



Anatomia i neurofizjologia świądu

Akihiko Ikoma, MD, PhD, Ferda Cevikbas, PhD, Cordula Kempkes, PhD, Martin Steinhoff, MD, PhD

Przez wiele lat świąd opisywano jako nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania. Wyniki badań z dziedziny neurobiologii, neurofizjologii oraz biologii komórkowej stopniowo wyjaśniały, zarówno obwodowy, jak i ośrodkowy mechanizm świądu. Dyskusja skupiła się na tym, które z nerwów i neuroreceptorów odgrywają zasadniczą rolę w jego indukcji. Teoria intensywności zakłada, że przewodzenie sygnału tymi samymi nerwami prowadzi do wywołania bólu (wysokie natężenie bodźca) lub świądu (niskie natężenie bodźca), w zależności od intensywności czynnika stymulującego. Natomiast teoria kodowania typu „naniesionej etykiety” zakłada całkowite oddzielenie szlaków przewodzenia uczucia bólu i świądu. Ponadto w dyskusji na temat świądu należy brać pod uwagę zjawisko uwrażliwienia. W niniejszym artykule omówiono anatomiczne i funkcjonalne właściwości szlaków przewodzenia świądu i ich znaczenie dla zrozumienia odczuwania świądu i chorób przebiegających ze świądem.

Nerwy czuciowe i ich skórne receptory

Wiele z obwodowych mediatorów opisywano jako świądogenne.¹ Najlepiej poznany czynnik wywołujący świąd u ludzi – histamina jest uwalniana z komórek tucznych w wyniku aktywacji przez różne czynniki zapalne, jak na przykład reakcja alergiczna typu I. Sklonowano i zidentyfikowano cztery receptory histaminowe (H_1 , H_2 , H_3 i H_4).² Wydaje się, że w skórnych reakcjach nerwowych indukowanych histaminą, jak rumień powstający na drodze odruchu aksonalnego oraz świąd, pośredniczą głównie receptory H_1 , ponieważ podanie antagonistów H_1 prowadzi do ich całkowitego zahamowania.³ Rzeczywiście leki o działaniu antagonistycznym wobec receptorów H_1 są skuteczne w terapii niektórych chorób przebiegających ze świądem, takich jak pokrzywka, co potwierdza udział receptorów histaminowych w powstawaniu świądu skóry.

Również proteazy, jak trypsyna, tryptaza, katepsyny i kalikreiny, działają w zapalnych chorobach skóry, na przykład w atopowym zapaleniu skóry, jako czynniki indukujące pojawienie się świądu.⁴ Jednym z aktywowanych przez nie receptorów jest PAR2 (receptor aktywowany przez proteazy 2; protease-activated receptor 2). Śródskórne podanie agonistów PAR2 wywołuje świąd u chorych z atopowym zapaleniem skóry, ponadto obserwuje się u nich także wzrost ekspresji samego receptora w zakończeniach nerwowych,⁴ co wskazuje na to, że proteazy wywołują świąd na drodze aktywacji PAR2 w skórnych zakończeniach nerwowych.

Skórne receptory nerwowe, takie jak: $H1R$ lub PAR2, o których wiadomo, że są zaangażowane w wywoływanie świądu, nie zawsze są swoiste. Na przykład w wyniku aplikacji histaminy na skórę na drodze jontoforezy lub też nakłucia odczuwany jest przede wszystkim świąd, jednak w przypadku podania podskórnego dominującym odczuciem jest ból.⁵ Uwolnienie histaminy z komórek tucznych w obrębie górnych warstw skóry właściwej prowadzi do powstania pokrzywki, charakteryzującej się obecnością bąbli pokrzywkowych i rumienia, jak również występowaniem świądu. Z kolei

Departments of Dermatology and Surgery, University of California, San Francisco, San Francisco, CA

Dr Ikoma, dr Cevikbas i dr Kempkes nie zgłosili konfliktu interesów.

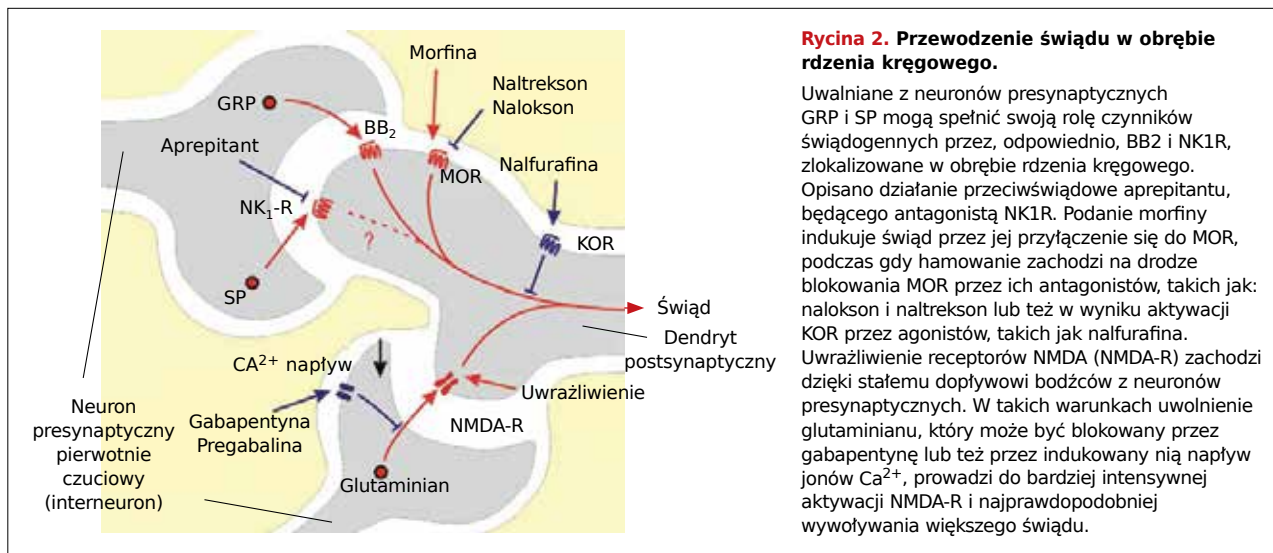
Prof. Steinhoff jest konsultantem firm Galderma, Merck, Sanofi-Aventis i Regeneron, za co otrzymał gratyfikację finansową.

Dzięki prof. Steinhoffowi, jego oddział otrzymał wsparcie finansowe od firmy Maruho (Japan), a badanie było finansowane przez ZymoGenetics, L'Oreal i Galderma. Udział dwóch pierwszych autorów w powstaniu artykułu był jednakowy.

