ATTILA STEPHAN ANTAL, GABRIELA KUKOVA und BERNHARD HOMEY

Juckreiz: Vom Symptom zum Mechanismus

Einleitung

Juckreiz oder Pruritus ist eine unangenehme, selbständige Sinneswahrnehmung der Haut, die mit dem unstillbaren Verlangen einer mechanischen Reizbeantwortung einhergeht. Sie dient als physiologischer Reiz dazu, schädigende Noxen wie Parasiten oder Pflanzenbestandteile von der Haut zu entfernen.¹ Als Erkrankungssymptom vieler lokaler und systemischer Erkrankungen tritt Pruritus häufig in sehr quälender und therapierefraktärer Form auf. Chronischer Pruritus beeinträchtigt, ähnlich wie Schmerz, das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten erheblich und kann im Extremfall zu physischer und psychischer Erschöpfung führen. Bis in die 90er Jahre des letzten Jahrhunderts existierte die theoretische Vorstellung, Pruritus sei ein unterschwelliger Schmerzreiz. Erst in den letzten Jahren konnte Pruritus als eigenständige, von Schmerz unabhängige Sinneswahrnehmung definiert werden mit eigenen Mediatoren, spinalen Reizleitungsbahnen und zerebralen Wahrnehmungsarealen. Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung neuer vielversprechender Therapieansätze.² Durch diese in den letzten Jahren gewonnenen grundlegenden Erkenntnisse zur Neurophysiologie ist chronischer Pruritus mittlerweile international als ein diagnose- und behandlungsbedürftiges Symptom akzeptiert. In diesem Beitrag soll das Symptom Juckreiz am Beispiel der atopischen Dermatitis beschrieben und aktuelle Befunde zur Pathophysiologie erläutert sowie Perspektiven für die Therapie aufgezeigt werden.

Atopische Dermatitis als Modellerkrankung für Juckreizentstehung

Juckreiz ist ein führendes Symptom der atopischen Dermatitis (Synonym: *atopisches Ekzem*, *Neurodermitis*). In diesem Beitrag soll die atopische Dermatitis als Modellerkrankung entwickelt werden, um Hintergründe für die Juckreizentstehung aufzudecken.

Die atopische Dermatitis ist durch einen Symptomenkomplex charakterisiert, der über eine Barrierestörung der Haut zu einem transepidermalen Wasserverlust führt und so in der Entwicklung einer ausgeprägten Hauttrockenheit (*Xerosis cutis*) mündet. In der akuten Phase ist die atopische Dermatitis morphologisch durch Seropapeln gekennzeichnet und manifestiert sich als nässendes Ekzem. In der chronischen Phase der Entzündung finden sich zunehmend trockene und schuppige Ekzeme mit Verdickung und Vergrößerung der Haut (Lichenifikation). Die Betroffenen zeigen eine stark erhöhte Anfälligkeit für Hautinfektionen, insbesondere durch das Bakterium *Staphylococcus aureus*. Des Weiteren finden

---

¹ Vgl. Steinhoff *et al.* (2006).

² Vgl. Ständer und Steinhoff (2002).

sich bei den Patienten in vielen Fällen multiple Typ-I- (zum Beispiel Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, Nahrungsmittel) und/oder Typ-IV-Sensibilisierungen (zum Beispiel Nickelsulfat, Kobaltchlorid, Duftstoffe). Neben den sichtbaren Ekzemen ist der begleitende Juckreiz das Symptom, das die Lebensqualität betroffener Patienten am stärksten einschränkt.³

Für die Entstehung entzündlicher Hautveränderungen im Rahmen der atopischen Dermatitis sind zwei Aspekte von entscheidender Bedeutung. Zum einen müssen gezielt bestimmte Zellen des Immunsystems in die Haut gelockt werden (Rekrutierung) und zum anderen müssen diese relevanten Leukozytenpopulationen aktiviert werden. Das Entzündungsinfiltrat wird dominiert von Effektor-Memory-T-Zellen und ist begleitet von einer erhöhten Anzahl von dendritischen Zellen, Mastzellen und Eosinophilen. Die Aktivierung dieser Zellen des Immunsystems erfolgt durch mikrobielle Produkte oder spezifische Allergene.

Amplifikationszyklus atopischer Hautentzündung

Fügt man die klinischen Befunde sowie die wissenschaftlichen Ergebnisse der letzten zehn Jahre zusammen, so lässt sich ein Amplifikationszyklus atopischer Hautentzündung definieren (Abb. 1).

Abb. 1: Juckreiz-Kratz-Ekzem-Zyklus. Dargestellt ist ein Patient mit schwerer atopischer Dermatitis. In der klinischen Untersuchung fällt auf, dass annähernd die gesamte Haut ekzematös verändert ist. Nur Areale, die für den Patienten nicht zugänglich sind und an denen er nicht kratzen kann, sind frei von Ekzemen. Diese häufige klinische Beobachtung unterstreicht die Rolle des so genannten Juckreiz-Kratz-Ekzem-Zyklus für die Unterhaltung und Chronifizierung der atopischen Hautentzündung.

