

Neurophysiologie des Juckreizes*

Neurophysiology of Itch

Autor

M. Schmelz

Institut

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326292>
 Akt Dermatol 2013; 39: 218–222
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Martin Schmelz
 Klinik für Anästhesiologie
 und Intensivmedizin
 Medizinische Fakultät
 Mannheim der Universität
 Heidelberg
 Theodor-Kutzer Ufer 1–3
 68135 Mannheim
martin.schmelz@medma.uni-heidelberg.de

Zusammenfassung

Die neuronalen Verarbeitungswege für Juckreiz können in die Histamin-abhängigen und Histamin-unabhängigen unterteilt werden. Allerdings kann auch die Aktivierung von normalerweise schmerzverarbeitenden Neuronen Juckreiz auslösen; damit ist eine exakte Trennung von Neuronen in Nozizeptoren und Prurizeptoren nicht mehr einfach möglich. In dieser Übersicht werden die neurophysiologischen Mechanismen des Juck-

reizes unter physiologischen Bedingungen beschrieben, die jedoch auch bei Patienten mit chronischem Juckreiz bedeutsam sein können. Die Mediatoren für Juckreiz und Schmerz überlappen zu einem großen Teil und auch die Muster der peripheren und zentralen Sensibilisierung sind bei Juckreiz und Schmerz überraschend ähnlich. Es ist daher von großer klinischer Bedeutung, inwiefern die Ähnlichkeiten auch therapeutische Implikationen haben und damit Analgetika auch anti-pruritische Wirkung haben können.

Primär afferente Neurone des Juckreizes

Die Spezifitätstheorie des Juckreizes schien mit der Beschreibung von Histamin-empfindlichen C-Fasern beim Menschen ihre Bestätigung zu finden [1]. Die Histamin-empfindlichen Neurone gehören zu der Klasse der mechano-insensitiven C-Nozizeptoren, während die mechanisch empfindlichen polymodalen Nozizeptoren nicht oder nur gering durch Histamin erregbar sind [2]. Die Histamin-empfindlichen prurizeptiven Neurone sind weiterhin gekennzeichnet durch eine auch für C-Fasern geringe Leitungsgeschwindigkeit, große Innervationsgebiete und hohe elektrische Erregungsschwellen [1–3]. Entsprechend der großen Innervationsgebiete ist die 2-Punkt-Diskrimination für Histamin-induzierten Juckreiz sehr grob (15 cm am Oberarm) [4]. Die spezifische Erregung der Histamin-empfindlichen C-Fasern durch das schwache Pruritogen Prostaglandin E2 [2,5] lieferte starke Argumente für ein Juckreiz-spezifisches neuronales Verarbeitungssystem.

Histamin-unabhängige prurizeptive Neurone

Die Axonreflexrötung als Zeichen der neurogenen Vasodilatation umgibt beim Menschen den Ort einer Histaminstimulation und ist durch Neuropeptidfreisetzung von mechano-insensitiven C-Fasern vermittelt [6]. Juckreiz kann jedoch auch Histamin-unabhängig und ohne begleitende Axonreflexrötung ausgelöst werden, z.B. durch Papain [7] oder schwache elektrische Reize [8,9]. Auch die Härchen der Juckbohne (Cowhage) erzeugen beim Menschen Histamin-unabhängigen Juckreiz, der in seiner Intensität dem Histamin gleichkommt [10,11]. Allerdings werden insbesondere mechano-sensitive polymodale C-Nozizeptoren durch Cowhage erregt, sowohl bei der Katze [12], bei Primaten [13,14] und beim Probanden [15].

Jüngste Daten weisen darüber hinaus darauf hin, dass auch A δ -Fasern durch Cowhage-Härchen aktiviert werden [16] und dass somit auch dünn myelinisierte Fasern an der Juckempfindung beteiligt sein könnten.

