Studie zum Einfluss von psychosozialem Stress auf psychoimmunologische Parameter bei Patienten mit Psoriasis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von **Heiko Klein**
aus **Biebertal**

Gießen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychosomatische Medizin,
Abteilung Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie
Leiter: Prof. Dr. Ch. Reimer
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. U. Gieler

Gutachter: Prof. Dr. W.-B. Schill

Tag der Disputation: 08.09.2003

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

Studie zum Einfluss von psychosozialem Stress auf psychoimmunologische Parameter bei Patienten mit Psoriasis

1. EINLEITUNG 1

2. PSORIASIS IN DER AKTUELLEN LITERATUR 3

2.1. Krankheitsbild der Psoriasis 3
2.1.1. Definition 3
2.1.2. Epidemiologie 3
2.1.2.1. Häufigkeit und Verteilung 3
2.1.2.2. Disposition und Vererbung 4
2.1.2.2.1. Vererbungsmodus 4
2.1.2.2.2. Assoziation mit HLA-Komplexen 4
2.1.2.2.3. Unterscheidung der Verlaufsformen nach Manifestationsalter und HLA-Muster 5
2.1.2.2.4. Darstellung der Entwicklungsstufen 5
2.1.2.3. Provokationsfaktoren 6
2.1.2.3.1. Endogene Faktoren 6
2.1.2.3.1.1. Infektionskrankheiten 6
2.1.2.3.1.2. Pharmakologisch-medikamentöse Faktoren 6
2.1.2.3.1.3. Metabolische Einflüsse 6
2.1.2.3.1.4. Gravidität 7
2.1.2.3.1.5. Psychische Einflussfaktoren 7
2.1.2.3.2. Exogene Faktoren 7
2.1.2.3.2.1. Mechanisch-physikalische Faktoren 7
2.1.2.3.2.2. Entzündliche Dermatosen 8
2.1.2.3.2.3. Chemische Einflüsse 8
2.1.3. Pathogenese und Ätiologie 9
2.1.3.1. Überblick 9
2.1.3.2. Histopathogenetische Beobachtungen 9
2.1.3.2.1. Veränderungen der Epidermis 9
2.1.3.2.2. Reaktion der Kapillaren 10
2.1.3.3. Humoral-immunologische Befunde 10
2.1.3.3.1. Bedeutung der Interleukine 14
2.1.3.3.2. ICAM und TNF 15
2.1.3.3.3. Die Rolle der Neuropeptide 15
2.1.3.3.4. Tryptase 18
2.1.3.3.5. Autoimmunphänomene 19
2.1.4. Klinik 19
2.1.4.1. Erscheinungsbild 19
2.1.4.2. Prädilektionsstellen 20
2.1.4.3. Morphologische Unterscheidungsmerkmale der Eruptionen 20
2.1.4.3.1. Unterscheidung nach Größe bzw. Befundausdehnung 20
2.1.4.3.2. Unterscheidung nach Konfiguration 21

2.1.4.3.3. Lokalisationen 21
2.1.4.4. Symptome und Krankheitsverlauf 23
2.1.5. Diagnostik 24
2.1.5.1. Klinischer Befund 24
2.1.5.2. Typische Psoriasisphänomene 24
2.1.5.3. Histologie 25
2.1.6. Therapie 26
2.1.7. Komplikationen 28
2.1.7.1. Psoriasis pustulosa 28
2.1.7.2. Psoriatische Erythrodermie 28
2.1.7.3. Psoriasis arthropathica 29
2.1.8. Prognose 29

2.2. Psychologische Aspekte 31
2.2.1. Persönlichkeitsmerkmale der Patienten mit Psoriasis 31
2.2.2. Die Bedeutung psychischer Belastungen als Einflussfaktoren der Erkrankung 32
2.2.3. Psychologische Auswirkungen der Erkrankung 34

2.3. Immunologische und neuroendokrine Auswirkungen von Stress bei Psoriatikern und Gesunden 36
2.3.1. Die allgemeine Stressreaktion im Überblick 36
2.3.2. Psychoimmunologische Aspekte bei Gesunden und Psoriatikern 37
2.3.2.1. Lymphozyten und Interleukine 37
2.3.2.2. Der Interleukin-2-Rezeptor 38
2.3.2.3. Immunglobulin E 39
2.3.2.4. Differentialblutbild 40
2.3.2.5. ICAM-3 41
2.3.3. Psychoendokrinologische Aspekte bei Gesunden und Psoriatikern 42
2.3.4. Veränderungen kardiovasculärer und metabolischer Parameter in Stresssituationen 44
2.3.5. Neurophysiologische Beobachtungen in Stresssituationen 44

2.4. Zusammenfassende Darstellung des aktuellen Kenntnisstandes der Psoriasis 46

3. ENTWICKLUNG DER FRAGESTELLUNG 51

4. MATERIAL UND METHODEN 53

4.1. Beschreibung der Untersuchungsgruppe 53

4.2. Versuchsaufbau 54
4.2.1. Ablauf 54
4.2.2. Trier Social Stress Test (TSST) 55

4.3. Fragebögen zur Datenerhebung 58
4.3.1. Sozial- und Krankheitsanamnese 58

4.3.2. Begleitbogen zu den Speichelproben ... 58
4.3.3. Erlanger Atopie-Fragebogen ... 59
4.3.4. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ... 60
4.3.5. Fragebogen zum Kohärenzgefühl (Sense of Coherence, SOC) ... 61
4.3.6. Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme (IIP-C) ... 61
4.3.7. Toronto Alexithymie Skala (TAS-26) ... 62
4.3.8. Marburger Hautfragebogen (MHF) ... 62
4.3.9. Verlaufsbogen ... 63

4.4. Probengewinnung ... 64
4.4.1. Speichelproben zu unterschiedlichen Messzeitpunkten ... 64
4.4.2. Blutproben zu unterschiedlichen Messzeitpunkten ... 64

4.5. Diagnostische Verfahren ... 66
4.5.1 Messung von Herzfrequenz und Blutdruck zu unterschiedlichen Zeitpunkten ... 66

4.6. Laboranalyse und Verfahren ... 67
4.6.1. Cortisol aus Speichelproben ... 67
4.6.2. IgE aus Serum ... 68
4.6.3. s-ICAM-3 aus Serum ... 68
4.6.4. s-IL-2-Rezeptor aus Serum ... 70
4.6.5. Tryptase aus Serum ... 72
4.6.6. Differentialblutbild ... 72

4.7. Statistische Auswertung ... 74
4.7.1. Allgemeine statistische Verfahren ... 74

5. ERGEBNISSE ... 75

5.1. Ergebnisse vor Beginn des Stressexperimentes (TSST) ... 75
5.1.1. Sozial- und Krankheitsanamnese ... 75
5.1.1.1. Alter und Geschlecht ... 75
5.1.1.2. Sozialanamnese ... 76
5.1.1.3. Konsumverhalten ... 78
5.1.1.4. Therapie ... 79
5.1.1.4.1. Bisherige Behandlung ... 79
5.1.1.4.2. Darstellung häufig angewandter Therapie-kombinationen ... 82
5.1.1.4.3. Darstellung signifikanter Unterschiede der Serumparameter, des PASI und subjektiv empfundener Parameter in Abhängigkeit vom Therapieverfahren ... 82
5.1.1.5. Stationäre Behandlung und Arztbesuche ... 84
5.1.1.6. Andere chronische Erkrankungen und deren Behandlung ... 86
5.1.1.7. Art und Häufigkeit der Hautpflege ... 87
5.1.1.8. Einschränkung der Lebensqualität ... 87
5.1.1.9. Einschätzung der Wirkung von Stress auf den Schweregrad der Erkrankung ... 88

5.1.2. Marburger Hautfragebogen (MHF) 89
5.1.3. Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und Labordiagnostik 90
5.1.3.1. PASI 90
5.1.3.2. Signifikante Korrelationen zwischen objektivierbarer und subjektiver Einschätzung der Erkrankung mit Serumparametern des Differentialblutbildes und Immunparametern am Tag der Untersuchung (T0) 91
5.1.3.3. IgE aus Serum 92

5.2. Ergebnisse des Stressexperimentes (TSST) 93
5.2.1. Einführung 93
5.2.2. Herzfrequenz und Blutdruck zu unterschiedlichen Messzeitpunkten 93
5.2.3. Begleitbogen zu den Speichelproben 95
5.2.4. Verlaufsfragebogen 96
5.2.5. Ergebnisse der Laboranalyse 98
5.2.5.1. Cortisol aus Speichelproben 98
5.2.5.2. s-ICAM-3 aus Serum 99
5.2.5.3. s-IL-2-Rezeptor aus Serum 100
5.2.5.4. Differentialblutbild 102
5.2.5.5. Kleines Blutbild 104
5.2.5.6. Tryptase 105
5.2.6. Differentielle Betrachtung des Patientenkollektives 105
5.2.6.1. Bildung der PASI-Gruppen 105
5.2.6.2. Bildung der Juckreizgruppen 106
5.2.6.3. Bildung der Nervositätsgruppen 107
5.2.6.4. Darstellung von Interaktionen von Serumparametern und klinischen Messwerten in Abhängigkeit vom Juckreizanstieg und einer UV-Therapie 108

6. DISKUSSION 111

6.1. Betrachtung der Stichprobe 111
6.1.1. Alter und Geschlecht 111
6.1.2. Bildung und Schulabschluss 111
6.1.3. Konsumverhalten 112
6.1.4. PASI 113
6.1.5. Bisherige Behandlung 113

6.2. Betrachtung der Veränderungen laborserologischer und klinischer Parameter bei Psoriatikern und Kontrollpersonen im Verlauf des Stressexperimentes am Untersuchungstag T0 115
6.2.1. Herzfrequenz, RR, Anspannung und Nervosität 115
6.2.2. Speichelcortisol 115
6.2.3. s-ICAM-3 117
6.2.4. s-IL-2R 118
6.2.5. Gesamt-IgE 119
6.2.6. Differentialblutbild 120
6.2.7. Tryptase 121

6.3. Differentielle Betrachtung der Veränderungen laborserologischer und klinischer Parameter in Abhängigkeit von der Gruppenzuordnung innerhalb des Patientenkollektivs 123
6.3.1. Gruppeneinteilungen (PASI, Juckreizanstieg, Nervositätsanstieg) 123
6.3.2. Vergleichende Betrachtung der Entwicklung gemessener Parameter innerhalb der Subgruppen des Patientenkollektivs 124
6.3.2.1. Herzfrequenz, RR, Anspannung und Nervosität 124
6.3.2.2. Serologische bzw. immunologische Parameter 125
6.3.3. Zusammenhänge zwischen Therapieverfahren und Veränderungen der gemessenen Parameter innerhalb der Subgruppen des Patientenkollektivs 126

6.4. Ausblick.....129

7. ZUSAMMENFASSUNG 130

8. LITERATURVERZEICHNIS 134

9. ANHANG 145

10. LEBENSLAUF 167

11. DANKSAGUNGEN 169

1. EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss von ***Stress*** und Stimmungsänderungen auf psychoimmunologische Parameter bei Patienten mit Psoriasis untersucht. Die Psoriasis ist eine zumeist chronisch verlaufende Dermatose bei zugrunde liegender genetischer Disposition, die durch psychische und Umweltfaktoren moduliert werden kann.
Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird ein polygener Erbgang angenommen, der im Zusammenhang mit einem breiten Spektrum an endogenen und exogenen Triggermechanismen sowohl für die Exazerbation als auch für den Verlauf der Erkrankung verantwortlich gemacht wird.
Zu den endogenen Triggermechanismen zählen Faktoren wie Infektionskrankheiten, Medikamente und metabolische Einflüsse, aber auch psychische Faktoren wie (Dis-)stress, dessen Einfluss auf humoral-immunologische, psychovegetative und psychische Parameter in dieser Arbeit untersucht wird.
Es existieren in der aktuellen Literatur bisher nur wenige Arbeiten, die den Triggerfaktor Stress und seine *direkten* Auswirkungen auf die oben genannten Parameter (im Hinblick auf daraus möglicherweise resultierende *neue* pathogenetische Erklärungskonzepte) klar anhand einer experimentellen Vorgehensweise nachweisen können.

Zunächst wird im Literaturteil nach Darstellung des Krankheitsbildes, dessen Diagnostik und Therapie ein Überblick über psychologische Aspekte der Erkrankung gegeben.
Hinsichtlich psychoimmunologisch-endokrinologischer Parameter wird besonders auf die Bedeutung des Speichelcortisols, der Serumparameter IgE, s-ICAM-3, s-IL-2R, Tryptase und auf stressinduzierte Veränderungen im Differentialblutbild von Psoriasispatienten eingegangen. Eine zusammenfassende Darstellung der aus zahlreichen Arbeiten gewonnenen Erkenntnisse über psychohumorale Zusammenhänge der Psoriasis beschreibt schließlich den derzeitigen aktuellen Kenntnisstand.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit verfolgt das Ziel, den Einfluss eines standardisierten *akuten* Stressors auf Veränderungen einzelner ausgewählter psychoimmunologischer und psychovegetativer Parameter bei Patienten mit Psoriasis zu untersuchen und die daraus gegebenenfalls resultierenden Zusammenhänge darzustellen.
Zur Überprüfung dieser Zusammenhänge wurde eine experimentelle Vorgehensweise gewählt, bei der durch Erzeugen einer *standardisierten* Stresssituation (mit *akutem* Stressor)

sowohl immunologische und endokrine als auch physiologische und psychische Veränderungen bei Patienten mit Psoriasis zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen werden können.

Die aus den klinischen Untersuchungen und laboranalytischen Verfahren zu unterschiedlichen Messzeitpunkten generierten Daten werden bezüglich der Fragestellung und möglicher Korrelationen unter Miteinbeziehung der derzeitig vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse im Diskussionsteil ausführlich geprüft und im letzten Teil der Arbeit zusammenfassend dargestellt.

2. PSORIASIS IN DER AKTUELLEN LITERATUR

2.1. Krankheitsbild der Psoriasis

2.1.1. Definition

Der Begriff Psoriasis leitet sich aus dem Griechischen psora = Krätze ab und wurde bereits im Altertum für eine mit Schuppenbildung einhergehende juckende Hauterkrankung verwandt. Eine genauere systematische Beschreibung der Erkrankung nahm erstmalig Robert Willan in England Ende des 18. Jahrhunderts vor (Willan 1798).

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine erblich disponierte, durch Triggermechanismen modulierbare primär entzündliche Dermatose mit akut-exanthematischen, meist aber hoch-chronisch-stationären Verlaufsformen mit typischer Morphe. Dabei imponieren die Efflo-reszenzen im chronischen Stadium als scharf begrenzte, unterschiedlich konfigurierte entzündlich erythematöse Herde mit charakteristischer grob-lamellöser, geschichteter silbrig glänzender Schuppung.

2.1.2. Epidemiologie

2.1.2.1. Häufigkeit und Verteilung

Die Psoriasis gehört mit einer Prävalenz von 1 - 3 % zu den häufigsten und bedeutsamsten Hauterkrankungen in Europa, die ebenso häufig vorkommt wie ein Diabetes mellitus (Braun-Falco 1997).

Als wichtige Einflussfaktoren der Morbidität gelten ethnische und geographische Faktoren: Mit Ausnahme der Eskimos und Indianer, bei denen die Psoriasis praktisch nicht auftritt, wird die Erkrankung bei allen Rassen, vorwiegend bei Europäern und seltener bei schwarzen Rassen beobachtet. In Zonen gemäßigten Klimas tritt die Erkrankung wesentlich häufiger auf als in tropischen und subtropischen Klimazonen (Braun-Falco 1997). Bezüglich der Verteilung bestehen bei der Psoriasis keine signifikanten Geschlechtsunterschiede (Williams und Strachan 1997).

Weiterhin wird eine jahreszeitliche Häufung von 68 % im Winter und Frühling verglichen mit einer Inzidenz von 32 % im Herbst und den Sommermonaten beobachtet (Bell et al. 1991).

Die Erstmanifestation der Erkrankung ist prinzipiell in jedem Alter möglich, wohingegen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung in der frühen Kindheit und im

höheren Erwachsenenalter insgesamt sehr gering ist (Braun-Falco 1997; Raychaudhuri und Farber 1992; Farber und Jacobs 1977).

Swanbeck et al. (1995) konnten in Untersuchungen an 11.366 Psoriatikern zeigen, dass hinsichtlich des Alters der Erstmanifestation der Psoriasis vulgaris drei Häufigkeitsgipfel bestehen. Es konnten Häufungen in der Pubertät, um das 30. Lebensjahr und um das 50. Lebensjahr herum nachgewiesen werden.

2.1.2.2. Disposition und Vererbung

2.1.2.2.1. Vererbungsmodus

Die genetische Disposition spielt in der Epidemiologie der Psoriasis eine wesentliche Rolle. Man beobachtet eine familiäre Häufung, die jedoch nicht eindeutig durch mendelnde Erbgänge erklärbar ist. Vielmehr handelt es sich nach derzeitigem Kenntnisstand um einen multifaktoriellen Vererbungsmodus, der zusammen mit modulierenden Einflussfaktoren (siehe unten) für die Manifestation der Erkrankung verantwortlich gemacht wird.

Ergebnisse epidemiologischer Studien belegen, dass das Erkrankungsrisiko bei Kindern, bei denen beide Elternteile an Psoriasis leiden, bei 75 % liegt, verglichen mit denen, die einen gesunden Elternteil haben und nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 15 % erkranken (Swanbeck et al. 1994). Weiterhin stellte sich heraus, dass das Erkrankungsrisiko von Kindern erkrankter Väter höher war als jenes von Kindern erkrankter Mütter. Die allgemeine Erkrankungswahrscheinlichkeit für Psoriasis vulgaris bei Kindern hautgesunder Eltern liegt bei 1-2 %, eineiige Zwillinge zeigen eine Konkordanz von 90 % für Psoriasis (Braun-Falco 1997).

Weitere bedeutsame Faktoren für die Vererbung der Erkrankung sind die Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen und das Alter der Erstmanifestation (siehe unten).

2.1.2.2.2. Assoziation mit HLA-Komplexen

Als wichtige genetische Marker für die Psoriasis sind die HLA-Antigene zu nennen. Seroepidemiologische Studien von Elder et al. (1994) berichten über eine Assoziation der Erkrankung mit den HLA-Antigenen Cw6 und DR7.

Ebenfalls wird ein signifikant höheres Auftreten der HLA-Antigene A2, B13, B27, Bw57 und Cw2 bei Psoriasispatienten beobachtet (Braun-Falco 1997).

2.1.2.2.3. Unterscheidung der Verlaufsformen nach Manifestationsalter und HLA-Muster

Hinsichtlich des Manifestationsalters lassen sich bei der Psoriasis vulgaris unterschiedliche Häufigkeitsgipfel mit wiederum unterschiedlichen HLA-Antigen-Assoziationen unterscheiden. Im Gegensatz zu Swanbeck et al. (1995) wird hierzu von Jung (1998) eine morphologisch nur schwierig unterscheidbare Gliederung in *zwei* Typen vorgenommen (Jung 1998):

Typ I. Hierbei handelt es sich um eine schwere Verlaufsform mit frühem Erkrankungsbeginn, meist im Alter zwischem 10. und 25. Lebensjahr und hoher familiärer Belastung, die etwa zwei Drittel aller Manifestationen ausmacht. Es besteht eine Koppelung mit HLA B17, B13, Bw57, Cw2, A30, in geringerem Maße und eine besonders hohe Koppelung (bis zu 95 %) mit HLA Cw6 und DR7.

Typ II. Die Typ II-Psoriasis umfasst vorwiegend die leichten Verlaufsformen, deren Manifestationsalter zwischem 35. und 60. Lebensjahr liegt und in etwa bei einem Drittel aller Patienten auftritt. Eine familiäre Häufung wird hierbei nicht beobachtet. Ebenso ist eine Assoziation mit HLA-Antigenen nicht oder nur in geringem Maße ausgeprägt (Jung 1998; Braun-Falco 1997).

2.1.2.2.4. Darstellung der Entwicklungsstufen

Bezüglich des Ausprägungsgrades der Erkrankung lassen sich Unterscheidungen verschiedener Formen vornehmen, die vorwiegend auf die variable Expressivität der zugrunde liegenden psoriatischen Diathese zurückzuführen sind.

Unter einer *latenten Psoriasis* (Braun-Falco 1997) versteht man in diesem Zusammenhang eine genetisch determinierte Verlaufsform, die symptomfrei und diagnostisch bisher nicht erfassbar ist. Eine latente Psoriasis kann infolge exo- oder endogener Provokation in eine klinisch manifeste Psoriasis übergehen (siehe unten).

Demgegenüber steht die *subklinische Psoriasis,* die ebenfalls keine klinische Manifestation zeigt, bei der jedoch unter Einsatz spezieller Untersuchungsmethoden auf eine subklinische Erkrankung hinweisende Veränderungen beobachtet werden können. Solche Veränderungen sind zum Beispiel „erhöhte epidermale DNS-Synthese, epidermale Hyperregeneration nach Wundsetzung, erhöhte Glykolyse in der Epidermis, Veränderung der Perspiration oder der Lipidzusammensetzung an der Hautoberfläche oder vermehrt Makrophagen in der Dermis“ (Braun-Falco 1997).

Diese oben genannten Veränderungen sind ebenfalls bei der *manifesten Psoriasis*, bei der sich das typische klinische Erscheinungsbild (siehe unten) in mehr oder weniger starker Ausprägung darstellt, auch im Bereich gesunder Areale zu beobachten.

2.1.2.3. Provokationsfaktoren

Wie bereits zu Beginn erwähnt, handelt es sich bei der Psoriasis um eine erblich disponierte, meist chronisch verlaufende Dermatose, deren Verlauf und Ausprägung durch den Einfluss nicht-genetischer Triggermechanismen moduliert wird. Hierzu zählen sowohl endogene als auch exogene Faktoren.

2.1.2.3.1. Endogene Faktoren

2.1.2.3.1.1. Infektionskrankheiten

Eine maßgeblichen Einfluss auf den Verlauf und die Ausprägung der Erkrankung haben akut infektiöse Erkrankungen, wie zum Beispiel Tonsillitiden, Atemwegsinfekte und andere meist durch Streptokokken verursachte fieberhafte Erkrankungen. Häufig wurden solche Infektionen auch im Rahmen der Erstmanifestation beobachtet. Knopf et al. (1989) konnten besonders für die akut-eruptiven und die Mischformen des Patientenkollektives in bis zu 39,5 % der Fälle eine *Auslösung oder Verschlechter*ung der Psoriasis als Folge von Infektionen zeigen. Weiterhin können Infektionskrankheiten, die mit einer Immundefizienz einhergehen, wie HIV-Infektionen, eine Exazerbation der Psoriasis auslösen.

2.1.2.3.1.2. Pharmakologisch-medikamentöse Faktoren

Medikamente wie Lithiumsalze, Antimalariamittel, ß-Blocker, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und auch das Absetzen einer bestehenden Glukokortikoidmedikation gelten als Provokationsfaktoren der Psoriasis (Abel et al. 1986). Eine signifikante Assoziation der Psoriasis mit der Einnahme von Kontrazeptiva beschreibt das Royal College of General Practitioners (1974).

2.1.2.3.1.3. Metabolische Einflüsse

Ebenfalls zu den endogenen Faktoren zählen übermäßiger Alkoholkonsum, Hypokalzämie und ungünstige Ernährung. Obgleich es keine spezifische Diät für Psoriatiker gibt, bestehen Hinweise darauf, dass salz-, fett-, kohlenhydratarme und zugleich vitaminreiche Er-

nährung sowie eine Reduktion des Body-Mass-Index (BMI) sich günstig auf den Verlauf der Erkrankung auswirken können (Williams und Strachan 1997; Knopf et al. 1989).

2.1.2.3.1.4. Gravidität

Einflüsse verschiedener hormoneller Veränderungen auf das klinische Erscheinungsbild der Psoriasis vulgaris sind bekannt und werden unter 2.3. näher erläutert. Die in der Schwangerschaft auftretenden hormonellen Veränderungen (vor allem des Progesteron- und Östrogenspiegels) bedingen Veränderungen des Immunsystems und können somit Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nehmen.

Patientinnen mit Psoriasis bemerken häufig eine *Gestaltänderung* ihrer Erkrankung während der Schwangerschaft oder auch post partum. In der Literatur wird diesbezüglich auch über eine nicht selten vorkommende *Verbesserung* der Hauterkrankung während der Gravidität berichtet. So gaben in einer Studie von Boyd et al. (1996) 63.3 % der befragten Patientinnen eines Kollektivs an, *während* der Schwangerschaft eine *Verbesserung* ihrer Erkrankung erfahren zu haben, wohingegen ein hoher Prozentsatz der Schwangeren (87.7 %) über einen unmittelbar oder innerhalb von vier Monaten *post partum* auftretenden Schub und demzufolge eine *Verschlechterung* ihres klinischen Zustandsbildes berichteten.

2.1.2.3.1.5. Psychische Einflussfaktoren

Zahlreiche Studien und Untersuchungen belegen, dass ein Zusammenhang zwischen Situationen starker emotionaler Belastung, sogenannter life-events, Stress und Persönlichkeitsstruktur des Patienten bezüglich der Erkrankung besteht. Der Einfluss dieser psychogenen Faktoren auf Manifestation und Exazerbation der Psoriasis wird in Punkt 2.2. ausführlich dargestellt.

2.1.2.3.2. Exogene Faktoren

2.1.2.3.2.1. Mechanisch-physikalische Faktoren

Psoriatische Effloreszenzen können durch unspezifische äußere Traumen, wie sie zum Beispiel infolge mechanischer Irritation der Haut durch zu enge Kleidung, starkes Reiben, Abschürfung, Verbrennung, etc. auftreten, hervorgerufen werden.

Diese Induktion psoriatischer Herde als typisches Krankheitszeichen durch Einwirkung unspezifischer Reize während aktiver Phasen bei Psoriasispatienten, wird als *isomorpher Reizeffekt* oder auch als *Köbner-Phänomen* bezeichnet und tritt mit einer Latenz von etwa 10 - 14 Tagen auf (Braun-Falco 1997; Jung 1998; Steigleder 1992; Altmeyer et al. 1998).

Die Intensität dieser Reaktion hängt im Wesentlichen von der Intensität der psoriatischen Diathese oder dem endogenen Eruptionsdruck, den Keining als innerliche Bereitschaft zur psoriatischen Hautreaktion beschreibt, ab und variiert mit der Aktivität der Erkrankung (Braun-Falco 1997).

Weitere physikalische Einflussfaktoren sind Sonnenlicht, sonnenreiche, warme Jahreszeiten und gemäßigtes Klima im Sinne einer positiven Beeinflussung der Erkrankung (Knopf et al.1989; Williams und Strachan 1997).

2.1.2.3.2.2. Entzündliche Dermatosen

Exantheme und ekzematische Hautveränderungen unterschiedlicher Genese, wie zum Beispiel Dermatomykosen, Impetigo contagiosa, Pyoderma gangraenosum, Zoster, Pityriasis rosea, Miliaria rubra, Ölakne, intertriginöse Candidose etc., können als exogene Triggermechanismen eine Exazerbation auslösen. Ebenfalls gelten Kontaktallergien als zu berücksichtigende beeinflussende Faktoren (Braun-Falco 1997).

2.1.2.3.2.3. Chemische Einflüsse

Der *isomorphe Reizeffekt* der Psoriasis kann sich neben den oben genannten Faktoren auch auf dem Boden chemischer Einflussfaktoren entwickeln. Hierbei ist als Auslöser die *direkte* Einwirkung toxischer Substanzen auf das Integument von Bedeutung.

Neben einer großen Bandbreite an toxischen Noxen können sowohl Säure- und Laugenverätzungen als auch die topische Anwendung einiger Antipsoriatika, wie zum Beispiel Dithranol, als Dithranol-Dermatitis beschrieben (Altmeyer et al. 1998), als auslösende Faktoren wirken.

2.1.3. Pathogenese und Ätiologie

2.1.3.1. Überblick

Die Manifestation der genetisch determinierten Psoriasis ist variabel und abhängig von einer Vielzahl an völlig unterschiedlichen Provokationsfaktoren (siehe oben).

Obgleich aufgrund dieser Tatsache die Entwicklung der charakteristischen Effloreszenzen einem bestimmten Pathomechanismus zu folgen scheint und diesbezüglich zahlreiche Erklärungsansätze bestehen, lässt sich nach dem derzeitigen Kenntnisstand kein einheitliches Konzept zur Pathophysiologie der Erkrankung formulieren. Die Fülle von sowohl histopathologischen als auch immunologischen Einzelbefunden bei Untersuchungen von veränderten Hautregionen deutet auf die Komplexität der Ätiopathogenese der Erkrankung hin und stellt somit das Hauptproblem bei der Suche nach einer allgemein akzeptierten Theorie dar.

2.1.3.2. Histopathogenetische Beobachtungen

2.1.3.2.1. Veränderungen der Epidermis

Die Psoriasisherde zeigen eine benigne Hyperproliferation der Epidermis mit einer um das bis zu Zehnfache erhöhten mitotischen Aktivität der Basalzellschicht bei verkürztem Zellzyklus (Rassner et al. 1997; Jung 1998). Hieraus resultieren eine Volumenzunahme der Epidermis im Sinne einer *Akanthose* auf das 4 - 6fache gegenüber der Norm und eine beschleunigte Durchwanderungsgeschwindigkeit der Keratinozyten, die für das klinische Erscheinungsbild mit silbrig glänzender Schuppung der Haut verantwortlich gemacht werden. Es finden sich kurzlebige, aufgrund der stark verkürzten Differenzierungszeit von nur 5 - 9 gegenüber 14 Tagen unvollständig oder mangelhaft reifende Keratinozyten mit nur kurzdauernder Persistenz in der Epidermis (Jung 1998). Aus diesen beschriebenen Gründen besteht bei der Psoriasis vulgaris nicht nur eine quantitative, durch gesteigerte Hornzellproliferation bedingte, sondern auch eine mit *verminderter Qualität* der Hornzellen einhergehende Verhornungsstörung der Epidermis, die sich durch Fehlen des Stratum germinativum im Sinne einer *Hyperorthoparakeratose* äußert (Braun-Falco 1997, Jung 1998). Wie bereits erwähnt, ist der Pathomechanismus dieser epidermalen Verhornungsstörung in den psoriatisch veränderten Hautarealen noch weitgehend unbekannt.

2.1.3.2.2. Reaktion der Kapillaren

Ein weiteres in Form der umschriebenen Rötung der Psoriasisherde zu beobachtendes Phänomen ist die entzündliche, mit einer Erweiterung und Hyperplasie der Blutgefäße einhergehende Reaktion im Stratum papillare. Es finden sich geschlängelte Kapillaren mit erhöhter Permeabilität für Entzündungszellen und einem lückenhaften Endothel, infolge derer es zu Exozytose und Exoserose in Dermis und Epidermis kommt (Braun-Falco 1997).

2.1.3.3. Humoral-immunologische Befunde

Im Rahmen einer manifesten Psoriasis mit charakteristischer Herdbildung treten eine Vielzahl immunologischer Reaktionen und pathophysiologischer Veränderungen auf, deren Integration zu einem gesamtheitlich erklärenden Pathomechanismus zum derzeitigen Kenntnisstand noch nicht möglich ist und die deshalb als Einzelphänomene mit hinweisendem, jedoch nicht endgültig klärendem Charakter bewertet werden müssen. So werden zum Beispiel im entzündlichen Infiltrat im stratum corneum eines Herdes neben neutrophilen Granulozyten, welche die Ursache für massenhafte Mikroabszesse (sogenannte Munro-Abszesse) sind, auch *aktivierte T-Lymphozyten* nachgewiesen, was als Hinweis für eine immunologische Beteiligung bei der Entstehung der psoriatischen Herde gelten kann. In Untersuchungen (Tierversuchen) von Schon et al. (2000) wird auf die wichtige pathogenetische Bedeutung der *Neutrophilen* für die hyperproliferativ-entzündlichen Läsionen hingewiesen, deren exakte Rolle jedoch in vivo bislang noch nicht eindeutig geklärt ist (Schon et al. 2000). Ferner deuten die Wirksamkeit einiger immunsuppressiver Medikamente wie Ciclosporin A oder monoklonaler CD4-Antikörper und auch der die Exazerbation provozierende Effekt bestimmter Immunstimulantien wie Interleukin 2 oder auch die Interferone-alpha und -gamma auf eine nicht unwesentliche Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der Psoriasis hin (Braun-Falco 1997).

Die Frage, ob nun die Psoriasis vulgaris Korrelat einer *reinen* T-Zellerkrankung ist oder ob die Aktivierung der T-Lymphozyten nur ***ein*** Baustein in einem komplexen Wirkungsgefüge eines pathogenetischen Erklärungskonzept darstellt, wird in der aktuellen Literatur von verschiedenen Seiten kontrovers diskutiert (Nickoloff et al. 2000).

Einen auf die Beteiligung der T-Lymphozyten in der Ätiopathogenese der Psoriasis hinweisenden Charakter erhält die in der Literatur häufig beschriebene Provokation und Exazerbation der Erkrankung infolge von Streptokokkeninfekten der oberen Atemwege. Hierzu existieren unterschiedliche Meinungen:

Eine Hypothese zur Erklärung dieses Phänomens liefert Braun-Falco (1997):

So könnten gegen Streptokokken sensibilisierte T-Lymphozyten aufgrund einer partiellen Strukturhomologie der Streptokokkenantigene mit Keratinen und weiteren nicht näher differenzierten Keratinproteinen von diesen reaktiviert werden und eine Immunreaktion im Sinne einer antibakteriellen Entzündung auslösen.

Die Beobachtung, dass die Keratinozyten trotz Exposition mit großen Mengen des von T-Zellen produziertem (normalerweise antiproliferativem) Interferon-gamma eine erhebliche Proliferation zeigen, sei dadurch zu erklären, dass es sich bei den psoriatischen Keratinozyten um eine spezielle Form handele, die zusätzlich eine hohe Wiederstandsfähigkeit gegenüber der Apoptose besitze (Boehncke, zitiert aus Nickoloff et al. 2000). Demgegenüber steht eine *andere* Hypothese, die besagt, dass die Erkennung der Mikrorganismen nicht durch Zellen des Immunsystems (T-Lymphozyten), sondern ***primär*** durch Keratinozyten erfolgen könne, was wiederum eine Aktivierung dieser Keratinozyten (mit gesteigerter Proliferation und Folge der Desquamation als *physikalische Abwehrreaktion)* mit konsekutiver Produktion antimikrobieller Peptide zur Folge habe und erst im Nebenschluss ***nach*** Aktivierung des leukozytären Systems schließlich auch zur Aktivierung und Vermehrung von T-Lymphozyten führe und damit die *immunologische Abwehrreaktion* bedinge (Schröder, zitiert aus Nickoloff et al. 2000).

Im Gegensatz zu einer Vielzahl von Autoren, welche die Psoriasis für eine durch bisher nicht identifizierte Antigene induzierte Autoimmunerkrankung halten und der T-Zellaktivierung *alleine* die wesentliche pathogenetische Bedeutung zuschreiben, vertreten Farber und Rachaudhuri (1999) die Ansicht, dass den aktivierten T-Lymphozyten zwar eine *zentrale Schlüsselrolle* in der Pathogenese der Erkrankung zukommt, jedoch diese erst im Zusammenhang mit der Interaktion neurogener Faktoren (Neuropeptide) und epidermaler Ereignisse für die entzündlichen und proliferativen Prozesse der Psoriasis vulgaris verantwortlich gemacht werden können (siehe auch 2.1.3.3.3.).

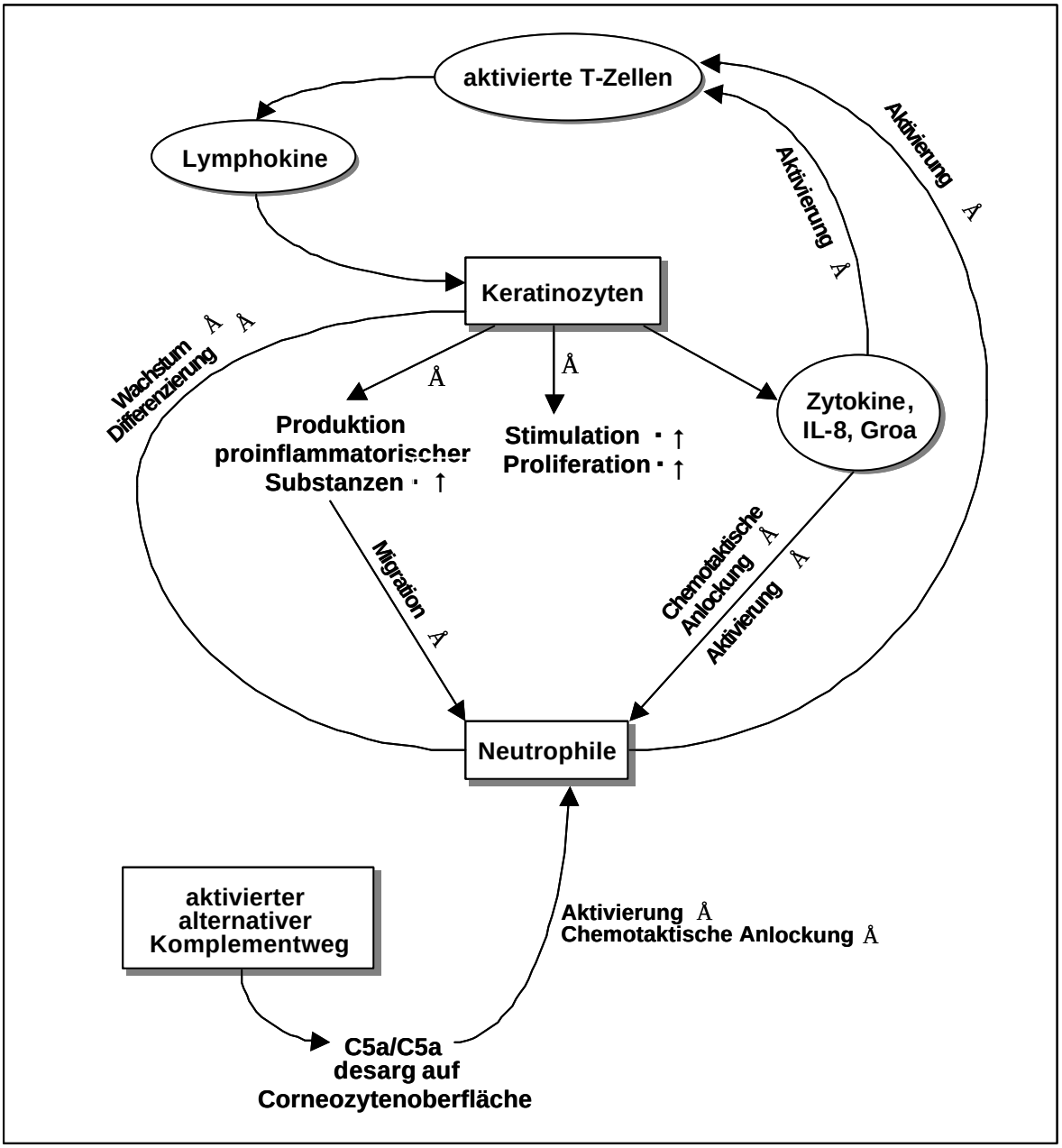
Einen weiteren Ansatz zur Erklärung der Rolle der Neutrophilen im Rahmen der entzündlichen Prozesse der T-Zell- vermittelten Erkrankung beschreiben Terui et al. (2000):

So würden aktivierte T-Zellen psoriatischer Läsionen der Haut über die Bildung von Lymphokinen einen maßgeblichen Einfluss auf die Proliferation der Keratinozyten ausüben. Die nun stimulierten Keratinozyten würden über eine Freisetzung von Zytokinen ihrerseits die Aktivierung der T-Zellen verstärken und somit einen „vicious circle“ bilden. Diese beschriebenen Vorgänge erklärten zwar möglicherweise die chronischen entzündlichen Veränderungen außerhalb der psoriatischen Läsionen, reichten aber nicht aus, um die

inselartigen akuten entzündlichen Veränderungen in den Läsionen zu erklären. Die massive Ansammlung von Neutrophilen im stratum corneum hochentzündlicher Plaques sei hierbei zum einen auf eine chemotaktische Anlockung und Aktivierung durch synergistisch wirkende Chemokine, die ihrerseits von den aktivierten Keratinozyten freigesetzt werden, zum anderen teilweise auf die Aktivierung des Komplementsystems möglicherweise an der Oberfläche der Corneozyten zurückzuführen.

Die Autoren betonen, dass die aktivierten Neutrophilen möglicherweise in der Lage seien, nicht nur das Wachstum und die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten, sondern auch den Aktivitätsgrad der T-Zellen zu beeinflussen. Diese T-Zellen wiederum würden die transepidermale Migration der Neutrophilen über die Wirkung von Lymphokinen auf die Produktion von proinflammatorischen Mediatoren in den Keratinozyten beeinflussen. Eine übersichtliche Darstellung hierzu findet sich in Abbildung 1:

Abbildung 1: **Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen aktivierten T-Zellen, Keratinozyten und Neutrophilen in psoriatischen Läsionen (nach Terui et al. 2000)**



Aus den oben beschriebenen und anderen (hier nicht genannten) Erklärungskonzepten seien hier zusammenfassend zwei wesentliche Theorien zur Beschreibung der Beziehungen zwischen abnormen Keratinozyten und der Aktivierung des Immunsystems in vereinfachter Form dargestellt:

1.) Eine Theorie legt einen *Defekt* der epidermalen Keratinozyten, die *direkt* durch physikalische, chemische oder strahlungsbedingte Reize (UV-Exposition) zur Synthese und Freisetzung von Zytokinen aktiviert werden und somit eine *antigenunabhängige* Aktivierung der T-Lymphozyten hervorrufen, zugrunde.

Die aktivierten Lymphozyten vermögen durch Freisetzung weiterer Zytokine die Entzündungsreaktion und sowohl ihre eigene als auch die Proliferation der Keratinozyten zu stimulieren (Ortonne 1999; Terui et al. 2000).

2.) Die zweite Theorie geht davon aus, dass Psoriasis vulgaris *primär* eine Erkrankung des Immunsystems ist und die abnormale Keratinozytendifferenzierung und – proliferation *als eine Folge* der abnormen Immunaktivität zu betrachten ist (Ortonne 1999).

2.1.3.3.1. Bedeutung der Interleukine

Interleukin 2 (IL-2) gilt als Wachstumsfaktor für T-Zellen und wird wiederum von aktivierten T-Zellen, wie man sie in der Frühphase der Entstehung psoriatischer Hautveränderungen im entzündlichen Infiltrat finden kann, produziert. Der zelluläre IL-2 Rezeptor wird ebenfalls von aktivierten T-Tellen exprimiert und kann getrennt von der Zelloberfläche in Form eines löslichen Proteins, dem s-IL-2R-Molekül (s= soluble) im Serum gemessen werden. Die Expression des s-IL-2R-Moleküls wird vom IL-2 selbst im Sinne einer „up-regulation“ (Kapp et al. 1991) beeinflusst.

Untersuchungen hierzu zeigten erhöhte Serumwerte für dieses Molekül bei Patienten mit klinisch manifester Psoriasis, die selbst nach erfolgreicher topischer Behandlung mit Abklingen der Effloreszenzen persistent blieben, was als möglicher Hinweis dafür gewertet werden kann, dass die zugrunde liegende Immunreaktion durch lokale Behandlung trotz Besserung des klinischen Erscheinungsbildes nicht im Sinne einer Heilung beeinflusst wird (Kemmet et al. 1990).

Neuere Untersuchungen zu Plasmaspiegeln der Interleukine IL-6, IL-10, IL-1ra und s-IL-2R zeigten zum einen signifikant erhöhte Werte für diese Parameter bei Psoriasispatienten (ohne Stressexposition) verglichen mit der Kontrollgruppe, zum anderen ergaben sie eine statistisch signifikante Korrelation von erhöhten Serumwerten für s-IL-2R und dem Schweregrad der *Hautmanifestationen*, wohingegen erhöhte IL-1ra-Werte eine Assoziation mit der Schwere der *Gelenkmanifestation* zeigten (Elkayam et al. 2000).

2.1.3.3.2. ICAM und TNF

Eine ebenfalls noch unbekannte Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen die löslichen, im Plasma zirkulierenden interzellulären Adäsionsmoleküle cICAM-1, cICAM-3 (**ICAM** = **I**nter**C**ellular **A**dhesion **M**olecules) und der Tumornekrosefaktorrezeptor c-TNF-R1. ICAM-3 hat einen wichtigen Einfluss auf die Regulation der Leukozytenfunktion und die bei der Antigenpräsentation der T-Lymphozyten ablaufenden Zellinteraktionen. Die löslichen Formen von ICAM-1 und ICAM-3 (cICAM-1, cICAM-3) kommen im Serum vor und werden in erhöhter Konzentration bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen gemessen.

In Seren gesunder Menschen findet man zwei unterschiedliche Arten von zirkulierenden löslichen Tumornekrosefaktorrezeptoren, nämlich c-TNF-R2 und c-TNF-R1, welches den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) bindet und somit die TNF-alpha-vermittelte Entzündungsreaktion reguliert.

Charakteristisch für die Psoriasis, bei der eine T-Lymphozyten-vermittelte Entzündungsreaktion auftritt, ist das Vorkommen von ICAM-1, ICAM-3 und TNF- alpha in den *betroffenen Hautbezirken*. Ähnlich wie in den Untersuchungen der s-IL-2R-Plasmaspiegel, konnten bei Patienten mit Psoriasis signifikant erhöhte Serumwerte für cICAM-1, cICAM-3 und cTNF-R1 gegenüber den Kontrollen gemessen werden, welche zusätzlich eine deutliche Korrelation mit der Schwere des klinischen Erscheinungsbildes zeigten (Griffith et al. 1996).

2.1.3.3.3. Die Rolle der Neuropeptide

Einen *neuroimmunologischen Zusammenhang* in der Pathogenese der Psoriasis stellten Farber et al. bereits 1986 und in den darauffolgenden Jahren in verschiedenen Veröffentlichungen her (Farber et al.1990, 1991; Farber und Nall 1993; Farber und Raychaudhuri 1999). Der häufig durch *traumatische* Einwirkungen (Köbner-Phänomen) verursachte psoriatische Herd zeige neben seinen bereits oben beschriebenen charakteristischen histopathologischen Merkmalen eine deutliche *Hyperproliferation kutaner Nerven* und *erhöhte* (durch up-regulation bedingte) *Konzentrationen* von Substanz P, Calcitonin Gene-Related Peptides (CGRP) und Vasoaktivem Intestinalen Peptid (VIP), welche (in Gewebekulturen nachgewiesen) sowohl die *Proliferation* der Endothelzellen und Keratinozyten als auch die *Chemotaxis* für Neutrophile und Mastzellen induzierten. Substanz P sei zudem in der Lage, die *Degranulation* der in der Haut, besonders in naher Nachbarschaft zur Epidermis und Basalmembran in erhöhter Zahl vorkommenden Mastzellen (Naukkarinen et al. 1991) und

die *Expression* von Adhäsionsmolekülen zu induzieren und T-Lymphozyten zu aktivieren (Farber und Raychaudhuri 1999). Eine durch die vermehrte Ausschüttung von Substanz P und anderen Neuropeptiden aus sensiblen Nervenendigungen der Haut induzierte entzündliche Reaktion wird nach dieser Theorie als Triggermechanismus für die Manifestation der Erkrankung betrachtet (Farber et al. 1990). Bezüglich der Innervation psoriatisch veränderter Hautareale gibt es Hinweise auf eine dichtere sensible Versorgung verglichen mit Kontrollgruppen oder auch gesunden Arealen. Viel entscheidender ist jedoch die signifikante Vermehrung von Substanz P-enthaltenden Nervenfasern in der Epidermis psoriatischer Herde (Farber et al. 1990; Farber et al. 1999). Eine mechanische Verletzung sensibler Nervenendigungen der Haut verursache ein aussprossendes neuronales Wachstum dieser peripheren Endigungen. Somit seien alle für die *neurogen bedingte Entzündungsreaktion* wichtigen Faktoren wie Nervenendigungen, Zielzellen und Neuropeptide in der Haut vorhanden und in verletzten psoriatischen Arealen in erhöhtem Maße nachweisbar.

Einen wichtigen *Beweis* für die Rolle neuronaler Einflüsse bei der Erkrankung liefere die Tatsache, dass es bei einer Reihe von Patienten nach neuronaler Denervation zur Rückbildung der psoriasistypischen Effloreszenzen in dem entsprechenden Areal gekommen sei (Farber et al. 1990).

Bei Untersuchungen zur Ursache der neuronalen Proliferation und der „up-regulation“ der Neuropeptide in psoriatischen Geweben konnten Farber und Raychaudhuri (1999) herausfinden, dass die Keratinozyten sowohl in psoriatisch geschädigten als auch in unversehrten Arealen bei Patienten mit Psoriasis verglichen mit ihren Kontrollen *hohe Konzentrationen* an Nerve Growth Factor (NGF), der unter anderem eine wichtige Rolle bei der Regulation der Innervation und der Expression der Neuropeptide spielt, produzierten.

