

# Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie świądu w przewlekłych dermatozach zapalnych

Updated knowledge on aetiopathogenesis and therapy of pruritus in chronic inflammatory dermatoses

Ewa Teresiak-Mikołajczak, Magdalena Czarnecka-Operacz, Wojciech Silny

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 1: 56–64

## Streszczenie

Etiopatogeneza świądu jest niezwykle złożona. Świąd może zostać wywołany bezpośrednio zarówno przez bodźce mechaniczne i termiczne oraz chemiczne mediatory, jak i pośrednio przez stymulację degranulacji mastocytów i nasilenie uwalniania histaminy. Większość mediatorów i systemów receptorowych zaangażowanych w patogenezę świądu uczestniczy także w neurotransmisji bólu. Wśród mediatorów świądu uwalnianych podczas degranulacji mastocytów wymienić należy: histaminę, proteazy, serotoninę i prostaglandyny. Do mediatorów zaangażowanych w powstawanie świądu na drodze bezpośredniego stymulowania receptorów na zakończeniach włókien nerwowych zalicza się: histaminę, acetylocholinę, prostaglandyny, endotelinę oraz cytokiny. Z kolei czynniki, takie jak proteazy, kapsaicyna czy neuropeptydy, uczestniczą w patogenezie świądu, przede wszystkim w mechanizmie stymulacji degranulacji mastocytów i nasilenia uwalniania histaminy. U podłoża świądu w przewlekłym stanie zapalnym leży ciągła aktywacja nocyceptorów. Wiele czynników powoduje uwrażliwienie włókien nocyceptywnych, czyli zwiększają one wrażliwość zakończeń włókien nerwowych na działanie innych mediatorów świądu. Główną rolę w tym zakresie przypisuje się takim substancjom, jak: bradykinina, serotonina, prostaglandyny, interleukiny, leukotrieny oraz neurotrofiny. Z tego powodu też nowoczesna strategia leczenia przewlekłego świądu powinna stanowić połączenie leków, które zwalczają obwodowe i centralne uwrażliwienie, oraz ograniczających miejscowy przewlekły stan zapalny.

**Słowa kluczowe:** świąd, nocyceptory, neuropeptydy, uwrażliwienie.

## Abstract

Aetiopathogenesis of pruritus is extremely complicated. Itching can be evoked directly by mechanical and thermal stimuli as well as chemical mediators. It may also be a result of indirect stimulation and mast cell degranulation and histamine release. Most of the itch mediators are also implicated in pain neurotransmission. Among all of the substances released during mast cell degranulation the most important are histamine, prostaglandins, proteases and serotonin. Direct stimulation of "itch receptors" is caused by histamine, acetylcholine, endothelin, prostaglandins and cytokines. Proteases, capsaicin and neuropeptides evoke enhanced mast cell degranulation and histamine release. Constant activation of nociceptors in lesional skin has been reported. Many factors such as bradykinin, serotonin, neurotrophins, prostaglandins, interleukins and leukotrienes cause nociceptor sensitization and lower the threshold of afferent nerve fibre activation by histamine. A new therapeutic approach should be a combination of agents that combat peripheral and central sensitization and chronic skin inflammation.

**Key words:** pruritus, nociceptors, neuropeptides, sensitization.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Ewa Tarasiak-Mikołajczak, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. 601 957 851, e-mail: ewa.tarasiak@wp.pl

## Definicja i klasyfikacja świądu

Świąd definiuje się jako świadomość nieprzyjemnego odczucia, które prowadzi do drapania się. Ponad 340 lat temu niemiecki lekarz, Samuel Hafenreffer, sformułował powyższą definicję i dotąd jest ona używana [1]. Jeszcze do niedawna świąd uważany był za rodzaj czucia bólu. Według panującej wcześniej teorii *intensywności* powstawania świądu, słaby bodziec nocyceptywny powodował świąd, podczas gdy ten sam bodziec o większej sile działania wywoływał ból [1, 2]. Identyfikacja tzw. receptorów świądu doprowadziła do powstania teorii *swoistości*, wg której świąd jest pierwotnym rodzajem czucia, odmiennym od bólu [3]. Obecnie obowiązują dwie klasyfikacje świądu. Podział zaproponowany przez Twycrossa i wsp. [4] uwzględnia podłoże neurofizjologiczne i wyodrębnia świąd zależny od pobudzenia nocyceptorów przez mediatory w obrębie skóry (pruritoceptywny), uszkodzenia aferentnej drogi nerwowej (neuropatyczny), zależny od układu nerwowego, jednak bez cech patologii w jego obrębie (neurogeny), oraz świąd psychogeny (tab. 1). Z kolei Międzynarodowe Forum Badania Świądu (*the International Forum for the Study of Itch – IFSI*) wprowadziło podział kliniczny, wyodrębniając świąd w obrębie skóry niezmięnionej zapalnie, pierwotnie zmienionej zapalnie oraz w przebiegu dermatoz wtórnie wywołanych drapaniem [5].

