

# Stres a atopowe zapalenie skóry

Jenna Arndt, MD, Nananamibia Smith, MD, Francisco Tausk, MD

**A**topowe zapalenie skóry (AZS) jest złożoną chorobą, zazwyczaj związaną ze współdziałaniem czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych. Ostatnie badania sugerują, że w jej rozwoju ważną rolę odgrywają czynniki psychoneuroimmunologiczne oraz stres emocjonalny. Obserwacje dotyczące wywołania zaostrzeń atopowego zapalenia skóry przez czynniki wewnętrzne (zakażenia bakteryjne) oraz zewnętrzne (psychologiczne) są wyjaśnione przez badania wykazujące, że stres upośledza czynność bariery skórnej i sprzyja zmianie układu immunologicznego w kierunku przewagi limfocytów Th2/odpowiedzi alergicznej. Ponadto wydaje się, że u chorych na atopowe zapalenie skóry występuje wrodzone zaburzenie czynności podwzgórza, które upośledza prawidłową czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Neuropeptydy uwolnione w skórze mogą również pośredniczyć w zapaleniu neurogenym, w tym degranulacji komórek tucznych. Atopowe zapalenie skóry powoduje znaczny stres i upośledza jakość życia chorych i ich rodzin. Ostatnio okazało się, że działania psychologiczne i zmniejszające stres poprawiły samopoczucie pacjentów i istotnie objawy skórne.

Adres do korespondencji:  
Francisco Tausk, MD  
Department  
of Dermatology,  
University of Rochester  
School of Medicine  
and Dentistry,  
601 Elmwood Avenue,  
Box 697,  
Rochester NY 14642,  
Stany Zjednoczone  
E-mail: Francisco\_tausk@  
urmc.rochester.edu

Current Allergy  
and Asthma Reports  
2008, 8: 312-317

Dermatologia po Dyplomie  
2010;1(1):9-16

## Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, związaną z nadwrażliwością skóry na środowiskowe czynniki wywołujące. Często jest pierwszym krokiem marszu atopowego skutkującego astmą i alergicznym nieżytem nosa.<sup>1</sup> Klinicznie AZS charakteryzuje się wypryskowymi, słabo odgraniczonymi, rumieniowymi plamami z towarzyszącym świądem, z predylekcją zmian do okolic zgięć stawowych. Typowo AZS występuje w okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa, u 85% chorych dzieci objawy występują przed ukończeniem 5 r.ż.<sup>2</sup> Częstość występowania wśród amerykańskich dzieci w wieku szkolnym, oceniana na 17%, wskazuje, że atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą przewlekłą wieku dziecięcego i jego rozpowszechnienie wzrasta.<sup>3</sup>

Przyczyna atopowego zapalenia skóry jest słabo poznana, ale uważa się, że choroba jest wynikiem złożonych interakcji predyspozycji genetycznych, środowiska, zmienionych czynności układu immunologicznego i wpływów psychologicznych. Nowe spojrzenie na etiologię choroby wnoszą mutacje filagryny i receptora Toll-like 2 (TLR2). Filagryna zlokalizowana jest w zrogowaciałej otoczce komórek naskórka i ważna w utrzymaniu czynności bariery naskórkowej. Receptor TLR2 jest związany ze zdolnością wrodzonego układu immunologicznego do rozpoznawania i powiadamiania o patogenach zewnętrznych. Nowymi kandydatami genowymi i chromosomowymi są: chromosom 1q21 (zawiera gen kodujący filagrynę), inhibitor proteazy serynowej typu Kazal 5 (Kazal-type 5, SPINK5, inhibitor proteazy), przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 6 (STAT6, czynnik transkrypcyjny ważny w przekazywaniu sygnałów IL-4 i IL-13), chemokina RANTES ważna dla rekrutacji i pobudzenia eozynofili (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted) oraz receptory dla IL-4 i IL-13.<sup>4</sup>

Atopowe zapalenie skóry może głęboko wpływać na wiele aspektów życia dziecka. Badania mierzące jakość życia wykazały, że dzieci chorujące na AZS odczuwają większe upośledzenie w porównaniu z dziećmi cierpiącymi na inne choroby przewlekłe (np. cukrzycę, mukowiscydozę).<sup>5</sup> Życie z przewlekłą chorobą skóry może być stresujące zarówno dla chorego, jak i jego

opiekuna. Z drugiej strony, stres może wpływać na atopowe zapalenie skóry na drodze różnych mechanizmów. Stres psychologiczny wpływa na układ neuroendokryny i odpornościowy, a także zmienia czynność bariery skórnej. Te obserwacje tworzą podstawę modelu psychologicznego, w którym stres psychologiczny ma wieloczynnikowy wpływ na AZS a choroba wpływa na pacjenta. Model psychobiologiczny utworzono na podstawie wyników badań innych chorób przewlekłych skóry.<sup>6</sup> Stres może mieć istotne znaczenie w patogenezie i przebiegu zmian skórnych w AZS. Zjawisko to jest trudne do zbadania, biorąc pod uwagę początek choroby w dzieciństwie i tendencję do nawrotów. W jednym z badań sugerowano, że do 70% chorych na atopowe zapalenie skóry doświadczyło stresu emocjonalnego przed wystąpieniem choroby.<sup>7</sup> Oddziaływanie codziennych czynników wywołujących stres zostało wykazane w badaniach, w których chorzy prowadzili dziennik wydarzeń, umożliwiający porównanie z ciężkością zmian typowych dla atopowego zapalenia skóry.<sup>8</sup>

W artykule omówiono, jak stres wpływa na atopowe zapalenie skóry, jak AZS prowadzi do stresu oraz dostarczono dowodów na zmniejszanie objawów choroby przez działania redukujące stres. Dla celów praktycznych unikano podziału na fazę ostrą i przewlekłą choroby.