Prośby o kopie pracy należy kierować do: A. Ikoma, MD, PhD i M. Steinhoff, MD, PhD, 513 Parnassus Ave, UCSF Medical Science Building, Room S-1268, San Francisco, CA, 94143-0660, Stany Zjednoczone; e-mail: IkomaA@derm.ucsf.edu; SteinhoffM@derm.ucsf.edu

Semin Cutan Med Surg 2011;30:64-70

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(6):55-65



Rycina 2. Przewodzenie świądu w obrębie rdzenia kręgowego.

Uwalnianie z neuronów presynaptycznych GRP i SP mogą spełnić swoją rolę czynników świądogennych przez, odpowiednio, BB2 i NK1R, zlokalizowane w obrębie rdzenia kręgowego. Opisano działanie przeciwświądowe aprepitantu, będącego antagonistą NK1R. Podanie morfiny indukuje świąd przez jej przyłączenie się do MOR, podczas gdy hamowanie zachodzi na drodze blokowania MOR przez ich antagonistów, takich jak: nalokson i naltrekson lub też w wyniku aktywacji KOR przez agonistów, takich jak nalfurafina. Uwrażliwienie receptorów NMDA (NMDA-R) zachodzi dzięki stałemu dopływowi bodźców z neuronów presynaptycznych. W takich warunkach uwolnienie glutaminianu, który może być blokowany przez gabapentynę lub też przez indukowany nią napływ jonów Ca^{2+} , prowadzi do bardziej intensywnej aktywacji NMDA-R i najprawdopodobniej wywoływania większego świądu.

badaniach przeprowadzonych na gryzoniach stwierdzono obecność wstępujących szlaków nerwowych biegnących do mózgu przez powierzchnią warstwę rogów tylnych, łącznie z blaszkami I i II w rdzeniu kręgowym (ryc. 2).^{18,21-23} Wyniki innych badań przeprowadzonych na kotach i naczelnych dowodzą obecności powierzchniowych neuronów w obrębie rdzenia kręgowego wrażliwych na czynniki wywołujące świąd.^{24,25} Badania przeprowadzone na szczurach dostarczają danych wskazujących na nakładanie się obszarów rdzenia kręgowego odpowiadających za stymulację świądu i bólu.^{21,26} Natomiast w niedawnych badaniach przeprowadzonych na myszach wykazano nakładanie się szlaków powstawania świądu zależnego i niezależnego od histaminy ze szlakami bólowymi.¹⁸

Obecnie jako cel dla środków przeciwświądowych uwagę przyciągają liczne receptory nerwowe zlokalizowane w obrębie rdzenia kręgowego biorące udział w powstawaniu świądu.²⁷ Typowym przykładem są receptory opioidowe. Endogenne peptydy opioidowe, takie jak endorfiny, enkefaliny, dynorfiny oraz endomorfiny, działają przez trzy rodzaje receptorów: μ , κ i δ . Jednym z najlepiej poznanych agonistów receptora opioidowego μ (MOR) jest morfina, od wieków stosowana jako lek znieczulający. Objawem niepożądanym podania podpajęczynówkowego lub dordzeniowego jest jednak wystąpienie świądu.^{28,29} Jest on niezależny od histaminy i oporny na leki przeciwhistaminowe.^{30,31} Zwykle lokalizuje się w obrębie skóry twarzy, szyi oraz górnej części klatki piersiowej,²⁸ często szerząc się

w kierunku głowy, od miejsca wstrzyknięcia.³² Ten rodzaj świądu jest hamowany przez antagonistów MOR.³³ Powyższa obserwacja sugeruje, że MOR zlokalizowane w obrębie rdzenia kręgowego odgrywają znaczącą rolę w kontrolowaniu świądu. Kolejnym dowodem potwierdzającym tę hipotezę jest to, że antagoniści MOR, tacy jak nalokson i naltrekson, cechują się potencjałem przeciwświądowym (ryc. 2) nie tylko w odniesieniu do świądu indukowanego morfina, ale również w przypadku świądu związanego z dializami i cholestatą, które zwykle są odporne na leki przeciwhistaminowe.³⁴⁻³⁶

U niektórych chorych z cholestatą, antagoniści receptorów opioidowych μ redukują uczucie świądu, ale indukują jednocześnie dolegliwości bólowe, co wskazuje na rolę MOR w kontrolowaniu równowagi między tymi dwoma odczuciami.²⁷ Tymczasem agoniści receptorów opioidowych κ (KOR) mogą osłabiać świąd indukowany agonistami MOR bez wpływu na działanie antynocycyptywne morfiny.³⁸ Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że agoniści KOR nie tylko hamują świąd indukowany morfina, ale również inne rodzaje świądu, w tym zarówno zależny, jak i niezależny od histaminy.³⁹ W aktualnych badaniach klinicznych poświęconych wpływowi nalfurafiny, nowego agonisty KOR, wykazano, że te receptory cechują się działaniem przeciwświądowym w przypadku uporczywego świądu u chorych hemodializowanych (ryc. 2).^{40,41}

Również receptory dla peptydu uwalniającego gastrynę (gastrin-releasing peptide, GRP) zlokalizowa-

pochodzący ze skóry dzieli się na dwa różne podtypy – ból pierwszy i drugi, odbierane po sobie, z opóźnieniem czasowym między nimi. Ból pierwszy, przewodzony przez włókna A δ , jest często opisywany jako „kłujący”, podczas gdy drugi, przewodzony przez włókna C jest określane mianem „piekącego”. Świąd jest zbliżony do drugiego rodzaju bólu, co spowodowało, że uważano, iż powstaje w wyniku słabej aktywacji nerwów C. Doprowadziło to do sformułowania teorii intensywności – przez długi czas uznawanej za prawdziwą. Została ona jednak obalona wynikami obserwacji wskazującymi, że podanie morfiny z jednej strony zmniejsza odczucie bólu, ale jednocześnie indukuje świąd oraz że świąd indukowany bodźcem elektrycznym nie przekształca się w ból, nawet w przypadku zwiększenia częstości stymulacji.¹³

Poprzednie badania mikroneurograficzne przeprowadzone u badanych, którym podawano do skóry histaminę, wskazują na słabą aktywację polimodalnych nerwów C unerwiających niewielkie obszary skóry.¹⁴ Ta obserwacja nie zdołała wyjaśnić intensywnego świądu indukowanego histaminą, któremu towarzyszy nasilony rumień powstający na drodze odruchu aksonalnego. W późniejszych badaniach mikroneurograficznych wykazano obecność wrażliwych na histaminę, a niewrażliwych na bodziec mechaniczny włókien C (mechano-insensitive C nerves, CMi), których aktywacja indukowana tym mediatorem była tak długa, jak odczucie świądu, a obszar unerwienia zdecydowanie większy niż w przypadku polimodalnych nerwów C i odpowiadający wielkości rumienia powstającego na drodze odruchu aksonalnego.¹⁵ Wydaje się więc, że włókna CMi uczestniczą w powstawaniu świądu indukowanego histaminą oraz wspomnianego rumienia.

