

Transmission og modulation af kløe

Jesper Elberling¹ & Lars Arendt-Nielsen²

STATUSARTIKEL

1) Dermato-venerologisk Afdeling, Bispbjerg Hospital
2) Center for Sansemotorisk Interaktion (SMI), Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V01140014

Kløe er et kardinalsymptom ved urticaria, scabies samt atopisk dermatitis og kan være et dominerende symptom ved flere dermatologiske sygdomme som f.eks. bulløs pemfigoid, kontaktdermatitis og psoriasis samt observeres i tilslutning til forbrændinger, neoplasier, brug af farmaka, nyresygdomme og kolestase. Konventionelt taler man om kronisk kløe ved en varighed på seks uger eller længere [1]. Kronisk kløe kan, afhængig af genese, oplevet intensitet og døgnvariation, udfordre nattesøvn, livskvalitet og arbejdsevne samt være associeret med angst, depression og suicidal tanker [1, 2].

Definitionen af kløe fra 1660 som en ubehagelig sanseoplevelse, der udløser en trang til at kradsse [3],

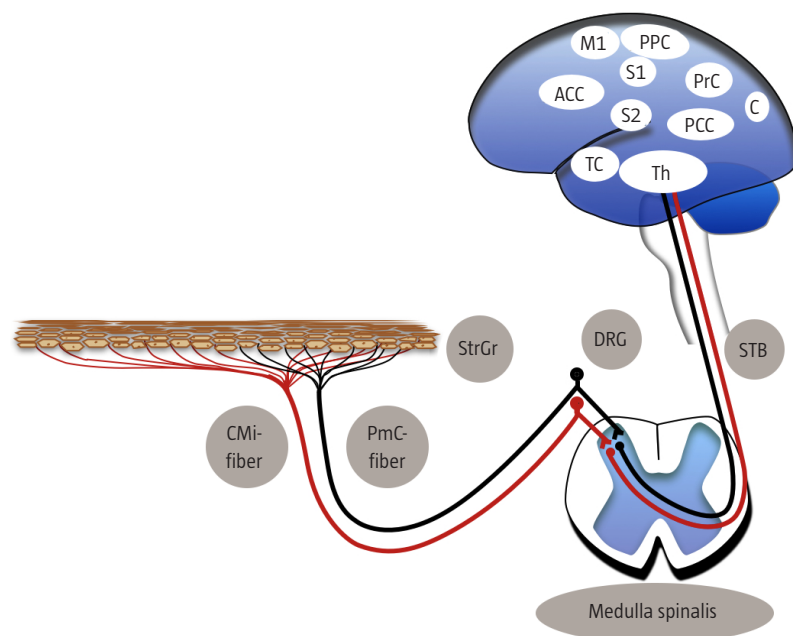
er fortsat gældende. Kradsresponsen ved akut kløe er, analogt med den smerteudløste motoriske afværgerefleks, evolutionsmæssigt meningsfuld, idet det gør det muligt at fjerne potentielt skadevoldende emner, f.eks. insekter, parasitter og splinter eller toksiner/allergener fra dyr, planter og andre miljøeksponeringer.

Ved en konditioneret kløemodulation kan mekanisk stimulation med krads og evt. fremkaldelse af smerte på kort sigt lindre og undertrykke oplevelsen af kløe [4]. Patofysiologien ved kronisk kløe adskiller sig noget fra den ved akut kløe, idet længerevarende kradsen kan initiere en forværende kløe-kradse-cirkel [5] som ved lokal inflammation, og perifer og central neurogen sensibilisering kan medvirke til at fastholde patienten i en kronisk kløetilstand [6, 7].

Inflammatoriske reaktioner antages ofte at spille en rolle, idet behandling med glukokortikoider, kalci-neurininhibitorer og ultraviolet lys kan have effekt ved flere kroniske kløetilstande. Antihistaminer, som kan være effektive ved urticaria og mastocytose, har ved de fleste kroniske kløetilstande ubetydelig eller ingen effekt [8]. Mulighederne for effektivt at lindre kronisk kløe er ofte begrænsede, hvorfor det kroniske kløeproblem ofte søges løst ved først at identificere og herefter behandle kløens årsag. Dette kan være tidskrævende og dermed udfordre patientens livskvalitet, specielt da kløen hyppigt fortsætter, efter at behandling af årsagen er påbegyndt. Set i lyset af at kronisk kløe kan opleves meget invaliderende på niveau med kroniske smerter, er der behov for mere specifikke og effektive terapeutiske tiltag. Samtidig med de senere års indsigt i den neurogene transmission af kløesignalering er der fremkommet nye terapeutiske muligheder. I denne artikel gives en summarisk oversigt.

