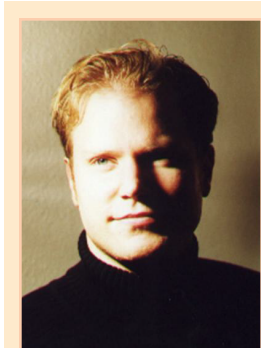


**D**ass Stress einen Einfluss auf die Haarfarbe und das Haarwachstum hat, berichtete Hans Selye schon vor mehr als einem halben Jahrhundert (1). Und auch heute scheint es Ärzten und Laien unzweifelhaft, dass ein klarer Zusammenhang zwischen einer starken emotionalen Belastung und dem spontanen Ergrauen der Haare oder dem Haarverlust besteht. In den 50er und 60er Jahren war



**Arne Kuhlmei**, geboren am 14.12.1975 in Bremen, begann sein Studium der Humanmedizin zunächst an der Medizinischen Universität zu Lübeck, bevor er an die Humboldt-Universität in Berlin wechselte und im Jahr 2003 seine Teilapprobation erhielt. Nachdem er sich im Rahmen seiner Promotionsarbeit mit den Wechselwirkungen zwischen Stress und Asthma unter der Leitung von Prof. A. Fischer beschäftigt hat, arbeitet er nun seit Juni 2003 als Forschungs-Arzt-Im-Praktikum in der AG PsychoNeuroImmunologie unter der Leitung von PD Dr. P. Arck an der Humboldt-Universität in Berlin.

dieser Umstand Anlass für viele retrospektive Studien (2-6). Denn obwohl der fleckförmige Haarausfall, die Alopezia areata, und der anderweitig unerklärbare Haarausfall, das telogene Effluvium, zu den medizinisch gutartigen Erkrankungen zählen, so ist der Haarverlust für viele Menschen ein wichtiges psychosoziales Problem. Trotz der bei Patienten und Klinikern allgemeinen Akzeptanz des Zusammenhangs zwischen Stress und Haarverlust, fehlte aber bis jetzt der überzeugende Nachweis in entsprechenden Stressmodellen, inwiefern ein definierter psychoemotionaler Stressor tatsächlich Haarwachstum hemmen kann. Der Mangel an einem klaren pathophysiologischen Konzept bedingt gegenwärtig auch, dass kein pharmakologischer Eingriff möglich ist, um Stress-induziertem Haarverlust entgegenzuwirken.

Eine Vielzahl von Arbeiten hat gezeigt, dass einerseits unter Stress erhöhte systemische Spiegel von Neuropeptiden, Hormonen und Immunmodulatoren beobachtet werden und andererseits viele dieser Stressmediatoren auch potente Haarwuchsmodulatoren sind. So ist der Haarfollikel eines der am dichtesten und komplexesten innervierten peripheren Gewebe des

Säugetierorganismus (7). Insbesondere sensorische Nervenfasern in der Haut

besitzen die Fähigkeit, Neuropeptide wie SP, Vasoactives Intestinales



**Petra Arck** studierte Humanmedizin an der Eberhard-Karls Universität in Tübingen. Sie promovierte an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im Bereich Reproduktionsimmunologie unter der Leitung von Prof. Dr. H.-R. Tinneberg. Anschließend absolvierte sie einen zweijährigen Forschungsaufenthalt im Bereich Reproduktionsimmunologie an der McMaster University Hamilton in Kanada, unter der Supervision von Prof. Dr. D.A. Clark, bevor sie an das Amgen Institut, affiliert mit der University of Toronto wechselte und dort unter der Leitung von Prof. Dr. T.W. Mak molekularbiologischen Schilff erhielt. Seit 1998 leitet sie eine Arbeitsgruppe im Biomedizinischen

Forschungszentrum der Charité, die sich schwerpunktmässig mit dem Einfluss von Stress auf das Immunsystem und den Verlauf von Krankheiten mit immunologischer Beteiligung beschäftigt ([www.pni-labor.de](http://www.pni-labor.de)). Sie erhielt die *venia legendi* im Jahre 2001 für das Fach Immunologie/experimentelle Psychosomatik.

