leben für beide Probandengruppen gleichermaßen zutreffend sein. Auch der Schweregrad der AD zeigte keine Korrelation mit PSQ Anforderung, was die oben genannte Aussage unterstützt. Die AD und scheinbar auch der Ausprägungsgrad stellen keine Anforderung an die Betroffenen dar. Die Subskala Freude des PSQ hingegen, welche nach Energie oder Spaß im Leben fragt, war in der Gruppe der AD-Patienten erniedrigt. Es ist denkbar, dass die Energie und der Spaß am Leben durch die AD viel mehr beeinträchtigt werden. Durch soziale Ablehnung aufgrund ihrer äußerlichen Erscheinung (Ograczyk, 2012), Schlafmangel (Bawany, 2021) oder erhöhten Juckreiz (Langan, 2020) kommt zu einem Verlust von Freude (Schuster, 2020). Interessanterweise zeigen sich in der Gruppe der AD-Patienten Unterschiede in der Wahrnehmung der Freude in Abhängigkeit der Krankheitsschwere, worauf im nächsten Kapitel näher eingegangen wird.

4.1.2 Exazerbation der AD kann unter anderem durch hohen Stress begründet werden

AD-Patienten, die im Alltag mehr Freude empfinden, haben in der vorliegenden Studie einen besseren Hautzustand gezeigt. Ein solches Ergebnis wurde bislang nach Recherchen des Autors dieser Arbeit nicht mit der Subskala Freude des PSQ Fragebogens untersucht. Diverse klinische Studien beschäftigten sich jedoch mit der Untersuchung der Lebensqualität im Zusammenhang mit dem Schweregrad der AD (Heratizadeh, 2017; Lawrance, 2015; Werfel, 2016). Dass eine hohe Lebensqualität wiederum mit hoher Freude assoziiert ist, wurde bereits mehrfach in Studien dargestellt (Javanmardnejad, 2021; López-Ruiz, heute-Alcocer, Alfaro-Navarro, & Nevado-Peña, 2021; Medvedev & Landhuis, 2018). Freude ist ein Konstrukt, welches das Leben als motivierender Faktor beeinflussen und daher auch die Qualität des Lebens steigern kann. Hohe Lebensqualität wird im Folgenden daher als Indikator für die Freude angenommen, um in den wissenschaftlichen Kontext aktueller Literatur eingeordnet werden zu können, zumal die Autoren in der deutschen Fassung des PSQ Freude bei der Validität des Fragebogens eine hoch positive Korrelation zum WHO-Lebensqualitätsfragebogen bestätigten (Fliege, 2001).

In einer großen kontrollierten US-amerikanischen Querschnittsstudie aus dem Jahre 2019 wurden nach dem Schweregrad der AD fast 600 erwachsene Probanden in milde, moderate und schwere AD unterteilt (Chiesa Fuxench, 2019). In der Gruppe der Patienten mit schwerer AD zeigten sich die niedrigste gesundheitsbezogene Lebensqualität und die höchsten Depressions- und Angstwerte. Das Ergebnis ist aktuell und durch die hohe Anzahl an untersuchten Probanden repräsentativ. Die Messung der Lebensqualität wurde mithilfe des Dermatologischen-Lebensqualitäts-Index (DLQI) erhoben. Es handelt sich dabei um einen Selbstbewertungsfragebogen aus zehn Fragen zur Lebensqualität, welcher die Einschränkung der dieser abhängig vom Hautzustand misst. Der Schweregrad der AD wurde mit Hilfe des POEM gemessen. POEM ist ein validiertes Selbstbewertungsmessinstrument, welches mit dem validierten Messinstrument SCORAD aus unserer Studie vergleichbar ist (Schram, 2012). Hierbei muss genannt werden, dass aufgrund der Unterteilung nach Schweregrad der AD keine vollständige Vergleichbarkeit zu unserem Studiendesign gegeben ist, da diese im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt wurde.

Zudem konnten wir zeigen, dass eine erhöhte Stresswahrnehmung mit einem schlechteren Hautzustand assoziiert ist. Dieses Ergebnis unterstützt die vorangegangenen Beobachtungen, dass der Hautzustand bei hoher Freude besser ist. Dass psychischer Stress zur Exazerbation der AD führt, konnte mit Kodama et al. als eine der ersten Arbeiten gezeigt werden (Kodama, 1999). Das Stressmessungsinstrument ist hier von großer Bedeutung, da wie bereits weiter oben beschrieben, häufig unterschiedliche

Stressmessungen in der Literatur vorgenommen werden, die jedoch unterschiedlichen psychischen Stress abbilden. Dass gerade die Stresswahrnehmung mit einem höheren Ausprägungsgrad der AD assoziiert ist, konnte kürzlich im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie beschrieben werden. Lugovic-Mihic et al. beobachteten, dass AD-Patienten, die das Erdbeben im kroatischen Zagreb 2020 und die COVID-19-Pandemie erlebten, im Vergleich zu zwei weiteren Gruppen, welche entweder nur die COVID-19-Pandemie oder keine Katastrophe erlebten, signifikant höhere Stresswahrnehmung und einen höheren Schweregrad der AD, gemessen am SCORAD, aufwiesen (Lugovic-Mihic, 2021). Zur Messung der Stresswahrnehmung wurde - wie in dieser Arbeit - der PSS als Fragebogen verwendet. In der beschriebenen Studie war die Anzahl der untersuchten AD-Probanden höher (n=150) als in dieser Arbeit, was die Studie repräsentativer macht. Interessant im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit ist, dass der Zusammenhang des psychischen Stresses und des schlechteren Hautzustandes nur bei der Stresswahrnehmung gezeigt werden konnte, aber nicht beim Stresserleben. Um hier eine mögliche Erklärung zu finden ist daher ausschlaggebend die beiden Fragebögen miteinander zu vergleichen und zu ermitteln was sie jeweils abbilden.

4.1.3 Gruppengröße als potenziell maßgeblicher Faktor für Aussagekraft von Fragebögen PSS und PSQ

Interessant ist, dass der Zusammenhang des schlechteren Hautzustandes von AD-Patienten nur bei Stresswahrnehmung aber nicht bei Stresserleben im Gesamten beobachtet werden konnte. Der PSQ zeigte lediglich bei Freude als Subskala, eine Assoziation zum Hautzustand. AD-Patienten mit schlechterem Hautzustand gaben weniger Freude, aber nicht mehr Sorge, Anspannung oder Anforderung an. Warum gerade die Subskala Freude des PSQ eine Assoziation zum Hautzustand hatte ist womöglich darin begründet, dass AD-Patienten aufgrund des meist im Kindesalter beginnenden Krankheitsausbruchs, bereits früh lernen mit ihrer Erkrankung umzugehen und wie bereits weiter oben beschrieben die Krankheit selbst im Laufe des Lebens keine hohe Anforderung mehr darstellt. Dennoch sind sich die Patienten ihrer Einschränkungen bewusst, die ihre Freude, ihre Energie oder ihren Spaß dämpfen können, sei es durch das auffällige Erscheinungsbild oder den Juckreiz.

Grundsätzlich muss die statistische Aussagekraft im Hinblick auf die Gruppengröße des PSS als Erhebungsmittel für die Stresswahrnehmung im Rahmen unserer Studie relativiert betrachtet werden, da wir nur bei 31 AD-Patienten den PSS anwenden konnten, während der PSQ mit 66 Probanden bei mehr als doppelt so vielen Probanden ausgewertet wurde. Im Gegensatz zu dem aus 30 Items bestehenden PSQ ist der PSS mit nur einem Drittel der Anzahl an Fragen weniger genau, undifferenzierter, quantitativ und eher allgemeiner Natur (Baik, 2019). Während der PSQ nach Triggerfaktoren fragt, welche zu Symptomen des

Stresses führen, bezieht sich der PSS viel mehr auf die Bewältigungsstrategie des Stresses. Womöglich ist die Form der Bewältigung von psychischem Stress schon als Charaktereigenschaft zu deuten, da bei der Betrachtung der Items auffällt, dass sie ähnliche Eigenschaften erfragen und somit die Beantwortung stetig ist, so wie der Charakter auch. Unterstützt wird diese Annahme durch Beobachtungen, dass Patienten mit neurotischen Charaktermerkmalen höhere Werte beim PSS angeben (Mirhaghi, 2016; Vollrath, 2001). Da sich die Gruppengröße der Probanden bei den beiden Fragebögen voneinander unterschied, wären weitere Studien mit ähnlich vergleichbaren Gruppengrößen von hohem Stellenwert, um Aufschluss über die differenzierte Betrachtung des Stresserlebens und der Stresswahrnehmung zu liefern. Ein Hinweis darauf, dass die Gruppengröße zu einer höheren statistischen Aussagekraft des Stresserlebens führen könnte, ist der statistische Trend, der sich bei der Korrelation des Gesamtscores des PSQ mit dem Hautzustand in unseren Ergebnissen zeigte. Womöglich kann hier bei größerer Population auch eine statistische Signifikanz ermittelt werden.

4.1.4 BDNF zeigt sich als potenzieller Marker für akuten Stress

AD-Patienten, die zu Studienbeginn ein hohes Stresserleben aufwiesen zeigten auch hohe Werte des Neurotrophins BDNF im Serum. Eine solche Beobachtung konnte in der Literatur bislang bei AD-Patienten nicht gemacht werden und ist daher von großer Bedeutung.

Dass zwischen Stress und BDNF im Allgemeinen eine Verbindung herrscht, wurde in der Vergangenheit in Studien belegt (Mikhael, 2019; Noushad, 2021; Rahmani, 2020). Die meisten Studien zeigten, dass chronischer Stress mit einer verminderten Produktion von BDNF einhergeht (Smith, 1995). Man konnte im Mäusemodell zeigen, dass es durch chronischen Stress, welcher durch soziale Isolation ausgelöst wurde, zu einer herabgesetzten Produktion von BDNF im Hippocampus kam und dies psychische Störungen wie Depressionen und Schizophrenie begünstigte (Murínová, 2017). Auch führt ein Mangel an Schlaf zu Depressionen und kann als externer Stressor agieren, in dessen Folge es zu einer Reduktion der Produktion von BDNF im Hippocampus, Lobus frontalis und Serum kommt (Rahmani, 2020). Zudem konnte in der Literatur ein Zusammenhang von BDNF zum Stressmarker Cortisol festgestellt werden. Chronischer Stress führt zu einer Erhöhung des Cortisols und dies hat scheinbar eine dämpfende Wirkung auf die BDNF-Produktion (de Assis, 2019; Issa, 2010). In unserer Arbeit konnte weder ein Zusammenhang von chronischem Stress mit erhöhtem Cortisol gezeigt werden, noch zeigten sich erniedrigte BDNF-Werten bei AD-Patienten zu Studienbeginn.

Den Zusammenhang zwischen dem BDNF-Spiegel und psychischem Stress bei chronischen Hauterkrankungen, konnten Mikhael et al. in ihrer klinischen, kontrollierten Studie am dermatologischen Krankheitsbild der Akne vulgaris zeigen (Mikhael, 2019). Sie fanden

heraus, dass bei Patienten mit Akne vulgaris hoher chronischer psychischer Stress zu geringeren BDNF-Werten führte. Dieses Ergebnis aber entspricht somit dem Gegenteil unserer Beobachtung. Als Messinstrument für die Stresswahrnehmung wurde der PSS eingesetzt, während der BDNF-Serumspiegel mit Hilfe von ELISA quantitativ gemessen wurde. Auch die Anzahl von 60 Erkrankten entspricht in etwa unserer AD-Gruppengröße mit 67. Als gesunde Kontrollgruppe wurden 20 Probanden untersucht, während bei unserer gesunden Kontrollgruppe 34 Probanden eingeschlossen waren. Da die Methodik hier weitgehend ähnlich zu unserer war, kann das gegenteilige Ergebnis in der Studie womöglich durch die Erkrankung selbst begründet werden.

Eine Erhöhung des BDNF-Spiegels bei AD durch akuten psychischen Stress konnten Kupfer et al. zeigen (Kupfer, 2001). In einer kontrollierten Studie wurden die AD-Patienten anhand des Trier Social Stress Test (TSST) einer akuten Stresssituation ausgesetzt, Blutproben untersucht und im ELISA Verfahren ausgewertet. Das Ergebnis entspricht unseren Erkenntnissen bezüglich eines direkten Zusammenhanges zwischen Stress und erhöhten BDNF-Konzentrationen. Hierbei ist erwähnenswert, dass der erfasste Zeitraum über vier Wochen in unserer Studie eine längere Stressexposition erfragt als die durch den Trier Social Stress Test durchgeführte Stressprovokation. Auffällig in unseren Ergebnissen ist jedoch, dass die Unterdimension PSQ Anspannung als einzige Unterdimension des PSQ mit BDNF positiv korrelierte. Die Anspannung kann als Parameter für akuten Stress gedeutet werden, da sie zu einer Aktivierung des adrenergen Systems führt (Cannon, 1929). Im Gegensatz dazu gab es keinen Zusammenhang zwischen BDNF und Cortisol, welcher als Marker für chronischen Stress gilt. Damit ist naheliegend, dass die hohen Werte des BDNF durch einen akuten Stressor begründet werden können.

Zudem muss hierbei der Stressbegriff beachtet werden. Der PSQ, welcher in der vorliegenden Arbeit mit BDNF korreliert, bezieht sich auf eine subjektive Einschätzung des Probanden (Kocalevent, 2007). Der TSST hingegen ist ein laborinduziertes, experimentelles Verfahren, welches eine objektivere Stressexposition darstellt. Auf psychometrischer Ebene erzeugt der TSST ein erhöhtes Stresserleben (Hellhammer, 2012; Wiemers, 2013). Damit lässt es die Vergleichbarkeit des Stressbegriffes zu unserer Studie zwar zu, wobei der TSST aber vielmehr eine akute Stressexposition als eine chronische darstellt.

Zusätzlich zur Anforderung als akuten Stressor muss berücksichtigt werden, dass die Blutentnahme im Rahmen der Datenerhebung selbst einen akuten Stressor darstellen kann, der die erhöhte Serumkonzentration des BDNF bei unserer Studie erklären könnte. Zusammenfassend bedarf es aber weiteren Untersuchungen zu chronischem psychischen Stress und BDNF bei AD-Patienten, um die Ergebnisse unserer Studie besser einordnen zu können.

4.1.5 Die Rolle von IgE bei AD-Patienten unter chronischem Stress ist unzureichend erforscht

Wir beobachteten zudem, dass AD-Patienten, die ein höheres Stresserleben angaben, auch einen höheren IgE-Spiegel im Serum aufwiesen. Diese Beobachtung wird in der Literatur bislang nicht beschrieben. Bei chronischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, konnten Koh et al. zeigen, dass der IgE-Spiegel bei Asthmatikern unabhängig vom Stresslevel war (Koh, 1993). Hierbei muss erwähnt werden, dass der psychische Stress bei Asthma bronchiale im Gegensatz zur AD womöglich für die Betroffenen weniger wahrnehmbar ist. Vermutlich liegen körperliche Einschränkungen hier eher als Exazerbationsfaktor im Vordergrund. Hier ist das Erscheinungsbild der AD ein ausschlaggebender Faktor für die psychische Belastung und Beeinträchtigung (Ograczyk, 2012). In der pädiatrischen Forschung konnte beobachtet werden, dass Säuglinge, deren Eltern erhöhten psychischen Stress anhand von PSS angaben, auch höhere IgE-Werte im Serum aufwiesen (Wright, 2004). Damit kann der Zusammenhang von psychischem Stress und erhöhten IgE-Werten begründet werden.

Zu AD und dem Einfluss von psychischem Stress auf IgE wurde in der Literatur der Fokus eher auf Untersuchungen von akutem psychischen Stress und IgE gelegt. Dass akuter psychosozialer Stress den IgE-Spiegel bei AD erhöht, zeigten Buske-Kirschbaum et al. In einer kontrollierten Studie mit 36 AD-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe mit 37 Patienten fanden sie heraus, dass AD-Patienten, die einem akuten Stressreiz durch den TSST ausgesetzt wurden, 24 Stunden später erhöhte IgE-Werte im Serum aufwiesen (Buske-Kirschbaum, 2002). Auch konnte eine japanische Studie aus dem Jahr 2007 den Zusammenhang von Stress und IgE bei AD belegen. In einem kontrollierten Studienmodell mit Nc/Nga Mäusen, welche zur Untersuchung von AD geeignet sind (Suto, 1999), konnte ein stressinduzierter Anstieg der IgE-Konzentration nach Stressprovokation beobachtet werden. Die Mäuse wurden dem „Water Avoidance Stress“ (WAS) ausgesetzt, welcher psychischen Stress erzeugt. Dabei wurden die Mäuse täglich vier Wochen lang für eine Stunde in einem rechteckigen Behälter fixiert und dieser bis zu 1 cm mit Wasser gefüllt. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe kam es hier zu einem signifikanten Anstieg des IgE-Wertes im Serum (Amano, 2008; Larauche, 2012).

Da die Datenlage hierzu noch unzureichend ist, sind weitere Studien zum Zusammenhang von IgE und chronischem Stress bei AD-Patienten von großem wissenschaftlichen Interesse.

4.2 Schulung ersetzt keine psychotherapeutische Intervention

Bei der Betrachtung des Einflusses der Intervention auf die AD-Patienten in unserer Studie fiel auf, dass die ARNE-Schulung keine Verbesserung von Stresswahrnehmung oder Stresserleben bewirken konnte.

Die Therapieansätze der AD beruhen unter anderem auf dermatologischen Behandlungen, aber auch kognitiv-behavioraler Psychotherapie und psychotherapeutischen Ansätzen zur Stressbewältigung (Šitum, 2016). Klinische Studien zeigten bereits, dass eine Beeinflussung der Psyche durch Intervention der AD-Patienten im Rahmen von Schulungen stattfinden kann (Bos, 1994; Ehlers, 1995; Faulstich, 1985; Heratizadeh, 2017).

