

Juckreizerkrankungen der Haut*

Itchy Pruritic Skin Diseases

Autoren

U. Raap¹, S. Ständer²

Institute

¹ Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

² Kompetenzzentrum Chronischer Pruritus (KCP), Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326291>
 Akt Dermatol 2013; 39: 223–227
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrike Raap
 Klinik für Dermatologie,
 Allergologie und Venerologie
 Medizinische Hochschule
 Ricklinger Straße 5
 30449 Hannover
 Raap.Ulrike@mh-hannover.de

Zusammenfassung

Hauterkrankungen, die mit starkem Pruritus assoziiert sind, haben einen schwerwiegenden Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten. Darüber hinaus kann der Pruritus den Krankheitsverlauf durch die Kratzaktivitäten und daraus entstehenden, sekundären entzündlichen Hautläsionen negativ beeinflussen. Die Diagnostik des Pruritus ist oftmals schwierig, da viele Faktoren für die Induktion des Pruritus in Frage kommen. Auch die Therapie des Pruritus ist für den Kliniker oftmals nicht einfach, da der Pruritus per se nicht immer mit gleichen Sensationen auf-

tritt, sondern von der klinischen Symptomatik häufig sehr unterschiedlich sein kann. So kratzen sich Patienten mit atopischer Dermatitis aufgrund ihres Juckreizes oftmals bis es blutet, während Patienten mit Urtikaria sich niemals kratzen würden und sich eher die Haut reiben. Dies erklärt auch die Unterschiede der sekundären Hautläsionen, die durch den Pruritus entstehen können. In diesem Artikel beschreiben wir neueste Erkenntnisse zur Pruritus-Induktion mit immunologischen und neuronalen Grundlagen in Bezug zu Juckreizerkrankungen an der Haut, wie der Urtikaria und der atopischen Dermatitis.

Einführung

Pruritus wird als chronische Juckempfindung definiert, wenn sie mehr als 6 Wochen anhält. Wie hoch die Inzidenz des chronischen Pruritus ist, ist bislang nicht genau bekannt. Eine vorläufige Studie geht von einer Inzidenz von ca. 7% für den chronischen Pruritus in Deutschland aus. In größeren Patientenbefragungen schwankt die Angabe zur Prävalenz zwischen 8 und 23% der erwachsenen Bevölkerung. Chronischer Pruritus kann in jedem Lebensalter auftreten. Aktuelle Studien zeigen, dass der chronische Pruritus häufig bei älteren Patienten und tendenziell eher bei Frauen auftritt [1]. Bei Kindern geht man von einer niedrigen Inzidenz des chronischen Pruritus mit ca. 2,8% aus. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass Kinder weniger Komorbiditäten vorweisen, die oftmals bei den älteren Patienten zu finden sind. In einer retrospektiven Untersuchung wurde kürzlich die Häufigkeit der Ursachen von chronischem Pruritus in einem konsekutiven Patientenkollektiv (8–95 Jahre) evaluiert. Bei den über 260 untersuchten Patienten waren Dermatosen (44,4%) am häufigsten, gefolgt von

systemischen (13,3%) und neurologischen (0,4%) Erkrankungen [1]. Fast die Hälfte hatte keine offensichtlich zusammenhängende Ursache, ließ aber eine allmähliche Akkumulation von pruritogenen Faktoren wie z. B. Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Medikamenteneinnahme, trockene Haut erkennen, die in der Summe letztlich zu einem multifaktoriellen Pruritus führten. Dies war insbesondere bei den über 65-jährigen Patienten zu beobachten [1].

Die klinische Symptomatik von Pruritus

Pruritus kann auf völlig erscheinungsfreier, normal aussehender Haut auftreten oder in Zusammenhang mit einer Dermatose. Laut neuerer Nomenklatur (Tab. 1) [2] wird dies

- ▶ Pruritus auf nicht-entzündlicher, normaler Haut (früher: Pruritus sine materia)
- ▶ Pruritus auf entzündlicher Haut (bei Dermatosen)

genannt. Da Pruritus zu reflektorischem Kratzen führt, wird dieses initiale Bild durch die mechanische Bearbeitung der Haut durch Fingernägel oder andere Werkzeuge wie beispielsweise Kratzbürsten verändert. Die so entstandenen Läsionen

* Erstpublikation in Klin Neurophysiol 2012; 43: 284–288

Tab. 1 Klassifikation von Pruritus: Klinische Einteilung und Differenzialdiagnosen (aus: Ständer et al. AWMF-S2k Leitlinie Chronischer Pruritus, www.awmf.org).