Polypeptide (VIP) und/oder Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) freizusetzen (8). Dadurch können sich komplexe Signalschleifen zwischen immunkompetenten Zellen der Haut, perifollikulären Mastzellen, Blutgefäßen, Nervenfasern und dem Haarfollikel ausbilden, die während des Ablaufs der einzelnen Haarzyklusphasen jeweils dramatischen Veränderungen unterliegen (9).

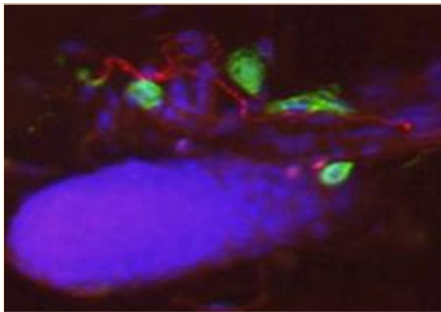
Zum Nachweis dieser neuroimmunologischen Signalschleifen im Zusammenhang mit Untersuchungen zum Haarausfall etablierten wir ein Tiermodell. Wir setzten Mäuse einem klar definierten experimentellen Stressor (Lärmquelle, 70dB, 400 Hertz) aus (10), was zu einem signifikanten Anstieg der

Apoptose der Keratinozyten, einer Abnahme der Keratinozytenproliferation und vermehrter Einwanderung inflammatorischer Zellen (Mastzellen, Makrophagen) bei Haarfollikeln in der Ruhephase (Telogen) und Wachstumsphase/Übergangsphase (Anagen/Katagen) führte. Daraufhin postulierten wir die Existenz einer Gehirn-Haarfollikel-Achse (brain-hair follicle axis: BHA) (11). Diese Ergebnisse werden mittlerweile durch die Beobachtungen von Aoki und Kollegen unterstützt, die mittels eines anderen Stressors (Elektroschock) die telogene Phase im Haarzyklus der Maus verlängerten und eine Verschiebung des Zyklus des Haarfollikels in die

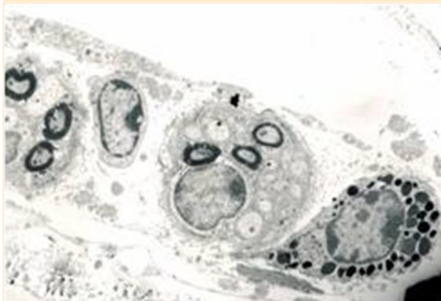
Ruhephase bewirkten (12).

### **Das Neuropeptid SP als Immunmodulator**

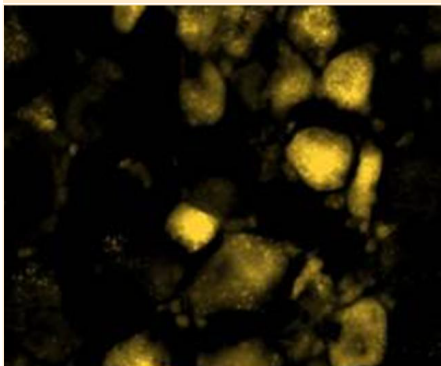
Unsere Pilotstudie brachte uns auf die Idee, dass das Neuropeptid SP ein Vermittler in der BHA ist, weil die antiproliferative, inflammatorischen und pro-apoptotischen Wirkungen in der Tat von SP reproduziert werden konnten (11,13). Nachdem von Euler und Gaddum (14) SP vor mehr als 70 Jahren zum ersten mal beschrieben hatten, gibt es viele neue Erkenntnisse, die nahelegen, dass dieses Undecapeptid wirklich als der Prototyp Stress-assoziiierter Neuropeptide betrachtet werden muss (15-19). Dieses Konzept wird von zwei Studien unterstützt, in



**Abbildung A:** Nervenfasern in der direkten Umgebung von Mastzellen.



**Abbildung B:** Elektronenmikroskopischer Nachweis einer Nervenfasers (Bildmitte) und eines Mastzellkontaktes (Bild rechts) in der Haut Stress-exponierter Mäuse.