FIGUR 1

Skitsering af den neurogene transmission af kløe (*the labeled line coding theory*). I stratum granulosum (StrGr) af epidermis sendes kløesignaler fra de kløeselektive C-mekanoinensitive (CMI) og polymodale mekanosensitive C- (PmC) dorsale rodganglie (DRG)-neuroner til baghornene i medulla spinalis. I baghornene kobler DRG-neuronerne specifikt med spinale kløe neuroner. Disse projiceres via de spinothalamiske baner (STB) til den kontralaterale thalamus (Th). Herfra aktiveres bl.a. primær og sekundær sensorisk cortex (S1 & S2), motorisk cortex (M1), precuneus (PrC), cuneus (C), posterior cingulate gyrus (PCC), anterior cingulate gyrus (ACC), posteriore parietale cortex (PPC) og superio- og midttemporale cortices (TC) samt forskellige hjernecentre afhængig af, hvilke subtyper af kløeselektive nervebaner som aktiveres, intensitet og evt. simultan aktivering i andre sensoriske modaliteter, f.eks. termiske, mekaniske eller nociceptive.

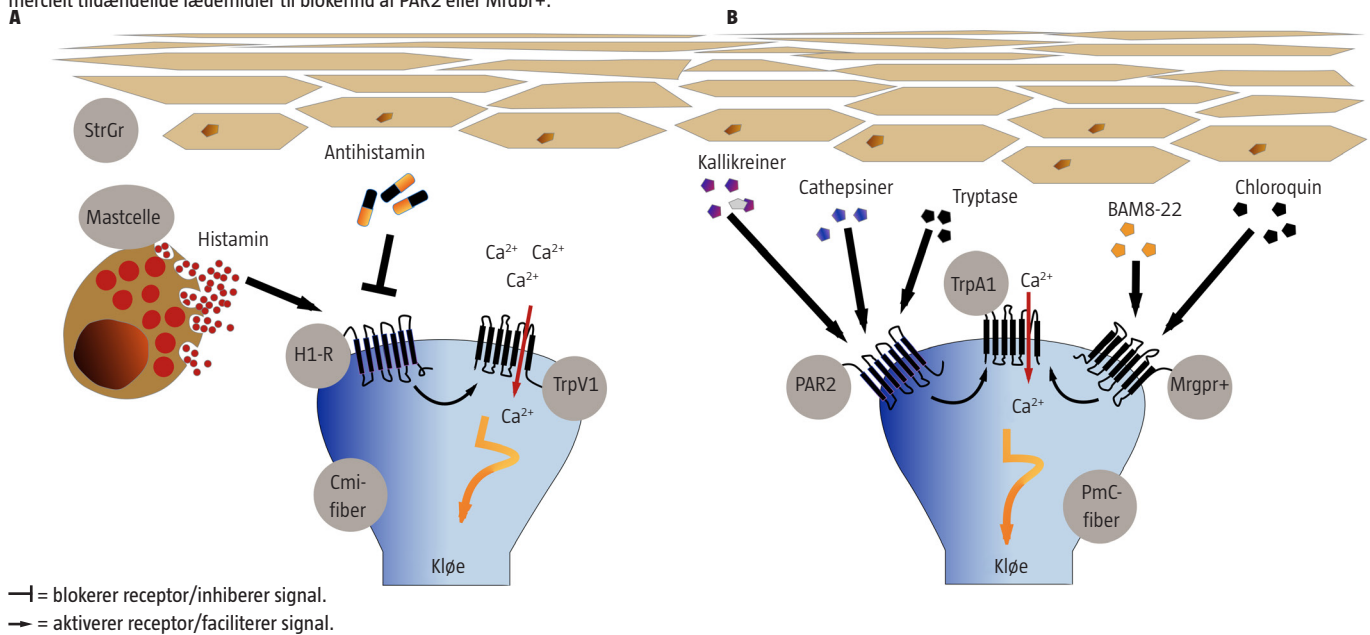


PERIFER KLØEAKTIVERING OG SENSIBILISERING

Det har tidligere været uklart, hvordan specifikke cytokiner, proteaser og neuropeptider fremkalder smerte eller kløe, afhængigt af i hvilket lag i huden de introduceres. Forklaringen er fulgt med hypotesen *the labeled line coding theory* [9], hvor man foreslår, at neurogen transmission af kløe foregår via særskilt serieforbundne nervefibre, *labeled lines* (Figur 1). En receptors kløespecificitet afhænger således af, hvilken nervefiber den er udtrykt på, hvilket forklarer,