Klinische Symptomatik	Differenzialdiagnose	Beispiele
Pruritus auf entzündlicher Haut	entzündliche Dermatosen	atopisches Ekzem, allergisches Kontaktekzem, Arzneimittel-exantheme, Urtikaria
	infektiöse Dermatosen	bakterielle Infektionen (z. B. Follikulitis), Mykosen, Pediculosis, Skabies, virale Infektionen (z. B. Varizellen)
	Autoimmundermatosen	Dermatitis herpetiformis Duhring, bullöses Pemphigoid
	Schwangerschaftsdermatosen	atopische Eruption der Schwangerschaft (AEP), Polymorphe Exantheme der Schwangerschaft (PEP), Pemphigoid gestationis
	Neoplasien	kutanes T-Zell-Lymphom, insbesondere erythrodermatische Verläufe
Pruritus auf nicht-entzündlicher Haut (früher: Pruritus sine materia)	endokrine und metabolische Erkrankungen	chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hepatopathien mit Cholestase
	hämatologische und lymphoproliferative Erkrankungen	Eisenmangel, myelodysplastisches Syndrom, M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Polyzythämia vera, systemische Mastozytose
	solide Malignome	z. B. Prostata-, Colon-, Bronchialkarzinom
	neurologische Erkrankungen	brachioradialer Pruritus, Notalgia parästhetica, postzosterische Neuralgie, Vulvodynie, Neuropathien unterschiedlicher Genese, Multiple Sklerose, spinale oder zerebrale Tumore/Infarkte
	psychosomatische und psychiatrische Erkrankungen (somatoformer Pruritus)	Depression, Schizophrenie, taktile Halluzinosen
	Schwangerschaft	intrahepatische Schwangerschaftscholestase
	Medikamente (ohne Erythem)	z. B. Hydroxyethylstärke-Pruritus

werden als Kratzläsionen bezeichnet. Bei flächigem Reiben kann es zu Lichenifizierungen kommen. Weitere Kratzläsionen umfassen z.B. kleine blutende oder krustige Erosionen bis hin zu Ulzerationen, die teilweise unter Narbenbildung mit Pigmentverschiebungen abheilen. Besteht ein chronischer Pruritus mit fortwährendem Kratzen, kommt es zu den sogenannten chronischen Kratzläsionen, die unter eigenem Namen bekannt sind wie z.B. Lichen simplex oder Prurigo nodularis. Diese Namen sind an sich irreführend, da es sich nicht um eigene Krankheitsentitäten handelt, sondern um Reaktionen der Haut auf einen chronischen, mechanischen Reiz.

Nun lassen sich die sichtbaren Hautveränderungen bei Patienten mit chronischem Pruritus nicht immer eindeutig zuordnen, da

- ▶ akute oder chronische Kratzläsionen Dermatosen überlagern können (s. **Abb. 1**: Erosionen auf Ekzem) und
- ▶ Dermatosen können Kratzläsionen imitieren: z.B. bei Dermatitis herpetiformis Duhring oder bullösem Pemphigoid.

Daher ist bei sichtbaren Hautveränderungen, die nicht eindeutig zugeordnet werden können, die Durchführung einer Hautprobe und dermatopathologische Befundung bzw. die Einbeziehung eines dermatologischen Fachkollegens ratsam.

Neue Erkenntnisse zu der Pruritus-Induktion in der Haut

▼
Lange ging man davon aus, dass Pruritus eine schwache Schmerzempfindung darstellt. Vor 15 Jahren konnte diese Hypothese wiederlegt werden, da erstmals eigene Neurone für die periphere und zentrale Juckempfindung nachgewiesen werden konnten [3]. So konnten prurizeptive kutane und spinale Hista-min-sensible bzw. Cowhage (Juckbohne, *Mucuna pruriens*)-sensible Neurone nachgewiesen werden. Prurizeptive C-Fasern liegen in der Haut als freie, unmyelinisierte Nervenendigungen an der Epidermis-Dermisgrenze bzw. in der Epidermis. Diese C-Fasern sind mit einer großen Anzahl an Neurorezeptoren und Neuropeptiden ausgestattet. Diese neuen Erkenntnisse trugen in den



Abb. 1 Sekundäre Kratzläsionen an der Beugeseite des rechten Armes eines 6-jährigen Mädchens mit atopischer Dermatitis.

letzten Jahren entscheidend zum Verständnis der Neurobiologie des Pruritus bei. Für die Modulation des Pruritus in der Haut ist zudem eine Interaktion zwischen Entzündungs- und Nervenzellen von enormer Bedeutung. So spielen Immunzellen, wie T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Mastzellen bei der Initiierung und Chronifizierung des Pruritus im Rahmen von Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle [4,5].