1999 zeigten Habib und Morrissey im Rahmen einer randomisierten Studie mit erwachsenen AD-Patienten, die in eine Interventionsgruppe und eine Wartegruppe entsprechend unserer Gruppeneinteilung verteilt wurden, als eine der ersten Studien, dass ein edukatives Programm für AD-Patienten zu einer Veränderung auf psychischer Ebene führen kann. Sie beobachteten, dass durch die Teilnahme an der Intervention reduzierte Angst und höheres Selbstbewusstsein bei den AD-Patienten auftrat. Das Selbstbewusstsein und die soziale Angst wurden mit Hilfe des englischsprachigen Selbstbewertungsfragebogens Self-Consciousness Scale (SCS) gemessen. Einen direkten Vergleich lassen diese psychischen Konstrukte jedoch nicht zu Stresswahrnehmung und Stresserleben zu. Die Intervention umfasste ein sechswöchiges Stressbewältigungsprogramm, das unter anderem Relaxation, autogenes Training und Selbstüberwachung beinhaltete. Damit war das Programm zeitlich länger als die ARNE-Schulung mit nur drei Terminen über einen Zeitraum von drei Wochen. Eingeschlossen waren 17 Teilnehmer, wobei die Studie mit nur drei männlichen Individuen wenig repräsentativ für beide Geschlechter ist. Auch die Anzahl von nur 17 Teilnehmern führt zu einer geringen Aussagekraft. (Habib, 1999).

Schut et al. beschrieben als erste klinische, randomisierte Studie positive Effekte einer kognitiv-behavioralen Stressbewältigungsintervention auf psychischer und endokriner Ebene bei AD-Patienten (Schut, 2013). Die Interventionsgruppe nahm an vier dreistündigen Sitzungen in einer Gruppengröße von sechs bis acht Teilnehmern teil. Auf psychischer Ebene konnte eine Verbesserung der Angaben zur Frage nach Gelassenheit dokumentiert werden. Der dafür verwendete Fragebogen war der MDBF, der Stimmung, Wachsamkeit und Ruhe beziehungsweise Gelassenheit je vor und nach akuter Stressexposition im Rahmen eines Vortrages vor einer Kamera misst (Steyer, 1998). Es konnten keine weiteren Verbesserungen auf psychischer Ebene festgestellt werden. Dass die Ruhe und Gelassenheit sich verbesserten, ist bei der Methodik der Studie durchaus nachvollziehbar, da im Rahmen der Intervention auch Relaxationsübungen und das Angewöhnen an Gruppengespräche tradiert wurden, was für die Probanden beim Halten des Vortrages

hilfreich gewesen sein könnte. Somit zeigt sich, dass die Therapie zumindest bei gezielten, spezifischen psychischen Aspekten hilfreich sein konnte. Die kognitiv-behaviorale Therapie lässt allerdings keine vollständige Gleichsetzung zur ARNE-Schulung zu, da die ARNE-Schulung auf multidimensionaler Ebene krankheitsbezogene Faktoren berücksichtigt, während die kognitiv-behaviorale Therapie eine psychotherapeutische Maßnahme ist und somit auch viel spezifischer auf psychische Aspekte eingeht.

Die ARNE-Schulung hat das Ziel mit einem multidimensionalen Therapiekonzept möglichst viele Triggerfaktoren, die zur Exazerbation der AD führen können, zu tangieren. Darunter fällt auch die Stressbewältigung mittels Übungen zur Stresswahrnehmung und Entspannungstechniken. Hierbei muss beachtet werden, dass der zeitliche Rahmen für psychische Intervention durch den Fokus auf die ganzheitliche Therapie beschränkt ist. Auch die Gruppengröße von bis zu acht Personen lässt die Vermutung zu, dass es an einem direkten Austausch von Patienten zum Spezialisten mangelt. Daher ist zu erwarten, dass eine psychotherapeutische Sitzung im Vergleich einen größeren Therapieerfolg verspricht (Lochman, 2019). Ursache dafür könnten verschiedene Nachteile sein, die eine Gruppentherapie mit sich bringt. Zum einen kann die Präsenz weiterer Patienten zu einem Unwohlsein und einer herabgesetzten Teilnahme führen. Außerdem ist die Aufmerksamkeit des Therapeuten weniger auf die individuelle Beratung eines einzelnen Patienten konzentriert (Shechtman, 2016). Auch könnten die Abstände zwischen den Sitzungen zu einer mangelhaften Compliance führen.

Mit der randomisiert-kontrollierten Studie von Heratizadeh et al. konnten zum ersten Mal positive psychische Effekte der ARNE-Schulung auf AD-Patienten gezeigt werden. Die Lebensqualität konnte auf psychischer Ebene durch Teilnahme an der Schulung signifikant verbessert werden (Heratizadeh, 2017). Mit einer Anzahl von 168 Probanden in der Interventionsgruppe und einer gesunden Kontrollgruppe mit 147 Probanden weist diese Studie eine repräsentativere Gruppengröße im Vergleich zu unserer auf. Auch mit dem Untersuchungszeitraum nach einem Jahr zeigt die Studie eine langfristigere Effektbeobachtung als wir und ist damit von hoher Bedeutung.

Die Lebensqualität, die sich bei Heratizadeh et al. verbesserte, könnte im Zusammenhang mit dem verbesserten dermatologischen Erscheinungsbild stehen. Denn durch die Intervention kam es in der Studie zu einer Verbesserung der Krankheitsschwere und des Juckreizes. Denkbar wäre also die Überlegung, dass es nicht durch die eingeschränkt psychotherapeutische Intervention, sondern viel mehr durch ein besseres Hautbild zu einer Steigerung der Lebensqualität der AD-Patienten kam. Dafür spricht auch, dass die Parametern Angst und Depressivität keine signifikante Verbesserung durch die ARNE-Schulung zeigten, was die Hypothese des unzureichenden Einflusses der Schulung auf die

Psyche stützt. Das heißt allerdings nicht, dass die psychoedukative Komponente in der AD Therapie redundant ist, im Gegenteil, sie ist ein wichtiger Faktor bei der Verbesserung der dermatologischen Ebene (Ehlers, 1995). Hier wären weitere Studien mit höheren Probandenzahlen und längerem Untersuchungszeitraum von großem Interesse, die wie in unserer Studie psychometrische Stressinstrumente beinhalten.

Ein interessantes Ergebnis ist außerdem, dass es bei der Betrachtung der Subgruppen zu einem signifikanten Anstieg des Stresses in der gesunden Kontrollgruppe kam. In der hier betrachteten Gruppe fällt ein sozioökonomischer Unterschied zu den anderen betrachteten Gruppen auf. Die Teilnehmer wiesen einen höheren Schulabschluss auf und waren überwiegend Studenten der Uniklinik Gießen. Der zeitliche Rahmen der Studie belief sich auf einen Zeitraum von drei Monaten, wobei der erste Termin auf den Zeitraum des Sommers und damit der hellen Jahreszeit fiel, während der letzte Termin in der dunklen Winterjahreszeit stattfand. Dies hat womöglich den Anstieg des Stresses in der zuvor erwähnten Studiengruppe zur Folge. Während die Sommerzeit für viele Studenten mit vorlesungsfreier Zeit, weniger Prüfungen und erholsamer Auszeit verbunden ist, wird in den Wintermonaten verstärkt gelernt, weniger geschlafen sowie Prüfungen absolviert, was das Stressniveau erhöhen kann (Heinen, 2017; Krendl, 2021). Auch unser Ergebnis, dass die Freude in allen drei Untersuchungsgruppen innerhalb des Studienzeitraumes sank, lässt einen Zusammenhang zur Jahreszeit vermuten (Lianov, 2020; Meesters, 2016).

4.2.1 Psychischer Stress prädiziert Cortisol, BDNF prädiziert psychischen Stress

In der vorliegenden Arbeit konnten interessante Beobachtungen auf endokriner Ebene gemacht werden, auf die im Folgenden eingegangen wird. Cortisol wird aus der Nebennierenrinde ausgeschüttet (Joseph & Whirledge, 2017) und wirkt in hohen Dosen antiinflammatorisch und immunsuppressiv (Heinrich, 2014). Es ist bekannt, dass AD-Patienten eine herabgesetzte, abgestumpfte Produktion des Hormons bei akutem Stress aufweisen. Dahingegen ist die Basissekretion erhöht (Buske-Kirschbaum, 2010; Liezmann, 2011). Dies erklärt die überschießende Entzündungsreaktion bei AD-Patienten durch fehlende regulatorische Mechanismen (Senra, 2014). Dass der Cortisolspiegel bei AD-Patienten beeinflussbar ist, konnte in der Vergangenheit schon oft gezeigt werden (Mizawa, 2013; Schut, 2013). In der hier vorliegenden Studie konnte zwar keine Verbesserung der Cortisolwerte durch die Intervention bestätigt werden (siehe Abbildung Anhang), dennoch konnten wir beobachten, dass Patienten die zu Beginn der Studie einen hohen psychischen Stress, gemessen am PSQ und PSS, aufwiesen, am Ende der Schulung hohe Cortisolwerte hatten. Daraus lässt sich schließen, dass psychischer Stress den biologischen Outcome nach Intervention prädiziert. Die bisherige Studienlage gibt ein solches Ergebnis bei AD-Patienten nach dem Kenntnisstand des Autors dieser Arbeit bislang nicht wieder.

In der Literatur finden sich Untersuchungen zu Interventionen mit Cortisol als Einflussfaktor für den therapeutischen Effekt von psychischen Erkrankungen. Diese konnten zeigen, dass ein hoher Cortisolspiegel und damit eine hohe Reaktivität der HHNA zu einer Verbesserung psychischer Erkrankungen wie Depressionen oder Angstzuständen nach psychotherapeutischer Intervention zu führen scheinen. Dieleman et al. beobachteten, dass Kinder, welche vor einer kognitiv-behavioralen Therapie erhöhte Cortisolwerte bedingt durch einen akuten Stressor (Rechenaufgabe und Interview) aufwiesen, weniger depressive Symptome nach Intervention hatten (Dieleman, 2016). Auch scheint ein stressinduzierter erhöhter Cortisolspiegel vor prolongierter Expositionstherapie, einer Subform der kognitiven Verhaltenstherapie (Asukai, 2015), bei Patienten mit PTSD zu einer Verbesserung der kognitiven Symptome zu führen (Rauch, 2015).

Dahingegen gibt es allerdings Studien, die gegenteilige Beobachtungen machten. Zwei aktuelle Metaanalysen in denen verschiedene Studien vorgestellt und analysiert wurden, zeigten, dass ein hoher Cortisolspiegel zu Beginn der Intervention mit keinem bzw. einem schlechteren Therapieeffekt nach Intervention assoziiert war. In diesen Arbeiten wurde der Therapieeffekt von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren depressiven Störung untersucht, bei denen vor psychotherapeutischer Intervention der Cortisolspiegel gemessen wurde (Fischer, 2017). Dabei ist der Schweregrad der Erkrankung scheinbar ein wichtiger Faktor, der den Therapieeffekt relativiert (Juruena, 2009). Diejenigen, die also stärker von der Depression betroffen waren, zeigten bei erhöhtem Cortisol keinen Therapieeffekt, was damit den zu Beginn genannten Studien widerspricht. Somit kann man vermuten, dass der Schweregrad der Erkrankung für den Therapieeffekt eine Rolle spielt.

In Bezug auf das Krankheitsbild der AD ist in der Literatur bislang kein neuroendokriner Prädiktor beschrieben, welcher den Effekt einer Intervention vorhersagen kann. Im Rahmen unserer Studie wurden AD-Patienten mit einer mittelschweren AD nach SCORAD in die Interventionsgruppe eingeschlossen. Unser Ergebnis des psychischen Stresses als Prädiktor von hohem Cortisol nach Schulungsteilnahme lässt im Zusammenhang mit den genannten Beobachtungen des Reviews von Fischer et al. die Überlegung zu: Je schwerer eine chronische Erkrankung wie die AD ist, desto mehr geht sie mit einer psychischen Beeinträchtigung einher (Absolon, 1997), welche die Empfänglichkeit für therapeutische Maßnahmen herabsetzten könnte. Dafür spricht auch das Ergebnis unserer Studie, dass zu Studienbeginn erhöhtes Stresserleben und Stresswahrnehmung mit erhöhten Cortisolwerten nach Intervention einhergeht. Ein zukünftiges Studiendesign mit AD-Patienten mit höheren Schweregraden der Erkrankung könnte daher womöglich zu spezifischeren Erkenntnissen führen.

Das vorliegende Ergebnis des höheren Cortisols nach Intervention bei zuvor höher gestressten Probanden ist bislang nicht beschrieben worden und somit von großer Bedeutung. Es zeigt, dass die AD-Patienten mit hohem psychischen Stress zu Studienbeginn auch nach Studienende auf biologischer Ebene einen hohen Stress aufwiesen. Es ist denkbar, dass längere und intensivere therapeutische Maßnahmen notwendig sind, um Einfluss auf die psychische und biologische Ebene zu nehmen. Es sind hier weitere Studien von großem Interesse, die einen längeren Untersuchungszeitraum und mehr Psychotherapie beinhalten.

Fischer et al. beschrieben außerdem, dass das Cortisol mit standardisierten Messverfahren wie gleichem Erhebungszeitpunkt und Lokalisation analysiert werden sollte, um Schwankungen zu vermeiden und die Vergleichbarkeit zu garantieren. Im Rahmen der eingeschlossenen Studien wurden zur Cortisolsteigerung vor Intervention akute Stresstests wie TSST angewandt, die im Rahmen unserer Studie nicht durchgeführt wurden und auch hier keine vollständige Vergleichbarkeit der psychometrischen Analyse zulassen. Bei der Erfragung des Stresses anhand eines Fragebogens mithilfe suggerierender, konkreter Fragestellungen ist es denkbar, dass es zu einer subjektiven, geführten Fehleinschätzung seitens der Patienten kommt. Dem gegenüber zu stellen ist die unerwartete Prüfungssituation, die dem Patienten keine Ausweichmöglichkeit bietet (Codó, 2009). Auch die Möglichkeit einer Auswahl auf einer Skala, wie beim PSQ und PSS, erlaubt persönlichen Spielraum.

Ein weiteres Ergebnis, auf das hier kurz eingegangen wird, da es bereits im Rahmen der Doktorarbeit von Herrn Dr. Scherwin Zanjani mit dem Titel „Über den Einfluss der Neurodermitisschulung auf die Resilienz von Patienten mit Neurodermitis unter Berücksichtigung der Interaktion von Resilienz mit biologischen Markern und Krankheitsverlauf“ mit den gemeinsam erhobenen Daten 2021 veröffentlicht wurde (Abbildung Anhang), ist das Steigen der Cortisolwerte in der KND, während in der SND keine Veränderung stattfand. Dass Interventionsmaßnahmen zu einer Reduktion des Stresshormons Cortisol sowohl bei Gesunden als auch bei chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis führen können, wurde bislang gezeigt (Gaab, 2003; Hammerfald, 2006). 2013 konnte erstmalig beobachtet werden, dass es auch bei AD-Patienten durch ein kognitiv-behaviorales Stressmanagementprogramm zu einer Reduktion der Aktivität der HHNA und einer damit einhergehenden minimierten Cortisolausschüttung bei akutem Stress von AD-Patienten kam (Schut, 2013). Allerdings konnte in dieser Studie im Gegensatz zu unserer Arbeit kein klinisches Pendant zu diesem Ergebnis aufgezeigt werden, da es zu keiner Verbesserung des Hautzustandes - gemessen am SCORAD - kam. Die Überlegung ist, dass die Schulungsgruppe aufgrund des kurzen zeitlichen Rahmens von drei Monaten

Beobachtungszeitraum und der womöglich zu unspezifischen Schulungsinhalte keinen signifikanten Einfluss auf endokriner Ebene durch eine beispielsweise vermutete Reduktion von Cortisol erfuhren. Es ist aber auch denkbar, dass sie im Gegensatz zur AD-Gruppe ohne Schulung (KND) zumindest das Cortisolniveau auf ähnlichem Niveau halten konnten.

Interessant ist in diesem Zusammenhang daher zu erfragen, ob die Veränderung des Cortisols in den zuvor genannten Studiengruppen einen Zusammenhang mit der Veränderung des psychosozialen Stresses aufweist. Betrachtet man zunächst die Veränderung des Stresses anhand PSQ im Verlauf, wird deutlich, dass es zwar nicht signifikant, aber dennoch optisch eine Zunahme des Stresserlebens, gemessen am PSQ Summenscore in der AD-Wartegruppe KND gibt. In der genauen Betrachtung fällt ein signifikanter Abfall der Freude in dieser Gruppe auf. Dies könnte damit erklärt werden, dass Patienten mit AD in den kalten Wintermonaten, in denen auch der letzte Termin dieser Studie stattfand, einen verschlechterten Hautzustand durch erhöhten Juckreiz bei trockener Haut aufweisen (Engebretsen, 2016). Außerdem ist denkbar, dass die Wartegruppe aufgrund der Wartezeit von drei Monaten auf einen Schulungsplatz weniger Freude entwickeln kann und dies einen Anstieg des Stresses zur Folge hat. Des Weiteren ist belegt, dass es im Winter durch die kürzere Tageslänge zu einem erhöhten Cortisol-Wert kommt (Pierre, 2017). Dies könnte ebenfalls die ansteigenden Cortisolwerte der Wartegruppe begründen. Letztlich wird daraus geschlossen, dass die Schulungsmaßnahmen einen Anstieg des Cortisols, welchen man in der Wartegruppe betrachten konnte, verhindern, dies jedoch mit einem längeren Untersuchungszeitraum statistisch aussagekräftiger sein könnte.

Auch konnte eine interessante Beobachtung auf endokriner Ebene bei BDNF gemacht werden. Wir konnten zeigen, dass AD-Patienten, welche vor der Schulung hohe Werte des Neurotrophins BDNF zeigten, nach der Intervention niedrigere Werte der Stresswahrnehmung aufwiesen. Demnach wiesen die AD-Patienten, die zu Studienbeginn hohe BDNF-Werte hatten, nach Abschluss der Intervention niedrigeren psychischen Stress auf, was BDNF als Prädiktor für psychischen Stress darstellt. Auch diese Beobachtung konnte bisher nicht in der Literatur gemacht werden und ist damit von großer Bedeutung. Interessant ist hierbei zu nennen, dass BDNF bei AD grundsätzlich erhöht zu sein scheint (Raap, 2005), was im Zusammenhang mit der assoziierten höheren kognitiven Fähigkeit (Miranda, 2019) als gute Voraussetzung zur Aufnahme- und Lernfähigkeit in einem Schulungsprogramm wie ARNE vermutet werden könnte.