FIGUR 2

Kutan aktivering og modulation af mekanoinensitive (CMi)-fibre og polymodale mekanosensitive C (PmC)-fibre, som terminerer i epidermis stratum granulosum (StrGr). **A.** Ved histamins aktivering af histaminreceptor-1 (H1-R), lokaliseret på CMi-fibre, *down-stream*-aktiveres *transient receptor potential vanilloid 1* (TrpV1), som ved calciuminflux initierer et aktionspotentiale for signalering af kløe. H1-R kan blokeres af selektive H1-R-blokkere (antihistamin). **B.** Kallikrein, cathepsin og tryptase kan aktivere *protease activated receptor-2* (PAR2) lokaliseret på de histamininsensitive polymodale C (PmC)-fibre. Subpopulationer af PmC-fibre udtrykker også *Mas-related G-protein-koblede receptorer* (Mrgpr+), som afhængig af undertype kan aktiveres af en række stoffer, f.eks. BAM8-22 og chloroquin. Ved aktivering af PAR2 eller Mrgpr+ sker der en *down-stream*-aktivering af *transient receptor potential annilin 1* (TrpA1), som ved calciuminflux initierer et aktionspotentiale for signalering af kløe. Der er endnu ingen kommercielt tilgængelige lægemidler til blokering af PAR2 eller Mrgpr+.



hvorfor histamin kan fremkalde kløe i epidermis/øvre dermis og smerte i nedre dermis. Hypotesen er i dag så velunderbygget, at den synes at være fundamental for forståelsen af kløesignaleringen [1, 9, 10].

De sensoriske dorsale rodganglie (DRG)-neuroner kan overordnet inddeles i hurtigtledende A β -fibre, som signalerer taktile fornemmelser som tryk, berøring og vibration, og A δ -fibre, som signalerer termiske og stikkende smertefornemmelser, og endelig de langsomtledende C-fibre, som signalerer mekaniske fornemmelser, smertefornemmelser, termiske fornemmelser og/eller kløefornemmelser [9].

At der eksisterer perifere kløeselektive nervefibre, underbygges af, at ablation af såkaldte MrgprA3-DRG-neuroner hos mus markant reducerer en vifte af forskellige typer eksperimentelt fremkaldt kløe, samtidig med at smertefølsomheden bevares [11].

For flere subtyper af C-fibre, som terminerer i epidermis' stratum granulosum, synes den primære funktion netop at være kløesignalering. Bedst beskrevet er de histaminfølsomme mekanoinensitive C-fibre (CMi). Af fire klonede histaminreceptorer (H1R-H4R) er H1R lokaliseret på CMi-fibre (Figur 2A) [9]. Ved degranulering af mastceller, f.eks. ved type 1-allergi, frigives der histamin, som ud over at

fremkalde urtikarielle kvadler bindes til H1R på de frie CMi-nerveender, hvorved et kløesignal sendes mod hjernen, samtidig med at et huderytem eller *flare*-respons fremkaldes i dermis som følge af vasoaktive stoffer, der er frigivet fra aksonets epidermale forgreninger. Både kløe og aksonrefleks kan supprimeres med H1R-antagonister (Figur 2A).

Hovedparten af kløefibre tilhører imidlertid de såkaldte polymodale C-fibre (PmC), hvoraf langt de fleste er ufølsomme for histamin. Disse nervefibre har et mindre receptivt felt end CMi (Figur 1), udløser ikke *flare*-respons ved aktivering og synes i højere grad at være involveret i kronisk kløe. Cowhage er et klassisk nonhistaminergt pruritogen fra den tropiske plante *Mucuna pruriens*, på dansk fløjlsbønne. Ved hudkontakt med plantens spiculae frigives mucunain, som kan aktivere proteaseaktiveret receptor-2 (PAR2) [12]. PAR2 er bl.a. udtrykt på subpopulationer af kløeselektive PmC-fibre og har affinitet til en række proteaser, herunder tryptase, cathepsiner og kallikreiner (Figur 2B), som frigives ved inflammatoriske hudsygdomme f.eks. atopisk dermatitis, hvor både expressionen af PAR2 og serumniveauet af tryptase og kallikreiner er fundet forøget [13-15].