**Abbildung C:** Retrograd markierte Neurone eines Spinalganglions.



**Abbildung D:** Der gleiche Ausschnitt wie in C mit Darstellung SP-positiver Neurone.

denen die Funktion von SP oder seiner Rezeptoren genetisch unterbrochen wurde, und solche Mäuse eine deutlich reduzierte Antwort auf Schmerzreize zeigten (20). Im Einklang mit bestimmten pharmakologischen Eigenschaften der Neurokinine (NKs), die

zusammen mit SP die Familie der Neuropeptide bilden, sind drei Rezeptoren für SP geklont worden: der NK1-Rezeptor, dessen bevorzugter hoch affiner Ligand SP ist, der NK2- und der NK3-Rezeptor (21-24). Unsere Studie zielte darauf ab, die Wirkung von Stress bzw. SP auf den Immunstatus der Haut zu untersuchen. Wir verwendeten in der Haarforschung etablierte Mausstämmen, C57BL/6 Mäuse und CBA/J Mäuse, bei denen bereits eine besonders hohe Stressanfälligkeit gezeigt werden konnte (10, 17). Nun untersuchten wir, ob ein Ultraschall-Stressor

1.) zu einem Anstieg der Apoptoserate in der Haut führt,  
2.) die Anzahl, den perifollikulären Standort und/oder Aktivierungsstatus von Makrophagen und Mastzellen in muriner Haut verändert und die Substanz P und Nervenfasers Dichte verändert wird.

3.) diese Reaktionen durch Applikation des hoch selektiven NK1-Rezeptorantagonisten (NK1-RAs) RP 67580 aufgehoben werden können,  
4.) Weiterhin untersuchten wir, ob sich durch die Applikation von SP die immunologischen, pro-apoptotischen und antiproliferativen Stress-Effekte der Haut reproduzieren lassen.

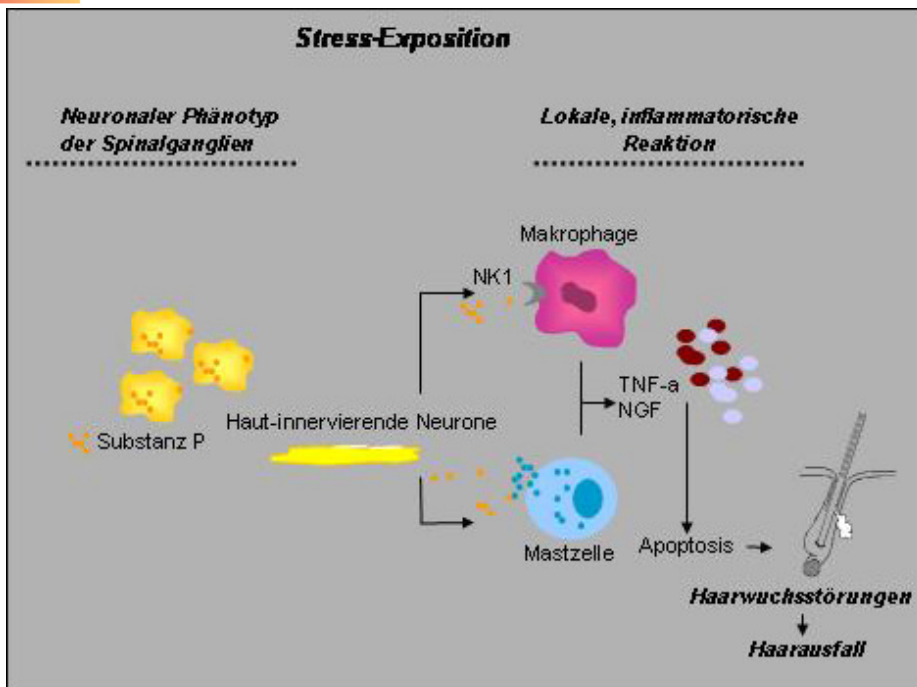
Als physiologischen Read-Out Parameter bestimmten wir das Haarzyklusstadium, da eine vorzeitige Beendigung der Wachstumsphase (Anagen) Haarausfall während der Ruhephase (Telogen) nach sich zieht (10,25). Wir beobachteten 1.), dass Stressexposition zu einem deutlich gesteigerten Anteil von Haarfollikeln mit Zeichen der Apoptose (TUNEL+ Zellen) im Haarbalg der Versuchstiere führte. Weil dieser Teil des Haarfollikels die entscheidende Population epithelialer Stammzellen beherbergt, ist der Stress-induzierte Anstieg von TUNEL+ Zellen in dieser empfindlichen Region von besonderer Wichtigkeit. 2.) In der Haut der gestressten Tiere konnten wir auffällige perifollikuläre MHC Klasse II+ Zellansammlungen beobachten, die in erster Linie aktivierte Makrophagen darstellen, und mit einem beträchtlich höheren Risiko für eine Haarfollikeldegeneration assoziiert sind (26). Die in der neuroimmunologischen Verbindung