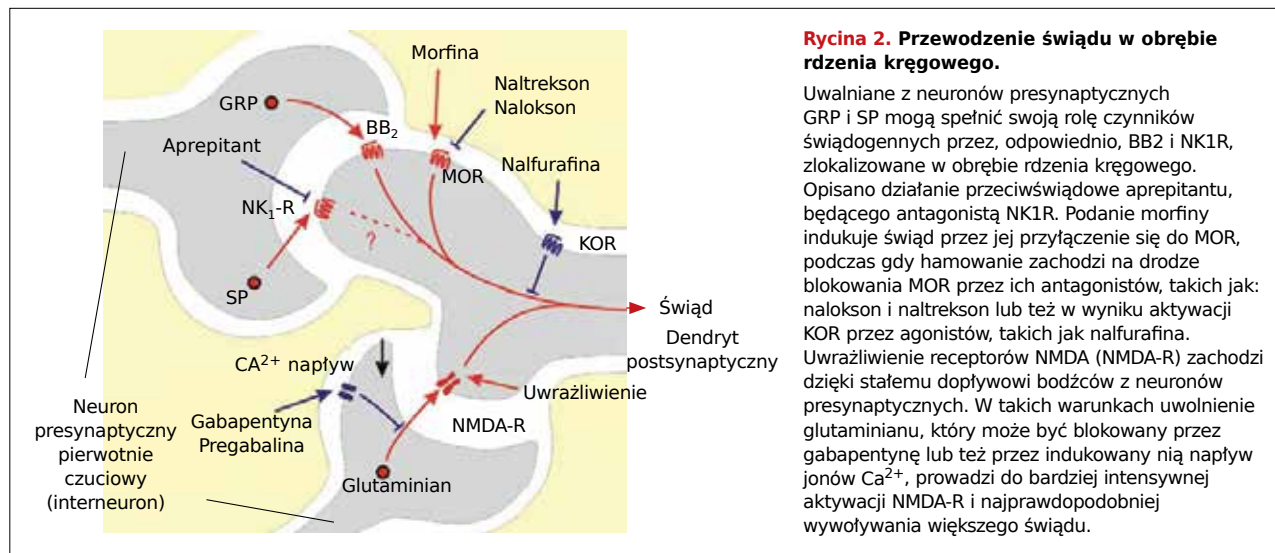
Wrażliwe na histaminę włókna nerwowe C mają również inną cechę odróżniającą je od polimodalnych nerwów C. Są to: wyższy próg pobudliwości elektrycznej, mniejsza prędkość przewodzenia oraz mniej spontaniczna aktywacja, korelujące ze swoistością teorii świądu, czyli oddzielnymi szlakami przewodzenia bólu i świądu. Zatem odkrycie wrażliwych na histaminę włókien nerwowych C wspiera teorię kodowania typu „naniesionej etykiety” (labelled-line coding theory), w przeciwieństwie do teorii intensywności. Niektóre z wrażliwych na histaminę włókien CMi reagują również na kilka substancji wywołujących ból, takich jak kapsaicyna, cechujących się słabą aktywacją.¹⁶ Natomiast histamina powoduje również słabą aktywację polimodalnych włókien nerwowych C. Włókna CMi wrażliwe na histaminę mogą być raczej określane

mianem „świadów selektywnych” niż „świadów swoistych”, a substancje o silnym działaniu aktywującym ten rodzaj włókien, ale nie polimodalne nerwy C, wydają się zdolne do wywołania świądu.¹⁷

Chociaż identyfikacja wrażliwych na histaminę włókien nerwowych CMi miała przełomowe znaczenie w badaniach nad świądem, oczywiście, że tego rodzaju nerwy nie przewodzą jedynie świądu. Przede wszystkim wyniki badań prowadzonych obecnie na gryzoniach wskazują na obecność szlaków swoistych dla świądu. Wiele neuronów odpowiadających na histaminę i inne czynniki wywołujące świąd jest również wrażliwych na czynniki toksyczne, takie jak: ciepło, olej musztardowy oraz kapsaicyna.¹⁸ Ponadto w codziennym życiu często występuje świąd bez obecności rumienia, mimo aktywacji wrażliwych na histaminę włókien nerwowych C wywołujących zarówno świąd, jak i rumień, co wyjaśnia, dlaczego świąd indukowany histaminą zawsze współistnieje z rumieniem powstającym na drodze odruchu aksonalnego. Przykładem świądu bez współwystępowania rumienia jest reakcja wywołana użyciem kolca świerzba właściwego. Uniewrażliwienie zakończeń nerwów zlokalizowanych w skórze, reagujących na kapsaicynę spowodowane powtarzającą się aplikacją kapsaicyny hamuje świąd wywołany przez świerzba właściwego, ale nie świąd wywołany histaminą.¹⁹ Wykazano, że świerzbiec właściwy aktywuje subpopulację polimodalnych włókien nerwowych C, ale nie CMi, co prościej podkreśla istnienie oddzielnych pierwotnych włókien aferentnych dla świądu indukowanego histaminą i działaniem świerzba właściwego.²⁰ Potwierdzeniem występowania licznych podtypów pierwotnych włókien aferentnych jest również eksperymentalne wywołanie świądu u zdrowych ochotników przez naskórkową stymulację elektryczną. Zgodnie z badaniami włókna nerwowe typu C, mające znacznie niższy próg pobudliwości na bodziec elektryczny niż wrażliwe na histaminę włókna C, mogą również odpowiadać za powstawanie świądu.⁸ Podsumowując, wyniki przytoczonych badań wskazują, że istnieje wiele obwodowych szlaków nerwowych odpowiadających za powstawanie świądu, z których niektóre wydają się selektywne dla tego odczucia, podczas gdy inne nie (ryc. 1).

Rola receptorów rdzeniowych w rozwoju świądu

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że w obrębie rdzenia kręgowego nie ma żadnych obszarów swoistych dla świądu. W pewnych



Rycina 2. Przewodzenie świądu w obrębie rdzenia kręgowego.

