



Juckreiz und Schmerz – Anatomie und Funktion

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdrucks und der Vervielfältigung der PPT-Folien bzw. der daraus erzeugten PDF-Dateien oder Teilen daraus bleiben Herrn Prof. Dr. Martin Schmelz vorbehalten und sind nur mit schriftlicher Zustimmung durch ihn zulässig. Sie dürfen die PPT-Folien bzw. PDF-Dateien nur zum Zweck der persönlichen Information verwenden und keinesfalls an Dritte weitergeben.

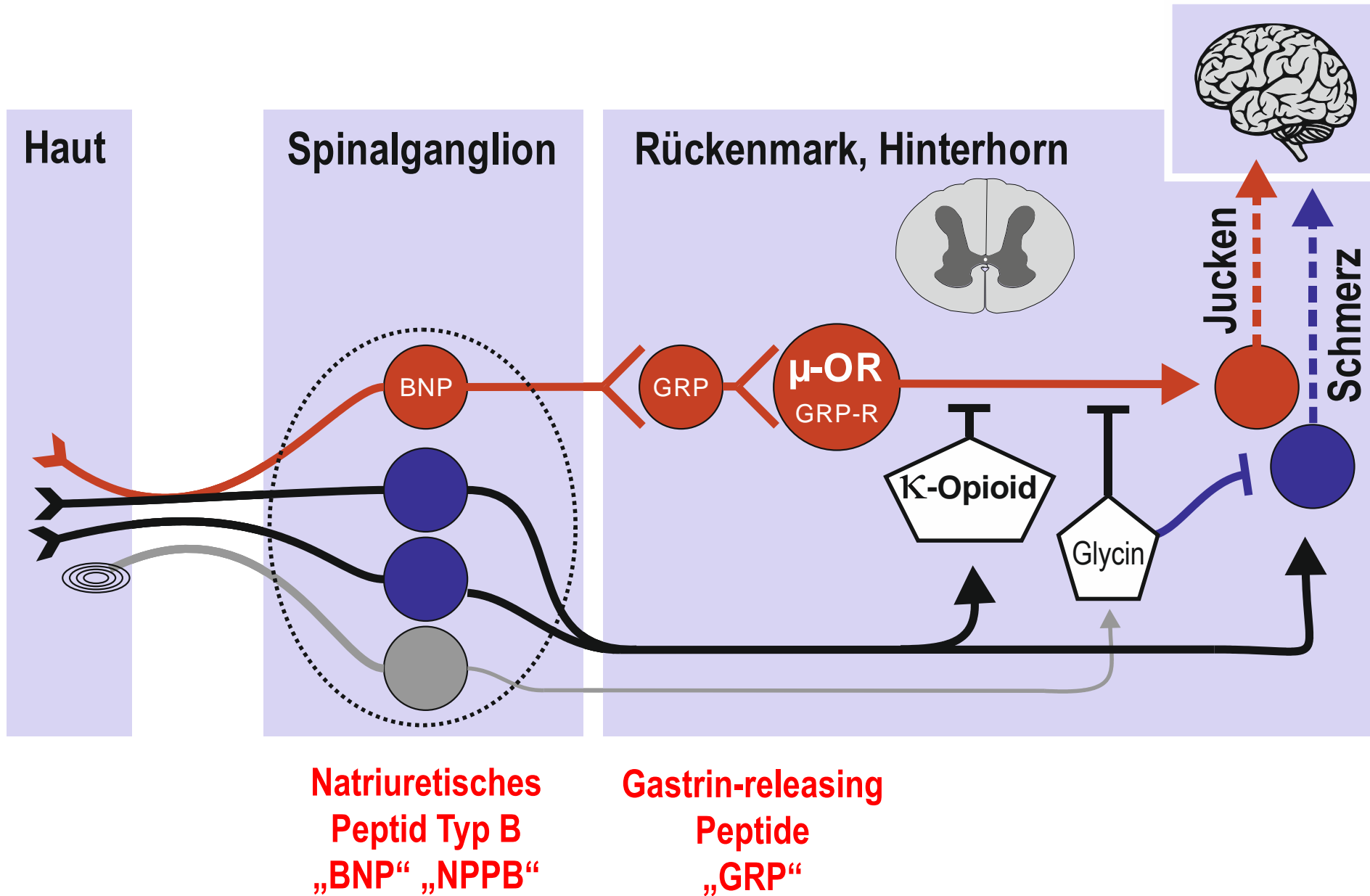
**Martin Schmelz
Experimentelle Schmerzforschung Mannheim
Universität Heidelberg**

Im Überblick:

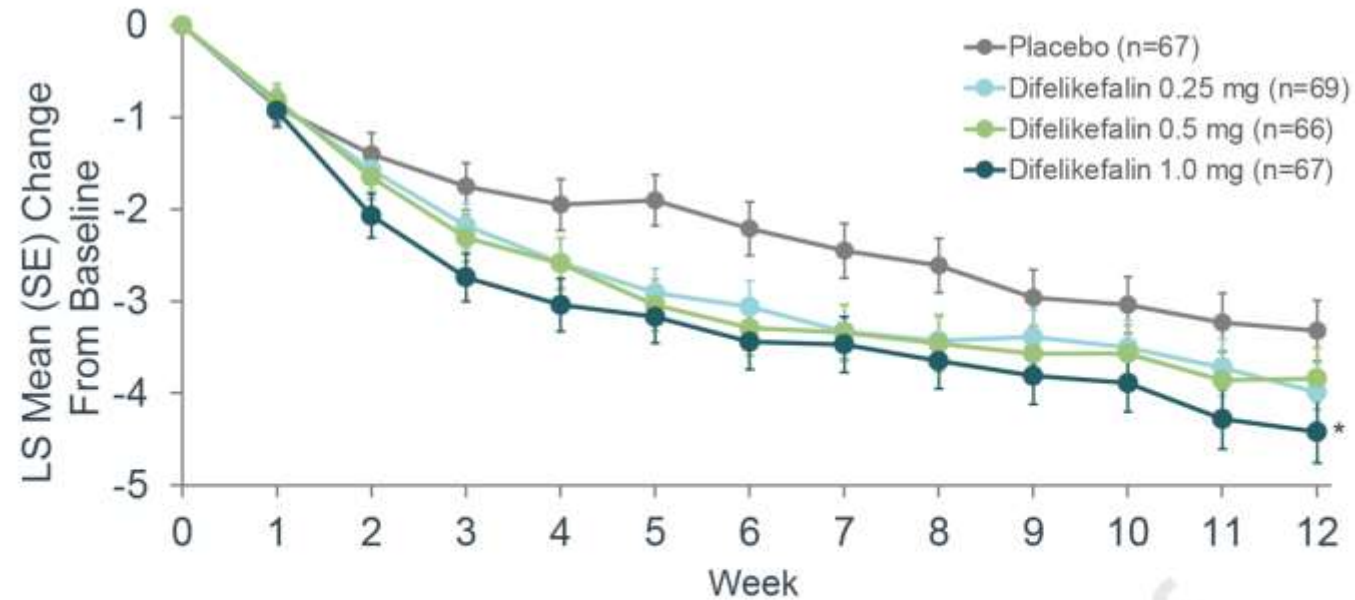
Klinisch relevante Aspekte

- **Opioide und Schmerz/Jucken (ohne Histamin-Rez.)**
- **Mastzellen – spezifische/unspezifische Aktivierung (ohne Opiatrezeptoren)**
- **Neuropathischer Schmerz/Jucken**

Pruritus – spezifische Verarbeitungswege



Spinale Verarbeitung von Pruritus: κ -Opiode hemmen Jucken (chron. Leber- und Nierenerkrankungen)

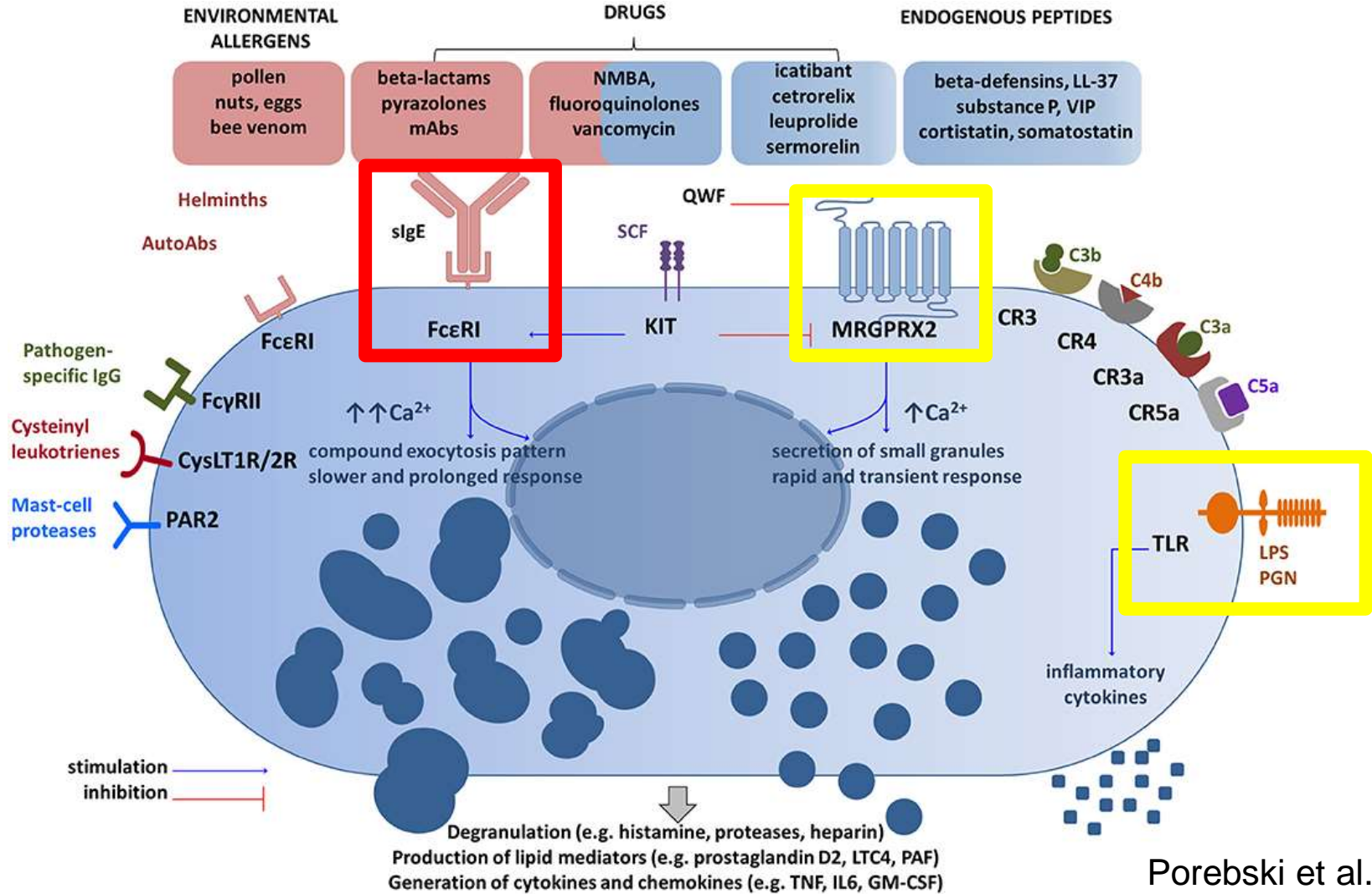


<i>P</i> values vs. placebo by study week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Difelikefalin 0.25 mg	0.856	0.609	0.219	0.100	0.008	0.036	0.032	0.045	0.306	0.274	0.278	0.146
Difelikefalin 0.5 mg	0.723	0.461	0.115	0.102	0.003	0.010	0.035	0.043	0.155	0.220	0.163	0.269
Difelikefalin 1.0 mg	0.876	0.041	0.005	0.005	0.001	0.003	0.014	0.013	0.046	0.050	0.019	0.018