des Stresses zu entzündlichen Prozessen eine entscheidende Rolle spielenden Mastzellen (27-29), zeigten sich ebenfalls signifikant vermehrt. Aktivierte, das heißt degranulierte Mastzellen, waren in der Dermis und in der Subkutis von gestressten Mäusen zu sehen.

Um den klaren Beweis anzutreten, dass eine Stressexposition das Dichte- und Expressionsmuster von Neuropeptiden in der Haut beeinflusst, demonstrierten wir, dass Stress eine signifikante Zunahme von SP positiven Nervenfasern in der Dermis verursacht. Vor allem in der direkten Umgebung (< 2 µm) von Mastzellen in Dermis und Subcutis von gestressten Mäusen konnten wir SP positive Nervenfasern beobachten (Abbildung A und B). 3.) Um festzustellen, ob die Wirkungen von Stress auf die inflammatorische Reaktion und intrafollikuläre Apoptose durch eine systemischer Injektion des Neuropeptids SP nachgeahmt werden kann, erhielten nicht gestresste Versuchstiere eine einmalige intraperitoneale Injektion von rekombinantem SP. So gelang uns der Nachweis, dass durch die Gabe von SP die inflammatorischen, pro-apoptotischen und antiproliferativen Wirkungen von Stress auf den Haarfollikel imitiert werden können. 4.) Die Injektion des hoch spezifischen NK1-RA regulierte dahingegen die Wirkungen von Stress auf die intrafollikuläre Apoptose im Haarbalg deutlich herunter. Auch der Effekt der Stressexposition auf die Anzahl der MHC II+ Zellansammlungen konnte von NK1-RAs aufgehoben werden.

So lässt sich also feststellen, dass Stress nicht nur den sich im Telogen befindlichen Haarfollikel beeinflusst, sondern auch das Wachstum des Haarfollikels in der anagenen Phase des Haarzyklus hemmend beeinflusst, was als zwingende Voraussetzung angesehen werden muß, eine Verschiebung des Haarzyklus zum Katagen herbeiführen zu können, wie sie bei der Alopecia areata des Mannes auftritt (10,25).

Von diesen Daten ausgehend können wir schlussfolgern, dass ein psychoemotionaler Stressor



**Abbildung E:** Hypothetisches Szenario zur Darstellung inflammatorischer Reaktionen um den Haarfollikel nach Stress-Exposition.