### Receptory, droga przewodzenia świądu

Receptory dla świądu stanowią wolne, bezmielinowe zakończenia włókien typu C, zlokalizowane w dolnych warstwach naskórka lub zaraz pod nim, w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Największa ich liczba znajduje się na granicy skórno-naskórkowej. Reagują one na histaminę i kapsaicynę oraz inne substancje wywołujące ból, dlatego też określa się je raczej jako *świądowo-wybiórcze* (*itch selective*) niż *świądowo-swoiste* (*itch specific*). Stanowią one subpopulację *mechanoniewrażliwych* nocyceptorów, których pobudzenie powoduje powstanie rumienia na drodze odruchu aksonalnego wywołanego działaniem histaminy. Ze względu jednak na możliwość wywołania świądu bez towarzyszącego, zależnego od uwolnienia histaminy rumienia sugeruje się także udział innego rodzaju włókien nerwowych niewrażliwych na histaminę [1, 2, 6].

Obecnie wiadomo, że istnieje wyspecjalizowana *ścieżka neuronalna* odpowiedzialna za przewodzenie świądu. Tworzą ją obwodowe włókna typu C oraz A-delta. Pierwsze przewodzą świąd rozlany, bez ścisłego określenia lokalizacji, podczas gdy drugie świąd ściśle określony co do miejsca i czasu. Istotną rolę odgrywa grupa wyspecjalizowanych neuronów korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego (lamina I), która – tworząc pęczek tylnoboczny oraz drogę rdzeniowo-wzgórzową boczną – projektuje do wzgórza (droga rdzeniowo-wzgórzowa). Bodźce przewodzone przez włókna typu A-delta biegną bezpośrednio do wzgórza, podczas gdy bodźce przewodzone przez włókna typu C krzyżują się w tworze siatkowatym pnia mózgu, skąd docierają do podwzgórza i wzgó-

Tab. 1. Klasyfikacja świądu wg Twycrossa i wsp. [4]

Rodzaj świądu	Mechanizm	Schorzenia
pruritoceptywny	aktywacja <i>receptorów świądu w skórze</i> przez chemiczne receptory świądu, nieprawidłowa budowa lub funkcja bariery skórnej	świerzb, sucha skóra
neuropatyczny	uszkodzenie aferentnej drogi nerwowej	neuralgia postherpetyczna
neurogeny	zapoczątkowany w obrębie układu nerwowego, jednak bez obiektywnych cech patologii neuralnej (neuropeptydy, opioidy)	cholestaza, atopowe zapalenie skóry
psychogeny	zaburzenia psychologiczne i psychiczne	parazytofobia

rza. Za odbiór wrażeń związanych ze świądem odpowiedzialny jest zakręt środkowy i tylna część płacika okołosrodkowej kory mózgowej, stanowiące część wzgórza [6, 7].

### Obwodowe mediatory świądu

Świąd może zostać wywołany bezpośrednio przez bodźce mechaniczne, termiczne i mediatory chemiczne, jak również pośrednio przez stymulację degranulacji mastocytów i nasilenie uwalniania histaminy [8]. Większość mediatorów i systemów receptorowych zaangażowanych w patogenezę świądu uczestniczy także w neurotransmisji bólu (tab. 2.). Lista substancji zaangażowanych w patogenezę świądu obejmuje wiele różnorodnych mediatorów reakcji zapalnych. Wśród nich największą rolę odgrywają mediatory uwalniane podczas degranulacji komórek tucznych, takie jak: histamina, tryptaza, serotonin, prostaglandyny. Istotną funkcję pełni także neuropeptydy [substancja P – SP, peptyd związany z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related protein – CGRP*), czynnik wzrostu nerwów ( *$\beta$ -nerve growth factor –  $\beta$ -NGF*)] oraz bradykinina. Wśród mediatorów zaangażowanych w powstawanie świądu na drodze bezpośredniego stymulowania receptorów na zakończeniach włókien nerwowych wymienić należy: histaminę, acetylocholinę, prostaglandyny, endotelinę oraz cytokiny, takie jak: interleukina 2 (IL-2), IL-6 oraz IL-31. Endotelina jest aktywnym biologicznie peptydem produkowanym głównie przez komórki śródbłonna. Nasila neurogeny stan zapalny i świąd przez bezpośrednią stymulację polimodalnych nocyceptorów i uwolnienie tlenu azotu. Interleukina 2 aktywuje skórne włókna nerwowe typu C wrażliwe także na histaminę, bradykininę oraz kapsaicynę. Z kolei czynniki, takie jak:

Tab. 2. Mediatorzy świądu i bólu [6]