Transient receptorpotential vanillin 1 (TrpV1) og

FIGUR 3

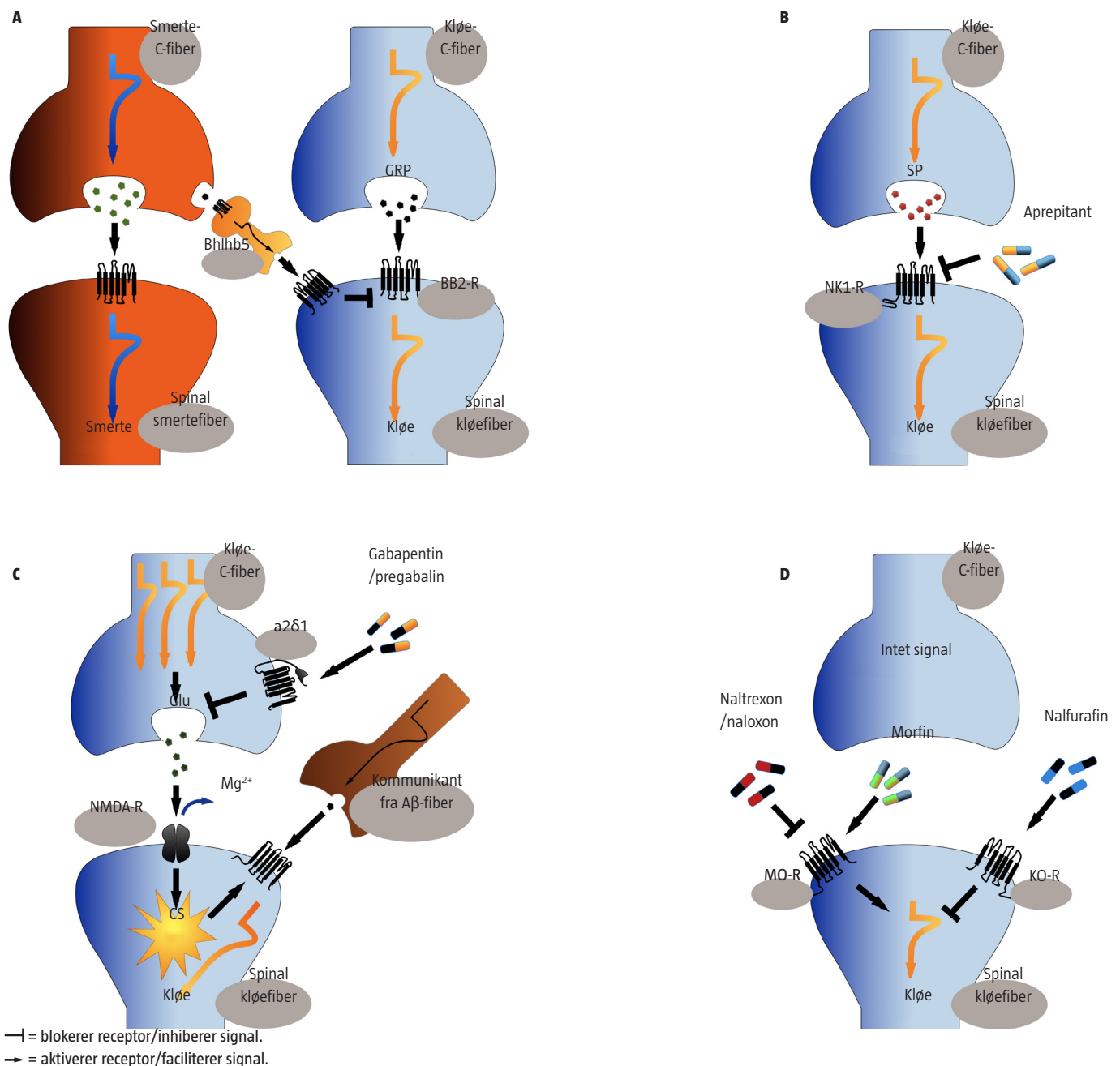
Skitser over formodede mekanismer for spinal aktivering og modulation af kløe.

A. Eksempler på den spinale videresignaling af kløe samt smertekonditioneret kløemodulation. Præsynaptisk frigivelse af *gastrin releasing peptide* (GRP) antages at aktivere bombesinreceptor-2 (BB2-R) på den spinale kløefiber, som derved videresignalerer et kløesignal. Ved simultan aktivering af nociceptive dorsale rodganglie (DRG)-fibre i samme segment menes såkaldte BHLHB5-interneuroner at inhibere den spinale BB2-R, hvorved kløesignalet hæmmes.

B. Eksempel på den spinale videresignaling af kløe ved substans P (SP), som ved spinal aktivering af neurokinin-1-receptor (NK1-R) antages at videresignalerer et kløesignal. Aprepitant, en selektiv NK1-R-antagonist, formodes at blokere videresigneringen af kløesignalet ved central hæmning af NK1-R.

C. Eksempel på central sensibilisering (CS) af det spinale neuron. Ved øget aktivitet i DRG-kløefiber frigives glutamat (Glu) til synapsen, som erstatter magnesium bundet til N-methyl-D-aspartatreceptoren (NMDA-R). Herved antages det, at der induceres CS, dvs. at subliminale signaler fra mekaniske A β -fibre videresigneres som kløe. Gabapentin og pregabalin formodes, ved binding til $\alpha 2\delta 1$ -subunit på præsynaptisk calciumionkanal, at hæmme frigivelsen af glutamat og derved hæmme CS.