Weitere der von Farber und Raychaudhuri (1999) für die Pathogenese der Psoriasis als bedeutsam formulierten Funktionen des NGF werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: **NGF in der Pathogenese der Psoriasis**

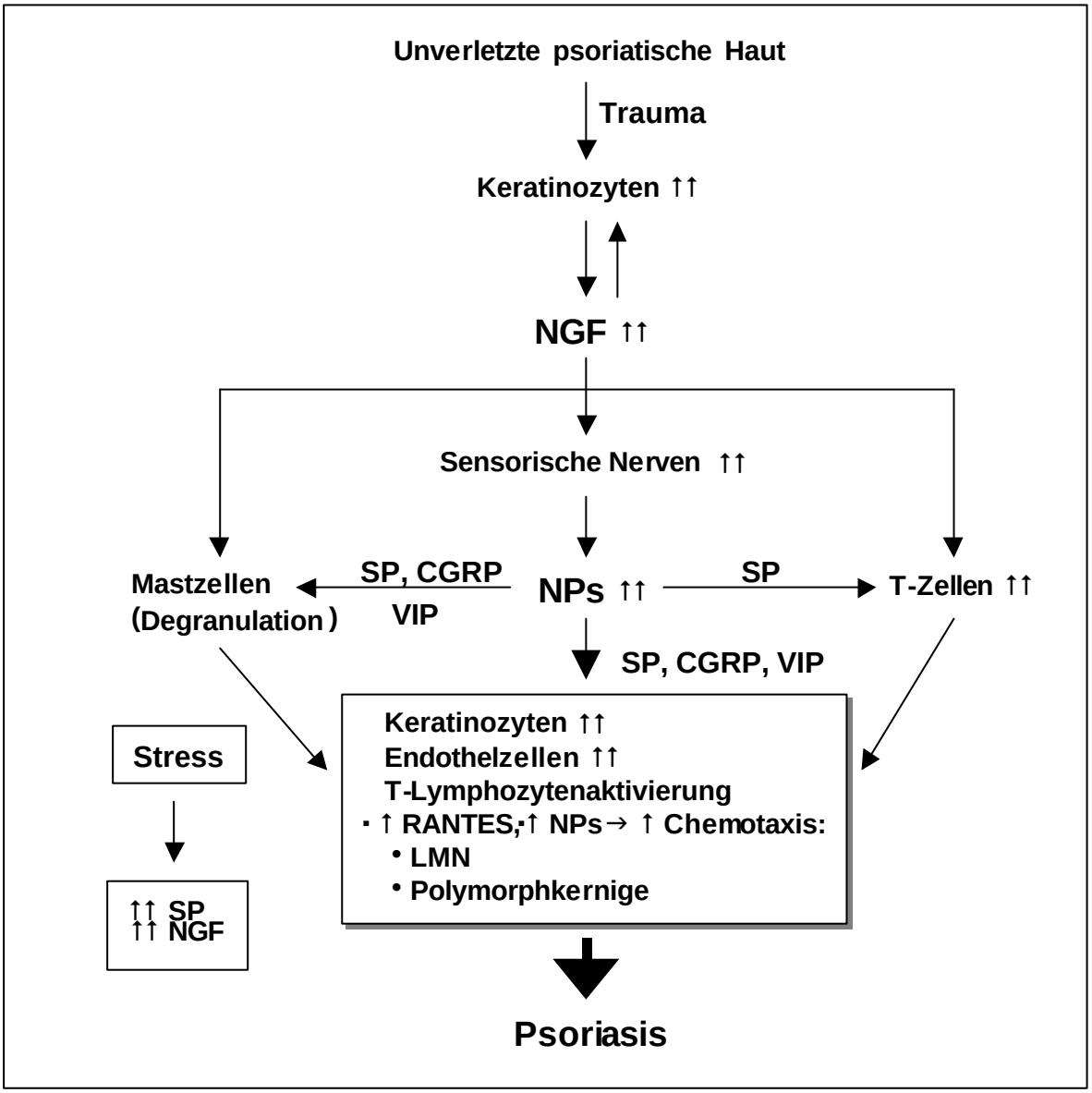
Pathogenetisch bedeutsame Eigenschaften erhöhter Konzentrationen von Nerve Growth Factor (NGF) in psoriatisch geschädigten und gesunden Hautarealen bei Patienten mit Psoriasis	**Literaturangabe**
Schutz der Keratinozyten vor Apoptose ***Mitosestimulierende Wirkung auf Keratinozyten***	***Wilkinson et al. (1994)*** ***Pincelli et al. (1997)***
Rekrutierung von Mastzellen ***Degranulation fördernde Effekte auf Mastzellen***	***Aloe und Levi-Mantalcini (1977)*** ***Pearce und Thompson (1986)***
Aktivierung von T-Lymphozyten ***Rekrutierung entzündlicher Zellinfiltrate***	***Thorpe et al. (1987)*** ***Bischoff und Dahinden (1992)*** ***Lambiase et al. (1997)***
Hochregulation der Expression von RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted: ein beta- Chemokin, welches sowohl eine chemotaktische als auch eine aktivierende Wirkung auf T-Lymphozyten besitzt) in Keratinozyten	***Schall (1991)***
Hochregulation der Expression von CGRP und Substanz P	***Farber und Raychaudhuri (1999)***

Aus diesen Beobachtungen wird deutlich, dass die erhöhte Expression von NGF in geschädigten und auch gesunden Arealen möglicherweise ein pathogenetisch bedeutsames Frühereignis darstellt (Farber und Raychaudhuri 1999).

Erhöhte Werte von NGF induzierten eine Entzündungsreaktion, eine Proliferation von kutanen Nerven und eine „up-regulation“ verschiedener Neuropeptide wie CGRP und Substanz P, welche ihrerseits in Verbindung mit NGF wiederum die Keratinozytenproliferation stimulierten, mit der Folge einer ebenfalls gesteigerten NGF-Expression, wodurch ein „circulus vitiosus“ eines proliferativ-entzündlichen Prozesses entstehe (Farber und Raychaudhuri 1999; Raychaudhuri und Farber 2000).

Eine Übersicht zur Rolle der neurogenen Entzündungsreaktion in der Pathogenese der Psoriasis gibt Abbildung 2 (nach Raychaudhuri und Farber 2000 ; ↑ bedeutet *mengenmäßige* Zunahme; ↑↑ bedeutet *zahlenmäßige* Zunahme; NPs, Neuropeptides; LMN, lymphomononuclear cells).

Abbildung 2: **Die Rolle der neurogenen Entzündungsreaktion in der Pathogenese der Psoriasis (nach Raychaudhuri und Farber 2000)**



2.1.3.3.4. Tryptase

Die Proteinasen Tryptase und Chymase kommen in Mastzellen vor, die sich in erhöhter Zahl in psoriatischen Läsionen finden (Harvima et al. 1989; Naukkarinen et al. 1994; Harvima et al. 1999). Im Gegensatz zur Chymase lässt sich Tryptase *nicht* durch Serumproteinaseinhibitoren inaktivieren. Untersuchungen von Harvima et al. (1999) konnten zeigen, dass zwar in psoriatischen Läsionen große Mengen an tryptase- und chymasepositiven Mastzellen vorlagen. Hierbei war jedoch die Chymase bei gleichzeitig vorliegender *hoher* Tryptaseaktivität inaktiv, was auf die hohen Serumspiegel der Proteinaseinhibitoren in den Mastzellen zurückzuführen sein könnte (Harvima et al. 1999). Tryptase kann im Gegensatz

zu Chymase, die jedoch in psoriatischen Läsionen zum Teil inaktiv ist, *nur* die Neuropeptide VIP und CGRP (siehe 2.1.3.3.3.), nicht aber SP spalten. Naukkarinen et al. (1994) formulierten aufgrund dieser Beobachtungen die Hypothese, dass *Substanz P* die Bedeutung habe, als wichtiger Mediator in unterschiedlichen Phasen der psoriatischen Entzündung zu agieren.

2.1.3.3.5. Autoimmunphänomene

Einen weiteren möglichen Erklärungsansatz zur Entstehung der entzündlichen Infiltration im Psoriasisherd stellt Braun-Falco (1997) dar:

Eine Ablagerung von Immunkomplexen in der Hornschicht könne durch nachfolgende Aktivierung des Komplementsystems für die chemotaktische Anlockung neutrophiler Granulozyten und der daraus resultierenden entzündlichen Reaktion mitverantwortlich gemacht werden. Diese Immunkomplexe seien möglicherweise durch Präzipitation von Anti-Stratum-corneum-Autoantikörpern, die auch bei gesunden Menschen im Serum nachgewiesen werden können (nicht aber in die Hornschicht gelangen), Komplement- oder Rheumafaktoren im stratum corneum der Epidermis zu erklären.

2.1.4. Klinik

2.1.4.1. Erscheinungsbild

Die Psoriasis imponiert klinisch als klassische erythemato-squamöse Dermatose mit akut-exanthematischen, meist aber hochchronisch-stationären Verlaufsformen mit typischer Herdbildung, deren Ausprägung interindividuelle Unterschiede zeigt. Die Effloreszenzen stellen sich als scharf begrenzte, unterschiedlich konfigurierte, entzündlich erythematöse, häufig von einem anämischen Hof umgebende Herde mit groblamellöser geschichteter silbrig glänzender Schuppung dar.

Hinsichtlich des Befallsmusters besteht eine große Variabilität: Es werden sowohl mono- und oligolokuläre solitäre Herde als auch multilokuläre konfluierende und somit sich auf das gesamte Integument ausdehnende Hauterscheinungen mit bestimmten Prädilektionsstellen (siehe hierzu 2.1.4.2.) beobachtet.

Je nach Lokalisation der Herde kann die Schuppung besonders stark ausgeprägt sein, oder auch völlig fehlen, wie man es zum Beispiel bei der durch milieubedingte Mazeration auftretende Keratolyse bei intertriginösem Befall beobachten kann (Rassner et al. 1997).

Mehr als zwei Drittel der Patienten mit akuter Erkrankung leiden unter Juckreiz (Newbold 1997; Grattan 1985), der nicht in Relation zum Schweregrad der Erkrankung stehen muss, aber wesentlich durch Veränderung der Stimmungslage wie etwa Depressionen mitbeeinflusst wird. Gupta et al. (1988) konnten zeigen, dass bei Psoriasispatienten mit verstärktem Juckreiz häufig auch depressive Symptome auffällig waren.

Die psoriatischen Effloreszenzen verursachen hingegen in der Regel *keine* Schmerzen.

2.1.4.2. Prädilektionsstellen

Obgleich die psoriatischen Effloreszenzen an prinzipiell jeder Hautregion auftreten können, finden sich Körperstellen, an denen sich ein gehäuftes Auftreten der Herde beobachten lässt. Diese sogenannten *Prädilektionsstellen* der Psoriasis sind die Streckseiten der Extremitäten, besonders Knie- und Ellenbogengegend, Streckseiten der Interphalangealgelenke der Finger, Capillitium, vor allem seitlich im Bereich der Haaransatzgrenze und am Hinterkopf. Ferner findet man ein gehäuftes Vorkommen in der Lendengegend, im Bereich des Os sacrum und der Rima ani mit bevorzugtem Befall der Perianalregion (Steigleder 1992; Jung 1998; Braun-Falco 1997).

Eine Ausdehnung der Dermatose auf Nagelbett und Nagelmatrix im Sinne einer *Nagelpsoriasis* mit charakteristischen Veränderungen (siehe unten) wird in diesem Zusammenhang häufig beobachtet. Seltener besteht eine Assoziation mit einer seronegativen Arthritis (Psoriasis arthropathica, siehe unten). Das Auftreten der herdförmigen Veränderungen an diesen bestimmten Stellen lässt sich größtenteils durch deren besonders starke mechanische Beanspruchung mit konsekutiv-kompensatorischer Steigerung der epidermalen Mitoserate erklären.

2.1.4.3. Morphologische Unterscheidungsmerkmale der Eruptionen

2.1.4.3.1. Unterscheidung nach Größe bzw. Befundausdehnung

Bezüglich der Befundausdehnung und Größe der psoriatischen Effloreszenzen kann man eine Einteilung in unterschiedliche Typen vornehmen:

Die ***Psoriasis punctata*** *oder* ***Psoriasis guttata*** zeichnet sich durch meist subakut-exanthematisch auftretendes disseminiertes punktförmiges Wachstum aus, welches häufig infolge von Streptokokkeninfekten der oberen Atemwege und auch viralen grippalen Infekten vor allem bei jüngeren Menschen zu beobachten ist (Braun-Falco 1997).

Die Herde der obengenannten ***Psoriasis guttata*** können sich im Verlauf der Erkrankung weiter ausdehnen und an Größe zunehmen. Eine solche meist durch Auftreten von mün-

zengroßen und fleckförmigen Effloreszenzen charakterisierte Form wird auch als ***Psoriasis nummularis*** bezeichnet. Konfluieren nun diese nummulären Herde zu handtellergroßen oder noch stärker ausgedehnten polyzyklischen Arealen, so stellt sich ein typisches landkartenähnlich aussehendes klinisches Erscheinungsbild dar, das aufgrund seiner Morphologie auch als ***Psoriasis geographica*** bezeichnet wird. Bei generalisiertem Befall des Integuments durch psoriatische Effloreszenzen spricht man von ***psoriatischer Erythrodermie*** (Braun-Falco 1997; Rassner et al. 1997; Altmeyer et al. 1998).

2.1.4.3.2. Unterscheidung nach Konfiguration

Die psoriatischen Eruptionen stellen sich im akuten Stadium als *scharf begrenzte* unterschiedlich konfigurierte zum Beispiel punktförmig oder nummulär erscheinende erythemato-squamöse Veränderungen mit starker parakeratotischer silbrig glänzender Schuppung dar.

Besonders in den Abheilungsphasen kommt es häufig zur Involution der Herde mit charakteristischer zentraler Abheilung unter Pigmentverschiebung und peripherer Ausbreitung. Es können eine passager zu beobachtende Hyperpigmentierung (Melanoderma psoriaticum) oder auch eine Depigmentierung (Leucoderma psoriaticum) durch vorrübergehende Störung der Melanozytenfunktion im ehemaligen Psoriasisherd während der Abheilungsphase auftreten (Braun-Falco 1997). Die dabei entstehenden Formen zeichnen sich durch ihre Vielgestaltigkeit und Variabilität aus.

Eine als ***Psoriasis anularis*** bezeichnete Form zeigt ringförmige nach zentraler Abheilung solitärer Effloreszenzen entstandene Herde.

Bei der Rückbildung größerer teilweise konfluierender Herde mit langsamem peripherem Wachstum können weiterhin segment- oder bogenförmige Veränderungen, die man als ***Psoriasis gyrata*** bezeichnet, entstehen. Ebenfalls werden auch schlangenförmig-bogig konfigurierte Herde beobachtet, die der ***Psoriasis serpiginosa*** ihren Namen geben (Braun-Falco 1997; Jung 1998; Steigleder 1992).

2.1.4.3.3. Lokalisationen

Wie in 2.1.4.2. bereits dargestellt, gibt es Regionen mit bevorzugter Manifestation der psoriatischen Effloreszenzen, die sogenannten Prädilektionsstellen, die jedoch die Möglichkeit einer ubiquitären Manifestation der Erkrankung nicht ausschließen.

Im Folgenden werden nun morphologische und pathophysiologische (histopathologische) Charakteristika der unterschiedlichen Prädilektionsstellen näher besprochen:

Die ***Psoriasis capillitii*** ist eine sehr häufig im Bereich der Stirn-Haar-Grenze und am seitlichen Kopf im Haaransatzbereich vorkommende Manifestationsform, bei der es mit Ausnahme der *psoriatischen Erythrodermie* und der *Psoriasis pustulosa von Zumbusch* gewöhnlich nicht zu Haarausfall kommt.

Ein ausschließlicher Befall der Beugeflächen wird als ***Psoriasis inversa*** bezeichnet und tritt mit einer Häufigkeit von etwa 5 % auf (Braun-Falco 1997). Intertriginöse Räume wie Achselhöhlen, Leisten, submammäre Region, Nabel, Perianalregion und Interdigitalräume können im Sinne eines isomorphen Reizeffektes infolge von Feuchtigkeits-, Wärme- und Sekreteinwirkung, aber auch durch Candidainfektionen bedingt, als Manifestationsorte der Psoriasis beobachtet werden (Braun-Falco 1997). Dabei treten häufig Juckreiz und scharf begrenzte erythemato-squamöse Herde mit fehlender Schuppung auf.

Ein symmetrischer Befall der Handinnenflächen und Fußsohlen mit scharf begrenzten erythematösen Herden mit meist fest anhaftender gelblicher Schuppung wird als ***Psoriasis vulgaris palmarum et plantarum*** bezeichnet und bereitet bezüglich anderer Dermatosen wie zum Beispiel dem hyperkeratotisch-rhagadiformen Ekzem differentialdiagnostische Schwierigkeiten.

Weitere Manifestationsorte der Psoriasis sind die Sacralregion, die häufig bei den chronisch-stationären Verlaufsformen mit meist starker Schuppung (***Psoriasis inveterata***) oder Warzenbildung (***Psoriasis verrucosa***) einhergehend betroffen ist und der Penis,
der auch als einzige Stelle des Körpers befallen sein kann (Braun-Falco 1997).

Bei der ***Nagelpsoriasis,*** die bei etwa 30 - 50 % aller Patienten mit Psoriasis, häufiger bei Psoriasis arthropathica vorkommt, kann man hinsichtlich der Lokalisation drei Formen unterscheiden:

Die ***Nagelmatrixpsoriasis*** ensteht durch Bildung psoriatischer Herde im Bereich der Nagelmatrix und ist charakterisiert durch grübchen- bzw. trichterförmige Einsenkungen der Nagelplatte, die bis zu stecknadelkopfgroß werden können und durch ihr typisches Aussehen den Begriff ***„Tüpfel-Nägel“*** geprägt haben. Bei ausgeprägterer psoriatischer Alteration der Matrix beobachtet man unregelmäßige Wellenbildung und streifige dystrophische Strukturveränderungen (Onychodystrophia psoriatica).

Eine Ausdehnung auf das Nagelbett (***Nagelbettpsoriasis***) äußert sich in subungual gelegenen psoriatischen Herden, die zum einen braun-gelblich durch den Nagel hindurchschimmern und deshalb als *Ölflecke* bezeichnet werden und zum anderen zur Abhebung der Nagelplatte vom Nagelbett, der sogenannten distalen Onycholyse führen. Eine Kombination der beiden oben aufgeführten Formen der Nagelpsoriasis gilt als schwere Verlaufsform

und kann eine komplette Dystrophie, bzw. einen Zerfall der gesamten Nagelplatte mit Bildung eines parakeratotischen krümeligen Materials verursachen. Die derart dystrophisch veränderten Nägel werden auch als *Krümelnägel* bezeichnet (Braun-Falco 1997; Rassner et al. 1997; Jung 1998; Altmeyer et al. 1998; Steigleder 1992).

2.1.4.4. Symptome und Krankheitsverlauf

Die bei der Psoriasis vulgaris auftretenden Effloreszenzen rufen nach Meinung von Lehrbuchautoren weder Schmerzen noch Juckreiz hervor. Ein Auftreten von Juckreiz unter bestimmten Bedingungen wie in der akuten Phase der Eruption oder bei der Therapie mit bestimmten Medikamenten ist dennoch möglich und wird durch Veränderungen der Stimmungslage wie zum Beispiel bei auftretenden Depressionen wesentlich moduliert (Gupta 1998). Die aus der Ausprägung der psoriatischen Effloreszenzen resultierende Stigmatisierung führt häufig zu starker psychischer Belastung des Patienten, zu Hemmung zwischenmenschlicher Interaktionen und nicht selten zum Rückzug aus dem sozialen Leben (Schmid-Ott et al. 1999).

Bezüglich des Krankheitsverlaufes werden *verschiedene* Formen unterschieden.

In 2.1.2.2.3. wurden bereits die Verlaufsformen nach Manifestationsalter differenziert.

Die häufiger auftretende Frühmanifestation (Typ I) kann sowohl mit *einem akut-generalisierten* „exanthematischen" (Rassner et al. 1997) als auch mit einem *primär chronischen* Verlauf, der durch in den Prädilektionsstellen auftretende Einzelherde charakterisiert ist, beginnen.

Dabei tritt im Rahmen der akuten ***eruptiv-exanthematischen*** *Psoriasis* meist infolge von akuten Infektionen (zum Beispiel im Respirationstrakt) eine Aussaat kleinfleckiger exanthematischer Plaques an Rumpf und Extremitäten ohne typische Prädilektion und Infiltration auf, bei der aufgrund des hohen endogenen Eruptionsdruckes der isomorphe Reizeffekt (Köbner-Phänomen) auslösbar ist (Braun-Falco 1997; Altmeyer et al. 1998).

Diese Verlaufsform kann spontan ausheilen, aber auch in die ***chronisch-stationäre Psoriasis vulgaris*** mit geringer spontaner Rückbildungstendenz übergehen, die häufiger mit stark infiltrierten, deutlich silbrig-glänzend schuppenden Herden an den typischen Prädilektionsstellen auftritt und meistens ein negatives Köbner-Phänomen zeigt (Braun-Falco 1997).

Mischformen aus akut-generalisierten und primär chronischen Verläufen sind häufig. Ebenso treten nicht selten sehr variable Verlaufsformen mit Teilremissionen und Schüben auf, die jedoch nur selten symptomfreie Intervalle zeigen. Komplikationen hierbei sind die Ausbreitung auf das gesamte Integument im Sinne einer ***Erythrodermia psoriatica*** (siehe

unten) und ein durch starken Einfluss von Triggermechanismen hervorgerufener Übergang in die potentiell lebensbedrohliche ***Psoriasis pustulosa*** (Rassner et al. 1997; Altmeyer et al. 1998).

2.1.5. Diagnostik

2.1.5.1. Klinischer Befund

In der Regel sind die Anamnese und das klinische Erscheinungsbild, das in 2.1.4.1. dargestellt ist, zur Diagnosestellung ausreichend, wobei eine sich durch die erhebliche klinische Variabilität der Erkrankung in Einzelfällen schwierig gestaltende Diagnosefindung durch histopathologische Untersuchung einer Probenentnahme aus den psoriatischen Herden (siehe 2.1.5.3.) ergänzt werden kann (Altmeyer et al. 1998).

2.1.5.2. Typische Psoriasisphänomene

Einen nahezu die Erkrankung beweisenden Stellenwert in der Diagnostik der Psoriasis besitzen die *drei typischen Psoriasisphänomene,* die beim vorsichtigen Abkratzen der silbrigen Schuppen eines Herdes in nachfolgend genannter Reihenfolge zu beobachten sind:

Das ***Kerzenfleck- oder Kerzenphänomen*** entsteht dadurch, dass nach dem Kratzen an einem psoriatischen Plaque eine feinlamelläre Schuppung hervortritt, die in ihrer Gestalt dem Aussehen von Kerzenwachs ähnelt. Nach weiterem Kratzen an dem Herd beobachtet man die Ablösung eines feinen blattartigen fragilen Häutchens, das die unterste direkt den Papillen aufliegende Epidermisschicht darstellt und deshalb als ***Phänomen des letzten Häutchens*** bezeichnet wird.

Als ***Auspitzphänomen oder Phänomen des blutigen Taus*** werden die nach weiterem Kratzen und Freilegung des Papillarkörpers infolge der Arrosion von Kapillaren auftretenden punktförmigen Blutungen bezeichnet.

Die größte Aussagekraft der beobachteten Phänomene in der Diagnose der Psoriasis hat das ***Phänomen des letzten Häutchens***, da zum Beispiel punktförmige Blutungen und Schuppungen, nach Kratzen an der Oberfläche herdförmiger Veränderungen, auch bei einer Reihe anderer Dermatosen auftreten können (Altmeyer et al. 1998; Rassner et al. 1997; Braun-Falco 1997).

2.1.5.3. Histologie

Eine Probenentnahme aus psoriatischen Herden mit anschließender histologischer Untersuchung wird gewöhnlich *nur* bei unklaren anamnestisch und klinisch nicht eindeutig zuzuordnenden Befundkonstellationen vorgenommen.

Das hierbei gewonnene typische histopathologische Bild wird im Folgenden dargestellt:

Meist entstehen die Psoriasisherde aufgrund charakteristischer epidermaler Veränderungen und einem uncharakteristischen entzündlichen Infiltrat (Jung 1998).

Die Epidermis zeigt hierbei eine auf das bis zu 5-fache *akanthotische Verbreiterung* (Braun-Falco 1997) mit länglich schmal ausgezogenen Reteleisten, die mit den ebenfalls ausgezogenen bindegewebigen Papillen verzahnt sind (Jung 1998).

Rarefizierungen der Epidermis über den Papillen bis auf wenige Zellschichten mit vielfach auftretendem interzellulärem Ödem sind weitere charakteristische histologische Merkmale.

Die *mitotische Aktivität* des stratum basale ist etwa auf das 10-fache erhöht und zeigt keine Zeichen der Degeneration.

Man beobachtet *Verhornungsstörungen* mit sich abwechselnder *Hyperkeratose* mit reduziertem, aber noch vorhandenem stratum granulosum und *Parakeratose* mit fehlendem stratum granulosum. Die stark verdickte Hornschicht enthält teilweise Kernreste und ist so locker gebaut, dass schichtweise Luft zwischen die Lamellen dringt und neben umschriebenen Ansammlungen immigrierter neutrophiler Granulozyten an der Grenze zum stratum spinosum (*Munro-Abszesse*) auch Serumeinschlüsse vorkommen (Jung 1998; Braun-Falco 1997).

Die neutrophilen Granulozyten bilden zunächst ein dichtes zelluläres Infiltrat in den bindegewebigen Papillen, die neben weitgestellten unregelmäßig kalibrierten Gefäßen, sogenannten „*cotton balls*“ (Braun-Falco 1997), ödematöse Veränderungen aufweisen. Ein teilweises sekundäres Einwandern der Neutrophilen in die Epidermis kann nun zum Auftreten der oben beschriebenen *subcornealen Abszesse* führen (Jung 1998).

Das anfänglich (in der akuten Frühphase der Erkrankung) leukozytäre meist perivasculär in der Dermis gelegene Infiltrat setzt sich in der späteren Phase des chronischen Verlaufs im Wesentlichen aus Lymphozyten, Histiozyten und Mastzellen zusammen (Braun-Falco 1997).

Das Auftreten von multiplen spongiformen sterilen Pusteln in der oberen Epidermis ist charakteristisch für die Psoriasis pustulosa (siehe unten).

2.1.6. Therapie

Die Therapiekonzepte der Psoriasis sind vielgestaltig und aufgrund der Tatsache, dass die Ursache der Erkrankung noch unbekannt ist und keine Möglichkeiten der Beeinflussung des endogenen Eruptionsdruckes bei Psoriasispatienten bestehen, zum derzeitigen Kenntnisstand noch symptomatisch.

Obwohl die psoriatischen Effloreszenzen beseitigt werden können, kann es aufgrund der erblichen Disposition und anderer unbekannter therapeutisch nicht zu beeinflussender Mechanismen nach klinischer Heilung jederzeit wieder zu einem Rückfall in eine phänotypisch manifeste Psoriasis kommen.

Prinzipien des therapeutischen Vorgehens sollen im Folgenden in schematisierter Form dargestellt werden:

Zu Beginn der therapeutischen Intervention soll eine ***Keratolyse*** durch lokale Anwendungen von Keratolytika wie Salizylsäure oder Harnstoffsalben in Kombination mit Sole- oder Ölbädern durchgeführt werden.

Wichtige therapeutische Ziele sind neben der ***Ausschaltung von Provokationsfaktoren*** eine ***Reduktion der Hyperepidermopoese*** und die ***Hemmung der lokalen Entzündungsreaktionen***.

Die ***lokale*** antipsoriatische Therapie kann durch Applikation von Dithranol (Anthralin), Corticosteroiden, Vitamin D3-Analogen (z.B. Calcipotriol) und Retinoiden erfolgen.

Einige Präparate sollten wegen der Gefahr der Epidermisatrophie und Rarefizierung des dermalen Bindegewebes nicht längerfristig angewandt werden.

Zur topischen Behandlung können weiterhin Kohleteerpräparate und Psoralenderivate in Verbindung mit UVA-Bestrahlung eingesetzt werden (Peters et al. 2000).

Weitere häufig eingesetzte Therapieverfahren zur Behandlung psoriatischer Herde sind die *selektive Ultraviolett-Phototherapie (SUP*, meist UVB mit 311nm) und die ***orale*** *Photochemotherapie (PUVA),* bei welcher der Patient mehrmals wöchentlich nach oraler Applikation von Psoralenderivaten eine definierte UVA-Bestrahlung erhält.

Diese ***systemische*** Therapieform wird aufgrund des großen Nebenwirkungsspektrums jedoch nur als ultima ratio eingesetzt (siehe unten).

Ebenfalls einen morbostatischen Effekt hat die Kombination aus Thalassotherapie (Meerbaden) und Heliotherapie (Sonnenlichtbestrahlung). Bei der Anwendung dieser sogenannten ***Balneophototherapie***, bei der die natürlichen Bedingungen durch Kombination von UV-Therapie und 25 %igen Solebädern nachgeahmt werden, macht man sich diesen Effekt

zunutze. Aus diesem Grund besteht als Alternative zur ***oralen*** PUVA-Therapie auch die Möglichkeit, die ***nebenwirkungsärmere PUVA-Badetherapie*** (Psoralene als Badezusatz kombiniert mit UVA-Bestrahlung im Sinne einer Balneophototherapie) anzuwenden (Gawlik et al. 2001).
Ein entscheidender Vorteil einer kombinierten Behandlung aus der oben beschriebenen PUVA und einer Balneotherapie mit Solebädern besteht in der besseren Verträglichkeit, wodurch diesem Therapieverfahren eine besondere Bedeutung zukommt.

Patienten, bei denen eine *lokale* Therapie unwirksam ist, können als ultima ratio (aufgrund stärkerer Nebenwirkungen) auch ***systemisch*** behandelt werden:
Neben der bereits genannten PUVA (mit oral applizierten Psoralenen) stehen zusätzlich oral applizierbare Steroide, bei denen allerdings nach Absetzen die Gefahr eines Reboundeffektes besteht, und Retinoide wie zum Beispiel Tigason® zur Verfügung. Seltener kommen zur Behandlung besonders schwerer Verlaufsformen auch Zytostatika wie Methotrexat (insbesondere bei Psoriasis arthropatica) und Immunsuppressiva wie Cyclosporin A zum Einsatz (Peters et al. 2000; Jung 1998; Rassner et al. 1997).

Psychotherapeutische und psychologische Behandlungsverfahren zeigen ebenfalls einen möglichen Benefit bezüglich Aktivität und Verlauf der Erkrankung (siehe 2.2.) und werden zur supportiven Behandlung heutzutage vermehrt eingesetzt.
In einer Studie mit mehr als 1000 Psoriasispatienten konnte diesbezüglich der positive Einfluss adjuvanter psychotherapeutischer Bausteine wie autogenes Trainings auf den Verlauf und die Rezidivhäufigkeit (bzw. auf das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs) der Erkrankung dargestellt werden. So zeigte eine deutlich höhere Anzahl der Teilnehmer bei Kombination der Routinetherapie *mit autogenem Training* eine deutlich längere rezidivfreie Periode nach der Behandlung als die Vergleichsgruppe *ohne autogenes Training* (Bentheimstudie 1986).

2.1.7. Komplikationen

2.1.7.1. Psoriasis pustulosa

In seltenen Fällen (etwa 5 %) der Erkrankung treten meist im Laufe von akuten Schüben sterile intraepidermal gelegene multipel vorkommende teils konfluierende druckschmerzhafte pustulöse Eruptionen auf, die zum einen einen exanthematischen Befall des gesamten Körpers zeigen können (***Psoriasis pustulosa generalisata Typ Zumbusch***), zum anderen aber auch nur in lokalisierter die Hände und Füße betreffenden Form (***Psoriasis pustulosa palmoplantaris Typ Barber-Königsbeck)*** vorkommen können (Rassner et al. 1997; Jung 1998).

Dabei kann es im Rahmen der schwereren generalisierten Form zu erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens mit Fieberschüben, Kachexie, Wasser-Elektrolytstörungen, Eiweißverlust und Leukozytose kommen.

Differentialdiagnostisch sind die *Pustulosis Palmoplantaris* mit chronisch-rezidivierenden Pusteln an Handflächen und Fußsohlen und die *Acrodermatitis continua Hallopeau* mit rezidivierenden Pusteln an den Fingerendgliedern, bei denen keine Korrelationen mit HLA-Komplexen vorliegen und histopathologisch sterile subkorneale Pusteln nachweisbar sind, von der Psoriasis Pustulosa abzugrenzen (Jung 1998).

2.1.7.2. Psoriatische Erythrodermie

Eine weitere schwere sich meist sekundär entwickelnde und das gesamte Integument betreffende Verlaufsform ist die ***psoriatische Erythrodermie***, die bis zu 1 - 2 % aller Patienten beobachtet wird:

Es kommt zur generalisierten mit psoriasiformer oder auch pityriasiformer Schuppung einhergehender Rötung des gesamten Hautorgans mit möglicher dermopathischer Lymphadenopathie (Braun-Falco 1997).

Die psoriatische Erythrodermie kann spontan oder auf der Basis bereits bestehender Manifestationsformen, wie der akut-exanthematischen oder chronisch-stationären Form entstehen. Ähnlich wie bei der Psoriasis pustulosa treten erhebliche Wasser-Elektrolyt- und Proteinverluste aufgrund der entzündlich veränderten Haut auf, die eine Substitution zwingend erforderlich machen.

2.1.7.3. Psoriasis Arthropathica

Die psoriatische Gelenkmanifestation wird bei 5 - 7 % aller Patienten mit Psoriasis beobachtet und wurde bereits 1973 von Moll und Wright als eine „mit Psoriasis assoziierte Gelenkveränderung bei normalerweise negativer Rheumaserologie“ definiert (zitiert aus Braun-Falco 1997).

Ähnlich wie für die kutane Form der Psoriasis wird derzeit eine polygene Vererbung mit Modulation durch nicht-genetische Einflussfaktoren bei bestehender HLA-Assoziation (deutliche Korrelation mit HLA-B27) angenommen.

In den meisten Fällen tritt eine ***Arthropathie vom peripheren Typ*** auf, bei der es oft zum asymmetrischen aber auch symmetrischen Befall einzelner oder mehrere kleiner Gelenke, nicht selten zur Beteiligung der Finger- und Fußgelenke im Strahl mit schmerzhaft geröteten Auftreibungen kommt. Das entzündliche Geschehen, das durch periartikuläre Weichteilschwellungen, Destruktion der Synovia und gelenknahe Osteoporose charakterisiert ist, verläuft schubweise über Monate bis Jahre und zeigt oft einen wechselnden Befall der Gelenke. Endstadium dieser Entwicklung sind häufig Destruktion, Mutilation und Ankylose der betroffenen Gelenke (Jung 1998), wobei eine Primär Chronische Polyarthritis (PCP) differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen ist.

Seltener (in etwa 5 % aller Gelenkmanifestationen) tritt eine ***Psoriatische Spondylarthritis*** mit Befall und Versteifung der Ileosakralgelenke und der Wirbelsäule auf, deren differentialdiagnostische Abgrenzung vom M. Bechterew jedoch aufgrund des charakteristischen Hautbefalls, der familiären Häufung und der Assoziation mit HLA-B27 in den meisten Fällen leicht möglich ist (Jung 1998).

2.1.8. Prognose

Obgleich die Psoriasis eine gutartige Erkrankung der Haut mit gelegentlichem Befall der Gelenke und hautnahen Schleimhäute ist, wird sie aufgrund des chronisch rezidivierenden Verlaufs vom Patienten und seiner Umgebung als sehr störend empfunden.

Wie in 2.1.6 dargestellt, können zwar die psoriatischen Effloreszenzen therapeutisch beseitigt werden, die genetische therapeutisch nicht zu beeinflussende Disposition und andere noch ungeklärte Mechanismen jedoch bilden die Grundlage für den rezidivierenden Verlauf und die damit verbundene nach primärer klinischer Heilung auftretende wiederkehrende phänotypische Manifestation der Psoriasis (Jung 1998). Daneben wird ein geringer Anteil an spontanen Heilungen ebenso beobachtet wie der wesentlich seltenere Übergang

in die oben beschriebenen potentiell lebensbedrohlichen Verlaufsformen der psoriatischen Erythrodermie und der Psoriasis pustulosa (Steigleder 1992).

Schwere häufig rezidivierende Verlaufsformen der Erkrankung führen aufgrund der Stigmatisierung nicht selten zur sozialen Isolation (siehe unten), Resignation und Vereinsamung des Patienten mit der Folge der Flucht in Alkohol- und Drogenabhängigkeit und schwerer Einschränkung der Lebensqualität (Schmid-Ott et al. 1999; Augustin et al. 1999; Jung 1998).

Die Psoriatische Arthropathie kann durch schmerzhafte Funktionseinschränkungen der Gelenke, vor allem im Hand- und Fußbereich ebenfalls zu erheblichen Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben führen und die sich entwickelnde Distanzierung von der Gesellschaft weiter fördern.

2.2. Psychologische Aspekte

2.2.1. Persönlichkeitsmerkmale der Patienten mit Psoriasis

Die Persönlichkeitsstruktur und psychische Merkmale der Patienten mit Psoriasis vulgaris sind in der Vergangenheit durch eine Vielzahl von Studien untersucht worden. Teilweise konträre Erkenntnisse und Erklärungsansätze zeigen die Schwierigkeit auf, dass sich ein einheitliches Persönlichkeitskonzept ***des*** Psoriatikers nicht formulieren lässt. Verschiedene Autoren hoben unterschiedliche psychologische Aspekte und Auffälligkeiten hervor: unterschiedliche neurotische Syndrome, eine verstärkte Neigung zur Selbstbestrafung zum Teil aber auch eine Neigung, Andere verantwortlich zu machen und ein geringeres Durchsetzungsvermögen bzw. Dominanz als die entsprechenden Kontrollgruppen (Lysketsos et al. 1985).

Eine Reihe von Autoren berichtet über ein hohes Maß an Depressionen, Ängstlichkeit, Sorge und nach außen (gegen das Umfeld) gerichtete Aggressionen als charakteristische Persönlichkeitsmerkmale des Psoriatikers (Gupta et al.1990).

In Untersuchungen von Mazetti et al. (1994) traten bei mehr als 71 % eines Patientenkollektivs Symptome auf, die einer psychiatrischen Diagnose zugeordnet werden konnten:

35 % des Kollektivs zeigten Abhängigkeit, histrionische oder anankastische Persönlichkeitsstörungen, 17.5 % litten unter affektiven Erkrankungen wie generalisierten Depressionen, Zyklothymie, Dysthymie oder manisch-depressiven Störungen, 12.5 % wurden durch Angststörungen (sowohl generalisierte als auch einfache Phobien) und 6.25 % durch schizophrene bzw. schizoaffektive Züge auffällig.

Untersuchungen einer *„Normalbevölkerung“* mit hautgesunden Probanden (Franz et al. 1999) erbrachten ebenfalls eine hohe Prävalenz von Störungen aus dem psychogenen oder neurotischen Spektrum, woraus sich die Notwendigkeit einer frühzeitigen präventiven und therapeutischen Intervention (um eine Chronifizierung oder eine Entwicklung von sekundären Komplikationen zu vermeiden) ergibt.

Untersuchungen zur Beurteilung von Aggressionen bei Patienten mit Psoriasis deuten in diesem Zusammenhang daraufhin, dass Psoriatiker eine geringere Neigung dazu haben, Ursachen ihrer Unzufriedenheit bei sich selbst zu suchen, als viel eher ihre Umgebung dafür verantwortlich zu machen, was wiederum in einer Steigerung nach außen gerichteter spontan auftretender Aggressionen verdeutlicht wird (Matussek et al. 1985).

Demgegenüber zeigt eine Studie von Niemeier et al. (1999), dass Patienten mit Psoriasis unter Bedingungen, die Zorn und Ärger erzeugen, in deutlich geringerem Maße zu verbalen Aggressionen neigten als ihre Kontrollgruppe.

Ebenfalls wurde bei Psoriatikern, die Stress als Auslösefaktor ihrer Erkrankung angaben, die Neigung beobachtet, der Anerkennung durch Andere eine hohe Bedeutung beizumessen. Ferner bestünden Schwierigkeiten in der Äußerung und Beschreibung ihrer Gefühle wie Zorn und Angst. Diese oben beschriebenen Persönlichkeitsmerkmale kombiniert mit schweren Verlaufsformen der Psoriasis machten die Patienten verletzlicher für die mit der Krankheitsverarbeitung einhergehenden Belastungen (Gupta et al.1990).

Das Unvermögen, eigene Gefühle in hinreichender Form wahrzunehmen und zu äußern, wird als Alexithymie bezeichnet und wurde als Konzept zum Verständnis psychosomatischer Erkrankungen formuliert (Lundh und Simonsson-Sarnecki 2001).

Bezüglich der Bedeutung von Alexithymie bei Psoriatikern gibt es unterschiedliche teils kontroverse Meinungen. Verschiedene Untersuchungen dazu ergaben bisher keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen von Alexithymie bei Patienten mit Psoriasis verglichen mit gesunden Kontrollgruppen (z.B. Rubino et al. 1989; Vidoni et al. 1989). Interessant jedoch war die Beobachtung in einer Untersuchung von Vidoni et al. (1989), dass Patienten ohne Alexithymie ausschließlich unter den Patienten mit nicht psychosomatisch bedingten Hauterkrankungen zu finden waren, wohingegen alle psychosomatischen Patienten in mehr oder weniger starker Ausprägung das Vorkommen von Alexithymie zeigten.

2.2.2. Die Bedeutung psychischer Belastungen als Einflussfaktoren der Erkrankung

Aus zahlreichen Studien und Untersuchungen, die im Folgenden auszugsweise dargestellt werden, geht hervor, dass ein Zusammenhang zwischen schweren emotionalen Belastungen, sogenannten life-events, Stress und Persönlichkeitsmerkmalen des Patienten bezüglich der Exazerbation und des Verlaufes der Erkrankung besteht.

Eine Einteilung bezüglich der die Erkrankung beeinflussenden Stressoren nimmt Kantor (1990) vor:

Er unterscheidet hierbei ***umweltbedingten***, zum Beispiel durch Lärm oder Umweltverschmutzung hervorgerufenen und ***physischen*** meist durch Krankheit oder Verletzung verursachten von ***psychischem*** Stress, der das Resultat von Depressionen, Angst und Störung zwischenmenschlicher Interaktionen sein kann. Das Vorkommen von nur einem dieser Faktoren kann auf der Basis der genetischen Disposition (siehe oben) durch noch ungeklärte pathogenetische Mechanismen das Auftreten und die Exazerbation der Psoriasis auslösen.

In einer Befragung von 5600 Patienten durch Farber und Nall (1974) gaben ein Drittel aller Teilnehmer ein Neuauftreten psoriatischer Effloreszenzen in Phasen psychischer Belastung an, ein Drittel war unsicher und ein Drittel schloss sogar einen Zusammenhang aus. Gaston et al. (1987) wiesen in dem Zusammenhang auf die Gefahren dieser Studien hin, die sich daraus ergeben, dass die Daten retrospektiv generiert und nichtstandardisierte Messparameter eingesetzt wurden.

Aus diesem Grund führten sie 1987 eine prospektive Studie mit standardisierten Messmethoden für Psoriasissymptome, life-events und psychologische Stresssituationen durch. Sie stellten dabei eine positive Korrelation zwischen schwerwiegenden life-events und psychischem Stress mit dem Schweregrad der Erkrankung her.

Untersuchungen von Seville zeigten, dass bei einer signifikanten Anzahl (39 %) eines Kollektivs von 132 Patienten mit Psoriasis eine Stresssituation wie Unfall, Tod, Prüfung oder sexueller Missbrauch innerhalb eines Monats vor Exazerbation (während eines Beobachtungszeitraumes von drei Jahren) erinnerlich war. Mehr als die Hälfte der Patienten, die einen Zusammenhang der Exazerbation mit der vorangegangenen Stresssituation erkannten, waren gegen Ende der drei darauffolgenden Jahre *symptomfrei*, gegenüber 17 % derjeniger, die *keine* stressassoziierte Exazerbation der Erkrankung hatten. Seville schloss daraus, dass die Patienten, die den Zusammenhang erkannt hatten, möglicherweise ein besseres Krankheitsverständnis und eine bessere Einsicht gewonnen hatten und dadurch auch während längerer Intervalle symptomfrei waren (Seville 1977, 1978 und 1989).

Eine Einteilung nach dem jeweiligen Stressempfinden der Psoriatiker in sogenannte „high stress reactors“ und „low stress reactors“ nahmen Gupta et al. (1989) vor.

Dabei stellte sich heraus, dass die high stress reactors einen ausgeprägteren klinischen Verlauf und ein häufigeres Aufblühen der Effloreszenzen (Schübe) zeigten und weiterhin mehr erkrankungsbedingten Stress im alltäglichen Leben während des Beobachtungszeitraums angaben. Eine Behinderung zur Bewältigung des krankheitsbedingten Stress (Coping) bei den „high stress reactors“ ergäbe sich möglicherweise dadurch, dass diese Patienten angesichts sozialer Missbilligungen ihres Umfeldes und starker Stigmatisierung die Tendenz zeigten, Gefühle des Zorns und der Angst zurückzuhalten (Gupta et al.1989).

Diese Erkenntnisse deuten daraufhin, dass sowohl *Ausbruch* als auch *Verlauf* der Erkrankung nicht nur durch stressbedingte Situationen, sondern auch vom individuell stark variierenden Coping-Konzept des Psoriatikers in erheblichem Maße mitbeeinflusst werden.

Coping als Verarbeitungsmechanismus kann dabei auf unterschiedlicher, zum Beispiel auf kognitiver oder verhaltensbasierender Ebene stattfinden, wobei auch häufig eine Kombination aus beiden zu beobachten ist (Metz und Jemec 1996).

Aus diesen Tatsachen lässt sich die Möglichkeit psychologischer Interventionen, gerade bei „high stress reactors“, im Sinne einer bezüglich der oben genannten Therapiekonzepte adjuvanten Maßnahme ableiten.

Eine Reihe von Studien hierzu beschäftigten sich mit der Effizienz und Wirksamkeit solcher psychologischen Interventionen, wie progressiver Relaxation und Stressbewältigungsprogrammen. Ferner werden von einer Vielzahl an Forschern eine Fülle von Möglichkeiten zur Reduktion von Stress wie Biofeedback, Meditation, autogenes Training, Hypnose, etc. beschrieben, die eine sinnvolle Ergänzung in der Behandlung der Psoriasis darstellen können (Farber und Nall 1993).

Obwohl nicht alle Patienten davon uneingeschränkt profitierten, gaben etwa 80 % der in psycholgischer Behandlung befindlichen Patienten eine Besserung ihrer Symptome an (Al`Abadie et al. 1994).

2.2.3 Psychologische Auswirkungen der Erkrankung

Die Psoriasis zeigt nicht selten Auswirkungen auf Psyche und Lebensqualität des Patienten. Hinsichtlich des Ausprägungsgrades dieser Auswirkungen besteht eine große Variabilität.

So zeigen Befragungen eines Patientenkollektivs von Ginsburg und Link (1989), dass eine Vielzahl von Patienten mit mittlerer oder schwerer Manifestationsform sich durch die Erkrankung stigmatisiert fühlten, andere wiederum nicht. Für dieses Phänomen sei das Manifestationsalter von entscheidender Bedeutung.

Höheres Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung verbessere möglicherweise aufgrund der erheblich größeren Lebenserfahrung, eines geregelten Lebenswandels und letztendlich einer stärker gefestigten Persönlichkeit die Möglichkeit der Krankheitsbewältigung, was den Einfluss der Erkrankung auf das psychische Erleben wiederum vermindere.

Weiterhin schütze ein *höheres* Erstmanifestationsalter eher vor Schuld- und Schamgefühl, vor Verschlossenheit und der Erwartung der Ablehnung durch Andere und reduziere somit die Empfindlichkeit gegenüber Meinungen aus dem Umfeld im Gegensatz zu Patienten mit frühem Auftreten der Erkrankung, bei denen das Stigma einen bedeutend größeren Einfluss auf die Psyche habe (Ginsburg und Link 1989).

Die Beobachtung, dass die Psoriasis einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität der jüngeren Patienten (nämlich der 18 - 45 jährigen) hatte, wie es bereits von Ginsburg und Link (1989) beschrieben wurde, wird in einer Studie von Gupta und Gupta („Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life“, 1995), die zusätzlich auf die fehlende Geschlechtsspezifität dieses Phänomens hinweist, bestätigt.

Das soziale Umfeld des Psoriatikers spielt in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle: Schon im alltäglichen Leben wird der Patient häufig von seiner Umgebung als unsauber und ansteckend empfunden, wodurch sehr oft das bereits bestehende Schamgefühl noch verstärkt wird, was sich darin ausdrückt, dass Psoriatiker während akuter Schübe auch im Sommer lange Kleidung tragen und Schwimmbadbesuche meiden (Altmeyer et al. 1998).

Der aus interpersonellen Interaktionen und Einfluss psychosozialer Faktoren resultierende möglicherweise erhebliche Leidensdruck des Psoriatikers kann den Patienten zum einen psychisch stark belasten, was sich wiederum nicht selten in einer Flucht in den Alkoholismus und Distanzierung von der Gesellschaft mit sozialer Isolation ausdrückt.

Zum anderen kann dadurch auch eine Exazerbation oder eine Verschlimmerung der Erkrankung begünstigt werden. Je schwerer die Manifestationsform, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer systemischen oder sogar stationären Behandlung, die ihrerseits wiederum eine erhebliche Einschränkung der ohnehin beeinträchtigten Lebensqualität darstellt (Finlay und Coles 1995).

2.3. Immunologische und neuroendokrine Auswirkungen von Stress bei Psoriatikern und Gesunden

Die Auswirkung von psychischem Stress auf die Manifestation und den Verlauf der Erkrankung wurde bereits in 2.2.2. dargestellt. Im Folgenden soll nun die Bedeutung von Stress im Hinblick auf immunologische Parameter bei Patienten mit Psoriasis und Gesunden näher beschrieben werden.

2.3.1. Die allgemeine Stressreaktion im Überblick

Die biologische Antwort des Organismus auf Stress und psychische Belastungen stellt ein komplexes Wirkungsgefüge aus Stimulation und Hemmung unterschiedlicher, teilweise ineinandergreifender Systeme wie Immunsystem, Nervensystem und Endokrinium dar. Regulations- bzw. Steuerfunktion besitzen in diesem Zusammenhang der Hypothalamus, der Hypophysenvorderlappen, der Cortex, das limbische System und die Nebennierenrinde, die bereits von Selye (1946) als für die allgemeine Stressreaktion wesentlicher Faktor angesehen wurde. Neben der vermehrten Freisetzung neuroendokriner Hormone und autonomer Neurotransmitter, wird im Rahmen der klassischen allgemeinen Stressreaktion auch eine Beteiligung des Immunsystems beobachtet.

So zeigten Studien von Cohen et al. (1991; 1998; 1999) eine durch Einwirkung *chronischer Stressoren* bedingte erhöhte Suszeptibilität für virale Erkrankungen des oberen Respirationstraktes.