## Jak stres wpływa na AZS?

W kilku badaniach wykazano związek między czynnikami stresogennymi a zarówno pogorszeniem, jak i początkiem zaostrzeń AZS. Czynniki, które mogą się do tego przyczyniać są przesunięcie w kierunku fenotypu limfocytów Th2 (ryc. 1), upośledzona odpowiedź osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na stres, zmiany w cytokinach, wpływ na komórki tuczne i neuropeptydy oraz dysfunkcja bariery naskórkowej.

### SIEĆ NEUROIMMUNOLOGICZNA

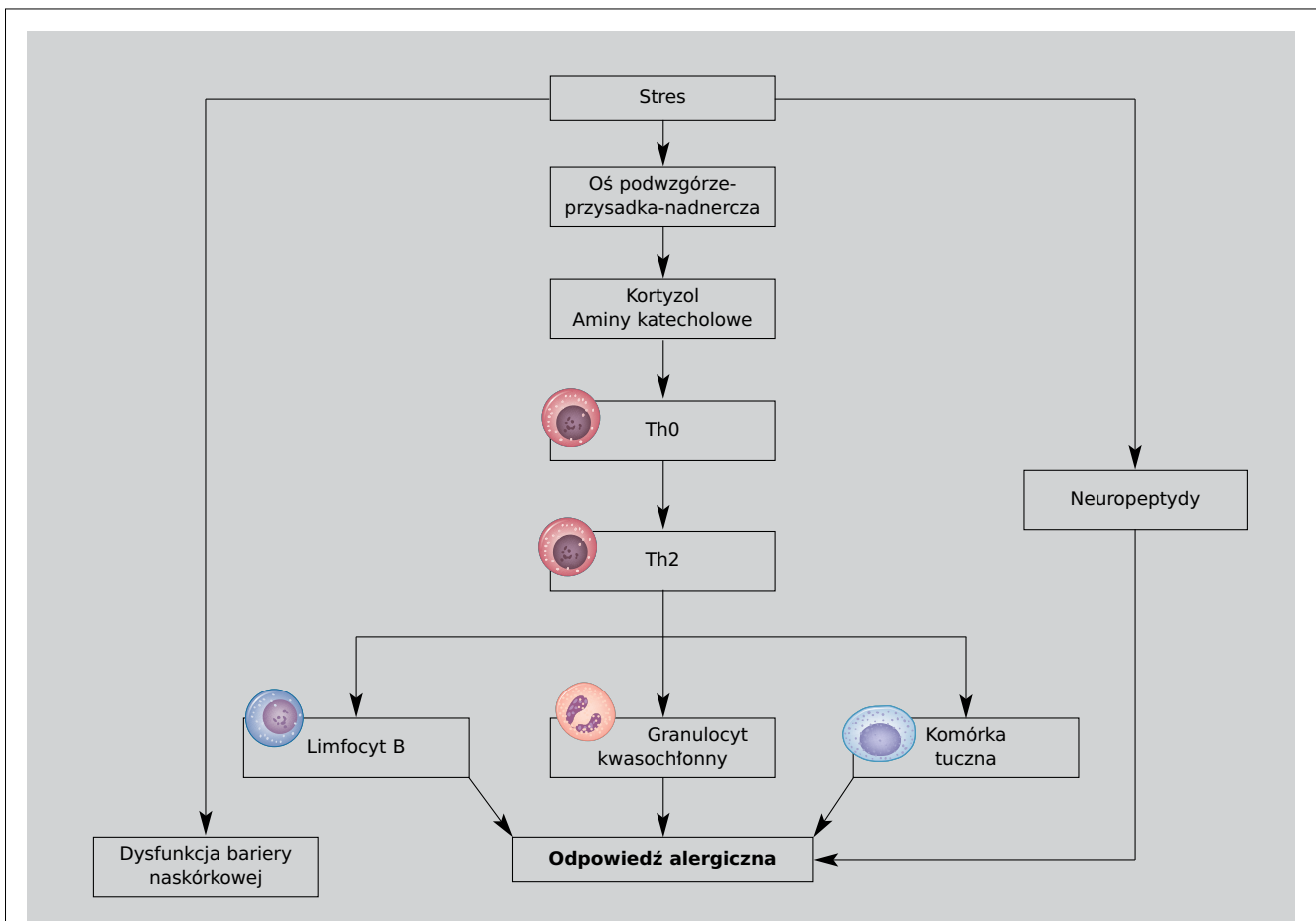
Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się dysregulacją immunologiczną z nadmierną odpowiedzią immunologiczną na nieswoiste bodźce (np. nieszkodliwe alergenów środowiskowe).<sup>1</sup> Dysregulacja wydaje się rozpoczynać w obrębie skóry niezmiętej, w której liczba komórek Th2 jest zwiększona w porównaniu ze skórą zdrowych osób z grupy kontrolnej.<sup>9</sup> W chorobach związanych z atopią komórki Th2 pobudzają limfocyty B do wytwarzania immunoglobulin (Ig) (np. IgE). Ostre zmiany w przebiegu AZS zawierają zwiększoną liczbę swoistych alergenów limfocytów T pamięci oraz zwiększoną liczbę komórek zapalnych wykazujących ekspresję IL-4, IL-5 i IL-13.<sup>10</sup> Cytokiny powodują rekrutację i pobudzenie komórek tucznych, granulocytów kwasochłonnych, limfocytów B, które nasilają wytwarzanie IgE. W osoczu chorych na atopię stwierdza się zwiększoną liczbę granu-

locytów kwasochłonnych, co sugeruje dysregulację układu immunologicznego.<sup>11</sup>