Die aktive Substanz in Cowhage ist die Cystein-Protease Muconain, die kürzlich charakterisiert wurde und insbesondere die Protein-aktivierten Rezeptoren (PAR) PAR 2 und PAR 4 aktiviert [17]. Mit der Aktivierung von polymodalen Nozizeptoren durch Cowhage lässt sich die Spezifitätstheo-

* Erstpublikation in Klin Neurophysiol 2012; 43: 280–283

rie des Juckreizes nicht mehr vollständig aufrechterhalten, da offensichtlich die Erregung von polymodalen Nozizeptoren mit Schmerz oder Juckreiz verbunden sein kann. Unklar ist zudem, warum die Aktivierung von polymodalen Nozizeptoren durch Kratzen oder Hitze einen bestehenden Juckreiz temporär unterdrückt, bei Aktivierung durch Cowhage ihn jedoch auslösen kann.

Spinale prurizeptive Neurone

Durch Histamin aktivierbare Juckreiz-spezifische Neurone wurden auch im Hinterhorn der Katze beschrieben. Histaminiontophorese aktivierte dabei thalamische Projektionsneurone im Hinterhorn mit dem gleichen Zeitgang [18] wie für den Juckreiz beim Menschen. Auch diese Projektionsneurone waren mechano-insensitiv und unterschieden sich so von den nozizeptiven Projektionsneuronen. Die Histamin-positiven Neurone hatten darüber hinaus auch eine unterschiedliche Projektion in den Thalamus [19].

Auch jüngere Studien an Mäusen unterstützen die Existenz von Neuronen mit spezifischer Funktion in der Juckreizverarbeitung: So wurde die Rolle des Gastrin Releasing Peptide Receptors (GRPR) in verschiedenen Juckreizmodellen an der Maus belegt [20]. Die selektive Zerstörung von Neuronen mit dem GRPR mit einem Toxin, das an einen Liganden des Rezeptors gebunden wird (bombesin-saporin), unterdrückte das Kratzverhalten der Tiere komplett, ließ jedoch das Schmerzverhalten unverändert [21]. Damit erschienen GRPR-positive Neurone des Hinterhorns als unentbehrlich für den Juckreiz. Allerdings zeigten weitere Versuche, dass bombesin-induzierter Juckreiz nicht durch Blockade des GRPR unterdrückt werden kann [22]. Die Verbindung von GRPR und Juckreizneuronen ist somit noch nicht vollständig geklärt.

Im Gegensatz zu den bisherigen Daten, die die Spezifitätstheorie des Juckreizes unterstützen, antworteten Histamin-positive Projektionsneurone beim Affen auch auf mechanische Reize und Capsaicin [23,24]. Auch in Nagetieren fanden sich Überlappungen zwischen nozizeptiven und prurizeptiven Neuronen [25,26]. Ohne Juckreiz-spezifische Neurone kann die Juckreizentstehung durch selektive Neurone erklärt werden, die zwar auch durch schmerzhafte Reize erregt werden, aber insbesondere durch Pruritogene [27–33].

Bei der Frage nach der Spezifität ist jedoch auch zu klären, ob die Mediatoren, mit denen die Spezifität getestet wird (z. B. Histamin und Capsaicin), selbst auch wirklich spezifisch Juckreiz bzw. Schmerz auslösen [33]: Das klassische Algogen Capsaicin verursacht generell Schmerz bei der Gabe in menschliche Haut. Allerdings ruft es Juckreiz hervor, wenn es auf inaktivierten Cowhage-Härchen in die Haut appliziert wird [11]. Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung, da offensichtlich die räumliche Art der Applikation von Capsaicin die hervorgerufene Empfindung von Schmerz in Juckreiz wandeln kann. Die äußerst lokalisierte Gabe in der Epidermis aktiviert lediglich die unmittelbar an die Cowhage-Härchen angrenzenden Nozizeptoren, während deren Nachbarn unerregt bleiben, da die Diffusion von Capsaicin limitiert ist. Die Diskrepanz von aktivierten und nicht aktivierten Nozizeptoren trotz überlappenden Innervationsgebieten könnte vom ZNS als Juckreiz interpretiert werden [15]. Das resultierende Kratzverhalten würde auch teleologisch Sinn machen, da ein Agens, das nur eine minimale Ausbreitung in der Epidermis hat, leicht herausgekratzt werden kann.