Ebenfalls einen Hinweis auf die mögliche stressassoziierte Immunsuppression ergaben das häufige Wiederauftreten von Herpes simplex in Schüben und das schnellere Voranschreiten von AIDS (letztes Stadium der HIV-Infektion) in Stresssituationen (Tausk und Nousari 2001). Diese infolge der stressbedingten Cortisolausschüttung zu beobachtende immunsuppressive Wirkung hat die physiologische Bedeutung, eine überschießende Abwehrreaktion zu verhindern und somit einen für den Organismus protektiven Effekt zu erzielen (Munck et al. 1984).

2.3.2. Psychoimmunologische Aspekte bei Gesunden und Psoriatikern

2.3.2.1. Lymphozyten und Interleukine

Die in *Stresssituationen* vermehrt ausgeschütteten Glucocorticoide und Katecholamine (siehe unten) regulieren die Funktion und Differenzierung der die Immun- und Entzündungsreaktion beeinflussenden T-Zellen und Makrophagen. Hierbei lassen sich eine verminderte Zytotoxizität der Natürlichen Killerzellen (NK), eine verminderte reaktive mitotische Aktivität der Lymphozyten mit verminderter absoluter Zellzahl, ein erhöhtes Serum-IgA, eine erhöhte Phagozytosefähigkeit der Neutrophilen und ein erhöhte Interferonsynthese der Lymphozyten nachweisen (Farber et al. 1991). Untersuchungen zur chronischen Einwirkung von Stressoren (Pariante et al. 1997) zeigten einen signifikant verringerten absoluten Prozentsatz an T-Lymphozyten mit erhöhter T-Suppressorzellzahl, verminderter T-Helferzellzahl und daraus resultierender Abnahme des T-Helfer-T-Suppressor-Verhältnisses.

In Tierversuchen mit Mäusen (Fukui et al. 1997) konnten ebenfalls eine signifikante Reduktion der Lymphozytenzellzahl, der Interferon-gamma- und der IL-4-Konzentrationen mit verminderter Antikörperproduktion in Milz und Mesenteriallymphknoten nachgewiesen werden.

Im Rahmen der allgemeinen Stressreaktion findet man zwei unterschiedliche meist einander gegensätzliche T-Helferzellpopulationen, nämlich die TH1- und die TH2-Zellen, welche durch lösliche Zytokine die Zytotoxizität, die Makrophagenfunktion und die Antikörperproduktion regulieren.

TH1-Zellen vermitteln dabei hauptsächlich die ***zelluläre*** Immunität durch Interleukin 1, 12 und Interferon-gamma, wohingegen TH-2-Zellen vorwiegend durch Interleukin 4, 5, 10 und 13 für die ***humorale*** Abwehr verantwortlich sind (Tausk und Nousari 2001). Eine vermehrte Bildung von Glucocorticoiden führt in diesem Zusammenhang zur Hemmung der Transkription von Zytokinen und Chemokinen und wirkt auf Makrophagen im Sinne einer bevorzugten TH-2-Zellantwort ein (Tausk und Nousari 2001).

Ähnlich können Katecholamine über Bindung an ß-2-Rezeptoren auf Lymphozyten und Makrophagen die TH2-Populationen mit nachfolgender vermehrter Antikörperbildung stimulieren und gleichzeitig die zelluläre Immunität hemmen. Diese die Balance zwischen TH1- und TH2-Zellen beeinflussenden Effekte erklären möglicherweise die während Stressperioden zu beobachtenden variierenden Aktivitäten mancher Erkrankungen (Tausk und Nousari 2001).

Bezüglich der stressbedingten immunologischen Veränderungen bei Patienten mit Psoriasis gibt es bislang nur wenige Untersuchungen: Schmid-Ott et al. (1998) wiesen bei unbehandelten Patienten *und* Kontrollen eine erhöhte NK-Zellzahl (CD16+, CD56 +) und eine nicht erhöhte (unveränderte) T-Zellzahl direkt nach Stressexposition nach. Dieser Effekt war bei Patienten mit PUVA-Behandlung signifikant geringer ausgeprägt (Schmid-Ott et al. 1998).

Neuere Untersuchungen von Schmid-Ott et al. (2001) zeigten sowohl bei Psoriatikern und Patienten mit atopischer Dermatitis als auch bei den Kontrollpersonen einen stressbedingten Anstieg von zirkulierenden CD 8+ T-Lymphozyten, der jedoch nur für die Neurodermitispatienten signifikant war. Weiterhin zeigten *beide* Patientenkollektive einen *signifikanten* Anstieg von CD 8+/ CD 16- und CD 11b+ T-Lymphozyten infolge der Stressexposition, der im Kontrollkollektiv jedoch *nicht* zu beobachten war.

2.3.2.2. Der Interleukin-2-Rezeptor

Wie bereits in 2.3.2.1. dargestellt, haben Interleukine einen wesentlichen Einfluss auf zelluläre und humorale Immunität. Interleukin-2 gilt als Wachstumsfaktor für T-Lymphozyten und wird wiederum von aktivierten T-Zellen, die man zum Beispiel in der Frühphase entzündlicher Infiltrationen (psoriatischer Effloreszenzen) finden kann, produziert. Der zelluläre IL-2-Rezeptor wird ebenfalls von aktivierten T-Lymphozyten exprimiert und kann getrennt von der Zelloberfläche in Form eines löslichen Proteins, dem s-IL-2R-Molekül im Serum gemessen werden. Untersuchungen zu Plasmaspiegeln von Interleukinen bei Psoriatikern zeigten unter anderem signifikant erhöhte Werte für s-IL-2R, die eine Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung zeigten (siehe hierzu auch 2.1.3.3.1.).

Untersuchungen zur Expression des IL-2R und der IL-2R-m-RNA-Synthese durch Leukozyten des peripheren Blutes zeigten, dass bei (gesunden) Probanden in Phasen niedrigen Stresslevels signifikant höhere prozentuale Anteile an IL-2R positiven Zellen nachweisbar waren als bei den gleichen Probanden während Exposition mit potenteren Stressoren (längere Stressperioden wie zum Beispiel im Rahmen von Examina).

Zusätzlich wurde eine *deutliche Abnahme* der IL-2R-m-RNA in Leukozyten des peripheren Bluts bei einer Anzahl von Studienteilnehmern beobachtet (Glaser et al.1990).

Ferner wurde in einer dieser Studien *eine erhöhte Konzentration* von IL-2 in Zellkulturen nachgewiesen, die eine „down-regulation“ der IL-2R-Expression und der IL-2R-m-RNA-Spiegel zeigten.

Die Autoren der oben genannten Studien wiesen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass im Gegensatz zu der Fülle der bis zu diesem Zeitpunkt erhaltenen Informationen über stressassoziierte Immunsuppression bei Tieren und Menschen, erstmals ein Hinweis auf eine auf der Ebene der Genexpression ablaufende Interaktion bestehe. Demzufolge wäre ein Mechanismus denkbar, der die Immunantwort während psychologischer Stressphasen durch Beteiligung des zentralen Nervensystems modulieren könnte (Glaser et al. 1990). Inwieweit sich nun der s-IL-2R Serumspiegel bei Psoriatikern stressabhängig verändert, bzw. Unterschiede in der Entwicklung gegenüber Kontrollpersonen zeigt, ist in der allgemeinen Literatur noch nicht beschrieben und bildet somit einen wichtigen Untersuchungspunkt dieser Arbeit.

2.3.2.3. Immunglobulin E

Bevor nun die Rolle der Immunglobuline, vor allem die des IgE, bezüglich der allgemeinen Stressreaktion dargestellt wird, sollen im Folgenden kurz die beiden wichtigsten Regulationsmechanismen der IgE-Synthese erläutert werden: Durch bestimmte Signale wird die Synthese der IgE-Isotypen über DNA-Schaltermechanismen getriggert.

Das *erste* Signal wird durch Zytokine wie IL-4 oder IL-13 (siehe auch 2.3.2.1.) vermittelt und ist verantwortlich für die *Auswahl* des Isotypen.

Das *zweite* wichtige Signal wird vermittelt durch Bindung des in T-Lymphozyten expremierten Liganden CD 40 an den B-Lymphozyten und führt so zum „*Schalten*“ und zur gesteigerten IgE-Synthese (Vercelli 1995).

Die im Stress durch vermehrte Glucocorticoidproduktion verursachte Hemmung der Transkription von Zytokinen wie unter anderem auch IL-4 und IL-13 resultiert somit in einer verminderten Immunglobulinsynthese.

In Phasen mit akuter Stressexposition konnte demzufolge bisher eine Reduktion verschiedener Immunglobuline wie IgE, IgG1, IgG2, etc. nachgewiesen werden. Diese Beobachtung wird in einer Vielzahl von (häufig auch tierexperimentellen) Studien mit Mäusen bestätigt (Fukui 1997; Loureiro und Wada 1993).

Bei einem Teil eines Kollektivs von Patienten mit Psoriasis konnte Weigl (1998) während der akuten Phase der Erkrankung eine unzureichende Konzentration von IgM, IgG und IgE neben einer signifikant erhöhten Serumcortisolkonzentration nachweisen, wodurch ebenfalls die Theorie der immunsuppressiven Wirkung von Cortisol auf die Immunglobulinsynthese unterstützt wird (Weigl 1998).

2.3.2.4. Differentialblutbild

Die Einwirkung von Stress auf das Immunsystem und die daraus resultierenden Veränderungen im Differentialblutbild sind in der Vergangenheit vielfach untersucht worden.

Es kann deshalb aufgrund der Fülle von Ergebnissen einzelner Untersuchungen im Folgenden nur ein *Auszug* einiger Studien ohne Anspruch auf Vollständigkeit gegeben werden. In 2.3.2.1. sind schon einige wichtige charakteristische Änderungen hinsichtlich des spezifischen Abwehrsystems, nämlich der Lymphozytenzahlen und -verteilungen in Stresssituationen dargestellt.

Es bleibt nun weiterhin zu klären, welche Zusammenhänge zwischen der allgemeinen Stressreaktion des Organismus und der unspezifischen Abwehr des Immunsystems bestehen.

Neuere Studien (Maes et al. 1999) zeigten signifikante Anstiege von Neutrophilen, Monozyten, verschiedenen Lymphozytenpopulationen (CD2+, CD8+, CD26+, HLA-DR+) und CD-19+B-Lymphozyten und ebenfalls signifikante Verminderungen des T4-T8-Verhältnisses bei Probanden, die als stressreaktiv galten, während *akuter Stressexposition* auf. Dabei fiel vor allem eine signifikante Beziehung zwischen stressinduzierten Änderungen der Percieved Stress Scale (PSS; beschrieben durch Cohen et al. 1983) und den Neutrophilen- und Leukozytenzahlen und einiger T- und B-Lymphozytenpopulationen auf. Daraus folgerten die Autoren, dass die stressinduzierte Veränderung der Verteilung von Zellen des mononucleären Systems im peripheren Blut möglicherweise auf eine Aktivierung des Immunsystems begleitet von der Synthese von Zytokinen hinweisen könne (Maes et al.1999).

Eine Zunahme von Leukozytenzahlen und verschiedenen Lymphozytensubpopulationen während Phasen akuter psychischer Stressexposition wird ebenfalls in neueren Studien mit *gesunden* Probanden beschrieben (Goebel und Mills 2000; Chouker et al. 2001).

Eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen von Dhabhar und McEwen (1997) und Dhabar (1998) führte zu dem Ergebnis, dass akuter Stress über Stresshormone der NNR vermittelt in hohem Maße *zu schnellen, aber reversiblen Umverteilungen von Leukozyten* aus dem peripheren Blut in andere Kompartimente des Körpers führt.

Die Tatsache, dass die Haut zu diesen Kompartimenten gehört, veranlasste Dhabhar et al. zu der Hypothese, dass eine solche Umverteilung der Leukozyten einer der Faktoren sein könnte, durch den akuter Stress die Abwehrfunktion der Haut verstärken könne.

Ergebnisse experimenteller Untersuchungen an Ratten zeigten eine *bidirektionale* Beziehung zwischen Stress und der Immunfunktion der Haut auf: Dabei wirkte akuter Stress

verstärkend und chronischer Stress abschwächend auf die Immunantwort der Haut. Die Autoren folgerten daraus, dass die stressinduzierten Umverteilungen der Lymphozyten möglicherweise eine wichtige Rolle in der Vermittlung der biderektionalen Effekte auf die akute und chronische Stressreaktion auf der Ebene der zellulären Immunität spielen könnten (Dhabhar und McEwen 1997).

Eine Übersicht über die aus verschiedenen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse zu stressinduzierten Veränderungen im Differentialblutbild gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: **Einfluss von akutem psychischem Stress auf Parameter des Differentialblutbildes**

Art der Studie / Autor	**Parameter**						
	Leukozyten	Neutrophile Granulozyten)	Monozyten	Natürliche Killerzellen (NK)	Lymphozyten	CD- T-Lymphozyten	CD4+/ CD8+ Ratio
1.)* Experimentelle Studien mit gesunden Probanden / Maes et al. (1999)	↑	↑	↑		↑	↑	↓
2.)*Tierexperimentelle Studien / Dhabhar und McEwen (1997), Dhabhar (1998)	↓	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓	↑
3.)*Experimentelle Studie mit gesunden Probanden / Goebel und Mills (2000)	↑↑				↑↑		
4.)*Experimentelle Studie mit gesunden Probanden / Chouker et al. (2001)	↑			↑	↑	→	↓

2.3.2.5. ICAM-3

Die zur Immunglobulin-Superfamilie gehörenden ***interzellulären Adhäsionsmoleküle*** (ICAM) sind für die antigenspezifische Erkennung und die Lymphozytenaktivierung von besonderer Bedeutung. Während ICAM-1 und ICAM-2 vorwiegend auf Endothelzellen gefunden und durch TNF-alpha, Interferon-gamma und IL-1 hochreguliert werden, kann ICAM-3 sowohl auf Endothel- und Epithelzellen als auch auf Lymphozyten, Monozyten und Neutrophilen nachgewiesen werden. Sie binden an LFA1 (**L**eucocyte **F**unction associated **A**ntigen **1**), das für die Adhäsion von T-Lymphozyten, Monozyten und Neutrophilen an aktivierte Endothelzellen wichtig ist, und teilweise auch an CD11a/CD18, die zu den ß2-Integrinen gehören und an der Geweberekonstitution, der Embryogenese und der Zelladhärenz beteiligt sind (Peter und Pichler 1996). Anders als ICAM-1 und ICAM-2 wird ICAM-3 im Wesentlichen in ruhenden Leukozyten aber auch in den Langerhanszellen der

Haut exprimiert. Für ICAM-3 bei Psoriatikern konnte sowohl eine Co-Expression durch Cda1+-Zellen als auch eine erhebliche Expression in kutanen Langerhanszellen nachgewiesen werden, obwohl gleichzeitig das Ausmaß der Expression für ICAM-3 insgesamt in diesem Kollektiv deutlich vermindert war (Griffith et al. 1995).
ICAM-1 hingegen wird nur in geringem Maße von den Langerhanszellen exprimiert, sodass dem ICAM-3 hier eine dominante Rolle zukommt (Griffith et al. 1995).
ICAM-1 scheint bei der Leukozytenmigration eine Rolle zu spielen, wohingegen ICAM-2 die Leuko- und Lymphozytenzirkulation beeinflusst (Griffith et al. 1995).
Bezüglich der ICAM-Plasmaspiegel konnten bei Psoriatikern signifikant erhöhte Werte für ICAM-1 und ICAM-3, die eine Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung aufwiesen, gemessen werden (siehe auch 2.1.3.3.2.; Griffith et al. 1996).
In welchem Maße nun psychischer Stress die Serumspiegel für ICAM-3 bei Gesunden und Psoriatikern beeinflusst und welche psychoimmunologischen Mechanismen bezüglich dieser Parameter bestehen, ist in der derzeit aktuellen Literatur beschrieben und bildet einen wichtigen Untersuchungspunkt dieser Studie.

2.3.3. Psychoendokrinologische Aspekte bei Gesunden und Psoriatikern

Durch die Einwirkung unterschiedlicher Stressoren kommt es, wie bereits in 2.3.2.1. kurz dargestellt, zur vermehrten Freisetzung von Glucocorticoiden und Katecholaminen. Corticoide werden aufgrund einer Aktivierung der Hypothalamo-hypophyseo-adrenergen-Achse infolge der Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus und daraus resultierender Ausschüttung von ACTH aus der Adenohypophyse vermehrt von der Nebennierenrinde gebildet. Die Aktivierung des Hypothalamus zur Bildung und Ausschüttung des Releasing-Hormons kann zum Beispiel durch die im Rahmen von Infektionen und Entzündungsreaktionen (*physischer Stressor*) zu beobachtende Freisetzung von Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor-alpha induziert werden (Tausk und Nousari 2001).
Eine wichtige Rolle bei den *psychischen Stressoren*, deren Stärke bzw. Penetranz durch das individuelle Copingkonzept wesentlich beeinflusst zu sein scheint, spielen situative Angst und Antizipation vor angstbesetzten Situationen. Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin werden durch Aktivierung des sympathoadrenergen Systems während akuter Stressexposition in erhöhtem Maße freigesetzt. Eine Aktivierung des adrenergen Locus Coeruleus-Systems führt zur massiven Freisetzung von Norepinephrin.

In einer Studie von Arnetz et al. (1985) berichteten Patienten mit Psoriasis verglichen mit ihren hautgesunden Kontrollen über ein *höheres Maß* an subjektiv empfundenem Stress während einer standardisierten Situation.

Es ließen sich bei diesen Patienten weiterhin signifikant *erhöhte Katecholaminwerte* im Urin und im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich *verminderte Serumcortisolwerte* nachweisen, was einen Hinweis auf eine mögliche selektive Aktivierung des sympathoadrenergen, nicht aber des hypophyseo-adrenocorticalen Systems geben könnte.

Die Autoren folgerten daraus, dass Psoriatiker möglicherweise während *akuter Stressexposition* ein höheres Stressempfinden als Gesunde haben könnten und deshalb auch mehr Adrenalin produzierten, was wiederum bei der Erklärung stressinduzierter Schübe und Fortschreiten der Erkrankung helfe.

Eine Erhöhung der Adrenalinserumwerte und deutlich verminderte Cortisol- und DHEA-Serumwerte während der Stressexposition von Psoriatikern (Setting: eine Kombination aus freier Rede als psychosozialem Stressor und einem Kopfrechenteil als mentalem Stressor, die dem Setting zum unter 4.2.2. beschriebenen TSST entspricht) konnten Schmid-Ott et al. (1998) nachweisen, wodurch wiederum die von Arnetz et al. gewonnenen Erkenntnisse bezüglich einer stressinduzierten Aktivierung des autonomen Systems und einer verminderten Aktivität der HHA-Achse zum Teil bestätigt werden konnten.

Untersuchungen von Thaller et al. (1999), in denen Cortisolwerte bei Patienten mit durch unterschiedliche Stressoren hervorgerufenen Erkrankungen verglichen wurden, ergaben, dass Patienten mit Psoriasis (als Beispiel für eine durch die Erkrankung selbst bedingte chronische Stressexposition) deutlich *verminderte* 24-Stunden-Cortisolwerte und eine *verstärkte Suppression* des Cortisols im Dexamethasontest bei ohnehin erniedrigten Serumcortisolwerten hatten.

Diese ungewöhnlich niedrigen Cortisolwerte veranlassten die Autoren zu der Hypothese, dass bei chronisch-stressbedingten Erkrankungen wie Psoriasis eine noch durch ungeklärte Mechanismen verursachte Funktionsänderung der hypothalamo-hypophyseo-adrenergen-Achse bestehe, die durch die Inkompetenz ihrer eigenen immunregulatorischen Funktion charakterisiert und somit für die Unterhaltung bzw. das Persistieren der Erkrankung verantwortlich sei (Thaller et al. 1999).

Demgegenüber stehen Beobachtungen *erhöhter Cortisolwerte* bei Patienten mit *aktiven* Phasen der Erkrankung (ohne Stressexposition), die auf eine massive durch die hypothalamo-hypophyseo-adrenerge-Achse gesteuerte Produktion hinweisen könnten, welche wie-

derum wesentlich an der Auslösung immunsuppressiver Phasen (und damit der psoriatischen Eruptionen) beteiligt sein könnten (Weigl 1998).

2.3.4. Veränderungen kardiovasculärer und metabolischer Parameter in Stresssituationen

Die infolge erhöhter Katecholaminausschüttung messbaren Anstiege von Herzfrequenz und Blutdruck in Stresssituationen gelten als allgemein anerkannte Parameter zur Quantifizierung des individuellen Stressempfindens und repräsentieren die von Selye (1946) beschriebenen physiologischen Anpassungsmechanismen im Rahmen der allgemeinen Stressreaktion.

2.3.5. Neurophysiologische Beobachtungen in Stresssituationen

Die Rolle des sensiblen Nervensystems im Rahmen der *allgemeinen Stressreaktion* besteht darin, über spezifische Nozizeptoren der Haut sensible (auch schädliche) Signale wahrzunehmen, durch unmyelinisierte C-Fasern zu den Ganglien der dorsalen Nervenwurzel und des Hinterhorns weiterzuleiten und schließlich durch aufsteigende Nervenbahnen via Thalamus auf übergeordnete corticale Zentren, wo eine zentrale Verarbeitung stattfindet, zu projezieren. Eine Beantwortung dieses sensiblen Reizes erfolgt über absteigende Nervenbahnen in Form einer peripheren autonomen Reaktion wie Schwitzen oder Vasodilatation. Wichtige aus zahlreichen Untersuchungen gewonnene Erkenntnisse bezüglich der Rolle von Neuropeptiden und neurophysiologischer Zusammenhänge fasst Farber et al. (1991) zusammen:

Eine Stimulation ***kutaner*** Nozizeptoren durch ***schädigende Einflüsse*** (mechanischer, bzw. physischer Stressor) führt durch retrograde Erregung kollateraler sensibler Nervenäste und daraus resultierender *lokaler* Freisetzung von Substanz P, VIP und „Calcitonin gene related protein (CGRP)“ zu einer *lokalen* Entzündungsreaktion mit Vasodilatation und Extravasation von Plasmaproteinen (Farber et al. 1991). Ebenfalls in diesem Zusammenhang zu beobachten ist eine *erhöhte elektrische Aktivität* aufsteigender Nervenbahnen und eine *verminderte Konzentration von* Substanz P in übergeordneten cortikalen Zentren.

Demgegenüber konnte eine *lokale* Freisetzung von Substanz P aus peripheren sensiblen Nervenfasern infolge von ***Stress*** (psychischer Stressor) bislang weder im Tierversuch noch beim Menschen nachgewiesen werden (Farber et al. 1991). Im Gegensatz hierzu konnte

jedoch im Tierversuch durch eine stressbedingte Aktivierung *höhergelegener corticaler **(zentraler)** Zentren* eine über absteigende autonome Nervenfasern vermittelte *veränderte Freisetzung von Substanz P aus der Nebennierenrinde* beobachtet werden.

Eine durch retrograde Erregung infolge von psychischem Stress bedingte Freisetzung von Neuropeptiden (Substanz P) in der Haut mit folgender Entzündungsreaktion wäre dann möglich, wenn einige der absteigenden autonomen Nervenfasern über Interneurone eine anatomische Verbindung zu Interneuronen von Substanz P enthaltenden Fasern des Rückenmarks herstellten (Farber et al. 1991).

Aus diesem Grund könnte eine *neurogen* bedingte Entzündungsreaktion eine wesentliche Rolle in der Entwicklung psoriatischer Läsionen spielen und somit auch für die Exarzerbation der Erkrankung während belastender life-events verantwortlich gemacht werden (Raychaudhuri und Farber 2000). Eine Reihe weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen unterstützen diese Hypothese, die eine mögliche Erklärung zum Einfluss von emotionalem Stress auf Hauterkrankungen geben könnte.

2.4. Zusammenfassende Darstellung des aktuellen Kenntnisstandes der Psoriasis

Die meist chronisch-schubweise verlaufende Psoriasis vulgaris lässt hinsichtlich ihrer Pathogenese zum derzeitigen Kenntnisstand noch viele Fragen offen.

Zwar sind für diese Erkrankung *prädisponierende* sowohl endogene (Infekte, Medikamente, Gravidität, Stress (?), Psyche (?) etc.) als auch exogene Faktoren (mechanisch-physikalische, chemische, etc.), die auf der Basis der genetischen Disposition zur Exazerbation der typischen Manifestationsformen führen können, bekannt, ein einheitliches Konzept zur Klärung der pathophysiologischen Zusammenhänge im einzelnen ist jedoch, nicht zuletzt wegen der Fülle an sowohl histopathologischen als auch neuro-immunlogischen Einzelbefunden aus zahlreichen Untersuchungen zur Äthiopathogenese, derzeit noch nicht existent (siehe auch 2.1.3.).

Eine Auswahl verschiedener **pathogenetisch** bedeutsamer Erklärungsansätze von *somatischer Seite* wird im Folgenden dargestellt:

- Der Nachweis aktivierter T-Lymphozyten im entzündlichen Infiltrat im stratum corneum eines Herdes, in dem zahlreiche Mikroabszesse verursachende Granulozyten zu finden sind, kann als Hinweis auf eine Beteiligung des *Immunsystems* bei der Entstehung psoriatischer Effloreszenzen gelten. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine auf der partiellen Strukturhomologie mit Keratinen und nicht näher differenzierten Keratinproteinen basierende Reaktivierung von bereits gegen Streptokokken sensibilisierten T-Lymphozyten sein (Braun-Falco 1997). Die Frage, ob nun die Psoriasis vulgaris Korrelat einer reinen T-Zellerkrankung ist oder ob die Aktivierung der T-Lymphozyten nur ***ein*** Baustein in einem komplexen Wirkungsgefüge eines pathogenetischen Erklärungskonzept darstellt, wird in der aktuellen Literatur von verschiedenen Seiten kontrovers diskutiert (Nickoloff et al. 2000).

  Terui et al. (2000) beschreiben in diesem Zusammenhang einen „vicious circle“ zwischen aktivierten T-Zellen und Keratinozyten, in dem es zu einer gegenseitigen Aktivierung bzw. zu einer Verstärkung der Aktivierung kommt. Eine weitere wichtige Komponente dieses Erklärungskonzeptes stellten nach Terui et al. (2000) die Neutrophilen, die wie bereits oben beschrieben massenhaft in den entzündlichen Plaques nachgewiesen werden können, dar: Sie seien möglicherweise in der Lage, sowohl das Wachstum und die Differenzierung der epidermalen Keratinozyten als auch den

Aktivitätsgrad der T-Zellen zu beeinflussen, die ihrerseits wiederum über die Wirkung von Lymphokinen auf die Keratinozyten die Migration der Neutrophilen beeinflussen könnten.

Die Wirksamkeit einiger Immunsuppressiva oder auch der die Exazerbation provozierende Effekt von IL-2, INF-alpha und –gamma deuten zumindest auf eine nicht unwesentliche Beteiligung des Immunsystems in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris hin (Braun-Falco 1997).

- Eine persistierende Erhöhung der s-IL-2R-Serumwerte bei Patienten mit manifester Psoriasis, selbst nach erfolgreicher topischer Behandlung mit Abklingen der Efflores-zenzen zeigt, dass auch *nach* Besserung des klinischen Erscheinungsbildes die zugrunde liegende *Immunreaktion* nicht im Sinne einer Heilung beeinflusst wird (Kemmet et al. 1990). Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation von erhöhten Werten für s-IL-2R und dem Schweregrad der Hautmanifestationen nachgewiesen werden, wohingegen erhöhte IL-1ra-Werte eine Assoziation mit der Schwere der Gelenkmanifestationen zeigten (Elkayam et al. 2000). Auch diese genannten Aspekte geben möglicherweise einen Hinweis auf die Bedeutung der Interleukine in der Pathogenese der Psoriasis.

- Erhöhte Serumwerte für ICAM-1,-3 und TNF-alpha bei Patienten mit Psoriasis und deren Korrelation mit der Schwere des Krankheitsbildes werden ebenfalls als für die Pathogenese der Erkrankung bedeutsame Faktoren angenommen (Griffith et al. 1996).

- Eine infolge von Hyperproliferation kutaner Nerven vermehrte Freisetzung von Substanz P und anderen Neuropeptiden wie VIP und CGRP aus den sensiblen Nervenendigungen der psoriatischen Herde induzierte Entzündungsreaktion wird als möglicher Triggermechanismus für die Exazerbation der Erkrankung postuliert (Farber et al. 1990, 1991; Farber und Nall 1993; Farber und Raychaudhuri 1999).

- Eine erhöhte Expression des NGF von Keratinozyten in sowohl gesunden als auch geschädigten Hautarealen bei Psoriatikern stellt möglicherweise ein pathogenetisch bedeutsames Frühereignis dar, weil hohe Konzentrationen von NGF eine Entzündungsreaktion, eine Proliferation kutaner Nerven und eine *up-regulation* verschiedener Neuropeptide induzieren, welche ihrerseits in Verbindung mit NGF wiederum die Keratino-

zytenproliferation stimulieren. Hieraus folgt letztlich eine gesteigerte NGF-Expression, die somit den circulus vitiosus eines entzündlich-proliferativen Prozesses schließt (Farber und Raychaudhuri 1999).

- Eine Ablagerung von Immunkomplexen, möglicherweise aus präzipitierten Anti-Stratum-Corneum-Autoantikörpern, Komplement- oder Rheumafaktoren, im stratum corneum könnte als Auslöser einer nachfolgenden Aktivierung des Komplementsystems mit konsekutiver chemotaktischer Anlockung neutrophiler Granulozyten und daraus resultierender Entzündungsreaktion (im Sinne einer Autoimmunreaktion) betrachtet werden (Braun-Falco 1997).

Von *psychologischer und psychosomatischer Seite* werden in der aktuellen Literatur neben einer Reihe von charkteristischen Persönlichkeitsmerkmalen (Gupta et al.1990) wie Ängstlichkeit, Depression, Sorge, nach außen gerichteter Aggression (Matussek et al. 1985), Persönlichkeitsstörungen, Misslaune, schizophrene Züge und Alexithymie des Psoriatikers (Mazetti et al. 1994) auch Faktoren diskutiert, die für den schubweisen Verlauf mit rezidivierenden Exazerbationen verantwortlich gemacht werden:

- Schwere emotionale Belastungen im Sinne sogenannter life-events, aber auch jegliche andere Formen psychischen Stresses gelten hierbei als wichtige Auslösefaktoren (Farber und Nall 1974; Gaston et al. 1987; Seville 1977, 78 und 1989).

- Ausbruch und Verlauf der Erkrankung werden neben den oben genannten Aspekten in erheblichem Maße durch das interindividuell stark variierende Copingkonzept sowohl auf kognitiver als auch auf verhaltensbasierender Ebene des Psoriatikers mitbeeinflusst (Metz und Jemec 1996).

- Die durch die Erkrankung aus Stigmatisierung und Schamgefühl resultierende emotionale Belastung mit Depression und Rückzug aus dem sozialen Leben stellt hierbei ebenfalls eine Form von Stress dar, die ihrerseits wiederum den Verlauf der Erkrankung unterhält (Schmid-Ott et al. 1999; Augustin et al. 1999; Jung 1998). Hieraus ergeben sich Indikationen zu adjuvanten psychologischen Interventionen.

Die in der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden *immunologischen und neuroendokrinen* Parameter werden durch psychische Einflussfaktoren wie Stress maßgeblich beeinflusst. Eine Übersicht zu den *psychoimmunologischen Zusammenhängen bei gesunden Probanden* sei im Folgenden dargestellt:

- Die vermehrte Freisetzung von Glucocorticoiden und Katecholaminen (infolge einer Stressexposition) bedingt die konsekutive Regulation der Funktion und Differenzierung von an Immun- und Entzündungsreaktionen beteiligten Zellen, wie Lymphozyten und Makrophagen. Es kommt zu signifikanten *Anstiegen* von Neutrophilen, Monozyten, verschiedenen Lymphozytenpopulationen und einer Veränderung der T-4:T-8-Ratio mit *erhöhter* Suppressorzellzahl und *verminderter* Helferzellzahl sowie einer verminderten Toxizität der NK-Zellen (Farber et al. 1991; Pariante et al. 1997). Ebenfalls wird eine Umverteilung von Leukozyten aus dem peripheren Blut in andere Kompartimente des Körpers, wie zum Beispiel die Haut, wodurch deren Abwehrfunktion verstärkt werden könnte, beobachtet (Dhabhar und McEwen 1997; Dhabhar 1998; Goebel und Mills 2000; Chouker et al. 2001).

- Ein Anstieg des Cortisolwertes sowohl im Serum als auch im Speichel bei Gesunden ist für die allgemeine Stressreaktion charakteristisch und in der Literatur hinreichend beschrieben (Kirschbaum 1991; Kirschbaum et al.1993). Psoriatiker hingegen zeigen bezüglich des Cortisolspiegels in Stresssituationen völlig unterschiedliche Werte. So scheinen die Cortisolwerte bei Patienten mit Psoriasis in *akuten* Phasen der Erkrankung erhöht, in Phasen des *chronischen Verlaufs* vermindert zu sein (Thaller et al. 1999; Weigl 1998; Schmid-Ott et al. 1998).

- Eine Verminderung der Immunglobulinsynthese infolge einer vermehrten Glucocorticoidproduktion durch Hemmung der Transkription von Zytokinen wie IL-4 und IL-13 wird in Phasen psychologischer Stressexposition beobachtet (Vercelli 1995; Fukui 1997; Loureiro und Wada 1993).

- In Phasen mit höherem Stresslevel während der Exposition mit einem Langzeitstressor (Examina) konnte (im Gegensatz zu Phasen niedrigeren Levels) eine *Abnahme* der s-IL-2R-Expression nachgewiesen werden, was auf eine auf der Ebene der Genexpres-

sion ablaufende Interaktion im Rahmen einer immunsuppressiven Situation hinweisen könnte (Glaser et al. 1990).

Die oben dargestellten Aussagen zu Veränderungen neuroendokriner und immunologischer Parameter in Stresssituationen basieren auf Untersuchungen ***gesunder*** Probanden und sind *nicht* uneingeschränkt auf den Psoriatiker übertragbar: Es bestehen zum einen im Bereich der psychoimmunologischen Beobachtungen bei Patienten mit Psoriasis zum Teil erhebliche Abweichungen zu den Befunden gesunder Probanden, zum anderen sind teilweise einige der Parameter bezüglich der Fragestellung in der aktuellen Literatur noch nicht hinreichend untersucht. Hieraus ergab sich die Basis zur Entwicklung der Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

3. ENTWICKLUNG DER FRAGESTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss von psychischem Stress, der in der Literatur als Triggermechanismus der Erkrankung akzeptiert wird, auf Veränderungen einzelner zuvor ausgewählter psychoimmunolgischer und psychovegetativer Parameter bei Patienten mit Psoriasis zu untersuchen und die sich hieraus möglicherweise ergebenden Zusammenhänge bezüglich des Schweregrades, der Exazerbation und des Verlaufes der Erkrankung darzustellen.

Die Fragestellung wurde hierbei basierend auf den in Kapitel 2 aufgeführten derzeit vorliegenden Erkenntnissen zur Psychoimmunologie und –endokrinologie bei Gesunden und Psoriatikern entwickelt: Unterschiede der beschriebenen Parameter bei Gesunden und Psoriatikern *ohne* Stressexposition wurden zunächst im zweiten Kapitel der Arbeit (2.1.3. Pathogenese) aufgezeigt und sich daraus ergebende mögliche Erklärungsansätze zur Äthiopathogenese, die noch weitgehend ungeklärt ist, formuliert. Es findet sich weiterhin eine Fülle von Untersuchungen und Studien zu Veränderungen verschiedener psychoimmunologischer Parameter bei ***gesunden Probanden*** während *akuter* und *chronischer* Stressexposition.

In 2.3. wurde ein Überblick über die gewonnenen Erkenntnisse zu Veränderungen der oben genannten Parameter infolge von Stressexposition bei Gesunden ***und*** Psoriatikern gegeben, wobei sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit daraus ergibt, dass der Zusammenhang *Stress –Psoriasis –Veränderung psychoimmunologischer Parameter* in der Literatur nicht hinreichend untersucht ist, wohingegen die Beziehung *Stress-Psoriasis, bzw. Schweregrad der Erkrankung* in einer Vielzahl von Studien im Sinne einer positiven Korrelation dargestellt wird.

Hinsichtlich der Veränderungen der für diese Arbeit ausgewählten Parameter (Differentialblutbild, s-ICAM-3, s-IL-2R, Speichelcortisol und IgE) bei Psoriasispatienten *vor*, *während* und *nach* akuter Stressexposition (in einem kurzen Zeitraum) existieren derzeit noch (für bestimmte Serumparameter wie s-IL-2R, s-ICAM-3 und Tryptase) **keine** vergleichbaren Studien (Querschnittstudien), bzw. nur wenige (für Differentialblutbild, Cortisol und IgE) Untersuchungen mit reliablen Ergebnissen.

Zur Untersuchung der psychoimmunologischen Zusammenhänge wurde eine experimentelle Vorgehensweise gewählt, bei der durch Erzeugen einer standardisierten Stresssituation (TSST) die immunologischen, endokrinen und auch physiologischen Veränderungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen werden können.

Die Arbeit soll nun unter Miteinbeziehung der bereits im Literaturteil aufgeführten Erkenntnisse aus den im Stressexperiment erhobenen Daten und Untersuchungsergebnissen mögliche Korrelationen und Zusammenhänge bezüglich der Fragestellung offen legen und im Falle signifikanter Beobachtungen den Versuch einer Integration der Ergebnisse in ein hinsichtlich des Verlaufes, der Exazerbation oder auch des Schweregrades der Erkrankung schlüssiges Konzept vornehmen.
Zusammenfassend dargestellt lässt sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit zum Zusammenhang *Stress –Psoriasis –Veränderung psychoimmunologischer Parameter* in ***vier*** ineinandergreifende Teilaspekte aufgliedert formulieren:

1.) Welche immunologischen und endokrinologischen Befunde zeigt der Patient *ohne* Stressexposition (zum Zeitpunkt M1 am Tag 0) im Bezug auf den Schweregrad und die bisherige Therapie seiner Erkrankung (objektiviert mit PASI) verglichen mit einem gesunden Probanden ?
2.) Ergeben sich signifikante möglicherweise krankheitsspezifische Veränderungen (bzw. Unterschiede) der zu messenden Variablen unmittelbar und kurze Zeit *nach* dem *Stressexperiment* bei Patienten mit Psoriasis verglichen mit den Kontrollpersonen ?
3.) Bestehen innerhalb des *Patientenkollektivs* signifikante Unterschiede in der Reaktion auf den experimentellen Stressor (psychovegetativ oder psychoimmunologisch) abhängig vom Schweregrad der Erkrankung (Ausgangswert Tag 0), dem Anstieg des Juckreizes (Verlaufswert von Tag 0 bis Tag 1) oder dem Nervositätsanstieg (Verlaufswert am Tag 0) ?
4.) Lassen sich bereits im Falle signifikanter Unterschiede schlüssige Erklärungsansätze für psychoimmunologische Zusammenhänge im Hinblick auf Exazerbation, den Verlauf oder die Schwere der Erkrankung formulieren oder bilden die Ergebnisse den Ausgangspunkt für den Sachverhalt prüfende weiterführende Studien ?

Eine kritische Prüfung dieser Teilaspekte wird im Diskussionsteil der Arbeit unter Miteinbeziehung der im Ergebnisteil generierten Daten vorgenommen. Mögliche neue Erklärungskonzepte, sofern dies auf der Basis signifikanter Daten einer einzelnen Studie allein zu vertreten ist, werden ebenfalls dargestellt und kritisch erörtert.

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Beschreibung der Untersuchungsgruppe

Im Zeitraum von Juni 1998 bis November 2000 nahmen insgesamt 46 Patienten mit Psoriasis vulgaris und 40 Kontrollpersonen an der Studie teil.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zum einen durch direkte Kontaktaufnahme in den Ambulanzen und den Stationen der Hautklinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen, wobei sowohl das ärztliche als auch das Personal aus dem Pflegebereich bei der Vermittlung der Kontakte behilflich waren.

Ein weitaus geringerer Teil des Patientenkollektivs wurde durch Aushänge auch außerhalb des Uniklinikums zum Beispiel in Praxen niedergelassener Dermatologen aber auch nichtdermatologischen Praxen mit sehr hohem Patientenzulauf und Apotheken rekrutiert.

Dabei bestand die Motivation der Patienten, die sich unentgeltlich zur Verfügung stellten, im Wesentlichen darin, einen aktiven Beitrag zur Aufklärung der Erkrankung und sich daraus möglicherweise erschließenden neuen Therapiekonzepten zu leisten.

Die Rekrutierung der Kontrollpersonen erfolgte zu Beginn der Studie durch persönliche Ansprache von Mitarbeitern des Klinikums, von Personen aus dem näheren und entfernteren Bekannten- und Verwandtenkreis der Doktorrandengruppe, schließlich wie auch schon bei der Rekrutierung der Patienten durch Aushänge innerhalb und außerhalb des Klinikums und zuletzt durch Anzeigen im *Gießener Express* und der *Mittelhessischen Anzeigen Zeitung (MAZ)*.

Da sich die Rekrutierung einiger weniger Kontrollpersonen mit bestimmtem zum Patientenkollektiv passendem Alter und Geschlecht gegen Ende der Studie als schwierig erwies, wurden diese zur Teilnahme mit einer Aufwandsentschädigung von 50,- DM motiviert.

4.2. Versuchsaufbau

4.2.1. Ablauf

Patienten und Kontrollen wurden, zum meist zuvor telefonisch vereinbarten Termin, vom Versuchsleiter an der Pforte der Hautklinik abgeholt und in den Untersuchungsraum (Raum A) gebracht.

Nach der Begrüßung wurde der Teilnehmer über den Ablauf der Studie aufgeklärt und auf mögliche Risiken (z.B. Möglichkeit der Verschlechterung der Hauterkrankung durch das Stressexperiment, oder Entzündung der Punktionsstelle bei der Blutentnahme, etc.) hingewiesen. Zu diesem Zweck erhielt der Teilnehmer einen Informationsbogen, der zusammen mit dem Versuchsleiter besprochen wurde.

Eine Einverständniserklärung nach erfolgter Aufklärung des Patienten mit dem Hinweis, jederzeit die Untersuchung beenden zu können wurde zur Dokumentation in doppelter Ausfertigung (je ein Exemplar für Teilnehmer und Leiter) sowohl von Versuchsleiter als auch –teilnehmer unterzeichnet (Dauer der Begrüßungs-, Aufklärungs- und Einverständnisphase ca. 20 Minuten).

Danach begann die Untersuchung mit einer Ruhephase, in welcher der Studienteilnehmer zunächst die Krankheits- und Sozialanamnese und schließlich den Erlanger-Atopie-Fragebogen ausfüllte (Dauer ca. 20 Minuten).

Im Anschluss daran erfolgte die Erhebung des PASI durch den Versuchsleiter. Nach ca. 20 Minuten wurde dann die erste der insgesamt 7 Speichelproben, deren Wert als Ausgangs- oder Baselinewert zugrundegelegt wurde, mit einer Salivette® (s.u.) entnommen. Gleichzeitig wurden nun bei jeder Entnahme der Speichelproben Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (RR) gemessen und ein Begleitbogen zum aktuellen Befinden ausgefüllt. Nach Bearbeitung des Verlaufsbogens und der intravenösen Anlage einer Butterfly-Kanüle am Unterarm etwa 30 Minuten nach Untersuchungsbeginn wurde die nächste Speichelprobe und die erste Blutprobe entnommen.

Nach 10-minütiger Erholungsphase wurde erneut eine Speichelprobe entnommen und anschließend der Proband zur Durchführung des Trier Social Stress Testes (TSST), der unter 4.2.2. näher beschrieben wird, in den Testraum (Raum B) gebracht.

Direkt danach wurden die zweite Blutprobe und die vierte Speichelprobe entnommen. In der darauffolgenden Zeit wurden die restlichen Fragebögen (SOC, IIPC, TAS, und MHF; siehe unten) ausgefüllt und in Abständen von jeweils 10 Minuten die drei letzten Speichelproben und zusammen mit der letzten Speichelprobe (nach ca. 95 Minuten) auch die letzte Blutprobe entnommen.

Für die Kontrollpersonen entfiel die Erhebung der hautspezifischen Fragebögen (PASI , Marburger Hautfragebogen), und somit verkürzte sich die Dauer der Untersuchung.

Zum Abschluss der Untersuchung erhielten die Teilnehmer ein Tagebuch aus 14 Exemplaren des bereits während der Untersuchung bearbeiteten Verlaufsbogens, das an den 14 darauffolgenden Tagen ausgefüllt und anschließend per Freiumschlag zu uns zurückgesandt wurde (Dauer der Verabschiedungsphase mit Erklärung der Verlaufstagebücher ca.10 Minuten).

Eine Darstellung des Untersuchungsablaufs (reine Untersuchungszeit ohne Begrüßungs- und Verabschiedungsphase), findet sich in Abbildung 3.

Abbildung 3: **Darstellung des Versuchsablaufs am Untersuchungstag**

Versuchsablauf

	Speichel	Speichel	Speichel	Speichel	Speichel	Speichel	Speichel
		Blut 1		Blut 2			Blut 3
0	20‘	30‘	40‘	65‘	75‘	85‘	95‘

Sozial- und Krankheitsanamnese	**TSST**	Inventar zur Erfassung interpersoneller Probleme (IIP-C)
Erlanger Atopiescore		
PASI		Toronto Alexithymie Skala (TAS)
Verlaufsbogen		Sense of Coherence (SOC)
		Marburger Hautfragebogen (MHF)

4.2.2. Trier Social Stress Test (TSST)

Der TSST wurde an der Universität in Trier entwickelt und ist ein Instrument zur Erzeugung von akutem psychosozialem und kognitivem Stress.

Deutliche Auswirkungen auf die Ausschüttung von ACTH, Growth hormone (GH), Prolactin und Serum- und Speichelcortisol und hohe Reliabilität dieses Tests werden im Rahmen mehrerer unabhängiger Studien in der Literatur beschrieben (Kirschbaum et al. 1993).

Der Test besteht im Wesentlichen aus einer Vorbereitungsphase von 10 Minuten und einer ebenfalls 10 Minuten dauernden Testphase, die sich ihrerseits in einen Teil, in dem der Proband vor einem Gremium in freier Form sprechen muss (psychosozialer Stressor) und einen Kopfrechenteil (mentaler Stressor) aufgliedert (siehe unten).

Zu Beginn des TSST wird der Teilnehmer in den Testraum (Raum B) geführt und dort dem Testgremium, das aus zwei mit weißen Kitteln bekleideten hinter einem Schreibtisch sitzenden Personen besteht, vorgestellt.

Im Testraum befinden sich weiterhin eine Videokamera mit Stativ, von der die Position des hinter einer Markierungslinie stehenden Teilnehmers erfasst wird und ein Tonbandgerät, das über ein ebenfalls auf einem Stativ positionierten Mikrofon die Stimme des Probanden aufzeichnet. Er erhält die Information, dass er im Folgenden nach einer Vorbereitungszeit von 10 Minuten einen 5-minütigen in freier Form und ohne Hilfsmittel geführten Vortrag im Rahmen eines Bewerbungsgespräches um eine Anstellung seiner Profession halten müsse.

Der zweite Teil des Tests, der in einer Kopfrechenaufgabe besteht, bei welcher der Proband beginnend von der Zahl 2083 schrittweise jeweils die Zahl 13 subtrahieren muss, wird erst zum späteren Zeitpunkt nämlich direkt im Anschluss an das Vorstellungsgespräch erläutert.

Um die psychosoziale Stresskomponente zu verstärken, erhält der Proband die Information, dass während des gesamten Tests sowohl Video- als auch Tonbandaufnahmen gemacht werden, die später von geschultem Personal ausgewertet werden würde.

Des Weiteren bestehe das Gremium aus zwei medizinisch-psychologisch auf der Ebene der verbalen und non-verbalen Kommunikation geschulten Untersuchern, die sich während des Tests Aufzeichnungen machten.

Nach dieser Instruktion wird der Proband zurück in Raum A geführt, in dem er 10 Minuten Zeit hat, sich auf den Test vorzubereiten. Danach wird er wiederum in Raum B gebracht, und es wird mit dem TSST begonnen:

1.) psychosozialer Stressor:

Der Patient wird vom Gremium gebeten, hinter das Mikrofon zu treten und mit dem Bewerbungsgespräch in klarer und deutlicher Sprache zu beginnen.

Hat der Proband vor Ablauf der 5 Minuten seinen Vortrag beendet, wird er nach einer längeren Pause der Stille (ca. 20 Sekunden) darauf hingewiesen, dass er noch Zeit hat und bitte fortfahren soll. Tut er dies nicht, stellt das Gremium fachspezifische Fragen und überbrückt damit die verbleibende Zeit.

2.) mentaler Stressor:

Im Anschluss daran erläutert das Testgremium nun die zweite Aufgabe, die darin besteht, beginnend von der Zahl 2083 schrittweise die Zahl 13 zu subtrahieren. Rechenfehler werden mit „falsch, bitte von vorne anfangen“ unterbrochen und der Proband beginnt erneut mit der Zahl 2083 bis auch die 5 Minuten des zweiten Teils verstrichen sind. Das Gremium macht sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes Notizen. Am Ende des TSST wird der Proband wieder vom Versuchsleiter abgeholt und zu Raum A gebracht.

4.3. Fragebögen zur Datenerhebung

4.3.1. Sozial- und Krankheitsanamnese

Dieser Fragebogen teilt sich in einen sozialanamnestischen und einen die Krankheit betreffenden Teil auf. Zunächst werden die Person und die soziale Situation des Probanden betreffende Daten wie Geschlecht, Alter, Familienstand, Anzahl der Kinder, Wohnverhältnisse, Schulbildung und Beruf erhoben. Es folgen Fragen zu Konsumgewohnheiten, etwa zu Alkohol-, Kaffee-, und Zigarettenkonsum. Des Weiteren wird danach gefragt, ob und wie lange (falls noch erinnerlich) der Proband als Kind gestillt wurde.