BDNF fördert im zentralen Nervensystem das neuronale Wachstum und Differenzierung (Jung, 2008). Es kann zudem durch Förderung der synaptischen Verschaltungen die neuronale Plastizität erhöhen (Kimura, 2016), was unter anderem in höheren kognitiven Fähigkeiten wie besserem Lernen und höherer Aufnahmefähigkeit resultiert (Lu, 2015;

Miranda, 2019). Unser Ergebnis veranschaulicht, dass AD-Patienten, die hohe kognitive Fähigkeiten zu Studienbeginn aufweisen eher in der Lage sind den psychischen Stress durch die Schulungsmaßnahme zu reduzieren.

Sweeten et al. konnten in einer interessanten murinen Studie BDNF als Biomarker für Stressresilienz beobachten. Sie implantierten Ratten Elektroden zur Messung der Rapid-eye-movement (REM)-Tiefschlafphase und setzen sie Stressreizen aus. Sie unterschieden je nach Abweichung der REM zwischen resilienten und nicht resilienten Ratten und stellten fest, dass die resilienteren Ratten diejenigen waren, die zuvor höhere BDNF Werte im Blut aufwiesen. Sie bezeichneten somit BDNF als einen Prädiktor für die Stressreaktion. Das Ergebnis dieser Studie ist demnach im Vergleich zu unserer Beobachtung bedeutend, da auch wir zeigen konnten, dass höhere BDNF Werte einen niedrigeren psychischen Stress prädizieren können. Auch in humanen klinischen Studien konnte BDNF als Prädiktor für einen besseren Therapieeffekt von Pharmakotherapie bei Depressionen gezeigt werden (Masi, 2011; Zhang, 2018). Dies führte zu der Überlegung BDNF-Levels zu normalisieren, um einen besseren therapeutischen Effekt mit Antidepressiva zu erlangen (Molendijk, 2014; Polyakova, 2015).

Zusammenfassend zeigt sich BDNF als potenzieller Prädiktor für einen positiven Outcome psychischen Stresses, was im Zusammenhang mit der ARNE-Schulung in unserer Studie die Annahme zulässt, dass ein positiver Therapieeffekt auf psychischer Ebene wie Stressreduktion und Stressbewältigung eher bei AD-Patienten mit hoher kognitiver Fähigkeit auftritt. Dies könnte durch die bessere Aufnahme- und Lernfähigkeit begründet werden.

4.3 Höhere Freude und weniger Stress führen zu besserem Hautzustand durch Schulungsteilnahme

Wir konnten eine hochinteressante Beobachtung nach Einteilung der Probandengruppe der AD, welche an der Schulung teilnahmen (SND), anhand ihres Stressniveaus in hoch- (HSP) und niedrig gestresste Probanden (LSP) im Rahmen der Fragestellung vier machen. Es wurde deutlich, dass diejenigen, die zu Studienbeginn weniger Stress anhand der Stresswahrnehmung, des Stresserlebens und höherer Freude angaben, einen besseren Therapieeffekt des SCORAD durch die Intervention erzielten. Dieses Ergebnis konnte zum jetzigen Zeitpunkt nicht im Rahmen einer AD-Schulung gezeigt werden. Im Hinblick auf das zuvor diskutierte Ergebnis der Prädiktion von hohem Cortisol bei zuvor höher gestressten AD-Patienten in der Interventionsgruppe ist hier der Zusammenhang der dermatologischen Ebene mit der endokrinen Ebene verknüpfbar. Es ist denkbar, dass der Stress somit ein wichtiger Faktor für die beschriebene Verbesserung des Hautzustandes war, was sich auch auf biologischer Ebene anhand der Prädiktion des Cortisols zeigte und dass schlussendlich die Beeinflussung des psychischen Stresses durch die Neurodermitisschulung eine bedeutende Rolle für einen besseren Therapieeffekt spielen könnte. Umgekehrt haben AD-Patienten, die zu Studienbeginn höhere psychische Belastungen angaben, weniger von der AD-Schulung profitieren können. Die Verbesserung des Hautzustandes in dieser Gruppe war geringer als bei jenen, die weniger Stress zu Studienbeginn aufwiesen. Psychisch schwer belastete AD-Patienten profitieren demnach von der AD-Schulung und es ist zu erwarten, dass diese Patienten mehr psychotherapeutischer Stressreduktion bedürfen.

4.4 Limitationen und Ausblick

Die hier vorliegende Arbeit wies Limitationen auf, welche für zukünftige Studien berücksichtigt werden könnten. Zunächst muss erwähnt werden, dass bislang wenige wissenschaftliche Arbeiten zum Einfluss einer Neurodermitis-Schulung auf den psychosozialen Stress von erwachsenen AD-Patienten publiziert wurden.

Die bei der Literaturrecherche gefundenen und in dieser Studie erwähnten Publikationen, welche eine Verbindung von Stress mit endokrin-immunologischen Parametern bei AD herstellen, beschäftigten sich größtenteils mit akutem Stress. In den meisten Studien wurde die Stressexposition mittels TSST durchgeführt, welcher die Teilnehmer in einen akuten Stresszustand versetzt. Dahingegen ist der Stress, dem AD-Patienten häufig ausgesetzt sind, chronischer oder subakuter Natur. Zur Stressermittlung wurden im Rahmen unserer Studie Fragebögen verwendet, die den Stress der vergangenen vier Wochen beurteilen. Diese Fragebögen sind auf eigenen Selbstbeurteilungsfragen basierend und lassen daher lediglich eine subjektive Einschätzung mit der Gefahr von Fehlklassifikationen und Fehldiagnosen zu.

Eine Limitation dieser Arbeit ist die ausgewertete Probandenzahl des Stressparameters PSS. Im Vergleich zum Stresserleben PSQ mit n=100 Teilnehmern, belief sich die Probandenanzahl des PSS auf n=45. Dadurch ist der PSS nur begrenzt aussagekräftig und sollte in weiteren Studien neben PSQ als Messinstrument für den psychischen Stress eingesetzt werden.

Auch ein längerer Beobachtungszeitraum von mehr als drei Monaten, beziehungsweise eine höhere Anzahl an Interventionen, könnte von Vorteil sein, um die Langzeitwirkung von Interventionen besser nachverfolgen zu können. Besonders auf endokriner Ebene könnten hier aussagekräftigere Beobachtungen gemacht werden.

Zuletzt wäre auch eine Differenzierung nach Schweregrad der AD von Interesse, da hier im Zusammenhang mit psychischem Stress und der endokrinen Ebene diverse Studien Beobachtungen über unterschiedliche Outcomes machten.

4.5 Fazit

Ziel dieser Arbeit war es Veränderungen und Interaktionen der psychometrischen Parameter Stresserleben und Stresswahrnehmung, gemessen am PSQ und PSS sowie der biologischen Parameter IgE, Cortisol, BDNF und SLURP-1 von AD-Patienten durch die ARNE-Schulung zu untersuchen. Die zu Beginn der Arbeit aufgeführten Fragestellungen konnten alle beleuchtet werden. Wir konnten zeigen, dass AD-Patienten einen höheren psychischen Stress aufwiesen als Gesunde. Dieser Stress konnte durch die ARNE-Schulung innerhalb des Beobachtungszeitraumes von drei Monaten allerdings nicht signifikant beeinflusst werden. Der Einfluss der Schulung auf Veränderungen des psychischen Stresses und deren Folgen, ist in der Literatur zudem bislang unzureichend erforscht. Wir konnten zeigen, dass weniger gestresste Patienten mehr von der ARNE-Schulung profitieren. Psychisch stärker belastete Patienten hingegen brauchen offenbar intensivere psychotherapeutische Interventionen. Diese Erkenntnis, dass die Verbesserung des Hautzustandes durch die Schulung maßgeblich vom psychischen Stress der AD-Patienten abhängt, wurde hier erstmalig gezeigt. Zudem konnten wir feststellen, dass in der Interventionsgruppe psychischer Stress den Stressmarker Cortisol prädiziert und das Neurotrophin BDNF als Prädiktor für die Stresswahrnehmung gilt. Somit konnte auch hier der Zusammenhang zwischen der psychischen und biologischen Ebene verknüpft werden. Cortisol zeigte sich als schwer beeinflussbarer Parameter, da Patienten, die zu Studienbeginn hohen Stress angaben, auch auf endokriner Ebene nach Studienende hohe Cortisolwerte aufwiesen. Auch für den Einfluss auf biologischer Ebene kann daher ein längerer und intensiverer psychotherapeutischer Ansatz ausschlaggebend sein. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die ARNE-Schulung nur einen geringen Einfluss auf den psychischen Stress von AD-Patienten nimmt und dass AD-Patienten mit hohem psychischen Stress weniger von der ARNE-Schulung profitieren und stärker berücksichtigt werden müssen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit sollte beleuchtet werden, welchen Einfluss die ARNE-Neurodermitisschulung auf den psychischen Stress von erwachsenen Patienten mit AD nehmen kann und welche Interaktionen mit endokrin-immunologischen und dermatologischen Prozessen herrschen. Dafür wurde die Interventionsgruppe (SND, n=34) mit der ND-Kontrollgruppe (KND, n=33) sowie einer gesunden Kontrollgruppe (KO, n=34) im Hinblick auf psychometrische, klinisch-dermatologische und biologische Stressparameter untersucht und miteinander verglichen. Zur Einschätzung des Stressniveaus wurden Fragebögen (PSQ und PSS) ausgewertet und die biologischen Parameter IgE, Cortisol, BDNF und SLURP-1 mit Hilfe von Blutentnahmen und quantitativen Messungen mittels ELISA untersucht. Die Studie wurde in einem Zeitraum von drei Monaten durchgeführt und Termin 1 zu Studienbeginn mit Termin 2 nach Studienende verglichen. Es zeigte sich, dass AD-Patienten zu Studienbeginn im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe höherem psychosozialen Stress ausgesetzt waren. Außerdem gab es eine Assoziation des psychischen Stresses mit dem Schweregrad der AD, welcher mit Hilfe von SCORAD gemessen wurde. Die ARNE-Schulung konnte keine statistisch signifikante Veränderung des psychischen Stresses hervorrufen. Auf endokriner Ebene konnten wir zeigen, dass das Neurorophin BDNF den psychischen Stress der Interventionsgruppe prädizierte, während der HHNA-Stressmarker Cortisol durch psychischen Stress prädiziert wurde. Interessant ist auch, dass weniger gestresste Probanden stärker von der Schulung durch besseren Hautzustand profitieren konnten. Wir nehmen an, dass es intensiveren psychotherapeutischen Interventionen bedarf, um einen signifikanten Einfluss auf den psychosozialen Stress von AD-Patienten nehmen zu können und dass das multidimensionale Therapiekonzept der ARNE-Schulung dafür nicht alleinig ausreichend ist.

6 Summary

Within the scope of the present work, the aim was to examine what influence ARNE educational program can have on the psychological stress of adult patients with AD and what interactions with endocrine-immunological and dermatological processes prevail. For this purpose, the intervention group (SND, n=34) was examined and compared with the ND control group (KND, n=33) and a healthy control group (KO, n=34) with regard to psychometric, clinical-dermatological and biological stress parameters. To assess the stress level, questionnaires (PSQ and PSS) were evaluated and the biological parameters IgE, cortisol, BDNF and SLURP-1 were examined using blood samples and quantitative measurements using ELISA. The study was conducted over a period of three months and compared date 1 at the start of the study with date 2 after the end of the study. It was shown that AD-patients were exposed to higher levels of psychosocial stress at the start of the study compared to the healthy control group. There was also an association of stress levels with AD severity, measured using SCORAD. The ARNE educational program could not produce a statistically significant change in psychological stress. At the endocrine level, we were able to show that the neurotrophin BDNF predicted psychological stress in the intervention group, while the HPA stress marker cortisol was predicted by psychological stress. It is also interesting that less stressed patients benefited more from the program through better skin condition. We assume that more intensive psychotherapeutic interventions are required in order to be able to have a significant influence on the psychosocial stress of AD-patients and that the multidimensional therapy concept of the ARNE training is not sufficient on its own.

7 Abkürzungsverzeichnis

AAS	Allgemeines Adaptationssyndrom
ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Atopische Dermatitis
AGNES	Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis Schulung
ARNE	Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis Schulung Erwachsene
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body-Mass-Index
CA	Cholinerge Achse
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessingsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent-Assay
HHNA / HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse/Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis
HSP	High stressed patient
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
KND	Kontrollgruppe mit atopischer Dermatitis
KO	Kontrollgruppe gesund
LSP	Low stressed patient

m/w	Männlich/weiblich
mAChR	Muskarinerger Acetylcholin-Rezeptor
MDBF	Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen
MW	Mittelwert
nAChR	Nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor
ND	Neurodermitis (Synonym: AD, atopische Dermatitis)
NGF	Nerve growth factor
NK	Natürliche Killerzellen
NNA	Neuropeptid-Neurotrophin-Achse
NNCS	Non-neuronales cholinerges System
PBS	Phosphat buffered saline
PHQ-D-12	Gesundheitsfragebogen für Patienten
PSQ	Perceived stress qestionnaire
PSS	Perceived stress scale
SA	Sympathische Achse
SA	Standardabweichung
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis (Fragebogen)
SEM	Standardfehler
SF-12	Short Form Questionnaire
SLURP-1	Secreted Ly-6/uPAR-related protein 1
SND	Schulungsgruppe mit atopischer Dermatitis
SP	Substanz P
TGF beta	Tumor growth factor beta
Th1-Zellen	T-Helferzellen Typ 1

Th2-Zellen	T-Helferzellen Typ 2
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
Trk	Tyrosinkinase
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
TSST	Trier Social Stress Test
VAJ	Visuelle Analogskala Juckreiz

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign.....41
Abbildung 2: Mittelwerte (SEM) des PSQ Summenscore in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit n=100 (SND=33, KND=33, KO=34). Der hochsignifikante Unterschied von T1 zu T2 in der Gruppe der KO ist mit ** gekennzeichnet (p<0,01). Die signifikante Varianz zwischen KND und KO zu T1 ist mit * markiert (p<0,05).....61

Abbildung 3 a-d: Mittelwerte (SEM) der Unterdimensionen des PSQ in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit den einzelnen Dimensionen als abhängige Variable, n=100 (SND=33, KND=33, KO=34). Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends mit (*) markiert. 61
Abbildung 4: Mittelwerte (SEM) des PSS in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit n=45 (SND=17, KND=14, KO=14). Der hochsignifikante Unterschied von T1 zu T2 in der Gruppe der KO ist mit ** gekennzeichnet (p<0,01). Die signifikante Varianz zwischen KND und KO zu T1 ist mit * markiert (p<0,05). 62
Abbildung 5 a-d: Crossed-Lagged-Panel Darstellungen von PSQ Summenscore mit den neuroendokrinen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1, Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) Cross-Lagged-Panel. Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Regressionskoeffizient: ß. 65
Abbildung 6 a-d: Crossed-Lagged-Panel Darstellungen von PSS mit den neuroendokrinen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1, Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) Cross-Lagged-Panel. Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Regressionskoeffizient: ß. 67
Abbildung 7: Verlauf von Mittelwerten (SEM) des SCORAD bei SND aufgeteilt in HSP und LSP Probanden nach PSQ Summenscore. Statistischer Test: gemischte Modelle mit SCORAD als abhängige Variable. Aufteilung der Gruppen erfolgte nach median-split.69

Abbildung 8: Verlauf von Mittelwerten (SEM) des SCORAD bei SND aufgeteilt in HJP und LJP Probanden nach PSQ Freude. Statistischer Test: gemischte Modelle mit SCORAD als abhängige Variable. Aufteilung der Gruppen erfolgte nach median-split..... 70
Abbildung 9: Verlauf von Mittelwerten (SEM) des SCORAD bei SND aufgeteilt in HSP und LSP Probanden nach PSS. Statistischer Test: gemischte Modelle mit SCORAD als abhängige Variable. Aufteilung der Gruppen erfolgte nach median-split..... 71
Abbildung Anhang: Mittelwerte (SEM) der neuroendokrinen Parameter IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1 in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit den einzelnen Biomarkern als abhängige Variable, n=101 (SND=34, KND=33, KO=34). Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert..... 139

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Diagnosekriterien der AD nach American Academy of Dermatology 7

Tabelle 2a-f: Betrachtung der Basisdaten der Gesamtpopulation für PSQ und für PSS. ND=AD-Patienten, SND=AD-Patienten mit Schulungsteilnahme, KND=AD-Patienten ohne Schulungsteilnahme, KO=Gesunde Kontrollen, Angaben von p-Werten der Gruppenvergleiche mit * (p<0,05) signifikant und (*) (0,1>p<0,05) Trend. Statistischer Test: Chi² Test (für kategoriale Parameter) und Kruskal-Wallis- Test (für metrische, nicht normalverteilte Parameter). ……26

Tabelle 3: Arbeitsmaterialien und Labormaterialien.....34

Tabelle 4: Darstellung des Einflusses der potenziellen Confounder auf den Gruppenvergleich (ND und KO) hinsichtlich der Stressindikatoren PSQ (in allen Dimensionen) und PSS an T1. Angabe von T-Werten und p-Werten bei T1. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) sind mit (*) markiert.....54

Tabelle 5: Ermittelte Gruppenunterschiede der Stress-Indikatoren zwischen ND und KO mittels Regressionstest. Angabe von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SA) bei T1. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) sind mit (*) markiert..... 55

Tabelle 6: Korrelationen von den psychometrischen Parametern PSQ (in allen Dimensionen) und PSS mit SCORAD bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. ND (n=67). 56