³ Vgl. Cork *et al.* (2006).

Dieser beginnt mit Pruritus und wird von einem mechanischen Trauma der Haut durch reflektorisches Kratzen gefolgt. Dies führt zur Produktion von Entzündungsbotenstoffen, so genannten proinflammatorischen Zytokinen (zum Beispiel Interleukin-1, Tumornekrosefaktor- α) und zur Freisetzung von chemotaktischen Lockstoffen aus der Proteinfamilie der Chemokine. Im Zusammenspiel von Zytokinen und Chemokinen werden bestimmte Zellen des Immunsystems in die Haut geleitet und initiieren den Entzündungsprozess. In der Haut kommt es zum Kontakt von Leukozyten mit mikrobiellen Produkten oder Allergenen und zur Aktivierung der rekrutierten Immunzellen. Das entzündliche Infiltrat des atopischen Ekzems wird von so genannten Memory-T-Zellen dominiert, die abhängig vom Stadium der Erkrankung ein definiertes Muster an Entzündungsbotenstoffen sezernieren.⁴ Dieser T-Zell-vermittelte Entzündungsprozess führt zur Ausbildung der sichtbaren Ekzeme und unterhält den Pruritus (Abb. 2).

Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser T-Zell-abhängigen Juckreizvermittlung waren jedoch bis vor kurzem weitestgehend unbekannt.

Abb. 2: Amplifikationszyklus der atopischen Dermatitis.

Interleukin-31: Das Bindeglied zwischen T-Zellen, Pruritus und atopischer Entzündung

Aus der klinischen Praxis wissen wir, dass potente Antihistaminika oft nur geringe oder keine signifikante Linderung des Pruritus verschaffen. Somit scheint Histamin, trotz erhöhter Serumspiegel, nicht der maßgebliche Juckreizmediator in atopischer Dermatitis zu sein.⁵ An dieser Stelle stellt sich die Frage, welche Botenstoffe die Juckreizentstehung im T-Zell-vermittelten atopischen Entzündungsprozess kontrollieren.

Im Jahr 2004 konnten Dillon und Mitarbeiter zeigen, dass transgene Mäuse, die das neue Zytokin Interleukin-31 (IL-31) in Lymphozyten überexprimierten, starken Juckreiz und im Verlauf eine schwere Hautentzündung mit Ähnlichkeit zur atopischen Dermatitis

⁴ Vgl. Grewe *et al.* (1998).

⁵ Vgl. Greaves und Khalifa (2004) sowie Yosipovitch *et al.* (2003).

entwickelten.⁶ Dieses neue Zytokin wird in Patienten mit juckenden Hauterkrankungen wie dem atopischen Ekzem und der *Prurigo nodularis* signifikant im Vergleich zu Haut von gesunden Probanden oder Psoriasispatienten überexprimiert.⁷ Bereits in unbefallender Haut von Atopikern konnte eine moderate Erhöhung der IL-31-Expression festgestellt werden. Eindrucksvoll war bei dieser Analyse eine 50-fach höhere Ausprägung von IL-31 in *Prurigo nodularis*, einer Atopie-assoziierten Hauterkrankung, die mit massivem Juckreiz einhergeht.⁸

Mikrobielle Besiedelung ist ein starker Stimulus für die IL-31-Produktion

Ein klinisches Charakteristikum von Atopikern ist eine defiziente Abwehr gegenüber infektiösen Erregern an Grenzorganen wie der Haut oder der Lunge. Eine mikrobielle Besiedelung des atopischen Ekzems mit *Staphylococcus aureus* findet sich in 90 Prozent der Fälle und stellt einen maßgeblichen Faktor für die Schwere der Erkrankung dar.⁹ Verantwortlich dafür werden mikrobielle Superantigene wie das Staphylokokken Superantigen A (SEA), SEB, SEC sowie das *toxic shock syndrom toxin 1* (TSST1) gemacht. Sonkoly *et al.* konnten zeigen, dass diese Superantigene von Staphylokokken potente Triggerfaktoren der IL-31-Produktion in Leukozyten darstellen.¹⁰ Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Atopiker im Vergleich zu Gesunden mit einer signifikant gesteigerten IL-31-Produktion antworten.¹¹

Welches sind die Zielzellen von IL-31?

Befunde aus dem Maussystem zeigen, dass IL-31 Pruritus und Hautentzündung vermittelt und Patienten mit Atopie-assoziierten juckenden Hauterkrankungen signifikant mehr IL-31 produzieren. Folglich stellt sich die Frage, welche Zielzellen von IL-31 die Juckreizsignale an das zentrale Nervensystem (ZNS) vermitteln.