Odpowiedź immunologiczna przesunięta w kierunku limfocytów Th2 wydaje się ulegać polaryzacji we wczesnym dzieciństwie i może na nią wpływać stres.<sup>12</sup> Spekulowano, że wczesne wydarzenia stresowe (np. wysoki poziom stresu u opiekuna) mogą powodować uwolnienie hormonów stresu, przestawiając układ immunologiczny w kierunku dominacji limfocytów Th2.<sup>13</sup> Buske-Kirschbaum i wsp.<sup>14</sup> zaobserwowali zwiększoną liczbę granulocytów kwasochłonnych oraz zwiększoną ekspresję IgE w odpowiedzi na stres u chorych na AZS. Stres wydaje się oddziaływać na czynność limfocytów T przez kilka mechanizmów. U chorych z dużym podstawowym stężeniem IgE ekspozycyjni na stres stwierdzono zwiększoną liczbę limfocytów T wykazujących ekspresję cytokin wytwarzanych przez Th2.<sup>15</sup> Hormony stresowe wydają się cechować preferencyjnym działaniem immunosupresyjnym (ryc. 1) na czynność limfocytów T pomocniczych typu 1 bardziej niż na komórki Th2, przerywając odpowiedź immunologiczną w kierunku fenotypu Th2.<sup>16</sup> Ponadto badanie związku między lękiem a odpowiedzią immunologiczną z przewagą Th2 wykazało, że u chorych na AZS wysoki poziom lęku lub podstawowego ogólnego niepokoju dodatkowo koreluje ze stężeniem IgE w osoczu i odwrotnie proporcjonalnie ze stosunkiem Th1 do Th2.<sup>17</sup>

Zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy układ nerwowy wpływają na czynność układu immunologicznego za pośrednictwem kilku różnych grup mediatorów znajdujących się w skórze. Te mediatory – neuropeptydy, neurohormony i neurotropiny – są przekaźnikami w dwukierunkowej komunikacji między układem nerwowym a odpornościowym. Czuciowe włókna aferentne typu C i A przewodzą takie bodźce, jak ból i świąd do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Włókna te są zdolne do uwalniania neuropeptydów, które wpływają na czynność układu immunologicznego.<sup>18</sup> Kluczowym miejscem interakcji między układem nerwowym a immunologicznym jest połączenie włókna nerwowego z komórką tuczną. Komórki tuczne mogą ulegać degranulacji pod wpływem stresu lub różnych mediatorów (np. substancji P [SP], peptydu związanego z genem dla kalcytoniny [calcitonin gene-related peptide, CGRP] uwalnianej z okolic zakończeń nerwowych).<sup>19</sup> Pobudzone komórki tuczne wydzielają peptydy prozapalne (np. histaminę – główny mediator świądu w skórze). Liczba połączeń komórki tucznej z zakończeniem nerwowym jest u chorych na AZS zwiększona zarówno w skórze zajętej, jak i wolnej od zmian oraz we włóknach wydzielających SP i CGRP.<sup>16</sup> To może tłumaczyć mechanizm zapalenia neurogennego w AZS.

Ostatnio Pavlovic i wsp.<sup>20</sup> wykazali, że pogorszenie AZS pod wpływem stresu jest prowadzącym do zapale-



**Rycina 1. Wpływ stresu na atopowe zapalenie skóry (AZS).**

Kiedy mózg rozpoznaje zewnętrzny bodziec, hormon uwalniający kortykotropinę wydzielany jest przez podwzgórze i transportowany przez krążenie wrotne do przysadki, gdzie indukuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego z przedniego płata przysadki do krążenia systemowego. Jednoczesne pobudzenie współczulnego układu nerwowego prowadzi do wydzielania glikokortykoidów, amin katecholowych i neuropeptydów. Aminy katecholowe i kortyzol mają potencjalny wpływ na układ immunologiczny. Pośredniczą w różnicowaniu naiwnych limfocytów T pomocniczych (Th) do fenotypu Th2 z redukcją odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem limfocytów Th1. To przechyla równowagę w kierunku odpowiedzi humoralnej przez zwiększenie wytwarzania interleukin IL-4, IL-5 i IL-13, które pobudzają limfocyty B, komórki tuczne i granulocyty kwasochłonne, zwiększając alergiczną odpowiedź zapalną i nasilając choroby o podłożu Th2, w które zaangażowane są te szlaki. Ponadto, neuropeptydy skórne (np. substancja P, CRH) pobudzają komórki tuczne i mogą pośredniczyć w pogorszeniu AZS. Innym znanym skutkiem stresu jest naruszenie funkcji bariery naskórkowej, prowadzące do zwiększonej liczby zakażeń i potencjalnie zwiększonej penetracji alergenów przez skórę.

nia neurogennego procesem zależnym od substancji P. W modelu mysim stres akustyczny był związany ze wzrostem liczby włókien nerwowych zawierających SP. Czynniki powodujące pogorszenie AZS (np. nacieki eozynofilowe, pogrubienie naskórka) były zwiększone o 30% i wiązały się z zapaleniem neurogennym (np. ziarna zawierające neuropeptydy w śródmiąższu, degranulacja komórek tucznych). Te obserwacje poczyniono u myszy pozbawionych receptora dla SP.<sup>20••</sup>