Modulation des Juckreizes durch Schmerzreize

Schmerzhafte Reize wie das Kratzen, aber auch elektrische Reize („cutaneous field stimulation“) unterdrücken Juckreiz bis zu einem Abstand von ca. 20 cm am Unterarm, was für einen zentralen Mechanismus spricht [34]. Auch innerhalb der durch Capsaicin induzierten sekundären Hyperalgesie ist der Juckreiz unterdrückt [35]. Dieser zentrale Effekt ist jedoch zu unterscheiden von dem neurotoxischen lokalen Effekten des Capsaicins, durch den die Terminalen der C-Fasern zerstört werden, darunter auch diejenigen, die den Juckreiz vermitteln [36].

Interessanterweise kann Juckreiz jedoch auch durch Hemmung der Schmerzverarbeitung verstärkt werden [37]. Dies ist insbesondere für den Juckreiz von Bedeutung, der durch Opiate hervorgerufen wird und bei spinaler Gabe oft segmental angegeben wird [38]. Jüngere Daten deuten darauf hin, dass die analgetische und prurizeptive Wirkung durch unterschiedliche Isoformen des μ -Opiatrezeptors (MOR1 vs. MOR1D) vermittelt wird, was weitreichende therapeutische Implikationen hätte [39].

Im Gegensatz zu μ -Opiatrezeptoren haben kappa-Opioidrezeptoren eine anti-prurische Wirkung; so reduziert der κ -Opioid-Agonist Nalbuphine den Juckreiz, der durch μ -Agonisten ausgelöst wurde [40], und erste klinische Tests waren erfolgreich bei chronischen Juckreizpatienten [41].

Für die Unterdrückung des Juckreizes durch noxische Reize scheint insbesondere eine Subpopulation von Nozizeptoren verantwortlich zu sein, die den vesikulären Glutamattransporter 2 (VGLUT 2) besitzt [42,43]. Mäuse, die für VGLUT2 defizient waren in Neuronen, die auch den spannungsabhängigen Natriumkanal NaV1.8 exprimieren (conditional knock outs), zeigten in Modellen für neuropathischen und inflammatorischen Schmerz massiv reduzierte Antworten. Demgegenüber war jedoch ihr spontanes und induziertes Kratzverhalten stark gesteigert [42]. In diesen Mäusen wandelte sich Capsaicin-induziertes Schmerzverhalten in Kratzen um [42], was für eine spezifische Juckreizhemmung durch VGLUT2-positive Nozizeptoren spricht. Die Charakterisierung dieser Nozizeptorpopulation ist noch nicht vollständig klar, da eine andere Forschergruppe ähnliche Ergebnisse erhielt, wenn VGLUT2 selektiv in TRPV1-positiven Nozizeptoren (statt NaV1.8) ausgeschaltet wurde [43].

Neue Mediatoren des Juckreizes

Proteinasen

Proteinase-aktivierte Rezeptoren (PAR2) wurden sowohl mit Juckreiz [26,44–46] als auch mit Schmerz [47,48] in Verbindung gebracht. Jüngere Arbeiten haben darüber hinaus Hinweise darauf gegeben, dass PAR-2-aktivierende Peptide über Mitglieder der Mas-related G-protein-coupled receptor-Familie wirken, die exklusiv in primären Afferenzen exprimiert wird, nämlich MrgprC11 [49]. Dies ist insofern von Bedeutung, als ein weiterer Aktivator von MrgprC11, das bovine adrenal medulla 8–22 peptide (BAM8–22), sowohl in Mäusen [50] als auch beim Menschen Juckreiz auslöst [51].

Chloroquin und Toll like receptor 7 Agonisten

Das Malariamedikament Chloroquin kann Juckreiz als Nebenwirkung erzeugen, ruft aber auch nach subkutaner Injektion Juckreiz in Mäusen hervor. Der dafür verantwortliche Rezeptor auf den primären Afferenzen ist wiederum ein Mitglied der Mas-related G-protein-coupled receptor-Familie: MrgprA3 [50].