Spinale Verarbeitung von Pruritus - Kurzfassung:

- **μ**-Opioide verursachen Pruritus
(segmental bei axialer Gabe)
- **κ**-Opioide lindern Pruritus

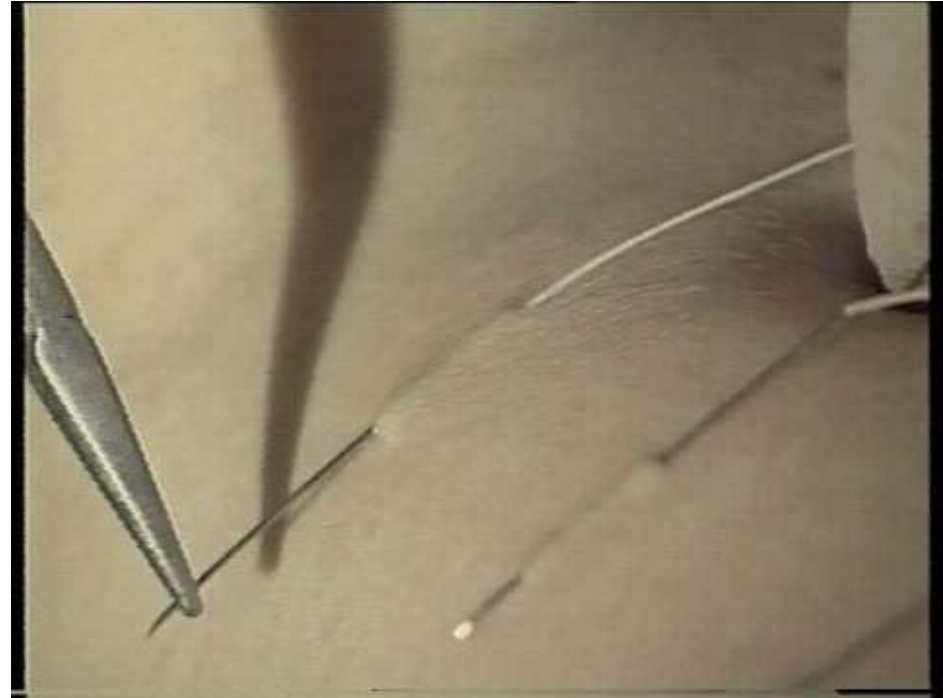
Mastzelldegranulation und Opioide



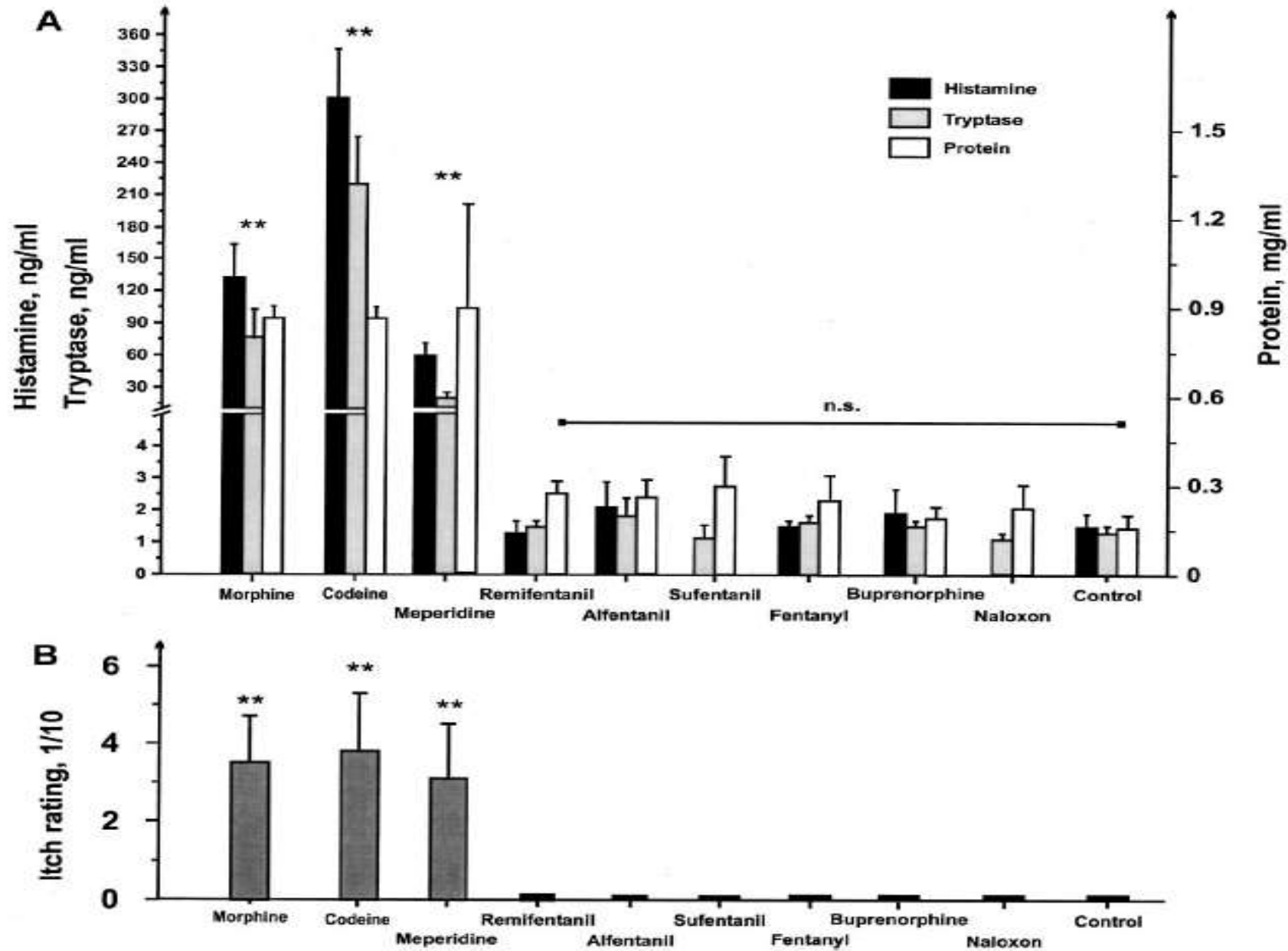
Mastzelldegranulation durch Opioide?

dermale Mikrodialyse:

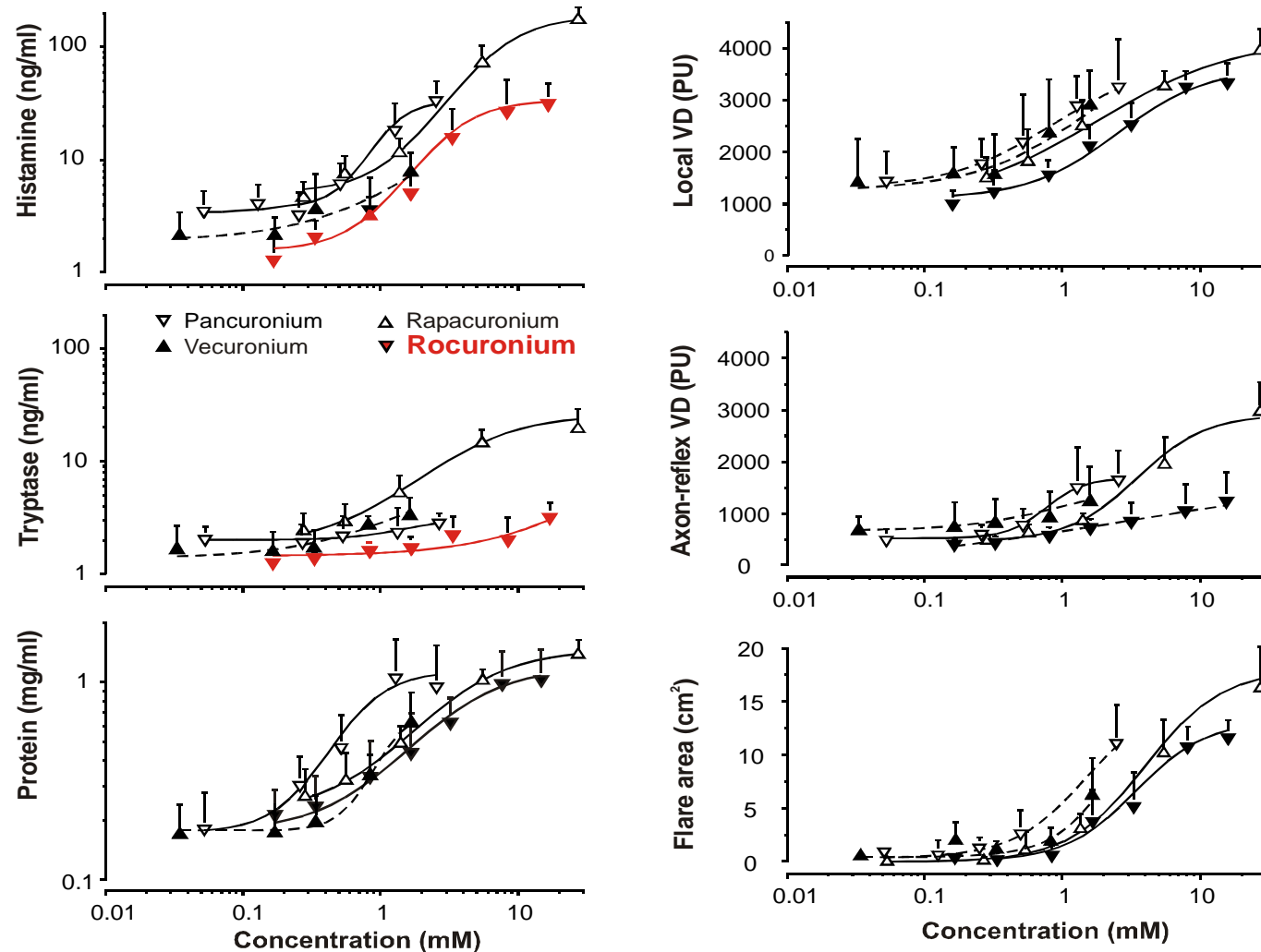
- Stimulation mit Opioiden
- Messung von Mastzelltryptase im Dialysat