Uwalnianie z neuronów presynaptycznych GRP i SP mogą spełnić swoją rolę czynników świądogennych przez, odpowiednio, BB₂ i NK1R, zlokalizowane w obrębie rdzenia kręgowego. Opisano działanie przeciwświądowe aprepitantu, będącego antagonistą NK1R. Podanie morfiny indukuje świąd przez jej przyłączenie się do MOR, podczas gdy hamowanie zachodzi na drodze blokowania MOR przez ich antagonistów, takich jak: nalokson i naltrekson lub też w wyniku aktywacji KOR przez agonistów, takich jak nalfurafina. Uwrażliwienie receptorów NMDA (NMDA-R) zachodzi dzięki stałemu dopływowi bodźców z neuronów presynaptycznych. W takich warunkach uwolnienie glutaminianu, który może być blokowany przez gabapentynę lub też przez indukowany nią napływ jonów Ca²⁺, prowadzi do bardziej intensywnej aktywacji NMDA-R i najprawdopodobniej wywoływania większego świądu.

badaniach przeprowadzonych na gryzoniach stwierdzono obecność wstępujących szlaków nerwowych biegnących do mózgu przez powierzchnią warstwę rogów tylnych, łącznie z blaszkami I i II w rdzeniu kręgowym (ryc. 2).^{18,21-23} Wyniki innych badań przeprowadzonych na kotach i naczelnymi dowodzą obecności powierzchniowych neuronów w obrębie rdzenia kręgowego wrażliwych na czynniki wywołujące świąd.^{24,25} Badania przeprowadzone na szczurach dostarczają danych wskazujących na nakładanie się obszarów rdzenia kręgowego odpowiadających za stymulację świądu i bólu.^{21,26} Natomiast w niedawnych badaniach przeprowadzonych na myszach wykazano nakładanie się szlaków powstawania świądu zależnego i niezależnego od histaminy ze szlakami bólowymi.¹⁸

Obecnie jako cel dla środków przeciwświądowych uwagę przyciągają liczne receptory nerwowe zlokalizowane w obrębie rdzenia kręgowego biorące udział w powstawaniu świądu.²⁷ Typowym przykładem są receptory opioidowe. Endogenne peptydy opioidowe, takie jak endorfiny, enkefaliny, dynorfiny oraz endomorfiny, działają przez trzy rodzaje receptorów: μ , κ i δ . Jednym z najlepiej poznanych agonistów receptora opioidowego μ (MOR) jest morfina, od wieków stosowana jako lek znieczulający. Objawem niepożądanym podania podpajęczynówkowego lub dordzeniowego jest jednak wystąpienie świądu.^{28,29} Jest on niezależny od histaminy i oporny na leki przeciwhistaminowe.^{30,31} Zwykle lokalizuje się w obrębie skóry twarzy, szyi oraz górnej części klatki piersiowej,²⁸ często szerząc się

w kierunku głowy, od miejsca wstrzyknięcia.³² Ten rodzaj świądu jest hamowany przez antagonistów MOR.³³ Powyższa obserwacja sugeruje, że MOR zlokalizowane w obrębie rdzenia kręgowego odgrywają znaczącą rolę w kontrolowaniu świądu. Kolejnym dowodem potwierdzającym tę hipotezę jest to, że antagoniści MOR, tacy jak nalokson i naltrekson, cechują się potencjałem przeciwświądowym (ryc. 2) nie tylko w odniesieniu do świądu indukowanego morfina, ale również w przypadku świądu związanego z dializami i cholestatą, które zwykle są odporne na leki przeciwhistaminowe.³⁴⁻³⁶

U niektórych chorych z cholestatą, antagoniści receptorów opioidowych μ redukują uczucie świądu, ale indukują jednocześnie dolegliwości bólowe, co wskazuje na rolę MOR w kontrolowaniu równowagi między tymi dwoma odczuciami.²⁷ Tymczasem agoniści receptorów opioidowych κ (KOR) mogą osłabiać świąd indukowany agonistami MOR bez wpływu na działanie antynocyceptywne morfiny.³⁸ Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że agoniści KOR nie tylko hamują świąd indukowany morfina, ale również inne rodzaje świądu, w tym zarówno zależny, jak i niezależny od histaminy.³⁹ W aktualnych badaniach klinicznych poświęconych wpływowi nalfurafiny, nowego agonisty KOR, wykazano, że te receptory cechują się działaniem przeciwświądowym w przypadku uporczywego świądu u chorych hemodializowanych (ryc. 2).^{40,41}

Również receptory dla peptydu uwalniającego gastrynę (gastrin-releasing peptide, GRP) zlokalizowa-

ne powierzchownie w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego budzą zainteresowanie jako nowy rodzaj szlaku selektywnie przewodzącego świąd. GRP i jego receptory są szeroko rozpowszechnione w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz układu pokarmowego. Peptyd uwalniający gastrynę wykazuje różne działanie fizjologiczne, takie jak sekrecja hormonów, regulacja przepływu krwi oraz skurcz mięśni gładkich w wyniku aktywacji receptorów dla GR, określanych również mianem receptora 2 dla bombesyny (BB2).^{42,43} Wyniki ostatnich badań pozwoliły na poszerzenie zakresu funkcji GRP i jego receptorów o przewodzenie świądu.^{44,45} Zmutowane myszy BB2 cechuje prawidłowa percepcja bólu, ale aplikacja czynników wywołujących świąd nie powoduje występowania świądu. Z kolei dokanałowe zastosowanie antagonistów BB2 u dzikich myszy prowadzi do zmniejszenia świądu indukowanego tymi czynnikami.⁴⁴ Ponadto ablacja blaszki I neuronów wykazujących ekspresję BB2 nie wywołuje świądu w odpowiedzi na czynniki indukujące.⁴⁵ Receptory dla GP mogą więc być obecne jedynie w nerwach swoistych dla świądu. W zwojach nerwowych korzeni grzbietowych GRP są swoiście rozproszone w niewielkich grupach małych do średnich neuronów i w pobliżu peptydów związanych z genami kalcytoniny i peryferyny, stanowiącej marker bezmielinowych włókien nerwowych C. W rogach grzbietowych rdzenia kręgowego GRP występuje w blaszce I oraz w zewnętrznej warstwie blaszki II.⁴⁴

Substancja P (SP) jest neuropeptydem należącym do rodziny tachykinin. Największe powinowactwo do SP wykazuje receptor 1 dla neurokininy (neurokinin-1 receptor, NK1R), szeroko rozpowszechniony w obrębie obwodowego i centralnego układu nerwowego.⁴⁶ Wyniki kilku badań przeprowadzonych na gryzoniach dowodzą wysokiej ekspresji NK1R w powierzchniowej warstwie rogów grzbietowych rdzenia kręgowego, w tym w obrębie blaszki I.⁴⁷⁻⁵² Ablacja neuronów rogów grzbietowych wykazujących ekspresję NK1R prowadzi do wystąpienia przeczulicy bólowej,⁵³ co sugeruje że SP i NK1R są zaangażowane w przewodzenie bólu na poziomie rdzenia kręgowego. W badaniach poświęconych chorym z zespołem Sezarego⁵⁴ i różnymi rodzajami świądu przewlekłego⁵⁵ wykazano działanie przeciwświądowe aprepitantu (lek przeciwwymiotny – przyp. tłum.) będącego antagonistą NK1R, który wykazuje w pewnym zakresie powinowactwo do NK2R i NK3R. Potencjał przeciwświądowy antagonistów NK1R musi jednak zostać określony w dużych badaniach klinicznych.