Die MrgprA3-positiven Neurone coexprimierten, toll like receptor 7 (TLR 7)- und TLR 7-defiziente Tiere zeigten reduziertes Kratzverhalten gegenüber PAR2-Agonisten, Endothelin, Serotonin und Chloroquin, nicht jedoch Histamin [52]. Bemerkenswerterweise scheinen die Signalwege für PAR-2, MrgprC11 (aktiviert durch BAM8-22) und MrgprA3 (aktiviert durch Chloroquin) auf TRPA1 zu konvergieren [33,53].

Lysophosphatidyl-Säure (LPA)

Die Identifikation von LPA als Pruritogen für den cholestatischen Juckreiz bei Schwangeren [54] war ein Meilenstein in der klinischen Juckreizforschung. Die Serumspiegel von LPA und seinem Schlüsselenzym Autotaxin korrelierten mit der Stärke des Juckreizes der Patientinnen, wohingegen andere Parameter der Cholestase keine Korrelation aufwiesen [54], was auf eine enge Beziehung von LPA und dem Juckreiz schließen lässt. LPA wird zudem eine Rolle bei der Induktion des neuropathischen Schmerzes beigegeben [55,56].

Sensibilisierung für Juckreiz

Für den Entzündungsschmerz gelten klassische Mediatoren wie Bradykinin, Serotonin, Prostanoiden und niedriger pH-Wert als Auslöser, da sie Nozizeptoren erregen bzw. sensibilisieren können. Darüber hinaus scheinen auch trophische Faktoren, z. B. Nervenwachstumsfaktor NGF, am chronischen Entzündungsschmerz beteiligt zu sein [57]. Auch beim chronischen Juckreiz scheint NGF eine wichtige Rolle zu spielen: In pathophysiologischen Tiermodellen des Juckreizes wurden erhöhte NGF-Spiegel gefunden und das Kratzverhalten durch Blockade des NGF unterdrückt [58–60]. Erhöhte NGF-Spiegel und Korrelationen zur Juckreizstärke wurden auch bei Patienten mit atopischem Ekzem gefunden [61]. Humanexperimentell konnte bislang insbesondere die sensibilisierende Wirkung von NGF auf Schmerzreize bestätigt werden [62–64]. Jüngste Arbeiten konnten jedoch zusätzlich zeigen, dass zum Zeitpunkt der maximalen mechanischen Hyperalgesie nach NGF auch der Juckreiz auf Cowhage erhöht ist [65], während der durch Histamin ausgelöste Juckreiz unverändert war. Es zeichnet sich damit ab, dass Sensibilisierungsphänomene nicht nur beim chronischen Schmerz, sondern auch beim chronischen Juckreiz von wesentlicher Bedeutung sind. Die große Überschneidung von Mediatoren von Schmerz und Juckreiz lässt erhoffen, dass therapeutisch ähnliche Ziele eine analgetische bzw. antipruritive Wirkung erzielen können.

Die Ähnlichkeiten zwischen Juckreiz und Schmerz sind bei der zentralen Sensibilisierung am eindrucksvollsten. Während die Aktivierung von Chemozizeptoren z. B. durch Capsaicin neben dem Schmerz eine zentrale Überempfindlichkeit gegenüber Nadelstichen (punctate hyperalgesia) und gegenüber dynamischen Berührungsreizen (brush evoked allodynia) hervorruft [66], so wird durch Histaminapplikation eine ähnliche Sensibilisierung ausgelöst. In der Umgebung der Histaminapplikationsstelle werden dynamische Berührungsreize als Juckreiz empfunden (itchy skin, allodynia) [67,68]. Durch Nadelstichreize ausgelöster Juckreiz in der Umgebung der Histaminapplikationsstelle wird als ‚hyperknesis‘ bezeichnet [37]. Die Analogie zwischen Sensibilisierung für Juckreiz und Schmerz wird darüber hinaus auch durch ähnliche Befunde bei Juckreiz- und Schmerzpatienten erweitert: Bei Patienten mit neuropathischem Schmerz löste eine Histaminapplikation Schmerz anstatt Juckreiz aus [69,70]. Bei chronischen Juckreizpatienten hingegen werden normaler-

weise schmerzhafte noxische Reize als juckend empfunden, wenn sie auf oder in der Nähe von juckenden Ekzemen appliziert werden [71].