„schwache“ Opioide degranulieren Mastzellen

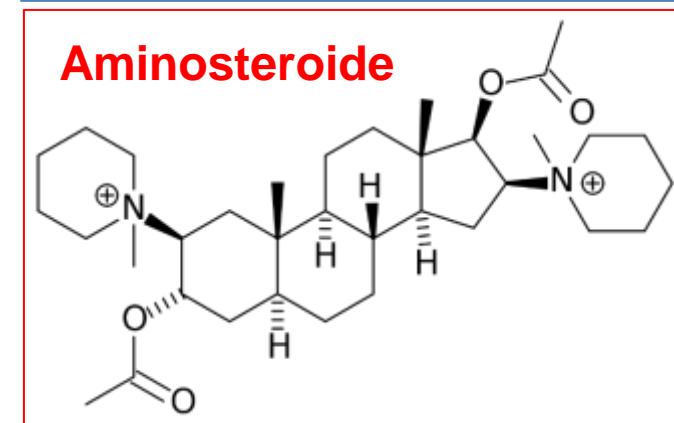
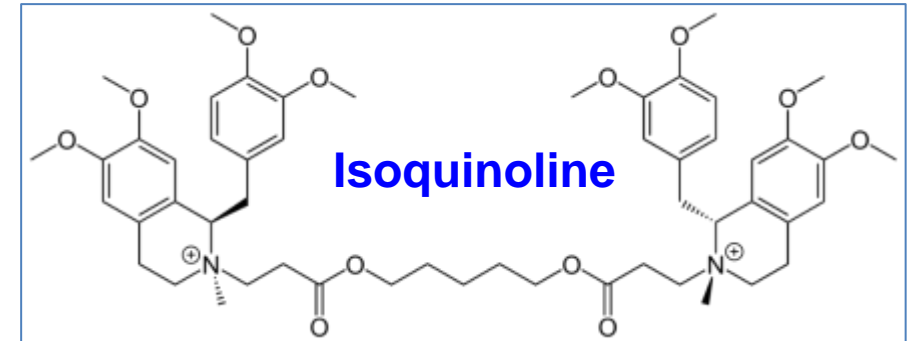


Mastzelleaktivierung durch Muskelrelaxantien: Amino-Steroidtyp Relaxantien

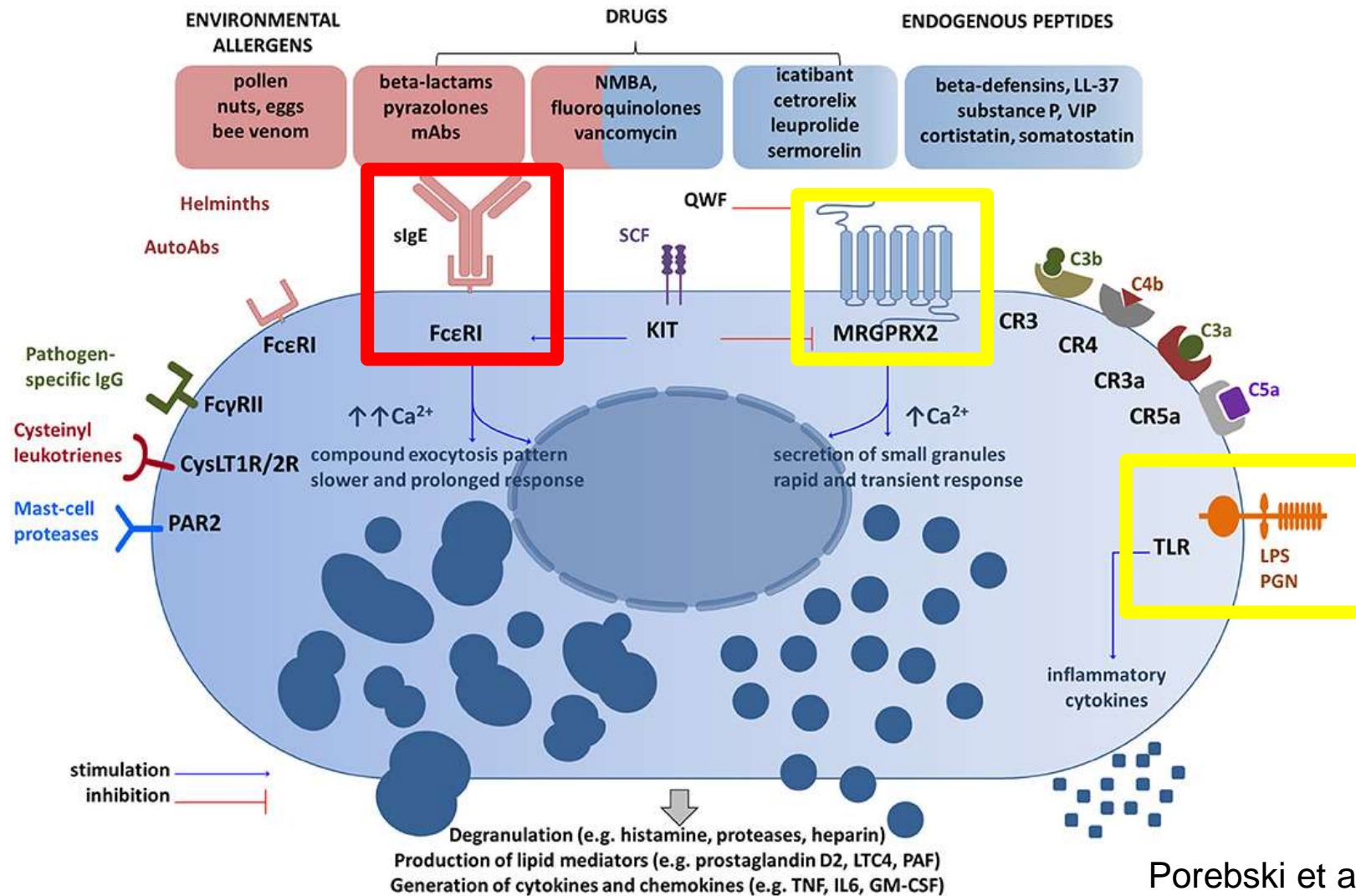


Histamin / Tryptase Verhältnis

Muscle relaxant	Stimulation	Wash-out
Succinylcholine	1.42 ± 1.09	1.32 ± 0.69
Cisatracurium	1.24 ± 0.55	1.21 ± 1.05
Atracurium	1.56 ± 0.66	1.32 ± 1.10
Mivacurium	1.39 ± 0.91	1.74 ± 1.55
Pancuronium	7.08 ± 2.13	0.65 ± 0.57
Rocuronium	7.44 ± 5.45	0.74 ± 0.72
Rapacuronium	6.37 ± 2.75	0.34 ± 0.16



Mastzelldegranulation und Opioide



Mastzelldegranulation und Opioide

Opioide in hoher Konzentration können Mastzellen degranulieren

- *unabhängig* von Opiatrezeptoren
- Jucken durch Mastzellfreisetzung von Histamin, aber auch von Tryptase (PAR-2)

⇒ **Anti-Histaminika, ...**

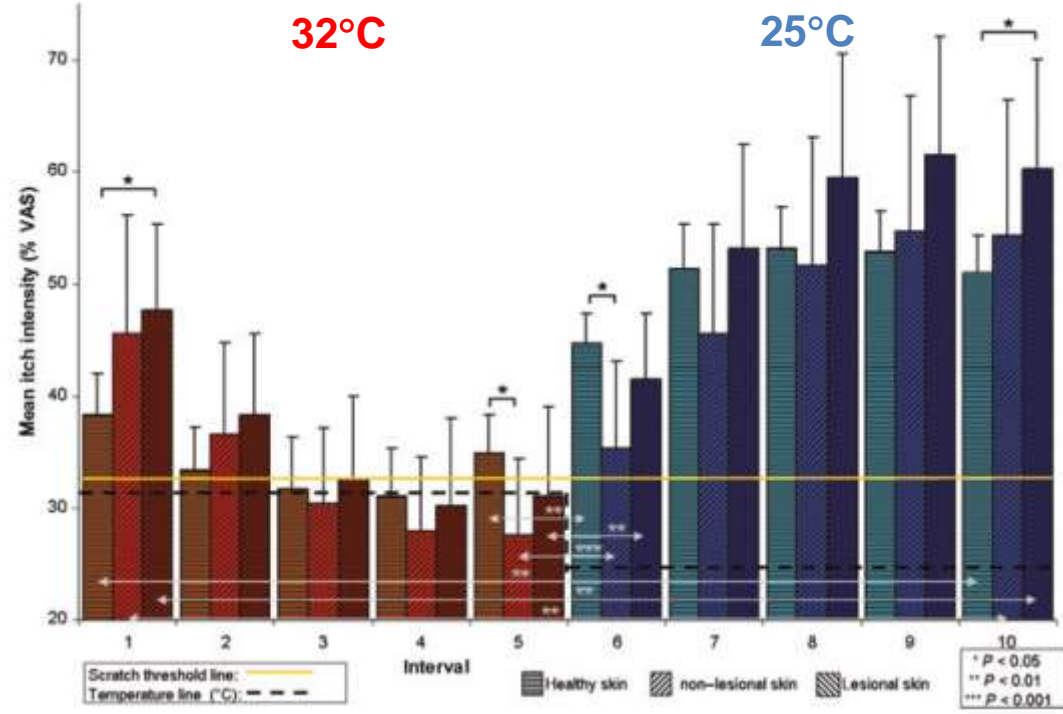
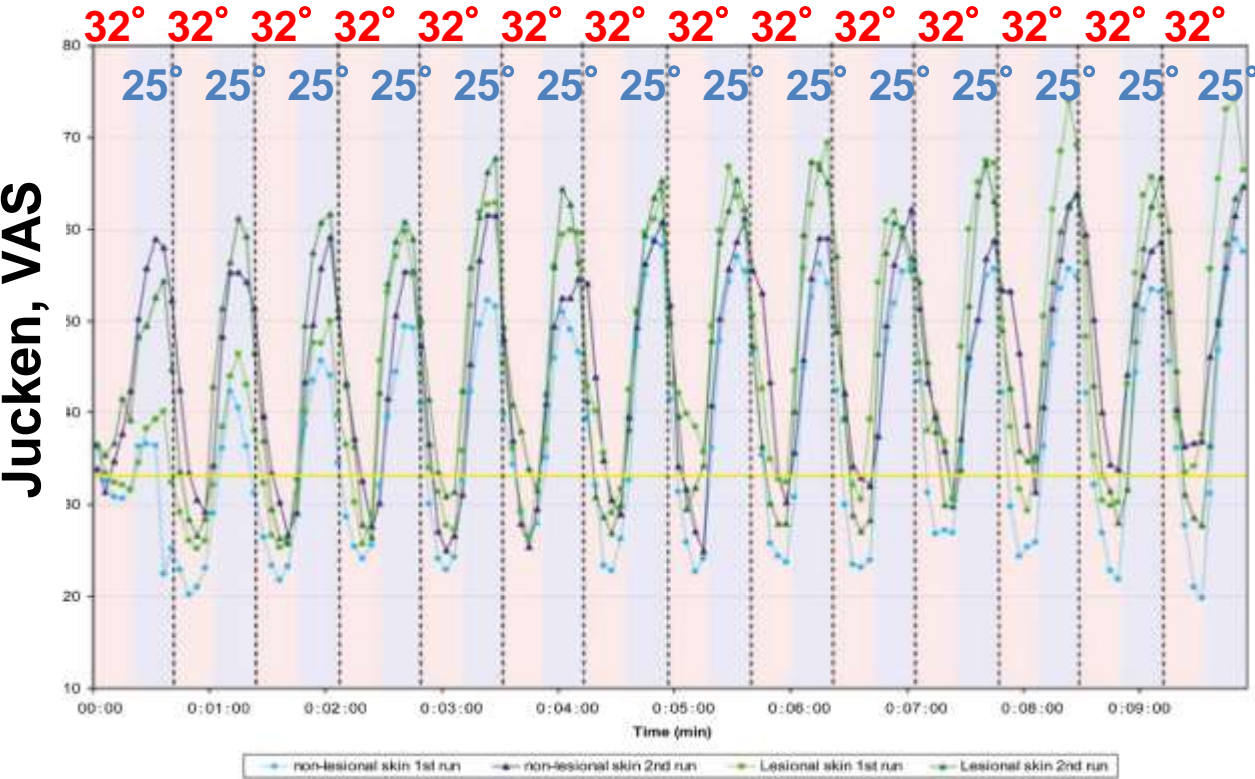
In analgetischer Dosierung:

Opiatrezeptor-spezifische spinale Aktivierung

ggf. mit segmentalem Jucken

⇒ **κ -Opiate, μ -Antagonisten**

Abkühlen: kurzzeitig stärkerer Histamin-Jucken

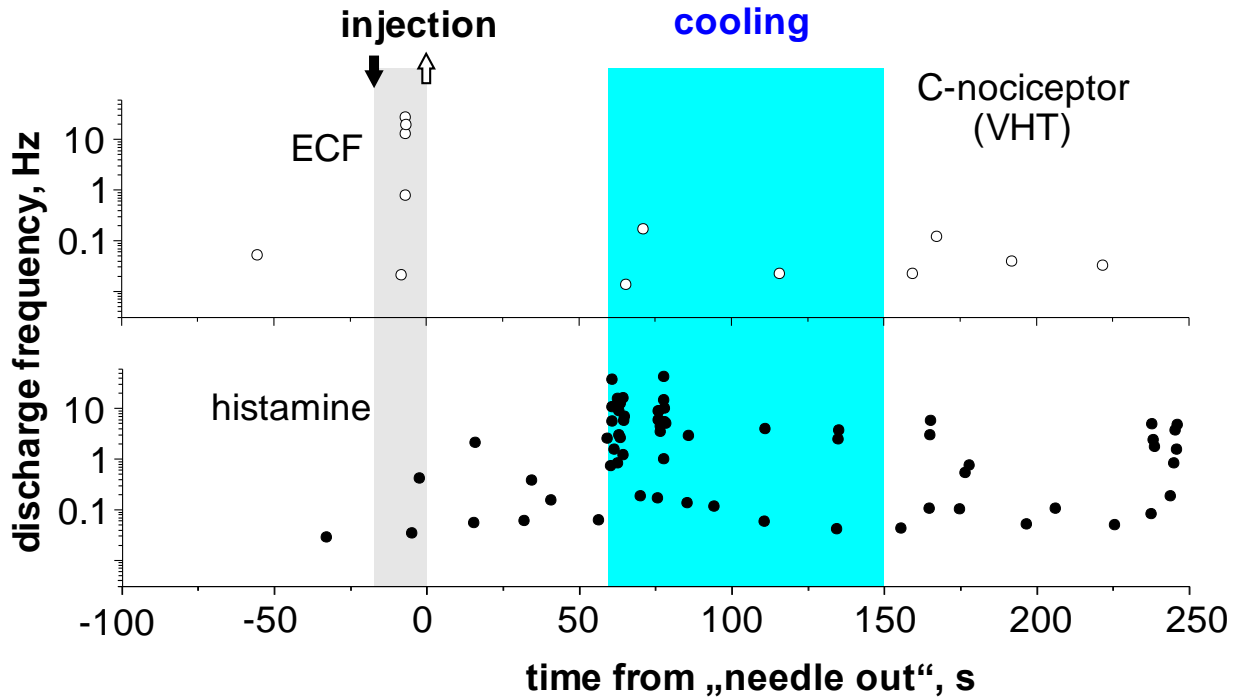


Pfab et al. Allergy 2010

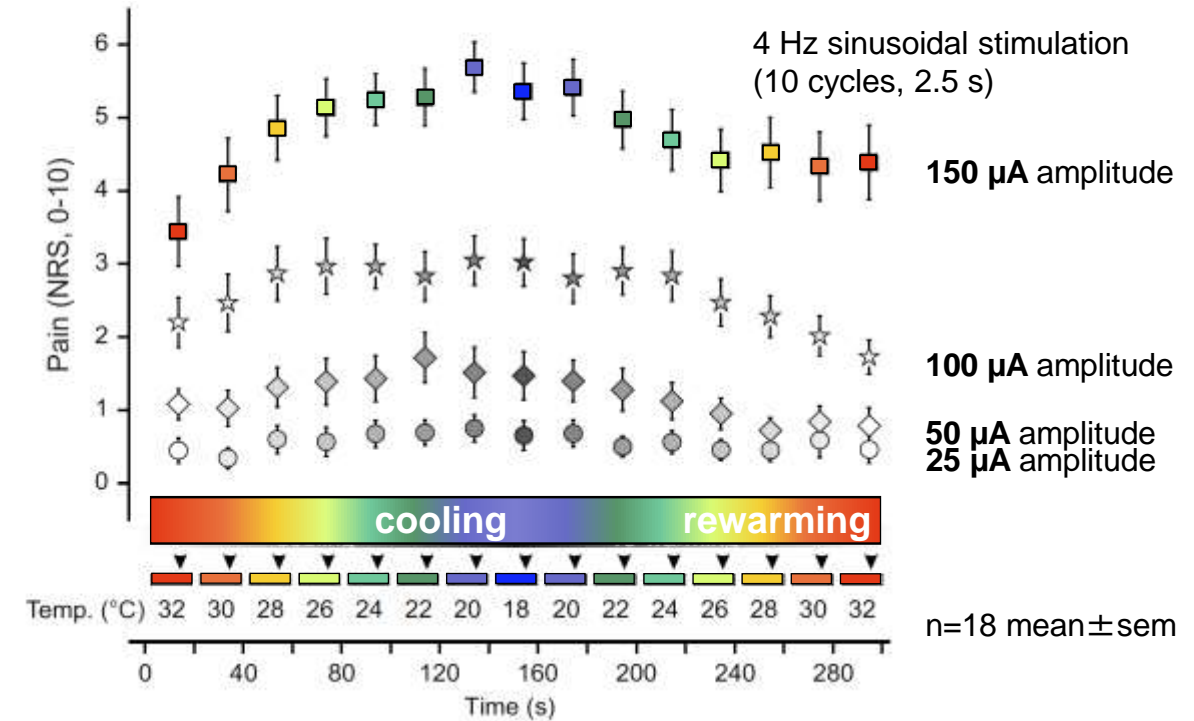
Kurzes Abkühlen: Histamin-Jucken fast doppelt so stark

Kurze Abkühlung erhöht Nozizeptorerregbarkeit auf langsame Depolarisation

C-Faser Aktivierung durch Histamin beim Schwein –
Lokale Abkühlung erhöht die Entladungsrate!



C-Faser Aktivierung durch elektrische Depolarisation
beim Probanden - Lokale Abkühlung erhöht Schmerz!

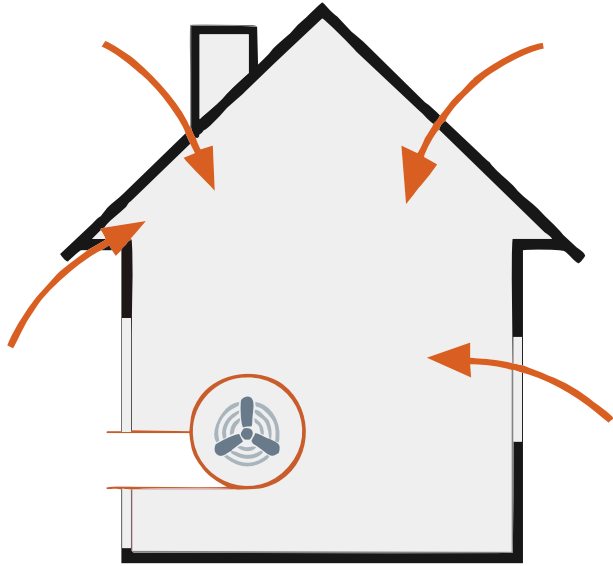


Soarez, Pakalniskis, Rukwied, Schmelz, Carr – Pain 2023

Wenn Nozizeptoren chemisch erregt werden
(oder bei Neuropathien Spontanaktivität haben),
kann lokale Abkühlung die Erregung kurzzeitig verstärken

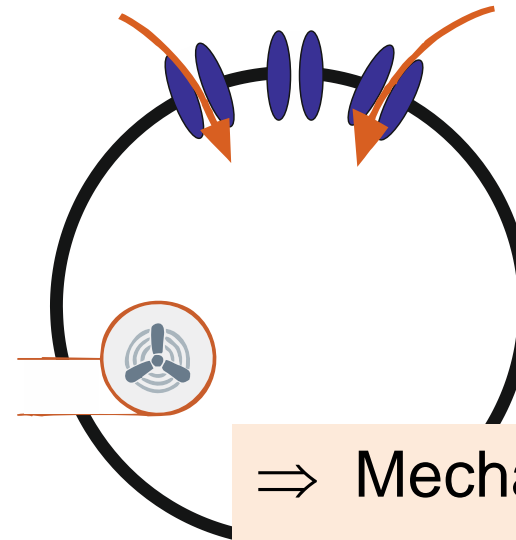
Erhöhung der Nozizeptorerregbarkeit durch Abkühlen

„blower door“ Test:



Je dichter das Haus,
desto weniger Strom braucht man
zur Erzeugung eines Unterdrucks

Nozizeptor:



kalt-empfindliche
Kaliumkanäle (K2P)

schließen bei Kälte:

⇒ höherer Membranwiderstand

⇒ Mechanismus für Kaltallodynie?
(ohne TRPM8, TRPA1)

Je dichter die Zelle,
desto **weniger Strom** braucht man
zur Erzeugung eines **Aktionspotenzials**

Temperatureffekte - Jucken

Peripherie

- Reduktion: starke und dauerhafte Abkühlung
- Erhöhung: phasische Abkühlung

(⇒ Kaltallodynie [+analgetischer Effekt von Wärme!])