D. Eksempler på modulation af kløeresponset via opioidreceptorer. Morfin er μ -opioidreceptor (MO-R)-agonist og kan inhibere og facilitere spinal signalering af henholdsvis smerte og kløe. Naltrexon/naloxon er MO-R-antagonister, som inhiberer kløesignalering på bekostning af, at evt. opioidfacileret smertehæmning bortfalder. Nalfurafin er en κ -opioidreceptor (KO-R)-agonist, som ved aktivering af KO-R hæmmer kløe uden at påvirke en evt. smertehæmmende effekt af opioider.



annilin 1 (TrpA1) er calciumionkanaler, der aktiveres direkte af en række normalt smertefremkaldende stimuli, f.eks. varme, lav pH og capsaicin (det brændende stof i chili) for TrpV1's vedkommende og senepsolie, peberrod og kanelolie for TrpA1. Såvel TrpV1 som TrpA1 spiller en integreret rolle i de øvrige perifere kløereceptorers aktivitet [10, 16] på henholdsvis Cmi- og PmC-fibre (Figur 2) og er derfor ligesom de øvrige perifere kløereceptorer mulige farmakologiske mål for supprimering af kløe [7, 16]. Ved inflammatoriske hudtilstande og mekanisk beskadigelse af hudbarrieren kan mediatorer som bradykinin, serotonin og prostaglandiner sensibilisere de kløeselektive DRG-neuroner, som bliver hyperexcitabile over for normalt pruritogene stimuli. Sensibilisering med længerevarende strukturelle ændringer formodes at kunne induceres af *nerve growth factor*, *brain derived neurotrophic factor*, *neurotrophin 3*, *4* og *5* samt *glia cell derived neurotrophic factor*, som frigives under f.eks. sårheling, prurigo nodularis og keloiddannelse [7, 15, 17].

SPINAL KLØEAKTIVERING OG SENSIBILISERING

I de spinale baghorns superficielle laminae danner kløeselektive Cmi- og PmC-fibre synapser med specifikke spinale neuroner, som terminerer i den kontralaterale thalamus (Figur 1). De kløeselektive spinale neuroner kan bl.a. aktiveres af *gastrin-releasing peptide*, substans P og glutamat via henholdsvis bombesinreceptor 2, neurokinin 1-receptoren og N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren [18, 19] (Figur 3 A-C). Da de spinale neuroner kan aktiveres og blokeres uafhængigt af de kløeselektive DRG-neuroner, f.eks. via opioidreceptorerne [20], er neurotransmittere og receptorer i og omkring baghornsneurons synapsedannelse oplagte mål for farmakologisk supprimering af kløe (Figur 3A-D) (Tabel 1).

Alloknesis eller *itchy skin* defineres som kløe fremkaldt af let mekanisk stimulation [6], men omfatter også varme og smerte, f.eks. er det påvist, at det normalt smertefremkaldende bradykinin fremkalder kløe i eksemområder ved atopisk dermatitis [21]. Mekanismen for alloknesis menes analogt med alldyni (smerte fremkaldt af normalt ikkesmertefulde stimuli) at induceres i spinale neuroner som følge af en øget signalfrekvens fra multireceptive DRG-neuroner. Den øgede aktivitet i de perifere fibre fører til frigivelse af glutamat, som ved aktivering af NMDA-receptoren sensibiliserer det tilhørende spinale neuron, hvilket betyder, at nonpruritogene signaler fra f.eks. kutane taktile A β -fibre videretransmitteres som kløesignaler (Figur 3C). Gabapentin og pregabalin menes at modvirke central sensibilisering ved f.eks. notalgia paraesthetica og brakioradial pru-



FAKTABOKS

Kløe kan være et pinefuldt og invaliderende symptom, som ofte er svært at behandle.

Kløe signaleres til hjernen via forskellige typer kløeselektive serieforbundne nervebaner.

Hovedparten af de kløeselektive nervebaner er ufølsomme for histamin og vil derfor være terapiresistente over for antihistaminer.

Inflammatoriske hudtilstande og mekanisk beskadigelse af huden kan inducere hyperexcitabilitet i de kløeselektive dorsale rodganglie (DRG)-neuroner, så følsomheden øges over for de perifere stimuli, som normalt fremkalder kløe.

Ved en øget aktivitet i kløeselektive DRG-neuroner kan tilhørende spinale neuroner sensibiliseres, hvorved stimuli, som normalt ikke fremkalder kløe, f.eks. berøring, varme og smerte, videresignaleres som kløesignaler benævnt alloknesis.

Aktivering af forskellige sensoriske modaliteter har indvirkning på, i hvilken grad et givent kløesignal i rygmærven videresignaleres til hjernen, f.eks. kan smertefuld kradsen, kulde og varme samt distraktion forbigående undertrykke oplevelsen af kløe.

Suppression af kløe kan induceres farmakologisk ved direkte eller indirekte at aktivere eller blokere specifikke signalstoffer og receptorer i og omkring kløeselektive DRG-neuroner, spinale neuroner, interneuroner og hjerneområder.

Der er p.t. behov for en mere detaljeret viden om transmission og modulation af kløe, bedre metoder til detaildiagnostik, f.eks. diagnostisk test for alloknesis, samt gode klinisk kontrollerede behandlingsstudier.

ritus, og lægemidlerne har muligvis en plads i behandlingen af alle kløesygdomme med alloknesis.

CEREBRAL KLØEAKTIVERING

Hovedparten af de spinale kløeneuroner danner synapse i en række talamiske kerner, som projicerer kløesignaler til multiple hjernecentre, der indbyrdes koordinerer et respons [22].