Rola wtórnych nerwów czuciowych w powstawaniu świądu

U kotów w obrębie niewielkich grup neuronów blaszki I, których aksony wstępują do przeciwległego wzgórza przez szlak rdzeniowo-wzgórzowy (spinothalamic tract, SST), znaleziono neurony wrażliwe na histaminę.²⁴ W późniejszych badaniach przeprowadzonych na szczurach z suchą skórą wykazano ekspresję białka c-fos związaną ze świądem w obrębie blaszki I, ale nie w blaszkach II i III, co różni ekspresję białka c-fos indukowaną kapsaicyną od występującej w blaszkach I, II i III.²¹ Podobnie jak wrażliwe na histaminę ludzkie włókna nerwowe C, kocie neurony szlaku STT wrażliwe na histaminę nie odpowiadają na stymulację mechaniczną lub termiczną i cechują się niewielką szybkością przewodzenia. Ponadto sięgają one głównie do brzuszno-tylnego, dolnego jądra i części brzuszno-tylnego, bocznego jądra wzgórza bocznego, podczas gdy nocycceptywne neurony STT sięgają głównie do jądra podprzyśrodkowego wzgórza przyśrodkowego. Powyższe obserwacje wskazują, że kodowanie typu „naniętej etykiety” we wtórnych włóknach czuciowych jest takie samo jak w przypadku włókien pierwotnych. Wspomniane wcześniej wyniki badań dotyczącego GRP i receptorów dla GRP w rdzeniu kręgowym stanowią poparcie dla tego podobieństwa.

Dla kontrastu, w niedawnych badaniach przeprowadzonych na grupie naczelnych stwierdzono, że zakres dynamiki odpowiadających na histaminę neuronów STT jest szeroki i mogą one również odpowiadać na kapsaicynę, chociaż przyczyniają się bardziej do występowania bólu niż świądu.⁵⁶ W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem naczelnych poświęconym neuronom STT nie wykazano żadnych neuronów odpowiadających na histaminę i świąd właściwy, co sugeruje obecność oddzielnych szlaków STT dla świądu indukowanego histaminą i świądem właściwym.⁴⁷

Rola mózgu w powstawaniu świądu

Obserwuje się stopniowe zwiększenie liczby badań poświęconych roli mózgu w rozwoju świądu, do czego przyczynia się rozkwit technologii obrazowania funkcjonalnego mózgu oraz wcześniejsze badania dotyczące funkcji mózgu związanych z bólem. Jak dotąd, wyniki badań obrazowych mózgu dotyczących odczuwania bólu pozwoliły na osiągnięcie zgody co do tego, że aspekty przestrzenne, czasowy oraz związany z natężeniem bólu powstają w obrębie pierwszorzędowej (pierwotnej, S1) i drugorzędowej (wtórnej, S2) kory so-



matosensorycznej, podczas gdy aspekty czuciowy i motywacyjny powstają w przedniej części kory mózgowej obręczy (anterior cingulate cortex, ACC) i w korze wyspowej.⁵⁸ W trakcie odczuwania bólu aktywacji ulegają również wzgórze, kora przedczołowa, pole przedruchowe oraz mózdzek.^{59,60} Badania obrazowe świadu związane z mózgiem przeprowadzone metodą pozytronowej tomografii emisyjnej wykazały aktywację kory przedczołowej i obszarów przedruchowych, takich jak S1 i ACC w trakcie odczuwania świadu.^{61,62} Koaktywacja ipsilateralnych obszarów przedruchowych może stanowić odzwierciedlenie chęci drapania się.⁶³ Zarówno szlaki wstępujące, jak i zstępujące odpowiedzialne za kontrolę świadu były przebadane z użyciem technik obrazowania funkcjonalnego mózgu. W badaniach przeprowadzonych metodą pozytronowej tomografii emisyjnej wykazano aktywację istoty szarej wodociągu mózgu w celu zmniejszenia świadu, podczas jednoczesnego stymulowania świadu i bólu, ale nie w sytuacji, kiedy stymulacja dotyczy jednego z nich.⁶⁴ Natomiast w badaniach przeprowadzonych techniką czynnościowego rezonansu magnetycznego dowiedziono, że drapanie skóry aktywuje skorupę (putamen) jedynie w przypadku współistnienia świadu.⁶⁵ Ogólnie mówiąc, obszary mózgu aktywne w czasie świadu i bólu nakładają się na siebie. Pozostaje niejasne, czy istnieje rejon mózgu lub też wzorzec jego aktywacji swoisty dla świadu. Przeszkodą w badaniach obrazowych mózgu w zakresie świadu jest trudność standaryzacji czynników stymulujących świad, ponieważ czas jego trwania, jak również nasilenie, są z natury trudne do kontroli. Pozostaje nadzieja, że nowo powstałe, eksperymentalne metody prowokacji świadu, takie jak prowokacja elektryczna, rozwiążą ten problem.⁸

Modyfikacja szlaków świadu w przebiegu chorób: uwrażliwienie

Wiadomo, że chorzy z bólem przewlekłym, takim jak neuralgia po przebyciu półpaśca, zgłaszają nie tylko występowanie samoistnego bólu, ale również uwrażliwienia na ból. Prowadzi to do występowania bólu w wyniku działania słabych bodźców mechanicznych, które zwykle nie prowokują jego odczuwania, takich jak np. ciepła woda. Ponadto chorzy odczuwają silny ból wywołany lekkim ukłuciem szpilką. Opisane zjawiska określane odpowiednio mianem alodynii i przeculicy o charakterze ukłuc szpilek, powstają w wyniku uwrażliwienia nerwowego, czyli obniżenia progu nerwowego na bodźce zewnętrzne.⁶⁶ Porównywalne

objawy stwierdza się u osób ze świadem. Na przykład chory z atopowym zapaleniem skóry nie tylko odczuwa samoistny świad, ale również słabe bodźce mechaniczne, takie jak kontakt skóry z włóknami wełny, wywołują tego rodzaju odczucia. Wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych w grupie chorych z atopowym zapaleniem skóry wskazują, że śródskórne podanie histaminy wywołuje zdecydowanie intensywniejszy świad w przypadku skóry zmienionej wypryskowo niż w przypadku skóry bez wykwitów chorobowych lub też skóry zdrowych ochotników.⁶⁷ To zjawisko, podobne do alodynii i przeculicy, nazywane jest aloknezą i hiperknezą. Podobieństwo między alodynią i aloknezą, jak również między hiperalgezą i hiperknezą wskazują na podobne mechanizmy zaangażowane w uwrażliwienie zarówno na świad, jak i ból.