[[Anamnese von Temperaturabhängigkeit der Spontanschmerzen]])

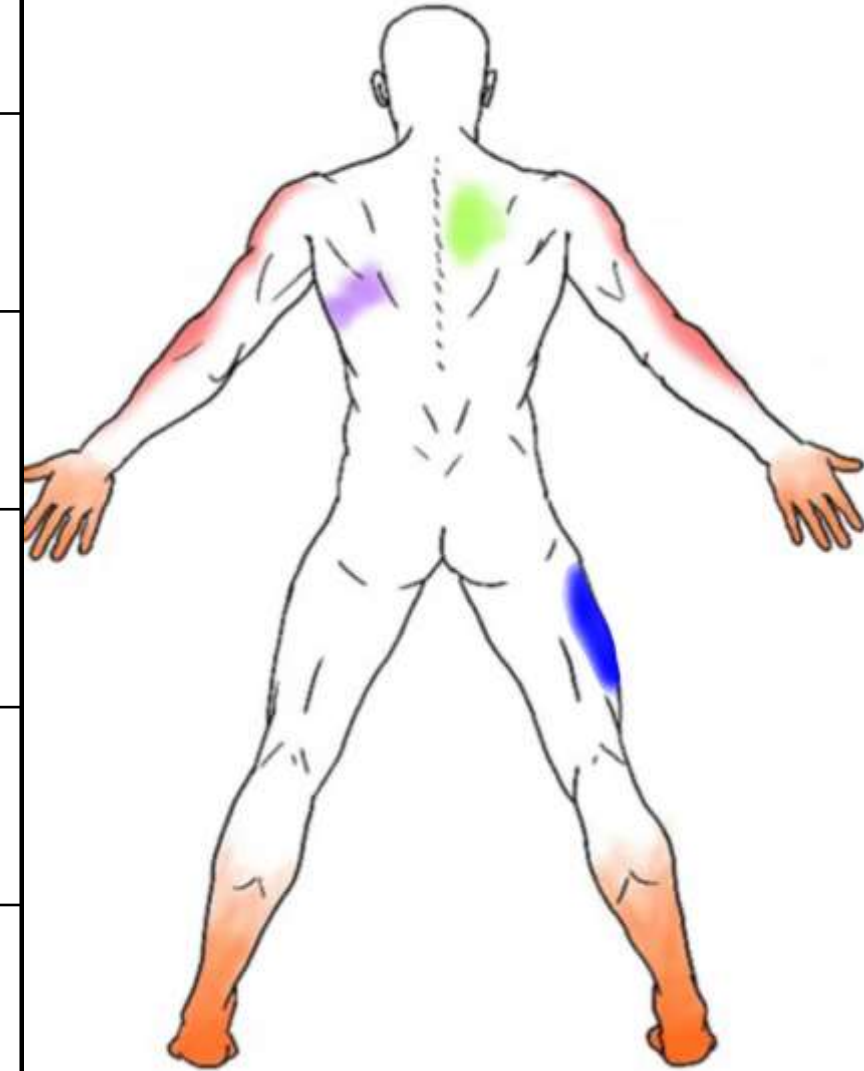
(temperaturempfindliche Kaliumkanälen – Änderung Membranwiderstand)

Spinal

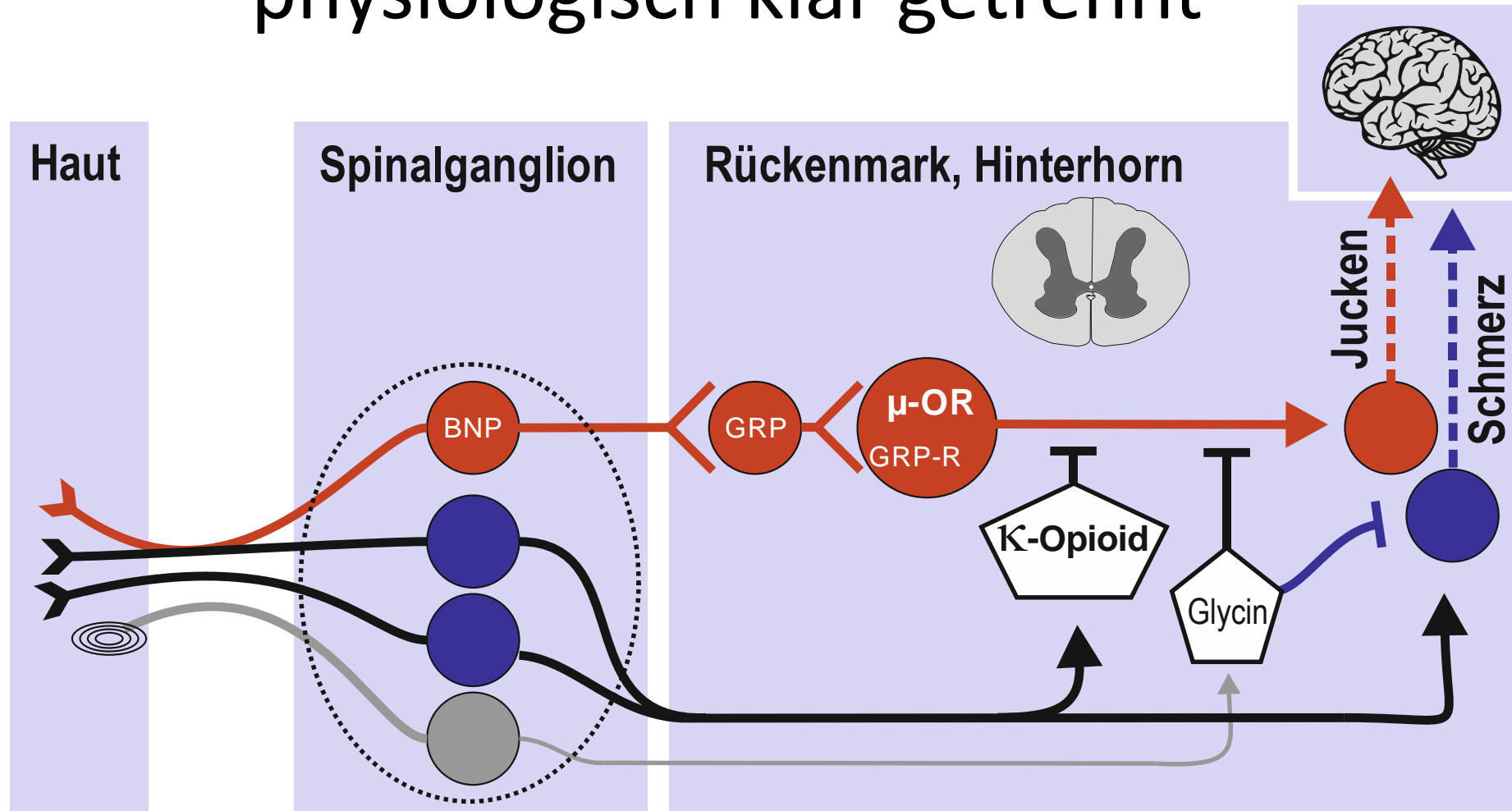
- Hitzeschmerz (wie Kratzen): zentrale Hemmung durch Schmerz

Neuropathien: Schmerz und Pruritus

Erkrankung	Schmerz	Pruritus
Diabetische Neuropathie	++(+)	+
Meralgia paresthetica	+++	(+)
<i>Notalgia paresthetica</i>	(+)	+++
<i>Brachioradialer Pruritus</i>	(+)	+++



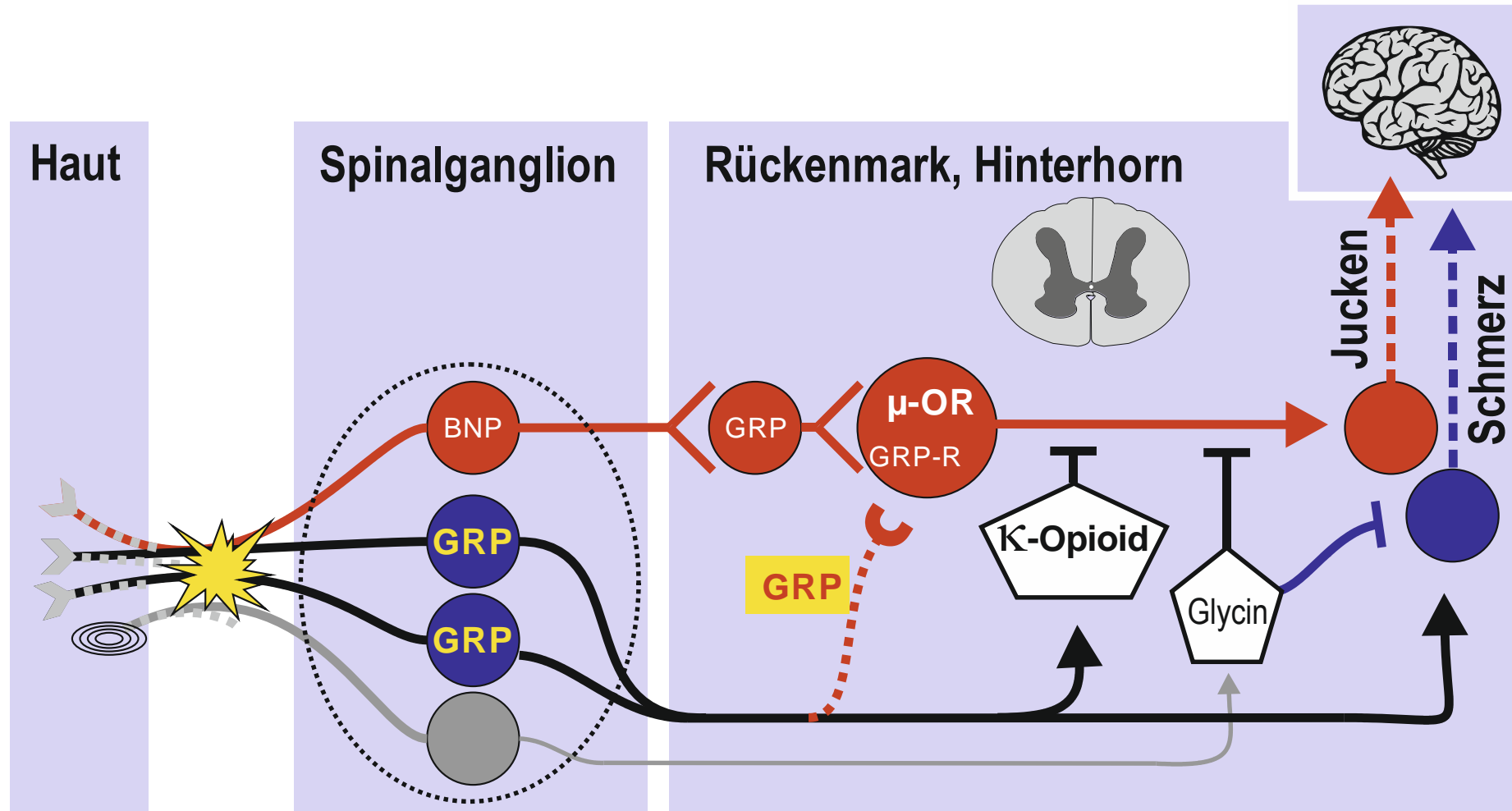
Verarbeitungswege von Pruritus und Schmerz: physiologisch klar getrennt