Pruritus in der Haut

▼
Viele Krankheiten wie Dermatosen, systemische (chronische Nierenerkrankung, Lebererkrankung), neoplastische (M. Hodgkin), neurologische, gynäkologische und psychiatrische

Tab. 2 Therapie bei chronischem Pruritus – aktuelle Empfehlungen der Leitlinie (nach [2]). Für nur wenige Indikationen gibt es Evidenzen aus kontrollierten Studien (*), die anderen Empfehlungen basieren auf Fallserien.

Therapie	Indikation
Basistherapie	<ul style="list-style-type: none"> – kausale Therapie der auslösenden Erkrankung – Vermeidung von Faktoren, die die Hauttrockenheit fördern – bei Hauttrockenheit rückfettende Basistherapie – bei Schlafstörung: sedierende H1-Antihistaminika, Tranquilizer, trizyklische Antidepressiva oder Neuroleptika – psychosomatische Betreuung, ggf. Verhaltenstherapie bei automatisiertem Kratzverhalten – bei erosiven Kratzläsionen: desinfizierende Maßnahmen (z. B. Lavasept), Lokalsterioide
Antihistaminika	<ul style="list-style-type: none"> – wirkungsvoll bei Urtikaria – schwach wirksam bei atopischem Ekzem, bei bestimmten Formen von chronischem Pruritus
Schmerzmodulatoren Gabapentin Pregabalin	<ul style="list-style-type: none"> – nephrogener Pruritus* – aquagener Pruritus – Arzneimittel-induzierter Pruritus – brachioradialer Pruritus – Notalgia parästhetica
Doxepin (trizyklisches Antidepressivum)	<ul style="list-style-type: none"> – HIV-induzierter Pruritus – Urtikaria
Mirtazapin (tetrazyklisches Antidepressivum)	<ul style="list-style-type: none"> – atopisches Ekzem – cholestatischer Pruritus – paraneoplastischer Pruritus – nephrogener Pruritus
Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer Paroxetin Fluvoxamin Sertralin	<ul style="list-style-type: none"> – cholestatischer Pruritus* – paraneoplastischer Pruritus* – aquagener Pruritus – atopisches Ekzem – kutanes T-Zell-Lymphom – Polyzythämia vera – Prurigo nodularis – Pruritus unklarer Ursache – somatoformer Pruritus
Opioidrezeptor-Antagonisten Naltrexon Naloxon	<ul style="list-style-type: none"> – cholestatischer Pruritus* – aquagener Pruritus – inflammatorische Dermatosen (z. B. Urtikaria, Psoriasis) – Hydroxyäthylstärke-induzierter Pruritus – Prurigo nodularis – Pruritus unklarer Genese
Opioidrezeptor-Agonist Nalfurafin	<ul style="list-style-type: none"> – Hämodialyse-assoziiertes Pruritus*
Neurokininrezeptor-1-Antagonist Aprepitant	<ul style="list-style-type: none"> – atopische Diathese – Erlotinib-induzierter Pruritus – kutanes T-Zell-Lymphom – metastasierte Malignome – Prurigo nodularis
UV-Phototherapie	<ul style="list-style-type: none"> – aquagener Pruritus – cholestatischer Pruritus – inflammatorische Dermatosen – kutanes T-Zell Lymphom – nephrogener Pruritus* (UVB) – paraneoplastischer Pruritus (z. B. bei M. Hodgkin) – Polyzythämia vera – Prurigo nodularis – Pruritus unklarer Ursache

Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten können eine schwere Juckempfindung verursachen [6–9]. Die verschiedenen Krankheiten, die durch einen chronischen Pruritus charakterisiert sein können, sprechen auf unterschiedliche Therapie an, die in **Tab. 2** dargestellt sind.

Bei der Urtikaria und der atopischen Dermatitis stellt der Pruritus ein Hauptmerkmal der klinischen Beschwerdesymptomatik dar [10]. Interessanterweise ist die Qualität des Pruritus bei beiden Dermatosen unterschiedlich. So kratzen sich Patienten mit atopischer Dermatitis oftmals bis die Haut blutet (**Abb. 1**). Patienten mit Urtikaria hingegen reiben sich eher die Haut [10]. Dies erklärt, warum klinisch bei der Urtikaria Hautexkoriationen, im

Gegensatz zur atopischen Dermatitis, nicht zum Erscheinungsbild gehören (**Abb. 2**).