Tabelle 7: Korrelationen von den psychometrischen Parametern SF-12 (in allen Dimensionen) und PHQ-D12 mit PSQ (in allen Dimensionen) und PSS bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-ND (n=66), PSS-ND (n=31)..... 57

Tabelle 8: Korrelationen von den psychometrischen Parametern MDBF (in allen Dimensionen) mit PSQ (in allen Dimensionen) und PSS bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-ND (n=66), PSS-ND (n=31)..... 58

Tabelle 9: Korrelationen von den biologischen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1 mit PSQ (in allen Dimensionen) und PSS bei AD-Patienten zum Zeitpunkt T1 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante **

(p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-ND (n=66), PSS-ND (n=31)..... 59
Tabelle 10: Mittelwerte (Δ) der psychometrischen Stressindikatoren PSQ (mit Unterdimensionen) und PSS sowie der neuroendokrin-immunologischen Parameter IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1 von T1 zu T2..... 63
Tabelle 11: Korrelationen der Veränderung (Delta-Δ) von PSQ und PSS mit der Veränderung (Delta-Δ) der biologischen Parametern IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1 bei SND-Patienten von T1 zu T2 unter Berücksichtigung potenzieller Confounder. Signifikante * (p<0,05) und hochsignifikante ** (p<0,01) Varianzen sind fett sowie Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert. Statistischer Test: Korrelation nach Pearson. PSQ-SND (n=33), PSS-SND (n=17).... 63
Tabelle 12: Darstellung der möglichen Prädiktoren des SCORAD, statistischer Test: partielle Regression..... 68
Tabelle 13: Verlaufsveränderung des SCORAD von T1 zu T2 in den Gruppen HSP und LSP. median-split nach PSQ Summenscore. 69
Tabelle 14: Verlaufsveränderung des SCORAD von T1 zu T2 in den Gruppen HSP und LSP. median-split nach PSS. 70

10 Literaturverzeichnis

Absolon, C. M., Cottrell, D., Eldridge, S. M., & Glover, M. T. (1997). Psychological disturbance in atopic eczema: The extent of the problem in school-aged children. *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.18121896.x

Ahn, K. (2014). The role of air pollutants in atopic dermatitis. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.023

Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., Bindslev-Jensen, C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P., Hamid, Q., Kapp, A., Leung, D. Y. M., Lipozencic, J., Luger, T. A., Muraro, A., Novak, N., Platts-Mills, T. A. E., Rosenwasser, L., Scheynius, A., Simons, F. E. R., Spergel, J., Turjanmaa, K., … Zuberbier, T. (2006). Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x

Amano, H., Negishi, I., Akiyama, H., & Ishikawa, O. (2008). Psychological stress can trigger atopic dermatitis in NC/Nga mice: An inhibitory effect of corticotropin-releasing factor. *Neuropsychopharmacology*. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301435

Arck, P. C., Handjiski, B., Hagen, E., Joachim, R., Klapp, B. F., & Paus, R. (2001). Indications for a “brain-hair follicle axis (BHA)”: inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *The FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. https://doi.org/10.1096/fj.00-0699fje

Arck, P. C., Handjiski, B., Peters, E. M. J., Peter, A. S., Hagen, E., Fischer, A., Klapp, B. F., & Paus, R. (2003). Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *American Journal of Pathology*. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63877-1

Arck, P. C., Slominski, A., Theoharides, T. C., Peters, E. M. J., & Paus, R. (2006). Neuroimmunology of stress: Skin takes center stage. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700104

Asukai, N. (2015). Prolonged Exposure Therapy for Post-traumatic Stress Disorder. In *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica*.

Avena-Woods, C. (2017). Overview of atopic dermatitis. In *The American journal of managed care*. https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.79

Brandt, E. (2011). Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*. https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000110

Baik, S. H., Fox, R. S., Mills, S. D., Roesch, S. C., Sadler, G. R., Klonoff, E. A., & Malcarne, V. L. (2019). Reliability and validity of the Perceived Stress Scale-10 in Hispanic Americans with English or Spanish language preference. *Journal of Health Psychology*. https://doi.org/10.1177/1359105316684938

Barlow, J., Wright, C., Sheasby, J., Turner, A., & Hainsworth, J. (2002). Self-management approaches for people with chronic conditions: A review. *Patient Education and Counseling*. https://doi.org/10.1016/S0738-3991(02)00032-0

Bastianon, C. D., Klein, E. M., Tibubos, A. N., Brähler, E., Beutel, M. E., & Petrowski, K. (2020). Perceived Stress Scale (PSS-10) psychometric properties in migrants and native Germans. *BMC Psychiatry*. https://doi.org/10.1186/s12888-020-02851-2

Battersby, M. W., Ask, A., Reece, M. M., Markwick, M. J., & Collins, J. P. (2003). The Partners in Health scale: The development and psychometric properties of a generic assessment scale for chronic condition self-management. In *Australian Journal of Primary Health*. https://doi.org/10.1071/py03022

Bawany, F., Northcott, C. A., Beck, L. A., & Pigeon, W. R. (2021). Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.007

Beaupere, C., Liboz, A., Fève, B., Blondeau, B., & Guillemain, G. (2021). Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. In *International Journal of Molecular Sciences*. https://doi.org/10.3390/ijms22020623

Berdyshev, E., Goleva, E., Bronova, I., Bronoff, A. S., Hoffman, B. C., Ramirez-Gama, M. A., Garcia, S. L., Crumrine, D., Elias, P. M., Cho, C. B., & Leung, D. Y. M. (2021). Unique skin abnormality in patients with peanut allergy but no atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.015

Berdyshev, E., Goleva, E., Bronova, I., Dyjack, N., Rios, C., Jung, J., Taylor, P., Jeong, M., Hall, C. F., Richers, B. N., Norquest, K. A., Zheng, T., Seibold, M. A., & Leung, D. Y. (2018). Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*. https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006

Berger, A. (2000). Science commentary: Th1 and Th2 responses: What are they? In *British Medical Journal*. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.424

Bieber, T. (2020). Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1111/all.13954

Bieber, T., D'Erme, A. M., Akdis, C. A., Traidl-Hoffmann, C., Lauener, R., Schäppi, G., & Schmid-Grendelmeier, P. (2017). Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? In *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.008

Bills, L. J., & Kreisler, K. (1993). Treatment of flashbacks with naltrexone [6]. In *American Journal of Psychiatry*. https://doi.org/10.1176/ajp.150.9.1430a

Bin Saif, G. A., Alotaibi, H. M., Alzolibani, A. A., Almodihesh, N. A., Albraidi, H. F., Alotaibi, N. M., & Yosipovitch, G. (2018). Association of psychological stress with skin symptoms among medical students. *Saudi Medical Journal*. https://doi.org/10.15537/smj.2018.1.21231

Björkholm, C., & Monteggia, L. M. (2016). BDNF - A key transducer of antidepressant effects. In *Neuropharmacology*. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034

Bodenheimer, T., Lorig, K., Holman, H., & Grumbach, K. (2002). Patient self-management of chronic disease in primary care. In *Journal of the American Medical Association*. https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2469

Bos, J. D., Sillevis Smitt, J. H., & Kapsenberg, M. L. (1994). Pathogenesis of atopic eczema. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92473-2

Botchkarev, V. A., Botchkareva, N. V., Peters, E. M. J., & Paus, R. (2004). Epithelial growth control by neurotrophins: Leads and lessons from the hair follicle. *Progress in Brain Research*. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)46031-7

Botchkarev, V. A., Yaar, M., Peters, E. M. J., Raychaudhuri, S. P., Botchkareva, N. V., Marconi, A., Raychaudhuri, S. K., Paus, R., & Pincelli, C. (2006). Neurotrophins in skin biology and pathology. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700270

Bronkhorst, E., Schellack, N., & Motswaledi, M. H. (2016). Effects of childhood atopic eczema on the quality of life. In *Current Allergy and Clinical Immunology*.

Brunner, P. M., Guttman-Yassky, E., & Leung, D. Y. M. (2017). The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.011

Bullinger, M., & Kirchberger, I. (1998). *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand Handanweisung*. Hogrefe.

Buske-Kirschbaum, A., Gierens, A., Höllig, H., & Hellhammer, D. H. (2002). Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *Journal of Neuroimmunology*. https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00168-6

Buske-Kirschbaum, A., & Hellhammer, D. H. (2003). Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03153.x

Byard, R. W. (2021). The right to mourn: Post-traumatic stress and the forensic pathologist. *Medicine, Science and the Law*. https://doi.org/10.1177/00258024211019624

Cabanillas, B., Brehler, A. C., & Novak, N. (2017). Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. In *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000376

Calabrese, F., Rossetti, A. C., Racagni, G., Gass, P., Riva, M. A., & Molteni, R. (2014). Brain-derived neurotrophic factor: A bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00430

Cannon, W. B. (1929). Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. *Southern Medical Journal*. https://doi.org/10.1097/00007611-192909000-00037

Carlson, L. E., Speca, M., Patel, K. D., & Goodey, E. (2004). Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00054-4

Carson, C. G., Rasmussen, M. A., Thyssen, J. P., Menné, T., & Bisgaard, H. (2012). Clinical Presentation of Atopic Dermatitis by Filaggrin Gene Mutation Status during the First 7 Years of Life in a Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048678

Cheng, B. T., & Silverberg, J. I. (2019). Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*.

https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.06.002

Chernyavsky, A. I., Galitovskiy, V., Shchepotin, I. B., & Grando, S. A. (2014). Anti-inflammatory effects of the nicotinergic peptides SLURP-1 and SLURP-2 on human intestinal epithelial cells and immunocytes. *BioMed Research International*, *2014*, 609086. https://doi.org/10.1155/2014/609086

Cheung, G. Y. C., Yeh, A. J., Kretschmer, D., Duong, A. C., Tuffuor, K., Fu, C. L., Joo, H. S., Diep, B. A., Li, M., Nakamura, Y., Nunez, G., Peschel, A., & Otto, M. (2015). Functional characteristics of the Staphylococcus aureus δ-toxin allelic variant G10S. *Scientific Reports*. https://doi.org/10.1038/srep18023

Chida, Y., Steptoe, A., Hirakawa, N., Sudo, N., & Kubo, C. (2007). The Effects of Psychological Intervention on Atopic Dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology*. https://doi.org/10.1159/000101940

Chiesa Fuxench, Z. C., Block, J. K., Boguniewicz, M., Boyle, J., Fonacier, L., Gelfand, J. M., Grayson, M. H., Margolis, D. J., Mitchell, L., Silverberg, J. I., Schwartz, L., Simpson, E. L., & Ong, P. Y. (2019). Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.028

Choi, E. H. (2021). Skin Barrier-Related Pathogenesis of Atopic Dermatitis. In *Practical Insights into Atopic Dermatitis*. https://doi.org/10.1007/978-981-15-8159-5_7

Chrostowska-Plak, D., Reich, A., & Szepietowski, J. C. (2013). Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04578.x

Chrousos, G., Elenkov, I. J., & Chrousos, G. P. (2016). *Stress Hormones , Th1 / Th2 patterns , Pro / Anti- inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease Stress Hormones , Th1 / Th2 patterns , Pro / Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease*. *June*. https://doi.org/10.1016/S1043-2760(99)00188-5

Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. In *Nature Reviews Endocrinology*. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106

Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., & Ayers, D. (2021). Physiology, Stress Reaction. In *StatPearls*.

Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioural sciences / jacob cohen (2nd ed.). In *Statistical Power Anaylsis for the Behavioral Sciences*.

Cohen, J. (1998). Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Erlbaum. *Cox, B. J., Endler, N. S., & Swinson, R. P*.

Cohen, S. (1994). Perceived Stress Scale scoring and questions. *Psychology*.

Cohen, S., & Janicki-Deverts, D. (2012). Who's Stressed? Distributions of Psychological Stress in the United States in Probability Samples from 1983, 2006, and 2009. *Journal of Applied Social Psychology*. https://doi.org/10.1111/j.1559-1816.2012.00900.x

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*. https://doi.org/10.2307/2136404

Cohen, S., Kessler, R. C., & Gordon, L. U. (1995). Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. *Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists*.

Cohen, S., & Williamson, G. (1988). Perceived stress in a probability sample of the United States. In *The Social Psychology of Health*.

Conrad, R., Geiser, F., Haidl, G., Hutmacher, M., Liedtke, R., & Wermter, F. (2008). Relationship between anger and pruritus perception in patients with chronic idiopathic urticaria and psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02714.x

Cork, M. J., Eckert, L., Simpson, E. L., Armstrong, A., Barbarot, S., Puig, L., Girolomoni, G., de Bruin-Weller, M., Wollenberg, A., Kataoka, Y., Remitz, A., Beissert, S., Mastey, V., Ardeleanu, M., Chen, Z., Gadkari, A., & Chao, J. (2020). Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *Journal of Dermatological Treatment*. https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1612836

Crandall, C. S., Preisler, J. J., & Aussprung, J. (1992). Measuring life event stress in the lives of college students: The Undergraduate Stress Questionnaire (USQ). *Journal of Behavioral Medicine*. https://doi.org/10.1007/BF00844860

Dao-Tran, T. H., Anderson, D., & Seib, C. (2017). The Vietnamese version of the Perceived Stress Scale (PSS-10): Translation equivalence and psychometric properties among older women. *BMC Psychiatry*. https://doi.org/10.1186/s12888-017-1221-6

Dave, N. D., Xiang, L., Rehm, K. E., & Marshall, G. D. (2011). Stress and Allergic Diseases. In *Immunology and Allergy Clinics of North America*. https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.009

de Assis, G. G., & Gasanov, E. V. (2019). BDNF and Cortisol integrative system – Plasticity vs. degeneration: Implications of the Val66Met polymorphism. In *Frontiers in Neuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100784

de Bruin-Weller, M., Thaçi, D., Smith, C. H., Reich, K., Cork, M. J., Radin, A., Zhang, Q., Akinlade, B., Gadkari, A., Eckert, L., Hultsch, T., Chen, Z., Pirozzi, G., Graham, N. M. H., & Shumel, B. (2018). Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical t. *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/bjd.16156

Dhabhar, F. S. (2013). Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clinics in Dermatology*, *31*(1), 18–30. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.11.003

Dhabhar, F. S., & Mcewen, B. S. (1997). Acute Stress Enhances while Chronic Stress Suppresses Cell-Mediated Immunityin Vivo:A Potential Role for Leukocyte Trafficking. *Brain, Behavior, and Immunity*, *11*(4), 286–306. https://doi.org/10.1006/brbi.1997.0508

Dhar, S., & Srinivas, S. M. (2016). Food allergy in atopic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.4103/0019-5154.193673

Dickerson, S. S., Gruenewald, T. L., & Kemeny, M. E. (2004). When the social self is threatened: Shame, physiology, and health. In *Journal of Personality*. https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2004.00295.x

Dieleman, G. C., Huizink, A. C., Tulen, J. H. M., Utens, E. M. W. J., & Tiemeier, H. (2016). Stress reactivity predicts symptom improvement in children with anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.022

Diepgen, T. L., Fartasch, M., Ring, J., Scheewe, S., Staab, D., Szcepanski, R., Werfel, T., Wahn, U., & Gieler, U. (2003). [Education programs on atopic eczema. Design and first results of the German Randomized Intervention Multicenter Study]. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*. https://doi.org/10.1007/s00105-003-0613-3

Drislane, C., & Irvine, A. D. (2020). The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. In *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*.

https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.008

Drucker, A. M., Eyerich, K., de Bruin-Weller, M. S., Thyssen, J. P., Spuls, P. I., Irvine, A. D., Girolomoni, G., Dhar, S., Flohr, C., Murrell, D. F., Paller, A. S., & Guttman-Yassky, E. (2018). Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/bjd.15928

Dutta, A., De, A., Das, S., Banerjee, S., Kar, C., & Dhar, S. (2021). A cross-sectional evaluation of the usefulness of the minor features of hanifin and rajka diagnostic criteria for the diagnosis of atopic dermatitis in the pediatric population. *Indian Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_1046_20

Ebner, K., & Singewald, N. (2006). The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids*. https://doi.org/10.1007/s00726-006-0335-9

Ehlers, A., Stangier, U., & Gieler, U. (1995). Treatment of Atopic Dermatitis: A Comparison of Psychological and Dermatological Approaches to Relapse Prevention. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. https://doi.org/10.1037/0022-006X.63.4.624

Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Berger, T. G., Krol, A., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Bergman, J. N., Chamlin, S. L., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordoro, K. M., Davis, D. M., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Margolis, D. J., Silverman, R. A., Simpson, E. L., Williams, H. C., Elmets, C. A., … Sidbury, R. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *71*(1), 116–132. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.023

Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., Berger, T. G., Bergman, J. N., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordoro, K. M., Davis, D. M., Krol, A., Margolis, D. J., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverman, R. A., Williams, H. C., Elmets, C. A., … Sidbury, R. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010

Elias, P. M., & Wakefield, J. S. (2014). Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.048

Elias, P. M., & Wakefield, J. S. (2020). Provozieren konvergierende zelluläre und

Signalübertragungs-Störungen die atopische Dermatitis? In *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/ddg.14232_g

Évora, A. S., Adams, M. J., Johnson, S. A., & Zhang, Z. (2021). Corneocytes: Relationship between structural and biomechanical properties. In *Skin Pharmacology and Physiology*. https://doi.org/10.1159/000513054

Faulstich, M. E., & Williamson, D. A. (1985). An overview of atopic dermatitis: Toward a bio-behavioural integration. *Journal of Psychosomatic Research*, *29*(6), 647–654. https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90074-1

Fischer, S., & Cleare, A. J. (2017). Cortisol as a predictor of psychological therapy response in anxiety disorders—Systematic review and meta-analysis. In *Journal of Anxiety Disorders*. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.02.007

Fischer, S., Strawbridge, R., Vives, A. H., & Cleare, A. J. (2017). Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: Systematic review and meta-analysis. In *British Journal of Psychiatry*. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180653

Fishbein, A. B., Silverberg, J. I., Wilson, E. J., & Ong, P. Y. (2020). Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.044

Fleshner, M., & Laudenslager, M. L. (2004). Psychoneuroimmunology: then and now. In *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*. https://doi.org/10.1177/1534582304269027

Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Levenstein, S., & Klapp, B. F. (2001). Validierung des “Perceived Stress Questionnaire” (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*. https://doi.org/10.1026//0012-1924.47.3.142

Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Walter, O. B., Kocalevent, R. D., Weber, C., & Klapp, B. F. (2005). The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: Validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosomatic Medicine*. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151491.80178.78

Francuzik, W., Alexiou, A., & Worm, M. (2021). Safety of dupilumab in patients with atopic dermatitis: expert opinion. *Expert Opinion on Drug Safety*. https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1939673

Frazier, W., & Bhardwaj, N. (2020). Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. In *American family physician*.