Natriuretisches Peptid Typ B
„BNP“

Gastrin-releasing Peptide:
„GRP“

Neuropathie und Juckreiz



Neuropathie-induzierte Hochregulation von gastrin releasing peptide (GRP) in peripheren Nozizeptoren

Spezifischer Verarbeitungsweg für Jucken

- **B-Typ Natriuretisches Peptid (primäre Afferenz)
und Gastrin-releasing peptide (spinales Hinterhornneuron)**
- **....aber, nach Verletzung:
unspezifische Neu-Expression von GRP in Nozizeptoren**
- **Bei Neuropathie:
keine klare Trennung von nozizeptiven und prurizeptiven Markern**

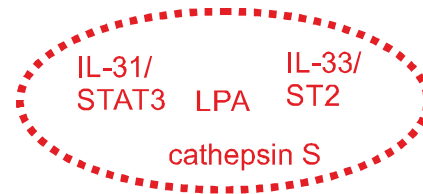
Un-spezifischer Verarbeitungsweg für Jucken

- **Mustertheorie**
- **Kontrast-Phänomen**

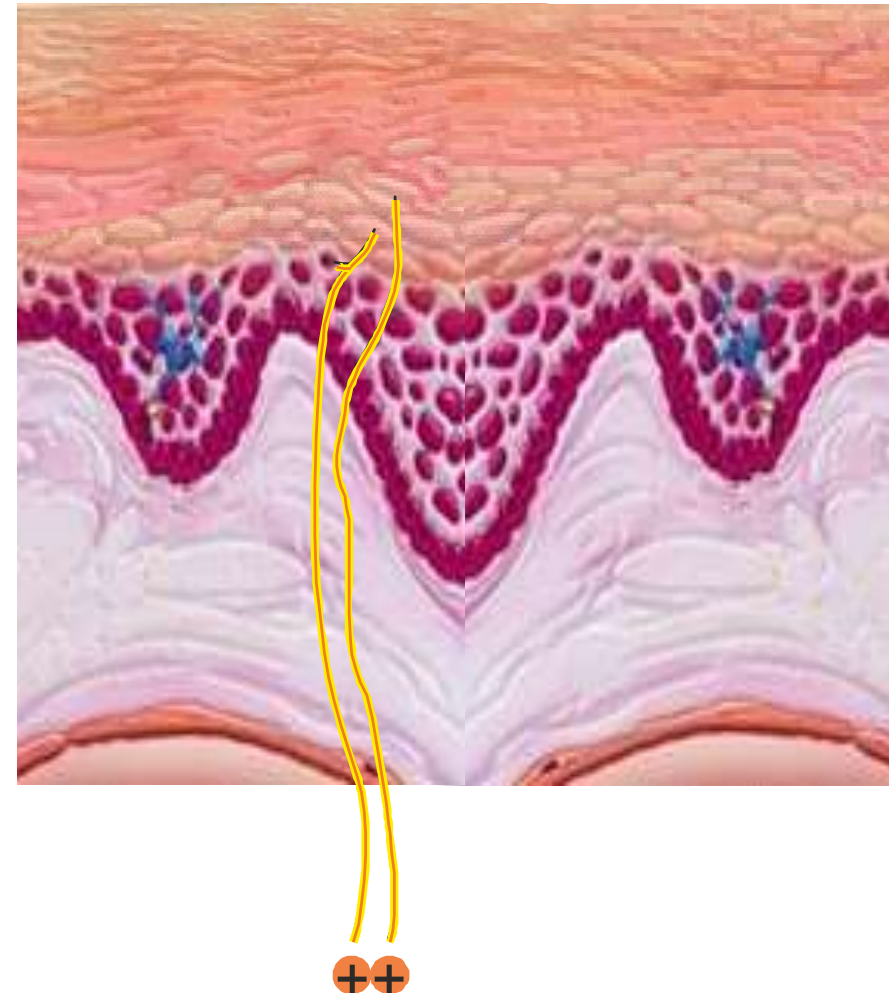
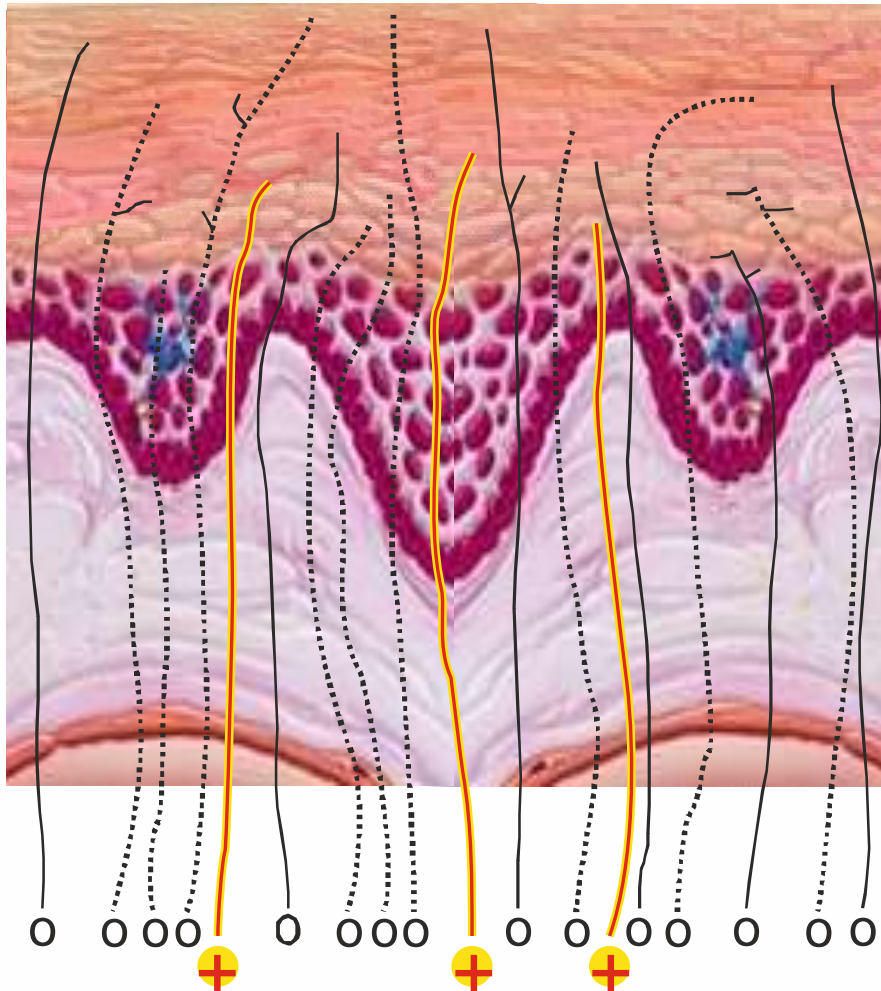
bei winzigen Erregungszonen innerhalb der Epidermis

Neuropathischer Pruritus: spezifische Mediatoren oder räumliches Muster?