Urtikaria und Pruritus



Schon zu Zeiten des Hippokrates war das Krankheitsbild der Urtikaria bekannt und ist auch heutzutage eine der am weit verbreitetsten Hauterkrankungen. Dabei begründet sich die Urtikaria aus einer Vielfalt an Ursachen, wobei die eigentliche Auslösung des Pruritus Mastzell- und Histamin-vermittelt ist. So wird die Urtikaria in mehr als 80% der Fälle durch einen entzündlichen

Fokus, eine subklinische Infektion, autoimmune Reaktionen oder durch psychischen Stress ausgelöst [11]. Erwähnenswert ist auch die nicht-spezifische pharmakologische oder Toxin-vermittelte Freisetzung entzündlicher Botenstoffe von basophilen Granulozyten und Mastzellen, die die Urtikaria triggern kann.

Die klinischen Symptome, die typischerweise von Urtikaria-Patienten angegeben werden, sind u.a. Pruritus und die Bildung von Quaddeln, die stecknadelkopfgroß bis landkartenartig auf der Haut verteilt sein können (● **Abb. 2**). Des Weiteren klagen über 50% der Urtikaria-Betroffenen über u.U. schmerzhafte Angioödeme der Augen, Zunge, Lippen, Pharynx, Genitalien oder Extremitäten, die nicht selten auch lebensbedrohlich sein können. Die Unterscheidung der Urtikaria in 3 Untergruppen ist abhängig von spontanem Auftreten und exogenen Auslösefaktoren und erfolgt folgendermaßen: die spontane Urtikaria (akut < 6 Wochen oder chronisch > 6 Wochen), die physikalische Urtikaria (bsp. Kältekontakturtikaria oder verzögerte Druckurtikaria) oder andere Formen wie die cholinergische bzw. aquagene Urtikaria. Diesen Formen gemein ist die stark reduzierte Lebensqualität der Patienten, die unter Symptomen wie Quaddeln, Juckreiz oder Angioödemem zu leiden haben.

Um nun eine angemessene Therapie für den Patienten zu ermöglichen, ist es zunächst von entscheidender Wichtigkeit, den Subtyp der Urtikaria genau zu bestimmen. Als pharmakologische Standardtherapie der akuten und chronischen Urtikaria werden zunächst H1-Antihistaminika eingesetzt [12], wobei zu beachten ist, dass die meisten Urtikaria-Patienten auf die normale Standarddosis der H1-Antihistaminika nicht ansprechen. In diesem Fall sieht die europäische Leitlinie vor, dass die Dosierung der H1-Antihistaminika bis um das Vierfache erhöht werden kann, wobei die potenziellen Nebenwirkungen sowie die individuellen Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden sollten. Diesbezüglich konnte erstmals mit Erfolg ein Kälteurtikaria-Patient mit einer 4-fach erhöhten Dosis an Antihistaminika behandelt werden. In diesem Falle handelte es sich um die 4-fache Dosis von Desloratadin (20 mg) im Vergleich zu einer einfachen Dosis (5 mg) [13]. Dies ist gerade vor dem Hintergrund interessant, dass insbesondere Kälteurtikaria oftmals therapieresistent gegenüber Antihistaminika sind. Bei der chronisch spontanen Urtikaria führt bei den mildereren Formen oftmals schon eine 2-fach-Dosierung zu einer erfolgreichen Therapie des Pruritus und der Urtikae, die oftmals weniger in ihrer Anzahl sind und oftmals sehr viel kleiner werden unter der Antihistaminikatherapie.

Erst kürzlich wurde von uns gezeigt, dass das neue Pruritogen IL-31 auch bei Patienten mit chronischer Urtikaria erhöht ist [14]. Dass IL-31 wesentlich an der Hautentzündung und der Vermittlung von Pruritus beteiligt ist, wurde 2004 erstmals im Mausmodell gezeigt [15]. Therapeutische Umsetzungen dieser interessanten Forschungsansätze stehen jedoch noch aus.