Niewielka liczba dowodów wskazuje, że uwrażliwienie centralne odgrywa zasadniczą rolę w uwrażliwieniu na ból,⁶⁷ podczas gdy w odniesieniu do świadu dostępnych jest kilka badań. Jednym z receptorów, o których wiadomo, że są zaangażowane w rozwój bólu przez uwrażliwienie na poziomie rdzenia kręgowego, jest postsynaptyczny receptor dla N-metylo-D-asparagianu (NMDA), do którego przyłącza się glutaminian. To połączenie nie jest zwykle na tyle silne, aby aktywować receptory NMDA, ze względu na blokadę jonów Mg^{2+} . Ciągła aktywacja obwodowych, nocycetywnych włókien aferentnych wywołana różnymi czynnikami, takimi jak: uraz lub stan zapalny, prowadzi jednak do depolaryzacji komórek postsynaptycznych w rdzeniu kręgowym, co znosi blokadę jonów Mg^{2+} w obrębie NMDA i pozwala na aktywację przez przyłączenie glutaminianu. Powoduje to napływ jonów Ca^{2+} i uruchomienie wewnątrzkomórkowej kaskady sygnałowej, co wywołuje fosforylację kanałów jonowych i w konsekwencji wywołanie postsynaptycznego potencjału pobudzającego. W sumie receptory dla NMDA odgrywają istotną rolę w przedłużonym i nasilonym wywołaniu postsynaptycznej pobudliwości nerwowej – innymi słowy w uwrażliwieniu centralnym.⁴

W wyniku uwrażliwienia centralnego sygnały pochodzące z pierwotnych włókien aferentnych wywołujące ból lub świad powodują bardziej nasiloną aktywację postsynaptycznych neuronów rdzeniowych niż ma to zwykle miejsce, co wyjaśnia zjawisko przeculicy (lub hiperknezy). Ponadto nie tylko sygnały pochodzące z nerwów przewodzących ból lub świad, ale również z innych, takich jak włókna A- β , których aktywacja prowadzi zwykle do odbioru czucia dotyku, aktywują postsynaptyczne neurony rdzeniowe dla bólu lub świad

du, co wyjaśnia zjawisko alodynii (lub aloknezy). Zatem uwrażliwienie centralne, występujące w przebiegu chorób, zwiększa liczbę szlaków bólu i świądu. W przypadku chorób przebiegających ze świądem, takich jak atopowe zapalenie skóry, konsekwencją jest wywoływanie świądu przez czynniki, które normalnie prowokują ból i hamują świąd.⁶⁸ Ponadto mediatory stanu zapalnego, takie jak bradykinina, o których wiadomo, że są zdolne do wywoływania bólu, mogą również indukować świąd, zgodnie z uwrażliwieniem centralnym,⁶⁹ co podkreśla, że to zjawisko powinno być brane pod uwagę przy opracowywaniu strategii terapeutycznych.

Podsumowanie i przyszłe kierunki badań

Wyniki aktualnych badań wskazują, że świąd jest złożonym zjawiskiem, w powstawanie którego zaangażowane są liczne komórki, mediatory oraz receptory zlokalizowane zarówno w obrębie skóry, jak i rdzenia kręgowego oraz mózgu. Badania molekularne i farmakologiczne, w których wykorzystuje się modyfikowane genetycznie myszy, ułatwiają zrozumienie roli zależnych od histaminy szlaków powstawania świądu, w tym: GRP, PAR2, NK1R i inne. Teorie intensywności i kodowania typu „nanesionej etykiety” wymagają dalszych badań pozwalających na pełne zrozumienie złożonych mechanizmów regulacji świądu, na które składają się również interneurony (ryc. 2) i prawdopodobnie różne obszary i receptory zlokalizowane w obrębie mózgu. Zrozumienie obwodu komunikacji neuronowej między keratynocytami lub komórkami immunologicznymi i zakończeniami nerwowymi doprowadzi do ulepszenia metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu świądu przewlekłego występującego w przebiegu zapalnych lub układowych chorób skóry. Obecnie wyzwaniem stanowi wyjaśnienie mechanizmów molekularnych odbioru świądu, co odgrywa zasadniczą rolę w odpowiednim leczeniu. Wydaje się, że w tym celu konieczne jest prowadzenie dalszych badań dotyczących różnic, podobieństw i interakcji między świądem i bólem, w celu poznania interakcji między nerwami a komórkami skóry lub komórkami odpornościowymi i w celu poszerzenia wiedzy na temat uwrażliwienia centralnego oraz tego, w jaki sposób mózg i rdzeń kręgowy ulegają rozregulowaniu w przypadku świądu przewlekłego.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved. Reprinted from *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:64-70, Akihiko Ikoma, MD, PhD, Ferda Cevikbas, PhD, Cordula Kempkes, PhD, Martin Steinhoff, MD, PhD, Anatomy and Neurophysiology of Pruritus with permission from Elsevier.

Piśmiennictwo

1. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, et al: The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 7:535-547, 2006
2. Jutel M, Akdis M, Akdis CA: Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy* 39:1786-1800, 2009
3. Greaves MW, Davies MG: Histamine receptors in human skin: Indirect evidence. *Br J Dermatol* 107 suppl 23:101-105, 1982
4. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al: Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: A novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci* 23:6176-6180, 2003
5. Rosenthal SR: Histamine as the chemical mediator for cutaneous pain. *J Invest Dermatol* 69:98-105, 1977
6. Black AK: Unusual urticarias. *J Dermatol* 28:632-634, 2001
7. Shelley WB, Arthur RP: Mucinain, the active pruritogenic proteinase of cowhage. *Science* 122:469-470, 1955
8. Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, et al: Electrically evoked itch in humans. *Pain* 113:148-154, 2005
9. Hilliges M, Wang L, Johansson O: Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis. *J Invest Dermatol* 104:134-137, 1995
10. Urashima R, Mihara M: Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. *Virchows Arch* 432:363-370, 1998
11. Böhm-Stärke N, Hilliges M, Falconer C, et al: Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 46:256-260, 1998
12. Lawson SN: Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurons with C-, Delta- or Aalpha/beta-fibres. *Exp Physiol* 87:239-244, 2002
13. Tuckett RP: Itch evoked by electrical stimulation of the skin. *J Invest Dermatol* 79:368-373, 1982
14. Handwerker HO, Forster C, Kirchhoff C: Discharge patterns of human C-fibers induced by itching and burning stimuli. *J Neurophysiol* 66:307-315, 1991
15. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al: Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 17:8003-8008, 1997
16. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, et al: Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 89:2441-2448, 2003
17. Schmelz M: Itch—mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci* 28:91-96, 2002
18. Akiyama T, Carstens MI, Carstens E: Excitation of mouse superficial dorsal horn neurons by histamine and/or PAR-2 agonist: Potential role in itch. *J Neurophysiol* 102:2176-2183, 2009
19. Johaneck LM, Meyer RA, Hartke T, et al: Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. *J Neurosci* 27:7490-7497, 2007
20. Namer B, Carr R, Johaneck LM, et al: Separate peripheral pathways for pruritus in man. *J Neurophysiol* 100:2062-2069, 2008
21. Nojima H, Carstens MI, Carstens E: c-fos expression in superficial dorsal horn of cervical spinal cord associated with spontaneous scratching in rats with dry skin. *Neurosci Lett* 347:62-64, 2003
22. 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* 29:6691-6699, 2009
23. Nakano T, Andoh T, Lee JB, et al: Different dorsal horn neurons responding to histamine and allergic itch stimuli. *Neuroreport* 19:723-726, 2008
24. Andrew D, Craig AD: Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: A central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 4:72-77, 2001
25. Davidson S, Giesler GJ: The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci* 33:550-558, 2010
26. Jinks SL, Carstens E: Responses of superficial dorsal horn neurons to intradermal serotonin and other irritants: Comparison with scratching behavior. *J Neurophysiol* 87:1280-1289, 2002