Im zweiten krankheitsbezogenen Teil des Fragebogens werden Daten zu den bisher vom Patienten angewandten Therapieverfahren und Medikamenteneinnahmen erhoben. Es wird danach gefragt, wie häufig welche Methoden insgesamt eingesetzt wurden und ob in der Woche vor und am Tag der Untersuchung eine Anwendung oder Medikamenteneinnahme erfolgte.

Ferner werden chronische Erkrankungen, deren Erstmanifestation und eine mögliche nicht in Beziehung zur Hauterkrankung stehende Medikation des Patienten erfasst. Neben Fragen zur Haut- und Körperpflege werden Daten zur Häufigkeit stationärer Behandlung in den letzten 5 Jahren und zur Häufigkeit der psoriasisbedingten Arztbesuche pro Monat generiert.

Zum Schluss wird der Patient nach dem Grad der Beeinträchtigung durch seine Hauterkrankung gefragt und um eine Einschätzung bezüglich der Beeinflussung des Schweregrades der Erkrankung durch Stress gebeten. Bei der Beantwortung dieser Fragen hilft ein Ranking von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark).

Der Fragebogen für Kontrollpersonen ist analog aufgebaut, wobei die Fragen zur Therapie der Psoriasis entfallen und zum Schluss um eine Einschätzung des Zusammenhangs von Stress und eigenen Erkrankungen gebeten wird.

4.3.2. Begleitbogen zu den Speichelproben

Wie bereits in 4.2.1. erwähnt, wird simultan mit jeder Entnahme einer Speichelprobe des Studienteilnehmers ein Begleitbogen ausgefüllt.

Es wird die Frage nach dem Befinden des Probanden innerhalb der letzten (vorherigen) 10 Minuten gestellt.

Zur Beantwortung stehen zwei visuelle Analogskalen (VAS) mit einem Ranking von jeweils 1 bis 10 zur Verfügung.

Der Wert 1 entspricht dem Zustand „entspannt“ auf der ersten und dem Zustand „ruhig“ auf der zweiten Skala. Gegenpol bildet der Wert 10 auf beiden Skalen, der in der ersten Skala dem Zustand „angespannt“ und auf der zweiten dem Zustand „nervös“ zugeordnet ist.

4.3.3. Erlanger Atopie-Fragebogen

Mit Hilfe des Erlanger Atopie-Fragebogens kann ein individueller Atopie-Score errechnet werden, der zur Beurteilung der atopischen Diathese des Probanden dient. Zu den atopischen Erkrankungen gehören unter anderem die Atopische Dermatitis, das Asthma bronchiale, eine allergische Konjunktivitis und die Rhinitis Allergica.

Eine mögliche Atopieneigung eines Probanden kann selbst bei Beschwerdefreiheit und ohne äußerlich sichtbare kutane Effloreszenzen aufgedeckt und beurteilt werden. Nach dem Erlanger Konzept bestehen 24 Atopie-Kriterien, die verschiedenen Gruppen wie „atopische Familien- und Eigenanamnese“, „atopische Minimalformen“, „atopische Stigmata“ und „dermales Neurovegetativum“ zugeordnet werden.

Die einzelnen Kriterien werden je nach Ausprägung mit einem bis drei Punkten bewertet, wobei auch bei schwacher oder unklarer Ausprägung halbe Punktzahlen vergeben werden können. Bei Fehlen eines Kriteriums ergeben sich für die Wertung null Punkte.

Nach Addition der einzelnen Punktwerte wird eine Gesamtpunktzahl erhalten, die einem Punktbereich zugeordnet werden kann, der die prozentuale Wahrscheinlichkeit für eine atopische Diathese eines Probanden mit diesem Wert angibt. Die den Punktbereichen zugeordneten Wahrscheinlichkeiten für eine atopische Diathese sind der Tabelle 3 zu entnehmen und basieren auf einer Fall-Kontroll-Studie mit 1056 Probanden (Diepgen et al. 1991).

Tabelle 3: **Auswertung des EAS**

Gesamtpunktwert des EAS	**Wahrscheinlichkeit der atopischen Diathese**
0 - 3	**Keine** atopische Hautdiathese
4 - 7	Atopische Hautdiathese **unwahrscheinlich**
8 - 9	Atopische Hautdiathese **unklar**
10 - 14	Atopische Hautdiathese **wahrscheinlich**
15 - 19	Atopische Hautdiathese **sehr wahrscheinlich**
> 20	Atopische Hautdiathese **deutlich**

4.3.4. Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der Psoriasis Area and Severity Index wurde entwickelt zur standardisierten und objektiven Erfassung des Schweregrades der Erkrankung und bildet damit eine wichtige Voraussetzung zur Vergleichbarkeit von Patienten mit psoriatischen Effloreszenzen im Rahmen von Therapiestudien.

Zur Erhebung des PASI werden zunächst Punktwerte von 0 - 6 für den *Befall* der einzelnen Körperregionen vergeben. Ein Wert von null bedeutet hierbei keinen Befall, ein Wert von sechs einen hundertprozentigen Befall des untersuchten Areals.

Areale, die untersucht und auf diese Weise bewertet werden, sind Kopf, Stamm, Arme und Beine.

Des Weiteren wird die Qualität der Effloreszenzen durch die Kriterien *Schuppung*, *Erythem* und *Induration* bewertet, wovon für jedes dieser Kriterien wiederum von 0- 6 Punkten vergeben werden können. Eine genauere Darstellung zur Vergabe der Punktwerte für die Hautveränderungen findet sich in Tabelle 4.

Zur Berechnung des Scores werden die *Flächen A* (= *Area*) der Beine (B), des Stammes (S), der Arme (A) und des Kopfes (K) als 40, 30, 20, bzw. 10 % der Gesamtkörperoberfläche betrachtet und als $\boldsymbol{A_B}$,$\boldsymbol{A_S}$, usw. bezeichnet. Die *Symptome* werden entsprechend benannt: *Erythem (E)* als $\boldsymbol{E_B}$, $\boldsymbol{E_S}$, usw. Das gleiche gilt für die *Infiltration (I)* und die *Schuppung (*S). Hieraus ergibt sich folgende Formel:

$$\mathbf{PASI = (0.4*(}\boldsymbol{E_B}\mathbf{+}\boldsymbol{I_B}\mathbf{+}\boldsymbol{S_B}\mathbf{)*}\boldsymbol{A_B}\mathbf{) + (0.3*(}\boldsymbol{E_S}\mathbf{+}\boldsymbol{I_S}\mathbf{+}\boldsymbol{S_S}\mathbf{)*}\boldsymbol{A_S}\mathbf{) +}$$
$$\mathbf{(0.2*(}\boldsymbol{E_A}\mathbf{+}\boldsymbol{I_A}\mathbf{+}\boldsymbol{S_A}\mathbf{)*}\boldsymbol{A_A}\mathbf{) + (0.1*(}\boldsymbol{E_K}\mathbf{+}\boldsymbol{I_K}\mathbf{+}\boldsymbol{S_K}\mathbf{)*}\boldsymbol{A_K}\mathbf{)}$$

Tabelle 4: **Vergabe der Punktwerte zur Erhebung des PASI**

Score	Befall (B)	Schuppung (S)	Erythem (E)	Induration (I)
0	Kein Befall	Keine Schuppung	Kein Erythem	Keine Induration
1	< 10 %	Pudrig, fein	Gering	Gering
2	10 - 30 %	Teilweise, dünn	Deutlich	Tastbar
3	30 - 50 %	Überwiegend	Ausgeprägt	Erhaben
4	50 - 70 %	Unbehandelt	Unbehandelt	Stark erhaben
5	70 - 90 %	----------	----------	----------
6	90 - 100 %	----------	----------	----------

In Tabelle 5 wird die Zuordnung erreichbarer PASI-Werte zum Schweregrad der Erkrankung dargestellt.

Tabelle 5: **Zuordnung erreichbarer PASI-Werte zum Schweregrad der Erkrankung**

Klinische Manifestationsform	Erreichbare PASI-Werte
keine Psoriasis	0
leichte Psoriasis	< 10
mittelschwere-schwere Psoriasis (stationäre Behandlung nach Frederiksson und Pettersson (1974) erforderlich)	> 10
schwerste Psoriasis (max. möglicher Punktwert = Erythrodermie)	72

4.3.5. Fragebogen zum Kohärenzgefühl (Sense of Coherence, SOC)

Der Begriff des „Sense of coherence“ stammt ursprünglich von Antonovsky und Sagy (1986) und beschreibt die Fähigkeit des Menschen, (Stress-)Reize in einer bestimmten Situation in richtiger Weise als Voraussetzung einer den eigenen Zielen entsprechenden Handlung zuzuordnen (Metz und Jemec 1996). Dieses Verarbeitungskonzept beinhaltet die Variablen Verstehbarkeit, Handhabbarkeit und Sinnhaftigkeit.

Das von Antonovsky entwickelte und von uns für diese Studie verwandte Testinstrument besteht aus 29 Items, die als Fragen oder Aussagen formuliert eine Einschätzung des Patienten verlangen. Hierbei besteht die Möglichkeit, mittels Ranking zwischen den Extremantworten 1 und 7 auszuwählen (Antonovsky und Sagy 1986).

4.3.6. Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme (IIP-C)

Mit dem IIP-C (Brähler et al. 1999) sollen Schwierigkeiten, die im Zusammenhang mit Beziehungen zu anderen Menschen entstehen, sogenannte interpersonale Probleme, erfasst werden.

Er stellt ein Instrument sowohl zur Verlaufsbeobachtung als auch zur Beurteilung des aktuellen klinischen Bildes einer Erkrankung dar.

Das Inventar besteht aus 64 als Aussagen formulierten Items, die sich auf die alltäglich auftretenden sozialen Interaktionen beziehen und 8 Skalen zugeordnet sind. Hierzu zählen die Skalen „zu autokratisch/dominant“, „zu streitsüchtig/konkurrierend“, „zu ausnutz-

bar/nachgiebig“, „zu abweisend/kalt“, „zu introvertiert/sozial vermeidend“, „zu selbstunsicher/unterwürfig“, „zu fürsorglich/freundlich“ und „zu expressiv/ aufdringlich“.

Die Items werden von dem Probanden durch ein Ranking zwischen den Zahlen 0 (nicht) und 4 (sehr) bearbeitet. Eine Beurteilung des durch Addition der Einzelwerte aller Skalen erhaltenen Gesamtpunktwertes erfolgt anhand von Normtabellen, die hinsichtlich des Alters und Geschlechts nochmals differenziert sind.

4.3.7. Toronto Alexithymie Skala (TAS-26)

Der Umgang mit Gefühlen, nämlich deren Wahrnehmung, Beschreibung und Äußerung spielt eine wichtige Rolle bei psychosomatischen Erkrankungen. Das Unvermögen, Gefühle zu äußern und wahrzunehmen wird als Alexithymie bezeichnet (siehe auch 2.2.1.) und soll durch die TAS erfasst werden.

Der Proband hat einen aus 26 Items in Aussagen formulierten bestehenden Fragebogen zu bearbeiten, wobei wiederum ein Ranking auf einer Skala von 1 (trifft gar nicht zu) bis 5 (trifft völlig zu) angeboten wird. Die 26 Aussagen sind folgenden 4 Skalen zugeordnet: „Schwierigkeit bei der Erkennung von Gefühlen“, „Schwierigkeit bei der Beschreibung von Gefühlen“, „reduzierte Tagträume“ und „extern orientierter Denkstil“.

Hinweise auf eine Alters- bzw. Geschlechtsabhängigkeit, wie sie bei dem IIP-C beobachtet werden können, bestehen nicht, wohl aber auf einen Zusammenhang zwischen Schulbildung und den erhaltenen Werten:

Hierbei zeigen der Grad der Schulbildung und das Maß der Alexithymie eine negative Korrelation (Kupfer et al. 2000)

4.3.8. Marburger Hautfragebogen (MHF)

Der MHF hat sich als Messinstrument zur Bewältigung bzw. Verarbeitung einer Vielzahl von chronischen Hauterkrankungen etabliert und zeigt derzeit einen weit verbreiteten Einsatz in unterschiedlichen psychologischen Untersuchungen bei Hauterkrankten.

In 51 als Aussagen formulierten Items in den Skalen „soziale Ängstlichkeit“, „Hilflosigkeit“, „ängstlich-depressive Verstimmung“, „Juckreiz und Kratzverhalten“, „Lebensqualität“ und „Informationssuche“ hat der Patient ähnlich wie bei dem Fragebogen zum Kohärenzgefühl die Möglichkeit, zwischen Extremantworten, hier jedoch nur zwischen den Werten 1 (trifft überhaupt nicht zu) und 5 (trifft sehr stark zu) auszuwählen (Stangier et al.

1997). Der aus der Addition der Werte aller 51 Items erhaltene Gesamtpunktwert wird zur Interpretation der entsprechenden für die Erkrankung spezifischen Prozentrangtabelle zugeordnet.

Die Bearbeitung dieses Fragebogens ebenso wie die Erhebung des PASI entfielen für die Kontrollpersonen, da bei diesen keine Hauterkrankung vorliegen sollte.

4.3.9. Verlaufsfragebogen

Der Verlaufsfragebogen wird sowohl am Tag der Untersuchung als auch an den darauffolgenden 14 Tagen (Tagebuch, siehe oben) vom Probanden ausgefüllt. Anhand einer schematisierten Darstellung des menschlichen Körpers von Vorder- und Rückseite zeichnet der Patient im ersten Teil des Fragebogens Größe und Lokalisation seiner aktuell zu diesem Zeitpunkt bestehenden Effloreszenzen durch Schraffierung kleiner Quadrate ein.

Weiterhin wird in diesem Zusammenhang nach einer Einschätzung des Ausprägungsgrades von Rötung, Schuppung und Juckreiz mittels Ranking von 0 (keine Ausprägung) bis 3 (schwere Ausprägung) gefragt.

Neben Fragen zur bereits an diesem Tag durchgeführten externen oder internen Behandlung der Hauterkrankung wird der Patient gebeten, momentan bestehende Beschwerden, die nicht im Zusammenhang mit der Hauterkrankung stehen wie zum Beispiel Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen etc. in Schwere und Ausprägungsgrad von 0 (gar nicht) bis 2 (sehr stark) anzugeben.

Im zweiten Teil des Verlaufsbogens folgt eine Reihe von psychologischen Fragen zum Gefühlszustand und ausgewählten situativen Ereignissen, die für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung sind und an anderer Stelle bearbeitet werden (siehe Hariri, Saliger; Dissertationen in Vorbereitung).

Der Verlaufsbogen für die Kontrollpersonen ist analog aufgebaut, jedoch um die Fragestellung zur Hauterkrankung reduziert.

4.4. Probengewinnung

4.4.1. Speichelproben zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Im Rahmen der Untersuchung mussten Speichelproben zur Beurteilung des Speichel-Cortisolwertes von den Probanden gewonnen werden. Wie bereits unter 4.2.1. dargestellt, wurden insgesamt 7 Proben entnommen, meistens im Abstand von 10 Minuten.

Hierzu wurden in einem doppelwandigen konisch geformten Kunststoffgefäß verpackte Watteträger der Firma Sarstedt (Salivetten®) verwandt.

Der Proband wurde nun gebeten, den Watteträger aus der Kunststoffhülse direkt (ohne Kontakt mit den Händen) in den Mund zu nehmen, dort etwa 90 Sekunden unter der Zunge liegend zu belassen und anschließend wieder in das Röhrchen ebenfalls ohne Hautkontakt zurückzugeben.

Im Anschluss daran wurden die Probenbehältnisse auf Eis gelegt und später nach Ende der Untersuchung bei -20° Celsius tiefgefroren.

4.4.2. Blutproben zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Der Untersuchungsablauf ist unter 4.2.1. dargestellt und ebenfalls der Abbildung 3 zu entnehmen. Es wurden pro Studienteilnehmer insgesamt 3 Blutproben zu den aus Abbildung 3 ersichtlichen Messzeitpunkten entnommen. Punktionsorte waren periphere Venen des Handrückens, Unterarmes und seltener der Ellenbeuge. Mithilfe einer Butterfly-Kanüle, die mit Tupfer und Pflasterstreifen fixiert wurde und während des gesamten Versuchsablaufs verblieb, wurde die Probe über das mit einem Rückschlagventil ausgestattete Schlauchsystem entnommen. Zu jedem Abnahmezeitpunkt wurden eine Serum-Monovette, eine EDTA-Monovette und speziell für die ECP-Bestimmung ein Vacutainer-SST®-Röhrchen mittels Spezialadapter entnommen.

Nach Entnahme einer Probe wurde das Schlauchsystem mit ca. 3 Millilitern 0,9-prozentiger Kochsalzlösung aus einer 5 ml-Spritze gespült und die Spritze mit den restlichen 2 Millilitern am Schlauchsystem belassen und durch einen Tupfer gepolstert mit Pflasterstreifen fixiert. Zur erneuten Abnahme wurde zunächst eine ausreichende Menge Blut (etwa 5 ml) entnommen und anschließend verworfen. Erst dann folgte die Entnahme mittels der oben beschriebenen Röhrchenkombination. Eine erneute Punktion war dann erforderlich, wenn die dünne Butterflykanüle (17G) durch Blutkoagel obliteriert oder infolge versehentlicher Bewegungen des Armes depositioniert war. Die Serummonovetten und die ECP-Röhrchen wurden bis zum Versuchsende in einer Kühlbox auf Eis verwahrt,

die EDTA-Monovetten wurden bei Zimmertemperatur gelagert. Nach Versuchsende wurden die EDTA-Röhrchen zur Bestimmung des Differentialblutbildes ins Akutlabor der Universitätsklinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen gebracht. Die Serummonovetten dagegen wurden im Labor der Dermatologie bei 9000 Umdrehungen pro Minute, die ECP-Vacutainerröhrchen bei 1200 Umdrehungen pro Minute jeweils 10 Minuten lang in einer ULTRAFUGE® zentrifugiert.

Die Überstände wurden in Fraktionen von 250 –500 Mikrolitern abpipettiert und in Eppendorf®-Röhrchen oder Kunststofftubes gefüllt und bei -20° Celsius bis zur Bestimmung der Parameter tiefgefroren.

4.5. Diagnostische Verfahren

4.5.1. Messung von Herzfrequenz und Blutdruck zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Die Messzeitpunkte zur Bestimmung der Herzfrequenz und des Blutdruckes stimmen mit den aus Abbildung 3 zu entnehmenden Zeitpunkten zur Entnahme der Speichelproben überein. Es wurden folglich während einer Untersuchung insgesamt sieben mal Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und notiert.

Zur Messung dieser Parameter wurde ein digitales Blutdruckmessgerät verwandt, welches am Handgelenk, das laut Beschreibung des Herstellers auf Herzhöhe positioniert werden soll, angelegt wurde und mittels oszillometrischem Verfahren sowohl Werte für Herzfrequenz als auch für Blutdruck des Probanden ermittelte.

4.6. Laboranalyse und Verfahren

4.6.1. Cortisol aus Speichelproben

Die mittels Salivetten® gewonnenen Speichelproben wurden im Trierer Labor auf Cortisolwerte untersucht. Hierzu wurde eine Radioimmunoassay-Bestimmung mit dem „Magic Cortisol RIA Kit“ der Firma Ciba-Corning, Gießen (Methode nach Kirschbaum, 1991) zur quantitativen Bestimmung des Speichelcortisols durchgeführt. Es handelt sich bei dieser Methode um einen kompetitiven RIA, bei dem eine niedermolekulare Substanz durch einen radioaktiv markierten Tracer aus der Bindung an einen spezifischen Antikörper verdrängt wird. Das erhaltene Signal ist umgekehrt proportional zur Konzentration des Analyten. Der Ablauf der Testdurchführung ist aus Abbildung 4 zu entnehmen.

Abbildung 4: **Flussschema zum Ablauf des Magic Cortisol RIA**

Magic Cortisol RIA
100 µl Standard / Probe
**
100 µl Antikörperlösung
**
50 µl J^{125}-Tracer
**
alle drei Substanzen mischen
**
Und anschließend 4 h bei 20° Celsius inkubieren
**
danach 5 min. magnetisch trennen
**
1 ml Aqua dest. hinzugeben
**
erneut 5 min. magnetisch trennen
**
1. min. Radioaktivität messen

4.6.2. IgE aus Serum

Zur Bestimmung des Gesamt-IgE aus dem Probandenserum wurde ein Fluoreszensimmunoassay-Kit (Pharmacia CAP System ™) der Firma Pharmacia & Upjohn verwandt.
Bei dem CAP-System handelt es sich um ein in-vitro-Messsystem für die quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE im Humanblut, welches wiederum nach dem ELISA-Prinzip funktioniert (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).
Das kovalent an das Immuno-Cap gebundene Anti-IgE reagiert innerhalb einer bestimmten Inkubationszeit (hier 30 Minuten) mit dem Gesamt-IgE des Probandenserums. Nach Auswaschen des Serums werden zu dem verbliebenen an das Cap gebundenen IgE jetzt enzymmarkierte Antikörper gegen IgE hinzugegeben, um einen Komplex zu bilden.
Nach erneuter Inkubation (150 Minuten) wird ungebundenes Enzym-Anti-IgE abgewaschen und der gebundene Komplex mit einer Entwicklerlösung inkubiert (10 Minuten). Nach Unterbrechung der Reaktion durch ein Unterbrecher-Reagenz wird die Fluoreszenz des Eluats im FluoroCount 96® gemessen. Dabei ist die gemessene Fluoreszenz der IgE-Konzentration der Serumprobe direkt proportional. Zur Berechnung der Ergebnisse stehen unterschiedliche Softwareprogramme wie Phamas- oder MasterCaProgramm oder eine manuelle Methode zur Verfügung (siehe Testmanual Pharmacia CAP System™). Zur Bestimmung der Serumproben wurden jeweils unverdünnte 50 µl-Serumfraktionen verwandt.
Der Messbereich des Tests liegt laut Hersteller zwischen 2-2000 kU/l für unverdünnte Proben. Dieser kann durch Verdünnung der Proben erweitert werden. Die Nachweisgrenze liegt bei der oben beschriebenen Standardmethode bei < 2 kU/l. Die durchschnittliche Wiederfindung beträgt bei der Standardmethode 98 % (Herstellerangaben).

4.6.3. s-ICAM-3 aus Serum

Die lösliche Form des interzellulären Adhäsionsmoleküls-3 (s-ICAM-3) wurde mit einem s-ICAM-3 ELISA-Kit der Firma Diaclone Research® im Labor der Hautklinik in Gießen bestimmt. Das Kit wird zur quantitativen Bestimmung von s-ICAM-3 aus menschlichem Serum, Plasma, Pufferlösungen und Zellkulturen eingesetzt und erfasst sowohl natürliche als auch rekombinante Formen des s-ICAM-3. Das Prinzip des Tests ist die ELISA-Sandwichtechnik:
Die Wells der mit dem Kit gelieferten Platten sind mit einem monoklonalen ICAM-3 spezifischen Antikörper beschichtet. Proben, Standards mit bekannten s-ICAM-3 Konzentrationen und Kontrollen werden in diese Wells pipettiert.

Während der ersten Inkubation werden das s-ICAM-3 Antigen und ein spezifischer „biotinylated“ Detektionsantikörper gleichzeitig inkubiert. Nach dem ersten Waschen wird das Enzym Streptavidinperoxidase hinzugefügt.

Nach einer weiteren Inkubation und folgendem Waschen mit Entfernung aller ungebundenen Enzyme wird eine Substratlösung (TMB-Konjugat), welche auf die gebundenen Enzyme einwirkt und eine Farbreaktion hervorruft, hinzugefügt. Die Intensität der Farbreaktion ist direkt proportional zur in der Probe vorhandenen s-ICAM-3 Konzentration und wird spektrophotometrisch bei 450 nm, optional auch bei 620 nm gemessen.

Zur Bestimmung der Serumproben wurden jeweils 20 µl Serumfraktionen verwandt und zu 980 µl Standardpufferlösung hinzugegeben, wodurch man eine 50-fach verdünnte Serumprobe erhielt.

Die minimal messbare Konzentration von s-ICAM-3 wird vom Hersteller mit < 0.3ng/ml angegeben. Als Durchschnittswert von 80 gemessenen Konzentrationen gesunder Menschen gibt der Hersteller 311+/-81 ng/ml in einem Bereich von 155 bis 727 ng/ml an.

Ein Fluss-Schema zur zusammenfassenden Darstellung des Ablaufes zeigt Abbildung 5.

Abbildung 5: **Flussschema zum Ablauf des s-ICAM-3 ELISA**

Zusammenfassende Darstellung des Ablaufs **Testdauer: 1 h 45**
100 µl Probe / verdünnter Standard / Kontrolle in Wells pipettieren.
**
50 µl „biotinylated detection Antibody“ zu allen Wells dazugeben.
**
1 h Stunde bei Zimmertemperatur inkubieren.
**
Platte 3-mal waschen.
**
100 µl Streptavidin-Konjugat hinzugeben.
**
30 min. bei Zimmertemperatur inkubieren.
**
Platte erneut 3-mal waschen.
**
100 µl gebrauchsfertige (lichtempfindliche) TMB-Lösung hinzugeben. **Vor Licht schützen.**
**
10-15 min. bis zur Farbentwicklung inkubieren.
**
100 µl 1.8 N H2SO4 (als Stopplösung) dazugeben.
**
Absorption bei 450 nm messen.

4.6.4. s-IL-2 Rezeptor aus Serum

Zur quantitativen Bestimmung des löslichen IL-2 Rezeptors aus dem Patientenserum wurde ein Enzymimmunoassay (EIA) mit dem Milenia® IL-2R Kit der Firma DPC® im Labor der Klinik am Seltersberg in Gießen (Prof. Dr. Hans-Georg Velcovsky) durchgeführt.

Hierzu werden Standards, Proben und Kontrollen in ligand-coated-wells der mit dem Kit gelieferten Mikroplatten zusammen mit den ligandenmarkierten monoklonalen IL-2R Antikörpern und einem mit Merettichperoxidase markierten für IL-2R spezifischen Antikörper pipettiert und 60 Minuten inkubiert.

Während der Inkubationszeit reagiert der endogene IL-2R mit den Antikörpern in der flüssigen Phase. Durch Zugabe eines multivalenten Antiliganden bildet sich nach einer weiteren Inkubationszeit von ebenfalls 60 Minuten eine Verbindung zwischen IL-2R/anti-IL2R-Komplexen und den ligand-coated-wells. Um ungebundene Substrate zu entfernen, wird die Mikroplatte gewaschen. Ein enzymmarkiertes farbstoffbildendes Substrat (TMB, vgl. s-ICAM-3 ELISA) wird schließlich hinzugegeben.

Nach Beendigung der Farbreaktion nach 30 Minuten wird die Absorption der resultierenden Färbung bei 450 nm Wellenlänge gemessen. Dabei steht der gemessene Wert in direkter Beziehung zur endogenen IL-2R-Konzentration.

Eine Übersicht über den Versuchsablauf zum Nachweis des s-IL-2R-Moleküls aus Humanserum gibt die Abbildung 6.

Abbildung 6: **Flussschema zum Ablauf des IL-2R EIA**

25 µl Probe / Kontrolle / Standards in die vorbereiteten Wells pipettieren

******

100 µl ligandenmarkierter IL-2R-Antikörper in die wells pipettieren.

******

100 µl enzymmarkierter IL-2R-Antikörper dazupipettieren.

******

Platte abdecken und 60 Minuten auf einem Plattenschüttler inkubieren.

******

25 µl IL-2R-Anti-Liganden in alle wells hinzugeben.

******

Erneut 60 Minuten unter Schütteln inkubieren.

******

Dekantieren, 4-mal mit jeweils mit 300 µl Waschpuffer in der MicroWash waschen.

******

200 µl TMB-Lösung in alle wells geben.

******

30 Minuten im Dunkeln ohne Schütteln inkubieren.

******

50 µl Stopplösung hinzugeben.

******

Messen der Absorption bei 450 nm innerhalb von 15 Minuten nach Zugabe der Stopplösung.

4.6.5. Tryptase aus Serum

Die Bestimmung der Tryptase aus dem Probandenserum wurde ebenfalls im Labor der Klinik am Seltersberg in Gießen (Prof. Dr. Hans-Georg Velcovsky) durchgeführt. Hierbei kam ein Fluoreszenzimmunoassay-Kit (Pharmacia CAP System ™) der Firma Pharmacia & Upjohn zum Einsatz. Der Ablauf war analog zu der unter 4.6.2. beschriebenen IgE-Bestimmung.

4.6.6. Differentialblutbild

Zu den drei unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten wurden jeweils ein Serumröhrchen, aus dem die bereits beschriebenen Parameter bestimmt wurden, ein ECP-Röhrchen (nur bei den Kontrollpersonen; für diese Studie bedeutungslos) und ein EDTA-Röhrchen entnommen.

Aus der EDTA-Probe wurde ein kleines Blutbild (= Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobinwert, Hämatokrit, Mittleres Corpusculäres Volumen [MCV], Mittleres Corpusculäres Hämoglobin [MCH] und Mittlere Corpusculäre Hämoglobinkonzentration [MCHC]) und ein Differentialblutbild (qualitative und quantitative Differenzierung von Leukozyten und gegebenenfalls morphologische Beurteilung von Thrombozyten und Erythrozyten) angefertigt.

Zur Bestimmung der unterschiedlichen Parameter wurde der Analysator SE-9000® der Firma Sysmex Medical Electronics eingesetzt.

Das Gerät setzt 5 verschiedene Messprinzipien und eine Reihe von Reagenzien ein, um die 8 Parameter des kleinen Blutbildes, 10 WBC (White Blood Count)-Differenzierungsparameter und 5 Histogrammparameter analysieren und berechnen zu können:

Die Analyse der Leukozyten erfolgt hierbei durch das Widerstandsmessprinzip, Erythrozyten und Thrombozyten werden ebenfalls nach dem Widerstandsmessprinzip unterstützt durch die hydrodynamische Fokussierung gezählt.

Die Bestimmung des Hämatokrits (HKT) erfolgt durch das Verfahren der kumulativen Impulshöhenbestimmung.

Der Hämoglobinwert (Hb) wird nach Überführung des Hämoglobins in SLS-Hämoglobin (mittels SULFOLYSER) durch photometrische Messung ermittelt. MCV, MCHC, MCH werden entsprechend der dafür vorgesehenen Formeln aus den Parametern RBC (Red Blood Count), HKT und Hb vom Computer errechnet.

Die Bestimmung der Absolutzahlen von Neutrophilen, Lymphozyten und Monozyten erfolgt durch das Widerstandsmessprinzip mit überlagerter Hochfrequenz. Eosinophile und Basophile werden anhand des Widerstandsmessprinzips ermittelt. Die prozentualen Verteilungen für die Untergruppen der Leukozyten ergeben sich aus deren Absolutwerten und der WBC-Konzentration.

Traten bei der maschinellen Differenzierung atypische Formen bzw. pathologische Befunde auf, so wurde die EDTA-Probe zur Kontrolle auf einem Objektträger ausgestrichen und unter dem Mikroskop manuell ausgezählt und differenziert.

4.7. Statistische Auswertung

4.7.1. Allgemeine statistische Verfahren

Die im experimentellen Teil dieser Arbeit generierten Daten wurden mit unterschiedlichen statistischen Methoden ausgewertet. Hierbei kamen t-Tests (für varianzhomogene und –heterogene Stichproben), Chi²-Tests, Pearson-Korrelationen, die Berechnung von Häufigkeiten, Mittelwerten, einfaktorielle Varianzanalysen und Varianzanalysen mit Messwiederholungsfaktor zum Einsatz.

Bei den Varianzanalysen mit Messwiederholung wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Bei den t-Tests für varianzheterogene Stichproben wurden die korrigierten Freiheitsgrade in Klammern angegeben, bei einfaktoriellen Varianzanalysen wurden im Anschluss Scheffé-Tests berechnet.

Die Überprüfung der Hypothesen muss als explorativ angesehen werden, so dass eine α-Adjustierung erfolgt.

Die Auswertung der Daten durch die oben genannten statistischen Methoden erfolgte mithilfe des Programmpakets SPSS 9.0 for Windows.

5. ERGEBNISSE

5.1. Ergebnisse vor Beginn des Stressexperimentes (TSST)

Eine Darstellung der im Rahmen der Untersuchung bearbeiteten Fragebögen wurde bereits in Teil 4. (Material und Methoden) dieser Arbeit vorgenommen. Im vorliegenden Ergebnisteil sollen nun die bezüglich der Fragestellung *relevanten Fragebögen* ausgewertet werden. Hierzu gehören die Sozial- und Krankheitsanamnese, der Schlussteil des Marburger-Hautfragebogens (MHF), die Begleitbögen zu den Speichelproben und der erste Teil des Verlaufsfragebogens (s.u.). Des Weiteren werden Untersuchungsergebnisse der *körperlichen Untersuchung* (ermittelt durch PASI) sowie häufige *Therapiekombinationen* und signifikante Beziehungen von Serumparametern, PASI und subjektiv empfundenen Parametern zu bisher angewandten Therapieverfahren ***vor Beginn*** des Stressexperimentes dargestellt.

5.1.1. Sozial- und Krankheitsanamnese

5.1.1.1. Alter und Geschlecht

Insgesamt nahmen an der Studie 46 Patienten mit Psoriasis und 40 Kontrollpersonen teil. Das Patientenkollektiv reduzierte sich jedoch aufgrund vorzeitigen Abbruches der Untersuchung, zu hohen Alters (in einem Fall konnte keine geeignete altersentsprechende Kontrollperson rekrutiert werden) und unterlassener Rücksendung der Verlaufstagebücher auf eine Gesamtzahl von n = 38.

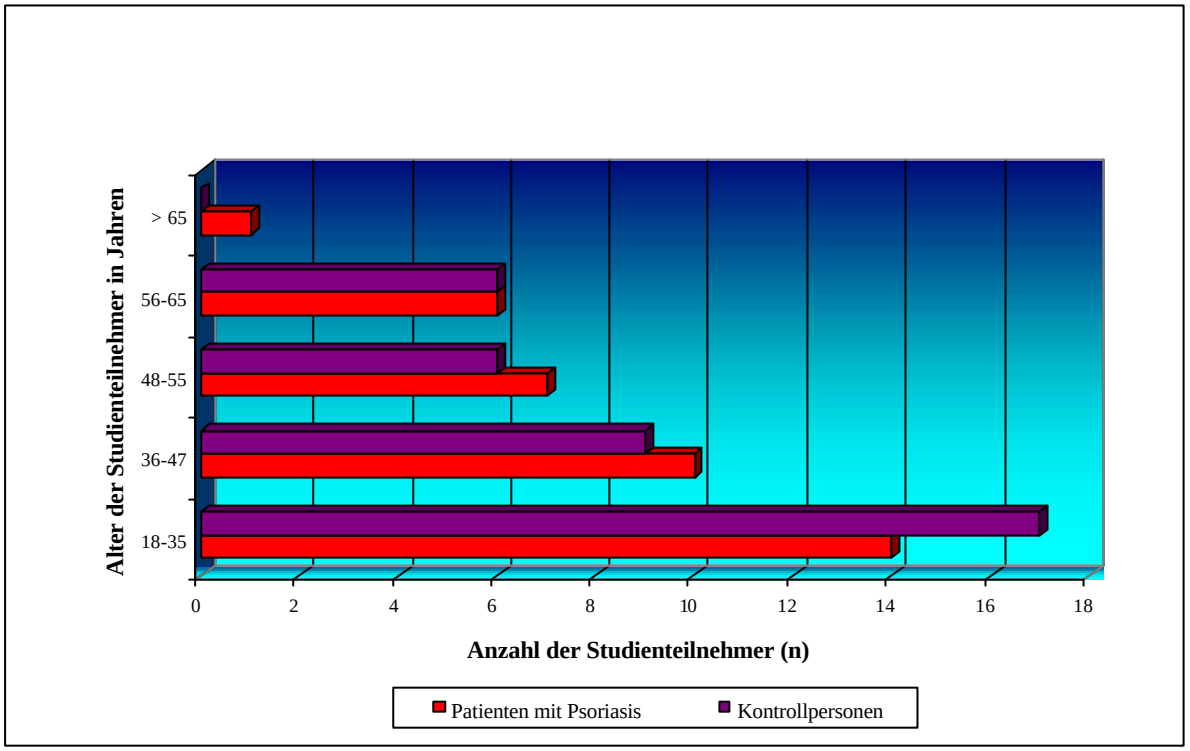
Patienten mit Psoriasis und Kontrollpersonen wurden parallelisiert, beide Kollektive setzten sich aus je 21 männlichen und 17 weiblichen Teilnehmern zusammen.

Das durchschnittliche Alter in der Patientengruppe betrug 41,18 (SD = 13,03) Jahre, das Kontrollkollektiv war im Durchschnitt 40,92 (SD = 11,94) Jahre alt.

Die jeweils jüngsten Teilnehmer waren 18 (Psoriasispatienten) und 23 (Kontrollgruppe), die ältesten 67 (Psoriasispatienten) und 64 (Kontrollpersonen) Jahre alt.

Eine Darstellung der Altersverteilungen beider Gruppen ist aus Abbildung 7 zu entnehmen:

Abbildung 7: **Altersverteilung bei Patienten mit Psoriasis und gesunden Kontrollpersonen**



Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass beide Gruppen in ihrer Alterstruktur vergleichbar sind und mehr als ein Drittel aller Patienten des Kollektivs zwischen 18 und 35 Jahren alt waren.

5.1.1.2. Sozialanamnese

Einen Überblick über die sozialanamnestischen Daten zu Familienstand, Schulabschluss, beruflicher Qualifikation, Wohnverhältnissen und Wohnort bei Patienten und Probanden gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: **Sozialanamnestische Daten aus Patienten- und Kontrollkollektiv**

Sozialanamnese	Psoriasispatienten	Kontrollpersonen
Familienstand		
Verheiratet	12	20
In Partnerschaft lebend	5	3
Ledig	16	12
Verwitwet	0	0
Geschieden / getrennt	5	3
Kinder		
Keine	14	15
1 oder 2	16	17
3 oder 4	3	6
> 4	1	0
Wohnort der Kinder		
Leben bei Studienteilnehmer	10	13
Leben in eigener Wohnung	9	10
Haushalt		
Alleinlebend	12	9
Zusammenlebend mit Partner / Partnerin	23	21
Wohngemeinschaft	3	8
Schulabschluss		
Hauptschule ohne Abschluss	4	1
Hauptschule mit Abschluss	12	2
Mittlere Reife	8	9
Abitur	14	26
Berufstätigkeit		
Ganztags	20	15
Halbtags	6	7
Arbeitslos	1	4
Im Ruhestand	5	5
In Ausbildung	5	6
Sonstige Angaben zum Beruf	-	-
Wohnort		
Dorf	23	14
Kleinstadt (< 25.000. Einwohner)	3	5
Mittlere Stadt (25 - 100.000 Einwohner)	12	17
Großstadt (> 100.000 Einwohner)	0	2

Bei der Untersuchung der sozialanamnestischen Daten ergab sich für das Item *Schulabschluss* im Chi²-Test ein signifikanter Wert (Chi² (3) = 12,602; p < 0,01):

So beendeten 6-mal so viele Psoriasispatienten ihre schulische Laufbahn mit Hauptschulabschluss wie die entsprechenden Kontrollpersonen.

Das höhere Niveau der schulischen Ausbildung ist anhand der fast doppelt so hohen Anzahl von Kontrollpersonen mit Abitur verglichen mit dem Kollektiv der Psoriatiker zu erkennen.

5.1.1.3. Konsumverhalten

Eine das Konsumverhalten gesunder Kontrollpersonen und Psoriatikern vergleichende Darstellung wird aus Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7: **Darstellung des Konsumverhaltens im Patienten- und Kontrollkollektiv**

Konsumentenverhalten	Psoriasispatienten n = 38	Kontrollpersonen n = 38
Rauchen		
Ja	20	9
Nein	18	29
Kaffee		
Ja	33	30
Nein	5	8
Alkohol		
Ja	21	26
Nein	17	12
Alkoholkonsum am Vorabend		
Ja	8	17
Nein	30	21

Die Übersicht zeigt, dass in der Gruppe der Psoriatiker mehr als doppelt so viele Raucher als in der Kontrollgruppe waren. Es ergab sich für dieses Item im Chi²-Test eine Signifikanz (Chi² (1) = 6,747; p < 0,01), d.h. es waren im Patientenkollektiv deutlich *mehr Raucher* und im Kontrollkollektiv deutlich *mehr Nichtraucher* als erwartet. Hinsichtlich des Alkoholkonsums ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kollektiven, es zeigte sich jedoch bei der Frage nach dem Alkoholkonsum vom Abend vor dem Studientag, dass mehr als doppelt so viele Kontrollpersonen verglichen mit den Psoriati-

kern angaben, Alkohol konsumiert zu haben. Weiterhin hatten am Abend zuvor deutlich *mehr* Psoriatiker als erwartet *keinen* Alkohol getrunken (Chi^2 (1) = 4,828; $p < 0,05$).

5.1.1.4. Therapie

5.1.1.4.1. Bisherige Behandlung

Das Item „bisherige Behandlung“ erfasst alle bis zu diesem Zeitpunkt angewandten Therapieverfahren insgesamt und die in der Woche vor und am Tag der Untersuchung durchgeführten Behandlungsschritte des Patienten.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei 27 von 38 Patienten bereits im Verlauf ihrer Erkrankung eine externe Therapie mit glucocorticoidhaltigen Salben zur Anwendung gekommen war, wohingegen die Anwendung einer systemischen Cortisontherapie nur bei 6 von 38 Patienten anamnestisch erhebbar war.

Insgesamt 35 der 38 befragten Patienten gaben an, UV-Behandlungen erhalten zu haben und 28 von 38 hatten schon Erfahrungen mit Vitamin D3-haltigen Externa wie Psorcutan® gemacht.

Das Angebot pflanzlicher Präparate wurde bis zu diesem Zeitpunkt im Gegensatz zu anderen üblichen Therapieverfahren wie Salzbädern (24 von 38 Patienten) oder auch der externen Anwendung von Cignolin- oder Anthralinsalbe von nur *einem* der Befragten genutzt. Insgesamt 9 von 37 (missing data=1) Patienten hatten bereits Entspannungs- und 13 von 38 Patienten auch psychotherapeutische Verfahren im Verlauf ihres Leidens angewandt. Eine Therapie mit Immunsuppressiva wurde von nur 2 von 38 Patienten in der Vergangenheit angewandt.

Eine schematische Übersicht zu den genannten und noch anderen eingesetzten Therapieverfahren wie zum Beispiel die Anwendung homöopathischer Präparate, Fumarsäurederivate, Naturheilverfahren und anderer indifferenter Externa gibt die Abbildung 8.

Abbildung 8: **Angewandte Therapieverfahren von Patienten mit Psoriasis**

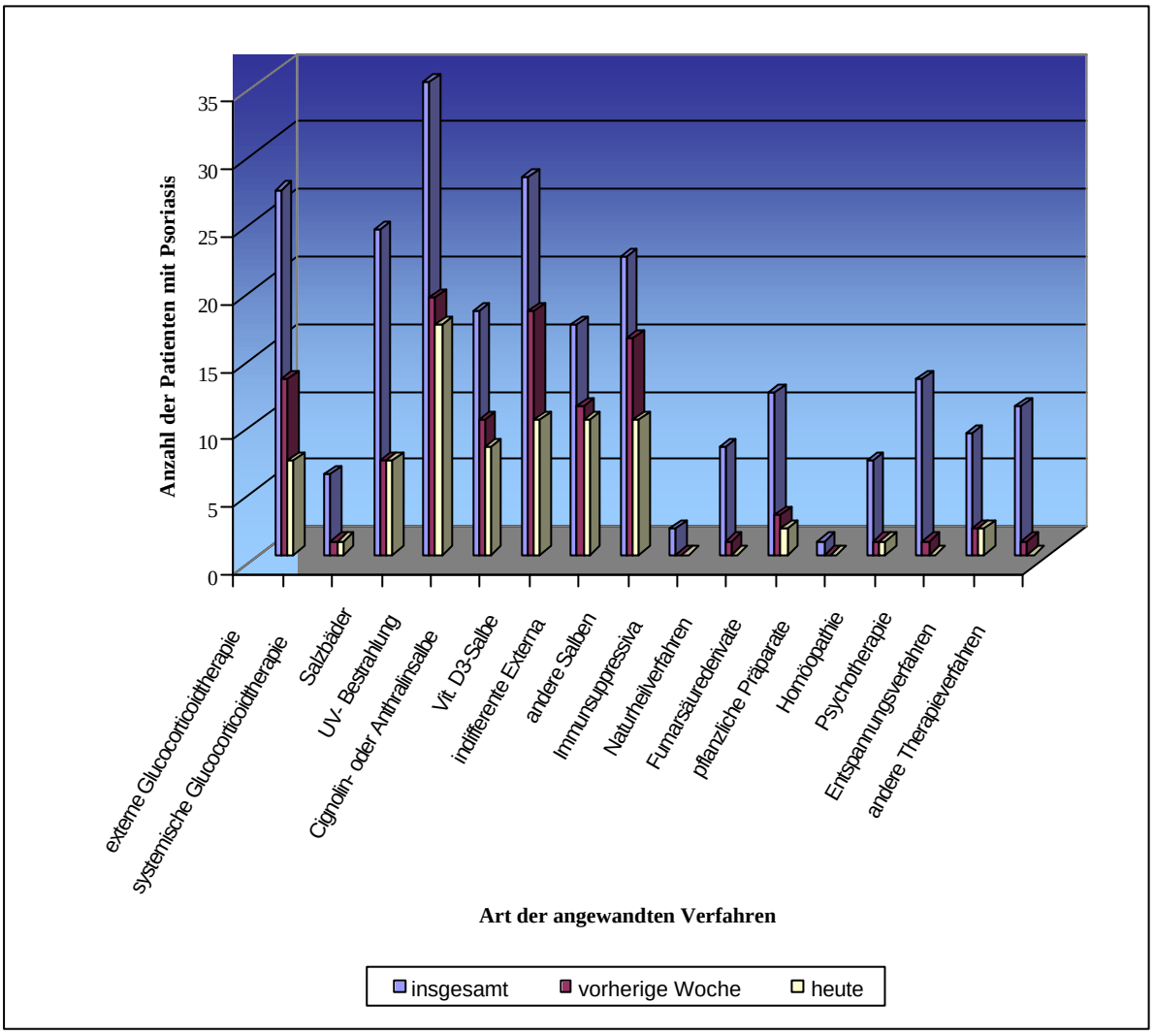
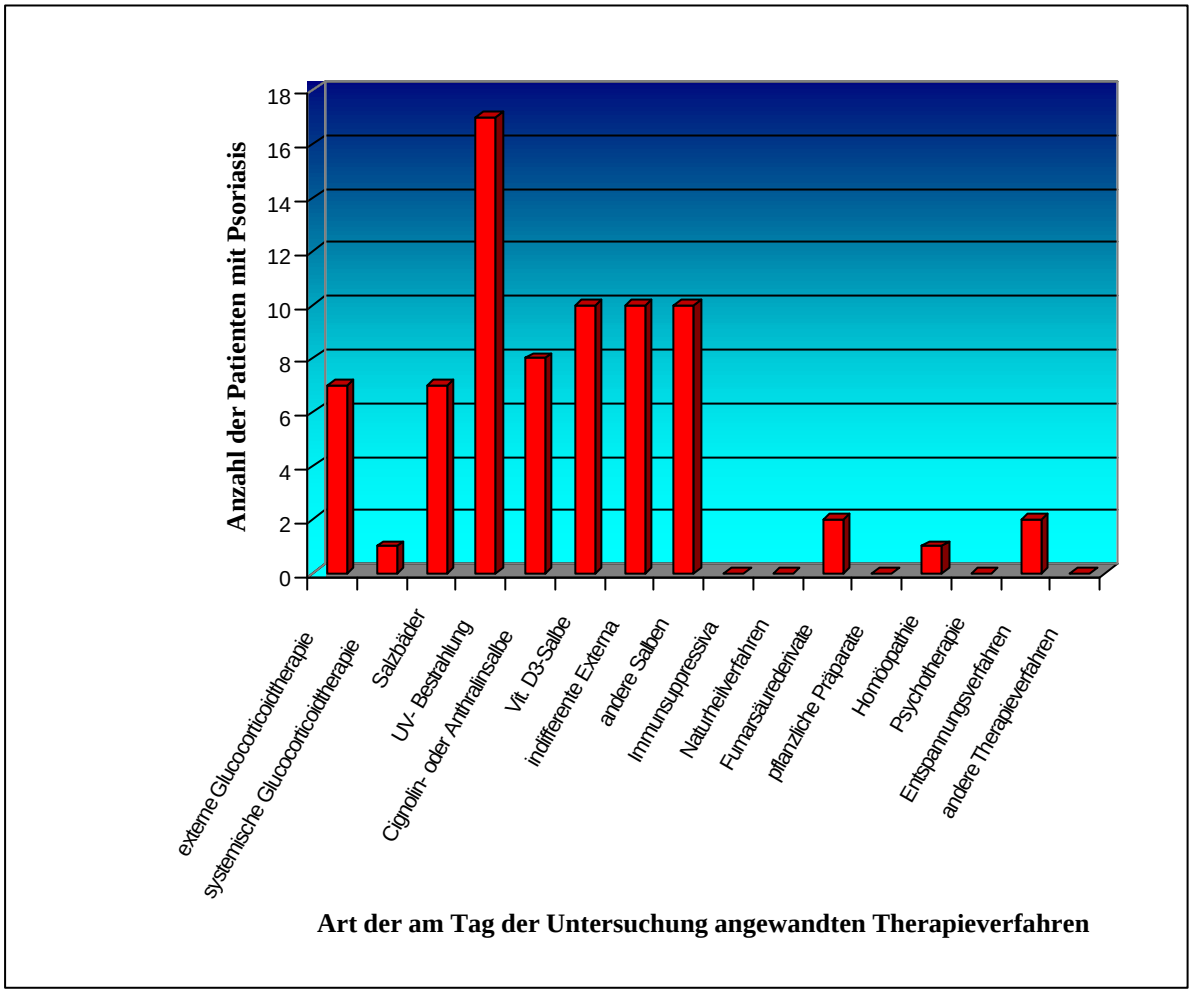


Abbildung 9 gibt nochmals eine isolierte Darstellung der *an dem Tag der Untersuchung* durchgeführten Therapieverfahren im Hinblick auf eine Betrachtung möglicher Interaktionen der Verfahren mit später zu besprechenden Laborwerten oder Untersuchungsbefunden.