Frettlöh, J., & Hermann, C. (2017). Kognitiv-behaviorale Therapie. In *Schmerzpsychotherapie*. https://doi.org/10.1007/978-3-662-50512-0_19

Furue, M. (2020). Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic implications in atopic dermatitis. In *International Journal of Molecular Sciences*. https://doi.org/10.3390/ijms21155382

Furue, M., Chiba, T., Tsuji, G., Ulzii, D., Kido-Nakahara, M., Nakahara, T., & Kadono, T. (2017). Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. In *Allergology International*. https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002

Furuse, M., Hata, M., Furuse, K., Yoshida, Y., Haratake, A., Sugitani, Y., Noda, T., Kubo, A., & Tsukita, S. (2002). Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier. *Journal of Cell Biology*. https://doi.org/10.1083/jcb.200110122

Galli, E., Cinicola, B., Carello, R., Caimmi, S., Brindisi, G., De Castro, G., Zicari, A. M., Tosca, M. A., Manti, S., Martelli, A., Calvani, M., Cravidi, C., Marseglia, G. L., Cardinale, F., Del Giudice, M. M., Caffarelli, C., & Duse, M. (2020). Atopic dermatitis. In *Acta Biomedica*. https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10313

Garreis, F., Jahn, J., Wild, K., Abrar, D. B., Schicht, M., Schröder, J. M., & Paulsen, F. (2017). Expression and regulation of S100 fused-type protein hornerin at the ocular surface and lacrimal apparatus. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. https://doi.org/10.1167/iovs.17-22637

GBD Results Tool. https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019. *Accessed: 30.06.2022*

Gittler, J. K., Shemer, A., Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., Gulewicz, K. J., Wang, C. Q. F., Mitsui, H., Cardinale, I., De Guzman Strong, C., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2012). Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012

Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. In *Stress*. https://doi.org/10.1080/10253890701288935

Gonzalez-Diaz, S. N., Martin, B., Villarreal-Gonzalez, R. V., Lira-Quezada, C. E. de, Macouzet-Sanchez, C., Macias-Weinmann, A., Guzman-Avilan, R. I., Garcia-Campa, M., Noyola-Perez, A., & Garcia-Gonzalez, D. U. (2021). Psychological impact of the COVID-19 pandemic on patients with allergic diseases. *World Allergy Organization Journal*. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100510

Gooderham, M. J., Hong, H. C. ho, Eshtiaghi, P., & Papp, K. A. (2018). Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022

Grewe, M., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F. M., Schöpf, E., Thepen, T., Langeveld-Wildschut, A. G., Ruzicka, T., & Krutmann, J. (1998). A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. In *Immunology Today*. https://doi.org/10.1016/S0167-5699(98)01285-7

Grine, L., Tochtermann, G., Lapeere, H., Maes, N., Hofbauer, G. F. L., Vervaet, M., & Lambert, J. (2020). Comparison of Personality Traits among Patients with Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Stress: A Pilot Study. *Dermatology*. https://doi.org/10.1159/000505543

Groneberg, D. A., Serowka, F., Peckenschneider, N., Artuc, M., Grützkau, A., Fischer, A., Henz, B. M., & Welker, P. (2005). Gene expression and regulation of nerve growth factor in atopic dermatitis mast cells and the human mast cell line-1. *Journal of Neuroimmunology*. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.12.019

Gruber, R., Börnchen, C., Rose, K., Daubmann, A., Volksdorf, T., Wladykowski, E., Vidal-Y-Sy, S., Peters, E. M., Danso, M., Bouwstra, J. A., Hennies, H. C., Moll, I., Schmuth, M., & Brandner, J. M. (2015). Diverse Regulation of Claudin-1 and Claudin-4 in Atopic Dermatitis. *American Journal of Pathology*. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.021

Gupta, M. A., Jarosz, P., & Gupta, A. K. (2017). Posttraumatic stress disorder (PTSD) and the dermatology patient. *Clinics in Dermatology*. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.01.005

Guseva, D., Rüdrich, U., Kotnik, N., Gehring, M., Patsinakidis, N., Agelopoulos, K., Ständer, S., Homey, B., Kapp, A., Gibbs, B. F., Ponimaskin, E., & Raap, U. (2020). Neuronal branching of sensory neurons is associated with BDNF-positive eosinophils in atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*. https://doi.org/10.1111/cea.13560

Guttman-Yassky, E., Bissonnette, R., Ungar, B., Suárez-Fariñas, M., Ardeleanu, M., Esaki, H., Suprun, M., Estrada, Y., Xu, H., Peng, X., Silverberg, J. I., Menter, A., Krueger, J. G., Zhang, R., Chaudhry, U., Swanson, B., Graham, N. M. H., Pirozzi, G., Yancopoulos, G. D., & Jennifer, J. D. (2019). Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022

Habib, S., & Morrissey, S. (1999). Stress management for atopic dermatitis. *Behaviour*

Change. https://doi.org/10.1375/bech.16.4.226

Hackenberg, B. (2014). Die atopische Dermatitis – eine Psychosomatose?Atopic dermatitis: a psychosoma? *Hautnah*. https://doi.org/10.1007/s12326-014-0128-y

Hall, J. M. F., Cruser, D., Podawiltz, A., Mummert, D. I., Jones, H., & Mummert, M. E. (2012). Psychological stress and the cutaneous immune response: Roles of the HPA Axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. In *Dermatology Research and Practice*. https://doi.org/10.1155/2012/403908

Haller, L. (2010). Stress, Cortison und Homöostase: Künstliche Nebennierenrindenhormone und physiologisches Gleichgewicht,1936-1960. *NTM International Journal of History and Ethics of Natural Sciences, Technology and Medicine*. https://doi.org/10.1007/s00048-010-0017-2

Hanifin, & Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl*.

Hapke, U., Maske, U. E., Scheidt-Nave, C., Bode, L., Schlack, R., & Busch, M. A. (2013). Chronischer Stress bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*.

Harfensteller, J. (2022). An Open Trial on the Feasibility and Efficacy of a Mindfulness-Based Intervention with Psychoeducational Elements on Atopic Eczema and Chronic Itch. *Psych*. https://doi.org/10.3390/psych4020014

Hay, S. I., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abebo, T. A., Abera, S. F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L. J., Ackerman, I. N., Adedeji, I. A., Adetokunboh, O., Afshin, A., Aggarwal, R., Agrawal, S., Agrawal, A., Kiadaliri, A. A., … Bryane, C. E. G. (2017). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32130-X

Hayward, R. (2005). Stress. *Lancet*. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66684-6

Hebert, A. A., Rippke, F., Weber, T. M., & Nicol, N. H. (2020). Efficacy of Nonprescription Moisturizers for Atopic Dermatitis: An Updated Review of Clinical Evidence. In *American Journal of Clinical Dermatology*. https://doi.org/10.1007/s40257-020-00529-9

Hedman-Lagerlöf, E., Bergman, A., Lindefors, N., & Bradley, M. (2019). Exposure-based cognitive behavior therapy for atopic dermatitis: an open trial. *Cognitive Behaviour*

Therapy. https://doi.org/10.1080/16506073.2018.1504320

Heinen, I., Bullinger, M., & Kocalevent, R. D. (2017). Perceived stress in first year medical students - associations with personal resources and emotional distress. *BMC Medical Education*. https://doi.org/10.1186/s12909-016-0841-8

Heinrich, P. C., Müller, M., & Graeve, L. (2014). Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. *SpringerLehrbuch*.

Hellhammer, J., & Schubert, M. (2012). The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.012

Henry, J., Hsu, C. Y., Haftek, M., Nachat, R., De Koning, H. D., Gardinal-Galera, I., Hitomi, K., Balica, S., Jean-Decoster, C., Schmitt, A. M., Paul, C., Serre, G., & Simon, M. (2011). Hornerin is a component of the epidermal cornified cell envelopes. *FASEB Journal*. https://doi.org/10.1096/fj.10-168658

Heratizadeh, A., Werfel, T., Gieler, U., Kupfer, J., Heratizadeh, A., Werfel, T., Gieler, U., & Kupfer, J. (2018). Neurodermitis-Erwachsenenschulung nach dem Konzept der „Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung für Erwachsene“ (ARNE). *Hautarzt*, *69*(3), 225–231. https://doi.org/10.1007/s00105-018-4125-6

Heratizadeh, A., Werfel, T., Wollenberg, A., Abraham, S., Plank-Habibi, S., Schnopp, C., Sticherling, M., Apfelbacher, C., Biedermann, T., Breuer, K., Fell, I., Fölster-Holst, R., Heine, G., Grimm, J., Hennighausen, L., Kugler, C., Reese, I., Ring, J., Schäkel, K., … Wichmann, K. (2017). Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *140*(3), 845-853.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.029

Hewitt, P. L., Flett, G. L., & Mosher, S. W. (1992). The Perceived Stress Scale: Factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. https://doi.org/10.1007/BF00962631

Hillhouse, J., & Adler, C. (1991). Stress, health, and immunity: A review of the literature and implications for the nursing profession. *Holistic Nursing Practice*. https://doi.org/10.1097/00004650-199107000-00005

Hinz, A., Daig, I., Petrowski, K., & Brähler, E. (2012). Die Stimmung in der deutschen Bevölkerung: Referenzwerte für den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen MDBF. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*. https://doi.org/10.1055/s-0031-1297960

Hofmann, S. G., Asmundson, G. J. G., & Beck, A. T. (2013). The Science of Cognitive Therapy. *Behavior Therapy*. https://doi.org/10.1016/j.beth.2009.01.007

Holm, J. G., Agner, T., Clausen, M. L., & Thomsen, S. F. (2019). Determinants of disease severity among patients with atopic dermatitis: association with components of the atopic march. *Archives of Dermatological Research*. https://doi.org/10.1007/s00403-019-01895-z

Hoober, J. K., & Eggink, L. L. (2022). The Discovery and Function of Filaggrin. *International Journal of Molecular Sciences*. https://doi.org/10.3390/ijms23031455

Horimukai, K., Morita, K., Narita, M., Kondo, M., Kabashima, S., Inoue, E., Sasaki, T., Niizeki, H., Saito, H., Matsumoto, K., & Ohya, Y. (2016). Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergology International*. https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.09.004

Hornbeck, P., Winston, S. E., & Fuller, S. a. (2001). Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). *Current Protocols in Molecular Biology*, *Chapter 11*, Unit11.2. https://doi.org/10.1002/0471142727.mb1102s15

Howell, M. D., Boguniewicz, M., Pastore, S., Novak, N., Bieber, T., Girolomoni, G., & Leung, D. Y. M. (2006). Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.08.008

Hsu, C. J., Shen, D., Chan, T. C., Cho, Y. T., Tang, C. H., & Chu, C. Y. (2022). Correlation between anxiety and depression risk and atopic dermatitis severity in Taiwan: A cross-sectional study. *JAAD International*. https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.12.008

Hughes, J. E., Barraclough, B. M., Hamblin, L. G., & White, J. E. (1983). Psychiatric symptoms in dermatology patients. *British Journal of Psychiatry*. https://doi.org/10.1192/bjp.143.1.51

Iob, E., & Steptoe, A. (2019). Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress. In *Current Cardiology Reports*. https://doi.org/10.1007/s11886-019-1208-7

Issa, G., Wilson, C., Terry, A. V., & Pillai, A. (2010). An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: Data from human postmortem and animal studies. *Neurobiology of Disease*. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.04.017

Javanmardnejad, S., Bandari, R., Heravi-Karimooi, M., Rejeh, N., Sharif Nia, H., &

Montazeri, A. (2021). Happiness, quality of working life, and job satisfaction among nurses working in emergency departments in Iran. *Health and Quality of Life Outcomes*. https://doi.org/10.1186/s12955-021-01755-3

Jaworek, A., Szafraniec, K., Pastuszczak, M., Zalewski, A., & Wojas-Pelc, A. (2019). The knowledge of issues associated with topical corticosteroids using in patients with atopic dermatitis. *Polski Merkuriusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*.

Jonkman, N. H., Schuurmans, M. J., Jaarsma, T., Shortridge-Baggett, L. M., Hoes, A. W., & Trappenburg, J. C. A. (2016). Self-management interventions: Proposal and validation of a new operational definition. In *Journal of Clinical Epidemiology*. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.08.001

Jordan, J. M., & Whitlock, F. A. (1972). Emotions and the skin: the conditioning of scratch responses in cases of Atopic Dermatitis. *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1972.tb05072.x

Joseph, D. N., & Whirledge, S. (2017). Stress and the HPA axis: Balancing homeostasis and fertility. In *International Journal of Molecular Sciences*. https://doi.org/10.3390/ijms18102224

Jung, Y. L., Sang, I. P., Ji, H. O., Seong, M. K., Chang, H. J., Jin, A. J., Lee, K. S., Oh, W., Lee, J. K., & Jeun, S. S. (2008). Brain-derived neurotrophic factor stimulates the neural differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and survival of differentiated cells through MAPK/ERK and PI3K/Akt-dependent signaling pathways. *Journal of Neuroscience Research*. https://doi.org/10.1002/jnr.21669

Juruena, M. F., Pariante, C. M., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S., & Cleare, A. J. (2009). prednisolone suppression test in depression: Prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *British Journal of Psychiatry*. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.050278

Kage, P., Simon, J., & Treudler, R. (2020). Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. https://doi.org/10.1111/ddg.14029

Kantor, R., & Silverberg, J. I. (2017). Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. In *Expert Review of Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1212660

Kelsay, K. (2006). Management of sleep disturbance associated with atopic dermatitis. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.038

Kerschensteiner, M., Gallmeier, E., Behrens, L., Leal, V. V., Misgeld, T., Klinkert, W. E. F., Kolbeck, R., Hoppe, E., Oropeza-Wekerle, R. L., Bartke, I., Stadelmann, C., Lassmann, H., Wekerle, H., & Hohlfeld, R. (1999). Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: A neuroprotective role of inflammation? *Journal of Experimental Medicine*. https://doi.org/10.1084/jem.189.5.865

Kienast, A., & Höger, P. (2013). *Hauterkrankungen bei Kindern*. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11379-6_17

Kim, B. E., Leung, D. Y. M., Boguniewicz, M., & Howell, M. D. (2008). Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.11.006

Kim, J., Kim, B. E., & Leung, D. Y. M. (2019). Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and Asthma Proceedings*. https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202

Kim, S. H., Kim, S. J., Dukyoo, J., & Oh, H. J. (2018). The Effects of a Humor Intervention on the Physiological, Physical, and Psychological Responses of School-aged Children With Atopic Dermatitis in South Korea: A Pilot Study. *Journal of Pediatric Nursing*. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.01.001

Kim, Y., Choi, S., Chun, C., Park, S., Khang, Y. H., & Oh, K. (2016). Data resource profile: The Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey (KYRBS). *International Journal of Epidemiology*. https://doi.org/10.1093/ije/dyw070

Kimura, A., Namekata, K., Guo, X., Harada, C., & Harada, T. (2016). Neuroprotection, growth factors and BDNF-TRKB signalling in retinal degeneration. In *International Journal of Molecular Sciences*. https://doi.org/10.3390/ijms17091584

Kimyai-Asadi, A., & Usman, A. (2001). The role of psychological stress in skin disease. In *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. https://doi.org/10.1177/120347540100500208

Kindt, F., Wiegand, S., Niemeier, V., Kupfer, J., Löser, C., Nilles, M., Kurzen, H., Kummer, W., Gieler, U., & Haberberger, R. V. (2008). Reduced expression of nicotinic α subunits 3, 7, 9 and 10 in lesional and nonlesional atopic dermatitis skin but enhanced expression of α subunits 3 and 5 in mast cells. *British Journal of Dermatology*, *159*(4), 847–857. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08774.x

Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine

research: Recent developments and applications. In *Psychoneuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90013-2

Klein, E. M., Brähler, E., Dreier, M., Reinecke, L., Müller, K. W., Schmutzer, G., Wölfling, K., & Beutel, M. E. (2016). The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC Psychiatry*. https://doi.org/10.1186/s12888-016-0875-9

Kocalevent, R. D., Levenstein, S., Fliege, H., Schmid, G., Hinz, A., Brähler, E., & Klapp, B. F. (2007). Contribution to the construct validity of the Perceived Stress Questionnaire from a population-based survey. *Journal of Psychosomatic Research*. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.02.010

Kodama, A., Horikawa, T., Suzuki, T., Ajiki, W., Takashima, T., Harada, S., & Ichihashi, M. (1999). Effect of stress on atopic dermatitis: Investigation in patients after the Great Hanshin Earthquake☆☆☆★. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *104*(1), 173–176. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70130-2

Koh, K. B., & Hong, C. S. (1993). The relationship of stress with serum IgE level in patients with bronchial asthma. *Yonsei Medical Journal*. https://doi.org/10.3349/ymj.1993.34.2.166

Kong, H. H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E. A., Beatson, M. A., Nomicos, E., Polley, E. C., Komarow, H. D., Mullikin, J., Thomas, J., Blakesley, R., Young, A., Chu, G., Ramsahoye, C., Lovett, S., Han, J., Legaspi, R., Sison, C., … Segre, J. A. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*. https://doi.org/10.1101/gr.131029.111

Kozaric-Kovacic, D. (2009). Pharmacotherapy treatment of PTSD and comorbid disorders. *Psychiatria Danubina*.