#### **OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA**

Wykazano, że przewlekły stres prowadzi do osłabionej odpowiedzi osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co

może wynikać ze zmniejszenia ekspresji receptora glikokortykoidowego lub osłabienia jego czynności.<sup>21</sup> Upośledzoną odpowiedź na stres stwierdzono również u ludzi i wydaje się, że jest ona programowana przez wczesne wydarzenia stresowe. U niemowląt matek narażonych na stres w okresie płodowym zwiększona jest odpowiedź kortyzolu na stres i zmieniony stosunek Th1/Th2.<sup>22</sup> Wczesny stres wydaje się prowadzić do utrwalonej sensytyzacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, która zwiększa podatność na stres w późniejszym życiu.<sup>23</sup> Taką odpowiedź obserwuje się u chorych na AZS. Wzmocniona odpowiedź osi podwzgórze-przysadka-nadnercza na bodziec w postaci pobrania

krwi z pięty obserwowano u niemowląt ze zwiększonym stężeniem IgE we krwi pępowinowej lub atopią w wywiadzie rodzinnym.<sup>24</sup> Ponadto dzieci w wieku 9-14 lat poddawane stresowi związanemu z wystąpieniem publicznym wykazywały osłabioną odpowiedź w porównaniu z dobraną pod względem wieku grupą kontrolną.<sup>25</sup> Ta wcześniej zwiększona odpowiedź na stres ma hipotetycznie powodować obniżenie odpowiedzi ze strony osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi układu immunologicznego oraz podatności na stan zapalny.<sup>26</sup>

Możliwym łącznikiem między wczesnym stresem a późniejszą chorobą jest hormon uwalniający kortykotropinę (CRH). Neurony zawierające CRH są wykrywane w obszarach mózgu odpowiedzialnych za emocje (podwzgórze, ciało migdałowate). Wstrzyknięcie CRH do OUN zwierząt doświadczalnych wywołuje zachowanie odpowiadające lękowi i depresji. Ponadto zwiększone mRNA dla CRH było pośmiertnie wykrywane w podwzgórzu chorych na depresję.<sup>27</sup> Zatem, można podejrzewać, że zwiększona aktywność osi CRH w mózgu jest przetrwałą konsekwencją wczesnego stresu.

Komórki naskórka budujące mieszki włosowe wytwarzają CRH, który powoduje miejscową aktywację komórek tucznych i ich degranulację. Oprócz CRH, komórki skóry wytwarzają proopiomelanokortynę i jej produkty: hormon stymulujący melanocyty  $\alpha$ , hormon adrenokortykotropowy i  $\beta$ -endorfinę. W skórze wytwarzane są więc te same białka, które pośredniczą w osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, odzwierciedlając zjawiska zachodzące w OUN, z dodatkowymi potencjalnymi składnikami enzymatycznymi niezbędnymi do wydzielania miejscowych kortykosteroidów. Niektóre peptydy proopiomelanokortynowe mają potencjalne działanie supresyjne na odpowiedź komórkową skóry. Na przykład, hormon stymulujący melanocyty  $\alpha$  hamuje IL-1, IL-2, IL-6, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ , klasę I głównego układu zgodności i cząsteczki adhezyjne, ale zwiększa wydzielanie IL-10. Aplikacja na skórę i wstrzyknięcie tego peptydu do mózgu hamuje skórną nadwrażliwość typu opóźnionego.<sup>28,29,30,31</sup>

#### DYSFUNKCJA BARIERY NASKÓRKOWEJ

Aktualne wyniki badań sugerują pierwotne zaburzenie naskórka jako ważne zdarzenie inicjujące AZS. U chorych na AZS dowodem uszkodzenia bariery jest zmienione wydzielanie potu, zwiększona podatność na zakażenia grzybicze i wirusowe skóry oraz zwiększona przeznaskórkowa utrata wody w prawidłowej skórze.<sup>19,32</sup> Badano wpływ stresu na czynność bariery skórnej. Stres wpływa ujemnie na homeostazę bariery przepuszczalnej – równowagę między wytwarzaniem a złuszczeniem kerneocytów.<sup>33</sup> Stres ujemnie wpływa również na integralność i przyleganie warstwy rogowej, co może być spowo-

dowane zwiększonym stężeniem kortykosteroidów wywołane stresem.<sup>34</sup> Badanie przeprowadzone wśród studentów wykazało, że regeneracja bariery naskórkowej (po zerwaniu taśmy) była lepsza u studentów niezestresowanych, a gorsza w czasie sesji egzaminacyjnej (pomiar w 2 kwestionariuszach o potwierdzonej przydatności).