Abbildung 9: **Angewandte Therapieverfahren von Patienten mit Psoriasis am Tag der Untersuchung**



5.1.1.4.2. Darstellung häufig angewandter Therapiekombinationen

Art und Häufigkeit angewandter Therapieverfahren wurden bereits unter 5.1.1.4.1. im Detail erläutert. Hier sollen nun nochmals einige häufige *Kombinationen* einzelner Therapieverfahren dargestellt werden. Tabelle 8 gibt hierbei die Häufigkeiten einzelner Therapiekombinationen in absoluten Zahlen bezogen auf das Kollektiv der Psoriatiker (von n = 38) an.

Tabelle 8: **Darstellung häufig angewandter Therapiekombinationen**

Therapiekombinationen					
	Corticoide	**UV-Bestrahlung**	**Cignolin**	**Vitamin D3**	**Fumarsäurederivate**
Corticoide		n = 8	n = 4	n = 7	n = 2
UV-Bestrahlung			n = 7	n = 11	n = 0
Cignolin				n = 4	n = 0
Vitamin D3					n = 2

5.1.1.4.3. Darstellung signifikanter Unterschiede der Serumparameter, des PASI und subjektiv empfundener Parameter in Abhängigkeit vom Therapieverfahren

In Tabelle 9 werden die signifikanten Unterschiede der gemessenen Parameter in Abhängigkeit vom Therapieverfahren dargestellt. Hierzu wurden die 5 häufigsten Therapieverfahren ausgewählt und deren Anwendungen in der Woche *vor* und *am Untersuchungstag selbst* zusammengefasst.

Die lokalen *und* systemischen Anwendungen von Corticoiden in der Woche vor und am Untersuchungstag wurden zusammenfassend als „Corticoidtherapie“ bezeichnet.

Die in Tabelle 9 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Untersuchungstag T0.

Tabelle 9: **Signifikante Unterschiede gemessener Parameter in Abhängigkeit vom Therapieverfahren**

Therapieverfahren	Parameter	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte			
		T	**Df**	**Signifikanz (2-seitig)**	**Mittlere Differenz**
Corticoidtherapie *(systemisch, lokal, heute und letzte Woche)* ***n = 15***	**Erythrozyten** (Messzeitpunkt 1, Tag 0)	2,233	32	**0,033**	0,293
	Hämatokrit (HK) (Messzeitpunkt 1, Tag 0)	2,051	32	**0,049**	2,033E-02
UV-Bestrahlung *(heute und letzte Woche)* ***n = 20***	**PASI** (Tag 0)	-2,233	35	**0,032**	-8,0114
	Schuppung (Tag 0)	3,453	31,69	**0,002**	0,67
	Befall (Tag 0)	-3,077	24,19	**0,005**	-120,42
Cignolin ***(lokal,*** *heute und letzte Woche)* ***n = 10***	**Einschränkung der Lebensqualität** (Tag 0)	-2,614	27,44	**0,014**	-0,79
Vitamin D3 *(lokal, heute und letzte Woche)* ***n = 18***	**Speichelcortisol** (Messzeitpunkt 1, Tag 0)	-2,519	19,02	**0,021**	-6,747
Fumarsäurederivate *(lokal, heute und letzte Woche)* ***n = 3***	**Bezug: Stress-Hauterkrankung** (Tag 0)	-2,663	36	**0,012**	-1,64
	Juckreiz (Tag 0)	5,380	34	**0,000**	0,74

Patienten *mit* Corticoidtherapie zeigten demnach signifikante Unterschiede bezüglich des Hämatokrits (HK) und auch der Erythrozytenkonzentrationen (ERY) gegenüber den Patienten *ohne* Corticoidbehandlung. Sowohl für die Erythrozyten als auch für den Hämatokrit wurden jeweils *höhere* Mittelwerte *ohne* Corticoidbehandlung gemessen (MW Ery *ohne* Corticoid: 4,886; SD = 0,353. MW Ery *mit* Corticoid: 4,592: SD = 0,403. MW HK *ohne* Corticoid: 0,446; SD = 2,033E-02. MW HK *mit* Corticoid 0,425; SD = 2,989E-02).

Signifikant waren auch die Unterschiede im PASI, Befall und in der Schuppung bei Patienten mit UV-Therapie: Während Patienten ***ohne*** UV-Therapie einen deutlich ***niedrigeren PASI und Befall*** als die Vergleichsgruppe mit zuvor angewandter UV-Behandlung zeigten, war die ***Schuppung*** bei Patienten ***mit*** UV-Therapie ***deutlich geringer*** ausgeprägt als in der Vergleichsgruppe (MW PASI *mit* UV: 17,495; SD = 13,446. MW PASI *ohne* UV: 9,48; SD = 7,32. MW Befall *mit* UV: 181,25; SD = 163,86. MW Befall *ohne* UV: 60,83; SD = 58,3. MW Schuppung *mit* UV: 1,05; SD = 0,51. MW Schuppung *ohne* UV: 1,72; SD = 0,67). Eine signifikant *höhere* Einschränkung der Lebensqualität (LQ) gaben Patienten, die zuvor mit Cignolinpräparaten behandelt wurden, verglichen mit Patienten ohne Cignolinbehandlung an (MW Einschränkung LQ mit Cignolin: 4,0; SD = 0,67. MW Einschränkung LQ ohne Cignolin: 3,21; SD = 1,13).

Patienten, die Vitamin D3-Präparate angewandt hatten, zeigten signifikant höhere Speichelcortisolwerte (zum Messzeitpunkt 1) als Patienten ohne Vitamin D3- Behandlung (MW Cortisol mit Vit. D3: 13,686 ; SD = 11,037. MW Cortisol ohne Vit. D3: 6,94; SD = 2,619).

Die Patientengruppe, in der Fumarsäurederivate zur Anwendung gekommen waren, zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede bezüglich der Einschätzung des Zusammenhanges der Hauterkrankung mit Stress (Hautstress) sowie des Juckreizverhaltens (JV) verglichen mit den Patienten ohne entsprechende Therapie: Patienten *mit* Fumarsäuretherapie gaben keinen Juckreiz an, die Einschätzung des Zusammenhanges von Hauterkrankung und Stress wurde jedoch signifikant höher bewertet als in der Vergleichsgruppe *ohne* Therapie (MW Hautstress mit Fumar.: 4,67; SD = 0,58. MW Hautstress ohne Fumar.: 3,03; SD = 1,04. MW JV mit Fumar.: 0,00; SD = 0,00. MW JV ohne Fumar.: 0,74; SD = 0,82).

Eine Darstellung *aller* Ergebnisse zur oben genannten Fragestellung findet sich im Anhang (A1).

5.1.1.5. Stationäre Behandlung und Arztbesuche

Die Häufigkeit stationärer Aufenthalte infolge der Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre bei Patienten mit Psoriasis wird in Abbildung 10 dargestellt.

Zum Vergleich wurden gesunde Probanden danach gefragt, wie häufig eine stationäre Behandlung in diesem Zeitraum bei ihnen notwendig war (siehe hierzu Abbildung 11).

Das Ergebnis zeigt erwartungsgemäß, dass Patienten mit Psoriasis eine wesentlich höhere Anzahl (60,5 %) an Krankenhausaufenthalten innerhalb der letzten 5 Jahre vorweisen konnten als ihre gesunde Vergleichsgruppe (30 %).

Die Mittelwerte der stationären Aufenthalte der letzten 5 Jahre betrugen für die Psoriatiker 1,34 (SD = 1,76) und für die Kontrollpersonen 0,53 (SD = 1,07).

Abbildung 10: **Verteilung der stationären Aufenthalte von Patienten mit Psoriasis innerhalb der letzten 5 Jahre (n = 38)**

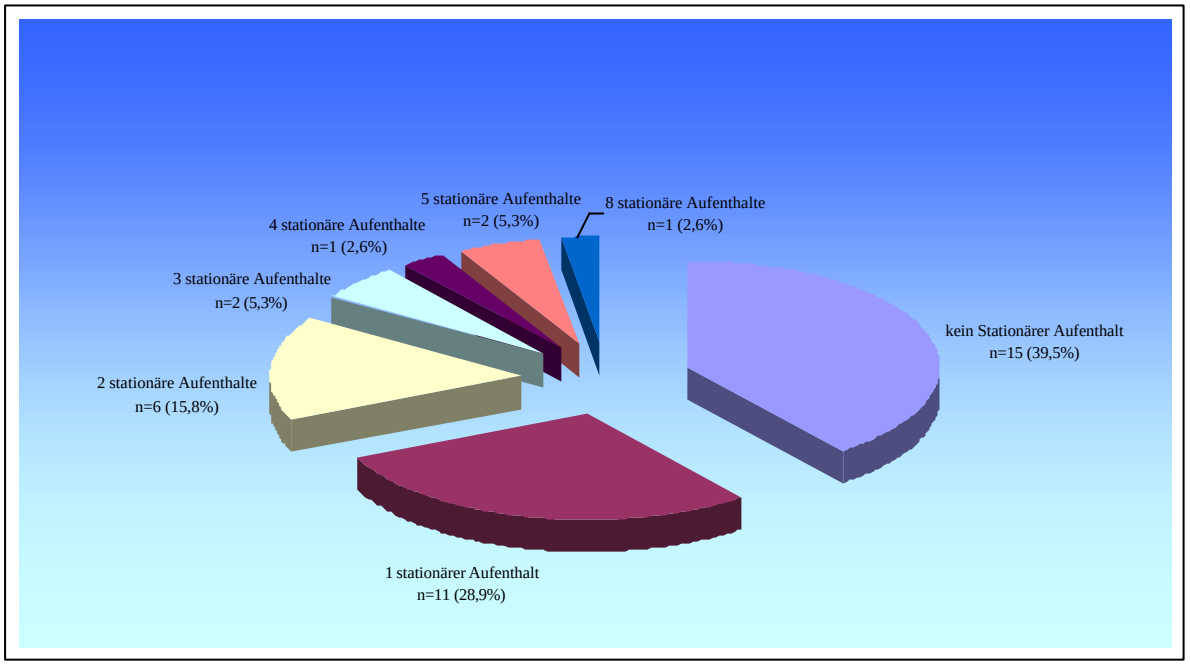


Abbildung 11: **Verteilung der stationären Aufenthalte von gesunden Kontrollpersonen innerhalb der letzten 5 Jahre (n = 30; missing data = 8)**

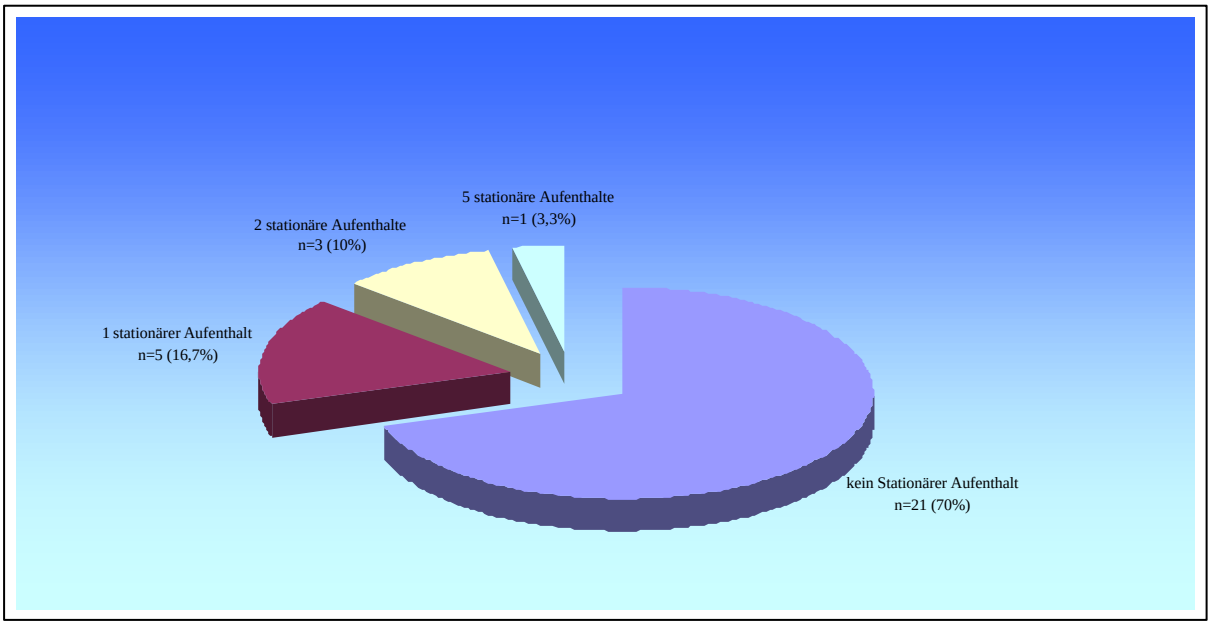


Tabelle 10 informiert über die Häufigkeit der Arztbesuche der Patienten pro Jahr. Insgesamt 16 von 38 Patienten besuchten regelmäßig einmal pro Monat (12-mal pro Jahr), 5 von 38 zweimal pro Monat den Arzt wegen ihres Leidens, wohingegen 3 von 38 gar nicht und 2 von 38 etwa nur alle 2 Monate zum Arzt gingen.

Hieraus wird deutlich, dass Patienten mit Psoriasis infolge ihres Leidens eher regelmäßig (bzw. häufig) den Arzt aufsuchen, wobei beachtet werden muss, dass die Frequenz der Besuche in akuten Schüben der Erkrankung aufgrund des hohen Leidensdruckes wesentlich höher ist als in den latenten Phasen. Deshalb wurde zur Ermittlung der Arztbesuche pro Monat ein Mittelwert der Besuche während eines Jahres insgesamt gebildet.

Tabelle 10: **Häufigkeit der Arztbesuche pro Jahr im Kollektiv der Psoriatiker (n = 38)**

Arztbesuche pro Jahr aufgrund der Erkrankung	Anzahl der Patienten mit Psoriasis
0	3
1	1
6 (einmal/ 2Monate)	2
7	1
12 (einmal /Monat)	**16**
18	2
24 (zweimal/Monat)	5
30	3
36 (dreimal/Monat)	1
> 36	4

5.1.1.6. Andere chronische Erkrankungen und deren Behandlung

17 der insgesamt 38 untersuchten Patienten gaben in der Befragung an, unter weiteren chronischen Erkrankungen (wie zum Beispiel Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, etc.) zu leiden.

Atopische Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Neurodermitis und Rhinitis allergica fanden sich bei insgesamt 3 dieser 17 Patienten. Neben den Erkrankungen selbst wurde auch die entsprechende Medikation erfasst.

5.1.1.7. Art und Häufigkeit der Hautpflege

Sowohl Patienten als auch Kontrollpersonen machten Angaben zur wöchentlichen bzw. täglichen Körperpflege (Grundmaßnahmen wie Waschen, Duschen und Baden).
Des Weiteren wurden Psoriatiker nach der Häufigkeit der gesonderten Pflege befallener Stellen und nach Ölbädern gefragt. Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: **Art und Häufigkeit der Hautpflege im untersuchten Patienten- und Kontrollkollektiv**

Patienten mit Psoriasis				Kontrollpersonen
Anzahl der Pflege-Einheiten pro Woche (täglich)	***Körperpflege (Waschen, Duschen, Baden)***	***Pflege Befallener Stellen***	***Ölbäder***	***Körperpflege (Waschen, Duschen, Baden)***
0 oder keine Angabe	7	2	23	9
1 oder 2 (0,14-0,28)	2	2	9	6
3 oder 4 (0,43-0,57)	3	1	3	5
7 – 10 (1,0-1,43)	17	17	2	18
11 – 21 (2,0-3,0)	8	14	0	0
> 21 (> 3,0)	0	0	0	0

Aus Tabelle 11 lässt sich entnehmen, dass insgesamt 25 von 37 (missing data= 1) Patienten *mindestens* einmal (8 Patienten sogar 2 – 3-mal) pro Tag eine Körperpflege oder pflegende Maßnahmen durchgeführt hatten. Demgegenüber hatten nur 18 von 38 Kontrollpersonen die Anwendung einer *einmaligen* tägliche Körperpflege angegeben und sogar 20 der 38 Kontrollpersonen gaben an, *weniger* als einmal täglich pflegende Maßnahmen angewandt zu haben.

5.1.1.8. Einschränkung der Lebensqualität

Im Schlussteil des Sozial- und Krankheitsanamnesebogens wurden die Patienten nach dem Grad der Beeinträchtigung durch ihre Erkrankung befragt. 37 von 38 untersuchten Patienten gaben in diesem Zusammenhang an, sich mehr oder weniger stark beeinträchtigt zu fühlen. Nur ein Patient fühlte sich durch seine Erkrankung überhaupt nicht beeinflusst. Eine gemeinsame Übersicht zur Einschätzung des Schweregrades der Beeinträchtigung durch die Erkrankung und zur Wirkung von Stress auf den Krankheitsverlauf gibt Tabelle 12 (siehe 5.1.1.9).

5.1.1.9. Einschätzung der Wirkung von Stress auf den Schweregrad der Erkrankung

Die Befragung zur persönlichen Einschätzung der Wirkung von Stress auf den Schweregrad der Erkrankung ergab, dass 35 Patienten (35/38) einen positiven Zusammenhang dieser Beziehung bestätigten. Während 16 Patienten (16/38) den Einfluss von Stress auf den Krankheitsverlauf für mindestens mittelmäßig hielten, schätzten 8 (8/38) den Effekt als stark und 5 (5/38) sogar als sehr stark ein. Nur 3 Patienten (3/38) schlossen eine stressbedingte Reaktion der Haut bezüglich des Schweregrades der Erkrankung aus.
Kontrollpersonen wurden in diesem Zusammenhang nach der Einschätzung der Beziehung von Stress und Krankheit im allgemeinen gefragt: 10 von 38 befragten Kontrollpersonen schlossen eine stressbedingte Veränderung eines Krankheitsleidens völlig aus und von denjenigen, die einen Zusammenhang zwischen Stress und Schweregrad einer Krankheit sahen, schrieben 8 Kontrollpersonen (8/28) dem Einflussfaktor Stress diesbezüglich eine starke Bedeutung zu. Eine Übersicht hierzu gibt ebenfalls Tabelle 12.

Tabelle 12: **Subjektive Einschätzung der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung bei Psoriatikern im untersuchten Kollektiv; subjektive Einschätzung der Wirkung von Stress auf den Schweregrad der Erkrankung bei Patienten und Kontrollpersonen im untersuchten Kollektiv**

	Grad der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Fragestellung 5.1.1.8.)	Einschätzung der Wirkung von Stress auf den Schweregrad der Erkrankung (Fragestellung 5.1.1.9.)	
	Psoriatiker	**Psoriatiker**	**Kontrollpersonen**
Gar nicht	1/38	3/38	10/38
Wenig	7/38	6/38	5/38
Mittelmäßig	12/38	16/38	4/38
Stark	11/38	8/38	8/38
Sehr stark	7/38	5/38	1/38

5.1.2. Marburger Hautfragebogen (MHF)

Zur Untersuchung der Fragestellung wird hier nur der letzte den 51 Items zur Psychopathologie von Hauterkrankungen nachgeschaltete Teil des MHF ausgewertet. Die relevanten Ergebnisse hinsichtlich Erstmanifestation, zeitlicher Persistenz der Hautsymptome pro Jahr, momentanen Befalls (bezüglich Lokalisation und Ausprägung) und Einschätzung der Einflussfaktoren der Erkrankung zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: **Ergebnisse der Auswertung des MHF**

	Anzahl der Patienten mit Psoriasis				
Alter der Erstmanifestation	(n=38)				
6. - 12. Lebensjahr	8				
14. - 21. Lebensjahr	12				
22. - 32. Lebensjahr	7				
34. - 40. Lebensjahr	8				
> 40. Lebensjahr	3				
Persistenz der Hautsymptome in Monaten pro Jahr	(n=38)				
0 oder keine Hautsymptome	1				
2 - 4 Monate/ Jahr	4				
6 - 8 Monate/ Jahr	9				
9 - 10 Monate/ Jahr	9				
>10 Monate/ Jahr	15				
Einschätzung der Einflussfaktoren der Erkrankung	Überhaupt nicht	Kaum	Ziemlich	Stark	Sehr stark
Veranlagung (n=37; missing data = 1)	7	7	8	8	7
Psychische Belastungen (n=38)	2	12	8	9	7
Umweltfaktoren (n=37; missing data = 1)	8	18	6	4	1
Momentaner Befall der Körperteile (n=38)	Leicht		Stark		
Gesicht	13		7		
Hals	5		1		
Hände	10		10		
Arme	18		13		
Rumpf	15		11		
Beine	17		18		

5.1.3. Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und Labordiagnostik

5.1.3.1. PASI

Der Schweregrad bzw. das Ausmaß der Hautmanifestationen bei Patienten mit Psoriasis wurde am Tag der Untersuchung mittels PASI objektiviert. Der durchschnittliche Wert für den PASI betrug 13,6 (SD = 11,50). Zum Untersuchungszeitpunkt ließen sich bei 21 Personen aus der Gruppe der Psoriatiker Werte von mehr als 10 (Wert oberhalb dessen nach Frederickson und Petterson [1977] eine stationäre Behandlung des Patienten in Erwägung zu ziehen sei) und sogar bei 8 dieser Patienten Werte von mehr als 20 erheben.
Der Zusammenhang von dem am Untersuchungstag subjektiv empfundenen und dem durch den PASI objektivierten Status der Hautregionen wird in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: **Korrelationen zwischen objektivierbarer und subjektiver Einschätzung der Erkrankung**

Subjektive Einschätzung krankheits- und nicht krankheits-spezifischer Parameter	**Objektives Messverfahren**	
	PASI	
	Korrelation (nach Pearson)	***Signifikanz (1-seitig)***
Am Tag der Untersuchung		
Befall	**0,787**	0,000
Rötung	**0,330**	0,025
Schuppung	0,000	0,499
Juckreiz	0,089	0,300
Allgemeine Beschwerden	-0,094	0,289

Es zeigen sich hierbei positive Korrelationen von Befall und Rötung mit dem PASI.

5.1.3.2. Signifikante Korrelationen zwischen objektivierbarer und subjektiver Einschätzung der Erkrankung mit Serumparametern des Differentialblutbildes und Immunparametern am Tag der Untersuchung (T0)

Nachdem im vorangegangen Abschnitt bereits auf die Zusammenhänge von PASI und der subjektiven Einschätzung der Erkrankung eingegangen wurde, werden hier nun die signifikanten Beziehungen sowohl subjektiver Einschätzung als auch der durch PASI objektivierten Beurteilung der Erkrankung mit den gemessenen serologischen Parametern dargestellt. In Tabelle 15 werden die signifikanten Ergebnisse bezüglich der genannten Fragestellung zusammengefasst.

Tabelle 15: **Darstellung der Korrelationen zwischen klinischem Erscheinungsbild der Erkrankung und verschiedenen Serumparametern am Tag 0**

Parameter zum Messzeitpunkt M1	Einschätzung der Erkrankung am Untersuchungstag (T0)				
	PASI (objektiv)	**Befall (subjektiv)**	**Juckreiz (subjektiv)**	**Schuppung (subjektiv)**	**Beschwerden (subjektiv)**
Eythrozyten	0,072	0,024	-0,047	***-0,343****	-0,131
Hämatokrit	0,240	0,124	-0,131	***-0,306****	-0,055
MCH	***0,299****	0,237	0,147	0,278	***0,222****
MCHC	0,108	0,189	***0,358****	0,075	0,168
Eosinophile	***0,462****	***0,373****	***0,344****	***0,437****	0,025
Lymphozyten	-0,129	-0,119	***0,447****	0,091	-0,097
ICAM-3	0,117	0,105	***-0,365****	-0,142	-0,171
Tryptase	0,071	-0,032	-0,098	-0,190	***-0,198****

* *Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant*

** *Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant*

Eine vollständige Übersicht zu allen (auch nicht signifikanten) Korrelationen mit allen gemessenen Parametern findet sich im Anhang A2 dieser Arbeit.

5.1.3.3. IgE aus Serum

Die einmalig am Untersuchungstag *vor* dem Stressexperiment gewonnenen Serumproben zur Bestimmung des Gesamt-IgE erbrachten für das Kollektiv der Psoriatiker einen Mittelwert von 105,99 kU/l (SD = 111,67; n = 38). Der Mittelwert des Gesamt-IgE im Kontrollkollektiv betrug 60,00 kU/l (SD = 80,11; n = 35). Es bestand ein signifikanter Gruppeneffekt mit $T(67) = 2,03$; $p < 0,05$.

Die folgende Tabelle 16 stellt die Korrelationen des am Untersuchungstag (Tag 0) gemessenen Gesamt-IgE sowohl mit PASI – als objektivem Parameter zur Einschätzung der Erkrankung – als auch mit Befall, Rötung, Juckreiz, Schuppung und allgemeinen Beschwerden – als subjektiven Parametern zur Einschätzung des aktuellen Schweregrades – dar.

Tabelle 16: **Korrelationen des Gesamt-IgE mit Parametern der subjektiven und objektiven Einschätzung der Erkrankung**

	Gesamt-IgE	
	Korrelation (nach Pearson)	Signifikanz (1-seitig)
1.) objektive Messverfahren		
PASI (n = 37)	0,048	0,389
2.) subjektive Parameter		
Befall (n = 38)	0,069	0,340
Rötung (n = 37)	0,022	0,449
Schuppung (n = 38)	0,164	0,163
Juckreiz (n = 38)	-0,046	0,393
Allgemeine Beschwerden (n = 38)	0,187	0,131

5.2. Ergebnisse des Stressexperimentes (TSST)

5.2.1. Einführung

Nachdem unter 5.1. bereits alle relevanten anamnestischen Daten, klinische Untersuchungsbefunde und das Gesamt-IgE im Serum in beiden Kollektiven *vor* dem TSST vergleichend dargestellt wurden, erfolgt in diesem Teil der Arbeit nun die Darstellung der Entwicklungen sämtlicher Parameter (im zeitlichen Verlauf) infolge des TSST am Untersuchungstag T0 und im weiteren Verlauf auch am Tag T1 (erster Tag *nach* der Untersuchung). Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse legen nahe, dass der TSST (Beschreibung des Settings: siehe 4.2.2.) seine Funktion als potenter Stressor wie auch schon in der Literatur beschrieben (Kirschbaum et al. 1993) erfüllt hat.

5.2.2. Herzfrequenz und Blutdruck zu unterschiedlichen Messzeitpunkten

Eine Zusammenfassung aller am Untersuchungstag erhobenen Werte für Herzfrequenz und Blutdruck bei beiden Kollektiven gibt Tabelle 17.

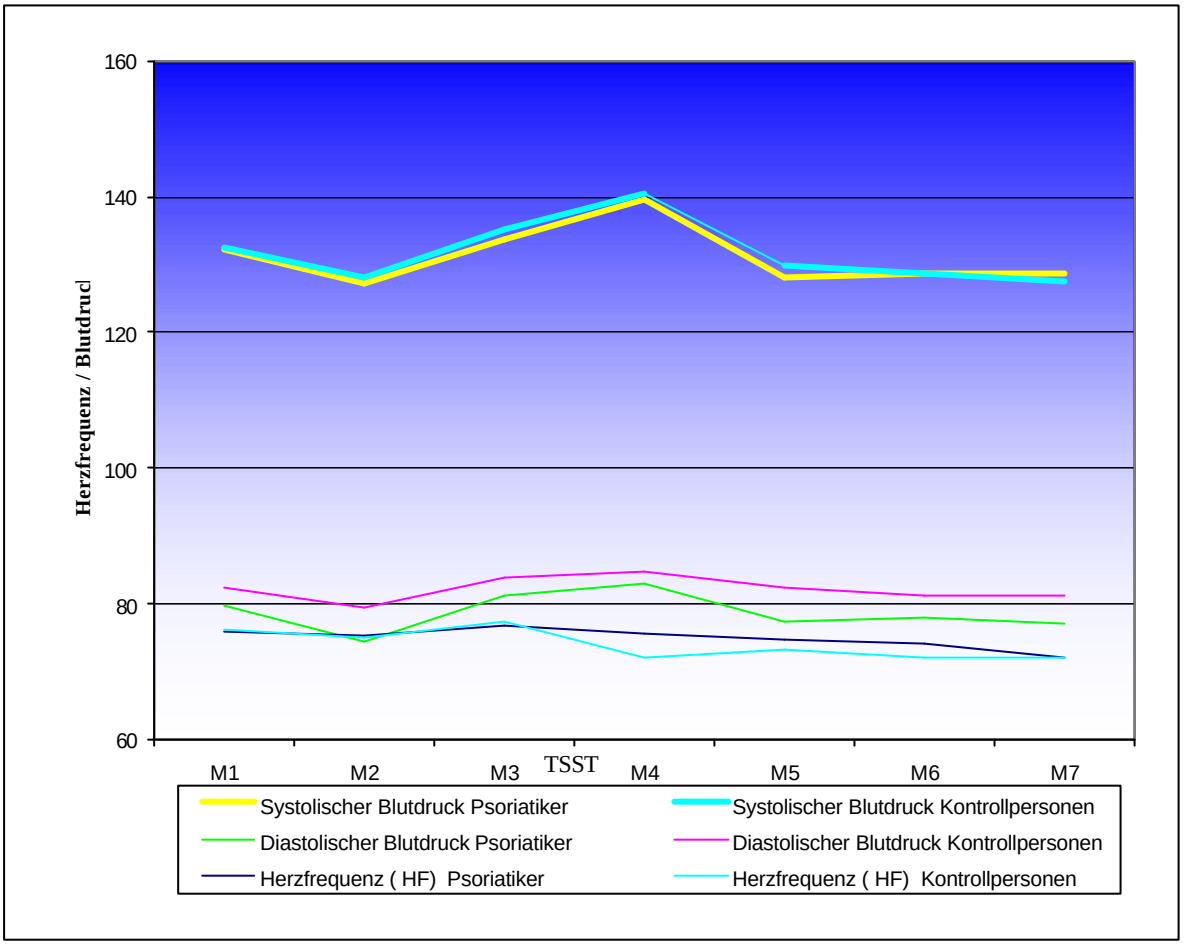
Tabelle 17: **Darstellung der Veränderungen kardiovaskulärer Parameter im Patienten- und Kontrollkollektiv während der verschiedenen Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0**

Messzeitpunkte (M)	Patienten mit Psoriasis		Kontrollpersonen	
	Mittelwerte der Herzfrequenz (HF)	Mittelwerte des Blutdruckes (syst./diast.)	Mittelwerte der Herzfrequenz (HF)	Mittelwerte des Blutdruckes (syst./diast)
M 1	75,94	132/ 80	76,03	132/ 82
M 2	75,36	127/ 74	74,96	128/ 79
M 3	76,67	134/ 81	77,29	135/ 84
Trier Social Stress Test (TSST)				
M 4	75,51	**140/ 83**	72,22	**140/ 85**
M 5	74,81	128/ 77	73,29	130/ 83
M 6	73,96	129/ 78	72,11	129/ 81
M 7	72,15	129/ 77	72,18	127/ 81

Die Mittelwerte der *Herzfrequenzen* von **allen** Messzeitpunkten betrugen 74,016 für die Kontrollpersonen (Standardabweichung SD = 2,01) und 74,918 für Psoriatiker (Standardabweichung SD = 1,82), die Mittelwerte der *systolischen Blutdrücke* betrugen für Kontrollpersonen 131,683 (SD = 3,022) und Psoriatiker 131,173 (SD = 2,733), die *diastolischen Blutdrücke* wurden bezogen auf alle Messzeitpunkte bei den Kontrollpersonen mit 82,190 (SD = 1,646) und bei den Psoriatikern mit 78,714 (SD = 1,488) gemessen.
Es bestanden bezüglich der drei Parameter keine signifikanten Gruppenunterschiede (Gruppeneffekte).
Bei der Untersuchung der Faktoren Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck über alle 7 Messzeitpunkte ergaben sich für das Gesamtkollektiv (Psoriatiker und Kontrollpersonen) jeweils signifikante (stressabhängige) Veränderungen (systolischer RR: $F(4,89; 283,75) = 14,488$; $p < 0,001$; diastolischer RR: $F(5,018; 291,02) = 9,463$; $p < 0,001$; Herzfrequenz: $F(4,779; 277,20) = 5,699$; $p < 0,001$).
Während die Herzfrequenzen sowohl bei Patienten als auch bei Kontrollpersonen direkt nach dem Stressexperiment eine Tendenz zum Rückgang zeigten, kam es zu einer deutlichen Erhöhung des Blutdruckes zu diesem Zeitpunkt. Interaktionen für die genannten Parameter wurden nicht beobachtet.

Eine Darstellung der Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit Psoriasis und gesunden Probanden während der unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkte am Untersuchungstag gibt Abbildung 12.

Abbildung 12: **Vergleichende Darstellung der Entwicklung von Blutdruck und Herzfrequenz bei Patienten und Kontrollpersonen am Untersuchungstag zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten**



5.2.3. Begleitbogen zu den Speichelproben

Die subjektive Wahrnehmung von Anspannung und Nervosität wurde anhand der Fragebögen zum persönlichen Befinden der letzten 10 Minuten dokumentiert. Die Mittelwerte der Skalenwerte für die Items *Anspannung* und *Nervosität* zu den 7 unterschiedlichen Messzeitpunkten bei Kontrollpersonen und Patienten sind in Tabelle 18 zusammenfassend dargestellt.

Die Messwertwiederholungsfaktoren für subjektive Anspannung und Nervosität waren jeweils signifikant (Anspannung: $F(3{,}943;\ 291{,}81) = 59{,}052$; $p < 0{,}001$; Nervosität: $F(3{,}728;\ 275{,}884) = 56{,}896$; $p < 0{,}001$), d.h. die Veränderungen der subjektiv empfundenen Parameter über die Messzeitpunkte waren bezogen auf das Gesamtkollektiv (Psoriatiker und Kontrollpersonen) signifikant.

Signifikante *Interaktions-* sowie *Gruppeneffekte* für beide Items ergaben sich hierzu jedoch nicht.

Tabelle 18: **Darstellung der Veränderungen subjektiv empfundener Anspannung und Nervosität im Patienten- und Kontrollkollektiv während der verschiedenen Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0**

Messzeitpunkte (M)	Patienten mit Psoriasis		Kontrollpersonen	
	Mittelwerte (MW) der Skala „Grad der Anspannung“	Mittelwerte (MW) der Skala „Grad der Nervosität“	Mittelwerte (MW) der Skala „Grad der Anspannung“	Mittelwerte (MW) der Skala „Grad der Nervosität“
M 1	3,26 (SD = 1,87)	3,24 (SD = 2,07)	3,34 (SD = 1,73)	3,24 (SD = 1,81)
M 2	3,55 (SD = 2,00)	3,37 (SD = 1,87)	3,97 (SD = 2,10)	3,68 (SD = 1,73)
M 3	4,58 (SD = 2,74)	4,61 (SD = 2,83)	5,29 (SD = 2,43)	5,00 (SD = 2,38)
Trier Social Stress Test (TSST)				
M 4	6,53 (SD = 2,98)	6,55 (SD = 2,98)	6,92 (SD = 2,29)	6,39 (SD = 2,27)
M 5	4,18 (SD = 2,22)	3,66 (SD = 2,10)	3,76 (SD = 1,78)	3,50 (SD = 1,78)
M 6	3,26 (SD = 1,84)	3,16 (SD = 1,94)	3,24 (SD = 1,46)	2,97 (SD = 1,38)
M 7	2,79 (SD = 1,65)	2,37 (SD = 1,62)	2,71 (SD = 1,29)	2,63 (SD = 1,28)

Hieraus wird deutlich, dass die beiden Kollektive hinsichtlich subjektiv empfundener Anspannung und Nervosität zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten durchaus vergleichbar waren. Weiterhin ergaben sich für diese Parameter erwartungsgemäß ein Maximum zum Untersuchungszeitpunkt 4 (direkt nach TSST).

5.2.4. Verlaufsfragebogen

Im für diese Arbeit relevanten ersten Teil des Verlaufsfragebogens wurden die Patienten nach einer eigenen Einschätzung der momentanen Ausprägung ihrer Hauterscheinungen befragt. Diese subjektive Beschreibung erfolgte anhand der Einschätzung von Schuppung, Rötung, Juckreiz und dem Grad des Hautbefalls. Zusätzlich machten die Studienteilnehmer (hier auch Kontrollpersonen) Angaben zu allgemeinen Beschwerden wie Übelkeit, Schwindelgefühl, usw. (siehe auch 4. Material und Methoden).

Zur Beurteilung der subjektiven Angaben vom Tag der Untersuchung selbst und dem darauffolgenden Tag wurden diese mit den durch objektive Verfahren (PASI) erhobenen Befunden verglichen.

In Tabelle 19 werden die Mittelwerte von Befall, Rötung, Schuppung, Juckreiz und allgemeinen Beschwerden des Patientenkollektivs an *beiden* Messtagen zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 19: **Zusammenfassende Darstellung der Mittelwerte von Befall, Rötung, Schuppung, Juckreiz und allgemeinen Beschwerden im Patientenkollektiv an beiden Messtagen (T0 und T1)**

	Messtag 0 (Versuchtag) Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD), n (=Anz. der Teilnehmer)	**Messtag 1 (1.Tag danach) Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD), n (=Anz. der Teilnehmer)**
Befall	124,21 (SD = 138,07), n = 38	113,78 (SD = 116,00), n = 37
Rötung	1,57 (SD = 0,77), n = 37	1,45 (SD = 0,89), n = 38
Schuppung	1,37 (SD = 0,67), n = 38	1,34 (SD = 0,78), n = 38
Juckreiz	0,68 (SD = 0,81), n = 38	0,89 (SD = 0,92), n = 38
Allgemeine Beschwerden	0,1353 (SD = 0,1818), n = 38	0,2030 (SD = 0,2752), n = 38

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Mittelwerte (MW) von Befall, Rötung, und Schuppung eine *Tendenz* zum Rückgang zeigten, wohingegen Juckreiz und allgemeine Beschwerden vom Tag 0 zum Tag 1 geringgradig zunahmen.

Es handelt sich bei diesen Beobachtungen lediglich um Tendenzen, da keine der Entwicklungen im T-Test für gepaarte Stichproben signifikante Werte zeigte.

5.2.5. Ergebnisse der Laboranalyse

5.2.5.1. Cortisol aus Speichelproben

Die Entwicklung der Speichelcortisolwerte bei Psoriatikern und gesunden Kontrollpersonen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten ist aus Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: **Zusammenfassende Darstellung der Veränderungen der Speichelcortisolwerte im Patienten- und Kontrollkollektiv während der verschiedenen Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0**

Messzeitpunkte (M)	Patienten mit Psoriasis	Kontrollpersonen
	Mittelwerte des gemessenen Speichelcortisols (nmol/l)	Mittelwerte des gemessenen Speichelcortisols (nmol/l)
M1	10,609	8,261
M2	9,931	7,849
M3	10,725	8,639
Trier Social Stress Test (TSST)		
M4	19,078	12,372
M5	20,629	15,136
M6	17,301	12,152
M7	13,258	11,221

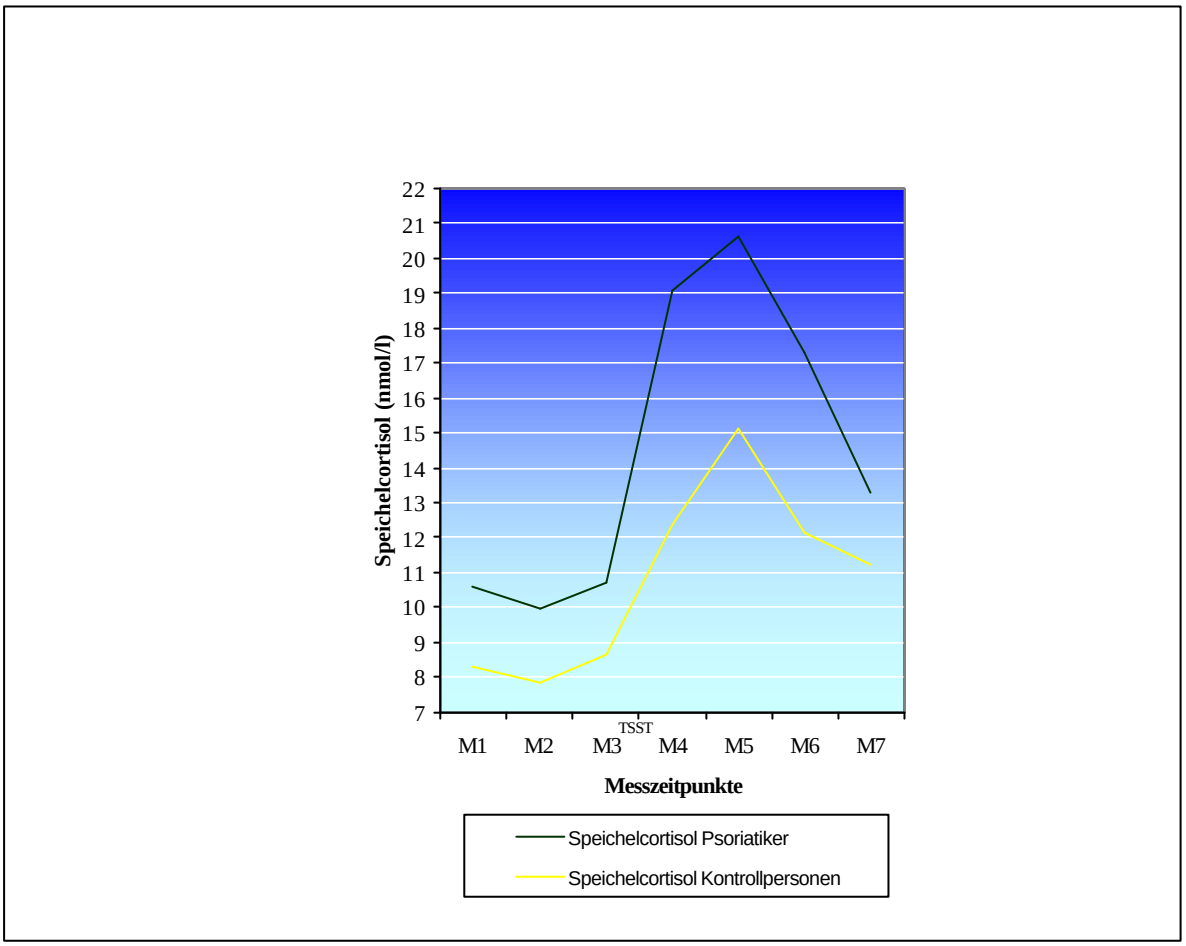
In beiden Kollektiven fand sich erwartungsgemäß eine deutliche Erhöhung der Cortisolwerte für die Messzeitpunkte 4 und 5 (nach dem Stressexperiment). Eine Rückentwicklung jedoch nicht mehr zum Niveau der Ausgangswerte wurde in beiden Kollektiven für die Messzeitpunkte 6 und 7 beobachtet.

Bei der Prüfung der Innersubjekteffekte ergab sich für den Faktor Cortisol eine signifikante (stressabhängige) Veränderung der Mittelwerte des Gesamtkollektivs (Psoriatiker und Kontrollen) über die Messzeitpunkte ($F(1{,}689; 109{,}77) = 16{,}942$; $p < 0{,}001$). Ein signifikanter Interaktionseffekt bestand nicht.

Insgesamt befanden sich die gemessenen Cortisolwerte für Patienten mit Psoriasis auf einem deutlich höheren Niveau (Mittelwert 14,504 nmol/l; SD = 1,457) als die der Kontrollgruppe (Mittelwert 10,804 nmol/l ; SD = 1,479), es lag ein tendenzieller (jedoch nicht signifikanter) Gruppeneffekt vor ($F(1;65) = 3{,}175$; $p = 0{,}079$).

Abbildung 13 gibt eine vergleichende Darstellung von Cortisolwerten in beiden Kollektiven im Verlauf der Untersuchung.

Abbildung 13: **Vergleichende Darstellung der Entwicklung des Speichelcortisols zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bei Patienten mit Psoriasis und gesunden Kontrollpersonen**



5.2.5.2. s-ICAM-3 aus Serum

Die s-ICAM-3 Konzentrationen betrugen für das Patientenkollektiv im Mittel (bezogen auf alle drei Messzeitpunkte) 322,074 ng/ml und für die Kontrollgruppe 238,123 ng/ml. Es lag ein *signifikanter Gruppeneffekt* der Mittelwerte beider Kollektive vor mit $F(1;71) = 18{,}616$; $p < 0{,}001$.

Weiterhin ließ sich bei der Gruppe der Psoriatiker ein Anstieg der s-ICAM-3 Werte nach dem Stressexperiment von 315,61 ng/ml (Ausgangswert) auf 331,86 ng/ml beobachten, wohingegen die Serumspiegel für diesen Parameter beim gesunden Kontrollkollektiv sogar von 242,58 ng/ml (Ausgangswert) auf 239,73 ng/ml abfielen.

Diese Entwicklungen über alle drei Messzeitpunkte zeigten jedoch bei der Prüfung des Messwiederholungsfaktors des Gesamtkollektivs (Psoriatiker und Kontrollpersonen) *keine Signifikanz* im Sinne stressbedingter Veränderungen (F(1,964; 139,423) = 1,660; p = 0,194). Des Weiteren bestand auch *kein signifikanter Interaktionseffekt* (F(1,964; 139,423) = 1,446; p = 0,239).

Tabelle 21 fasst die Messergebnisse der s-ICAM-3 Serumspiegel aus beiden Kollektiven vor und nach dem Stressexperiment zusammen.

Tabelle 21: **Vergleichende Darstellung der s-ICAM-3 Serummittelwerte im Patienten- und Kontrollkollektiv während der unterschiedlichen Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0**

Messzeitpunkte (M)	Patienten mit Psoriasis	Kontrollpersonen
	Mittelwerte der gemessenen s-ICAM-3 Serumspiegel (ng/ml)	Mittelwerte der gemessenen s-ICAM-3 Serumspiegel (ng/ml)
M2	315,61 (SD = 74,58)	242,58 (SD = 97,72)
Trier Social Stress Test (TSST)		
M4	331,86 (SD = 84,90)	239,73 (SD = 92,27)
M7	318,75 (SD = 83,98)	232,06 (SD = 91,39)

5.2.5.3. s-IL-2-Rezeptor aus Serum

Die Auswertung der s-IL-2R-Konzentrationen beider Kollektive zeigte, dass ähnlich wie auch schon bei der Betrachtung der s-ICAM-3-Spiegel, die Werte für diesen Parameter im Patientenkollektiv zu allen Messzeitpunkten am Untersuchungstag über den Werten der Kontrollgruppe lagen. Im Gegensatz zu s-ICAM-3 lag hier jedoch *kein* signifikanter Gruppeneffekt vor (F(1;70) = 1,738; p = 0,192).

Tabelle 22 stellt die zu den unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Werte beider Kollektiv vergleichend dar.

Tabelle 22: **Vergleichende Darstellung der s-IL-2R-Mittelwerte im Patienten- und Kontrollkollektiv während der unterschiedlichen Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0**

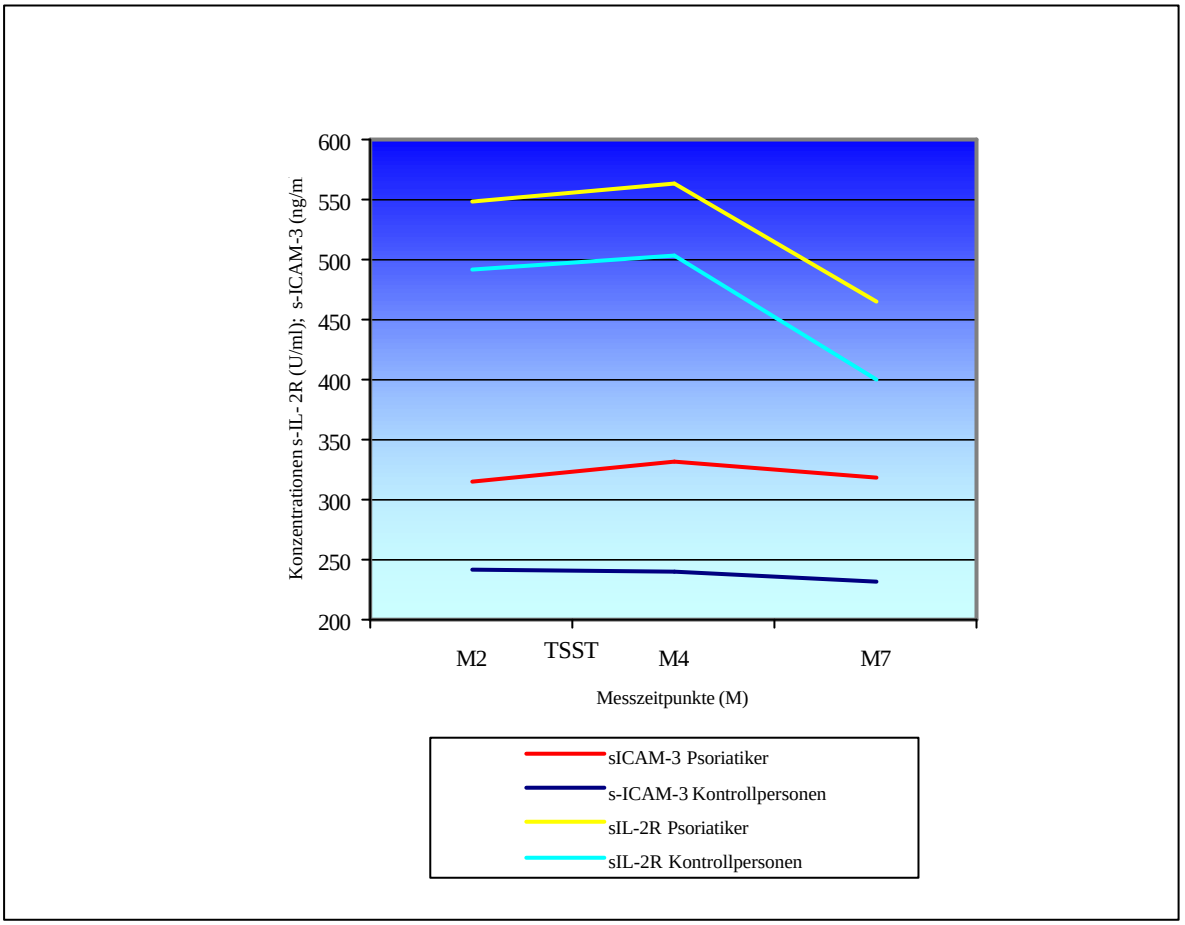
Messzeitpunkte (M)	Patienten mit Psoriasis	Kontrollpersonen
	Mittelwerte der gemessenen s-IL-2R-Serumspiegel (U/ml)	Mittelwerte der gemessenen s-IL-2R-Serumspiegel (U/ml)
M2	548,056 (SD = 209,80)	491,972 (SD = 233,67)
Trier Social Stress Test (TSST)		
M4	563,972 (SD = 233,34)	503,194 (SD = 247,36)
M7	465,111 (SD = 205,59)	399,611 (SD = 196,67)

Bei der Untersuchung des Messwiederholungsfaktors im Gesamtkollektiv (Psoriatiker und Kontrollpersonen) über alle drei Messzeitpunkte ergab sich ein signifikanter Effekt mit $F(1{,}949; 136{,}405) = 13{,}257$; $p < 0{,}001$.