Krendl, A. C. (2021). Changes in stress predict worse mental health outcomes for college students than does loneliness; evidence from the COVID-19 pandemic. *Journal of American College Health*. https://doi.org/10.1080/07448481.2021.1887198

Kubanov, A. A., Namazova-Baranova, L. S., Khaitov, R. M., Ilina, N. I., Alekseeva, A. A., Ambarchian, E. T., Artemieva, S. I., Arshinskiy, M. I., Astafieva, N. G., Vishneva, E. A., Volnukchin, V. A., Danilicheva, I. V., Elisutina, O. G., Epishev, R. V., Zhestkov, A. V., Zhilova, M. B., Zhukova, O. V., Zaslavsky, D. V., Znamenskaya, L. F., … Chikin, V. V. (2021). Atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. https://doi.org/10.36691/RJA1474

Kudo, M., Ishiura, N., Tamura-Nakano, M., Shimizu, T., Kamata, M., Akasaka, E., Nakano, H., Okuma, Y., Tada, Y., Okochi, H., & Tamaki, T. (2020). Abnormal keratinization and cutaneous inflammation in Mal de Meleda. *Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/1346-8138.15296

Kulthanan, K., Tuchinda, P., Nitiyarom, R., Chunharas, A., Chantaphakul, H., Aunhachoke, K., Chularojanamontri, L., Rajatanavin, N., Jirapongsananuruk, O., Vichyanond, P., Chatchatee, P., Sangsupawanich, P., Wananukul, S., Singalavanija, S., Trakanwittayarak, S., Rerkpattanapipat, T., Thongngarm, T., Wisuthsarewong, W., Limpongsanurak, W., … Noppakun, N. (2021). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. In *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. https://doi.org/10.12932/AP-010221-1050

Kunz, B., Oranje, A. P., Labréze, L., Stabler, J. F., Ring, J., & Taïeb, A. (1997). Clinical validation and guidelines for the scorad index: Consensus report of the european task force on atopic dermatitis. *Dermatology*. https://doi.org/10.1159/000245677

Kupfer, J., Gieler, U., Braun, A., Niemeier, V., Huzler, C., & Renz, H. (2001). Stress and atopic eczema. *International Archives of Allergy and Immunology*. https://doi.org/10.1159/000053755

Kurzen, H., Wessler, I., Kirkpatrick, C. J., Kawashima, K., & Grando, S. A. (2007). The non-neuronal cholinergic system of human skin. In *Hormone and Metabolic Research*. https://doi.org/10.1055/s-2007-961816

Lamri, Y., & Charles, N. (2020). IgE in the Pathogenesis of SLE: From Pathogenic Role to Therapeutic Target. *Antibodies*. https://doi.org/10.3390/antib9040069

Langan, S. M., Irvine, A. D., & Weidinger, S. (2020). Atopic dermatitis. In *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1

Lange, S., & Bender, R. (2007). Median oder Mittelwert? *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. https://doi.org/10.1055/s-2007-959024

Langenbruch, A., Radtke, M., Franzke, N., Ring, J., Foelster-Holst, R., & Augustin, M. (2014). Quality of health care of atopic eczema in Germany: Results of the national health care study AtopicHealth. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. https://doi.org/10.1111/jdv.12154

Larauche, M., Mulak, A., Kim, Y. S., Labus, J., Million, M., & Taché, Y. (2012). Visceral analgesia induced by acute and repeated water avoidance stress in rats: Sex difference in opioid involvement. *Neurogastroenterology and Motility*.

https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01980.x

Lawrance, F. E. (2015). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis--Part 1: diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *70*(2), 338–351. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010.GUIDELINES

Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). Stress, Appraisal, and Coping - Richard S. Lazarus, PhD, Susan Folkman, PhD. In *Health Psychology: A Handbook*.

Le Lamer, M., Pellerin, L., Reynier, M., Cau, L., Pendaries, V., Leprince, C., Méchin, M. C., Serre, G., Paul, C., & Simon, M. (2015). Defects of corneocyte structural proteins and epidermal barrier in atopic dermatitis. In *Biological Chemistry*. https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0141

Leal, G., Bramham, C. R., & Duarte, C. B. (2017). BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. In *Vitamins and Hormones*. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.10.004

Lee, H. J., Yoon, N. Y., Lee, N. R., Jung, M., Kim, D. H., & Choi, E. H. (2014). Topical acidic cream prevents the development of atopic dermatitis- and asthma-like lesions in murine model. *Experimental Dermatology*. https://doi.org/10.1111/exd.12525

Lee, S., & Shin, A. (2017). Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: The 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey. *BMC Psychiatry*. https://doi.org/10.1186/s12888-016-1160-7

Lehman, K. A., Burns, M. N., Gagen, E. C., & Mohr, D. C. (2012). Development of the Brief Inventory of Perceived Stress. *Journal of Clinical Psychology*. https://doi.org/10.1002/jclp.21843

Leibniz Psychologys Testarchiv. (n.d.).

Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Andreoli, A., Luzi, C., Arcà, M., Berto, E., Milite, G., & Marcheggiano, A. (2000). Stress and Exacerbation in Ulcerative Colitis: A Prospective Study of Patients Enrolled in Remission. *American Journal of Gastroenterology*. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02012.x

Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Berto, E., Luzi, C., & Andreoli, A. (1993). Development of the perceived stress questionnaire: A new tool for psychosomatic research. *Journal of Psychosomatic Research*. https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90120-5

Leyden, J. J., Marpels, R. R., & Kligman, A. M. (1974). Staphylococcus aureus in the lesions

of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x

Lianov, L. S., Barron, G. C., Fredrickson, B. L., Hashmi, S., Klemes, A., Krishnaswami, J., Lee, J., Le Pertel, N., Matthews, J. A., Millstein, R. A., Phillips, E. M., Sannidhi, D., De Vries, P. P., Wallace, A., & Winter, S. J. (2020). Positive psychology in health care: Defining key stakeholders and their roles. *Translational Behavioral Medicine*. https://doi.org/10.1093/tbm/ibz150

Liezmann, C., Klapp, B., & Peters, E. M. J. (2011). Stress, atopy and allergy: A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic persepective. *Dermato-Endocrinology*, *3*(1), 37–40. https://doi.org/10.4161/derm.3.1.14618

Litz, B. T., & Gray, M. J. (2002). Emotional numbing in posttraumatic stress disorder: Current and future research directions. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.01002.x

Lochman, J. E., Glenn, A. L., Powell, N. P., Boxmeyer, C. L., Bui, C., Kassing, F., Qu, L., Romerro, D. E., & Dishion, T. (2019). Group versus individual format of intervention for aggressive children: Moderators and predictors of outcomes through 4 years after intervention. *Development and Psychopathology*. https://doi.org/10.1017/S0954579419000968

López-Ruiz, V. R., Huete-Alcocer, N., Alfaro-Navarro, J. L., & Nevado-Peña, D. (2021). The relationship between happiness and quality of life: A model for Spanish society. *PLoS ONE*. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259528

Lopresti, A. L. (2020). The Effects of Psychological and Environmental Stress on Micronutrient Concentrations in the Body: A Review of the Evidence. In *Advances in Nutrition*. https://doi.org/10.1093/advances/nmz082

Løset, M., Brown, S. J., Saunes, M., & Hveem, K. (2019). Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. In *Dermatology*. https://doi.org/10.1159/000500402

Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2015). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handbook of Experimental Pharmacology*. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_9

Lugović-Mihić, L., Ljubešić, L., Mihić, J., Vuković-Cvetković, V., Troskot, N., & Šitum, M. (2013). Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases. In *Acta Clinica Croatica*.

Lugovic-Mihic, L., Meštrovic-Štefekov, J., Pondeljak, N., Dasovic, M., Tomljenovic-Veselski, M., & Cvitanovic, H. (2021). Psychological stress and atopic dermatitis severity following the covid-19 pandemic and an earthquake. *Psychiatria Danubina*. https://doi.org/10.24869/psyd.2021.393

Luschkova, D., Zeiser, K., Ludwig, A., & Traidl-Hoffmann, C. (2021). Atopic eczema is an environmental disease. *Allergologie Select*. https://doi.org/10.5414/alx02258e

Luttmann, W., Bratke, K., Küpper, M., & Myrtek, D. (2014). *Der Experimentator Immunologie* (4. Auflage). Springer Spektrum.

Maarouf, M., Hendricks, A. J., & Shi, V. Y. (2019). Bathing additives for atopic dermatitis-A systematic review. In *Dermatitis*. https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000459

Margolis, D. J., Gupta, J., Apter, A. J., Ganguly, T., Hoffstad, O., Papadopoulos, M., Rebbeck, T. R., & Mitra, N. (2014). Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.015

Mark, M. R., Domino, E. F., Han, S. S., Ortiz, A., Mathews, B. N., & Tait, S. K. (1983). Effect of parasympathetic denervation on acetylcholine levels in the rat parotid gland. Is there an extraneuronal pool of acetylcholine? *Life Sciences*. https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90024-3

Maroufizadeh, S., Omani-Samani, R., Almasi-Hashiani, A., Amini, P., & Sepidarkish, M. (2019). The reliability and validity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and PHQ-2 in patients with infertility. *Reproductive Health*. https://doi.org/10.1186/s12978-019-0802-x

Martius, P. (2002). Psychosomatische Aspekte des atopischen Ekzems. In *Atopisches Ekzem im Kindesalter (Neurodermitis)*. https://doi.org/10.1007/978-3-642-57538-9_13

Masi, G., & Brovedani, P. (2011). The hippocampus, neurotrophic factors and depression: Possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. https://doi.org/10.2165/11595900-000000000-00000

Matarese, M., Lommi, M., De Marinis, M. G., & Riegel, B. (2018). A Systematic Review and Integration of Concept Analyses of Self-Care and Related Concepts. *Journal of Nursing Scholarship*. https://doi.org/10.1111/jnu.12385

Matthews, T., Danese, A., Wertz, J., Odgers, C. L., Ambler, A., Moffitt, T. E., & Arseneault, L. (2016). Social isolation, loneliness and depression in young adulthood: a behavioural

genetic analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. https://doi.org/10.1007/s00127-016-1178-7

Medvedev, O. N., & Landhuis, C. E. (2018). Exploring constructs of well-being, happiness and quality of life. *PeerJ*. https://doi.org/10.7717/peerj.4903

Meesters, Y., & Gordijn, M. C. M. (2016). Seasonal affective disorder, winter type: Current insights and treatment options. In *Psychology Research and Behavior Management*. https://doi.org/10.2147/PRBM.S114906

Melin, L., Frederiksen, T., Noren, P., & Swebilius, B. G. (1986). Behavioural treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1986.tb06241.x

Meštrović-štefekov, J., Novak-Bilić, G., Kuna, M., Pap, N., & Lugović-Mihić, L. (2018). Psychological stress in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerologica Croatica*.

Meylan, P., Lang, C., Mermoud, S., Johannsen, A., Norrenberg, S., Hohl, D., Vial, Y., Prod'hom, G., Greub, G., Kypriotou, M., & Christen-Zaech, S. (2017). Skin Colonization by Staphylococcus aureus Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.834

Mikhael, N. W., Hamed, A. M., Mansour, A. I., & Abdelrahman, E. S. (2019). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with acne vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology*. https://doi.org/10.1111/jocd.12940

Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. In *Frontiers in Cellular Neuroscience*. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363

Mirhaghi, M., & Sarabian, S. (2016). Relationship between perceived stress and personality traits in emergency medical personnel. *Journal of Fundamentals of Mental Health*.

Mizawa, M., Yamaguchi, M., Ueda, C., Makino, T., & Shimizu, T. (2013). Stress evaluation in adult patients with atopic dermatitis using salivary cortisol. *BioMed Research International*. https://doi.org/10.1155/2013/138027

Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A. A., Penninx, B. W. J. H., & Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/mp.2013.105

Montero-Marin, J., Piva Demarzo, M. M., Pereira, J. P., Olea, M., & García-Campayo, J. (2014). Reassessment of the psychometric characteristics and factor structure of the “Perceived Stress Questionnaire” (PSQ): Analysis in a sample of dental students. *PLoS ONE*. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087071

Moore, K. W., De Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O’Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. In *Annual Review of Immunology*. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683

Moriya, C., Jinnin, M., Yamane, K., Maruo, K., Muchemwa, F. C., Igata, T., Makino, T., Fukushima, S., & Ihn, H. (2011). Expression of matrix metalloproteinase-13 is controlled by IL-13 via PI3K/Akt3 and PKC- in normal human dermal fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1038/jid.2010.361

Murer, M. G., Yan, Q., & Raisman-Vozari, R. (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. In *Progress in Neurobiology*. https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00014-9

Murínová, J., Hlaváčová, N., Chmelová, M., & Riečanský, I. (2017). The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: A systematic review. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00101

Nagaraja, Kanwar, A. J., Dhar, S., & Singh, S. (1996). Frequency and significance of minor clinical features in various age-related subgroups of atopic dermatitis in children. *Pediatric Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1996.tb01178.x

Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K. B., Chan, S. M., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., Villaruz, A. E., Cheung, G. Y. C., McGavin, M. J., Travers, J. B., Otto, M., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). Staphylococcus δ-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*. https://doi.org/10.1038/nature12655

Nerdinger, F. W., Blickle, G., & Schaper, N. (2014). Führung von Mitarbeitern: Arbeits- und Organisationspsychologie. *Arbeits- Und Organisationspsychologie*.

Neves Forte, W. C., Mayumi Sumita, J., Gianini Rodrigues, A., Liuson, D., & Tanaka, E. (2005). Rebound phenomenon to systemic corticosteroid in atopic dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*. https://doi.org/10.1016/S0301-0546(05)73248-1

Newnham, E. A., Harwood, K. E., & Page, A. C. (2007). Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric inpatients to the mental health subscales of the SF-36. *Journal of Affective Disorders*. https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.001

Norman, M., & Hearing, S. D. (2002). Glucocorticoid resistance - What is known? In *Current Opinion in Pharmacology*. https://doi.org/10.1016/S1471-4892(02)00232-1

Northover, C., Thapar, A., Langley, K., Fairchild, G., & van Goozen, S. H. M. (2016). Cortisol levels at baseline and under stress in adolescent males with attention-deficit hyperactivity disorder, with or without comorbid conduct disorder. *Psychiatry Research*. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.052

Noushad, S., Sajid, U., Ahmed, S., & Ansari, B. (2021). Assessment of Cortisol, Brain-Derived Neurotropic factor, C - reactive protein, Interleukin-6 levels and cognitive decline after trauma exposure. *Annals of Psychophysiology*. https://doi.org/10.29052/2412-3188.v8.i1.2021.6-14

O'Keeffe, M. K., & Baum, A. (1990). Conceptual and methodological issues in the study of chronic stress. *Stress Medicine*. https://doi.org/10.1002/smi.2460060206

O'Regan, G. M., Sandilands, A., McLean, W. H. I., & Irvine, A. D. (2008). Filaggrin in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.002

Oetjen, L. K., Mack, M. R., Feng, J., Whelan, T. M., Niu, H., Guo, C. J., Chen, S., Trier, A. M., Xu, A. Z., Tripathi, S. V., Luo, J., Gao, X., Yang, L., Hamilton, S. L., Wang, P. L., Brestoff, J. R., Council, M. L., Brasington, R., Schaffer, A., … Kim, B. S. (2017). Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006

Ograczyk, A., Malec, J., Miniszewska, J., & Zalewska-Janowska, A. (2012). Psychological aspects of atopic dermatitis and contact dermatitis: Stress coping strategies and stigmatization. *Postepy Dermatologii i Alergologii*.

Oh, S. H., Bae, B. G., Park, C. O., Noh, J. Y., Park, I. H., Wu, W. H., & Lee, K. H. (2010). Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*. https://doi.org/10.2340/00015555-0933

Oka, T. (2015). Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. In *Temperature*. https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1056907

Olsson Mägi, C.-A., Bjerg Bäcklund, A., Lødrup Carlsen, K., Almqvist, C., Carlsen, K.-H., Granum, B., Haugen, G., Hilde, K., Lødrup Carlsen, O. C., Jonassen, C. M., Rehbinder, E. M., Sjøborg, K. D., Skjerven, H., Staff, A. C., Vettukattil, R., Söderhäll, C., & Nordlund, B. (2020). Allergic disease and risk of stress in pregnant women: a PreventADALL study. *ERJ Open Research*. https://doi.org/10.1183/23120541.00175-

2020

Oranje, A. P., Glazenburg, E. J., Wolkerstorfer, A., & De Waard-Van Der Spek, F. B. (2007). Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: The SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. In *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x

Park, H., & Kim, K. (2016). Association of perceived stress with atopic dermatitis in adults: A population-based study in Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. https://doi.org/10.3390/ijerph13080760

Parmar, N. V., Abdula, M. A., Al Falasi, A., & Krishna, C. V. (2022). Long-term real-world experience of the side effects of dupilumab in 128 patients with atopic dermatitis and related conditions aged 6 years and above: Retrospective chart analysis from a single tertiary care center. *Dermatologic Therapy*. https://doi.org/10.1111/dth.15415

Pavlovic, S., Daniltchenko, M., Tobin, D. J., Hagen, E., Hunt, S. P., Klapp, B. F., Arck, P. C., & Peters, E. M. J. (2008). Further exploring the brain-skin connection: Stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701079

Penninx, B. W., Pine, D. S., Holmes, E. A., & Reif, A. (2021). Anxiety disorders. In *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7

Peters, E. M. J. (2016). Stressed skin? – a molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, *14*(3), 233–252. https://doi.org/10.1111/ddg.12957

Peters, E. M. J., Liezmann, C., Klapp, B. F., & Kruse, J. (2012). The neuroimmune connection interferes with tissue regeneration and chronic inflammatory disease in the skin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1262*(1), 118–126. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06647.x

Peters, E. M. J., & Michenko, A. (2014). *Mental Stress in Atopic Dermatitis – Neuronal Plasticity and the Cholinergic System Are Affected in Atopic Dermatitis and in Response to Acute Experimental Mental Stress in a Randomized Controlled Pilot Study*. *2*, 1–17. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113552

Petriashvili, M. (2021). Impact of Maternal Vitamin D Status on the Formation of Atopic Dermatitis in Young Children. *Global Pediatric Health*. https://doi.org/10.1177/2333794X211022916

Pickett, K., Loveman, E., Kalita, N., Frampton, G. K., & Jones, J. (2015). Educational interventions to improve quality of life in people with chronic inflammatory skin diseases: Systematic reviews of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*. https://doi.org/10.3310/hta19860

Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders*. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044

Pondeljak, N., & Lugović-Mihić, L. (2020). Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. In *Clinical Therapeutics*. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.008

Przybilla, B., Bamelis, M., Heykants, B., Reynaers, A., & Degreef, H. (1994). Atopic dermatitis: Triggering factors. In *Journal of the American Academy of Dermatology*. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70213-6

Raap, U., Goltz, C., Deneka, N., Bruder, M., Renz, H., Kapp, A., & Wedi, B. (2005). Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *115*(6), 1268–1275. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.007

Raap, U., Papakonstantinou, E., Metz, M., Lippert, U., & Schmelz, M. (2016). Update on the cutaneous neurobiology of pruritus. *Hautarzt*. https://doi.org/10.1007/s00105-016-3838-7

Rahmani, M., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2020). The Brain-Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation, Insomnia, and Depression. In *Neurochemical Research*. https://doi.org/10.1007/s11064-019-02914-1

Rajcani, J., Solarikova, P., Buzgoova, K., Brezina, I., & Jezova, D. (2019). Patients with atopy exhibit reduced cortisol awakening response but not cortisol concentrations during the rest of the day. *Immunologic Research*, *67*(2–3), 176–181. https://doi.org/10.1007/s12026-019-09076-w

Rauch, S. A. M., King, A. P., Abelson, J., Tuerk, P. W., Smith, E., Rothbaum, B. O., Clifton, E., Defever, A., & Liberzon, I. (2015). Biological and symptom changes in posttraumatic stress disorder treatment: A randomized clinical trial. *Depression and Anxiety*. https://doi.org/10.1002/da.22331

Reiger, M., Schwierzeck, V., & Traidl-Hoffmann, C. (2019). Atopic eczema and microbiome.