## Jak AZS wpływa na poziom stresu i samopoczucie?

### WPLYW AZS NA CHOROGE, RODZINĘ I ŻYCIE RODZINNE

Atopowe zapalenie skóry związane jest z zaburzoną relacją rodzic-dziecko, gorszą opieką matki, odrzuceniem przez matkę i zaniedbywaniem.<sup>36</sup> Zgodnie z teorią związków z obiektem, na etapie wczesnego rozwoju dziecka skóra jest podstawą jego percepcji środowiska, a niemowlę jest zależne od matki w interpretacji wrażeń czuciowych.<sup>37</sup> Wczesny rozwój osobowości zależy od pozytywnych i negatywnych doświadczeń sensorycznych. Obecność AZS wpływa na tę krytyczną równowagę, ponieważ zniekształcona percepcja powierzchni skóry może powodować, że nawet takie bodźce, jak pieszcoty mogą być odczuwane jako przykre. Prowadzi to do odbierania własnej osoby jako złej lub słabej, sprzyjając takim cechom osobowości, jak zależność i niepewność. Późniejszy rozwój dziecka jest również zaburzony, kiedy pierwsze kroki stawiane w kierunku niezależności (np. nocowanie u przyjaciół, imprezy) są utrudnione przez AZS. Przeniesienie obowiązku codziennej pielęgnacji z rodziców na dzieci jest czasem utrudnione przez często skomplikowane leczenie. Czynniki te utrudniają uzyskanie niezależności przez dziecko chorujące na AZS i pogarszają upośledzoną relację rodzic-dziecko.

Napięta relacja rodzic-dziecko jest nie tylko czynnikiem wywołującym zwiększony lęk i niepokój matki. Dla rodzica dziecka chorego na AZS wychowanie, które samo w sobie jest zadaniem trudnym, staje się jeszcze większym wyzwaniem przez konieczność pielęgnacji skóry, zaburzenia snu i rozdrażnienie dziecka. Badanie z wykorzystaniem kwestionariusza DFI (Dermatitis Family Impact) wykazało, że w wielu obszarach życia rodzinne jest zaburzone przez opiekę nad dzieckiem chorym na AZS. Do obszarów szczególnie ważnych zaliczono aspekty praktycznej opieki, takie jak dodatkowe sprzątanie domu w celu uniknięcia potencjalnych alergenów i czynników drażniących, dodatkowe pranie ubrań spowodowane wysiękami, krwawieniami lub tłustymi maściami. Wysoko punktowane są presja psychologiczna wywierana na rodzicach – włączając poczucie winy, wyczerpanie i frustrację – oraz zaburzenia snu. Inni członkowie rodziny cierpią z powodu ograniczeń życia

codziennego (np. specjalnej diety, niemożności posiadania zwierząt domowych w związku z ekspozycją na alergeny).<sup>38</sup> Zaburzenia snu u rodziców i osób chorujących na AZS spowodowane nocnym świądem nasilają inne problemy. Jedno z badań wykazało zaburzenia snu w jakimś momencie u nawet 60% dzieci chorych na AZS.<sup>39</sup> Moore i wsp.<sup>40</sup> wykazali bezpośredni związek między ciężkością zaburzeń snu a wskaźnikami lęku i depresji u matki i wskaźnikami lęku u ojca.

### **JAKOŚĆ ŻYCIA**

W piśmiennictwie dobrze udokumentowane jest obniżenie jakości życia u chorych na AZS.<sup>41</sup> Stworzono kilka kwestionariuszy do oceny tego zjawiska z możliwością wykorzystania w praktyce klinicznej do oceny odpowiedzi na leczenie. Zawierają one swoiste dla skóry pomiary, takie jak Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) dla dzieci w wieku 4-16 lat i swoiste dla choroby kwestionariusze, takie jak Infant's Dermatitis Quality of Life Index (CDLQI), odpowiedni dla dzieci do 4 roku życia.<sup>42</sup> Kwestionariusz DFI powstał w celu oceny wpływu AZS na jakość życia rodzinnego. Podobnie do łuszczycy i świerzbu, AZS ma wysokie wskaźniki w CDLQI, wskazując na większe upośledzenie jakości życia w przypadku chorób skóry. Inne badanie wykazało, że AZS charakteryzuje się największym obciążeniem jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia spośród wszystkich przewlekłych chorób dziecięcych.<sup>43</sup> Pojedyncze pytania, które były najwyżej punktowane w CDLQI, dotyczyły objawów (świądu), zaburzeń snu i trudności w leczeniu.<sup>44</sup> Przeprowadzone w Szwecji badania wykorzystujące te kwestionariusze wykazały obniżenie jakości życia we wszystkich grupach wiekowych z wyższą punktacją z perspektywy dziecka i rodziców dzieci z młodszych grup wiekowych.<sup>45</sup> Jakość życia rodziców mierzona wskaźnikiem DFI była bardziej upośledzona w przypadku współistnienia innej choroby atopowej (np. astmy). Ta obserwacja nie znalazła odzwierciedlenia w pomiarach jakości życia dziecka.

O obniżeniu jakości życia w AZS decyduje wiele czynników. Zaburzenia snu związane ze świądem prowadzą do zmęczenia w ciągu dnia i rozdrażnienia, prowokując zaburzenia zachowania i napięte relacje rodzic-dziecko. Zmęczenie w szkole zaburza naukę, a ze względu na zaostżenia choroby chorzy mogą często opuszczać zajęcia. Dzieci mogą doświadczać dokuczania i znęcania się w szkole, co negatywnie wpływa na ich samoocenę. Rodzice mogą się winić za chorobę dziecka i spotykają się z częstymi pytaniami dotyczącymi zakaźności choroby. Pacjenci nie mają normalnego dzieciństwa ze względu na takie ograniczenia, jak niemożliwość posiadania zwierzęcia domowego, wyboru miejsca wakacji, pływania czy uprawiania sportu. Specjalne diety, ograniczenie detergentów i produktów gospodarstwa domowego mo-



gą wpływać na życie rodzinne. Produkty hypoalergiczne (nieuczulające) są często droższe niż ich generyczne odpowiedniki, nadwężając finanse rodzin z niskimi dochodami.