Aktivering af thalamus samt den primære (S1) og sekundære (S2) somatosensoriske cortex menes at have betydning for evnen til at detektere, lokalisere og skelne mellem kløestimuli. Oplevelsen af stimulusintensitet samt trangen til at krads involverer insula og claustrum, som sammen med den anteriore cingulate cortex og de præmotoriske områder deltager i planlægningen af den motoriske aktivitet, nemlig krads [23, 24]. Precuneus er beskrevet som en *associative hub* for bearbejdning af kløerelateret information, herunder hvilke sensoriske, kognitive og affektive aspekter et givent kløesignal igangsætter.

I et funktionelt magnetresonans (fMRI)-hjerne-skanningsstudie sammenlignede *Papoiu et al* som de første cowhage- og histamininduceret kløe. Cowhagekløen blev af forsøgsdeltagerne evalueret som

TABEL 1

En række potentielt lovende interventionsmuligheder ved kroniske kløetilstande.

Interventionstyper	Potentielle interventioner	Formodede kløereducerende mekanismer
FAAH-inhibitor	Topikal N-PEA	Mulig effekt tilskrives hæmning af FAAH, dette forstærker effekten af anandamid (endogent cannabinoid), som reducerer aktiviteten af TrpV1R på de perifere kløefibre
TrpV1-receptoragonist	Qutenza-kutanplaster (8% capsaicin)	Ved overaktivering af TrpV1 inaktiveres kløesignalering fra CMI- og PmC-fibre i op til 3 mdr.
Natriumionkanalantagonist	Topikal amitriptylin	Mulig effekt tilskrives blokering af den perifere natriumionkanalreceptor, hvorved kløetransmission i A- og C-fibre hæmmes
NMDA-receptorantagonist	Topikal ketamin	Mulig effekt tilskrives blokering af perifere NMDA-receptor hvorved kløetransmission i A- og C-fibre hæmmes
H4-receptorantagonist	JNJ7777120	Mulig effekt tilskrives blokering af H4-receptorer på T-hjælperceller, så frigivelse af proinflammatoriske (pruritogene) cytokiner reduceres
Serinproteaseinhibitor	Nafamostatmesilat	Mulig effekt tilskrives inaktivering af tryptase og kallikrein og derved aktivering af PAR2 på de perifere kløefibre
IL31-antistof	Anti-IL31	Mulig effekt tilskrives reduktion i det kløeaktiverende signalstof IL31, som frigives fra aktive-rede CD4+T-hjælperceller
Botulinumtoksin A	Intradermal Botox/Dysport	Mulig effekt tilskrives, at frigivelse af acetylkolin fra perifere nerveender hæmmes
NGF-antistof	Tanezumab	Mulig effekt tilskrives reduktion i NGF, som frigives ved vævsinflammation/vævsskade og formodes at influere kløe ved flere forskellige mekanismer
Anti-IgE-antistof	Omalizumab	Mulig effekt tilskrives reduktion i IgE-antistoffer, hvorved mastcellen inaktiveres og i mindre grad frigiver histamin og andre pruritogene stoffer, f.eks. tryptase
NK1-receptorantagonist	Aprepitant	Mulig effekt af aprepitant tilskrives hæmning af postsynaptisk NK1-receptor, hvorved den spinale videresignalering af kløesignalet reduceres
Agonist af $\alpha 2\delta 1$ -subunit på spinal præsynaptisk calciumionkanal	Gabapentin og pregabalin	Effekt tilskrives reduktion præsynaptisk frigivelse af glutamat og modvirker derved aktivering af NMDA-receptor og sensibilisering af det spinale neuron
MO-R-antagonist	Naltrexon og naloxon	Hæmmer spinal kløesignalering, dog samtidigt med at ophæve en evt. opioidblokering af smerte
KO-R-agonist	Nalfurafin (godkendt i Japan)	Hæmmer spinal kløesignalering, uden at påvirke morfins evt. blokering af smertesignaleringen
SSRI	Paroxetin og sertralin	Mulig effekt tilskrives en reduktion i serotonerg receptorstimulation dels i de dorsale rodganglier samt i raphekerne
SNRI	Duloxetine	Mulig effekt tilskrives modulation af descenderende kløehæmmende nervebaner fra hjerne-stammen
NaSSA	Mirtazapin	Mulig effekt tilskrives H1-receptorblokada samt effekt på postsynaptiske spinale serotonerge receptorer
Serotoninreceptorantagonist	Ondansetron	Mulig effekt tilskrives blokering af perifere og centrale serotonerge receptorer
TNS	Pulseret elektrisk strøm genereret transkutan via et <i>device</i>	Formodes at hæmme den præsynaptiske aktivering af A δ - og C-fibre involveret i kløesignaleringen
TMS	PEMF	Formodes at normalisere sensibiliserede strukturer i CNS