In *Hautarzt*. https://doi.org/10.1007/s00105-019-4424-6

Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Spanish Journal of Psychology*. https://doi.org/10.1017/S1138741600006004

Ribeiro Santiago, P. H., Nielsen, T., Smithers, L. G., Roberts, R., & Jamieson, L. (2020). Measuring stress in Australia: Validation of the perceived stress scale (PSS-14) in a national sample. *Health and Quality of Life Outcomes*. https://doi.org/10.1186/s12955-020-01343-x

Richard, A. A., & Shea, K. (2011). Delineation of Self-Care and Associated Concepts. *Journal of Nursing Scholarship*. https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2011.01404.x

Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gelmetti, C., Gieler, U., Lipozencic, J., Luger, T., Oranje, A. P., Schäfer, T., Schwennesen, T., Seidenari, S., Simon, D., Ständer, S., Stingl, G., Szalai, S., Szepietowski, J. C., Taïeb, A., … Darsow, U. (2012). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *26*(8), 1045–1060. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x

Ring, J., & Jakob, T. (2019). Management von Allergien — was macht es so besonders? *Allergo Journal*. https://doi.org/10.1007/s15007-019-1808-y

Rossberg, S., & Staab, D. (2016). Haut und Psyche: über die enge Verknüpfung zwischen Entzündung, Juckreiz und Psyche bei Neurodermitis. In *Allergologie*. https://doi.org/10.5414/ALX01901

Rustad, A. M., Nickles, M. A., Bilimoria, S. N., & Lio, P. A. (2022). The Role of Diet Modification in Atopic Dermatitis: Navigating the Complexity. In *American Journal of Clinical Dermatology*. https://doi.org/10.1007/s40257-021-00647-y

Sacotte, R., & Silverberg, J. I. (2018). Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.007

Saint-Mezard, P., Chavagnac, C., Bosset, S., Ionescu, M., Peyron, E., Kaiserlian, D., Nicolas, J.-F., & Bérard, F. (2003). Psychological Stress Exerts an Adjuvant Effect on Skin Dendritic Cell Functions In Vivo. *The Journal of Immunology*. https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.4073

Sanders, K. M., & Akiyama, T. (2018). The vicious cycle of itch and anxiety. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.009

Sanz-Carrillo, C., García-Campayo, J., Rubio, A., Santed, M. A., & Montoro, M. (2002). Validation of the Spanish version of the perceived stress questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00275-6

Saunders, S. P., Floudas, A., Moran, T., Byrne, C. M., Rooney, M. D., Fahy, C. M. R., Geoghegan, J. A., Iwakura, Y., Fallon, P. G., & Schwartz, C. (2020). Dysregulated skin barrier function in Tmem79 mutant mice promotes IL-17A-dependent spontaneous skin and lung inflammation. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1111/all.14488

Schliep, K. C., Mumford, S. L., Vladutiu, C. J., Ahrens, K. A., Perkins, N. J., Sjaarda, L. A., Kissell, K. A., Prasad, A., Wactawski-Wende, J., & Schisterman, E. F. (2015). Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*.

Schmid-Wendtner, M. H., & Korting, H. C. (2006). The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. In *Skin Pharmacology and Physiology*. https://doi.org/10.1159/000094670

Schmitt, J., Schäkel, K., Fölster-Holst, R., Bauer, A., Oertel, R., Augustin, M., Aberer, W., Luger, T., & Meurer, M. (2010). Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *British Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09561.x

Schonmann, Y., Mansfield, K. E., Hayes, J. F., Abuabara, K., Roberts, A., Smeeth, L., & Langan, S. M. (2020). Atopic Eczema in Adulthood and Risk of Depression and Anxiety: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.030

Schram, M. E., Spuls, P. I., Leeflang, M. M. G., Lindeboom, R., Bos, J. D., & Schmitt, J. (2012). EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x

Schreier, H. M. C., & Chen, E. (2017). Low-Grade Inflammation and Ambulatory Cortisol in Adolescents: Interaction between Interviewer-Rated Versus Self-Rated Acute Stress and Chronic Stress. *Psychosomatic Medicine*. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000377

Schuster, B., Ziehfreund, S., Albrecht, H., Spinner, C. D., Biedermann, T., Peifer, C., & Zink, A. (2020). Happiness in dermatology: a holistic evaluation of the mental burden of skin

diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. https://doi.org/10.1111/jdv.16146

Schut, C., Magerl, M., Hawro, T., Kupfer, J., Rose, M., Gieler, U., Maurer, M., & Peters, E. M. J. (2020). Disease activity and stress are linked in a subpopulation of chronic spontaneous urticaria patients. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1111/all.14015

Schut, C., Weik, U., Tews, N., Gieler, U., Deinzer, R., & Kupfer, J. (2013). Psychophysiological Effects of Stress Management in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *Acta Dermato Venereologica*, *93*(1), 57–61. https://doi.org/10.2340/00015555-1415

Searle, A., & Bennett, P. (2001). Psychological factors and inflammatory bowel disease: A review of a decade of literature. *Psychology, Health and Medicine*. https://doi.org/10.1080/13548500120035382

Seegräber, M., Srour, J., Walter, A., Knop, M., & Wollenberg, A. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *11*(5), 467–474. https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642

Seiffert, K., Hilbert, E., Schaechinger, H., Zouboulis, C. C., & Deter, H. C. (2005). Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis. *Dermatology*. https://doi.org/10.1159/000084752

Shamji, M. H., Valenta, R., Jardetzky, T., Verhasselt, V., Durham, S. R., Würtzen, P. A., & van Neerven, R. J. J. (2021). The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1111/all.14908

Shechtman, Z., & Kiezel, A. (2016). Why do people prefer individual therapy over group therapy? *International Journal of Group Psychotherapy*. https://doi.org/10.1080/00207284.2016.1180042

Sheynin, J., Shind, C., Radell, M., Ebanks-Williams, Y., Gilbertson, M. W., Beck, K. D., & Myers, C. E. (2017). Greater avoidance behavior in individuals with posttraumatic stress disorder symptoms. *Stress*. https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1309523

Shirley, M. (2017). Dupilumab: First Global Approval. *Drugs*. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0768-3

Shomyseh, S., Zenewicz, L., Masahito, K., & Flavell, R. (2010). Anti- and Pro-inflammatory

Roles of TGF-β, IL-10, and IL-22 In Immunity and Autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol*.

Silverberg, J. I., Garg, N. K., Paller, A. S., Fishbein, A. B., & Zee, P. C. (2015). Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: A US population-based study. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1038/jid.2014.325

Silverberg, J. I., Gelfand, J. M., Margolis, D. J., Boguniewicz, M., Fonacier, L., Grayson, M. H., Ong, P. Y., Chiesa Fuxench, Z. C., & Simpson, E. L. (2019). Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *British Journal of Dermatology*, *181*(3), 554–565. https://doi.org/10.1111/bjd.17683

Silverberg, J. I., Hanifin, J., & Simpson, E. L. (2013). Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*. https://doi.org/10.1038/jid.2013.19

Silverberg, J. I., Soong, W., Lockshin, B., Gadkari, A., Chen, Z., & Bansal, A. (2020). Dupilumab Improves Symptoms of Anxiety and Depression in Adults and Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of Three Phase 3 Trials (LIBERTY AD SOLO 1 and 2 and ADOL). *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. https://doi.org/10.25251/skin.4.supp.47

Silverberg, N. B. (2017). Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.007

Silvestre Salvador, J. F., Romero-Pérez, D., & Encabo-Durán, B. (2017). Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. In *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.18176/jiaci.0138

Simpson, E., Eckert, L., Gadkari, A., Mallya, U. G., Yang, M., Nelson, L., Brown, M., Reaney, M., Mahajan, P., Guillemin, I., Boguniewicz, M., & Pariser, D. (2019). Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatology*. https://doi.org/10.1186/s12895-019-0095-3

Šitum, M., Kolić, M., & Buljan, M. (2016). Psychodermatology. *Acta Medica Croatica*. https://doi.org/10.5005/jp/books/12517_17

Smirnova, J., von Kobyletzki, L. B., Lindberg, M., Svensson, Langan, S. M., & Montgomery, S. (2019). Atopic dermatitis, educational attainment and psychological functioning: a national cohort study. *British Journal of Dermatology*, *180*(3), 559–564. https://doi.org/10.1111/bjd.17330

Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R. M. (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*. https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-03-01768.1995

Sorrells, S. F., Caso, J. R., Munhoz, C. D., & Sapolsky, R. M. (2009). The Stressed CNS: When Glucocorticoids Aggravate Inflammation. In *Neuron*. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.032

Spielman, S., LeBovidge, J., Timmons, K., & Schneider, L. (2015). A Review of Multidisciplinary Interventions in Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Medicine*, *4*(5), 1156–1170. https://doi.org/10.3390/jcm4051156

Squyres, W. D. (1981). Patient education: An inquiry into the state of the art. *Möbius: A Journal for Continuing Education Professionals in Health Sciences*. https://doi.org/10.1002/chp.4760010312

Staab, D., Diepgen, T. L., Fartasch, M., Kupfer, J., Lob-Corzilius, T., Ring, J., Scheewe, S., Scheidt, R., Schmid-Ott, G., Schnopp, C., Szczepanski, R., Werfel, T., Wittenmeier, M., Wahn, U., & Gieler, U. (2006). Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: Multicentre, randomised controlled trial. *British Medical Journal*. https://doi.org/10.1136/bmj.332.7547.933

Stalder, J. F., Bernier, C., Ball, A., De Raeve, L., Gieler, U., Deleuran, M., Marcoux, D., Eichenfield, L. F., Lio, P., Lewis-Jones, S., Gelmetti, C., Takaoka, R., Chiaverini, C., Misery, L., & Barbarot, S. (2013). Therapeutic patient education in atopic dermatitis: Worldwide experiences. *Pediatric Dermatology*. https://doi.org/10.1111/pde.12024

Standen, L., & Garip, G. (2022). The influence of self-management, anxiety and depression on chronic eczema-related quality of life. *Skin Health and Disease*. https://doi.org/10.1002/ski2.106

Staumont-Sallé, D., Taieb, C., Merhand, S., & Shourick, J. (2021). The Atopic Dermatitis Control Tool: A High-Performance Tool for Optimal Support. *Acta Dermato-Venereologica*. https://doi.org/10.2340/actadv.v101.750

Steinhoff, M., Suárez, A., Feramisco, J., & Koo, J. (2012). Psychoneuroimmunology of Psychological Stress and Atopic Dermatitis: Pathophysiologic and Therapeutic Updates. *Acta Dermato Venereologica*, *92*(1), 7–15. https://doi.org/10.2340/00015555-1188

Stephan, M., Jaeger, B., Lamprecht, F., Kapp, A., Werfel, T., & Schmid-Ott, G. (2004).

Alterations of stress-induced expression of membrane molecules and intracellular cytokine levels in patients with atopic dermatitis depend on serum IgE levels [3]. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.041

Stewart, T. J., Schut, C., Whitfeld, M., & Yosipovitch, G. (2018). Cross-sectional study of psychological stress and skin symptoms in Australian university students. In *Australasian Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/ajd.12640

Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1998). Testinformation - Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). *Diagnostica*.

Strehl, C., Ehlers, L., Gaber, T., & Buttgereit, F. (2019). Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. In *Frontiers in immunology*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01744

Su, Y., Qin, C., Begum, N., Ashraf, M., & Zhang, L. (2020). Acetylcholine ameliorates the adverse effects of cadmium stress through mediating growth, photosynthetic activity and subcellular distribution of cadmium in tobacco (Nicotiana benthamiana). *Ecotoxicology and Environmental Safety*. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110671

Suárez-Fariñas, M., N Dhingra, B., Gittler, J., Shemer, A., Cardinale, I., Strong, C. de G., Krueger, J., & Guttman-Yassky, E. (2014). Intrinsic atopic dermatitis (AD) shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared to extrinsic AD. *J Allergy Clin Immunol*.

Sung, M., Sung, S. E., Kang, K. K., Choi, J. H., Lee, S., Kim, K., Lim, J. H., Lee, G. W., Rim, H. D., Kim, B. S., Won, S., Kim, K., Jang, S., Seo, M. S., & Woo, J. (2021). Serum-derived neuronal exosomal mirnas as biomarkers of acute severe stress. *International Journal of Molecular Sciences*. https://doi.org/10.3390/ijms22189960

Suto, H., Matsuda, H., Mitsuishi, K., Hira, K., Uchida, T., Unno, T., Ogawa, H., & Ra, C. (1999). NC/Nga mice: A mouse model for atopic dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology*. https://doi.org/10.1159/000053599

Syed, A. K., Reed, T. J., Clark, K. L., Boles, B. R., & Kahlenberg, J. M. (2015). Staphlyococcus aureus phenol-soluble modulins stimulate the release of proinflammatory cytokines from keratinocytes and are required for induction of skin inflammation. *Infection and Immunity*. https://doi.org/10.1128/IAI.00401-15

Tan, S. Y., & Yip, A. (2018). Hans Selye (1907-1982): Founder of the stress theory. In *Singapore Medical Journal*. https://doi.org/10.11622/smedj.2018043

Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. In *Brain Research Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007

Thau, L., Gandhi, J., & Sharma, S. (2021). Physiology, Cortisol. *StatPearls*.

Thijs, J. L., Knipping, K., Bruijnzeel-Koomen, C. A. F., Garssen, J., De Bruin-Weller, M. S., & Hijnen, D. J. (2016). Immunoglobulin free light chains in adult atopic dermatitis patients do not correlate with disease severity. *Clinical and Translational Allergy*. https://doi.org/10.1186/s13601-016-0132-9

Thyssen, J. P., Vestergaard, C., Deleuran, M., de Bruin-Weller, M. S., Bieber, T., Taieb, A., Seneschal, J., Cork, M. J., Paul, C., Flohr, C., Weidinger, S., Trzeciak, M., Werfel, T., Heratizadeh, A., Barbarot, S., Darsow, U., Simon, D., Torrelo, A., Chernyshov, P. V., … Wollenberg, A. (2020). European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD): treatment targets and treatable traits in atopic dermatitis. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. https://doi.org/10.1111/jdv.16716

Tokura, Y. (2010). Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. In *Journal of Dermatological Science*. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.02.008

Tokura, Y. (2017). Extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. In *Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century*. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5541-6_15

Tokura, Y., & Hayano, S. (2022). Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. In *Allergology International*. https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003

Totsuka, A., Omori-Miyake, M., Kawashima, M., Yagi, J., & Tsunemi, Y. (2017). Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: Possible downregulation by interleukin-4 and interleukin-13 in atopic dermatitis. *European Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1684/ejd.2017.2985

Traidl, S., Lang, C., Schmid-Grendelmeier, P., Werfel, T., & Heratizadeh, A. (2022). Comprehensive Approach: Current Status on Patient Education in Atopic Dermatitis and Other Allergic Diseases. *Handbook of Experimental Pharmacology*. https://doi.org/10.1007/164_2021_488

Trzeciak, M., Sakowicz-Burkiewicz, M., Wesserling, M., Dobaczewska, D., Glen, J., Nowicki, R., & Pawelczyk, T. (2017). Expression of cornified envelope proteins in skin and its relationship with atopic dermatitis phenotype. *Acta Dermato-Venereologica*. https://doi.org/10.2340/00015555-2482

Tupker, R. A., De Monchy, J. G. R., Coenraads, P. J., Homan, A., & Van Der Meer, J. B. (1996). Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70259-2

Turner, A. I., Smyth, N., Hall, S. J., Torres, S. J., Hussein, M., Jayasinghe, S. U., Ball, K., & Clow, A. J. (2020). Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence. In *Psychoneuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104599

Vakharia, P. P., & Silverberg, J. I. (2019). Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. In *American Journal of Clinical Dermatology*. https://doi.org/10.1007/s40257-019-00453-7

Vollrath, M. (2001). Personality and stress. *Scandinavian Journal of Psychology*. https://doi.org/10.1111/1467-9450.00245

Waldman, A. R., Ahluwalia, J., Udkoff, J., Borok, J. F., & Eichenfield, L. F. (2018). Atopic dermatitis. *Pediatrics in Review*. https://doi.org/10.1542/pir.2016-0169

Walvekar, S. S., Ambekar, J. G., & Devaranavadagi, B. B. (2015). Study on serum cortisol and perceived stress scale in the police constables. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12015.5576

Washburn, M. F., & Cannon, W. B. (1917). Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage. *The Journal of Philosophy, Psychology and Scientific Methods*. https://doi.org/10.2307/2013624

Weidinger, S., Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A. D. (2018). Atopic dermatitis. In *Nature Reviews Disease Primers*. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z

Weidinger, S., & Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X

Weiland, S. K., Hüsing, A., Strachan, D. P., Rzehak, P., & Pearce, N. (2004). Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occupational and Environmental Medicine*. https://doi.org/10.1136/oem.2002.006809

Weisshaar, E., Diepgen, T. L., Bruckner, T., Fartasch, M., Kupfer, J., Lobcorzilius, T., Ring, J., Scheewe, S., Scheidt, R., Schmid-Ott, G., Schnopp, C., Staab, D., Szczepanski, R., Werfel, T., Wittenmeier, M., Wahn, U., & Gieler, U. (2008). Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): Correlations with quality of life,

coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Dermato-Venereologica*, *88*(3), 234–239. https://doi.org/10.2340/00015555-0432

Werfel, T. (2009). The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, *129*(8), 1878–1891. https://doi.org/10.1038/jid.2009.71

Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Gieler, U., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roecken, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., … Worm, M. (2016). S2k-Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis) - Kurzversion. *Allergo Journal*, *25*(3), 36–49. https://doi.org/10.1007/s40629-016-0104-6

Wessler, I., Kirkpatrick, C. J., & Racké, K. (1998). Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: Expression and function in humans. In *Pharmacology and Therapeutics*. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(97)00085-5

White, A., Horne, D. J. D. L., & Varigos, G. A. (1990). PSYCHOLOGICAL PROFILE OF THE ATOPIC ECZEMA PATIENT. *Australasian Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1990.tb00643.x

Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D., Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J. L., & Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6

Wiemers, U. S., Schoofs, D., & Wolf, O. T. (2013). A friendly version of the Trier Social Stress Test does not activate the HPA axis in healthy men and women. *Stress*. https://doi.org/10.3109/10253890.2012.714427

Wollenberg, A., Thomsen, S. F., Lacour, J. P., Jaumont, X., & Lazarewicz, S. (2021). Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. In *World Allergy Organization Journal*. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519

World Health Organisation. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. *World Health Organization*.