## Leczenie AZS przez techniki zmniejszające stres

Ponieważ czynniki związane ze stresem wpływają na AZS, zaproponowano terapię zmniejszającą stres i lęk. Pierwsze prace z zakresu psychodermatologii wysunęły hipotezę, że zmniejszony poziom stresu u chorych na AZS może zapobiegać zmianom patologicznym w układzie immunologicznym i neurohormonalnym. Sugerowane są liczne terapie zmniejszające stres, włączając masaż, techniki relaksacji, hipnozę i akupunkturę. Psychoterapię stosowano w celu rozwiązywania leżących u podstaw problemów emocjonalnych. Mimo wielu danych w piśmiennictwie sugerujących, że zmniejszenie poziomu stresu może poprawiać stan skóry i objawy, brakuje dobrze zaplanowanych badań kontrolowanych analizujących takie leczenie. Poniżej zamieszczono przegląd badań z zastosowaniem leczenia psychologicznego.

### PSYCHOTERAPIA

Pierwsze badania przypadków klinicznych dotyczące psychoterapii wglądowej u dorosłych z opornym na leczenie AZS wykazały ustępowanie zmian skórnych i poprawę stanu psychicznego.<sup>46</sup> Leczenie psychologiczne u chorych na AZS poprawia poziom lęku, odpowiedź na frustrację i wzorce świad-drapanie.<sup>47</sup> Terapia poznawczo-behawioralna była stosowana w celu uzyskania wglądu przez rodziców i chorych w problemy związane z AZS i zmiany wzorców myślenia.<sup>48</sup> W procesie leczniczym terapeuta przedstawia hipotezę na temat leżących u podstaw choroby przekonań, które poprzedzają i utrzymują dysfunkcyjne wzorce myślowe i zachowania mogące występować u chorych na AZS.<sup>49</sup> Na przykład pozytywna rozmowa ze sobą ma zastąpić negatywną, a w celu zmiany wzorca myślowego chorego powinny być przedstawione nowe perspektywy. Należy wdrożyć zmianę zachowań (np. przez zastąpienie drapania mniej szkodliwą czynnością) i powtarzać je dotąd, aż nowa czynność nie stanie się odpowiedzią warunkową. Kiedy zaburzona relacja matka-dziecko odgrywa rolę w zaostreniu objawów u dziecka, stan skóry dziecka może się poprawić po wglądzie matki w jej emocje typu miłość-nienawiść.<sup>45</sup>

W randomizowanym badaniu kontrolnym, Ehlers i wsp.<sup>50</sup> porównywali cztery różne zabiegi u chorych na AZS. Badano program edukacyjny, trening autogenny, terapię poznawczo-behawioralną, połączenie edukacji z terapią poznawczo-behawioralną i porównywano je ze

standardową opieką. Po roku, trening autogenny, terapia poznawczo-behawioralna, połączenie edukacji z terapią poznawczo-behawioralną były lepsze od opieki standardowej i edukacji. Te metody pozwalały na zmniejszenie dawki kortykosteroidów.<sup>50</sup>

### TERAPIA RELAKSACYJNA, BIOFEEDBACK I HIPNOZA

W leczeniu chorób dermatologicznych stosowano różne formy terapii relaksacyjnej – biofeedback, trening autogenny, leczenie masażem i hipnozę. Chociaż ich celem jest zmniejszenie stresu i lęku, badania kontrolowane tych działań w atopowym zapaleniu skóry dają różne wyniki. Biofeedback może być użyteczny w chorobach z komponentą autonomiczną (np. przewaga stymulacji współczulnej w atopowym zapaleniu skóry). Pacjenci są edukowani, jak świadomie zmieniać odpowiedź autonomiczną, w celu ustalenia nowych wzorców zachowań. Podczas treningu ważne jest skierowanie uwagi na aspekty emocjonalne i poznawcze choroby. Biofeedback może być stosowany z elektromiografią w treningu relaksacyjnym, który, jak się uważa, działa przez wpływ na immunoreaktywność w celu pozytywnego oddziaływania na ciężkość objawów.<sup>51</sup> Inne parametry fizjologiczne mogą być modulowane przez biofeedback za pomocą pomiaru galwanicznego oporności skóry, temperatury i elektroencefalografii.<sup>52</sup>

Hipnoza może zwiększać skuteczność biofeedbacku i wspomagać inne metody leczenia (np. trening awersyjny, odczulanie). Hipnoza jest stanem, w którym dana osoba akceptuje sugestie terapeuty, środowiska lub własne, pozwalając wyobraźni na tworzenie nowej rzeczywistości. Spotęgowany cel może promować leczenie przez współdziałanie umysłu i ciała. Mechanizm, w którym hipnoza powoduje poprawę objawów i zmian skórnych w chorobach dermatologicznych nie jest wyjaśniony, podobnie jak w przypadku biofeedbacku, prawdopodobnie angażuje autonomiczny układ nerwowy. Profil Indukcji Hipnozy ułatwia wybór pacjenta do hipnozy, zdolność do poddania się hipnozie jest stała w określonym czasie.<sup>53</sup> Pacjenci mogą być szkoleni w autohipnozie (przez kasety), która może dawać uczucie kontroli nad stosowanym leczeniem i poprawiać parametr koszt-efektywność. Hipnoterapia była skuteczna w innych chorobach dermatologicznych (np. łuszczyca, brodawki).<sup>54,55</sup> Opisy przypadków klinicznych donoszą o poprawie po hipnozie u chorych na AZS, ale brakuje badań kontrolowanych.<sup>56</sup> Badanie niekontrolowane przeprowadzone u 20 dzieci z ciężkim, opornym AZS u 19 z nich wykazało istotną subiektywną i obiektywną poprawę po hipnozie.<sup>57</sup> Zmniejszenie odczuwania świądu i drapania, poprawa zaburzeń snu oraz nastroju utrzymywała się u większości w ciągu 18-miesięcznej obserwacji.