Perspektiven

Die Erforschung des Juckreizes hat durch die Entdeckung neuer spezifischer Rezeptoren auf Juckreiz-verarbeitenden Neuronen einen wichtigen Schritt gemacht, um die Lücke zwischen funktionellen und strukturellen Untersuchungen zu überbrücken. Die Entdeckung des ersten Markers für cholestatischen Juckreiz zeigt darüber hinaus, dass die Ergebnisse nicht von theoretischem Interesse sind, sondern hohe klinische Relevanz besitzen.

Die überraschend ähnlichen Muster der peripheren und zentralen Sensibilisierung bei Schmerz und Juckreiz lassen zudem erhoffen, dass therapeutische Ziele ebenso überlappen und damit teilweise identische Therapiekonzepte eingesetzt werden können.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Neurophysiology of Itch

Histaminergic and non-histaminergic neuronal pathways for itch have been found in humans. However, even pathways normally involved in pain processing can cause itch. Thus, the differentiation between neuronal pathways for itch and pain has now become disputable. In this review neurophysiological mechanisms that underlie itch sensations under physiological conditions will be discussed that might also be operational in chronic itch conditions. Peripheral mediators of itch and pain overlap to a large extent, and also patterns of peripheral and central sensitisation are similar in chronic pain and chronic itch conditions. It will be of major interest to assess whether the underlying mechanisms for central sensitisation in the itch and pain pathways are also similar, as this might have major therapeutic implications.

Literatur

- 1 Schmelz M, Schmidt R, Bickel A et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003–8008
- 2 Schmelz M, Schmidt R, Weidner C et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2441–2448
- 3 Schmidt R, Schmelz M, Weidner C et al. Innervation territories of mechano-insensitive C nociceptors in human skin. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1859–1866
- 4 Wahlgren CF, Ekblom A. Two-point discrimination of itch in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996; 76: 48–51
- 5 Neisius U, Olsson R, Rukwied R et al. Prostaglandin E2 induces vasodilation and pruritus, but no protein extravasation in atopic dermatitis and controls. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 28–32
- 6 Schmelz M, Michael K, Weidner C et al. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 2000; 11: 645–648
- 7 Hägermark O. Influence of antihistamines, sedatives, and aspirin on experimental itch. *Acta Derm Venereol* 1973; 53: 363–368