CD = *cluster of differentiation*; CMI = C-mekanoinsensitiv; CNS = centralnervesystemet; FAAH = *fatty acid amid hydrolase*; Ig = immunoglobulin; IL = interleukin; KO-R = κ -opioidreceptor; MO-R = μ -opioidreceptor; NaSSA = noradrenerg og selektiv serotonerg receptorantagonist; NGF = *nerve growth factor*; NK = neurokinin; NMDA = N-methyl-D-aspartat; PAR2 = proteaseaktiveret receptor-2; PEA = palmitoylethanolamin; PEMF = pulseret elektromagnetisk feltherapi; PmC = polymodal mekanosensitiv C; SSRI = selektiv serotoninoptagelsehæmmer; SNRI = selektiv serotonin- og noradrenalinoptagelsehæmmer; TMS = transkraniel magnetstimulation; TNS = *transcutaneous electrical nerve stimulation*; TrpV1R = transient receptorpotential vanilloid 1.

mere stikkende, skarp og prikkende end histamin-kløen [24]. I Figur 1 vises, hvilke hjerneområder som aktiveredes af både histamin og cowhage. Ved sammenligning af specifikke aktiveringsprofiler fandt man, at cowhage i forhold til histamin aktiverede flere talamiske kerner og forårsager stærkere samt mere omfattende aktivitet i S1, S2, claustrum, insula og de basale ganglier. Både histamin og cowhage

fremkaldte kraftig aktivitet i precuneus og posteriore parietale cortex, hvilket er interessant, da disse områder deaktiveres af nociceptive stimuli. Til trods for at *Papoiu et al's* studie delvis bekræfter tidligere fMRI-hjerneskningsstudier [22], er der behov for konfirmatoriske studier, da forhold vedrørende stimulusrækkefølge, -intensitet og -varighed er mulige kilder til bias.

Ved krads kan fremmedlegemer som f.eks. scabimider fjernes fra huden, hvilket efterlader ekskorationer. Årsagen til, at der ikke ses ekskorationer ved kroniske kløetilstande som f.eks. urticaria, er uafklaret. Kløesignaleringen ved urticaria og atopisk dermatitis, som begge kan være stærkt kløende, aktiveres af henholdsvis CMI- og PmC-fibre. Den neurogene signaleringsprofil og aktivering af særlige cerebrale strukturer har formentlig betydning for, om oplevelsen af kløe kan dæmpes (konditioneret kløemodulation) af en let gnubben eller voldsom kradsen med ekskorationer.

KLØEMODULATION

Kløesignaleringen kan moduleres på flere niveauer både inhibitorisk og excitatorisk. Til trods for, at termiske signaler, taktile signaler, nocisignaler og pruriceptive signaler transmitteres via distinkte serieforbundne baner (*labeled lines*), er aktiviteten i disse baner ikke indbyrdes uafhængig, hvilket er udtrykt i hypotesen *the population coding theory* [10, 25]. Dette betyder i relation til kløe, at simultan aktivering af andre sensoriske modaliteter har indvirkning på, i hvilken grad et kløesignal i rygmarven videresignales til hjernen. Hvor ikkesmertefuld opvarmning eller afkøling af huden henholdsvis faciliterer og inhiberer kløesignaleringen, kan smertefuld kulde, varme eller kradsen ved en konditioneret kløemodulation supprimere kløesignaleringen [4, 26]. Der er i denne sammenhæng påvist inhibitoriske interneuroner i baghornene, f.eks. BHLHB5, som ved aktivering af smerteselektive DRG-neuroner supprimerer den spinale kløesignalering (Figur 3A) [27]. På samme vis menes stimulation med smertefuld kulde at supprimere kløe via descenderende spinale inhibitoriske neuroner [26]. Mere centrale mekanismer kan også undertrykke oplevelsen af kløe, f.eks. mental distraktion [28].

INTERVENTION MOD KLØE

Da flere dynamiske processer kan influere signalering af kløe, giver det mening at anlægge en mekanistisk tilgang til patienter med kronisk kløe. Dette bakkes op af, at nyere farmakologiske interventioner er målrettet forskellige niveauer i signaleringsvejene med mere eller mindre succes [15, 29, 30]. Mekanismerne bag kronisk kløe kan imidlertid være komplekse, og der er endnu lang vej, før behandling af den enkelte patient relevant kan målrettes cellulære strukturer, signalstoffer og receptorer i og omkring kløeselektive DRG-neuroner, spinale neuroner, interneuroner og/eller hjerneområder. I Tabel 1 skitseres nyere potentielt lovende interventionsmuligheder ved kroniske kløetilstande. For hovedparten af de listede interven-

tioner er såvel indikationerne som behandlingseffekten stort set udokumenteret, hvilket kalder på velgenemførte klinisk kontrollerede behandlingsstudier og udvikling af værktøjer til mekanistisk subklassificering af de kroniske kløetilstande, f.eks. tilstedeværelse af allokneseis.