Pruritogene
aktivieren
Prurizeptoren

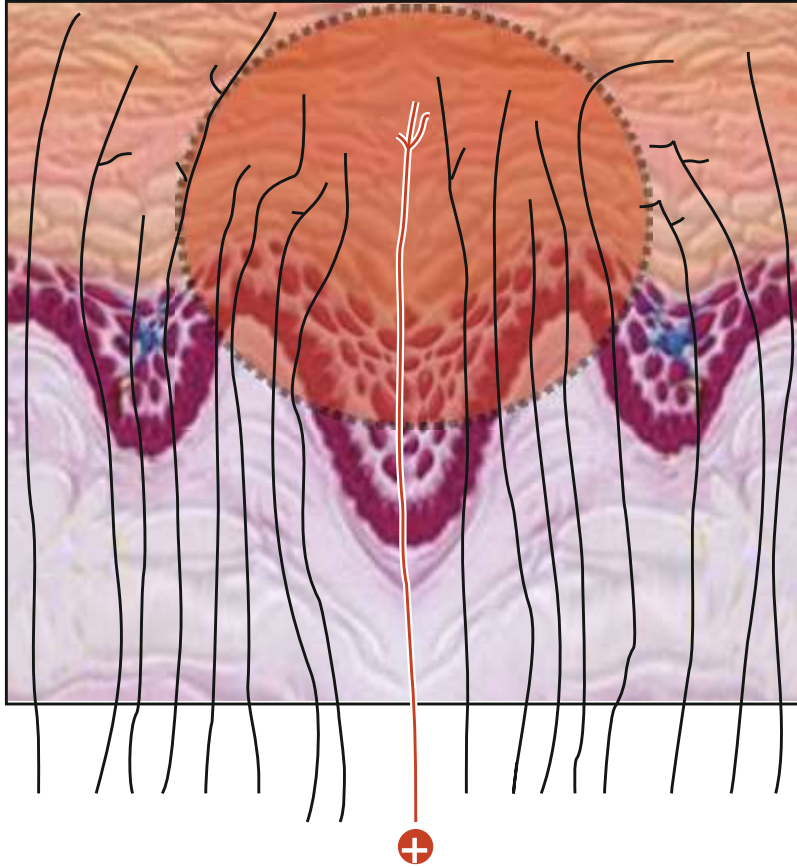


Pruritogene, Algogene oder
Spontanaktivität
„räumlicher Kontrast“- Jucken

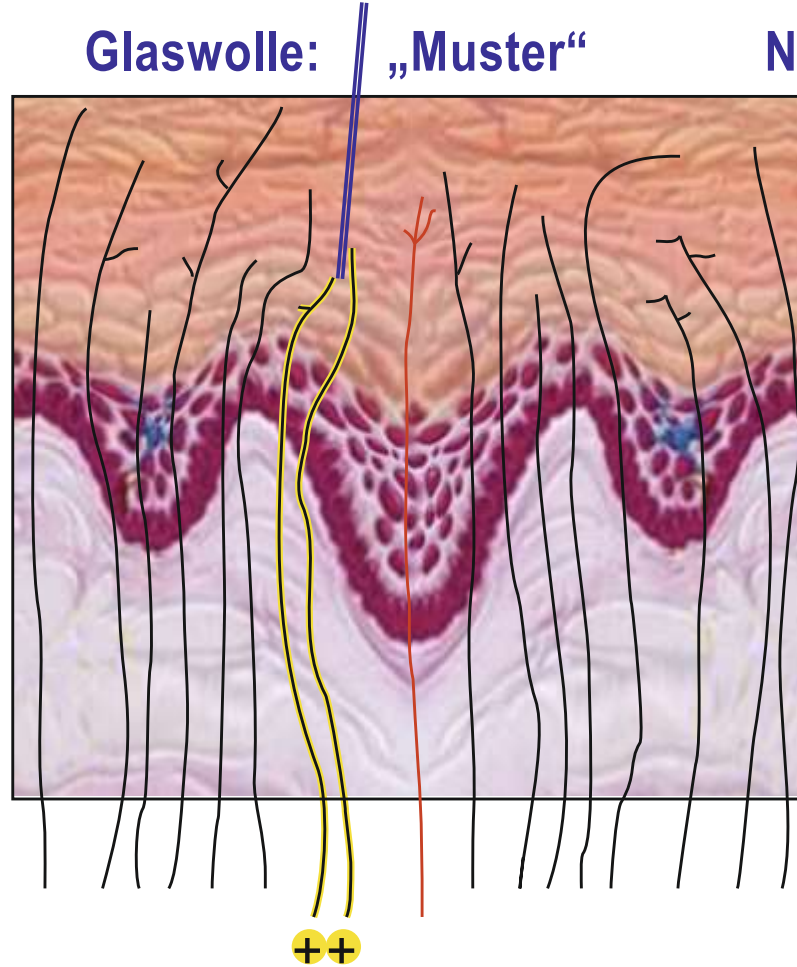


Neuropathischer Pruritus: spezifische Mediatoren oder räumliches Muster?

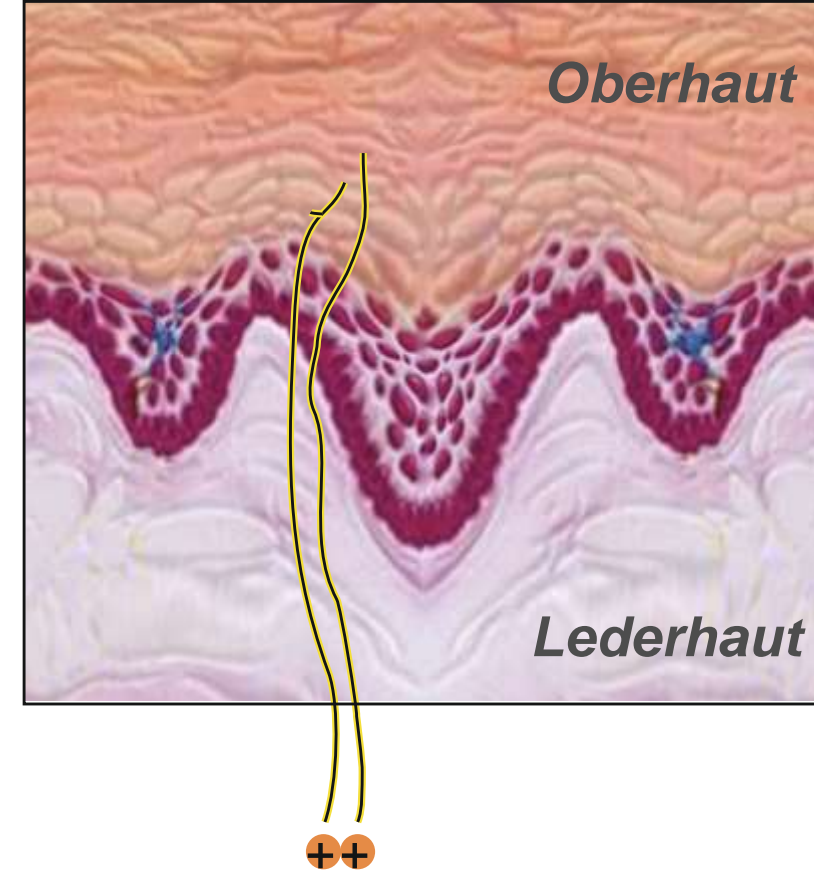
Mückenstich: „spezifisch“



Glaswolle: „Muster“



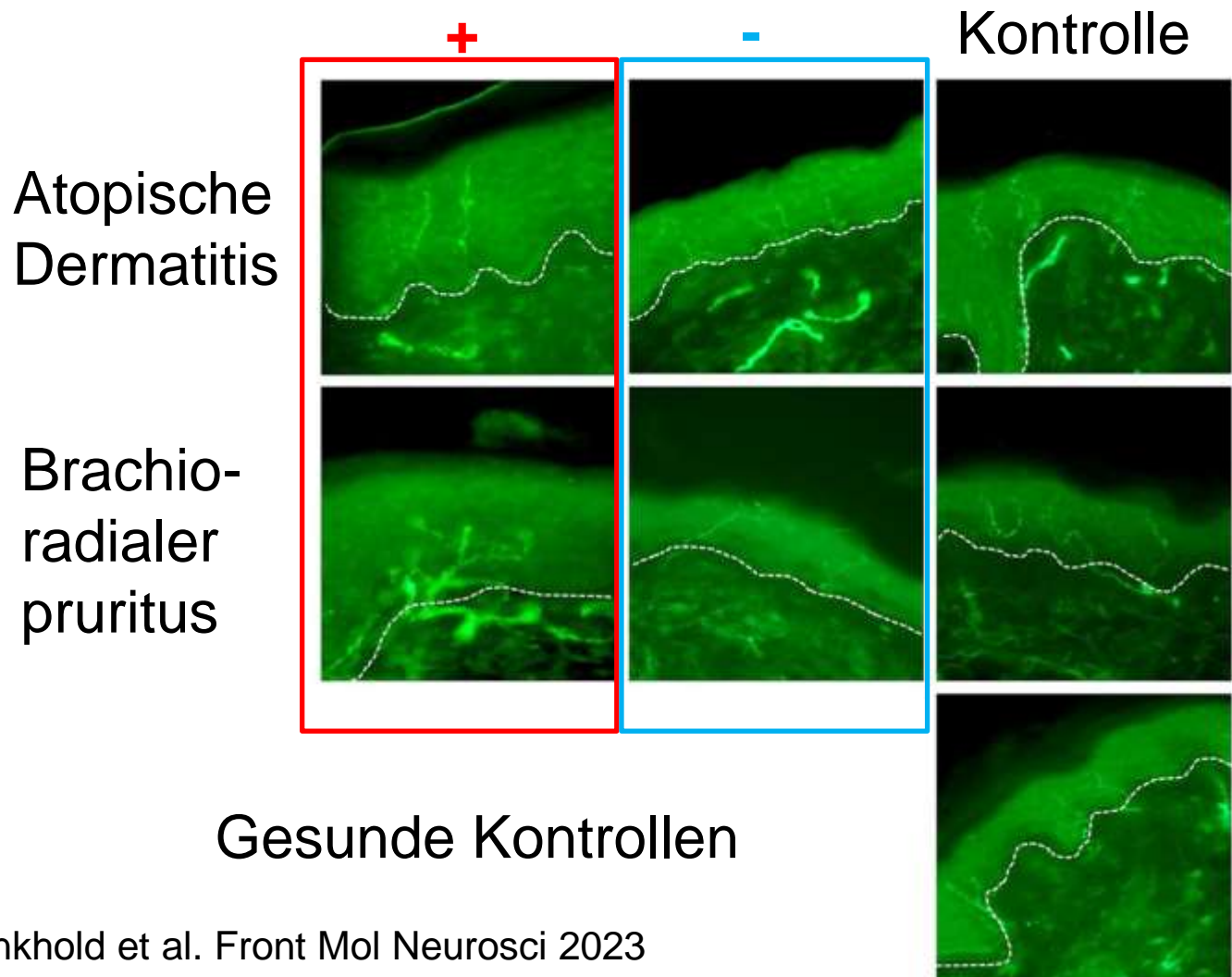
Neuropathie/Narbe/Kratzläsion: Muster?



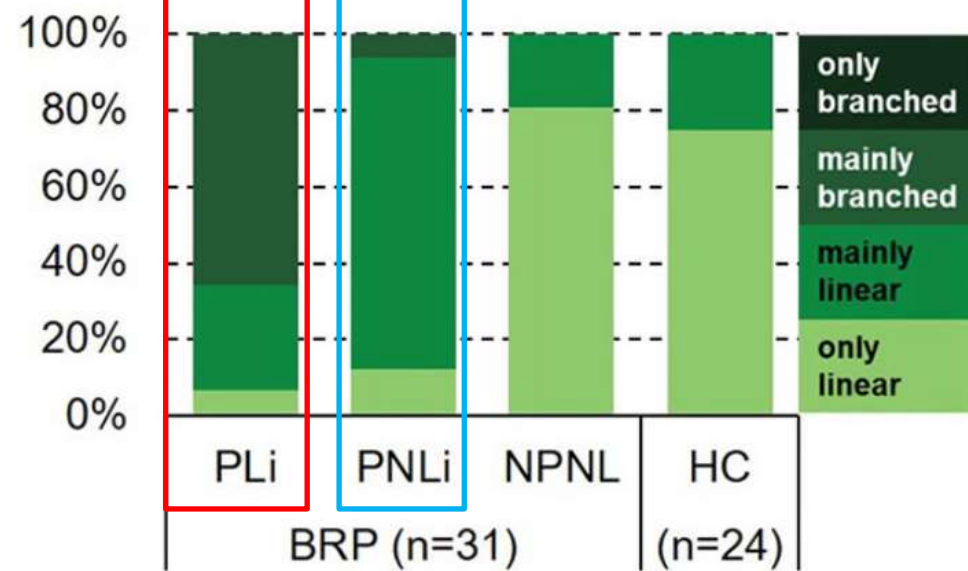
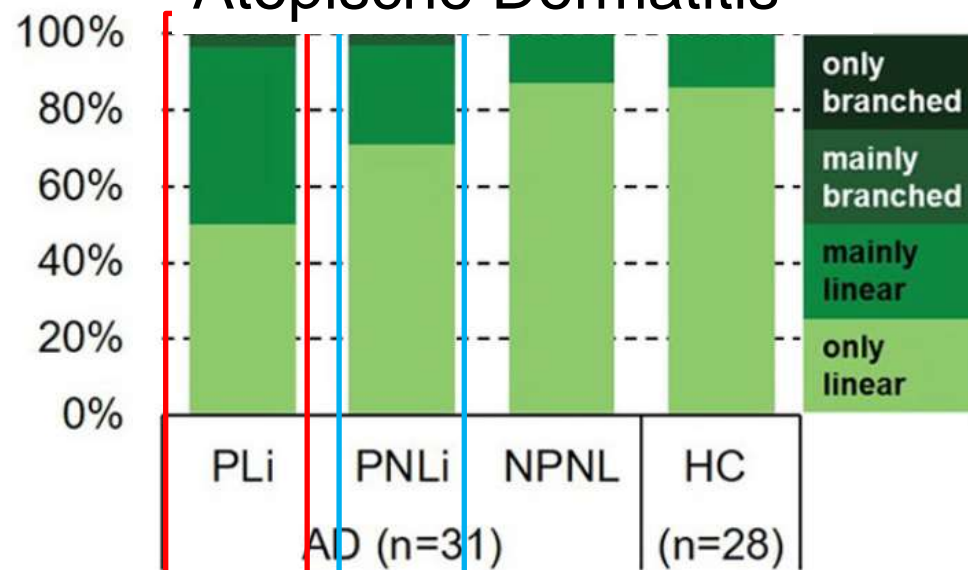
Kratzen als sinnvolle Antwort auf sehr lokalisierte epidermale „Läsion“
(z.B. Parasiten, aber auch Neuropathie, T-Zell-Lymphom, Narbe,..)

