



JUCKREIZ

# Pruritus – Teil 1: Ursachen und Diagnose

von Paul Bigliardi

**Juckreiz ist vor allem bei älteren Patienten ein grosses Problem und stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Dabei ist ein interdisziplinärer Ansatz erforderlich. Der Fortschritt in der neurologischen Grundlagenforschung birgt grosse Chancen, dass zumindest einzelne Juckreizformen pathophysiologisch erklärt werden können. Teil 2 diskutiert Therapieoptionen am Beispiel der atopischen Dermatitis.**

**J**uckreiz ist klinisch definiert als unangenehmes, subjektives Symptom mit dem Wunsch zu kratzen. Es gibt eine sensorische Komponente, welche in der Haut ihren Anfang nimmt, in den Dorsalganglien umgeschaltet und im Zentralnervensystem verarbeitet wird. Oft folgt dann die motorische Reaktion in Form von Kratzen. Das Kratzen seinerseits lädiert die Haut und löst eine Entzündungsreaktion aus, welche den Juckreiz noch verstärkt. Der typische «circulus vitiosus» nimmt seinen Anfang.

## Pathophysiologische Grundlagen

Die Haut ist die äusserste Grenze des Nervensystems und deshalb reich an Nervenendigungen, wobei die Dichte der

kutanen Nervenfasern in den verschiedenen Körperregionen variiert (Oaklander and Siegel, 2005). Neuere Untersuchungen zeigen, dass die freien epidermalen Nervenendigungen in zwei Kategorien eingeteilt werden können. Die eine umfasst die peptidergen Nervenendigungen, welche die Substanz P und CGRP (calcitonin gene related peptide) exprimieren und im Stratum granulosum ihren Anfang nehmen. Daneben gibt es die nichtpeptidergen Nervenfasern, welche weder Substanz P noch CGRP aufweisen, dafür aber den molekularen Marker Mrgprd (mas-related G-protein) exprimieren (Zylka et al., 2005). Diese Nervenfasern beginnen unmittelbar unter dem Stratum corneum. Beide Typen projizieren in benachbarte, aber unterschiedliche Regionen des Rückenmarks. Die genauen Aufgaben dieser beiden Nervenfasertypen sind noch nicht bekannt. Doch scheinen sie unterschiedliche Schmerzempfindungen weiterzuleiten. Es gibt Hinweise, dass eine der spezialisierten Nervenfasern in der Epidermis für den Juckreiz verantwortlich ist (Abbildung 1). Aufgrund solcher Überlegungen haben wir vor kurzem die Schichthypothese postuliert (Bigliardi-Qi et al., 2005). Diese besagt, dass ein schwacher Stimulus vor allem die oberflächlichen Nervenfasern der Haut anregt und dies Juckreiz auslöst. Ein starker Stimulus hingegen spricht die tiefer liegenden Nervenfasern der dermo-epidermalen Grenzzone an, was als Schmerz empfunden wird. Die Schmerzempfindung scheint auf der Ebene der Dorsalganglien und des ZNS den Juckreiz zu hemmen. Patienten mit massivem Juckreiz kratzen sich sprichwörtlich die Haut vom Leibe. Der dadurch empfundene Schmerz hemmt den oft schlechter tolerierbaren Juckreiz. Da es sich beim Juckreiz um ein subjektives, in Tierexperimenten schwer messbares Symptom handelt, ist er physiologisch schwierig zu

Tabelle 1:

## Auslöser von Juckreiz

Histamin	Calcitonin	Leukotriene
Serotonin	CGRP (calcitonin gene-related peptide)	Prostaglandine
Adrenalin	Endothelin	Neurokinin A and B
Noradrenalin	VIP (vasoactive intestinal polypeptide)	Epidermal growth factor
Acetylcholin	Neurotensin	Nerve growth factor
Melatonin	Cholezystokinin	Platelet derived growth factor
Dopamin	$\alpha$ -MSH und $\gamma$ -MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon)	Transforming growth factor $\alpha$ + $\beta$
Tryptase	Bombesin	Somatomedin
Chymase	Bradykinin	Erythropoetin
Papain	Somatostatin	Interleukine
Kallikrein	CRH (corticosteroid-releasing hormone)	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
Carboxypeptidasen	Meth-Enkephalin	Major basic protein
Substanz P und K	Leu-Enkephalin	Platelet activating factor
Cannabinoide	beta-Endorphin	
	Morphin	