SUMMARY

Jesper Elberling & Lars Arendt-Nielsen:
Transmission and modulation of itch
Ugeskr Læger 2014;176:V01140014

Chronic itch is an annoying and disabling symptom that severely affects patients' quality of life in several dermatological as well as non-dermatological disorders. Chronic itch may be maintained and even aggravated by sensitization of peripheral and central neuronal structures. The possibilities to effectively relieve chronic itch are often limited and the need of more specific, effective and quick-acting treatment options is huge. This review summarizes the fundamental aspects of itch, the neuronal transmission and modulation of itch, and discusses new treatment opportunities.

KORRESPONDANCE: Jesper Elberling, Dermato-venerologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: jelberling@dadlnet.dk
ANTAGET: 11. april 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. august 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Yosipovitch G, Bernhard J. Clinical practice: chronic pruritus. *New Eng J Med* 2013;368:1625-34.
- Halvorsen J, Dalgard F, Thoresen M et al. Itch and pain in adolescents are associated with suicidal ideation: a population-based cross-sectional study. *Acta Dermato Venereol* 2012;92:543-6.
- Hafenreffer S. Nosodochium, in quo cutis, eique adhaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi et curandi fidelissime traduntur. Ulmæ: Balthasar Kühnen 1660:98-102.
- Yosipovitch G, Duque M, Fast K et al. Scratching and noxious heat stimuli inhibit itch in humans: a psychophysical study. *Br J Dermatol* 2007;156:629-34.
- Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. *J Dermatol* 1999;26:770-9.
- Simone D, Alreja M, LaMotte R. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ("allokneseis") produced by intracutaneous injection of histamine. *Somatosens Motor Res* 1991;8:271-9.
- Schmelz M. Modulation of pruritus: peripheral and central sensitisation. I: Misery L, Ständer S, red. *Pruritus*. 1. ed. London: Springer-Verlag London, 2010: 27-31.
- Weisshaar E, Szepietowski J, Darsow U et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Dermato Venereol* 2012;92:563-81.
- Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C et al. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Sem Cutan Med Surg* 2011;30:64-70.
- Ross S. Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:880-7.
- Han L, Ma C, Liu Q et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. *Nat Neurosci* 2013;16:174-82.
- LaMotte RH, Shimada SG, Green BG et al. Pruritic and nociceptive sensations and dysesthesias from a spicule of cowhage. *J Neurophysiol* 2009;101:1430-43.
- 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;23:6176-80.
- Komatsu N, Saijoh K, Kuk C et al. Human tissue kallikrein expression in the stratum corneum and serum of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol* 2007;16: 513-9.
- Tey HL, Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus: a look into the future. *Br J Dermatol* 2011;165:5-17.
- Wilson S, Nelson A, Batia L et al. The ion channel TRPA1 is required for chronic itch. *J Neurosci* 2013;33:9283-94.
- Rukwied RR, Main M, Weinkauff B et al. NGF sensitizes nociceptors for cowhage-but not histamine-induced itch in human skin. *J Invest Dermatol* 2013;133: 268-70.

18. Cevikbas F, Steinhoff M, Ikoma A. Role of spinal neurotransmitter receptors in itch: new insights into therapies and drug development. *CNS Neurosci Therap* 2011;17:742-9.
19. Akiyama T, Tominaga M, Takamori K et al. Roles of glutamate, substance P, and gastrin-releasing peptide as spinal neurotransmitters of histaminergic and non-histaminergic itch. *Pain* 2014;155:80-92.
20. Inui S. Nalfurafine hydrochloride for the treatment of pruritus. *Expert Opin Pharmacotherap* 2012;13:1507-13.
21. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y et al. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 2006;126:16-23.
22. Dhand A, Aminoff M. The neurology of itch. *Brain* 2014;137:313-22.
23. Pfab F, Valet M, Napadow V et al. Itch and the brain. *Chem Immunol Allerg* 2012;98:253-65.
24. Papoiu AD, Coghill RC, Kraft RA et al. A tale of two itches. *NeuroImage* 2012;59:3611-23.
25. Ma Q. Labeled lines meet and talk: population coding of somatic sensations. *J Clin Invest* 2010;120:3773-8.
26. Mochizuki H, Tashiro M, Kano M et al. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain* 2003;105:339-46.
27. Ross SE, Mardinly AR, McCord AE et al. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron* 2010;65:886-98.
28. Leibovici V, Magora F, Cohen S et al. Effects of virtual reality immersion and audiovisual distraction techniques for patients with pruritus. *Pain Res Management* 2009;14:283-6.
29. Benecke H, Lotts T, Stander S. Investigational drugs for pruritus. *Expert Opin Investigat Drugs* 2013;22:1167-79.
30. Kuraishi Y. Potential new therapeutic targets for pathological pruritus. *Biol Pharmaceut Bull* 2013;36:1228-34.