Stärkere **Verästelung** von epidermalen Nervenfasern bei neuropathischem Jucken

Symptomatische Haut
 chron. **Kratzläsionen**



Atopische Dermatitis



Brachio-radialer pruritus

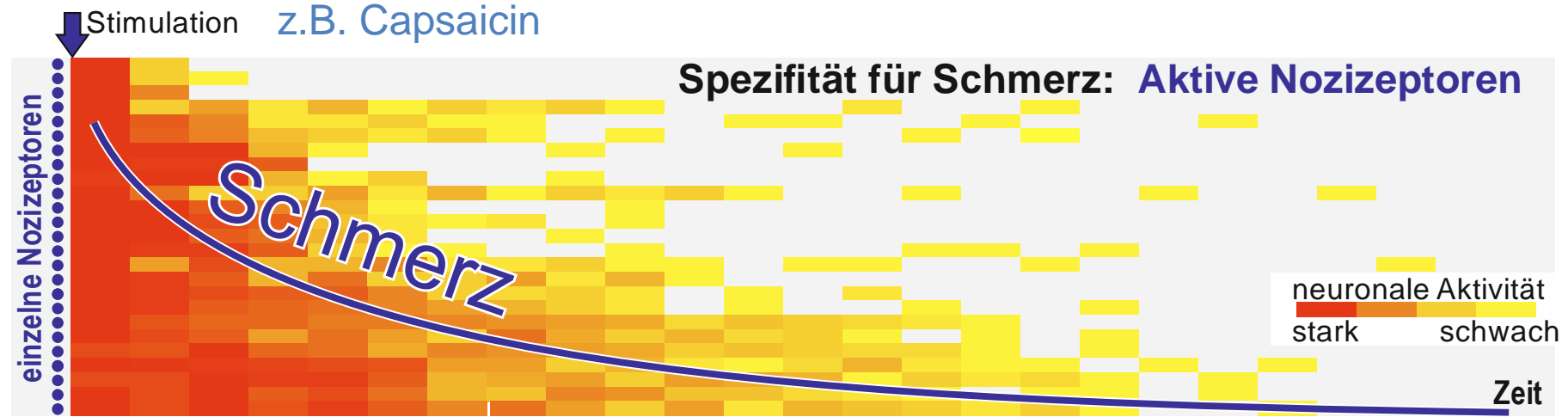
Neuropathie und Juckreiz: Effekte von Kratzläsionen

Chronisches Kratzen:

- lokale neuropathisch/entzündliche Reaktion
- reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte
- aber stärkere Verästelung (übererregbar)

⇒ ggf. „neue“ Erkrankung

Neuropathischer Pruritus: spezifische Mediatoren oder räumliches Muster?



Neuropathischer Pruritus: spezifische Mediatoren oder räumliches Muster?



Post-herpetische Neuropathie: Frühe Phase, hohe Nozizeptoraktivität! Späte Phase / unter Analgetikatherapie: Geringere Nozizeptoraktivität, Brennen/Jucken!

Hohe Aktivität in vielen Nozizeptoren:
Schmerz!

Hohe Aktivität in wenigen Nozizeptoren:
Jucken!

Schmerz oder Jucken bei Nozizeptoraktivität?

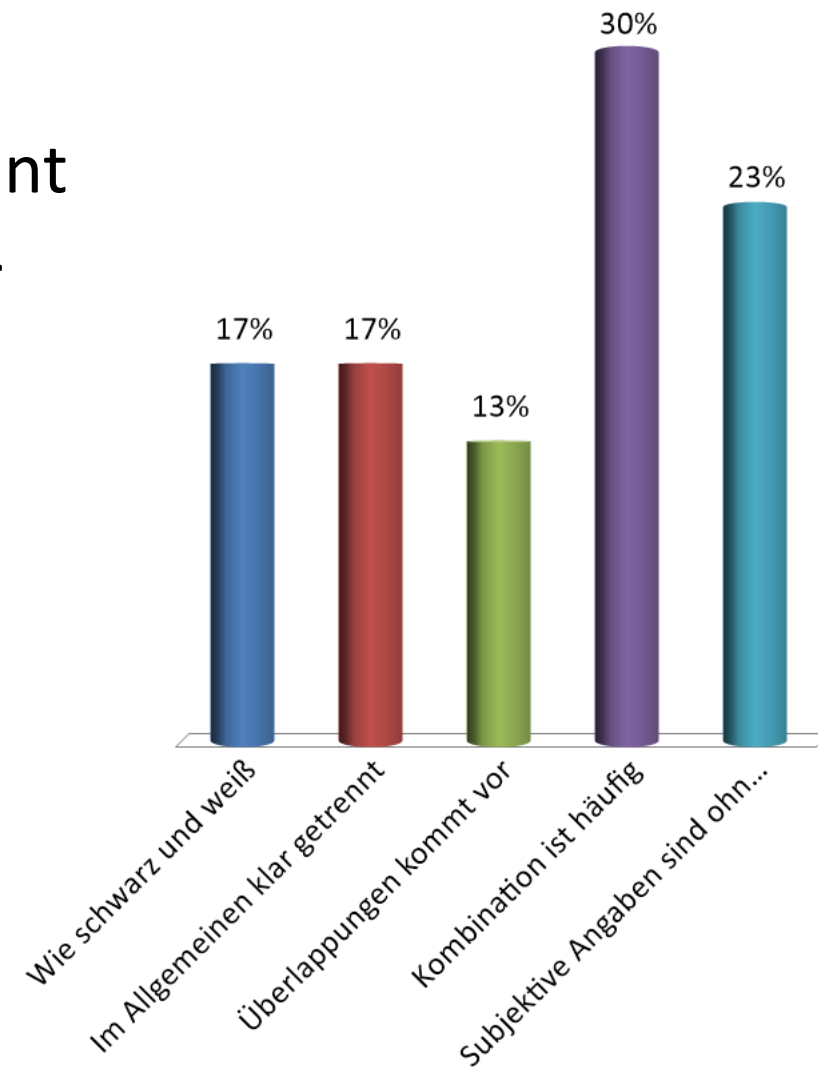
- **Starke Aktivität in vielen Nozizeptoren: Schmerz!**
z.B. frühe Phase post-Zoster Neuralgie
- **Starke Aktivität in wenigen (kutanen) Nozizeptoren: Jucken!**
z.B. späte Phase post-Zoster Neuralgie unter analgetischer Therapie
Mischbild aus Jucken und Schmerz
- **Jucken & Schmerz: Szenario mit identischer Pathophysiologie**
damit ähnliche therapeutische Optionen (ohne μ -Agonisten)

Prof. Claudia Sommer,
Neurolog. Univ.-Klinik Würzburg:

„Bevor ich meine Patienten
mit neuropathischem Schmerz
explizit nach Juckreiz gefragt hatte,
war ich davon ausgegangen,
dass neuropathischer Juckreiz selten sei..“

Berichten Ihre Pruritus-Patienten Schmerz und Jucken klar getrennt („entweder oder“)?

- A. Wie schwarz und weiß
- B. Im Allgemeinen klar getrennt
- C. Überlappungen kommt vor
- D. Kombination ist häufig
- E. Subjektive Angaben sind ohnehin unzuverlässig



Wichtigste Punkte – Jucken bei Neuropathien

- **Erfragen!**
- **Ursache: spezifisch (GRP) oder unspezifisch (Ortskontrast)**
- **Therapie: im Wesentlichen wie neuropathischer Schmerz (cave μ OR)**

Wechsel von Schmerz zu Jucken bei post-herpetischer Neuralgie:

Zeichen für Therapieerfolg/Besserung

Neuropathie und Juckreiz: Effekte von Kratzläsionen

1. Juckende Primärerkrankung
2. Kratzen
3. **Kratz-induzierte Läsion
mit neuropathischen Veränderungen**
4. Chronischer Juckreiz als Mischbild:
Primärerkrankung & kratz-induzierte Neuropathie



Matthias Ringkamp, Baltimore

Ellen Jorum, Oslo

Torsten Gordh, Uppsala

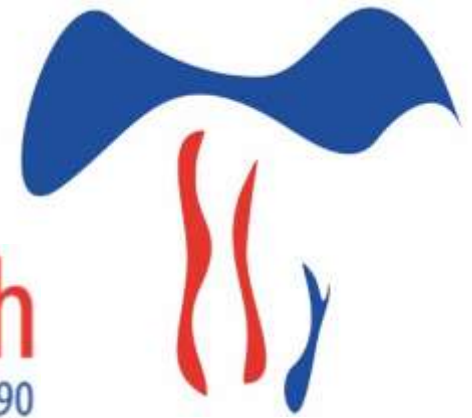
Panagiotis Kokotis, Athens

Stephen McMahon †, London

Mannheim

R. Carr	J. Solinski	J. Filip	T. Schneider (Basel)
R. Rukwied	M. Behrendt	K. Sohns	Z. Abbasi
S. Soares	K. Bali	L. Tiebl	R. DeCol

PruSearch
FOR 2690



Microneurography

B. Namer, Aachen

H. Handwerker, Erlangen

K. Östravik, Oslo

E. Jorum, Oslo

I. Kleggetveit, Oslo

R. Schmidt †, Uppsala

E. Torebjörk †, Uppsala