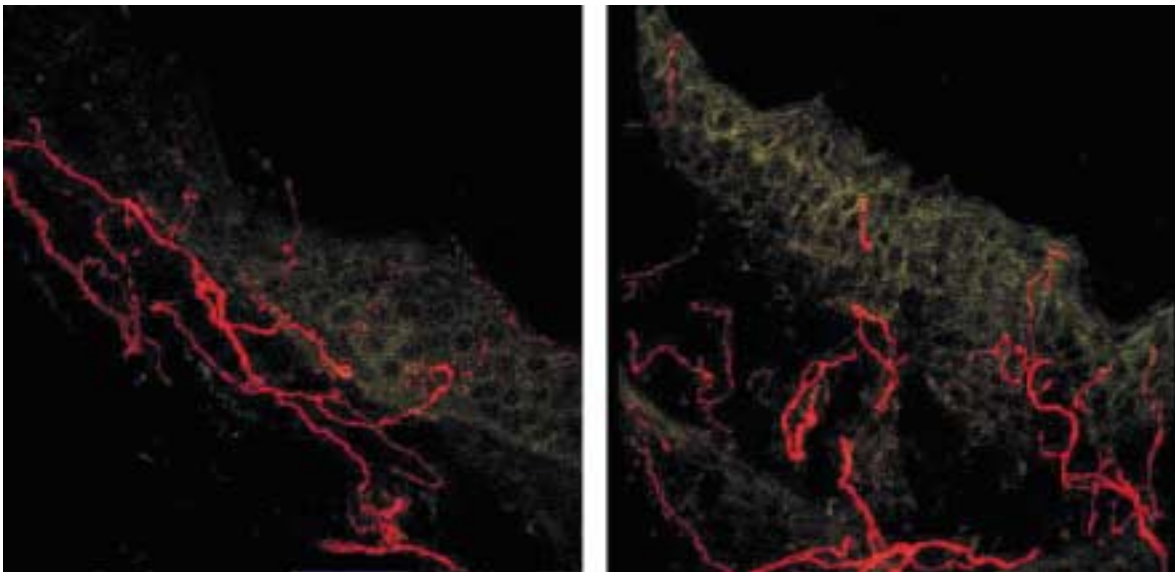


Abbildung 1: Dicke Nervenfasern in der Dermis (rot), welche sich verzweigen und sich durch die Epidermis (grüner Hintergrund) bis unmittelbar unter das Stratum corneum schlängeln.

erfassen. Schmelz et al. konnten Histamin-spezifische, langsam leitende C-Fasern isolieren, welche von Schmerzfasern unabhängig waren (Schmelz et al., 1997). Histamin ist jedoch nicht der einzige Auslöser von Juckreiz.

Tabelle 1 zeigt eine Auswahl von Substanzen, welche potenzielle Auslöser von Pruritus sind. Diese unvollständige Liste beinhaltet Neuropeptide, Neurotransmitoren, Enzyme sowie verschiedenste Zytokine und Entzündungsmediatoren. Dies erklärt auch, wie vielfältig die Auslöser des Juckreizes sind und dass eine Juckreiztherapie sich somit nicht auf Antihistaminika beschränken kann. Klinische Erfahrungen zeigen, dass akute Juckreizformen besser auf eine Therapie mit Antihistaminika ansprechen. Bei chronischen Juckreizformen hingegen scheint

Histamin eine untergeordnete Rolle zu spielen. Da kommt es vielmehr zu Veränderungen der Neuropeptid-Rezeptoren in Kombination mit einer veränderten Dichte und Morphologie von C-Fasern in der Epidermis (Bigliardi-Qi et al., 2005). Diese Veränderungen von peripheren sensorischen C-Fasern wurde auch bei chronischer Schmerzsymptomatik beobachtet (Orstavik et al., 2003). Die chronischen Veränderungen der peripheren Nervenendigungen führen in der Schmerzforschung zum Phänomen der *Allodynie*. Bei der atopischen Dermatitis gibt es ein ähnliches Phänomen, die *Alloknesis*, was bedeutet, dass ein an sich normaler mechanischer oder schmerzhafter Reiz als Juckreiz empfunden wird (Heyer and Hornstein, 1999). Schmerzhaftige Stimuli, ausgelöst durch transepidermale, elektrische

Tabelle 2:

#### lokalisierter Juckreiz mit Exanthem

Austrocknungsekzem (asteatotisches Ekzem)  
Nummuläres Ekzem  
Allergisches/toxisches Kontaktekzem  
Psoriasis  
Seborrhoisches Ekzem  
Pilzkrankungen (Tinea, Candida)  
Stauungsekzem  
Dyshidrotisches Ekzem  
Lichen simplex chronicus  
Parasitosen (z.B. Insektenstiche, Pediculosis, Scabies)  
Polymorphe Lichtdermatose  
Lichen ruber planus

#### generalisierter Juckreiz mit Exanthem

Austrocknungsekzem (asteatotisches Ekzem)  
Atopische Dermatitis (Neurodermitis)  
Bullöses Pemphigoid  
Psoriasis  
Prurigo simplex subacuta  
Kutane T-Zell-Lymphome  
Arzneimittlexantheme  
Dermatitis herpetiformis  
Urtikaria/Mastozytose  
Parasitosen (z.B. Scabies, Nematoden)  
Lichen ruber planus

Tabelle 3:

#### lokalisierter Juckreiz ohne Exanthem

Diabetes mellitus  
Solide Tumoren  
Neuropathisch: brachioradialer Pruritus,  
Notalgia Paraesthetica, Multiple Sklerose  
Pruritus nach Schlaganfall  
Phantom-Pruritus (v.a. nach Mastektomie)  
Hirntumoren/Hirnabszesse

#### generalisierter Juckreiz ohne Exanthem

Austrocknung (Xerosis cutis)  
Metabolisch: chronisches Nierenversagen, Cholestase  
Endokrin: Hyper-/Hypothyreose, Diabetes mellitus  
  
Lymphome, Leukämie, Multiples Myelom  
Polycythaemia vera, Paraproteinämie  
Malignome (solide, Karzinoid-Tumoren)  
Infektiös (HIV, Hepatitis C, Parasitosen)  
Autoimmun (Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom)  
Arzneimittel  
Psychiatrische Erkrankungen

Reize oder Stiche, zum Beispiel durch Pricknadeln, werden als Juckreiz empfunden. Das gilt auch für die feine mechanische Irritation durch Wollfasern, welche zur typischen Wollunverträglichkeit bei Atopikern führt. Der alte Name Neurodermitis, welcher analog zur atopischen Dermatitis verwendet wird, ist deshalb nicht deplaziert, da beim Atopiker neben Homöostase und Abwehr der Haut auch das kutane Nervensystem verändert ist.

Es ist zu beachten, dass sowohl bei chronischen Schmerzen als auch bei chronischem Juckreiz eine Therapie längere Zeit dauern muss, um die Veränderungen auf dem Niveau des peripheren Nervensystems mindestens teilweise wieder rückgängig machen zu können.

#### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist es hilfreich, zwischen einem Pruritus *mit* und einem Pruritus *ohne Exanthem* zu unterscheiden. Es ist deshalb unerlässlich, den Patienten von Kopf bis Fuss zu untersuchen (inklusive Schleimhäute). Außerdem ist es wichtig, die zeitlichen Zusammenhänge, den Schweregrad, auslösende Faktoren und Lokalisation des

Pruritus sowie die persönliche, die Familien- und Medikamentenanamnese genau zu erfassen. Alle diese Puzzlestücke vervollständigen das Krankheitsbild und führen möglicherweise zur Grundproblematik des Juckreizes. Die



Abbildung 2: Gerötete, lichenoid verdickte Haut bei chronischer atopischer Dermatitis mit typischen Kratzspuren.



**Abbildung 3: Typischer, perianaler Lichen simplex chronicus mit Erosion und weisslich verdickter Haut und Schleimhaut.**

Zusammenstellungen in *Tabellen 2* und *3* sind einer Publikation von Ward und Bernhard entnommen und angepasst worden (Ward and Bernhard, 2005). Sie erleichtern die differenzialdiagnostischen Überlegungen. Bei schwerer Juckreizsymptomatik sind öfters mehrere Ursachen kombiniert. So kann bei einer Schilddrüsenerkrankung eine zugrunde liegende Austrocknung der Haut (Alter, atopische Diathese) den Juckreiz verstärken. Ausserdem kann ein Pruritus ohne primäres Exanthem, wie bei Xerosis cutis, sekundär zu einem Austrocknungsekzem mit entzündlichen Hautveränderungen führen.