- 8 Shelley WB, Arthur RP. The neurohistology and neurophysiology of the itch sensation in man. *AMA archives of dermatology* 1957; 76: 296–323
- 9 Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y et al. Electrically evoked itch in humans. *Pain* 2005; 113: 148–154
- 10 LaMotte RH, Shimada SG, Green BG et al. Pruritic and nociceptive sensations and dysesthesias from a spicule of cowhage. *J Neurophysiol* 2009; 101: 1430–1443
- 11 Sikand P, Shimada SG, Green BG et al. Similar itch and nociceptive sensations evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage. *Pain* 2009; 144: 66–75
- 12 Tuckett RP, Wei JY. Response to an itch-producing substance in cat. II. Cutaneous receptor population with unmyelinated axons. *Brain Research* 1987; 413: 95–103
- 13 Johaneck LM, Meyer RA, Hartke T et al. Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. *J Neurosci* 2007; 27: 7490–7497
- 14 Johaneck LM, Meyer RA, Friedman RM et al. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci* 2008; 28: 7659–7669
- 15 Namer B, Carr R, Johaneck LM et al. Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol* 2008; 100: 2062–2069
- 16 Ringkamp M, Schepers RJ, Shimada SG et al. A role for nociceptive, myelinated nerve fibers in itch sensation. *J Neurosci* 2011; 31: 14841–14849
- 17 Reddy VB, Iuga AO, Shimada SG et al. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J Neurosci* 2008; 28: 4331–4335
- 18 Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina 1 neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001; 4: 72–77
- 19 Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 655–666
- 20 Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; 448: 700–703
- 21 Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL et al. Cellular Basis of Itch Sensation. *Science* 2009; 325: 1531–1534
- 22 Su PY, Ko MC. The role of central gastrin-releasing peptide and neurokinin B receptors in the modulation of scratching behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 822–829
- 23 Davidson S, Zhang X, Yoon CH et al. The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci* 2007; 27: 10007–10014
- 24 Simone DA, Zhang X, Li J et al. Comparison of responses of primate spinothalamic tract neurons to pruritic and algogenic stimuli. *J Neurophysiol* 2004; 91: 213–222
- 25 Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Facial injections of pruritogens and algogens excite partly overlapping populations of primary and second-order trigeminal neurons in mice. *J Neurophysiol* 2010; 104: 2442–2450
- 26 Akiyama T, Merrill AW, Carstens MI et al. Activation of superficial dorsal horn neurons in the mouse by a PAR-2 agonist and 5-HT: potential role in itch. *J Neurosci* 2009; 29: 6691–6699
- 27 McMahon SB, Koltzenburg M. Itching for an explanation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 497–501
- 28 Handwerker HO. Microneurography of pruritus. *Neurosci Lett* 2010; 470: 193–196
- 29 Patel KN, Dong X. An itch to be scratched. *Neuron* 2010; 68: 334–339
- 30 Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci* 2010; 33: 550–558
- 31 Ma Q. Labeled lines meet and talk: population coding of somatic sensations. *J Clin Invest* 2010; 120: 3773–3778
- 32 Cevikbas F, Steinhoff M, Ikoma A. Role of spinal neurotransmitter receptors in itch: new insights into therapies and drug development. *CNS Neurosci Ther* 2010; 17: 742–749
- 33 Ross SE. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2011
- 34 Nilsson HJ, Levinsson A, Schouenborg J. Cutaneous field stimulation (CFS): A new powerful method to combat itch. *Pain* 1997; 71: 49–55
- 35 Brull SJ, Atanassoff PG, Silverman DG et al. Attenuation of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesias in an area of cutaneous allodynia. *Somatosens Mot Res* 1999; 16: 299–303
- 36 Simone DA, Nolano M, Johnson T et al. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: Correlation with sensory function. *J Neurosci* 1998; 18: 8947–8954
- 37 Atanassoff PG, Brull SJ, Zhang J et al. Enhancement of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesias with local anesthesia. *Somatosens Mot Res* 1999; 16: 291–298
- 38 Andrew D, Schmelz M, Ballantyne JC. Itch - mechanisms and mediators. 2003; 24: 213–226
- 39 Liu XY, Liu ZC, Sun YG et al. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell* 2011; 147: 447–458
- 40 Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 346–357
- 41 Kumagai H, Ebata T, Takamori K et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalufrafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1251–1257
- 42 Liu Y, Abdel SO, Zhang L et al. VGLUT2-dependent glutamate release from nociceptors is required to sense pain and suppress itch. *Neuron* 2010; 68: 543–556
- 43 Lagerstrom MC, Rogoz K, Abrahamsen B et al. VGLUT2-dependent sensory neurons in the TRPV1 population regulate pain and itch. *Neuron* 2010; 68: 529–542
- 44 Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A et al. Proteinase-Activated Receptor-2 Mediates Itch: A Novel Pathway for Pruritus in Human Skin. *J Neurosci* 2003; 23: 6176–6180
- 45 Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 2000; 6: 151–158
- 46 Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Enhanced scratching evoked by PAR-2 agonist and 5-HT but not histamine in a mouse model of chronic dry skin itch. *Pain* 2010; 151: 378–383
- 47 Grant AD, Cottrell GS, Amadesi S et al. Protease-activated receptor 2 sensitizes the transient receptor potential vanilloid 4 ion channel to cause mechanical hyperalgesia in mice. *J Physiol* 2007; 578: 715–733
- 48 Dai Y, Wang S, Tominaga M et al. Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to the sensation of inflammatory pain. *J Clin Invest* 2007; 117: 1979–1987
- 49 Liu Q, Weng HJ, Patel KN et al. The distinct roles of two GPCRs, MrgprC11 and PAR2, in itch and hyperalgesia. *Sci Signal* 2011; 4: ra45
- 50 Liu Q, Tang Z, Surdenikova L et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell* 2009; 139: 1353–1365
- 51 Sikand P, Dong X, LaMotte RH. BAM8-22 peptide produces itch and nociceptive sensations in humans independent of histamine release. *J Neurosci* 2011; 31: 7563–7567
- 52 Liu T, Xu ZZ, Park CK et al. Toll-like receptor 7 mediates pruritus. *Nat Neurosci* 2010
- 53 Wilson SR, Gerhold KA, Bifulco-Fisher A et al. TRPA1 is required for histamine-independent, Mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch. *Nat Neurosci* 2011; 14: 595–602
- 54 Kremer AE, Martens JJ, Kulik W et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1008–1018
- 55 Ma L, Uchida H, Nagai J et al. Evidence for de novo synthesis of lysophosphatidic acid in the spinal cord through phospholipase A2 and autotaxin in nerve injury-induced neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 540–546
- 56 Inoue M, Ma L, Aoki J et al. Autotaxin, a synthetic enzyme of lysophosphatidic acid (LPA), mediates the induction of nerve-injured neuropathic pain. *Mol Pain* 2008; 8: 4–6
- 57 Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010; 363: 1521–1531
- 58 Tominaga M, Ozawa S, Tengara S et al. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 103–111
- 59 Takano N, Sakurai T, Ohashi Y et al. Effects of high-affinity nerve growth factor receptor inhibitors on symptoms in the NC/Nga mouse atopic dermatitis model. *Br J Dermatol* 2007; 156: 241–246
- 60 Yamaura K, Doi R, Suwa E et al. A novel animal model of pruritus induced by successive application of glucocorticoid to mouse skin. *J Toxicol Sci* 2011; 36: 395–401
- 61 Tominaga M, Tengara S, Kamo A et al. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 40–46