● **LITERATUR**

1. Selye H Medical Publishers 1950
2. Whitlock FA: Major Problems in Dermatology 1976
3. York J et al. Psychol Rep 1044, 1046, 1998
4. MacAlpine I Br J Dermatol 117, 131, 1992
5. Van der Steen P et al. Acta Dermatol Venereol 279, 228, 1992
6. Russiello F et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 234, 239, 1995
7. Ansel JC et al. J Invest Dermatol Symp Proc 23, 26, 1997
8. Lotti T et al. Int J Dermatol 673, 675, 1999
9. Botchkarev VA et al. J Comp Neurol, 379, 395, 1997
10. Clark DA et al. Am J Reprod Immunol 141, 147, 1993
11. Arck PC et al. FASEB J 2536, 2538, 2001
12. Aoki E et al. Exp Dermatol 371, 377, 2003
13. Arck PC et al. Am J Pathol 803, 814, 2003
14. von Euler US et al. J Physiol 74, 87, 1931
15. Paus R et al. Lab Invest 134, 140, 1994
16. Peters EM et al. J Invest Dermatol 236, 245, 2001
17. Arck PC et al. Biol Reprod 814, 819, 1995
18. Zhu GF et al. J Neurosci 3745, 3752, 1996
19. Vaupel R et al. Endocrinology 2140, 2145, 1998
20. Cao YQ et al. Nature 390, 394, 1998
21. Teichberg VI et al. Regul Pept 327, 333, 1981
22. Lee CM et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 281, 287, 1982
23. Buck SH et al. Trends Pharmacol Sci 65, 68, 1986
24. Nakanishi S Annu Rev Neurosci 123, 136, 1991
25. Paus R et al. N Engl J Med 491, 497, 1999
26. Eichmüller S et al. J Histochem Cytochem 361, 370, 1998
27. Bienenstock J et al. Monogr Allergy 134, 143, 1988
28. Williams RH et al. Chem Immunol 208, 251, 1995
29. Theoharides TC et al. Endocrinology 403, 413, 1998
30. Cotsarelis G et al. Cell 201, 209, 1989

tatsächlich die normale Dauer des Haarzyklus an Mäusen verkürzt, Apoptose hochreguliert und entzündliche Veränderungen in und um den Haarfollikel hervorruft. Somit ist es uns gelungen, den ersten in der Literatur verfügbaren experimentellen Beweis zu liefern, dass psychoemotionale Beanspruchung wirklich die Aktivität des Haarfollikels und ihre immune Umgebung negativ beeinflusst. Das gibt uns die Gewissheit, dass Stress-induzierter Haarverlust eine inflammatorische Reaktion und somit eine klinische Realität ist, die behandelt werden kann und sollte.

● **Ausblick**

Ein wichtiger Fokus der Forschung über Stress-induzierte Haarwachstumsstörungen wird die Identifikation stressvulnerabler Bereiche des Haarfollikels sein. Ein solcher Bereich könnte der Sitz von Stammzellnestern innerhalb der Haut sein, weil Stammzellen für die Homöostase von sich regenerierenden Geweben wichtig sind und ihre Manipulation weitreichende Konsequenzen hat (30). Haarfollikelstammzellen von Nagetieren wurden im Haarbalg lokalisiert, während der Standort von menschlichen Haarfollikelstammzellen weniger klar ist und ihre Charakterisierung durch einen Mangel an zellulären Markern für den Haarbalg behindert wurde. Um auszuschließen, dass ein Stress-induzierter Angriff auf Haarfollikelstammzellen nur mit einer

reversiblen Haarwachstumsstörung verbunden ist, werden Langzeitstudien benötigt. Von unseren gegenwärtigen Daten ausgehend, können wir nicht unterscheiden, ob es sich bei den apoptotischen Zellen im Haarbalg wirklich um Stammzellen handelt, oder nur vorübergehend sich vermehrende Zellen sind. Lassen sich die am Tiermodell gemachten Beobachtungen auf den Menschen übertragen, könnten die Daten, zusammen mit den an Bedeutung gewinnenden NK1-Rezeptor-Antagonisten als viel versprechende Antidepressiva, in doppelter Hinsicht eine wichtige Rolle spielen, denn es gäbe dann die Möglichkeit einer Behandlung von Stress-induziertem Haarverlust und der damit verbunden auftretenden depressiven Stimmung. Um den Regelkreis von SP genauer zu untersuchen, werden wir in einem nächsten Schritt SP in den Neuronen der Spinalganglien von Mäusen untersuchen, da SP in den Spinalganglien synthetisiert wird um von dort zu peripheren und zentralen Nervenendigungen zu gelangen. Erste Ergebnisse an mittels retrograder Tracing-Technik identifizierter hautinnervierender Neurone in den Spinalganglien lassen erkennen, dass es auch in den Spinalganglien zu einer Hochregulation von SP positiven Neuronen unter Stressexposition kommt (Abbildung C/D). Diese Zusammenhänge sind als hypothetisches Szenario in Abb. E dargestellt.