Trening autogeny jest formą autohipnozy. Przegląd ilościowych badań nad treningiem autogenym wykazuje, że wiąże się on ze średnim rezultatem, jeśli porówna się stan przed i po leczeniu, a wynik porównywalny jest z innymi technikami behawioralnymi (np. biofeedback).<sup>58</sup>

Jako metodę redukcji stresu u dzieci chorych na AZS badano leczenie masażem. W badaniu kontrolowanym, w którym rodzice wykonywali dziecku 20-minutowy masaż codziennie przez miesiąc, poziom lęku zmniejszył się zarówno u rodziców, jak i dzieci, podobnie jak kliniczne wskaźniki ciężkości choroby.<sup>59</sup> Leczenie masażem przeprowadzone przez rodziców jest przedstawiane jako ułatwiające zdrowe relacje rodzic-dziecko i zwiększające akceptację w zakresie stosowania emolientów używanych w czasie masażu.

W dużym, randomizowanym badaniu kontrolowanym dotyczącym edukacji, rodzice dzieci chorych na AZS byli uczeni metod pomocy dzieciom w radzeniu sobie z objawami za pomocą różnych technik psychologicznych i zmniejszających stres. W porównaniu z grupą kontrolną, subiektywna i obiektywna ciężkość choroby była istotnie zmniejszona.<sup>60</sup>

Chida i wsp.<sup>48</sup> przeprowadzili metanalizę badań technik psychologicznych u chorych na AZS i wywnioskowali, że takie działania dawały „istotną poprawę” ciężkości AZS i takich objawów, jak świąd czy drapanie. Trening autogeny i terapia poznawczo-behawioralna prowadziły do najlepszych rezultatów (m. in. więcej negatywnych współczynników korelacji). Badanie masażu i aromaterapii włączone do metaanalizy nie wykazały żadnego działania. Autorzy sugerują, że najskuteczniejsze leczenie psychologiczne zawiera połączenie radzenia sobie ze stresem, relaksację i terapię zmiany nawyków, a uporządkowany program edukacyjny może utrzymywać wyniki lecznicze tych metod.

## Podsumowanie

Nasze pojmowanie znaczenia stresu u chorych na AZS jest istotnie lepsze. Stres psychologiczny, wcześniej postrzegany jako wynik cierpienia spowodowany ciężkością zajęcia skóry, jest teraz interpretowany jako istotny czynnik modulujący ewolucję choroby przez wpływ na odpowiedź immunologiczną, ekspresję neuropeptydów w skórze i funkcję barierową skóry. Nowoczesne techniki biopsychospołeczne mogą znacznie poprawić samopoczucie chorych na AZS, włączając poprawę objawów skórnych.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono żadnych możliwych konfliktów interesów istotnych dla artykułu.

© Copyright 2008, 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie

prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

## Piśmiennictwo

Dokumenty szczególnie ciekawe, ostatnio opublikowane zostały wyróżnione jako:

- Ważne
- Bardzo ważne

1. Leung DY, Bieber T: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003, 361:151–160.
2. Rajka G: Atopic Dermatitis. London: WB Saunders; 1975.
3. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, et al.: The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43:649–655.
4. Simpson EL, Hanifin JM: Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53:115–228.
5. Beattie PE, Lewis-Jones MS: A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006, 155:145–151.
6. Rapp SR, Exum ML, Reboussin DM, et al.: The physical, psychological, and social impact of psoriasis. *J Health Psychol* 1997, 2:525–537.
7. Wittkower E, Russell B: Emotional factors in skin disease. London: Cassell; 1953.
8. King RM, Wilson GV: Use of a dietary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *J Psychosom Res* 1991, 35:697–706.
9. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al.: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004, 113:651–657.
10. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY: Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994, 94:870–876.
11. Uehara M, Izukura R, Sawai T: Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1990, 15:264–266.
12. Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL: Th-2 polarised immunological memory to inhaled allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997, 27:1261–1269.
13. Wright RJ, Finn PW, Contreras JP, et al.: Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:1051–1057.
14. Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Hollig H, et al.: Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *J Neuroimmunol* 2002, 129:161–167.
15. Stephan M, Jaeger B, Adamek C, et al.: Alterations of stress-induced expression of membrane molecules and intracellular cytokine levels in patients with atopic dermatitis depend on serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:977–978.
16. Elenkov IJ: Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1024:138–146.
17. Hashizume H, Horibe T, Ohshima T, et al.: Anxiety accelerates T-helper 2-tilted immune responses in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005, 152:1161–1164.
18. Raap U, Kapp A: Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5:419–424.
19. Peters EM, Kuhlmei A, Tobin DJ, et al.: Stress exposure modulates peptidergic innervation and degranulates mast cells in murine skin. *Brain Behav Immun* 2005, 19:252–262.
- Autorzy wykazują, że nienaruszone nerwy czuciowe odgrywają istotną rolę w zapaleniu skóry wywołanym przez komórki tuczne.
20. Pavlovic S, Danilichenko M, Tobin DJ, et al.: Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol* 2008, 128:434–446.
- Ostatnie dowody na temat wpływu stresu na doświadczalne zapalenie skóry u myszy, wzrost nacisku eozynofilowego, degranulację komórek tucznych

i zmiany z limfocytów CD4 (+) na fenotyp Th2. Te rezultaty nie zostały stwierdzone u myszy pozbawionych receptora dla SP.