- 62 *Deising S, Weinkauff B, Blunk J et al.* NGF evoked sensitization of muscle fascia nociceptors in humans. *Pain* 2012; 153: 1673–1679
- 63 *Rukwied R, Mayer A, Kluschina O et al.* NGF-induces non-inflammatory localized and lasting mechanical and thermal hypersensitivity in human skin. *Pain* 2010; 148: 407–413
- 64 *Weinkauff B, Obreja O, Schmelz M et al.* Differential effects of lidocaine on nerve growth factor (NGF)-evoked heat- and mechanical hyperalgesia in humans. *Eur J Pain* 2012; 16: 543–549
- 65 *Rukwied RR, Main M, Weinkauff B et al.* NGF sensitizes nociceptors for cowhage- but not histamine-induced itch in human skin. *J Invest Dermatol* 2012, (im Druck)
- 66 *Koltzenburg M.* Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain. *Clin J Pain* 2000; 16: 131–138
- 67 *Bickford RGL.* Experiments relating to itch sensation, its peripheral mechanism and central pathways. *Clin Sci* 1938; 3: 377–386
- 68 *Simone DA, Alreja M, LaMotte RH.* Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin (“alloknesis”) produced by intracutaneous injection of histamine. *Somatosens Mot Res* 1991; 8: 271–279
- 69 *Birklein F, Claus D, Riedl B et al.* Effects of cutaneous histamine application in patients with sympathetic reflex dystrophy. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1389–1395
- 70 *Baron R, Schwarz K, Kleinert A et al.* Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. *Neuroreport* 2001; 12: 3475–3478
- 71 *Ikoma A, Rukwied R, Stander S et al.* Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1455–1458