27. Cevikbas F, Steinhoff M, Ikoma A: Role of spinal neurotransmitter receptors in itch: new insights into therapies and drug development. *CNS Neurosci Ther.* 2010. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00201.x.
28. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 33:149-160, 1988
29. Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, et al: Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth* 22:268-273, 2010
30. Krause L, Shuster S: Mechanism of action of antipruritic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 287:1199-1200, 1983
31. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, et al: Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 56:93-96, 1982
32. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, et al: Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology* 56:431-436, 1982
33. Saiah M, Borgeat A, Wilder-Smith OH, et al: Epidural-morphine-induced pruritus: Propofol versus naloxone. *Anesth Analg* 78:1110-1113, 1994
34. Bergasa NV: The pruritus of cholestasis. *J Hepatol* 43:1078-1088, 2005
35. Peer G, Kivity S, Agami O, et al: Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 348:1552-1554, 1996
36. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, et al: Antipruritic treatment with systemic κ -opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol* 63:680, 2010
37. McRae CA, Prince MI, Hudson M, et al: Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. *Gastroenterology* 125:591-596, 2003
38. Lee H, Naughton NN, Woods JH, et al: Effects of butorphanol on morphine-induced itch and analgesia in primates. *Anesthesiology* 107:478-485, 2007
39. Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, et al: Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 435:259-264, 2002
40. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al: Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 25:1251-1257, 2010
41. Wikstrom B, Gellert R, Ladefoged SD, et al: Kappa-opioid system in uremic pruritus: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 16:3742-3747, 2005
42. Cornelio DB, Roesler R, Schwartzmann G: Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Ann Oncol* 18:1457-1466, 2007
43. Ischia J, Patel O, Shulkes A, et al: Gastrin-releasing peptide: Different forms, different functions. *Biofactors* 35:69-75, 2009
44. Sun YG, Chen ZF: A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 448:700-703, 2007
45. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, et al: Cellular basis of itch sensation. *Science* 325:1531-1534, 2009
46. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, et al: Neuronal control of skin function: The skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev* 86:1309-1379, 2006
47. Bleazard L, Hill RG, Morris R: The correlation between the distribution of the NK1 receptor and the actions of tachykinin agonists in the dorsal horn of the rat indicates that substance P does not have a functional role on substantia gelatinosa (lamina II) neurons. *J Neurosci* 14:7655-7664, 1994
48. Brown JL, Liu H, Maggio JE, et al: Morphological characterization of substance P receptor-immunoreactive neurons in the rat spinal cord and trigeminal nucleus caudalis. *J Comp Neurol* 356:327-344, 1995
49. Costa SK, Starr A, Hyslop S, et al: How important are NK1 receptors for influencing microvascular inflammation and itch in the skin? Studies using *Phoneutria nigriventer* venom. *Vascul Pharmacol* 45:209-214, 2006
50. Littlewood NK, Todd AJ, Spike RC, et al: The types of neuron in spinal dorsal horn which possess neurokinin-1 receptors. *Neuroscience* 66:597-608, 1995
51. Liu H, Brown JL, Jasmin L, et al: Synaptic relationship between substance P and the substance P receptor: Light and electron microscopic characterization of the mismatch between neuropeptides and their receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1009-1013, 1994
52. Nakaya Y, Kaneko T, Shigemoto R, et al: Immunohistochemical localization of substance P receptor in the central nervous system of the adult rat. *J Comp Neurol* 347:249-274, 1994
53. Mantyh PW, Rogers SD, Honore P, et al: Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 278:275-279, 1997
54. Duval A, Dubertret L: Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med* 361:1415-1416, 2009
55. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, et al: Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: A novel antipruritic strategy. *PLoS ONE* 5:e10968, 2010
56. Simone DA, Zhang X, Li J, et al: Comparison of responses of primate spinothalamic tract neurons to pruritic and algogenic stimuli. *J Neurophysiol* 91:213-222, 2004
57. 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* 27:10007-10014, 2007
58. Vogt BA: Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6:533-544, 2005
59. Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, et al: An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain* 85:359-374, 2000
60. Moulton EA, Keaser ML, Gullapalli RP, et al: Regional intensive and temporal patterns of functional MRI activation distinguishing noxious and innocuous contact heat. *J Neurophysiol* 93:2183-2193, 2005
61. Darsow U, Drzezga A, Frisch M, et al: Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: A correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol* 115:1029-1033, 2000
62. Drzezga A, Darsow U, Treede RD, et al: Central activation by histamine-induced itch: Analogies to pain processing: A correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain* 92:295-305, 2001
63. Hsieh JC, Hägermark O, Ståhle-Bäckdahl M, et al: Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 72:3004-3008, 1994
64. Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, et al: Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 105:339-346, 2003
65. Vierow V, Fukuoka M, Ikoma A, et al: Cerebral representation of the relief of itch by scratching. *J Neurophysiol* 102:3216-3224, 2009
66. Kuner R: Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16:1258-1266, 2010
67. Ikoma A, Rukwied R, Ständer S, et al: Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 139:1455-1458, 2003
68. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, et al: Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: Central sensitization for itch. *Neurology* 62:212-217, 2004
69. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, et al: Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: A switch from pain to itch. *Pain* 126:16-23, 2006

KOMENTARZ

**Dr hab. n. med. Adam Reich**

Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii Akademii
Medycznej we Wrocławiu

Niewątpliwie świąd jest jednym z najczęstszych i najistotniejszych objawów chorób skóry i dlatego znajduje się w kręgu zainteresowań dermatologii. Należy jednak pamiętać, że jest to także częsty objaw wielu chorób ogólnoustrojowych (np. przewlekłej niewydolności nerek, chorób wątroby, schorzeń hematologicznych), neurologicznych (np. neuralgii popółpaścowej) czy psychicznych (np. depresji, schizofrenii) i jedynie współpraca lekarzy różnych specjalności umożliwia pełną opiekę nad chorymi ze świądem przewlekłym. Częstość występowania świądu przewlekłego jest dość znaczna i w zależności od badanej populacji waha się od 8 do ok. 17%.¹⁻³ Mimo intensywnie prowadzonych badań wiele elementów patogenezы świądu nadal pozostaje niewyjaśnionych, chociaż w ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp w rozumieniu tego rodzaju czucia powierzchniowego. W nurt publikowanych doniesień nad patogenezą świądu doskonale wpisuje się przedstawiony w niniejszym numerze *Dermatologii po Dyplomie* artykuł Ikomy i wsp. Autorzy pracy, stanowiący jednocześnie jeden z najlepszych zespołów badawczych zajmujących się świądem na świecie, szczegółowo zapoznają czytelnika z obecnymi poglądami na temat neurofizjologii świądu. Poniżej chciałbym pokrótce zwrócić uwagę na kilka, moim zdaniem najważniejszych, odkryć ostatnich lat dotyczących patogenezы i leczenia świądu, które w większości znalazły odzwierciedlenie w omawianej pracy.