21. Miller GE, Ritchey AK, Cohen S: Chronic psychological stress and regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid- resistance model. *Health Psychol* 2002, 21:531-541.
22. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S: The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5:23-29.
23. Heim C, Newport DJ, Heit S, et al.: Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000, 284:592-597.
24. Buske-Kirschbaum A, Fischbach S, Rauh W, et al.: Increased responsiveness of the hypothalamus-pituitaryadrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. *Psychoneuroendocrinology* 2004, 29:705-711.
25. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Hellhammer DH: Altered reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis: pathologic factor or symptom? *Ann N Y Acad Sci* 1998, 840:747-754.
26. Shanks N, Windle RJ, Perks PA, et al.: Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97:5645-5650.
27. Dunn AJ, Berridge CW: Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Rev* 1990, 15:71-100.
28. Joachim RA, Kuhlmei A, Dinh QT, et al.: Neuronal plasticity of the "brain-skin connection": stress-triggered up-regulation of neuropeptides in dorsal root ganglia and skin via nerve growth factor-dependent pathways. *J Mol Med* 2007, 85:1369-1378.
29. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, et al.: Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol* 2006, 126:1697-1704.
- Przejrzysty opis i kompleksowy przegląd dotyczący stresu i skóry.
30. Paus R, Theoharides TC, Arck PC: Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection.' *Trends Immunol* 2006, 27:32-39.
- Całościowy przegląd neuroimmunologii skóry.
31. Lotti T, Bianchi B, Ghersetich I, et al.: Can the brain inhibit inflammation generated in the skin? The lesson of gammamelanocyte- stimulating hormone. *Int J Dermatol* 2002, 41:311-318.
32. Parkkinen MU, Kiistala R, Kiistala U: Baseline water loss and cholinergic sweat stimulation in atopic dermatitis: a gravimetric measurement of local skin water loss. *Arch Dermatol Res* 1991, 283:382-386.
33. Tausk FA, Nousari H: Stress and the skin. *Arch Dermatol* 2001, 137:78-82.
34. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, et al.: Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003, 120:456-464.
35. Garg A, Chren MM, Sands LP, et al.: Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *Arch Derm* 2001, 137:53-59.
36. Howlett S: Emotional dysfunction, child-family relationships and childhood atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999, 140:381-384.
37. Bick E: The experience of the skin in early object relations. *Int J Psychoanal* 1968, 49:484-486.
38. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, et al.: The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol* 1998, 138:107-113.
39. Long CC, Funnell CM, Collard R, et al.: What do members of the National Eczema Society really want? *Clin Exp Dermatol* 1993, 18:516-522.
40. Moore K, David TJ, Murray CS, et al.: Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well being: a prospective comparative study. *Br J Dermatol* 2006, 154:514-518.
41. Mozaffari H, Pourpak Z, Pourseyed S, et al.: Quality of life in atopic dermatitis patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2007, 40:260-264.
42. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes P: The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001, 144:104-110.
43. Emerson RM, Williams HC, Allen BR, et al.: How much disability does childhood atopic eczema cause compared to other common childhood problems [abstract]. *Br J Dermatol* 1997, 137:19.
44. Lewis-Jones S: Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006, 60:984-992.
45. Ganemo A, Svensson A, Lindberg M, et al.: Quality of life in Swedish children with eczema. *Acta Derm Venereol* 2007, 87:345-349.
46. Sarti MG: Biofeedback in dermatology. *Clin Dermatol* 1998, 16: 711-714.
47. Horne DJ, White AE, Varigos GA: A preliminary study of psychological therapy in the management of atopic eczema. *Br J Med Psychol* 1989, 62:241-248.
48. Chida Y, Steptoe A, Hatakawa N, et al.: The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 144:1-9.
49. Shenefelt PD: Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology: is it all in your mind? *Dermatol Ther* 2003, 16:114-122.
50. Ehlers A, Stangier U, Gieler U: Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995, 63:624-635.
51. Tausk FA: Alternative medicine: is it all in your mind? *Arch Dermatol* 1998, 134:1422-1425.
52. Sarti MG: Biofeedback in dermatology. *Clin Dermatol* 1998, 16:711-714.
53. Spiegel H, Spiegel D: *Trance and Treatment: Clinical Uses of Hypnosis*. New York: Basic Books; 1978.
54. Tausk FA, Whitmore SE: A pilot study of hypnosis in the treatment of patients with psoriasis. *Psychother Psychosom* 1999, 49:5-9.
55. Noll RB: Hypnotherapy for warts in children and adolescents. *J Dev Behav Pediatr* 1994, 15:170-173.
56. Twerski AJ, Naar R: Hypnotherapy in a case of refractory dermatitis. *Am J Clin Hypn* 1974, 16:202-205.
57. Stewart AC, Thomas SE: Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adults and children. *Br J Dermatol* 1995, 132:778-783.
58. Linden W: Autogenic training: a narrative and quantitative review of clinical outcome. *Biofeedback Self Regul* 1994, 19:227-264.
59. Schachner L, Field T, Hernandez-Reif M, et al.: Atopic dermatitis symptoms decreased in children following massage therapy. *Pediatr Dermatol* 1998, 15:390-395.
60. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al.: Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006, 332:933-938.
- Edukacja była skuteczna nie tylko w poprawie samopoczucia chorych i ich rodzin, ale również w poprawie samej choroby.