### Juckreiz mit Exanthem

*Ekzematöse Hauterkrankungen* stellen die häufigste Ursache von Juckreiz mit Exanthem dar. Ekzeme können verschiedenste Ursachen haben. Sie treten lokalisiert oder generalisiert auf. Klinisch unterscheiden sich akute und chronische Ekzeme grundlegend. Ein akutes und subakutes Ekzem geht mit Rötung, Knötchen- und Bläschenbildung sowie massivem Juckreiz einher. Bei den chronischen Ekzemen ist die Haut lichenoid verdickt, wahrscheinlich bedingt durch das unablässige Kratzen (*Abbildung 2*). Chronischer Juckreiz beeinträchtigt die Lebensqualität des Patienten oft viel stärker als akut auftretender Juckreiz, da er unerschwerlich Tag und Nacht besteht und schlecht auf eine Therapie mit Antihistaminika anspricht.

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellt der chronische Pruritus bei der atopischen Dermatitis dar. Auch hier scheint Histamin eine untergeordnete Rolle zu spielen (Wahlgren, 1999). Man geht davon aus, dass andere Mechanismen an der Pathogenese dieses Juckreizes beteiligt sind (endogene Opioide, Acetylcholin oder Substanz P). Es wird immer noch diskutiert, ob der Lichen simplex chronicus Vidal eine lokalisierte Variante der Neurodermitis ist, oder ob es sich um eine eigene Entität handelt. Klinisch ist der Lichen simplex durch einen chronisch juckenden, umschriebenen, lichenoid verdickten Einzelherd charakterisiert. Die Prädilektionsstellen finden sich perianal (*Abbildung 3*), perigenital, nuchal und in der Unterschenkelregion. Auch hier fühlt sich der Patient durch den

chronischen, imperativen Juckreiz Tag und Nacht stark gestört.

Der Juckreiz bei der *Urtikaria* sowie bei der *Mastozytose* scheint hauptsächlich durch Histaminausschüttung ausgelöst zu sein. Deshalb sind in diesem Falle Antihistaminika in der Regel wirksam.

Die *Prurigo simplex subakuta* zeigt sich als Symptom für viele ihr zugrunde liegende Erkrankungen. Häufig ist die Prurigo mit Diabetes mellitus oder anderen endokrinen Erkrankungen assoziiert. Klinisch fallen am ganzen Körper erosiv aufgekratzte Papeln auf. Interessanterweise fehlen diese Hautveränderungen an Körperstellen, wo der Patient nicht hinfassen kann. Auch hier scheint die mechanische und traumatische Komponente des Kratzens eine grosse Rolle zu spielen. Der imperative Juckreiz führt sekundär zu den Hautveränderungen. Bei chronischen Juckreizformen mit erosiven Hautveränderungen sollte stets ein bullöses Pemphigoid ausgeschlossen werden.

### Juckreiz ohne Exanthem

Differenzialdiagnostisch stellt der Pruritus ohne Exanthem ein grosses Problem dar, da keine Primäreffloreszenzen der Haut bestehen, welche einen diagnostischen Schlüssel liefern können. Die häufigste und oft unterschätzte Ursache für diese Art von Pruritus ist der *Pruritus senilis*. Klinisch fällt die sehr trockene, kaum oder nicht gerötete, feinschuppige und rissige Haut auf, stellenweise mit sekundärer Ekzematization nach Kratzen. Die Pathogenese des Pruritus bei trockener Haut ist noch nicht geklärt. Doch aufgrund der Fissuren in der Epidermis werden die oberflächlichen, epidermalen Nervenendigungen direkt der Luft ausgesetzt, was deren Sensibilität und Leitfähigkeit direkt verändern könnte. Durch Abdeckung der freiliegenden Nervenendigungen mit einer fettenden Creme wird so das Juckreizgefühl vermindert. Die tägliche klinische Erfahrung unterstützt diese Überlegungen.

Nicht das akute, sondern das *chronische Nierenversagen* löst einen therapieresistenten, stark störenden Juckreiz aus, welcher unabhängig von Alter, Rasse, Geschlecht und Nierenpathologie ist. Die genauen Mechanismen sind noch nicht im Detail bekannt, doch scheint es, dass sich körpereigene Substanzen, welche nicht mehr durch die Niere ausgeschieden werden können, in der Haut akkumulieren und den Pruritus verstärken. Ungefähr bei 40 Prozent der Patienten mit chronischem Nierenversagen tritt dieser sogenannte urämische Pruritus auf. Bei 19 Prozent ist er generalisiert, bei 50 Prozent disseminiert und bei 31 Prozent auf eine Körperstelle lokalisiert (Szepletowski et al., 2002). Je länger ein Patient der Hämodialyse bedarf, umso mehr erhöht sich sein Risiko, einen chronischen Juckreiz zu entwickeln. Interessanterweise hängt die Häufigkeit des Juckreizes auch mit der Art der verwendeten Hämodialysemembranen zusammen. Polysulphon-Membranen lösen offensichtlich mehr Juckreiz aus als Hemophane oder Cuprophane. Diese Phänomene bedür-