Pruritus bei Atopischer Dermatitis

Das Symptom des Pruritus bei atopischer Dermatitis ist laut aktuellen Studien typischerweise einer großen Vielfältigkeit in Qualität und Verlauf unterlegen. Diese Schwankungen werden in einer aktuellen Studie dokumentiert, wobei herausgestellt wird, dass bei 87% der Patienten Pruritus täglich auftritt, bei 8% mehrere Male in der Woche und bei 5% nur weniger häufig. Dabei ist es interessant hervorzuheben, dass die Mehrzahl der Patienten nur kurze gänzlich juckfreie Perioden benennen können, unabhängig von der Präsenz von Ekzemen: Bei 38% belief



Abb. 2 Primäre Hautläsionen mit Urtikae am Oberkörper eines 26-jährigen Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria.

sich dieses Intervall auf kürzer als eine Woche, bei 23% zwischen 1 und 4 Wochen. Bei 10% der AD-Patienten gab es juckreizfreie Perioden von 1–6 Monaten, wobei nur 1% über 6 Monate von Pruritus gänzlich befreit sind. Dagegen war der Anteil an Patienten, die nie juckreizfrei sind, bedeutend größer: 28% haben angegeben, kontinuierlich unter Pruritus zu leiden [16]. So stark das Krankheitsbild bei den individuellen Patienten schwankt, so gibt es doch eine Gemeinsamkeit: Der Schlaf ist bei AD-Patienten oft von der Krankheit geprägt, 84% der Patienten geben Schlafstörungen an, die durchschnittliche mittlere Pruritusintensität auf der visuellen Analogskala (VAS) liegt zwischen 8 und 9, mit Höhepunkten nachts und morgens. Der Pruritus bei AD-Patienten wird typischerweise durch 2 Arten von Verläufen charakterisiert: a) der akute Pruritus, der mit einem Wiederaufblühen der Ekzeme auftritt, und b) der Pruritus, der chronisch ist und unabhängig von sowohl Ekzemen als auch der AD auftritt. Letzterer muss zudem mit einer symptomatischen, antipruristischen Therapie behandelt werden.

Der Pruritus der AD-Patienten ist oft therapieresistent gegenüber H1-Antihistaminika, was den Schluss zulässt, dass der Histamin-1-Rezeptor hierbei pathophysiologisch einen untergeordneten bzw. keinen Einfluss auf den Pruritus hat. Die Möglichkeiten der Therapie des Pruritus bei AD sind eher begrenzt und bedauerlicherweise oft für den Patienten unbefriedigend. Da gerade bei AD ausgeprägter Pruritus eines der charakteristischen Symptome ist, verspricht die Untersuchung von neuroimmunologischen Interaktionen neue, aufschlussreiche Therapieansätze.

So ist nachgewiesen worden, dass in der Haut der AD-Patienten eine erhöhte Konzentration von Neurotrophin-4 in Prurigo-Läsionen vorliegt [17]. Hinsichtlich der Pathophysiologie ist es wichtig zu bemerken, dass Neuropeptide wie Substanz P (SP) und Neurotrophine wie Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Nerve growth factor (NGF) Plasma/Serum-Konzentrationen mit der Krankheitsaktivität bei der AD miteinander in Beziehung stehen [18–20]. Dabei können NGF und BDNF von Immunzellen wie eosinophilen Granulozyten freigesetzt werden [21, 22]. Die funktionelle Aktivität peripherer Nervenfasern kann über diesen Mechanismus beeinflusst werden, was auch bei NGF und Eosinophilen der Fall ist [23]. Die Neurotrophine sind auch elementar bei den Umbauprozessen im allergisch entzündlichen Gewebe sowie bei der Wundheilung. Hierbei erhöhen sie die funktionelle Aktivität und die Proliferation von Fibroblasten [24]. Dies bietet auch die Möglichkeit, aus pathophysiologischer Sicht das Endprodukt der Lichenifikation im Rahmen des Remodeling der ent-

zündlichen Haut, die symptomatisch für das Krankheitsbild der AD ist, zu erklären. In neuesten Untersuchungen ist es gelungen nachzuweisen, dass die periphere BDNF-Konzentration mit den nächtlichen Kratzaktivitäten bei von AD betroffenen Kindern in Zusammenhang steht [25]. Aus diesen Gegebenheiten lässt sich die Hypothese ableiten, dass der Pruritus bei AD durch neuro-immune Interaktionen beeinflusst werden kann, jedoch konnte ihre genaue Funktion bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Es ist auch erwägenswert, Neuromodulatoren zur Therapie des Pruritus und der kutanen Entzündung bei der atopischen Dermatitis einzusetzen. Dieses wird in zurzeit laufenden klinischen Studien genauer untersucht.