In beiden Kollektiven fanden sich für die s-IL-2R-Spiegel Maxima direkt nach dem TSST mit anschließender Rückbildung zu Serumwerten, die deutlich unter dem Ausgangswert lagen. Eine signifikante Interaktion konnte nicht nachgewiesen werden ($F(1{,}949; 136{,}405) = 0{,}024$; $p = 0{,}974$).

Abbildung 14 gibt eine vergleichende Übersicht der Entwicklung der s-IL-2R- und der s-ICAM-3-Serumspiegel bei Patienten und Kontrollen am Untersuchungstag T0.

Abbildung 14: **Vergleichende Darstellung gemessener s-ICAM-3- und s-IL-2R-Konzentrationen bei Patienten mit Psoriasis und gesunden Kontrollpersonen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten am Untersuchungstag**



5.2.5.4. Differentialblutbild

Die Entwicklung der einzelnen Parameter des Differentialblutbildes bei Psoriatikern und gesunden Kontrollpersonen am Untersuchungstag (Messzeitpunkte M2, M4, M7) wird in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: **Darstellung der Veränderungen im Differentialblutbild im Patienten- und Kontrollkollektiv während der unterschiedlichen Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0**

Parameter des Differentialblutbildes (Mittelwerte)	Messzeitpunkte (M)					
	M2		(TSST) M4		M7	
	Patienten	*Kontrollen*	Patienten	*Kontrollen*	Patienten	*Kontrollen*
Leukozyten gesamt *(10³/µl)*	8,05	*6,94*	8,90	*7,85*	8,14	*6,94*
Neutrophile Granulozyten *(10³/µl)*	4,90	*4,01*	5,01	*4,35*	5,00	*3,90*
Eosinophile Granulozyten *(10³/µl)*	0,231	*0,167*	0,261	*0,172*	0,243	*0,176*
Basophile Granulozyten *(10³/µl)*	0,0460	*0,111*	0,049	*0,134*	0,0576	*0,0765*
Lymphozyten *(10³/µl)*	2,14	*2,15*	2,75	*2,53*	2,14	*2,23*
Monozyten *(10³/µl)*	0,694	*0,615*	0,761	*0,730*	0,688	*0,617*

Signifikante Veränderungen über die drei Messzeitpunkte fanden sich für die *Gesamtleukozytenzahl* des Gesamtkollektivs (Patienten und Kontrollpersonen) mit F (1,989; 133,27) = 50,367; $p < 0,001$. Weiterhin bestand ein signifikanter Gruppeneffekt mit F(1;67) = 7,605; $p < 0,01$ (Wert 0,007). Ein Interaktionseffekt für diesen Parameter lag nicht vor.

Bei den *neutrophilen Granulozyten* konnten über alle Messzeitpunkte sowohl ein signifikanter Interaktionseffekt F(1,917; 126,55) = 3,668; $p < 0,05$ als auch eine signifikante Entwicklung der Messwerte des Gesamtkollektivs über alle Zeitpunkte ermittelt werden (F (1,917; 126,55) = 5,157; $p < 0,01$). Des Weiteren lag ein signifikanter Gruppeneffekt mit F (1;66) = 6,816; $p < 0,05$ vor.

Für die *eosinophilen Granulozyten* konnte ein signifikanter Gruppeneffekt mit F(1;62) = 4,565; $p < 0,05$ nachgewiesen werden.

Die *basophilen Granulozyten* zeigten keine signifikanten Entwicklungen über die Messzeitpunkte.

Der Anteil der *Monozyten* zeigte bezogen auf das Gesamtkollektiv mit F (1,941; 128,09)= 6,129; p < 0,01 eine signifikante Veränderung über die Messzeitpunkte M2-M7, signifikante Gruppenunterschiede sowie Interaktionseffekte lagen nicht vor.
Gleiches galt für die *Lymphozytenreihe*, die sich mit F (1,656; 109,32) = 26,473; p < 0,001 im Gesamtkollektiv über die Messzeitpunkte signifikant veränderte.

5.2.5.5. Kleines Blutbild

Bei der Untersuchung des kleinen Blutbildes des Gesamtkollektivs zeigten sowohl *Erythrozyten* (mit F (2, 133,99) = 26,811; p < 0,001) und *Hämoglobin* (mit F(1,96; 131,21) = 31,582; p < 0,001) als auch der *Hämatokrit* (mit F (1,995; 133,65) = 19,098; p < 0,001) signifikante Veränderungen über die Messzeitpunkte. Gruppeneffekte sowie Interaktionseffekte wurden hierbei nicht beobachtet. Für das MCH, MCV und die MCHC konnten keinerlei signifikante Veränderungen nachgewiesen werden.
Die Entwicklung der Thrombozytenanzahl im Gesamtkollektiv über die Messzeitpunkte war mit F (1,69; 104,77) = 9,048; p < 0,01 signifikant, es bestand weiterhin ein tendenzieller Gruppenunterschied, der jedoch nicht signifikant war (F (1;62) = 3,248; p = 0,076).
In Tabelle 24 werden die einzelnen Veränderungen im kleinen Blutbild bei beiden Kollektiven zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 24: **Darstellung der Veränderungen im kleinen Blutbild im Patienten- und Kontrollkollektiv über die verschiedenen Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0**

Parameter des kleinen Blutbildes (Mittelwerte)	Messzeitpunkte (M)					
	M2 (TSST)		M4		M7	
	Patienten	*Kontrollen*	Patienten	*Kontrollen*	Patienten	*Kontrollen*
Erythrozyten	4,79	4,70	4,86	4,80	4,77	4,67
Hämoglobin	145,344	142,568	147,500	144,973	144,469	141,054
Hämatokrit	0,439	0,431	0,445	0,436	0,437	0,424
MCH	30,388	30,303	30,384	30,235	30,303	30,249
MCV	91,563	91,730	91,719	91,324	91,406	91,216
MCHC	33,216	33,143	33,141	33,151	33,172	33,224
Thrombozyten	253,643	231,444	254,429	234,722	244,857	216,000

5.2.5.6. Tryptase

Die Serumtryptasespiegel zeigten im Gesamtkollektiv eine signifikante Veränderung über die Messzeitpunkte mit F(1,77; 123,78) = 36,899; p < 0,001, ein signifikanter Gruppeneffekt sowie eine Interaktion lagen nicht vor. Eine Zusammenfassung über die Entwicklung der Mittelwerte über die Messzeitpunkte bei Psoriatikern und Kontrollpersonen gibt Tabelle 25.

Tabelle 25: **Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Serumtryptasespiegel in beiden Kollektiven zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten am Untersuchungstag T0**

Teilnehmer (je n=36)	Mittelwerte der zu den Zeitpunkten (M) gemessenen Tryptase-Serumspiegel in µg/l		
	M2	M4	M7
Psoriatiker	6,3825 (SD = 3,081)	6,3186 (SD = 2,856)	5,9094 (SD = 2,916)
Kontrollpersonen	5,9303 (SD = 2,422)	5,8767 (SD = 2,480)	5,4619 (SD = 2,274)

5.2.6. Differentielle Betrachtung des Patientenkollektives

Um das Kollektiv der Patienten mit Psoriasis hinsichtlich der unterschiedlichen subjektiven und objektiven Parameter besser beurteilen zu können, wurde eine Einteilung in 3 Subgruppen vorgenommen:

5.2.6.1. Bildung der PASI-Gruppen

Hierzu wurden alle Patienten des Kollektivs bezüglich ihres *Schweregrades* (objektiviert mittels PASI) in die PASI-Gruppen 1 (PASI < 15; n = 27) und 2 (PASI > 15; n = 10) eingeteilt.

Bei der Betrachtung der ***sozialanamnestischen*** Daten ergaben sich für die PASI-Gruppen 1 und 2 unterschiedliche tendenzielle Geschlechtsverteilungen, das heißt, es waren mehr weibliche Patienten als erwartet in Gruppe 1 und mehr männliche Patienten als erwartet in Gruppe 2 ($Chi^2(1) = 3{,}016$; $p = 0.082$).

Bezüglich des Konsumverhaltens unterschieden sich die beiden PASI-Gruppen dahingehend, dass in PASI-Gruppe 1 mehr Nichtalkoholkonsumenten (als erwartet: 14 statt 11,7) und in Gruppe 2 mehr Alkoholkonsumenten (als erwartet: 8 statt 5,7) waren ($Chi^2(1) = 3{,}016$; $p = 0.082$).

Aus diesen zwar nicht signifikanten Werten lässt sich zumindest eine *Tendenz* für Geschlecht und Konsumverhalten innerhalb der beiden PASI-Gruppen erkennen.
Hinsichtlich der *Ausgangswerte* (M2= erster Blutentnahmezeitpunkt) für Hämoglobin (Hb) und eosinophile Granulozyten (EOS) konnten innerhalb der PASI-Gruppen signifikante Unterschiede gemessen werden (MW (Hb)PASI 1 = 142,75 (SD = 11,00); MW(Hb) PASI 2 = 150,60 (SD = 6,13); T(32) = -2,112; $p < 0,05$. MW(EOS) PASI 1 = 0,1832 (SD = 0,1301); MW(EOS) PASI 2 = 0,3220 (SD = 0,1993); T(30) =-2,361; $p < 0,05$).

In Tabelle 26 werden nun die beobachteten signifikanten Interaktionen von *gemessenen Laborparametern* zwischen beiden PASI-Gruppen dargestellt.

Tabelle 26: **Darstellung signifikanter Interaktionen der gemessenen Laborparameter zwischen den beiden PASI-Gruppen**

Interaktionen							
Parameter	**Signifikanz nach Greenhouse-Geisser**	**Mittelwerte (MW)**					
		PASI-Gruppe 1			***PASI-Gruppe 2***		
		M2	M4	M7	M2	M4	M7
Erythrozyten	F (2; 59,997) = 3,596 ; **p< 0,05**	4,72	4,78	4,73	4,94	5,04	4,87
Hämatokrit	F (1,94; 58,23) = 3,917; **p< 0,05**	0,432	0,437	0,433	0,453	0,463	0,446
MCHC	F (1,92; 57,63) = 3,745**; p< 0,05**	33,16	33,15	33,03	33,35	33,13	33,48

So zeigten beide PASI-Gruppen signifikant unterschiedliche Entwicklungen der Erythrozytenzahlen, des Hämatokrits und auch des MCHC über die drei Messzeitpunkte (M2, M4, M7). Eine signifikante Abhängigkeit vom zuvor angewandten Therapieverfahren konnte für keine der beiden PASI-Gruppen festgestellt werden.
Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse zu dieser Fragestellung findet sich im Anhang A3.

5.2.6.2. Bildung der Juckreizgruppen

Die zweite Subgruppe ergab sich aus der Beobachtung der Veränderung des Juckreizes am Tag der Untersuchung (T0) gegenüber dem ersten Tag danach (T1). Die Differenz (D) T1-T0 ergab den *Anstieg des Juckreizes*. Diesbezüglich wurden die Gruppen 0 ($D \leq 0$; kein Juckreizanstieg; n = 28) und 1 ($D > 0$; Juckreizanstieg; n = 10) gebildet.

In beiden Juckreizanstieggruppen waren anders als bei den PASI-Gruppen keine Tendenzen hinsichtlich Geschlecht und Konsumverhalten zu erkennen. Bezüglich der Mittelwerte des Alters zeigten die beiden Juckreizgruppen jedoch signifikante Unterschiede. In Gruppe 0 betrug das Durchschnittsalter im Mittel 38,43 (SD = 12,75), in Gruppe 1 48,90 (SD = 11,00) Jahre ($T(36) = -2{,}304$; $p < 0{,}05$).

Weiterhin konnte eine signifikante Abhängigkeit zwischen Juckreizanstieg und dem Verfahren der *UV-Bestrahlung* beobachtet werden (Chi^2 (1) = 4,077; $p < 0.05$). Das bedeutet, es zeigten in der Gruppe ***ohne*** UV-Bestrahlung mehr Patienten als erwartet **keinen** Juckreizanstieg, wohingegen in der Gruppe ***mit*** UV-Bestrahlung mehr Patienten als erwartet **einen** deutlichen Juckreizanstieg bemerkten.

5.2.6.3. Bildung der Nervositätsgruppen

Die dritte Gruppierung des Patientenkollektivs wurde anhand der Variablen *Nervosität (*subjektiv) durchgeführt: Hierzu wurde jeweils der Mittelwert der Messzeitpunkte M1-M3 (als Ausgangswert *vor* dem TSST) gebildet und dieser als N1 (Ausgangswert Nervosität) bezeichnet. Der Wert N2 ergab sich nun aus dem Skalenwert zum Messzeitpunkt M4 (Vergleichsgröße direkt *nach* dem TSST). Die Differenz (D) aus N2-N1 diente nun zur Gruppeneinteilung bezüglich des subjektiv empfundenen Nervositätsanstieges. Es wurden nun zwei „Extremgruppen" gebildet, wovon die eine Gruppe als „NERV" („höherer Nervositätsanstieg": Patienten mit $D \geq 4$; n = 11) und die andere Gruppe als „nerv" („geringerer Nervositätsanstieg": Patienten mit $D \leq 1{,}5$; n = 10) bezeichnet wurde.

Für die Nervositätsanstiegsgruppen konnten signifikante *Gruppeneffekte* bezüglich des diastolischen Blutdrucks (MW RRnerv = 83,94 mmHg; MW RRNERV = 74,53mmHg) und der Anzahlen der eosinophilen Granulozyten (MW EOSnerv= 0,164; MW EOSNERV = 0,309) beobachtet werden. Eine genaue Darstellung der signifikanten Effekte nimmt Tabelle 27 vor.

Tabelle 27: **Darstellung signifikanter Gruppeneffekte der gemessenen Parameter zwischen beiden Nervositätsanstiegsgruppen**

Parameter	Gruppeneffekte der Gruppen mit Nervositätsanstieg		
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser	Mittelwerte (Standardabweichung)	
		Gruppe nerv	*Gruppe NERV*
Diastolischer RR (mmHg)	F (1;47) = 6,36 **p< 0,05**	83,937 (2,707)	74,529 (2,568)
Eosinophile Granulozyten	F (1; 17) = 5,386 **p< 0,05**	0,164 (0,045)	0,309 (0,043)

Eine vollständige Übersicht hierzu findet sich im Anhang A5.

5.2.6.4. Darstellung von Interaktionen von Serumparametern und klinischen Messwerten in Abhängigkeit vom Juckreizanstieg und einer UV-Therapie

Aufgrund der unter 5.2.6.2. beschriebenen Ergebnisse erschien es sinnvoll, die klinischen und serologischen Messwerte auf eine signifikante Abhängigkeit von der Kombination Juckreizanstieg/UV-Therapie zu überprüfen.

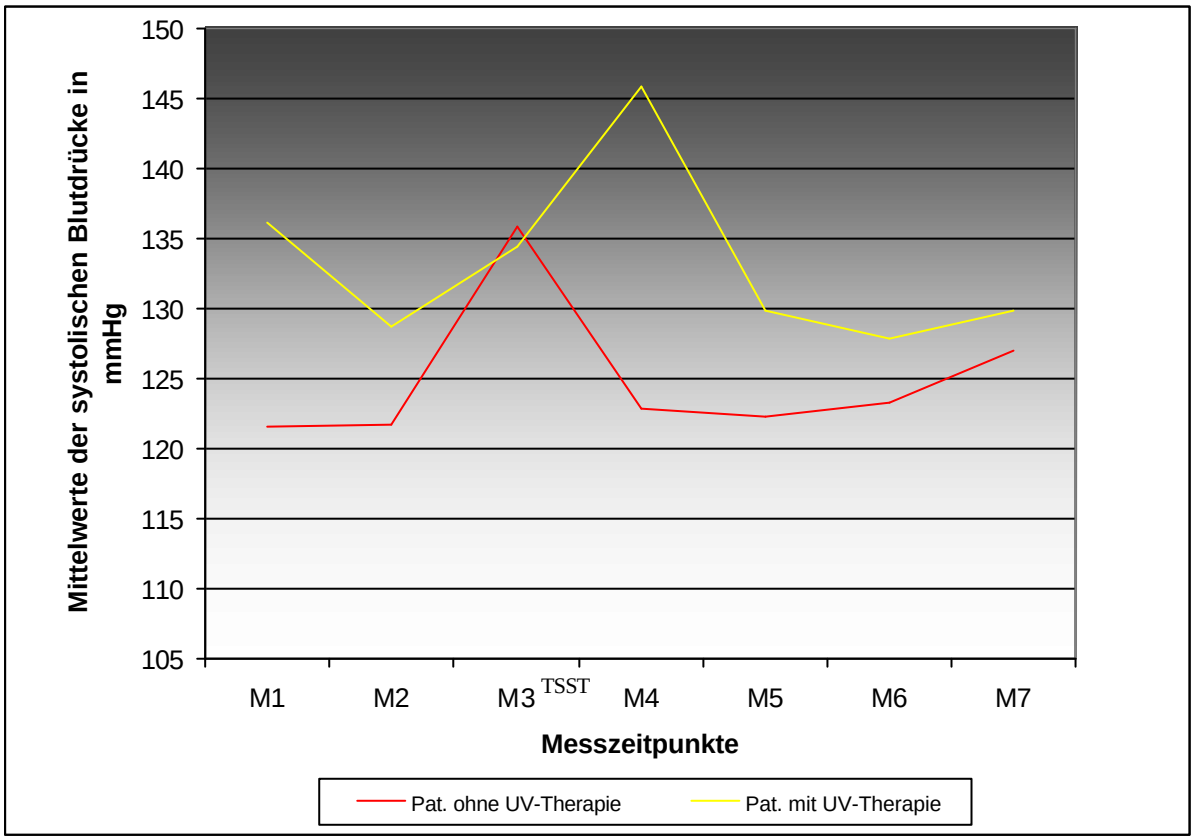
In Tabelle 28 werden die signifikanten Ergebnisse bezüglich dieser Fragestellung dargestellt.

Tabelle 28: **Darstellung von Interaktionen von Serumparametern und klinischen Messwerten in Abhängigkeit vom Juckreizanstieg und einer UV-Therapie**

Parameter	Juckreizanstieg* MWH			UV-Therapie* MWH			Juckreizanstieg* UV-Therapie* MWH		
Messwiederholung (MWH)	Df	F	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	Df	F	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	Df	F	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)
Syst.RR. (M1-M7)	4,47	0,752	0,572	4,47	2,40	**0,047**	4,47	0,94	0,450
Nervosität (M1-M7)	3,32	0,351	0,808	3,32	0,97	0,415	3,32	2,30	**0,075**

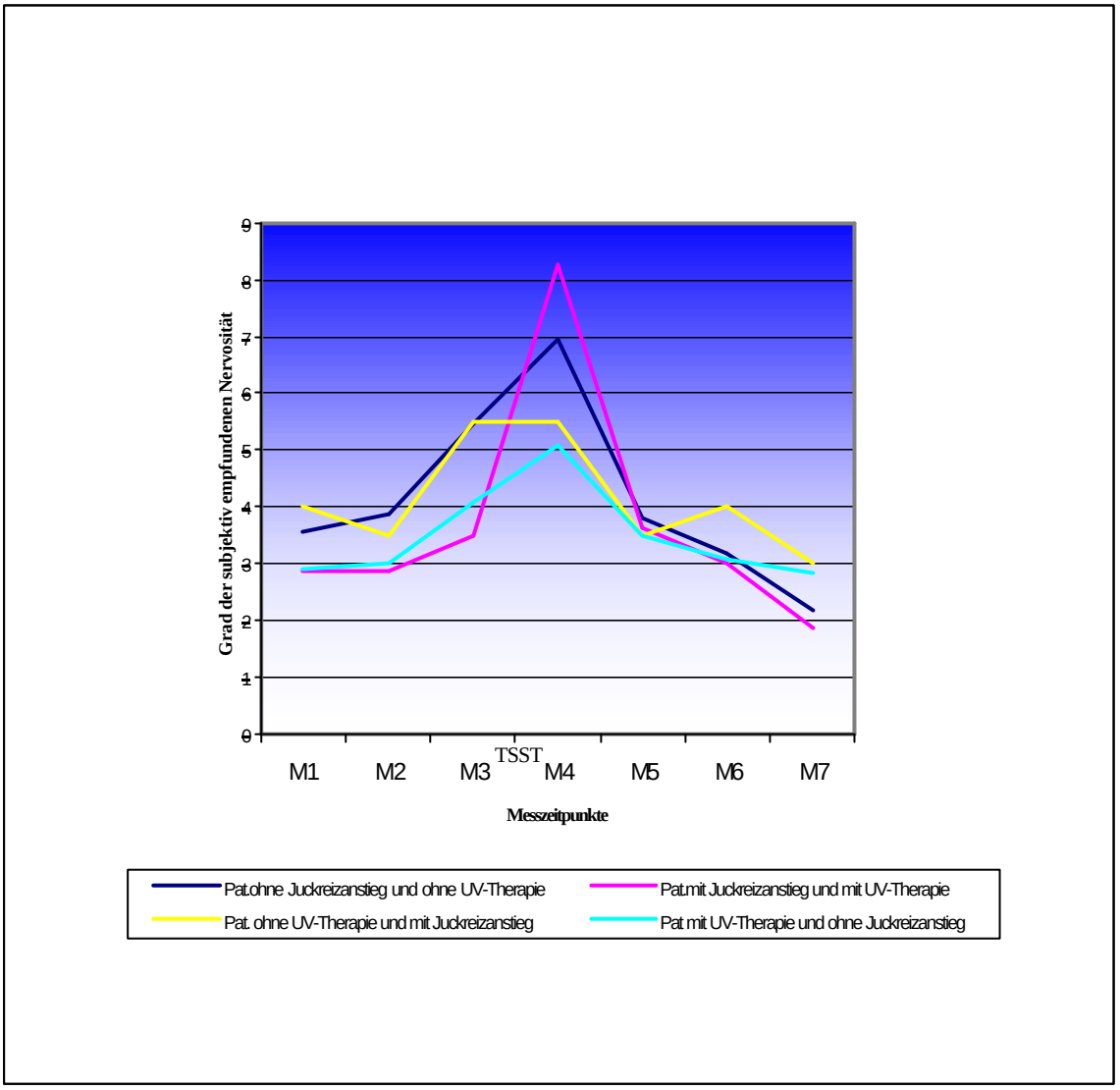
Hieraus wird deutlich, dass sich die Mittelwerte der systolischen Blutdrücke (RR) im Kollektiv mit zuvor angewandter UV-Therapie in ihrer Entwicklung über die Messzeitpunkte signifikant vom Kollektiv *ohne* UV-Therapie im Sinne einer Interaktion unterschieden ($F(4,47; 129,64) = 2,403$; $p < 0,05$). In Abbildung 15 werden die unterschiedlichen Entwicklungen der Mittelwerte systolischer Blutdrücke in Abhängigkeit von einer UV-Therapie während der unterschiedlichen Messzeitpunkte dargestellt.

Abbildung 15: **Entwicklungen der Mittelwerte der systolischen Blutdrücke zu den verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit von einer UV-Therapie**



Hinsichtlich der Kombination UV-Therapie/Juckreizanstieg konnte bezüglich der gemessenen Parameter lediglich eine *Tendenz* (mit $F(3,32; 113,02) = 2,30$; $p = 0,075$ siehe Tabelle 23) für den Parameter der subjektiv empfundenen Nervosität beobachtet werden. Dies bedeutet, dass sich die Entwicklungen der Nervosität über die sieben Messzeitpunkte innerhalb der gebildeten Gruppen voneinander unterschieden. Einen deutlichen (jedoch nicht signifikanten) Unterschied zeigten hierbei die Gruppe *ohne* UV-Therapie und *ohne* Juckreizanstieg verglichen mit der Gruppe *mit* Juckreizanstieg *und* zuvor angewandter UV-Therapie (siehe hierzu Abbildung 16).

Abbildung 16: **Darstellung der Veränderungen subjektiv empfundener Nervosität während verschiedener Messzeitpunkte am Untersuchungstag T0 in Abhängigkeit vom Juckreizanstieg und einer UV-Therapie**



Die restlichen klinischen und laborserologischen Parameter zeigten keine signifikanten Entwicklungen.

Eine vollständige Übersicht über *alle* Ergebnisse hierzu findet sich im Anhang dieser Arbeit (A4, A6, A7).

6. DISKUSSION

6.1. Betrachtung der Stichprobe

6.1.1. Alter und Geschlecht

Das für diese Arbeit ausgewählte Patientenkollektiv entsprach mit einem Durchschnittsalter von 41,18 Jahren im Wesentlichen dem typischen für diese Erkrankung bekannten und in der Literatur (Braun-Falco 1997) beschriebenen Altersspektrum. Die Ergebnisse hinsichtlich der Erstmanifestation bestätigen weitgehend die Untersuchungen von Swanbeck et al. (1995), nach denen drei Häufigkeitsgipfel nämlich in der Pubertät, um das 30. Lebensjahr und um das 50. Lebensjahr bestehen. Die von Williams und Strachan (1997) formulierte These, dass die Erstmanifestation in prinzipiell jedem Alter mit Ausnahme des frühen Kindesalters und des Greisenalters möglich sei, wird hierdurch ebenfalls unterstützt. Bezüglich der Geschlechtsverteilung fanden sich im untersuchten Patientenkollektiv *keine* signifikanten Unterschiede, wodurch auch Untersuchungen anderer Autoren (Williams und Strachan 1997) an Patienten mit Psoriasis bestätigt werden.

Das Patientenkollektiv entsprach somit hinsichtlich seiner Alters- und Geschlechtsverteilung sowie bezüglich der Erstmanifestation den bekannten Verteilungen. Das Kontrollkollektiv war hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung ebenfalls weitgehend vergleichbar.

6.1.2. Bildung und Schulabschluss

Bei der Untersuchung der sozialanamnestischen Daten beider Kollektive ergab sich für das Item *Schulabschluss* folgendes Ergebnis: Psoriasispatienten beendeten signifikant häufiger ihre schulische Laufbahn mit Hauptschulabschluss als die entsprechenden Kontrollpersonen. Kontrollpersonen dagegen hatten signifikant häufiger die Hochschulreife (fast doppelt so viele Kontrollpersonen verglichen mit den Psoriatikern hatten ihre schulische Laufbahn mit dem Abitur beendet). Dieser Unterschied ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Auswahl der *Kontrollpersonen*, die zunächst aus dem näheren Verwandten-, Bekannten- und Freundeskreis der Dissertanden (mit einem höheren Anteil an Akademikern) rekrutiert wurden, zurückzuführen, während die *Patienten* über Aushänge in der Ambulanz der Hautklinik, in Arztpraxen und Apotheken auf die Studie aufmerksam gemacht wurden. Die Tatsache, dass das schulische Bildungsniveau der Patienten deutlich unter dem der Kontrollpersonen lag, lässt demnach nicht den Schluss zu, dass Psoriatiker generell weniger

intelligent oder leistungsbereit sind, was sich auch in der aktuellen Literatur aufgrund fehlender Untersuchungen bezüglich dieser Fragestellung nicht bestätigt findet.

6.1.3. Konsumverhalten

Die Auswertung der Fragen zum Konsumverhalten von Psoriatikern und Kontrollen zeigte, dass in der Patientengruppe mehr als doppelt so viele Raucher waren als in der Kontrollgruppe.

Weiterhin waren in der Kontrollgruppe deutlich *mehr Nichtraucher* und im Patientenkollektiv *deutlich mehr Raucher* als statistisch zu erwarten gewesen wäre.

Inwieweit dieses stärkere *Suchtverhalten* der Psoriatiker nun vom individuellen Leidensdruck, bzw. dem Coping-Konzept der Einzelperson beeinflusst wird, ist u.a. Gegenstand der noch einzureichenden Dissertationsarbeiten von V. Saliger und S. Hariri. Als eine mögliche diese Beobachtung erklärende Ursache wäre wiederum der Ausbildungsstand, bzw. das Umfeld, aus dem die Kontrollpersonen rekrutiert wurden, in Betracht zu ziehen. Zwar bedeutet eine höhere schulische Bildung nicht notwendigerweise ein geringeres Suchtpotential, es besteht jedoch die Möglichkeit, dass Berufe, die infolge einer auf geringerem Niveau begründeten Schulbildung ausgeübt werden, zum einen durch das personelle Umfeld zum anderen auch durch die möglicherweise starken physischen Belastungen in entsprechenden Tätigkeitsfeldern (z.B. Arbeiterberufe) die Neigung zu oben genanntem Konsumverhalten verstärken können.

Es ergaben sich bezüglich des Alkoholkonsums keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven (die Anzahlen der Nichtalkoholkonsumenten waren etwa mit denen der Alkoholkonsumenten in beiden Kollektiven vergleichbar), es zeigte sich jedoch bei der Frage nach dem Alkoholkonsum *vom Abend vor* dem Studientag, dass mehr als doppelt so viele Kontrollpersonen verglichen mit den Psoriatikern angaben, Alkohol konsumiert zu haben. Weiterhin hatten deutlich (signifikant) *mehr* Psoriatiker als erwartet *keinen* Alkohol getrunken.

Ein erhöhter Alkoholkonsum im Rahmen der häufig in der Literatur beschriebenen Flucht des Psoriatikers in den Alkoholismus als Folge des aus interpersonellen Interaktionen resultierenden und unter dem Einfluss von psychosozialen Faktoren stehenden hohen Leidensdruckes (Gieler und Stangier 1996) findet sich durch diese Beobachtungen nicht bestätigt.

6.1.4. PASI

Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (objektiviert mit PASI; Durchschnittswert 13,6) legen nahe, dass es sich bei der untersuchten Stichprobe um ein Kollektiv mit insgesamt *sehr deutlicher Ausprägung* der Erkrankung bzw. hohem Krankheitswert am *Untersuchungstag* handelte (Frederiksson und Petterson 1978). Die Auswertung des MHF bezüglich der Ausprägung und Persistenz der Symptome verdeutlicht, dass das ausgewählte Patientenkollektiv nicht nur einen sehr hohen Schweregrad *am Tag der Untersuchung* selbst bot, sondern auch von der ***Persistenz*** der Symptome pro Jahr stark betroffen war.

Eine naheliegende Erklärung hierfür ist, dass es sich um ein selektioniertes Patientengut handelte, da die Patienten zu einem erheblichen Teil direkt aus dem stationären und ambulanten Betrieb der Hautklinik rekrutiert wurden. Diese Patienten hatten sich möglicherweise ***gerade deshalb*** in ambulante (Lichtambulanz) oder stationäre Behandlung begeben, *weil* die Ausprägung ihrer Symptome sehr stark, bzw. der Leidensdruck aufgrund der Persistenz der Symptome sehr groß war. Patienten mit geringerer Ausprägung und Persistenz der Symptome oder längeren symptomfreien Phasen würden sich aufgrund eines geringen oder fehlenden Leidensdruckes nicht so häufig in die stationäre oder ambulante Behandlung begeben haben und wurden somit über diesen Weg der Rekrutierung eventuell nicht erfasst.

6.1.5. Bisherige Behandlung

Die Erfassung der bisherigen Behandlung der Stichprobe ergab eine *große Bandbreite* bereits angewandter Therapieverfahren (siehe hierzu Abbildung 8 im Ergebnisteil), die weitestgehend den im Literaturteil dieser Arbeit (Kapitel 2.1.6.) beschriebenen Empfehlungen (Peters et al. 2000, Gawlik et al. 2001) entsprachen.

Eine mögliche Ursache für die deutliche Überrepräsentation von UV-Therapie, Salzbädern und Vitamin D3-Derivaten (Psorcutan®) im untersuchten Kollektiv könnte wiederum die schon oben beschriebene Rekrutierung der Patienten aus der Lichtambulanz der Hautklinik, in der vor allem die UVB-Behandlung (mit 311nm), die PUVA- und Bade-PUVA-Therapie bei Psoriatikern angewandt wird, sein. Dies erklärt auch die Beobachtung, dass am Untersuchungstag selbst fast 45 % aller Patienten bereits eine UV-Behandlung erhalten hatten.

„Alternative“ Methoden wie Naturheilverfahren, pflanzliche oder homöopathische Präparate kamen insgesamt gegenüber den oben genannten „klassischen“ Therapieverfahren

deutlich weniger zur Anwendung. Die Größe der Bandbreite aller bisher angewandten Therapieverfahren insgesamt könnte einen Hinweis geben auf den Schweregrad der Erkrankung bzw. auf den individuellen Leidensdruck der Patienten im untersuchten Kollektiv. So erscheint es naheliegend, dass Psoriatiker mit hohem Leidensdruck (die besonders schwer erkrankt waren) neben den klassischen auch alternative Behandlungsmethoden zur Therapie ihrer Erkrankung eingesetzt hatten, um somit eine Linderung ihrer Symptome zu erfahren.

6.2. Betrachtung der Veränderungen laborserologischer und klinischer Parameter bei Psoriatikern und Kontrollpersonen im Verlauf des Stressexperimentes am Untersuchungstag T0

Im Folgenden soll eine vergleichende Darstellung der Entwicklungen von klinischen und Laborparametern bei Psoriatikern und Kontrollpersonen im Verlauf des Untersuchungstages vorgenommen und besprochen werden:

6.2.1. Herzfrequenz, RR, Anspannung und Nervosität

Für das *Gesamtkollektiv* konnten **signifikante** Veränderungen der klinischen Parameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer RR (objektiv), sowie für Anspannung und Nervosität (subjektiv) während der verschiedenen Messzeitpunkte (vor und nach TSST) ermittelt werden.

Hinsichtlich der subjektiven Anspannung, bzw. Nervosität ergaben sich entgegen den Beobachtungen von Arnetz et al. (1985) *keine* signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen. Ein in beiden Kollektiven vergleichbarer RR-Anstieg direkt nach dem TSST und eine weitgehende Normalisierung dieser Werte nach Ende der Stressexposition repräsentieren die natürliche physiologische Reaktion des Organismus auf Stress (Selye 1946) und unterstreichen die Rolle des TSST als potenten akuten Stressor (Kirschbaum et al. 1993).

Die *Grundlage* einer solchen stressbedingten, nach der Theorie von Selye als *unspezifisch* geltenden Anpassungsreaktion des Organismus, ist zwar *genetisch* determiniert, sie wird jedoch von einer Reihe prädisponierender Faktoren moduliert (Egger 1992). Die Penetranz des auslösenden Stressors kann somit erheblich variieren. Nach Untersuchungen von Pacak und Palkovits (2001) bestehen für *unterschiedliche* Stressoren spezifische Anpassungsmuster, die jeweils ihre eigene neurochemische „Signatur“ haben. Die „Krankheit“ (Psoriasis) selbst scheint bei der Entwicklung der beschriebenen Parameter keinen modulierenden Einfluss im Sinne eines zusätzlichen stressspezifischen Faktors gehabt zu haben, da ein gruppenspezifischer Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nicht nachgewiesen werden konnte.

6.2.2. Speichelcortisol

Bei der Untersuchung der Speichelcortisolproben konnten *erwartungsgemäß* (Cortisol als stresssensibler Parameter: Farber et al. 1991, Kirschbaum et al. 1993, Pariante et al. 1997)

signifikante *stressabhängige* Veränderungen im *Gesamtkollektiv* sowie zusätzlich auch ein *tendenziell* gruppenspezifischer Unterschied zwischen Psoriatikern und Kontrollen beobachtet werden. Die Cortisolwerte im Patientenkollektiv waren insgesamt deutlich höher als die im Kontrollkollektiv. Ein signifikanter *Interaktionseffekt* zwischen den Gruppen bestand nicht, in beiden Kollektiven wurde ein Maximum zum Zeitpunkt M5 (2. Messung nach TSST) mit anschließender Regression zum Ende des Versuches hin beobachtet.

Die Entwicklung des Speichelcortisols im Patientenkollektiv zeigte entgegen den von Schmid-Ott et al. (1998) beschriebenen Beobachtungen mit vergleichbarem Setting einen deutlichen ***Anstieg*** über die Messzeitpunkte. Hierbei muss beachtet werden, dass in dieser Arbeit (erstmalig) der *Speichelcortisolwert* bei Psoriatikern im oben beschriebenen Zusammenhang bestimmt wurde und im Gegensatz dazu die bisherigen Untersuchungen (so auch von Schmid-Ott et al. 1998) Bestimmungen des *Serumcortisols* vornahmen.

Das in der Nebennierenrinde gebildete Cortisol liegt zu etwa 90 - 95 % in an Plasmaproteine gebundener Form und nur zu ca. 5 - 10 % in *freier* (ungebundener) Form vor. Untersuchungen zur Beziehung zwischen *freiem* Saliva- und Plasmacortisol zeigten jedoch sehr hohe Korrelationskoeffizienten, die meist deutlich über r = .90 lagen (Kirschbaum 1991, Vining et al. 1983, Burke et al. 1985, Reid et al. 1992, Aardal-Eriksson et al. 1998)

Die Hypothese einer möglicherweise selektiven Aktivierung des sympathoadrenergen, nicht aber des hypophyseoadrenocorticalen Systems mit *Reduktion* der Cortisolwerte bei Psoriatikern während oder nach einer Stressexposition (Arnetz et al. 1985) findet sich durch diese Ergebnisse nicht bestätigt.

Die *Tendenz* zu höheren Cortisolwerten könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei dem Patientenkollektiv möglicherweise um ein Kollektiv mit hohem Anteil *aktiver Phasen* der Erkrankung gehandelt haben könnte, in denen nach Untersuchungen von Weigl (1998) *eine deutliche Erhöhung der Serumcortisolwerte* (als Ursache bzw. Triggerfaktor immunsuppressiver Phasen, Eruptionen) nachgewiesen werden konnte. Bei der Untersuchung dieser Hypothese besteht die Schwierigkeit darin, den ***Grad der Aktivität*** der Erkrankung zu evaluieren. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass es sich im Gegensatz zu den Untersuchungen von Weigl (Untersuchungszeitraum über zwei Jahre) bei dieser Arbeit um eine *Querschnittstudie* handelt, welche die Beurteilung des einzelnen Patienten im Verlauf und somit den Schluss auf die ***Aktivität*** der Erkrankung zu verschiedenen Phasen gar nicht zulässt. Zwar lag ein hoher Durchschnittswert für den PASI innerhalb des Patientenkollektivs, der generell auf einen hohen *Krankheits- bzw. Schweregrad* hinweist, vor. Inwieweit aber dieser Wert nun für eine ***besonders hohe*** oder ***niedrige Aktivität*** der Erkran-

kung im Einzelfall spricht, lässt sich hiermit nicht eindeutig ermitteln. Es ist weiterhin denkbar, dass höhere Cortisolwerte, die *am* Untersuchungstag gemessen wurden, erst im zeitlichen Verlauf *außerhalb* des Zeitfensters am Untersuchungstag T0 zur Ausprägung der Eruptionen und somit zu einer Verschlechterung des klinischen Erscheinungsbildes geführt haben könnten, sodass der PASI zum Zeitpunkt M1 nicht mehr als repräsentativ für die möglicherweise schon zu diesem Zeitpunkt im Progress befindlichen humoralen Mechanismen und damit für die *„Aktivität"* zu betrachten war. Diese Hypothese könnte auch die Beobachtung erklären, dass bei der Überprüfung der Korrelation von PASI und Speichelcortisol zum ersten Messzeitpunkt zwar kein signifikantes Ergebnis gefunden werden konnte, dass jedoch mit $p = 0{,}051$ eine Tendenz bestand, wodurch wiederum eine Abhängigkeit des gemessenen Speichelcortisols von der Höhe des PASI-Wertes und damit dem *Schweregrad* der Erkrankung zum Zeitpunkt M1 am Untersuchungstag nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann. Inwieweit nun das Speichelcortisol mit dem *Aktivitätsgrad* der Erkrankung korreliert, lässt sich aufgrund oben genannter Aussagen nicht evaluieren.
Eine weitere mögliche Ursache für die höheren Cortisolmittelwerte im Patienten- verglichen mit dem Kontrollkollektiv könnte jedoch auch die Anwendung externer (7 von 38) und systemischer Corticoide (1 von 38) von Patienten am Untersuchungstag selbst gewesen sein.

6.2.3. s-ICAM-3

Die Betrachtung der s-ICAM-3-Serumspiegel zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten erbrachte einen ***signifikanten*** Gruppenunterschied zwischen Patienten und Kontrollen. Psoriatiker zeigten im Mittel signifikant höhere Werte, wodurch die 1996 von Griffith et al. beschriebenen Beobachtungen bezüglich höherer s-ICAM-3-Serumwerte bei Patienten mit Psoriasis bestätigt werden. Eine signifikante Veränderung dieser Serumspiegel über die Messzeitpunkte ergab sich weder für das Kontroll- noch das Patientenkollektiv, woraus sich ableiten lässt, dass der Faktor Stress keinen wesentlichen Einfluss auf den s-ICAM-3 Serumspiegel zumindest in dem untersuchten Zeitfenster zu haben scheint. Erhöhte Konzentrationen von zirkulierenden ICAM-3 Molekülen bei Patienten mit Psoriasis könnten bei der Regulation der verschiedenen immunologischen Prozesse, die im Rahmen der Erkrankung beobachtet werden, eine wichtige derzeit noch unbekannte Rolle spielen (Griffith et al. 1996). So erscheint es durchaus plausibel, dass eine erhöhte Expression von ICAM-3 in den Langerhanszellen psoriatischer Effloreszenzen zusammen mit einer deutlich vermehrten Co-Expression durch Cda1+-Zellen (cell division autoantigen 1 positive Zellen;

Griffith et al. 1995) die Ursache für eine vermehrte Freisetzung von ICAM-3 ins Blut sein könnte, wodurch sich die oben beschriebenen gruppenspezifischen Unterschiede wiederum erklären ließen. Es erscheint weiterhin denkbar, dass diese erhöhten ICAM-3 Serumspiegel (nach „Andocken“ an Endothel, Epithel und Lymphozyten) im Wirkungsgefüge mit ICAM 1 (Steigerung der Leukozytenmigration) und ICAM 2 (Beeinflussung der Leuko- und Lymphozytenzirkulation) über eine *Aktivierung* von T-Lymphozyten, Monozyten und Neutrophilen mit nachfolgender Leukozytenmigration eine auf *humoralem* Wege ablaufende mögliche wichtige Ursache für die entzündlichen Prozesse mit Hyperproliferation innerhalb der entsprechenden Hautareale darstellen könnte. Die der ***zellulären*** Expression von ICAM-3 zugrunde liegenden entzündlichen Reaktionen innerhalb der psoriatischen Effloreszenzen könnten durch den oben beschriebenen ***humoralen*** Mechanismus wesentlich beeinflusst bzw. unterstützt werden.

Die Frage, ob eine Korrelation zwischen Serum-ICAM-3 und Haut-ICAM-3 besteht und diese möglicherweise stressabhängigen Veränderungen unterliegt, lässt sich durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht beantworten und könnte deshalb ein denkbarer Ausgangspunkt für zukünftige Studien sein. Eine signifikante Korrelation zwischen PASI und ICAM-3 im Serum konnte für das untersuchte Patientenkollektiv nicht festgestellt werden.

6.2.4. s-IL-2R

Hinsichtlich der Entwicklungen der s-IL-2R-Serumwerte ergab sich ***nur*** für das ***Gesamtkollektiv*** eine ***signifikante*** zeit-(und somit stress-)-abhängige Veränderung ohne Interaktionseffekte, womit die Vermutung naheliegt, dass der Faktor Stress die Entwicklung der s-IL-2R-Spiegel zwar maßgeblich, jedoch unabhängig davon, ob eine Psoriasis vorliegt, beeinflusst. Hierbei muss beachtet werden, dass es sich bei dem Untersuchungszeitraum (Zeit zwischen Blutentnahme 1 und 3) nur um ca. eine Stunde handelte. Die Beobachtungen von Glaser et al. (1990) bezüglich ***höherer*** s-IL-2R-Werte bei Gesunden in Phasen mit niedrigem Stress und einer aus vermehrtem Stress resultierenden down-regulation von s-IL-2R durch die vermehrt zirkulierenden IL-2 Moleküle bezogen sich auf einen *längeren* Untersuchungszeitraum *nach* Stressexposition (die Stressperiode bestand hierbei aus einer Examensphase (Tag 1), einem zwischengeschalteten „Lerntag“ und einer zweiten Examensphase (Tag 3), *nach* der dann erst die Blutprobe entnommen wurde). Es ist deshalb durchaus möglich, dass sich die Beobachtungen von Glaser et al. (1990) insoweit bestätigen, als es zum Messzeitpunkt 3 (mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 30 Minuten nach dem

TSST) nun zum deutlichen ***Abfall der s-IL-2R Konzentration*** unter den Ausgangswert gekommen ist, der somit auf den Mechanismus einer down-regulation hinweisen könnte. Wichtige Voraussetzung zur Bestätigung dieser Hypothese wären nun genauere Kenntnisse zur Kinetik des sIL2R-Moleküls, die einen Ausgangspunkt für weitere Studien in der Zukunft, die insbesondere eine Beobachtung eines längeren Zeitraumes nach Stressexposition (Normalisierung der s-IL-2R-Werte zum Ausgangswert oder persistierende „down-regulation“ ?) beeinhalten müssten, sein könnten.

Die gemessenen s-IL-2R-Mittelwerte im Patientenkollektiv bewegten sich zwar insgesamt auf einem höheren Niveau als die des Kontrollkollektivs, was jedoch nicht signifikant war und somit die Ergebnisse von Kemmet et al. (1990) bezüglich höherer s-IL-2R-Spiegel bei Psoriatikern im Sinne eines gruppenspezifischen Unterschiedes nicht bestätigte.

6.2.5. Gesamt-IgE

Die Auswertung des Gesamt-IgE zum Zeitpunkt M1 erbrachte einen ***signifikanten*** Gruppenunterschied mit deutlich erhöhten Werten für das Patientenkollektiv, wodurch unter anderem Untersuchungen von Przybilla et al. (1986), in denen ein erhöhtes Gesamt-IgE bei einer Vielzahl von Patienten mit Hauterkrankungen (wie zum Beispiel bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Ichthyosis vulgaris, Urtikaria, Psoriasis, usw.) beschrieben wurde, bestätigt werden.

Die Tatsache des gleichzeitig (bei deutlich erhöhtem Gesamt-IgE) ebenfalls erhöht vorliegenden Speichelcortisols im Patientenkollektiv könnte den Schluss zulassen, dass der Regulationsmechanismus des Cortisols (immunsuppressive Wirkung) bezüglich der Synthese von Immunglobulinen bei Psoriatikern möglicherweise defizient bzw. in seiner Funktion geändert sein könnte. Eine solche Fragestellung könnte unter anderem Inhalt zukünftiger Untersuchungen bezüglich der immunregulatorischen Mechanismen bei Patienten mit Psoriasis sein, hinsichtlich derer in der aktuellen Literatur noch viele Fragen offen sind.

Der Einfluss von (akutem) Stress auf die Entwicklung des Gesamt-IgE bei Psoriatikern und Gesunden wurde hier nicht untersucht.

6.2.6. Differentialblutbild

Die im Ergebnisteil beschriebenen ***signifikanten*** Veränderungen im Differentialblutbild innerhalb des *Gesamtkollektivs* bestätigen die Ergebnisse aus Untersuchungen an Kollektiven Hautgesunder von Maes et al. (1999) (stressreaktiver Anstieg von Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Monozyten), Chouker et al. (2001) und Goebel und Mills (2000) (Erhöhung der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen infolge Stressexposition).

Die eosinophilen Granulozyten zeigten in beiden Kollektiven (Psoriatiker und Kontrollpersonen) während des Stressexperimentes (und danach) ebenso wie in Untersuchungen von Schmid-Ott et al. (2001) *keine* signifikanten stressabhängigen Veränderungen während der unterschiedlichen Messzeitpunkte. Anders als bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Schmid-Ott et al. 2001), die schon wesentlich höhere Ausgangswerte für diesen Parameter zeigten, scheint der Faktor Stress hier *keinen* entscheidenden Einfluss zu haben. Ebenso scheinen die eosinophilen Granulozyten im Gegensatz zur atopischen Dermatitis bezüglich ihrer pathophysiologischen Relevanz (Degranulation in geschädigten Hautarealen, Freisetzung „toxischer" Faktoren und Vermittlung einer allergischen Reaktion vom Spättyp [Schmid-Ott et al. 2001]) hier nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben.

Eine wesentlich wichtigere, jedoch auch der aktuellen Literatur noch weitgehend unbekannte Rolle in der Pathophysiologie der Psoriasis (Schon et al. 2000), scheinen die *neutrophilen* Granulozyten zu spielen (Terui et al. 2000). So zeigte das Patientenkollektiv neben signifikant höheren Messwerten (höheres Niveau verglichen mit dem Kontrollkollektiv) einen ebenfalls signifikanten Interaktionseffekt bei der Betrachtung der Neutrophilen. Dieser äußerte sich darin, dass sich im *Kontrollkollektiv* nach einem Maximum (Peak zum Zeitpunkt M2) eine Regression (Zeitpunkt M3) zu einem kleineren als dem Ausgangswert gab, wogegen das Patientenkollektiv nur einen *diskreten* Anstieg bis M2, dann jedoch eine *Konstanz* dieses Wertes (ohne Rückbildung auf höherem Niveau) zeigte.

Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür wäre (wenn man die Entwicklung innerhalb des Kontrollkollektivs als physiologisch stressreaktiv einstufte) eine generelle im Rahmen der entzündlichen Prozesse der Haut (Beteiligung und Verknüpfung von T-Lymphozyten und Neutrophilen im Sinne eines „circulus vitiosus" [Terui et al. 2000]) auftretende Erhöhung des Anteils der im Serum zirkulierenden neutrophilen Granulozyten, die *zusätzlich* stressabhängig verstärkt wird. Die Persistenz dieser (erhöhten) Werte auch *nach* Stressexposition weist darauf hin, dass die entzündlichen Prozesse als Ursache der signifikanten Erhöhung (wie erwartet) weiterhin (über den Untersuchungszeitraum hinaus) bestanden haben könnten.

Die Frage, inwieweit bzw. wann (mit welcher Latenz) es wieder zu einer Regression zum (deutlich über dem Kontrollkollektiv liegenden) Ausgangswert nach Stressexposition käme, würde weitere follow-up Bestimmungen der Neutrophilenfraktion erforderlich machen. Die Frage, ob die neutrophilen Granulozyten prinzipiell bei Psoriatikern erhöht sind oder ob phasenabhängige (z.B. aktive Phasen) Veränderungen auftreten, ist bislang nicht hinreichend untersucht und könnte einen sinnvollen Untersuchungsansatz bezüglich der pathogenetischen Bedeutung von Neutrophilen und deren Interaktionen mit T-Lymphozyten bei Psoriatikern im Rahmen zukünftiger Studien bilden.

Die Gesamtleukozytenzahlen, der Anteil der Monozyten und die Lymphozyten verhielten sich im Gesamtkollektiv signifikant stressabhängig, d.h. es wurde jeweils ein Maximum zum Zeitpunkt M2 mit anschließender Regression beobachtet. Diese Beobachtungen unterstreichen die zu Beginn dargestellte Wirkung der Einflussgröße Stress bei Hautgesunden auf die Verteilungen im Differentialblutbild und lassen den Schluss zu, dass zumindest diese 3 beschriebenen Parameter hinsichtlich ihrer Entwicklungen in *beiden* Kollektiven vergleichbar waren und somit die *Erkrankung* (Psoriasis) selbst auf diese Entwicklungen keinen Einfluss zu haben scheint.

Der beobachtete signifikante Gruppenunterschied der Gesamtleukozytenzahl (zwischen beiden Kollektiven) wird im wesentlich bedingt durch den Gruppenunterschied der Neutrophilen, die ca. 60 % der Gesamtleukozyten bilden (Betz et al. 1989).

6.2.7. Tryptase

Untersuchungen zu Tryptase bei Psoriatikern beschränken sich im Wesentlichen auf die Nachweisbarkeit tryptaseaktiver Mastzellen (häufig erhöht) und deren mögliche pathogenetische Bedeutung in *psoriatischen Effloreszenzen* (Naukkarinen et al. 1994; Harvima et al. 1989, 1993,1999).

Die Entwicklung des *Serumtryptasespiegels* bei Psoriatikern und Kontrollpersonen vor und nach Exposition mit einem *akuten Stressor* wurde in dieser Arbeit unserer Kenntnis nach *erstmalig* untersucht.

Bei der Betrachtung der Tryptaseserumspiegel zeigte sich eine signifikant stressabhängige Veränderung für das *Gesamtkollektiv* ohne Gruppeninteraktion und Gruppenunterschied. Zum Messzeitpunkt M2 konnte in beiden Kollektiven eine geringe Reduktion, zum Messzeitpunkt M3 eine nochmalige deutlichere Reduktion unter den Ausgangswert beobachtet werden. Der Faktor Stress scheint somit einen *unabhängig* von der Hauterkrankung beste-

henden depressiven Effekt auf die Serumtryptase gehabt zu haben, die als spezifischer Parameter der Mastzellaktivität gilt (Bruno et al. 2001; Hogan und Schwartz 1997). Um diese Hypothese zu unterstützen, bedarf es in Zukunft weiterer Studien, die insbesondere einen Zusammenhang möglicher stressabhängiger Veränderungen von Mastzellen (mit Tryptaseaktivität*) in der Haut*, die bislang noch nicht untersucht wurden (hier wären Hautbiopsien notwendig), und der Veränderungen *des Tryptaseserumspiegels* mit daraus möglicherweise resultierenden Korrelationen überprüfen müssten. Eine signifikante Korrelation des Tryptasespiegels mit dem PASI ergab sich nicht.

In diesem Zusammenhang wäre es ähnlich wie bei der Betrachtung der s-IL-2R-Serumspiegel interessant, einen längeren Zeitraum nach Stressexposition zu betrachten, um verifizieren zu können, ob und wann es zu einer Normalisierung zu den Ausgangswerten kommen würde.

6.3. Differentielle Betrachtung der Veränderungen laborserologischer und klinischer Parameter in Abhängigkeit von der Gruppenzuordnung innerhalb des Patientenkollektivs

Nachdem in 6.2. die Entwicklungen der unterschiedlichen Parameter am Untersuchungstag T0 in *beiden* Kollektiven (Psoriatiker und Kontrollpersonen) vergleichend betrachtet wurden, werden im Folgenden Entwicklungen innerhalb von Untergruppen des Patientenkollektivs diskutiert.

6.3.1 Gruppeneinteilungen (PASI, Juckreizanstieg, Nervositätsanstieg)

Zur differentiellen Betrachtung des Patientenkollektivs erschien es sinnvoll, die Entwicklungen sämtlicher am Untersuchungstag (T0) gemessener Parameter innerhalb verschiedener Subgruppen zu betrachten, um diesbezüglich möglicherweise innerhalb des Patientenguts bestehende Unterschiede aufzeigen zu können. Hierzu wurde das Kollektiv nach verschiedenen Kriterien aufgeteilt:

Zunächst wurde eine Unterscheidung der Patienten hinsichtlich ihres ***Schweregrades*** der Erkrankung in zwei ***PASI-Gruppen*** (PASI < 15; PASI > 15) vorgenommen, um unterschiedliche vom Schweregrad der Erkrankung abhängige Entwicklungen darstellen zu können. Die ***zweite Subgruppe*** ergab sich (erst nach Auswertung der Ergebnisse) aus der Beobachtung der Veränderung des Juckreizes am Tag *nach* der Untersuchung (T1) gegenüber dem Untersuchungstag (T0) selbst. Die Differenz (D) T1-T0 ergab den *Juckreizanstieg*, es wurden die Gruppen „kein Juckreizanstieg“ und „Juckreizanstieg“ gebildet. Der Parameter Juckreiz wurde deshalb ausgewählt, da dieser im Patientenkollektiv signifikante Veränderungen zwischen den Tagen T0 und T1 zeigte und auch in der allgemeinen Literatur (Yosipovitch et al. 2000) als ein durch Stress oder Veränderungen der Stimmungslage des Patienten (z.B. durch Depressionen) wesentlich beeinflussbarer Faktor gilt (Gupta et al. 1994).

Im Gegensatz zum PASI, der als *statischer* Wert am Tag 0 vorlag, bezog der Juckreizanstieg nun eine als Folge der Stressexposition am Tag 0 entstandene *dynamische* Entwicklung ein und ließ somit eine Betrachtung der Parameter am Tag T0 hinsichtlich der Veränderung des Juckreizes in einem **mittelfristigen** Zeitraum (24 Stunden) nach dem Stressexperiment zu. PASI und die beiden Juckreizgruppen zeigten keine signifikanten Korrelationen, woraus hervorgeht, dass ein höherer PASI nicht notwendigerweise einen stärkeren Juckreizanstieg impliziert.

Zur Beurteilung, inwieweit sich nun die Patienten ***am Untersuchungstag T0*** hinsichtlich ***Stressreagibilität*** unterschieden und davon abhängige unterschiedliche Entwicklungen der Parameter zeigten, wurde das Kollektiv bezüglich der Variablen Nervosität (subjektiv) in ***2 Subgruppen*** aufgeteilt. Hierzu wurde die Differenz aus den zusammengefassten Mittelwerten der Variablen Nervosität vor dem Stressexperiment (N1) und den Mittelwerten direkt nach dem TSST (N2) gebildet (N2-N1 = D).

Diese Einteilung nach „nervöseren = NERV“ (somit stressreagibleren mit $D \geq 4$) und weniger „nervösen = nerv“ (und somit weniger stressragiblen mit $D \leq 1{,}5$) Patienten bezog somit den *Faktor „subjektiv empfundener Stress“* und seine **direkten** (unterschiedlichen) Auswirkungen auf die gemessenen Parameter innerhalb der beiden Kollektive während eines **kurzfristigen** Zeitraumes (ca. 2,5 Stunden) mit ein.

6.3.2 Vergleichende Betrachtung der Entwicklungen gemessener Parameter innerhalb der Subgruppen des Patientenkollektivs

6.3.2.1. Herzfrequenz, RR, Anspannung, Nervosität

Hinsichtlich der Parameter Herzfrequenz, Anspannung, Nervosität und systolischer Blutdruck ergaben sich innerhalb der oben beschriebenen Subgruppen weder signifikante Veränderungen über die Messzeitpunkte noch Interaktionen oder Gruppeneffekte, was zumindest für die PASI-Gruppen auch nicht zu erwarten war. Gruppenunterschiede sowie Interaktionen bezüglich Anspannung und Nervosität zwischen den Juckreizanstiegsgruppen lagen nicht vor, wodurch deutlich wird, dass der Juckreizanstieg ***unabhängig*** von der subjektiven Anspannung und Nervosität entgegen häufig in der Literatur beschriebenen Aussagen bezüglich einer Abhängigkeit von Nervosität und Juckreiz (Gieler und Stangier 1996) eingetreten zu sein scheint.

Die Gruppe mit höherem Nervositätsanstieg (höhere subjektive Stressreagibilität) zeigte entgegen den Erwartungen *keinen* signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der Parameter Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, woraus hervorgeht, dass eine *subjektiv* stärkere Stressreagibiltät nicht notwendigerweise auch mit einer *objektiv* messbaren stärkeren Stressreagibiltät einhergehen muss. Lediglich bei der Betrachtung des diastolischen Blutdruckes ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit durchschnittlich höheren Werten für die Gruppe *mit* Nervositätsanstieg. Ließe man das relativ geringe Durchschnittsalter des Patientenkollektivs außer acht, könnte man argumentieren, dass es bei Patienten, die insgesamt als subjektiv stressreagibler gelten, über Jahre hinweg möglicher-

weise über diskrete (schwer objektivierbare) Erhöhungen von Herzfrequenz und Blutdruck zur Entwicklung von minimalen Gefäßwandschädigungen im Sinne einer beginnenden Arteriosklerose gekommen sein könnte, die ihrerseits die diskrete Erhöhung des diastolischen Blutdruckes (verglichen mit der Gruppe geringeren Nervositätsanstiegs) verursacht haben könnte. Eine solche Hypothese lässt sich jedoch auf der Basis der im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse nicht bestätigen.

6.3.2.2. Serologische bzw. immunologische Parameter

Ausgangspunkt für die differentielle Betrachtung der PASI-Gruppen war die Überlegung, dass nachdem für PASI mit Cortisol, s-ICAM-3, s-IL-2R, Tryptase und Differentialblutbild (zum Zeitpunkt M1=Ausgangswert) *keine* signifikanten Korrelationen gefunden werden konnten, der *Schweregrad* der Erkrankung nun einen signifikanten Einfluss auf die *Kinetik* der Immunparameter haben könnte.

Die Ergebnisse hierzu zeigen, dass sich Patienten mit höherem PASI im *Verlauf* des Stressexperimentes signifikant bezüglich der Entwicklungen von Erythrozyten, Hämatokrit und MCHC von denen mit niedrigerem PASI unterschieden (siehe 5.2.6.1. im Ergebnisteil). Ein höherer Schweregrad hatte demnach einen deutlicheren Anstieg von Hämatokrit und Erythrozyten *direkt nach* Stressexposition und einen deutlichen Abfall *unter* die jeweiligen Ausgangswerte *nach Ende der Untersuchung* (ca. 30 Minuten nach TSST) zur Folge. Die Vermutung liegt nahe, dass Patienten mit höherem PASI möglicherweise sensibler auf eine Stressexposition mit Veränderungen der Erythrozytenzahlen (und somit auch des Hämatokrits) reagieren. Eine *rapide Neubildung* von Erythrozyten infolge der Stressexposition mit anschließendem *beschleunigten Abbau* in einem solchen (sehr kurzen) Zeitraum erscheint als Ursache dieser Beobachtung nicht plausibel.

Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine durch Stress induzierte *beschleunigte* Umverteilung von Erythrozyten möglicherweise aus „Depots“ der gut vaskularisierten Efflorescensen der Haut in die Blutbahn (und damit eine Nachweisbarkeit höherer Serumspiegel) bei Patienten mit höherem Schweregrad der Erkrankung. Die Tatsache des schnellen „Abfalls“ der gemessenen Parameter nach Ende der Untersuchung wäre nach dieser Hypothese durch eine möglicherweise beschleunigte Rückverteilung zu erklären.

Bei der differentiellen Betrachtung der beiden Juckreizkollektive konnten ***keine*** signifkanten Gruppenunterschiede, bzw. Interaktionen bezüglich sämtlicher gemessener Parameter nachgewiesen werden. Somit scheinen sämtliche signifikanten und nicht signifikanten Veränderungen innerhalb des Patientenkollektivs *am Untersuchungstag T0* (als Folge der

Stressexposition) prospektiv keinen Einfluss auf eine Veränderung des Juckreizes gehabt zu haben. Inwieweit nun der Faktor Stress, dessen Auswirkungen *nur am Untersuchungstag* objektiv evaluiert wurden, bei einem Teil des Kollektivs *im mittelfristigen Intervall* (ca. 24 Stunden) *ursächlich* für den Anstieg des Juckreizes verantwortlich war, lässt sich somit *nicht* mit Sicherheit sagen. Um diese Fragestellung überprüfen zu können, könnten follow-up Untersuchungen insbesondere auch Blutentnahmen am darauffolgenden Tag hilfreich sein. Hiermit könnte man die beiden Juckreizgruppen hinsichtlich der Veränderungen sämtlicher (insbesondere aber der stresssensiblen) Parameter im Verlauf eines mittelfristigen Intervalls (24 Stunden) *nach* Stressexposition untersuchen und möglicherweise bestehende Korrelationen aufzeigen.

Der Beurteilung der beiden ***Nervositätsgruppen*** lag die Fragestellung zugrunde, ob die serologischen bzw. immunologischen Parameter abhängig vom *subjektiven* Stressempfinden (Nervosität als Parameter der subjektiven Stressreagibilität) signifikante Gruppenunterschiede oder Interaktionen zeigten. Ziel dieser Untersuchung war es, einen in direktem Zusammenhang mit dem Stressexperiment stehenden *(Kurzzeit-)parameter* am Untersuchungstag zu haben, hinsichtlich dessen man nun für den Grad des aktuell empfundenen Stresses Veränderungen der entsprechenden Parameter beurteilen konnte. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch hier die Entwicklungen der untersuchten Parameter *unabhängig* von der Höhe des *subjektiv* empfundenen Stresses waren.

Beide Nervositätsgruppen waren demnach hinsichtlich der genannten Fragestellung vergleichbar. Eine Ausnahme hierzu bildete der Parameter *eosinophile Granulozyten*, bezüglich dessen ein signifikanter Gruppenunterschied ohne Interaktionseffekt bestand. Demnach wiesen Patienten mit größerem Nervositätsanstieg (stressreagiblere Patienten) auch einen größeren Anteil von eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild auf.

6.3.3. Zusammenhänge zwischen Therapieverfahren und Veränderungen der gemessenen Parameter innerhalb der Subgruppen des Patientenkollektivs

Die unter 5.2.6.2. dargestellten Ergebnisse zeigten, dass in der Gruppe *mit* Juckreizanstieg *mehr* Patienten als erwartet im Vorfeld des Untersuchungstages eine UV-Therapie angewandt hatten als in der Vergleichsgruppe *ohne* Juckreizanstieg.

Es bleibt nun die Frage, inwieweit das zuvor angewandte Therapieverfahren die Entwicklung des (stress-)sensiblen Parameters Juckreiz (Yosipovitch et al. 2000) beeinflusst hat.

Da sich nun die beiden Juckreizgruppen bezüglich *anderer* zuvor angewandter Therapieverfahren nicht signifikant unterschieden und auch nicht signifikant vom PASI abhängig waren (und somit die Veränderung des Juckreizes nicht wesentlich vom Schweregrad der Erkrankung beeinflusst wurde), liegt der Schluss nahe, dass eine vorherige UV-Therapie möglicherweise zu einer Sensibilisierung gegenüber Stress geführt haben könnte, die sich dann wiederum in einem Anstieg des Juckreizes vom Untersuchungstag zum Tag danach geäußert haben könnte. Andere Therapieverfahren könnten demnach einen eher stressprotektiven (bzw. nicht stresssensibilisierenden) Effekt gehabt haben.

Um diese Hypothese überprüfen zu können, wurde nun untersucht, inwieweit sich die verschiedenen Parameter hinsichtlich ihrer Entwicklung infolge der Stressexposition innerhalb der Juckreizgruppen *abhängig* von einer UV-Therapie unterschieden. Die Ergebnisse hierzu erbrachten weder signifikante Gruppeneffekte noch Interaktionen. Demnach waren die Entwicklungen *aller* gemessenen Parameter (infolge der Stressexposition) in der Gruppe *mit* Juckreizanstieg *und* UV-Therapie mit denen der Gruppe *mit* Juckreizanstieg *ohne* UV-Therapie vergleichbar (d.h. nicht signifikant unterschiedlich).

Die oben beschriebene Hypothese kann hierdurch (nimmt man nun eine isolierte Betrachtung der als stresssensibel geltenden Parameter wie RR, HF, Cortisol, Anspannung und Nervosität, etc. vor) nun insoweit wiederlegt werden, als die Parameter in *beiden* UV-Kollektiven *gleiche* Entwicklungen über die Zeit (stressabhängig) zeigten und somit eine durch UV-Therapie induzierte Sensibilisierung gegenüber Stress als unwahrscheinlich erscheint.

Eine andere Erklärung für die Überrepräsentation der UV-Behandlungen in der Gruppe mit Juckreizanstieg könnte die Tatsache geben, dass unabhängig von einer Stressexposition eine UV-Bestrahlung *selbst* auch zunächst vermehrt Juckreiz ausgelöst und damit einen Juckreizanstieg begünstigt haben könnte (van de Kerkhoff 1992). In Untersuchungen von Yosipovitch et al. (2000) konnte für das Symptom Juckreiz zumindest *keine Linderung* infolge einer Phototherapie nachgewiesen werden, wodurch die beschriebene Hypothese zumindest nicht wiederlegt wird.

Interessant erscheint auch die Beobachtung, dass Patienten *mit* UV-Therapie am Tag T0 im Mittel deutlich (signifikant) *höhere* Werte für PASI, Schuppung und Rötung (Ausgangswerte) boten als das Vergleichskollektiv *ohne* UV-Therapie. Eine mögliche diese Beobachtung erklärende Ursache wäre, dass *gerade* Patienten *mit* höherem PASI und damit möglicherweise höherem Leidensdruck sich in ambulante oder stationäre Behandlung mit einer UV-Therapie begeben hatten (vergleiche hierzu 6.1.5.).

Andererseits könnte auch eine zuvor angewandte UV-Therapie durch eine kurzfristig verstärkte Rötung und einen vermehrten Juckreiz (im Sinne einer Therapienebenwirkung) eine Erhöhung des PASI bewirkt haben, da das Kriterium „Rötung bzw. Erythem“ im PASI Berücksichtigung findet.

Die beiden *PASI-Subgruppen* zeigten *keine* signifikanten Unterschiede für die zuvor angewandten Therapieverfahren, was wiederum bedeutet, dass Patienten mit höherem PASI vergleichbare Therapiegewohnheiten wie Patienten mit geringerem PASI hatten.

6.4. Ausblick

Die Auswertung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Ergebnisse lässt den Schluss zu, dass der Faktor Stress, der für den Verlauf und die Exazerbation der Erkrankung eine wichtige Rolle zu spielen scheint, zumindest auf die Entwicklungen der meisten *hier* untersuchten Parameter *keinen* für die Erkrankung *spezifischen* entscheidenden Einfluss gehabt hatte. Stresskonforme, jedoch nicht für Psoriasis spezifische Veränderungen der kardiovaskulären Parameter und des Cortisols (die unter der Voraussetzung, dass der TSST als Testinstrument valide war, erwartet wurden) waren ebenso in gleicher Weise in *beiden* Kollektiven zu beobachten wie die stressinduzierten Entwicklungen des s-IL-2R (Abnahme im Verlauf), der Tryptase (Reduktion) und der meisten Parameter des Differentialblutbildes (stressabhängige Anstiege).

Eine Ausnahme hierzu bildeten die neutrophilen Granulozyten, die neben (gegenüber dem Kontrollkollektiv) erhöhten Werten im Patientenkollektiv auch eine Persistenz höherer Werte nach Ende der Stressexposition (verglichen mit dem Kontrollkollektiv) zumindest im untersuchten Zeitfenster zeigten. Eine Integration dieser Beobachtung in einen Teilaspekt des pathogenetischen Erklärungskonzeptes (siehe hierzu 6.2.6) erscheint, sofern dies auf der Basis einer einzelnen Untersuchung zulässig ist, möglich, setzt jedoch zur weiteren Bestätigung eine Reihe weiterer Untersuchungen in einem längeren follow-up–Intervall voraus. Hieraus entsteht somit ein sinnvoller Untersuchungsansatz bezüglich der Bedeutung von Neutrophilen, deren Rolle in der Pathogenese der Erkrankung letztlich noch nicht geklärt ist.

Die nähere differentielle Betrachtung des Patientenkollektivs zeigte, dass die beobachteten Veränderungen im Wesentlichen *unabhängig* vom Juckreiz- und Nervositätsanstieg sowie vom PASI eingetreten sind. Als wichtige *Ausnahme* hervorzuheben ist die durch den TSST induzierte Entwicklung von HK, Erythrozyten und MCHC, die sich innerhalb der PASI-Gruppen signifikant unterschiedlich gestaltete. Inwieweit, beziehungsweise auf welchem Weg nun der Faktor Stress bei Patienten mit höherem PASI die unter 6.3.2.2. beschriebenen Veränderungen hervorruft und ob diese Beobachtungen reproduzierbar sind, bildet wiederum einen Ausgangspunkt für weiterführende Untersuchungen.

Zusammenfassend betrachtet stellt der Faktor Stress sicherlich einen wichtigen, auf humoraler Ebene wirkenden Einflussfaktor der Erkrankung dar, dessen Wirkprinzip jedoch auf der Basis der *hier* untersuchten Parameter *allein*, wie bereits oben beschrieben, nur bedingt, beziehungsweise in Teilaspekten erläutert werden kann .

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Psoriasis vulgaris handelt es sich um eine Erkrankung, bei der neben einer polygenen Vererbbarkeitskomponente eine multifaktorielle Genese, beziehungsweise eine Modulation durch endogene und exogene Triggermechanismen angenommen werden kann. Neben rein somatischen Veränderungen, wie Störungen der zellulären und humoralen Immunität und der physiologischen Hautfunktion, scheinen eine Vielzahl von Umweltfaktoren, aber auch Störungen des emotionalen Gleichgewichtes durch sogenannte life-events oder psychischen Stress eine wichtige Rolle für den Verlauf und die Exazerbation der Erkrankung zu spielen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, den Einfluss von psychischem Stress sowohl auf somatische als auch auf humoral-immunologische Veränderungen bei Patienten mit Psoriasis zu untersuchen.
Hierzu wurde eine standardisierte Stresssituation mithilfe eines in der Literatur anerkannten akuten Kurzzeitstressors (TSST) simuliert und zu definierten Zeitpunkten Serum- und Speichelproben zur Evaluation stressabhängiger Veränderungen verschiedener Parameter gewonnen.
In dieser Arbeit wurden neben Veränderungen kardiovaskulärer Parameter und des Differentialblutbildes erstmalig auch Veränderungen bestimmter Serumparameter wie Tryptase, s-ICAM-3, s-IL-2R und auch des Speichelcortisols im Rahmen einer psychischen Stresssituation bei Psoriatikern untersucht.

Zunächst wurden das Patientenkollektiv und das Kontrollkollektiv vergleichend beurteilt.
Zur differentiellen Betrachtung des Patientenkollektivs wurden unterschiedliche Subgruppen (Einteilung nach Schweregrad (PASI), Juckreizanstieg (von Tag 0 zu Tag 1), und Nervositätsanstieg (während des Stressexperimentes) gebildet, innerhalb derer die einzelnen Entwicklungen vergleichend bewertet wurden.
Im Folgenden wird zuerst eine Darstellung der Ergebnisse der vergleichenden Beurteilung von Patienten- und Kontrollkollektiv vorgenommen:

Die Untersuchung der Entwicklungen kardiovaskulärer Parameter und der Cortisolwerte, die im Gegensatz zu anderen Arbeiten hier erstmalig aus Speichelproben gewonnen wurden, zeigte durch das Auftreten erwarteter stresskonformer Veränderungen ***in beiden Kollektiven***, dass der TSST als Instrument zur Simulation einer Stresssituation valide war.

Die Beobachtung, dass sämtliche Cortisolwerte im Patientenkollektiv deutlich über denen im Kontrollkollektiv lagen und eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung tendenziell (nicht aber signifikant) zu erkennen war, wiederlegt Untersuchungen, die supprimierte Cortisolwerte bei Psoriatikern in Stresssituationen darstellen und unterstreicht wiederum die Hypothese, dass erhöhte Cortisolwerte bei Patienten als Ursache für die Entstehung der Effloreszenzen im Rahmen der allgemeinen Immunsuppression zu betrachten sein könnten. Hierbei muss jedoch einschränkend beachtet werden, dass fast 1/5 des Patientenkollektivs am Tag der Untersuchung Cortisonpräparate angewandt hatten, wodurch wiederum der beschriebene Gruppenunterschied mit bedingt gewesen sein könnte.

Die Betrachtung der Entwicklung des Serumtryptasespiegels bei Psoriatikern im Rahmen einer Stressexposition wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig vorgenommen. Die Ergebnisse hierzu zeigen, dass der Faktor Stress im untersuchten Zeitraum für ***beide Kollektive*** (somit unabhängig von der Erkrankung) vermutlich einen depressiven Effekt auf den Serumtryptasespiegel ausübte. Zur Beantwortung der Frage, inwieweit nun die Serumtryptase (als spezifischer Parameter der Mastzellaktivität) tatsächlich stressabhängigen Veränderungen von Mastzellen in der Haut unterliegt (im Sinne einer Korrelation) und inwieweit hierdurch die oben genannte Hypothese belegt werden kann, bedarf es in Zukunft weiterer Studien, im Rahmen derer Hautbiopsien im Zusammenhang mit serologischen Untersuchungen notwendig wären.

Die s-ICAM-3 Serumspiegel zeigten in beiden Kollektiven ***keine signifikanten*** stressabhängigen Veränderungen, wodurch der Schluss naheliegt, dass der Faktor Stress zumindest im Zeitfenster der Untersuchung keinen Einfluss auf dessen Entwicklung zu haben schien. Der signifikante Unterschied (Gruppenunterschied) der s-ICAM-3 Serumspiegel mit deutlich höheren Werten für das Patientenkollektiv hingegen bestätigt bisherige Untersuchungen und könnte ein Hinweis auf die Bedeutung des Parameters im Rahmen des komplexen pathogenetisch bedeutsamen humoral-immunologischen Wirkungsgefüges sein: Erhöhte s-ICAM-3-Serumspiegel könnten in Koexistenz mit erhöhten ICAM-1 und ICAM-2-Serumspiegeln über eine Aktivierung von T-Lymphozyten, Monozyten und Neutrophilen und nachfolgender Leukozytenmigration eine auf humoralem Wege ablaufende mögliche wichtige Ursache für die entzündlichen Prozesse mit Hyperproliferation innerhalb der entsprechenden Hautareale darstellen.

Die Untersuchung der s-IL-2R-Serumwerte erbrachte ***für das Gesamtkollektiv signifikante*** stressabhängige Veränderungen mit einer Reduktion der Serumwerte, wodurch die Vermutung naheliegt, dass der Faktor Stress diesen Parameter in seiner Entwicklung zwar maßgeblich, jedoch unabhängig davon, ob eine Erkrankung vorliegt, beeinflusst.
Die Beobachtung einer Reduktion der Werte im Gesamtkollektiv kann bisherige Untersuchungen bezüglich der Entwicklungen bei *gesunden* Probanden insoweit bestätigen, als es infolge erhöhter Konzentrationen von IL-2 Molekülen zu einer down-regulation zirkulierender s-IL-2R-Moleküle als Folge der Stressexposition gekommen sein kann.
Da bislang noch *keine* Untersuchungen stressabhängiger Veränderungen der s-IL-2R-Serumspiegel bei *Patienten mit Psoriasis* vorliegen, wären weitere Kenntnisse zur Kinetik des s-IL-2R-Moleküls und zu dessen Entwicklung unter Stressexposition bei Psoriatikern notwendig, die möglicherweise die oben genannte Hypothese bestätigen könnten.

Die Untersuchung des Differentialblutbildes erbrachte ***signifikante stressabhängige*** Veränderungen der Gesamtleukozytenzahlen, der Neutrophilen und der Monozyten (Anstiege) ***im Gesamtkollektiv***, die weitgehend den Ergebnissen aus einer Reihe von bisher beschriebenen Arbeiten an Hautgesunden entsprechen. Die Eosinophilen zeigten ebenso wie in anderen Untersuchungen weder für das Patienten- noch für das Kontrollkollektiv signifikante stressabhängige Veränderungen. Ihre Rolle scheint im Gegensatz zur atopischen Dermatitis hier nur von untergeordneter Bedeutung zu sein.
Eine wesentlich wichtigere, jedoch noch weitgehend unbekannte Rolle in der Pathophysiologie der Psoriasis scheinen hier die Neutrophilen zu spielen:
Neben signifikant höheren Neutrophilenzahlen im Patientenkollektiv konnte hierfür im Gegensatz zu allen anderen untersuchten Parametern ein ***signifikanter Unterschied (Interaktionseffekt)*** in der Entwicklung zwischen Patienten und Kontrollpersonen beobachtet werden. Eine *Persistenz* der Neutrophilenzahlen (nach anfänglichem Anstieg) bei gleichzeitig höherem Niveau innerhalb des Patientenkollektivs im Gegensatz zu einer *deutlichen Reduktion* im Kontrollkollektiv (auf insgesamt niedrigerem Niveau), könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die entzündlichen Prozesse der Haut als Ursache der signifikanten Erhöhung weiterhin über den untersuchten Zeitraum hinaus bestanden hatten. Der Niveauunterschied könnte möglicherweise durch die generelle im Rahmen der entzündlichen Prozesse der Haut auftretende Erhöhung der Neutrophilenzahlen, die zusätzlich eine stressabhängige Verstärkung erfährt, erklärt werden.

Die bereits oben beschriebene *differentielle Betrachtung* des Patientenkollektivs erbrachte hinsichtlich der ***Entwicklungen*** der Parameter während der unterschiedlichen Messzeitpunkte am Untersuchungstag für die Juckreiz- und Nervositätsgruppen ***keine signifikanten*** Ergebnisse, woraus sich ableiten lässt, dass weder der Grad des Nervositätsanstieges noch des Juckreizanstiegs einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklungen der Parameter am Untersuchungstag zu haben schien. Eine Ausnahme hierzu bildeten die Eosinophilen, bezüglich derer ein Gruppenunterschied innerhalb der Nervositätsgruppen bestand. Inwieweit ein höherer Nervositätsanstieg einen höheren Mittelwert der Eosinophilenfraktion bedingt, beziehungsweise welche Bedeutung eine „subjektiv höhere Stressreagibilität“ auf die Verteilung der Eosinophilen hat, lässt sich durch die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse nicht abschließend klären.

Anders konnte für die PASI-Gruppen gezeigt werden, dass Patienten mit *höherem* PASI zunächst einen ***signifikant deutlicheren Anstieg*** (Interaktionseffekt) von Hämatokrit, Erythrozyten und MCHC direkt nach Stressexposition und eine ***signifikant deutlichere Regression*** unter die Ausgangswerte nach Ende der Untersuchung hatten.

Eine hieraus resultierende möglicherweise von der Höhe des PASI abhhängige Sensibilisierung gegenüber einer Stressexposition mit konsekutiven Veränderungen der oben beschriebenen Parameter könnte mit einer beschleunigten *Umverteilung* von Erythrozyten aus „Depots“ der gut vaskularisierten Effloreszenzen der Haut in die Blutbahn mit anschließender Rückverteilung nach Ende der Stressexposition zu erklären sein, da eine rapide *Neubildung* von Erythrozyten mit anschließend beschleunigtem *Abbau* in diesem Zusammenhang als unwahrscheinlich erscheint.

Um eine solche Hypothese überprüfen zu können, bedarf es zukünftiger Studien, die in einem vergleichbaren Setting neben der Erhebung der beschriebenen Parameter aus Serumproben insbesondere auch die Gewinnung von Hautbiopsien aus betroffenen Arealen beinhalten müssten.

Eine abschließende Bewertung und Interpretation der Ergebnisse bezüglich der zugrunde liegenden Fragestellung findet sich im Ausblick (6.4.) dieser Arbeit.

8. LITERATURVERZEICHNIS

(1) *Aardal-Eriksson E., Karlberg B. E., Holm A. C.: Salivatory cortisol- an alternative to serum cortisol determinations in dynamic function tests. Clin Chem Lab Med, Vol. 36: 215-222, 1998.*

(2) *Abel E. A., DiCicco L. M., Orenberg E. K., Fraki J. E., Farber E. M.: Drugs in exacerbation of Psoriasis. J Am Acad Dermatol, Vol. 15: 1007, 1986.*

(3) *Al´Abadie M. S., Kent G. G., Gawkrodger D. J.: The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. Br J Dermatol, Vol. 130: 199-203, 1994.*

(4) *Aloe L., Levi- Mantalcini R.: Mast cell increase in tissues of neonatal rats injected with the nerve growth factor. Brain Res, Vol. 133: 358-366, 1977.*

(5) *Altmeyer P., Dirschka Th., Hartwig R.: Klinikleitfaden Dermatologie: Allergologie, Angiologie, Andrologie, Proktologie. Hirschgraben- Verlag, 1. Auflage, Ulm, 1998.*

(6) *Antonovsky H., Sagy S.: The development of a sense of coherence and its impact on responses to stress situations. J Soc Psychol, Vol. 126 (2): 213-215, 1986.*

(7) *Arnetz B. B., Fjellner B., Eneroth P., Kallner A.: Stress and Psoriasis: Psychoendocrine and Metabolic Reactions in Psoriatic Patients During Standardized Stressor Exposure. Psychosom Med, Vol. 47, No. 6: 528-541, 1985.*

(8) *Augustin M., Zschoke I., Lange S., Seidenglanz K., Amon U.: Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitätsfragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis. Hautarzt 50: 715-722, 1999.*

(9) *Bell L. M., Sedlack R., Beard M. C., Perry H. O., Michet C. J., Kurland L. T.: Incidence of psoriasis in Rochester, Minn 1980- 1983. Arch Dermatol, Vol. 127:1184, 1991.*

(10) *Bentheimstudie: Bad Bentheim forscht für den Psoriatiker: Forschungsprojekt zur Verbesserung der Thermalsolephototherapie, Herbst 1986.*

(11) *Betz E., Mecke D., Reutter K., Ritter R. (eds.) : Biologie des Menschen, Mörike-Betz-Mergenthaler, 12. überarbeitete und erweiterte Auflage, Quelle & Meyer-Verlag, Heidelberg- Wiesbaden, 1989.*

(12) *Biondi M., Picardi A.: Psychological Stress and Neuroendocrine Function in Humans: The Last Two Decades of Research. Psychother Psychosom , Vol. 68: 114-150, 1999.*

(13) *Bischoff S. C., Dahinden C. A.: Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils. Blood, Vol. 779: 2662-2669, 1992.*

(14) *Boyd A. S., Morris L. F., Phillips C. M., Menter M. A.: Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. Int J Dermatol, Vol. 35: 169-172, 1996.*

(15) *Brähler E., Horowitz L. M., Kordy H., Schumacher J., Strauss B.: Validation of the Inventory for Interpersonal Problems (IIP). Results of a representative study in East and West Germany. Psychother Psychosom Med Psychol, Vol. 49 (11): 422-431, 1999.*

(16) *Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. (eds) Kap. 14: Erythematöse, erythematosquamöse und papulöse Hauterkrankungen. In: Dermatologie und Venerologie, 4. korrigierte Auflage, Springer- Verlag, Berlin: 541-570, 1997.*

(17) *Bruno G., Andreozzi P., Bracchitta S., Graf U., Santangelo G., Zaino S., Gaston N.: Serum tryptase in allergic rhinitis: effect of cetirizine and flucticasone propionate treatment. Clin Ther, Vol. 152 (5): 299- 303, 2001.*

(18) *Burke P. M., Reichler R. J., Smith E., Dugaw K., McCauley E., Mitchel J.: Correlation between serum and salivatory cortisol levels in depressed and nondepressed children and adolescents. Am J Psychiatry, Vol. 142: 1065-1067, 1985.*

(19) *Chouker A., Thiel M., Baranov V., Meshkov D., Kotov A., Peter K., Messmer K., Christ F.: Simulated microgravity, psychic stress, and immune cells in men: observation during 120- day 6 degrees HDT (In Process Citation). Journal Appl Physiol, Vol. 90, 1736-1743, 2001.*

(20) *Cohen S., Karmack T., Mermelstein R.: A global measure of percieved stress. Journ Health Social Behav, Vol. 24: 386-396, 1983.*

(21) *Cohen S., Tyrrell D. A., Smith A. P.: Psychological stress and susceptibility to the common cold. New Eng J Med, Vol. 325: 606-612, 1991.*

(22) *Cohen S., Frank E., Doyle W. J., Skoner D. P., Rabin B. S., Gwaltney J. M. Jr.: Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in healthy adults. Health Psychol, Vol. 17: 214-223, 1998.*

(23) *Cohen F., Kemeny M. E., Kearney K. A., Zegans L. S., Neuhaus J. M., Conant M. A.: Persistent stress as a predictor of genital herpes recurrence. Arch Intern Med, Vol. 159: 2430-2436, 1999.*

(24) *Dhabhar F. S.: Stress-induced enhancement of cell-mediated immunity. Ann NY Acad Sci, Vol. 840: 359-372,1998.*

(25) *Dhabhar F. S., McEwen B. S.: Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. Brain Behav Immun, Vol. 11: 286-306, 1997.*

(26) *Dhabhar F. S., Miller A. H., McEwen B. S., Spencer R. L.: Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. J Immunol, Vol. 154: 5511-5527, 1995.*

(27) *Diepgen T. L., Fartasch M., Hornstein O. P.: Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. Dermatosen,Vol. 39,3: 79- 83, 1991.*

(28) *Dirschka Th., Hartwig R. (eds.) : Kap. 13 Erythematöse, erythematosquamöse und pustulöse Hauterkrankungen, Psoriasis. In: Klinikleitfaden Dermatologie, 1.Auflage, Gustav Fischer- Verlag, Ulm: 447-461, 1998.*

(29) *Egger J.: From psychobiological stress research to neuropsychoimmunology. Paediatr Padol, Vol. 27: 91-96, 1992.*

(30) *Elder J. T., Nair R. P., Guo S. W., Henseler T., Christophers E., Voorhees J. J.: The genetics of psoriasis. Arch Dermatol, Vol. 130: 216, 1994.*

(31) *Elkayam O., Yaron I., Shirazi I., Yaron M., Caspi D.: Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and s-IL-2R in patients with psoriatic arthritis. Rheumatol Int, Vol. 19: 101-105, 2000.*

(32) *Farber E. M., Raychaudhuri S. P.: Is psoriasis a neuroimmunolgic disease ? Int J Dermatol, Vol. 38: 12-15, 1999.*

(33) *Farber E. M., Nall L. N.: Psoriasis: A Stress-Related Disease. Cutis, Vol. 51: 322-325, 1993.*

(34) *Farber E. M., Rein G., Lanigan S. W.: Stress and psoriasis: Psychoneuroimmunologic Mechanisms. Int J Dermatol, Vol. 30, No.1: 8-12, 1991.*

(35) *Farber E. M., Lanigan S. W., Rein G.: The Role of Psychoneuroimmunology in the Pathogenesis of Psoriasis. Cutis, Vol. 46: 314- 316, Oct. 1990*

(36) *Farber E. M., Jacobs A. H.: Infantile psoriasis. Am J Dis Child, Vol. 131: 1266-1269, 1977.*

(37) *Finlay A. Y., Coles E. C.: Die Auswirkung schwerer Psoriasis auf die Lebensqualität, untersucht bei 369 Patienten. Br J Dermatol, Vol. 132: 236-244, 1995.*

(38) *Fleischer Alan B. Jr., Feldman Steven R., Rapp Stephen R., Reboussin David M., Exum M. Lyn., Clark Adele R., Rajashekhar Veena.: Disease Severity Measures in a Population of Psoriasis Patients: The Symptoms of Psoriasis Correlate With Self-*

Administered Psoriasis Severity Index Scores. J Invest Dermatol, Vol 107: 26-29, 1996.

(39) Fort J. G., Smith J. B., Abruzzo J. L.: Abnormal T-cell function in patients with psoriatic arthritis: evidence for decreased interleukin 2 production. Rheumatol Int, Vol. 13: 151-154, 1993.

(40) Franz M., Lieberz K., Schmitz N., Schepank H.: A decade of spontaneous long-term course of psychogenic impairment in a community population sample. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, Vol. 34 (12): 651-656, 1999.

(41) Frederiksson T., Petterson U.: Severe Psoriasis- Oral Therapy with a New Retinoid. Dermatologica, Vol 157: 238-244, 1978.

(42) Fukui Y., Sudo N., Yu X.N., Nukina H., Sogawa H., Kubo C.: The restraint stress-induced reduction in lymphocyte cell number in lymphoid organs correlates with the expression of in vivo antibody production. J Neuroimmunol, Vol. 79: 211-217, 1997.

(43) Gaston L., Lassonde M., Bernier-Buzzanga J., Hodgins S., Crombez J. Ch.: Psoriasis and stress: A prospective study. J Am Acad Dermatol, Vol. 17: 82-86, 1987.

(44) Gawlik C., Gibis B., Sander G., Rheinberger P.: Usefulness and necessity of unsynchronized photosoltherapy and bath-PUVA—two variants of balneophototherapy—in funded ambulatory health care. Z Aerztl Fortbild Qualitätssich, Vol. 95 (7): 509-512, 2001.

(45) Gieler U., Stangier U. (eds.): Kapitel 79: Dermatologie. In: Uexküll: Psychosomatische Medizin, 5. Auflage, Urbahn & Schwarzenberg-Verlag München-Wien-Baltimore: 1087-1001,1996.

(46) Ginsburg I. H.: Psychological and psychophysiological aspects of psoriasis. Dermatol Clin, Vol. 13, No.4, 1995.

(47) Ginsburg I. H., Link B. G.: Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol, Vol. 20, No.1: 53-63, 1989.

(48) Glaser R., Kennedy S., Lafuse W. P., Bonneau R. H., Speicher C., Hillhouse J., Kiecolt-Glaser J. K.: Psychological stress-induced modulation of interleukin-2 receptor gene expression and interleukin-2 production in peripheral blood leukocytes. Arch Gen Psychiatry, Vol. 47: 707-712, 1990.

(49) Goebel M.U., Mills P.J.: Acute psychological stress and exercise and changes in peripheral leukocyte adhesion molecule expression and density. Psychosom Med, Vol. 62: 664-670, 2000

(50) *Grattan C. E.: Itch in psoriasis . Bristol Med Chir J, Vol 100: 36-42, 1985.*

(51) *Griffith C. E., Railan D., Gallatin W. M., Cooper K. D.: The ICAM-3/LFA-1 interaction is critical for epidermal Langerhans cell alloantigen presentation to CD4+ T cells. Br J Dermatol, Vol. 133: 823-829, 1995.*

(52) *Griffith C. E., Boffa M. J., Gallatin W. M., Martin S.: Elevated levels of circulating intercellular adhesion molecule-3 (cICAM-3) in Psoriasis. Acta Derm Venereol, Vol. 76: 2-5, 1996.*

(53) *Gupta M. A., Gupta A. K., Kirkby S., Schork N. J., Gorr S. K., Ellis Ch. N., Voorhees J. J.: A Psychocutaneous Profile of Psoriasis Patients Who Are Stress Reactors. General Hospital Psychatry 11, Elseviewer Science Publishing Co. Inc.: 166-173, 1989.*

(54) *Gupta M.A., Gupta A. K., Schork N. J., Ellis C.N.: Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. Psychom Med, Vol. 56: 36-40, 1994.*

(55) *Gupta M. A., Gupta A. K.: Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. Int J Dermatol, Vol. 34: 700-703, 1995.*

(56) *Gupta M. A., Gupta A. K.: The Psoriasis Life Stress Inventory: A Preliminary Index of Psoriasis-related Stress. Acta Derm Venereol (Stockholm), Vol. 75: 240-243, 1995.*

(57) *Gupta M. A., Gupta A. K., Ellis Ch. N., Voorhees J. J.: Some Psychosomatic Aspects of Psoriasis. Adv Dermatol, Vol. 5: 21-31, 1990.*

(58) *Gupta M. A., Gupta A. K., Kirkby S., Weiner H. K., Mace T. M., Schork N. J., Johnson E. H., Ellis Ch. N., Voorhees J. J.: Pruritus in Psoriasis. Arch Dermatol, Vol. 124:1052-1057, 1988.*

(59) *Harvima I. T., Naukkarinen A., Harvima R. J., Horsmanheimo M.: Enzyme- and immunohistochemical localization of mast cell tryptase in psoriatic skin. Arch Dermatol Res, Vol. 281 (6): 387- 391, 1989.*

(60) *Harvima I. T., Viinamaki H., Naukkarinen A., Paukkonen K., Neittaanmaki H., Harvima R. J., Horsmanheimo M.: Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis. Psychother Psychosom, Vol. 60 (3-4): 168-176, 1993.*

(61) *Harvima R. J., Viinamäki H., Harvima I. T., Naukkarinen A., Savolainen L., Aalto M. L., Horsmanheimo M.: Association of Psychic Stress with Clinical Severity and*

Symptoms of Psoriatic Patients. Acta Derm Venereol (Stockholm), Vol. 76: 467-471, 1996.

(62) Harvima I. T., Haapanen L., Ackermann L., Naukkarinen A., Harvima R. J., Horsmanheimo M.: Decreased chymase activity is associated with increased levels of protease inhibitors in mast cells of psoriatic lesions. Acta Derm Venerol, Vol. 79 (2): 98-104, 1999.

(63) Hogan A. D., Schwartz L.,B.: Markers of mast cell degranulation. Methods, Vol. 13 (1): 43- 52,1997.

(64) Jung Ernst G.: Kap. 18 Psoriasis. In: Dermatologie, 4. überarbeitete und erweiterte Auflage, Hippokrates- Verlag, Stuttgart: 377-385, 1998.

(65) Kantor S. D.: Stress and Psoriasis. Cutis, Vol. 46: 321-322, 1990.

(66) Kapp A., Neuner P., Krutmann J., Luger T. A., Schöpf E.: Production of interleukin-2 by mononuclear cells in vitro in patients with atopic dermatitis and psoriasis. Comparison with serum interleukin-2 receptor levels. Acta Derm Venereol, Vol. 71: 403-406, 1991.

(67) Kemmet D., Symons J. A., Colver G. B., Duff G. W.: Serum-soluble interleukin-2 receptor in psoriasis. Failure to reflect clinical improvement. Acta Derm Venereol, Vol. 70: 264-266, 1990.

(68) Kirschbaum C.: Cortisolmessung im Speichel. Eine Methode der Biologischen Psychologie, Hans Huber- Verlag, Bern, Göttingen, Toronto, 1991.

(69) Kirschbaum C., Pirke K.-M., Hellhammer D. H.: „The Trier Social Stress Test"- A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. Neuropsychobiol, Vol. 28: 76- 81, 1993.

(70) Knopf B., Geyer A., Roth H., Barta U.: Der Einfluss endogener und exogener Faktoren auf die Psoriasis vulgaris. Dermatol Mon Schr, Nr. 175: 242-246, 1989.

(71) Kupfer J., Brosig B., Brähler E.: Testing and validation of the 26- item Toronto Alexithymia Scale in a representative population sample. Z Psychosom Med Psychother, Vol 46: 368-384, 2000.

(72) Lambiase A., Bracci-Laudiero L., Bonini S., et al.: Human CD4+ T cell clones produce and release nerve growth factor and express high affinity nerve growth factor receptors. J Allergy Clin Immunol, Vol. 100: 408-414, 1997.

(73) Liu C.H., Ji M. R., Fang X., Wang H. Y., Lin G. F.: Peripheral leucocytes in psoriasis. Int J Dermatol, Vol. 27 (9): 638- 641,1988.

(74) Loureiro I., Wada C. Y: Influence of stress on IgE production. Physiol Behav, Vol. 53: 417-420, 1993.

(75) Lundh L. G., Simonsson-Sarnecki M.: Alexithymia, emotion, and somatic complaints. J Pers, Vol 69 (3): 483- 510, 2001.

(76) Lysketsos G. C., Stratigos J., Tawil G., Psaras M., Lysketsos C. G.: Hostile personality charcteristics, dysthymic states and neurotic symptoms in urticaria, psoriasis and alopecia. Psychother Psychosom, Vol. 44: 122-131, 1985.

(77) Maes M., van Bockstaele D. R., Gastel A., Song C., Schotte C., Neels H., DeMeester D., Scharpe S., Janca A.: The effects of psychological stress on leukocyte subset distribution in humans: evidence of immune activation. Neuropsychobiol, Vol. 39: 1-9, 1999.

(78) Matussek P., Agerer D., Seibt G.: Aggression in Depressives and Psoriatics. Psychother Psychosom, Vol. 43: 120-125, 1985.