Worm, M., Francuzik, W., Kraft, M., & Alexiou, A. (2020). Moderne Therapie der atopischen Dermatitis: Biologika und kleinmolekulare Medikamente. In *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/ddg.14175_g

Wright, R. J., Finn, P., Contreras, J. P., Cohen, S., Wright, R. O., Staudenmayer, J., Wand, M., Perkins, D., Weiss, S. T., & Gold, D. R. (2004). Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.032

Xerfan, E. M. S., Tomimori, J., Andersen, M. L., Tufik, S., & Facina, A. S. (2020). Sleep disturbance and atopic dermatitis: A bidirectional relationship? *Medical Hypotheses*. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109637

Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: A review. In *EXCLI Journal*. https://doi.org/10.17179/excli2017-480

Yosipovitch, G., Berger, T., & Fassett, M. S. (2020). Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. In *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. https://doi.org/10.1111/jdv.15973

Zhang, F. F., Peng, W., Sweeney, J. A., Jia, Z. Y., & Gong, Q. Y. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. In *CNS Neuroscience and Therapeutics*. https://doi.org/10.1111/cns.12835

Zhou, Y. G., Shang, Z. L., Zhang, F., Wu, L. L., Sun, L. N., Jia, Y. P., Yu, H. B., & Liu, W. Z. (2021). PTSD: Past, present and future implications for China. In *Chinese Journal of Traumatology - English Edition*. https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.04.011

Zollner, T. M., Wichelhaus, T. A., Hartung, A., Von Mallinckrodt, C., Wagner, T. O. F., Brade, V., & Kaufmann, R. (2000). Colonization with superantigen-producing Staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy*. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00848.x

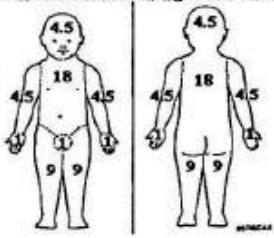
11 Anhang

Verwendete Fragebögen

Bestimmung des SCORAD-Index (die grau unterlegten Felder müssen nicht ausgefüllt werden)

A: Ausmaß der Hautläsion

Ermittlung (9er Regel): % je Körperteil angeben wobei das ganze Körperteil = 100% gewertet wird. Bitte nur Hautareale angeben die entzündet sind, nicht solche, die lediglich trocken sind.



Kopf	_____	(1-9)
Linker Arm	_____	(1-9)
Rechter Arm	_____	(1-9)
Linkes Bein	_____	(1-9)
Rechtes Bein	_____	(1-9)
Rumpf-Vorderseite	_____	(1-18)
Rumpf-Rückseite	_____	(1-18)
Hände und Genitalbereich	_____	(1-5)
Summe	_____	

B: Intensität einzelner Symptome (1-3)

Rötung - **Erythem**	_____
Schwellung oder rauhe Haut – **Ödem- / Papelbildung**	_____
Nässen / **Krusten**	_____
Kratzer - **Excoriationen**	_____
Verdickung der Haut und Verlust des Hautreliefs - **Lichenifikation**	_____
Hauttrockenheit der nicht-erkrankten Haut (nur in nichtläsionalen Arealen einschätzen)	_____
Summe	_____

Score	
0 =	nicht vorhanden
1 =	gering
2 =	mäßig
3 =	stark

C: Subjektive Symptome (0-10, durchschnittlicher Wert in den letzten Drei Tagen)

Juckreiz (= kein Juckreiz, 10 = schlimmster Juckreiz)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Schlaflosigkeit (0 = keine Schlaflosigkeit, 10 = schlimmste Schlaflosigkeit)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Summe _____

SCORAD: A / 7 _____ + B / 2 _____ + C _____ = SCORAD _____

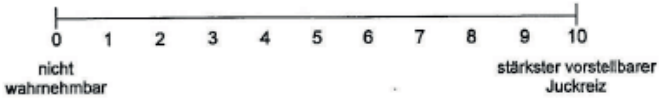
\+ _____ + _____ = _____

Umschlag der Hautfarbe durch Kratzen - Dermographismus O rot O weiß

VAS

Bei der folgenden Frage sollen Sie bitte einschätzen, wie sehr Sie in den letzten drei Tagen Juckreiz empfunden haben.

Wenn Sie kaum Juckreiz empfunden haben machen Sie weiter links auf der Linie ein Kreuz. Wenn Sie stark Juckreiz empfunden haben, machen Sie weiter rechts auf der Linie ein Kreuz.



PERCEIVED STRESS SCALE - 10

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihren Gedanken und Gefühlen während des letzten Monats. Bitte geben Sie für jede Frage an, wie oft sie in entsprechender Art und Weise gedacht oder gefühlt haben.

		nie	Fast nie	Manchmal	Ziemlich oft	sehr oft
1	Wie oft waren Sie im letzten Monat aufgewühlt, weil etwas unerwartet passiert ist?	1	2	3	4	5
2	Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, nicht in der Lage zu sein, die wichtigen Dinge in Ihrem Leben kontrollieren zu können?	1	2	3	4	5
3	Wie oft haben sie sich im letzten Monat nervös und gestresst gefühlt?	1	2	3	4	5
4	Wie oft waren Sie im letzten Monat zuversichtlich, dass Sie fähig sind, ihre persönlichen Probleme zu bewältigen?	1	2	3	4	5
5	Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich die Dinge zu Ihren Gunsten entwickeln?	1	2	3	4	5
6	Wie oft hatten Sie im letzten Monat den Eindruck, nicht all Ihren anstehenden Aufgaben gewachsen zu sein?	1	2	3	4	5
7	Wie oft waren Sie im letzten Monat in der Lage, ärgerliche Situationen in Ihrem Leben zu beeinflussen?	1	2	3	4	5
8	Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, alles im Griff zu haben?	1	2	3	4	5
9	Wie oft haben Sie sich im letzten Monat über Dinge geärgert, über die Sie keine Kontrolle hatten?	1	2	3	4	5
10	Wie oft hatten Sie im letzten Monat das Gefühl, dass sich so viele Schwierigkeiten angehäuft haben, dass Sie diese nicht überwinden konnten?	1	2	3	4	5

Skala Hilflosigkeit (H): Summe der Items 1, 2, 3, 6, 9, 10; Skala Selbstwirksamkeit (S): Summe der Items 4, 5, 7, 8. Für die Berechnung des Gesamtscores müssen die Items 4, 5, 7 und 8 der Selbstwirksamkeitsskala invertiert werden. Der Gesamtscore berechnet sich aus der Summe der Items der Hilflosigkeitsskala und der Summe der invertierten Items der Selbstwirksamkeitsskala. Höhere Werte deuten auf ein erhöhtes Stresslevel hin.

PSQ-30

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen. Bitte lesen Sie jede durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie häufig die Feststellung auf Ihr Leben **in den letzten 4 Wochen** zutrifft. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung das Feld unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange. Bitte lassen Sie keine Frage aus. Wenn etwas nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte das linke Kästchen an.

	fast nie	manch-mal	häufig	meistens
1) Sie fühlen sich ausgeruht.	1	2	3	4
2) Sie haben das Gefühl, dass zu viele Forderungen an Sie gestellt werden.	1	2	3	4
3) Sie sind gereizt oder grantig.	1	2	3	4
4) Sie haben zuviel zu tun.	1	2	3	4
5) Sie fühlen sich einsam oder isoliert.	1	2	3	4
6) Sie befinden sich in Konfliktsituationen.	1	2	3	4
7) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, die Sie wirklich mögen.	1	2	3	4
8) Sie fühlen sich müde.	1	2	3	4
9) Sie fürchten, Ihre Ziele nicht erreichen zu können.	1	2	3	4
10) Sie fühlen sich ruhig.	1	2	3	4
11) Sie müssen zu viele Entscheidungen treffen.	1	2	3	4
12) Sie fühlen sich frustriert.	1	2	3	4
13) Sie sind voller Energie.	1	2	3	4
14) Sie fühlen sich angespannt.	1	2	3	4
15) Ihre Probleme scheinen sich aufzutürmen.	1	2	3	4
16) Sie fühlen sich gehetzt.	1	2	3	4
17) Sie fühlen sich sicher und geschützt.	1	2	3	4
18) Sie haben viele Sorgen.	1	2	3	4
19) Sie fühlen sich von anderen unter Druck gesetzt.	1	2	3	4
20) Sie fühlen sich entmutigt.	1	2	3	4
21) Sie haben Spaß.	1	2	3	4
22) Sie haben Angst vor der Zukunft.	1	2	3	4
23) Sie haben das Gefühl, Dinge zu tun, weil Sie sie tun müssen und nicht weil Sie sie tun wollen.	1	2	3	4
24) Sie fühlen sich kritisiert oder bewertet	1	2	3	4
25) Sie sind leichten Herzens.	1	2	3	4
26) Sie fühlen sich mental erschöpft.	1	2	3	4
27) Sie haben Probleme, sich zu entspannen.	1	2	3	4
28) Sie fühlen sich mit Verantwortung überladen.	1	2	3	4
29) Sie haben genug Zeit für sich.	1	2	3	4
30) Sie fühlen sich unter Termindruck.	1	2	3	4

In diesen Fragen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Bitte beantworten Sie wieder jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Feld ankreuzen, das am besten auf Sie zutrifft.

		ausgezeichnet	sehr gut	gut	weniger gut	schlecht
1)	Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?		ja, stark eingeschränkt	ja, etwas eingeschränkt	nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2)	mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3)	mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer ***körperlichen*** Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

		ja	nein
4)	Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
5)	Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	1	2

Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund ***seelischer Probleme*** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

		ja	nein
6)	Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
7)	Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	1	2

		überhaupt nicht	ein bisschen	mäßig	ziemlich	sehr
8)	Inwieweit haben Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist.

Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche..		immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
9)	... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10)	... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11)	... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

		immer	meistens	manchmal	selten	nie
12)	Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Wie stark fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 4 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?

		nicht 0	wenig 1	stark 2
a.	Sorgen über Ihre Gesundheit	☐	☐	☐
b.	Sorgen über Ihr Gewicht oder Ihr Aussehen	☐	☐	☐
c.	Wenig oder kein sexuelles Verlangen oder Vergnügen beim Geschlechtsverkehr	☐	☐	☐
d.	Schwierigkeiten mit dem Ehepartner, Lebensgefährten, Freundin/Freund	☐	☐	☐
e.	Belastung durch die Versorgung von Kindern, Eltern oder anderen Familienangehörigen	☐	☐	☐
f.	Stress bei der Arbeit oder in der Schule	☐	☐	☐
g.	Finanzielle Probleme oder Sorgen	☐	☐	☐
h.	Niemanden zu haben, mit dem man Probleme besprechen kann	☐	☐	☐
i.	Etwas Schlimmes, das vor kurzem passiert ist	☐	☐	☐
j.	Gedanken an schreckliche Ereignisse von früher oder Träume darüber – z. B. die Zerstörung des eigenen Heimes, ein schwerer Unfall, körperliche Gewalt oder eine sexuelle Handlung unter Zwang	☐	☐	☐

Darstellung der Veränderung der biologischen Parameter durch die Schulungsteilnahme

(Daten wurden bereits im Rahmen der Doktorarbeit von Herm Dr. Scherwin Zanjani 2021 veröffentlicht. Die Daten wurden gemeinsam mit der Autorin dieser Arbeit erhoben. Die Erlaubnis zur Nutzung der Graphen an dieser Stelle wurde eingeholt.)

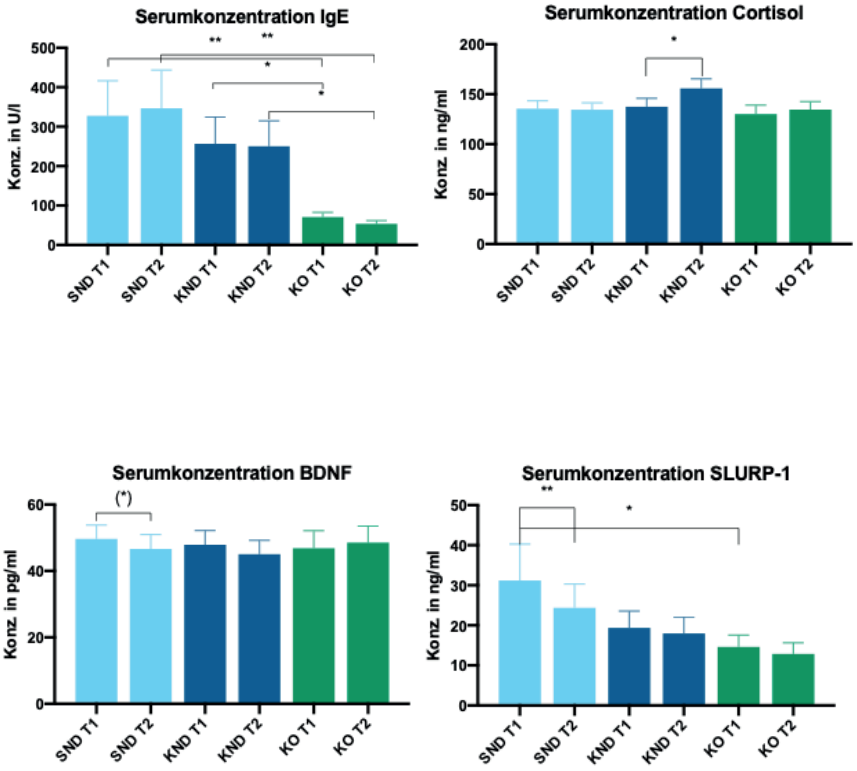


*Abbildung Anhang: Mittelwerte (SEM) der neuroendokrinen Parameter IgE, Cortisol, BDNF, SLURP-1 in den Gruppen SND, KND, KO. Statistischer Test: Confounder-kontrollierte (Alter und Schulabschluss wurden als potenzielle Confounder berücksichtigt) gemischte Modelle mit den einzelnen Biomarkern als abhängige Variable, n=101 (SND=34, KND=33, KO=34). Hochsignifikante Unterschiede sind mit ** gekennzeichnet (p<0,01), signifikante mit * (p<0,05) und Trends (0,1>p<0,05) mit (*) markiert.*

12 Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Langgöns, den 27.07.23 Sanaz Zanjani

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zu allererst meiner Betreuerin und Doktormutter Frau Prof. Dr. Eva Peters für die Überlassung des hochinteressanten Themas und für die stetige Unterstützung. Deine geduldige und motivierende Betreuung führte maßgeblich zu der Vollendung dieser Promotionsarbeit.

Ein großes Dankeschön an das psychoneuroimmunologische Labor und besonders an dich Susanne Tumala. Deine liebenswerte und unterstützende Art hat mich immer mit Wärme erfüllt.

Ich danke meiner guten Freundin Dr. Theresa Pauly dafür, dass sie seit 20 Jahren an meiner Seite ist und mir immer ein Vorbild war. Du hast ein Herz aus Gold. Danke für deinen Einsatz.

Besonders bedanke ich mich bei meiner gesamten Familie, die mir schon immer zur Seite standen. Ihr seid die Heimat meines Herzens.

Meinen Eltern danke ich für alles Bisherige und noch Kommende. Ihr seid die vollkommenste und reinste Form der Liebe.

Meinem Bruder und Promotionspartner Scherwin danke ich für seine wertvolle Unterstützung. Geschwister sind ein Stück Kindheit, die immer bleibt. Das Band zwischen ihnen reißt niemals ab. Danke, dass du mich dieses Band täglich spüren lässt.

Danke kleine Neschi für deinen liebenswerten und immer aufbauenden Charakter.

Zuletzt bedanke ich mich bei dir Simon für deine immerwährende Geduld mit mir. Mi corazón es perfecto porque tú estás dentro de él.

14 Lebenslauf

Der Inhalt wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978 3 8359 7140 0

Photo cover: © Blueastro @ iStockPhoto.com