IL-31 bindet an einen Rezeptorheterodimer, der aus der IL-31-Rezeptor-A-Kette (IL-31RA-Kette) sowie aus dem Oncostatin-M-Rezeptor (OSMR) aufgebaut ist.¹²

Umfassende genomweite Expressionsanalysen mittels „Affymetrix-DNA-Microarrays“ in mehr als 60 verschiedenen menschlichen Organen zeigten, dass OSMR homöostatisch in allen Geweben relativ hoch exprimiert wird. IL-31RA hingegen zeigte die höchste Expression in humanen Hinterwurzelganglien. Hinterwurzelganglien sind der anatomische Ort, an dem die Zellkörper peripherer sensorischer Neurone zu finden sind. Periphere sensorische Neurone sind die Komponenten des peripheren Nervensystems, die neben Druck, Temperatur und Schmerz auch Juckreizsignale an das ZNS weiterleiten.

Somit lässt sich aktuell folgendes Modell für die Prurituserstehung während atopischer Entzündungsprozesse formulieren (siehe Abb. 3): Bakterielle Superantigene oder spezifi-

⁶ Vgl. Dillon *et al.* (2004).

⁷ Vgl. Sonkoly *et al.* (2006).

⁸ Vgl. Sonkoly *et al.* (2006).

⁹ Vgl. Leung und Bieber (2003) sowie Roll *et al.* (2004).

¹⁰ Vgl. Sonkoly *et al.* (2006).

¹¹ Vgl. Sonkoly *et al.* (2006).

¹² Vgl. Dreuw *et al.* (2004).

sche Allergene stimulieren hautinfiltrierende T-Lymphozyten zur Produktion von IL-31. IL-31 bindet an seinen Rezeptorkomplex auf peripheren sensorischen Neuronen und vermittelt Juckreizsignale an das ZNS. Somit kann erstmals eine direkte Zytokin-vermittelte Verbindung vom Immunsystem (T-Zelle) zum Nervensystem dargestellt werden.

Abb. 3: Juckreizvermittlung durch IL-31-Freisetzung aus hautinfiltrierenden T-Lymphozyten

Aktuelle Forschungsprojekte konzentrieren sich nun darauf, therapeutische Antikörper gegen IL-31 für die Therapie von T-Zell-vermitteltem Juckreiz und atopischen Entzündungsprozessen zu entwickeln und die Mechanismen der Juckreizvermittlung im Detail aufzuklären.

Literatur

- CORK, M. J., D. A. ROBINSON, Y. VASILOPOULOS, A. FERGUSON, M. MOUSTAFA, A. MACGOWAN, G. W. DUFF, S. J. WARD und R. TAZI-AHNINI (2006). „New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions“, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118, 3–21; quiz 22–23.
- DILLON, S. R., C. SPRECHER, A. HAMMOND, J. BILSBOROUGH, M. ROSENFELD-FRANKLIN, S. R. PRESNELL, H. S. HAUGEN, M. MAURER, B. HARDER, J. JOHNSTON, S. BORT, S. MUDRI, J. L. KUIJPER, T. BUKOWSKI, P. SHEA, D. L. DONG, M. DASOVICH, F. J. GRANT, L. LOCKWOOD, S. D. LEVIN, C. LECIEL, K. WAGGIE, H. DAY, S. TOPOUZIS, J. KRAMER, R. KUESTNER, Z. CHEN, D. FOSTER, J. PARRISH-NOVAK und J. A. GROSS (2004). „Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice“, *Nature Immunology* 5, 752–760.
- DREUW, A., S. RADTKE, S. PFLANZ, B. E. LIPPOK, P. C. HEINRICH und H. M. HERMANS. (2004). „Characterization of the signaling capacities of the novel gp130-like cytokine receptor“, *Journal of Biological Chemistry* 279, 36112–36120.

- GREAVES, M. W., and N. KHALIFA (2004). „Itch: More than Skin Deep“, *International Archives of Allergy and Immunology* 135, 166–172.
- GREWE, M., C. A. BRUIJNZEEL-KOOMEN, E. SCHOPF, T. THEPEN, A. G. LANGEVELD-WILDSCHUT, T. RUZICKA und J. KRUTMANN (1998). „A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis“, *Immunology Today* 19, 359–361.
- LEUNG, D. Y. und T. BIEBER (2003). „Atopic dermatitis“, *Lancet* 361, 151–160.
- ROLL, A., A. COZZIO, B. FISCHER und P. SCHMID-GRENDELMEIER (2004). „Microbial colonization and atopic dermatitis“, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 4, 373–378.
- SONKOLY, E., A. MULLER, A. I. LAUERMA, A. PIVARCSI, H. SOTO, L. KEMENY, H. ALENIUS, M. C. DIEU-NOSJEAN, S. MELLER, J. RIEKER, M. STEINHOFF, T. K. HOFFMANN, T. RUZICKA, A. ZLOTNIK und B. HOMEY (2006). „IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation“, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117, 411–417.
- STÄNDER, S. und M. STEINHOFF (2002). „Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview“, *Experimental Dermatology* 11, 12–24.
- STEINHOFF, M., J. BIENENSTOCK, M. SCHMELZ, M. MAURER, E. WEI und T. BIRO (2006). „Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus“, *Journal of Investigative Dermatology* 126, 1705–1718.
- YOSIPOVITCH, G., M. W. GREAVES und M. SCHMELZ (2003). „Itch“, *Lancet* 361, 690–694.