Zusammenfassend präsentiert sich die Beschwerdesymptomatik bei den mit Pruritus assoziierten Dermatosen unterschiedlich. Aufgrund der unterschiedlichen Beschwerdesymptomatik und der daraus resultierenden unterschiedlichen Ausprägung von sekundären Kratzläsionen mit entsprechenden Entzündungen an der Haut müssen diese Erkrankungen auch unterschiedlich behandelt werden, wie in diesem Artikel für die atopische Dermatitis und die Urtikaria erläutert wurde. Die Diagnostik und Therapie des Pruritus ist aufgrund der unterschiedlichen klinischen Symptomatik oftmals nicht einfach und bedarf häufig der interdisziplinären Zusammenarbeit.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Itchy Pruritic Skin Diseases

Skin diseases with strong pruritus have a major impact on the quality of life in patients. Furthermore, pruritus can severely and negatively affect the course of skin diseases through secondarily occurring skin lesions as a result of the itching. The diagnostic pathway for pruritus is often difficult, since many factors can contribute to the induction of itch. In addition, pruritus treatment is often not easy for clinicians, since it does not present uniformly but may be different in many aspects. For example, patients with pruritus in atopic dermatitis often scratch their skin until bleeding occurs while patients with urticaria do not scratch but rather rub their skin in response to the pruritus. In this article we highlight new findings of pruritus research covering immunological and neuronal backgrounds in relation to clinical diseases including urticaria, and atopic dermatitis.

Literatur

- 1 Sommer F, Hensen P, Bockenholt B et al. Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: a 3-year retrospective study. *Acta Dermato-Venereologica* 2007; 87: 510–516
- 2 Stander S, Streit M, Darsow U et al. Diagnostic and therapeutic procedures in chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 350–370
- 3 Stander S, Schmelz M. Chronic itch and pain – similarities and differences. *Eur J Pain* 2006; 10: 473–478
- 4 Raap U, Ikoma A, Kapp A. Neurophysiology of pruritus. *Hautarzt* 2006; 57: 379–374
- 5 Raap U, Stander S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 420–427
- 6 Ständer S, Raap U, Lindern Sie den Juckreiz – bevor Ihr Patient aus der Haut fährt. *MMW Fortschr Med* 2011; 153: 1–4
- 7 Ständer S, Raap U. Juckreiz effizient lindern – Konzepte für eine rationale Therapie. *Hautnah Dermatologie* 2011; 27: 1–5
- 8 Stander S, Blome C, Breil B et al. Assessment of pruritus – current standards and implications for clinical practice: Consensus paper of the Action Group Pruritus Parameter of the International Working Group on Pruritus Research (AGP). *Hautarzt* 2012; 63: 521–531
- 9 Raap U, Ständer S. Pruritus and skin: new insights in the pathomechanism of pruritus. *Allergo J* 2010; 19: 58–65
- 10 Raap U, Kapp A, Wedi B et al. Pruritus and urticaria. *Hautarzt* 2010; 61: 737–742
- 11 Wedi B, Raap U, Wieczorek D et al. Infections and chronic spontaneous urticaria. A review. *Hautarzt* 2010; 61: 758–764
- 12 Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–1443
- 13 Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672–679
- 14 Raap U, Wieczorek D, Gehring M et al. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Exp Dermatol* 2010; 19: 464–466
- 15 Dillon SR, Sprecher C, Hammond A et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5: 752–760
- 16 Reich A, Chrostowska-Plak D, Szepletowski JC. Clinical characteristics of itching in adult patients suffering from atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 2007; 87: 477
- 17 Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T et al. Neurotrophin-4 production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1108–1112
- 18 Namura K, Hasegawa G, Egawa M et al. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2007; 122: 181–186
- 19 Raap U, Werfel T, Goltz C et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy* 2006; 61: 1416–1418
- 20 Toyoda M, Nakamura M, Makino T et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 71–79
- 21 Toyoda M, Nakamura M, Makino T et al. Localization and content of nerve growth factor in peripheral blood eosinophils of atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 950–955
- 22 Raap U, Goltz C, Deneka N et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1268–1275
- 23 Kobayashi H, Gleich GJ, Butterfield JH et al. Human eosinophils produce neurotrophins and secrete nerve growth factor on immunologic stimuli. *Blood* 2002; 99: 2214–2220
- 24 Micera A, Vigneti E, Pickholtz D et al. Nerve growth factor displays stimulatory effects on human skin and lung fibroblasts, demonstrating a direct role for this factor in tissue repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6162–6167
- 25 Hon KL, Lam MC, Wong KY et al. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br J Dermatol* 2007; 157: 922–925