Przez długi czas świąd traktowano jako rodzaj podprogowego bólu. Obecnie wiadomo, że jest odrębnym rodzajem czucia powierzchniowego, przewodzonego do kory mózgowej swoistymi drogami nerwowymi, choć niewątpliwie droga czucia świądu w części nakłada się na drogę przewodzącą bodźce bólowe. Jednym z istotnych odkryć ostatnich lat, potwierdzających odrębność czucia świądu, było wy-

kazanie istnienia w rdzeniu kręgowym neuronów swoistych dla drogi świądowej.^{4,5} Stwierdzono mianowicie, że selektywna abłacja neuronów wyposażonych w receptory peptydu uwalniającego gastrynę nie powodowała zaburzeń przewodzenia bodźców bólowych, natomiast znacznie ograniczała odruch drapania u myszy, niezależnie od czynnika, który spowodował świąd.^{4,5} Warto także podkreślić, że nowoczesne techniki obrazowania mózgu pozwoliły potwierdzić wcześniejsze sugestie, zgodnie z którymi odczuwanie bodźców świądowych u chorych ze świądem przewlekłym jest odmienne od odczuwania ich przez osoby zdrowe, wskazując na tzw. zjawisko ośrodkowej sensytyzacji w świądzie przewlekłym.^{6,7} Tym samym w pełni zasadne wydaje się stosowanie leków oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy u tych chorych ze świądem przewlekłym, u których inne metody terapii nie przyniosły zadowalającej poprawy. Do najczęściej obecnie stosowanych leków z tej grupy w leczeniu świądu należą selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki przeciwpadaczkowe oddziałujące na neurony GABA-ergiczne (gabapentyna, pregabalina).^{8,9} Te ostatnie leki okazały się bardzo skuteczne przede wszystkim w terapii świądu mocznicowego.⁹⁻¹² Duże nadzieje wiąże się także z lekami oddziałującymi na receptory κ -opiodowe, zwłaszcza z nalfurafiną, dopuszczoną w Japonii do leczenia świądu mocznicowego.¹³ Najbliższe lata pokażą, czy ta grupa leków znajdzie także zastosowanie w innych odmianach świądu przewlekłego. Do interesujących doniesień należą również obserwacje na temat skutecznego leczenia świądu za pomocą aprepitantu, inhibitora receptora neurokininowego 1.¹⁴⁻¹⁷ Aprepitant jest zarejestrowany do leczenia uporczywych wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii, ale pierwsze doniesienia na temat jego działania przeciwświądowego wskazują na potencjalne dodatkowe zastosowanie w terapii świądu. Ponadto działanie przeciwświądowe tego leku potwierdza także istotną rolę substancji P w patogenezie świądu, gdyż jest to podstawowy agonista receptora neurokininowego 1.

Ostatnie lata przyniosły także nowe odkrycia wśród neuromediatorów świądu, co być może już wkrótce przyczyni się do opracowania zupełnie nowych metod terapii. Poza mediatorami świądu omó-



wionymi przez autorów komentowanego artykułu, chciałbym zwrócić uwagę na dwie inne cząsteczki sygnałowe. Zespół badaczy z Amsterdamu wykazał, że mediatorem odpowiedzialnym za świąd cholestatyczny jest najprawdopodobniej kwas lizofosfatydowy, będący produktem enzymu autotaksyny.¹⁸ Z kolei w przypadku świądu towarzyszącego dermatomom zapalnym, a zwłaszcza atopowemu zapaleniu skóry, zwraca się uwagę na interleukinę 31 (IL-31), której stężenie korelowało nie tylko z nasileniem atopowego zapalenia skóry, ale także z nasileniem świądu.^{19,20} Ponadto zastosowanie przeciwciał anti-IL-31 znosiło odruch drapania w przypadku mysiego modelu atopowego zapalenia skóry.²¹ Istotną rolę IL-31 w świądzie potwierdzają także badania wśród członków rodzin z rodzinną pierwotną skórą amyloidozą.²²

Na zakończenie pragnę podkreślić, że Ikoma i wsp. bardzo przejrzyście i ciekawie przedstawiły trudne zagadnienie, jakim jest neurofizjologia świądu. Szczerze zachęcam do lektury pracy, gdyż bez zaznajomienia się z patomechanizmem danej jednostki chorobowej nie jest możliwe wdrożenie w pełni racjonalnego i skutecznego postępowania leczniczego.

Piśmiennictwo

1. Dalgard F, Lien L, Dalen I. Itch in the community: association with psychological factors among adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1215-1219.
2. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, et al. Itch an mental distress: a cross-sectional study among late adolescents. *Acta Derm Venereol* 2009;89:39-44.
3. Ständer S, Schäfer I, Phan NQ, et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology* 2011;221:229-235.
4. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007;448:700-703.
5. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, et al. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009;325:1531-1534.
6. Schneider G, Ständer S, Burgmer M, et al.: Significant differences in central imaging of histamine-induced itch between atopic dermatitis and healthy subjects. *Eur J Pain* 2008;12:834-841.
7. Ishiiji Y, Coghill RC, Patel TS, et al. Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;161:1072-1080.
8. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, et al. treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol* 2009;89:45-51.
9. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, et al. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3137-3139.
10. Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S, et al. a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18:378-381.
11. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, et al. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2009; 31: 85-90.
12. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, et al. The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *J Ren Care* 2010;36:180-185.
13. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1251-1257.
14. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med* 2009;361:1415-1416.
15. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, et al. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One* 2010;5:e109-168.
16. Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med* 2010;363:397-398.
17. Booken N, Heck M, Nicolay JP, et al. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2011;164:665-667.
18. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010; 139:1008-1018.
19. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-417.
20. Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, et al. Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol* 2006;15:161-167.
21. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2009;18:35-43.
22. Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, et al. New insights into mechanism of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 2009;161:1217-1224.