fen sicherlich weiterführender Studien. Wichtig zu erwähnen ist ausserdem, dass die Austrocknung der Haut beim nephrogenen Pruritus eine grosse Rolle spielt.

Der *hepatogene Pruritus* tritt vor allem bei Cholestase auf. Auch hier scheinen sich körpereigene Substanzen in der Haut abzulagern. Endogene Opiode spielen eine wichtige Rolle. So können systemische Therapien mit Opiatantagonisten ein Entzugssymptom auslösen. Intradermal injiziertes Plasma von Patienten mit hepatogenem Pruritus löst bei Primaten einen lokalisierten, Naloxon-reversiblen Juckreiz aus (Bergasa et al., 1993).

Auch *Hypo- und Hyperthyreose* lösen Juckreiz aus, zum Teil bedingt durch eine Xerodermie. Eine andere wichtige endokrinologische Ursache für Juckreizentstehung ist der Diabetes mellitus. Obwohl niemand bestreitet, dass diese Erkrankung bei lokalisierten und generalisierten Juckreizformen ursächlich involviert ist, gibt es auch hier keine überzeugenden und umfassenden epidemiologischen Studien. Dementsprechend sind auch die Therapieoptionen noch beschränkt.

Neben dem *Sézary-Syndrom*, eine durch Erythrodermie charakterisierte leukämische Variante eines kutanen T-Zell-Lymphomes, können auch andere Lymphome und myeloproliferative Erkrankungen einen Juckreiz ohne Exanthem auslösen. 50 Prozent der Patienten mit *Polycythaemia vera rubra* leiden unter massivem Juckreiz, besonders nach heissem Baden und Duschen (aquagener Pruritus). 10 Prozent der Patienten mit aquagenem Pruritus entwickeln später eine *Polycythaemia vera rubra*. Auch hier kann über die Ursache nur spekuliert werden, doch scheinen Neurotransmitoren wie Acetylcholin eine Rolle zu spielen (Bircher and Meier-Ruge, 1988).

Verschiedene *solide Malignome* können im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms Juckreiz auslösen. Es wurde jedoch beobachtet, dass einem skrotalen Pruritus ein Prostatakarzinom, einem vulvären Juckreiz ein Zervixkarzinom und einem perianalen Juckreiz ein Rektumkarzinom zugrunde liegen kann.

Verschiedene *Medikamente* können massiven Juckreiz mit oder ohne Exanthem auslösen. Bei den meisten arzneimittelinduzierten Juckreizformen handelt es sich um immunologische Prozesse im Sinne von Allergien. Die direkte Stimulation der Juckreizfasern in der Haut und im ZNS kann jedoch, wie am Beispiel der Opiode erläutert, Juckreizkrisen auslösen. Beim Juckreiz, der mit dem Plasmaexpander Hydroxyethyl-Stärke (HES) assoziiert ist geht man davon aus, dass sich das HES in den peripheren Nervenendigungen ansammelt (Stander et al., 2001).

Schliesslich ist der Juckreiz bei *psychiatrischen Erkrankungen* zu erwähnen. Am schwierigsten zu behandeln ist dieser bei Psychosen, vor allem im Zusammenhang mit dem Epizoonosenwahn. Auch beim anogenitalen Juckreiz kann eine neurotische Erkrankung den Juckreiz unterhalten. Der oft erwähnte Pruritus sine materia ist sicherlich eine Verlegenheitsdiagnose, meist für Fälle, bei denen die primäre Ursache nicht gefunden wurde oder eine psychiatrische Affektion dahinter steckt. Sicherlich können Kombinationen auftreten, bei denen der primäre Juckreiz durch eine psychiatrische Erkrankung verstärkt werden kann oder umgekehrt.

Anschrift des Verfassers:

**PD Dr. Paul Bigliardi**

Hôpital Beaumont

CHUV

Dermatologie

1011 Lausanne

E-Mail: paul.bigliardi@chuv.ch