(79) Mazetti M., Mozetta A., Soavi G. C., Andreoli E., Foglio Bonda P. G., Puddu P., Decaminada F.: Psoriasis, Stress and Psychiatry: Psychodynamic Characteristics of Stressors. Acta Derm Venereol (Stockholm), Vol. 185: 62-64, 1994.

(80) Metz D., Jemec G. B. E.: Coping and psoriasis- a framework for targeted intervention. J Eur Acad Dermatol Venereol, Vol. 6, Elseviewer Science Inc.: 27-31, 1996.

(81) Munck A., Guyre P. M., Holbrook N. J.: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocr Rev, Vol. 5: 25-44, 1984.

(82) Naukkarinen A., Harvima I. T., Alto M.-L., Harvima R. J., Horsmanheimo M.: Quantitative analysis of contact sites between mast cells and sensory nerves in cutaneous psoriasis and lichen planus based on a histochemical double staining technique. Arch Dermatol Res, Vol. 283: 433-437, 1991.

(83) Naukkarinen A., Harvima I. T., Aalto M. L., Horsmanheimo M.: Mast cell tryptase and chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin. Int J Dermatol, Vol. 33 (5): 361- 366, 1994.

(84) Newbold P. C. H.: Pruritus in psoriasis. In: Psoriasis, Proceedings of the Second International Symposium, Stanford University 1976. New York, Yorke Medical Books: 334, 1977.

(85) Nickoloff B. J., von den Driesch P., Raychaudhuri S. P., Boehncke W.-H., Morhenn V. B., Farber E. M., Holick M. F., Schröder J. M.: Is psoriasis a T-cell disease ? Exp Dermatol, Vol. 9: 359-375, 2000.

(86) *Niemeier V., Fritz J., Kupfer J., Gieler U.: Aggressive verbal behavior as a function of experimentally induced anger in persons with psoriasis. Eur J Dermatol, Vol. 7: 555-558, 1999.*

(87) *Ortonne J.-P.: Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol, Vol. 54: 1-7, 1999.*

(88) *Pacak K., Palkovits M.: Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implication for stress-related disorders. Endocr Rev, Vol. 22: 502-548, 2001.*

(89) *Pariante C. M., Carpiniello B., Orr`u M. G., Sitzia R., Piras A, Farci A. M., Del Giacco G. S., Piludu G., Miller A. H.: Chronic caregiving stress alters peripheral blood immune parameters: The role of age and severity of stress. Psychother Psychosom, Vol. 66: 199-207, 1997.*

(90) *Pearce F. L., Thompson H. L.: Some characteristics of histamine secretion from rat peritoneal mast cells stimulated with nerve growth factor. J Physiol, Vol. 372: 379-393, 1986.*

(91) *Peter H. H., Pichler W. J. (eds.): Kap. 1 Prinzipien des Immunsystems, Adhäsionsmoleküle. In: Klinische Immunologie, 2. Auflage, Urbahn & Schwarzenberg- Verlag, München: 12-16, 1996.*

(92) *Peters B. P., Weissmann F. G., Gill M. A.: Pathophysiology and treatment of psoriasis. Am J Health Syst Pharm, Vol. 7: 645-659, 2000.*

(93) *Pincelli C., Haake A. R., Benassi L., et al.: Autocrine nerve growth factor protects human keratinocytes from apoptosis through its high affinity receptor (TRK): a role for BCL-2. Journal Invest Dermatol, Vol. 109: 757-764, 1997.*

(94) *Polenghi M. M., Molinari E., Gala C., Guzzi R., Garutti C., Finzi A. F.: Experience with Psoriasis in a Psychosomatic Dermatology Clinic. Acta Derm Venereol (Stockholm), Vol. 186: 65-66, 1994.*

(95) *Polenghi M. M., Gala C., Citeri A., Manca G., Guzzi R., Barcella M., Finzi A.: Psychoneurophysiological Implications in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockholm), Vol. 146: 84-86, 1989.*

(96) *Przybilla B., Ring J., Volk M.: Total IgE levels in the serum in dermatologic diseases. Hautarzt, Vol. 37: 77-82, 1986.*

(97) *Rassner G., Steinert U., Schlangenhauff B. (eds.): Kap. 7.2 Erbkrankheiten und nicht-erbliche Fehlbildungen der Kutis, Gruppe der Palmoplantarkeratosen. In: Dermatologie Lehrbuch und Atlas, 5. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Urbahn & Schwarzenberg- Verlag, München: 42-48, 1997.*

(98) Raychaudhuri S. P., Farber E. M.: Onset of psoriasis in the tenth decade of life. J Am Acad Dermatol, Vol. 27: 788, 1992.

(99) Raychaudhuri S. P., Farber E. M.: Neuroimmunolgic aspects of psoriasis. Cutis-New York-, Vol 66: 357-364, 2000.

(100) Reid J. D., Intrieri R. C., Susman E. J., Beard J. L.: The relationship of serum and salivatory cortisol in a sample of healthy elderly. J Gerontol, Vol. 47: 176-179, 1992.

(101) Royal College of Practitioners: Oral Contraceptives and Health. Pitman medical, London, Vol. 68, 1974.

(102) Rubino I. A., Sonnino A., Pezzarossa B., Ciani N., Bassi R.: Personality disorders and psychiatric symptoms in psoriasis. Psychol Rep, Vol. 77: 547-553, 1995.

(103) Rubino I. A., Sonnino A., Stefanato C. M., Pezzarossa B., Ciani N.: Separation-individuation, Aggression and Alexithymia in Psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockholm), Vol. 146: 87-90, 1989.

(104) Schall T. J.: Biology of RANTES/SIS cytokine family. Cytokine, Vol. 3: 165-183, 1991.

(105) Scharloo M., Kaptein A. A., Weinmann J., Hazes J. M., Willems L. N. A., Bergmann W., Rooijmans H. G. M.: Illness Perceptions, Coping And Functioning In Patients With Rheumatoid Arthritis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Psoriasis. J Psychosom Res, Vol. 44, No. 5, Elseviewer Science Inc.: 573-585, 1998.

(106) Schmid-Ott G., Jacobs R., Jäger B., Klages S., Wolf J., Werfel T., Kapp A., Schürmeyer T., Lamprecht F., Schmidt R. E., Schedlowski M.: Stress-induced endocrine and immunological changes in psoriasis patients and healthy controls. A preliminary study. Psychother Psychosom, Vol. 67: 37-42, 1998.

(107) Schmid-Ott G., Kuensebeck H. W., Jaeger B., Werfel T., Frahm K., Ruitman J., Kapp A., Lamprecht F.: Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients. Acta Derm Venereol, Vol 79 (6): 443-447,1999.

(108) Schmid-Ott G., Jaeger B., Meyer S., Stephan E., Kapp A., Werfel T.: Different expression of cytokine and membrane molecules by circulating lymphocytes on acute mental stress in patients with atopic dermatitis in comparison with healthy controls. J Allergy Clin Immunol, Vol. 108: 455-462, 2001.

(109) Schmid-Ott G., Jaeger B., Adamek Ch., Koch H., Lamprecht F., Kapp A., Werfel T.: Levels of circulating CD8+ T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils in-

crease upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, Vol. 107: 171-177, 2001.

(110) Schon M., Denzer D., Kubitza R. C., Ruzicka T., Schon M. P.: Critical role of neutrophils for the generation of psoriasiform skin lesions in flaky skin mice. J Invest Dermatol, Vol. 114 (5): 976- 983, 2000.

(111) Selye H.: The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. J Clin Endocrin, Vol. 6: 117-230, 1946.

(112) Seville R. H.: Psoriasis and stress I. Br J Dermatol, Vol. 97: 297-302, 1977.

(113) Seville R. H.: Psoriasis and stress II. Br J Dermatol, Vol. 98: 151-153, 1978.

(114) Seville R. H.: Stress and psoriasis: The importance of insight and empathy in prognosis. J Am Academy Dermatol, Vol. 20, No.1: 97-100, 1989.

(115) Song C., Kenis G., van Gastel A., Bosmans E., Lin A., de Jong R., Neels H., Scharp´e S., Janca A., Yasukawa K., Maes M.: Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. Psychiatry Res., Vol. 85: 293-303, 1999.

(116) Stangier U., Gieler U., Ehlers A.: Entwicklung eines Fragebogens zur Krankheitsbewältigung bei Hauterkrankungen (Marburger Hautfragebogen- MHF). Diagnostika, Vol. 43: 347-357, 1997.

(117) Steigleder G. K.: Kap. Erythematosquamöse Dermatosen, Psoriasis. In: Dermatologie und Venerologie, 6. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart: 41-54, 1992.

(118) Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T., Wahlstroem J.: A population genetic study of psoriasis. Br J Dermatol, Vol. 131: 32, 1994.

(119) Swanbeck G., Inerot A., Martinsson T., Wahlstroem J., Enerbaeck C., Enlund F., Yhr M.: Age at onset and different types of psoriasis. Br J Dermatol, Vol. 5: 768-773, 1995.

(120) Takematsu H., Tagami H.: Interleukin-2, soluble interleukin-2 receptor, and interferon-gamma in the suction blister fluids from psoriatic skin. Arch Dermatol Res, Vol. 282: 149-152, 1990.

(121) Tausk F. A., Nousari H.: Stress and Skin. Arch Dermatol, Vol. 137: 78-82, 2001.

(122) Terui T., Ozawa M., Tagami H.: Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T- cell- mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil- associated inflammation- boosting loop. Exp Dermatol, Vol. 9 (1): 1-10, 2000.

(123) Thaller V., Vrkljan M., Hotujac L., Thakore J.: The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. Coll Antropol, Vol. 23: 611-619, 1999.

(124) Thorpe L. W., Werrbach-Perez K., Perez-Polo J. R.: Effects of nerve growth factor on the expression of IL-2 receptors on cultured human lymohocytes. Ann NY Acad Sci, Vol. 496: 310-311, 1987.

(125) Tress W., Manz R., Sollors-Mossler B.(eds.): Kapitel 6: Epidemiologie. In: Uexküll: Psychosomatische Medizin, 5. Auflage, Urbahn & Schwarzenberg-Verlag: 103-112, 1996.

(126) Van de Kerkhoff P. C.: On the limitations of the psoriasis area and severity index (PASI). Br J Dermatol, Vol. 126: 205, 1992.

(127) Vercelli D.: Regulation of IgE synthesis in humans. J Biol Regul Homeost Agents, Vol. 9: 1-6, 1995.

(128) Vidoni D., Campiutti E., D`Aronco R., De Vanna M., Aguglia E.: Psoriasis and Alexithymia. Acta Derm Venereol (Stockholm), Vol. 146: 91-92, 1989.

(129) Vining R. F., McGinley R. A., Maksvytis J. J., Ho K. Y.: Salivatory cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. Ann Clin Biochem, Vol. 20: 329-335, 1983.

(130) Walter J.: Severe stress and psoriasis. Australas J Dermatol, Vol. 28: 135-136, 1987.

(131) Weigl B. A.: Immunregulatory mechanisms and stress hormones in psoriasis (part 1). Int J Dermatol, Vol. 37: 350-357, 1998.

(132) Wilkinson D. I., Theeuwes M. I., Farber E. M.: Nerve growth factor increases the mitogenicity of certain growth factors for cultured human keratinocytes: a comparison with epidermal growth factor. Exp Dermatol, Vol. 3: 239-245, 1994.

(133) Willan R.: Description and treatment of cutaneous diseases.. J.J. Johnson, London, 1798.

(134) Williams H. C., Strachan D. P., (eds). Chapter 14: Inflammatory Skin Diseases, Psoriasis. In: The Challenge of Dermatoepidemiology, CRC Press, Boca Raton, 1997

(135) Yosipovitch G., Goon A., Wee J., Chan Y. H., Goh C. L.: The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. Br J Dermatol, Vol. 143: 969-973, 2000.

9. ANHANG

Im Anhang werden die bereits in Teil 5 dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse nun im relevanten Umfang vervollständigt.
Zur besseren Übersichtlichkeit wurde hierzu ähnlich wie im Ergebnisteil eine Darstellung in tabellarischer Form gewählt.

Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	Df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	*Ohne* Therapie	*mit* Therapie
Corti-coidthe-rapie *(syste-misch, lokal, heute und letzte Wo-che)*	Einschlq	-1,796	36	0,081	-0,63	3,17 (1,11)	3,80 (0,94)
	Hautstress	-1,095	36	0,281	-0,40	3,00 (1,17)	3,40 (0,99)
	PASI	-1,000	35	0,324	-3,8503	12,04 (11,49)	15,89 (11,51)
	Befall	-0,672	36	0,506	-31,04	111,96 (139,61)	143,0 (138,30)
	Rötung	-0,645	35	0,523	-0,17	1,50 (0,74)	1,67 (0,82)
	Juckreiz	-0,299	36	0,767	-8,12E-02	0,65 (0,83)	0,73 (0,80)
	Schuppung	0,256	36	0,800	5,80E-02	1,39 (0,66)	1,33 (0,72)
	IgE	-0,231	36	0,818	-8,68	102,56 (105,52)	111,24 (124,14)
	Leucos	-0,306	33	0,761	-0,196	7,85 (2,004)	8,046 (1,484)
	Erys	2,233	32	**0,033**	0,293	4,886 (0,353)	4,592 (0,403)
	Hb	1,859	32	0,072	6,57	147,57 (9,17)	141,0 (11,28)
	Hk	2,051	32	**0,049**	2,033E-02	0,446 (2,694E-02)	0,425 (2,989E-02)
	MCV	-1,445	32	0,158	-2,00	91,0 (3,56)	93,0 (4,45)
	MCH	-1,494	32	0,145	-0,623	30,20 (1,335)	30,823 (0,868)
	MCHC	0,132	32	0,896	4,505E-02	33,214 (0,918)	33,169 (1,042)
	Thrombos	-0,835	30	0,411	-17,27	252,15 (62,28)	269,42 (45,35)
	Neutrophile	-0,799	33	0,430	-0,4458	4,655 (1,611)	5,101 (1,566)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	**Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)**	**T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte**				**Mittelwerte (SD)**	
		T	**Df**	**Signifikanz (2-seitig)**	**Mittlere Differenz**	***Ohne* Therapie**	***mit* Therapie**
<u>Corti-coidthe-rapie</u> ***(syste-misch, lokal, heute und letzte Wo-che)***	Eosinophile	0,490	31	0,628	-2,885E-02	0,235 (0,1875)	0,2062 (0,1223)
	Basophile *(Varianzen ungleich)*	-0,898	12,124	0,387	-2,188E-02	4,267E-02 (2,915E-02)	6,455E-02 (7,686E-02)
	Monozyten	-0,879	33	0,386	-9,336E-02	0,6582 (0,2897)	0,7515 (0,3263)
	Lymphozy-ten	1,436	33	0,160	0,3377	2,220 (0,7479)	1,8823 (0,5135)
	Speichel-cortisol	0,772	33	0,446	2,36632	11,2881 (10,2361)	8,9218 (5,2634)
	ICAM-3	1,059	35	0,297	27,09	330,09 (75,62)	303,0 (77,63)
	s-IL-2R *(Varianzen ungleich)*	-0,594	33,391	0,556	-38,01	533,27 (248,07)	571,29 (134,73)
	Tryptase	-0,576	35	0,568	-0,5935	6,101 (2,445)	6,694 (3,834)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	**Df**	**Signifikanz (2-seitig)**	**Mittlere Differenz**	***Ohne* Therapie**	***mit* Therapie**
UV-Bestrah-lung *(heute und letzte Wo-che)*	Einschlq	-0,469	36	0,642	-0,17	3,33 (1,19)	3,5 (1,0)
	Hautstress	-0,245	36	0,808	-8,89E-02	3,11 (1,18)	3,2 (1,06)
	PASI	-2,233	35	**0,032**	-8,011	9,48 (7,32)	17,495 (13,446)
	Befall *(Varianzen ungleich)*	-3,077	24,186	**0,005**	-120,42	60,83 (58,3)	181,25 (163,86)
	Rötung	-0,276	35	0,784	-7,06E-02	1,53 (0,87)	1,6 (0,68)
	Juckreiz	-0,523	36	0,604	-0,14	0,61 (0,78)	0,75 (0,85)
	Schuppung *(Varianzen ungleich)*	3,453	31,692	**0,002**	0,67	1,72 (0,67)	1,05 (0,51)
	IgE *(Varianzen ungleich)*	0,898	30,899	0,376	33,18	123,45 (128,85)	90,27 (94,23)
	Leucos	-0,197	33	0,845	-0,123	7,856 (1,764)	7,979 (1,89)
	Erys	0,889	32	0,38	0,121	4,838 (0,413)	4,717 (0,379)
	Hb	0,23	32	0,819	0,83	145,50 (11,18)	144,67 (9,92)
	Hk	-0,312	32	0,757	-3,194E-03	0,4363 (3,008E-02)	0,4394 (2,96E-02)
	MCV	-1,706	32	0,098	-2,27	90,56 (4,55)	92,83 (3,17)
	MCH *(Varianzen ungleich)*	-1,148	24,127	0,262	-0,485	30,181 (1,468)	30,667 (0,89)
	MCHC	0,992	32	0,329	0,324	33,369 (0,948)	33,044 (0,955)
	Thrombos	1,068	30	0,294	21,25	269,25 (57,32)	248,0 (55,17)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	**Df**	**Signifikanz (2-seitig)**	**Mittlere Differenz**	***Ohne* Therapie**	***mit* Therapie**
UV-Bestrah-lung ***(heute und letzte Wo-che)***	Neutrophile	0,27	33	0,789	0,1475	4,901 (1,786)	4,753 (1,444)
	Eosinophile	0,138	31	0,891	8,0E-03	0,2280 (0,1795)	0,22 (0,154)
	Basophile	0,063	24	0,95	1,394E-03	5,273E-02 (7,24E-02)	5,133E-02 (3,925E-02)
	Monozyten	-0,405	33	0,688	-4,211E-02	0,67 (0,3054)	0,7121 (0,307)
	Lymphozy-ten	-0,97	33	0,339	-0,2249	1,973 (0,615)	2,197 (0,735)
	Speichel-cortisol	-0,328	33	0,745	-0,9801	9,905 (10,035)	10,885 (7,510)
	ICAM-3	-0,067	35	0,947	-1,72	318,18 (76,07)	319,9 (78,93)
	s-IL-2R	-1,647	34	0,109	-113,16	485,19 (229,2)	598,35 (183,35)
	Tryptase	0,423	35	0,675	0,430	6,574 (3,639)	6,144 (2,523)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	**Df**	**Signifikanz (2-seitig)**	**Mittlere Differenz**	***Ohne* Therapie**	***mit* Therapie**
<u>Cignolin</u> *(lokal, heute und letzte Woche)*	Einschlq *(Varianzen sind ungleich)*	-2,614	27,44	**0,014**	-0,79	3,21 (1,13)	4,0 (0,67)
	Hautstress	-0,469	36	0,642	-0,19	3,11 (1,2)	3,3 (0,82)
	PASI	-1,808	35	0,079	-7,727	11,718 (10,53)	19,444 (13,027)
	Befall *(Varianzen sind ungleich)*	-1,982	10,436	0,074	-128,78	90,32 (92,43)	219,1 (197,89)
	Rötung	-2,038	35	0,05	-0,75	1,43 (0,74)	2,0 (0,71)
	Juckreiz	-0,982	36	0,333	-0,29	0,61 (0,79)	0,9 (0,88)
	Schuppung	0,369	36	0,714	9,29E-02	1,39 (0,69)	1,3 (0,67)
	IgE	0,498	36	0,622	20,68	111,43 (118,01)	90,75 (95,61)
	Leucos	-1,787	33	0,083	-1,211	7,612 (1,591)	8,822 (2,179)
	Erys	-0,303	32	0,764	-5,132E-02	4,763 (0,424)	4,814 (0,267)
	Hb	-0,796	32	0,432	-3,52	144,33 (11,10)	147,86 (6,84)
	Hk *(Varianzen sind ungleich)*	-1,307	18,182	0,208	-1,159E-02	0,4356 (3,166E-02)	0,4471 (1,704E-02)
	MCV	-0,595	32	0,556	-1,02	91,56 (4,33)	92,57 (2,3)
	MCH	-0,711	32	0,482	-0,366	30,363 (1,235)	30,729 (1,11)
	MCHC	-0,053	32	0,958	-2,169E-02	33,193 (0,914)	33,214 (1,167)
	Thrombos	-0,758	30	0,454	-18,40	254,6 (62,31)	273,0 (24,25)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	**Df**	**Signifikanz (2-seitig)**	**Mittlere Differenz**	***Ohne* Therapie**	***mit* Therapie**
<u>Cignolin</u> *(lokal, heute und letzte Woche*	Neutrophile	-1,506	33	0,142	-0,907	4,587 (1,492)	5,494 (1,745)
	Eosinophile *(Varianzen sind ungleich)*	-0,77	8,019	0,463	-7,275E-02	0,206 (0,122)	0,2788 (0,2582)
	Basophile	-0,155	24	0,878	-4,0E-03	5,1E-02 (5,902E-02)	5,50E-02 (3,937E-02)
	Monozyten	-1,392	33	0,173	-0,1607	0,6515 (0,279)	0,812 (0,351)
	Lymphozyten *(Varianzen sind ungleich)*	-0,241	9,564	0,815	-8,658E-02	2,072 (0,540)	2,1589 (1,03)
	Speichel-cortisol	-0,299	33	0,767	-1,0217	10,147 (8,394)	11,168 (10,064)
	ICAM-3	-1,242	35	0,223	-34,93	309,67 (72,52)	344,6 (85,21)
	s-IL-2R	-0,371	34	0,713	-30,3	540,48 (216,89)	570,78 (197,28)
	Tryptase	0,649	35	0,52	0,739	6,541 (3,346)	5,802 (2,094)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	Df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	*Ohne* Therapie	*mit* Therapie
Vitamin D3 *(lokal, heute und letzte Wo-che)*	Einschlq	-0,732	36	0,475	-0,26	3,3 (0,98)	3,56 (1,2)
	Hautstress	0,537	36	0,594	0,19	3,25 (1,02)	3,06 (1,21)
	PASI	-0,18	35	0,858	-0,691	13,28 (12,817)	13,97 (10,1)
	Befall	-0,338	36	0,738	-15,33	116,95 (133,2)	132,28 (146,72)
	Rötung	-0,762	35	0,451	-0,19	1,47 (0,61)	1,67 (0,91)
	Juckreiz	0,523	36	0,604	0,14	0,75 (0,79)	0,61 (0,85)
	Schuppung	0,782	36	0,44	0,17	1,45 (0,69)	1,28 (0,67)
	IgE	0,711	36	0,482	25,96	118,28 (110,52)	92,33 (114,52)
	Leucos	-0,178	33	0,86	-0,112	7,88 (1,55)	7,99 (2,16)
	Erys	-0,781	32	0,44	-0,107	4,726 (0,445)	4,833 (0,324)
	Hb	-1,14	32	0,263	-4,07	143,26 (11,5)	147,33 (8,61)
	Hk	-0,709	32	0,483	-7,263E-03	0,435 (3,116E-02)	0,442 (2,757E-02)
	MCV	0,468	32	0,643	0,65	92,05 (4,21)	91,4 (3,79)
	MCH	-0,49	32	0,628	-0,206	30,347 (1,279)	30,553 (1,133)
	MCHC	-1,146	32	0,260	-0,375	33,032 (0,865)	33,407 (1,044)
	Thrombos	1,828	30	0,078	35,77	273,16 (46,9)	237,38 (63,96)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	**Df**	**Signifikanz (2-seitig)**	**Mittlere Differenz**	***Ohne* Therapie**	***mit* Therapie**
Vitamin D3 *(lokal, heute und letzte Woche)*	Neutrophile	0,231	33	0,819	0,127	4,875 (1,495)	4,748 (1,752)
	Eosinophile	-0,328	31	0,745	-1,9E-02	0,215 (0,149)	0,234 (0,184)
	Basophile *(Varianzen ungleich)*	0,677	15,788	0,508	1,462E-02	5,923E-02 (7,216E-02)	4,462E-02 (2,904E-02)
	Monozyten	-1,084	33	0,286	-0,112	0,645 (0,295)	0,757 (0,311)
	Lymphozyten	-0,756	33	0,455	-0,178	2,019 (0,637)	2,196 (0,75)
	Speichelcortisol *(Varianzen ungleich)*	-2,519	19,02	**0,021**	-6,747	6,94 (2,619)	13,686 (11,037)
	ICAM-3	0,025	35	0,98	0,64	319,42 (66,75)	318,78 (87,71)
	s-IL-2R	-0,918	34	0,365	-64,43	517,63 (204,63)	582,06 (216,45)
	Tryptase	-1,499	35	0,143	-1,478	5,622 (2,123)	7,1 (3,704)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapieverfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeitpunkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	Df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	*Ohne* Therapie	*mit* Therapie
Fumarsäurederivate *(lokal, heute und letzte Woche)*	Einschlq	-0,965	36	0,341	-0,63	3,37 (1,09)	4,0 (1,0)
	Hautstress	-2,663	36	**0,012**	-1,64	3,03 (1,04)	4,67 (0,58)
	PASI	0,445	35	0,659	3,117	13,85 (11,92)	10,73 (4,672)
	Befall	0,796	36	0,431	66,46	129,46 (142,6)	63,0 (29,44)
	Rötung *(Varianzen ungleich)*	0,286	2,075	0,801	0,25	1,59 (0,7)	1,33 (1,53)
	Juckreiz *(Varianzen ungleich)*	5,380	34,0	**0,000**	0,74	0,74 (0,82)	0,00 (0,00)
	Schuppung	-0,794	36	0,433	-0,32	1,34 (0,64)	1,67 (1,15)
	IgE	-0,031	36	0,976	-2,1	105,82 (109,65)	107,93 (162,14)
	Leucos	0,485	33	0,631	0,535	7,97 (1,849)	7,433 (1,457)
	Erys	0,031	32	0,975	7,527E-03	4,774 (0,406)	4,767 (0,306)
	Hb	-0,277	32	0,784	-1,76	144,90 (10,85)	146,67 (2,89)
	Hk *(Varianzen ungleich)*	0,783	18,699	0,443	5,054E-03	0,4384 (3,078E-02)	0,433 (5,774E-03)
	MCV	0,193	32	0,848	0,47	91,81 (3,88)	91,33 (6,03)
	MCH	-0,539	32	0,593	-0,397	30,403 (1,207)	30,80 (1,353)
	MCHC	-1,023	32	0,314	-0,588	33,145 (0,956)	33,733 (0,874)
	Thrombos	-0,782	30	0,441	-26,90	256,1 (54,64)	283,0 (80,58)

Fortsetzung Anhang A1:

Therapie-verfahren	Parameter (jeweils zum ersten Messzeit-punkt)	T-Test für die Gleichheit der Mittelwerte				Mittelwerte (SD)	
		T	Df	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	*Ohne* Therapie	*mit* Therapie
<u>Fumarsäu-rederivate</u> ***(lokal, heute und letzte Wo-che)***	Neutrophile	0,083	33	0,934	8,083E-02	4,8275 (1,602)	4,747 (1,73)
	Eosinophile	-0,883	31	0,384	-8,767E-02	0,2157 (0,163)	0,303 (0,179)
	Basophile *(Varianzen ungleich)*	-0,801	2,038	0,506	-6,188E-02	4,478E-02 (3,591E-02)	0,1067 (0,1332)
	Monozyten	-2,39	33	0,813	-4,427E-02	0,6891 (0,3141)	0,733 (0,153)
	Lymphozy-ten	1,479	33	0,149	0,5993	2,146 (0,663)	1,547 (0,787)
	Speichel-cortisol	0,698	33	0,49	4,46	10,664 (8,886)	6,205 (3,767)
	ICAM-3	0,235	35	0,815	11,0	320,0 (78,96)	309,0 (49,43)
	s-IL-2R	0,874	34	0,388	110,97	557,30 (216,22)	446, 33 (73,24)
	Tryptase *(Varianzen ungleich)*	-0,841	2,038	0,487	-3,594	6,05 (2,40)	9,64 (7,37)

Anhang A2:

Parameter zum ersten Messzeitpunkt		Einschätzung der Erkrankung am Untersuchungstag				
		PASI	**Befall**	**Juckreiz**	**Schup-pung**	**Beschwer-den**
IgE	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,048 0,389 37	0,069 0,340 38	-0,046 0,393 38	0,164 0,163 38	-0,005 0,484 73
Leucozy-ten	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,171 0,167 34	0,048 0,393 35	0,166 0,171 35	0,189 0,139 35	-0,122 0,154 72
Erythrozy-ten	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,072 0,343 34	0,024 0,446 34	-0,047 0,396 34	**-0,343*** 0,024 34	-0,131 0,138 71
Hb	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,255 0,073 34	0,175 0,16 34	0,035 0,422 34	-0,24 0,086 34	0,015 0,451 71
Hk	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,24 0,086 34	0,124 0,243 34	-0,131 0,230 34	**-0,306*** 0,039 34	-0,055 0,325 71
MCV	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,219 0,106 34	0,099 0,288 34	-0,1 0,287 34	0,196 0,133 34	0,146 0,112 71
MCH	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	**0,299*** 0,043 34	0,237 0,088 34	0,147 0,203 34	0,278 0,055 34	**0,222*** 0,031 71
MCHC	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,108 0,272 34	0,189 0,142 34	0,358* 0,019 34	0,075 0,336 34	0,168 0,08 71
Thrombo-zyten	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,238 0,095 32	0,155 0,198 32	0,198 0,139 32	0,237 0,096 32	-0,105 0,196 69
Neutrophi-le	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,17 0,168 34	0,051 0,386 35	-0,068 0,348 35	0,128 0,232 35	-0,099 0,204 72
Eosinophi-le	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	**0,462**** 0,004 32	**0,373*** 0,016 33	**0,344*** 0,025 33	**0,437**** 0,006 33	0,025 0,418 69
Basophile	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	-0,149 0,238 25	-0,131 0,262 26	0,063 0,379 26	0,059 0,387 26	0,071 0,299 58
Monozyten	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,13 0,232 34	0,174 0,159 35	0,037 0,417 35	-0,117 0,251 35	0,006 0,481 72
Lympho-zyten	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	-0,129 0,233 34	-0,119 0,247 35	**0,447**** 0,004 35	0,091 0,301 35	-0,097 0,209 72
ICAM-3	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,117 0,248 36	0,105 0,267 37	**-0,365*** 0,013 37	-0,142 0,201 37	-0,171 0,071 75
s-IL-2R	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,24 0,083 35	0,156 0,182 36	-0,03 0,431 36	-0,07 0,342 36	0,036 0,381 74
Tryptase	*Korrelation nach Pearson* *Signifikanz (1-seitig)* *N*	0,071 0,341 36	-0,032 0,426 37	-0,098 0,282 37	-0,19 0,13 37	**-0,198*** 0,044 75

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Anhang A3:

Parameter **Messwertwiederholung MWH**	**Interaktionen zwischen den PASI-Gruppen* MWH**					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	**F**	**Df Faktor* PASI-Gruppe**	**Df Fehler**	**Mittelwerte PASI-Gruppe 1 (Standardabweichung)**	**Mittelwerte PASI-Gruppe 2 (Standardabweichung)**
Spannung	0,391	1.031	3,706	129,719	3,947 (0,337)	4,171 (0,555)
Nervosität	0,561	0,708	3,257	114,007	3,735 (0,331)	4,129 (0,554)
Systolischer RR	0,649	0,644	4,46	138,268	130,903 (2,893)	132,018 (5,114)
Diastolischer RR	0,606	0,705	4,517	140,035	79,223 (1,857)	77,125 (3,282)
Herzfrequenz	0,7	0,507	3,376	104,658	76,429 (2,345)	70,196 (4,145)
Speichelcortisol	0,221	1,57	1,492	46,263	13,129 (2,074)	19,268 (3,667)
Leucozyten	0,864	0,1	1,604	46,512	8,254 (0,365)	8,273 (0,530)
Erythrozyten	**0,034**	3,596	2,0	59,997	4,744 (0,085)	4,950 (0,126)
Hb	0,08	2,635	1,987	59,6	143,409 (2,329)	150,967 (3,454)
Hk	**0,026**	3,917	1,941	58,227	0,434 (0,006)	0,454 (0,009)
MCV	0,251	1,414	1,937	58,124	91,5 (0,868)	91,7 (1,288)
MCH	0,295	1,239	1,8	54,008	30,277 (0,268)	30,537 (0,398)
MCHC	**0,031**	3,745	1,921	57,63	33,111 (0,201)	33,32 (0,298)
Thrombozyten	0,512	0,651	1,823	47,406	245,895 (13,5)	261,704 (19,615)
Neutrophile	0,818	0,191	1,92	55,684	4,89 (0,35)	5,077 (0,507)
Eosinophile	0,428	0,805	1,594	43,026	0,203 (0,039)	0,324 (0,053)

Fortsetzung Anhang A3:

Parameter Messwertwiederholung MWH	Interaktionen zwischen den PASI-Gruppen*MWH					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	**F**	**Df Faktor* PASI-Gruppe**	**Df Fehler**	**Mittelwerte PASI-Gruppe 1 (Standardabweichung)**	**Mittelwerte PASI-Gruppe 2 (Standardabweichung)**
Basophile	0,939	0,061	1,97	29,553	4,733E-02 (0,01)	3,0E-02 (0,012)
Monozyten	0,452	0,774	1,769	51,30	0,702 (0,050)	0,721 (0,072)
Lymphozyten	0,706	0,286	1,622	47,05	2,35 (0,157)	2,115 (0,227)
s-ICAM-3	0,255	1,397	1,779	58,714	316,8 (14,521)	345,967 (22,96)
s-IL-2R	0,843	0,157	1,879	62,01	497,733 (38,914)	603,567 (61,529)
Tryptase	0,763	0,22	1,665	54,958	5,959 (0,595)	6,959 (0,941)

Anhang A4:

Parameter Messwertwiederholung MWH	Interaktionen zwischen den Juckreizgruppen*MWH					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	F	Df Faktor* Juckreizgruppe	Df Fehler	Mittelwerte (Standardabweichung) Juckreizgruppe 1	Mittelwerte (Standardabweichung) Juckreizgruppe 2
Spannung	0,131	1,827	3,777	135,956	4,097 (0,327)	3,814 (0,547)
Nervosität	0,142	1,820	3,299	118,759	3,867 (0,323)	3,8 (0,54)
Systolischer RR	0,709	0,563	4,471	138,586	128,738 (2,833)	137,667 (4,626)
Diastolischer RR	0,388	1,051	4,662	144,518	78,952 (1,903)	78,079 (3,107)
Herzfrequenz	0,711	0,492	3,389	105,046	76,363 (2,408)	71,063 (3,932)
Speichelcortisol	0,422	0,803	1,513	48,416	15,343 (2,095)	12,173 (3,491)
Leucozyten	0,546	0,609	1,991	59,715	8,513 (0,362)	7,989 (0,579)
Erythrozyten	0,738	0,301	1,971	59,123	4,817 (0,084)	4,783 (0,145)
Hb	0,169	1,833	1,987	59,606	145,194 (2,339)	147,5 (4,051)
Hk	0,652	0,411	1,874	59,206	0,439 (0,006)	0,443 (0,011)
MCV	0,361	1,029	1,919	57,575	91,139 (0,817)	92,833 (1,415)
MCH	0,753	0,255	1,802	54,057	30,201 (0,251)	30,829 (0,436)
MCHC	0,732	0,312	1,985	59,554	33,147 (0,193)	33,236 (0,334)
Thrombozyten	0,426	0,847	1,830	47,589	257,365 (12,705)	231,810 (22,005)
Neutrophile	0,95	0,027	1,6	48,005	5,026 (0,330)	4,828 (0,527)
Eosinophile	0,264	1,363	1,706	47,764	0,263 (0,038)	0,203 (0,058)

Fortsetzung Anhang A4:

Parameter **Messwertwiederholung MWH**	**Interaktionen zwischen den Juckreizgruppen*MWH**					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	**F**	**Df Faktor* Juckreizgruppe**	**Df Fehler**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Juckreizgruppe 1**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Juckreizgruppe 2**
Basophile	0,546	0,61	1,957	31,319	3,889E-02 (0,011)	5,556E-02 (0,015)
Monozyten	0,907	0,091	1,934	58,008	0,752 (0,046)	0,618 (0,073)
Lymphozyten	0,396	0,891	1,593	47,778	2,366 (0,170)	2,286 (0,273)
s-ICAM-3	0,274	1,318	1,794	60,999	324,282 (14,713)	316,333 (23,724)
s-IL-2R	0,574	0,547	1,919	65,262	521,923 (38,852)	535,567 (62,647)
Tryptase	0,223	1,547	1,648	56,032	6,275 (0,584)	6,017 (0,941)

Anhang A5:

Parameter	Gruppeneffekte zwischen den Nervositätsanstieggruppen					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	**F**	**Df**	**Fehler**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Nervositätsanstieggruppe *nerv***	**Mittelwerte (Standardabweichung) Nervositätsanstieggruppe *NERV***
Systolischer RR	0,430	0,653	1	17	133,873 (4,760)	128,571 (4,516)
Diastolischer RR	**0,022**	6,355	1	17	83,937 (2,707)	74,529 (2,568)
Herzfrequenz	0,191	1,855	1	17	79,619 (2,689)	74,571 (2,551)
Speichelcortisol	0,548	0,377	1	16	15,759 (3,377)	12,648 (3,776)
Leucozyten	0,191	1,854	1	17	7,507 (0,488)	8,423 (0,463)
Erythrozyten	0,218	1,621	1	19	4,873 (0,131)	4,642 (0,125)
Hb	0,515	0,440	1	19	146,933 (4,025)	143,242 (3,838)
Hk	0,516	0,439	1	19	0,442 (0,01)	0,433 (0,01)
MCV	0,085	3,298	1	19	90,567 (1,03)	93,152 (0,982)
MCH	0,138	2,396	1	19	30,147 (0,332)	30,858 (0,317)
MCHC	0,721	0,131	1	19	33,31 (0,335)	33,142 (0,319)
Thrombozyten	0,447	0,61	1	15	233,095 (25,833)	259,4 (21,613)
Neutrophile	0,320	1,048	1	17	4,256 (0,416)	4,843 (0,395)
Eosinophile	**0,033**	5,386	1	17	0,164 (0,045)	0,309 (0,043)
Basophile	0,673	0,189	1	10	3,75E-02 (0,02)	4,792E-02 (0,014)

Fortsetzung Anhang A5:

Parameter	Gruppeneffekte zwischen den Nervositätsanstieggruppen					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	**F**	**Df**	**Fehler**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Nervositätsanstieggruppe *nerv***	**Mittelwerte (Standardabweichung) Nervositätsanstieggruppe *NERV***
Monozyten	0,676	0,181	1	17	0,661 (0,073)	0,704 (0,069)
Lymphozyten	0,6	0,286	1	17	2,317 (0,256)	2,505 (0,243)
s-ICAM-3	0,619	0,256	1	16	340,733 (23,894)	323,633 (23,894)
s-IL-2R	0,862	0,031	1	18	531,867 (57,005)	546,133 (57,005)
Tryptase	0,406	0,723	1	18	7,532 (1,076)	6,237 (1,076)

Anhang A6:

Parameter Messwertwiederholung	**Interaktionen zwischen UV-Therapie-Gruppen*MWH**					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	**F**	**Df**	**Fehler**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe *ohne* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe *mit* UV-Therapie**
Spannung	0,793	0,405	3,765	128,02	4,281 (0,659)	3,738 (0,401)
Nervosität	0,415	0,973	3,324	113,018	4,143 (0,649)	3,607 (0,395)
Systolischer RR	**0,047**	2,403	4,47	129,639	124,903 (7,132)	133,195 (3,268)
Diastolischer RR	0,727	0,540	4,499	130,479	74,531 (4,737)	77,670 (2,171)
Herzfrequenz	0,92	0,188	3,336	96,738	64,551 (5,619)	72,748 (2,575)
Speichelcortisol	0,383	0,914	1,502	45,059	10,154 (3,968)	15,808 (2,538)
Leucozyten	0,414	0,893	1,984	55,551	9,136 (0,917)	8,160 (0,409)
Erythrozyten	0,802	0,215	1,949	54,582	4,923 (0,218)	4,750 (0,101)
Hb	0,599	0,515	1,979	55,412	149,064 (6,129)	145,820 (2,856)
Hk	0,205	1,641	1,876	52,529	0,444 (0,017)	0,442 (0,008)
MCV	0,101	2,402	1,948	54,531	90,397 (2,022)	92,911 (0,942)
MCH	0,408	0,891	1,825	51,102	30,390 (0,640)	30,70 (0,298)
MCHC	0,238	1,472	1,996	55,883	33,631 (0,497)	33,067 (0,231)
Thrombozyten	0,723	0,301	1,835	45,885	261,667 (17,089)	241,720 (14,917)
Neutrophile	0,254	1,403	1,609	45,041	5,752 (0,834)	4,758 (0,372)
Eosinophile	0,628	0,419	1,703	44,273	0,260 (0,093)	0,228 (0,042)

Fortsetzung Anhang A6:

Parameter **Messwertwiederholung**	**Interaktionen zwischen UV-Therapie-Gruppen*MWH**					
	Signifikanz (Greenhouse-Geisser)	**F**	**Df**	**Fehler**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe *ohne* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe *mit* UV-Therapie**
Basophile	0,151	2,031	1,919	28,781	3,417E-02 (0,019)	4,840E-02 (0,010)
Monozyten	0,663	0,402	1,923	53,853	0,673 (0,116)	0,708 (0,052)
Lymphozyten	0,794	0,168	1,574	44,066	2,374 (0,437)	2,368 (0,195)
s-ICAM-3	0,258	1,382	1,777	56,871	283,048 (28,222)	331,312 (17,041)
s-IL-2R	0,541	0,611	1,934	61,892	478,464 (75,942)	555,903 (45,854)
Tryptase	0,928	0,040	1,545	49,455	5,60 (1,135)	6,074 (0,685)

Anhang A7:

Interaktionen zwischen Juckreiz* UV-Therapie-Gruppen*MWH								
Parameter Messwertwiederholung	**Signifikanz (Greenhouse-Geisser)**	**F**	**Df**	**Fehler**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 1 *ohne* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 1 *mit* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 2 *Ohne* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 2 *mit* UV-Therapie**
Spannung	0,245	1,385	3,765	128,02	4,348 (0,439)	3,762 (0,507)	4,214 (1,242)	3,714 (0,621)
Nervosität	0,075	2,297	3,324	113,02	4,143 (0,433)	3,5 (0,499)	4,143 (1,223)	3,714 (0,612)
Systolischer RR	0,45	0,94	4,47	129,64	130,378 (3,683)	126,443 (4,358)	119,429 (13,780)	139,946 (4,872)
Diastolischer RR	0,513	0,840	4,499	130,48	81,061 (2,446)	76,0 (2,894)	68,0 (9,152)	79,339 (3,236)
Herzfrequenz	0,798	0,373	3,336	96,738	79,673 (2,902)	71,729 (3,433)	49,429 (10,856)	73,768 (3,838)
Speichelcortisol	0,667	0,318	1,502	45,059	13,277 (2,806)	17,973 (3,166)	7,031 (7,424)	13,642 (3,698)
Leucozyten	0,728	0,318	1,984	55,551	8,472 (0,508)	8,558 (0,531)	9,8 (1,761)	7,763 (0,623)
Erythrozyten	0,394	0,942	1,949	54,582	4,879 (0,116)	4,742 (0,126)	4,967 (0,419)	4,757 (0,159)
Hb	0,477	0,748	1,979	55,412	145,462 (3,276)	144,879 (3,562)	152,667 (11,812)	146,762 (4,465)
Hk	0,15	1,984	1,876	52,529	0,437 (0,009)	0,442 (0,01)	0,45 (0,032)	0,442 (0,012)
MCV	0,117	2,249	1,948	54,531	89,795 (1,081)	92,727 (1,175)	91,0 (3,898)	93,095 (1,473)
MCH	0,857	0,134	1,825	51,102	29,879 (0,342)	30,582 (0,372)	30,90 (1,233)	30,819 (0,466)
MCHC	0,195	1,683	1,996	55,883	33,295 (0,266)	32,973 (0,289)	33,967 (0,957)	33,162 (0,362)
Neutrophile	0,431	0,80	1,609	45,041	5,161 (0,463)	4,878 (0,483)	6,343 (1,602)	4,638 (0,566)

Fortsetzung Anhang A7:

Interaktionen zwischen Juckreiz* UV-Therapie-Gruppen*MWH								
Parameter Messwertwiederholung	**Signifikanz (Greenhouse-Geisser)**	**F**	**Df**	**Fehler**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 1 *ohne* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 1 *mit* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 2 *ohne* UV-Therapie**	**Mittelwerte (Standardabweichung) Gruppe Juck 2 *mit* UV-Therapie**
Eosinophile	0,397	0,905	1,703	44,273	0,267 (0,054)	0,258 (0,057)	0,253 (0,179)	0,197 (0,063)
Monozyten	0,648	0,425	1,923	53,853	0,706 (0,064)	0,802 (0,067)	0,64 (0,223)	0,615 (0,079)
Lymphozyten	0,440	0,771	1,574	44,066	2,267 (0,243)	2,474 (0,253)	2,480 (0,840)	2,261 (0,297)
s-ICAM-3	0,538	0,592	1,777	56,871	320,595 (19,956)	328,583 (21,555)	245,50 (52,799)	334,042 (26,399)
s-IL-2R	0,946	0,052	1,934	61,892	490,095 (53,699)	559,056 (58,002)	466,833 (142,074)	552,75 (71,037)
Tryptase	0,282	1,274	1,545	49,455	6,731 (0,803)	5,743 (0,867)	4,468 (2,214)	6,405 (1,062)

10. LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name:	Heiko Klein
Geburtsdatum/-ort:	01.11.1973 in Gießen
Familienstand:	ledig
Konfession:	evangelisch

Schulausbildung:

08/1980- 07/1984	Grundschule in Fernwald Steinbach
09/1984- 08/1986	Pestalozzischule in Gießen (Förderstufe)
09/1986- 06/1993	Liebigschule in Gießen (Gymnasiale Oberstufe)/ Abitur

Zivildienst:

08/1993- 10/1994	Rettungsdienst / Johanniter-Unfall-Hilfe e.V., Gießen Ausbildung zum Rettungshelfer

Hochschulausbildung:

10/1994- 03/1995	Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Justus-Liebig - Universität, Gießen.
04/1995- 03/1997	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität, Gießen, vorklinischer Abschnitt.
04/1997- 03/2000	Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin.
05/2000- 03/2001	Praktisches Jahr in der Asklepios-Klinik Lich, Wahlfach: Anästhesie.
05/2001	Abschluss des medizinischen Studiums mit dem Dritten Teil der Ärztlichen Prüfung an der Asklepios-Klinik, Lich.

Praktische Erfahrungen:

08/1997- 09/1997	Famulatur im Fach Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Lich.
08/1998- 09/1998	Famulatur im Fach Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen.
03/1999- 04/1999	Famulatur im Fach Orthopädie, Praxis Dr. med. W. Pörschke, Gießen.

08/1999- 09/1999	Famulatur im Fach Chirurgie, University of Pretoria, Südafrika.
10/1994- 06/2001	Tätigkeit im Rettungsdienst der Johanniter-Unfall-Hilfe e.V. in Gießen, zunächst als Rettungshelfer, dann nach Ablegen der Prüfung zum Rettungssanitäter, als Rettungssanitäter auf Babynotarztwagen, Rettungswagen und Krankentransportwagen.
seit 15.08.01	Beschäftigung als AiP im Fachbereich Orthopädie in der Orthopädischen Klinik der Justus-Liebig-Universität, Gießen.

Promotionsarbeit und Forschung:

05/1998- 05/1999	Tätigkeit im Sonderforschungsbereich SFB 535 „Invasionsmechanismen und Replikationsstrategien von Krankheitserregern“, Justus-Liebig-Universität, Gießen. Thema: Expression, Reinigung und Kristallisation eines rekombinanten Proteins des Toxin A von Clostridium difficile.
Seit 06/1999	Anfertigung der Dissertation in Kooperation mit der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie und der Dermatologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität, Gießen. Thema: Studie zum Einfluss von Stress auf psychoimmunologische Parameter bei Psoriasispatienten.

Weitere Qualifikationen:

Sprachen:	Englisch, Zertifikat der Teilnahme am Kurs Medical English, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Justus-Liebig- Universität, Gießen.
EDV- Kenntnisse:	Windows Word, Excel.

11. DANKSAGUNGEN

Die vorliegende Arbeit entstand in Kooperation mit der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (Direktor: Prof. Dr. Ch. Reimer) und der Dermatologischen Klinik (Leiter: Prof. Dr. Dr. med. habil. W.-B. Schill) der Justus-Liebig-Universität.

Mein besonderer Dank gilt dort Dr. J. B. Kupfer und Dr. V. Niemeier, ohne deren Unterstützung und Anregungen diese Arbeit sich nicht hätte verwirklichen lassen.
Inhalte vieler Diskussionen sowie sinnvolle und nützliche Ratschläge prägen das Bild dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Akutlabors der Justus-Liebig-Universität sowie Fr. Christophis im Labor der Dermatologie und Fr. Heinemann im Labor der Klinik am Seltersberg (Leiter: Prof. Dr. Hans-Georg Velcovsky) sowie Fr. Dr. A. Buske-Kirschbaum und deren Mitarbeitern vom Zentrum für Psychobiologie und psychosomatische Forschung der Universität Trier für die Auswertung der Serum- und Speichelproben herzlichen Dank sagen.

Ein weiterer besonderer Dank richtet sich an das Pflegepersonal, insbesondere der Lichtambulanz der Dermatologischen Klinik, die zur Rekrutierung der Patienten einen entscheidenden Beitrag geleistet haben. Weiterhin danke ich Fr. M. Gabriel herzlich für die Rechtschreibprüfung, Korrektur und die Unterstützung bei der Formatierung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch Herrn Prof. Dr. U. Gieler, durch dessen wertvolle Anregungen und weiterführende Kritiken sowohl das Konzept als auch die Interpretation der vorliegenden Arbeit eine entscheidende Prägung erfuhr.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie sowie meiner Freundin einen ganz besonderen Dank für die persönliche Unterstützung und Gespräche, die letztlich auch zur Vollendung dieser Arbeit wesentlich beigetragen haben, aussprechen.