Mediator	Receptory	Świąd	Ból
histamina	H1, (H2), H4	bezpośrednia aktywacja receptorów	przy śródskórnym podaniu większych dawek lub głębszym (podskórnym) podaniu
tryptaza	PAR2	bezpośrednia aktywacja receptorów	
endotelina	<i>endothelin A-receptors</i>	bezpośrednia aktywacja receptora dla endoteliny	bezpośrednia aktywacja receptora dla endoteliny
IL-2, IL-4, IL-6, IL-31	receptory na zakończeniach włókien nerwowych IL-2R, IL-6R	bezpośrednia aktywacja swoistych receptorów na zakończeniach włókien nerwowych	uwrażliwienie włókien nerwowych
substancja P	receptory dla neurokinin NK1-3	bezpośrednia aktywacja na zakończeniach włókien nerwowych oraz mastocytach (uwolnienie histaminy, proteaz)	ośrodkowe uwrażliwienie, neurogeny stan zapalny
kapsaicyna, ciepło, niskie pH	TRPV1 na zakończeniach włókien nerwowych	bezpośrednia aktywacja	bezpośrednia aktywacja
bradykinina	receptory dla bradykininy B1, B2	uwrażliwienie włókien nerwowych	aktywacja receptorów, uwrażliwienie
prostaglandyny	receptory dla prostaglandyn	uwrażliwienie, wzmocnienie świądu indukowanego przez histaminę	uwrażliwienie
NGF	TrkA na mastocytach i zakończeniach włókien nerwowych	uwrażliwienie, stymulacja uwalniania histaminy i proteaz	obwodowe i ośrodkowe uwrażliwienie
opioidy	$\mu$ -, $\kappa$ -receptory	$\mu$ -agoniści indukują świąd, antagoniści hamują, $\kappa$ -agoniści hamują świąd	$\mu$ -agoniści hamują ból
kanabinoidy	receptory dla kanabinoidów (CB1, CB2)	hamowanie świądu	obwodowy i ośrodkowy efekt przeciwbólowy
acetylocholina	receptory muskarynowe (M1–M5)	śródskórne podanie osobom chorym na AZS wywołuje świąd	śródskórne podanie u osób zdrowych wywołuje ból

proteazy, kapsaicyna czy neuropeptydy, uczestniczą w patogenezie świądu, przede wszystkim w mechanizmie stymulacji degranulacji mastocytów i nasilenia uwalniania histaminy.

### Bezpośrednia aktywacja zakończeń nocyceptywnych

**Histamina** moduluje proces neurotransmisji świądu dzięki swoistym receptorom typu H1, H2 i H3. Receptory H3 zlokalizowane są głównie na włóknach nerwowych obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, podczas gdy H1, H2 i H4 znajdują się na mastocytach [3]. Histamina jest magazynowana i uwalniana nie tylko przez mastocyty i bazoofile, ale także m.in. keratynocyty. Świąd więc może być wywołany przez histaminę pochodzącą zarówno z degranulacji mastocytów, jak i aktywowanych keratynocytów. Na podkreślenie zasługuje rola, jaką histamina i przewlekły stres odgrywają w przejściu świądu ostrego

w przewlekły. Przewlekły stres stymuluje oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, co prowadzi do wzrostu stężenia hormonu adrenokortykotropowego (CRH). Powoduje on pobudzenie swoistych receptorów (CRH-R) na mastocytach i stymulację uwalniania histaminy. Histamina z kolei stymuluje keratynocyty do syntezy i uwalniania znacznej liczby NGF, który jest odpowiedzialny za wiele zjawisk obserwowanych w przewlekłym świądzie, takich jak obwodowe uwrażliwienie oraz trwałe zmiany strukturalne włókien nerwowych [1].

**Acetylocholina** to główny neurotransmitter układu autonomicznego, syntetyzowany i uwalniany także przez komórki spoza układu nerwowego, np. keratynocyty. Uważa się, że to właśnie acetylocholina syntetyzowana poza układem nerwowym odgrywa istotną rolę w obwodowej modulacji świądu w przebiegu przewlekłych dermatoz świądowych. Śródskórne podanie acetylocholiny chorym na atopowe zapalenie skóry (AZS) wskutek aktywacji receptorów nikotynowych N2 indukuje świąd, podczas gdy u osób zdrowych – ból.

Z kolei aktywacja receptorów muskarynowych M2 dla acetylocholiny na włóknach nerwowych hamuje aktywność obwodowych nocyceptorów [8].

Zakończenia aferentnych włókien nerwowych obecne w skórze mają receptory dla **prostaglandyn** i **cytokin**, dzięki czemu układ immunologiczny i nerwowy współdziałają na zasadzie sieci interaktywnej. Prostaglandyny wzmacniają świąd indukowany przez histaminę przez stymulowanie uwalniania histaminy. Prostaglandyna E2 wywołuje rozszerzenie naczyń, stąpy świąd oraz ból w obrębie zdrowej skóry [8]. W badaniach nad produkcją cytokin przez leukocyty krwi obwodowej pacjentów chorych na AZS pod wpływem mitogenów wykazano zwiększenie produkcji IL-2 i IL-6 w porównaniu z grupą kontrolną [1]. Rekombinowana IL-2 stosowana w terapii nowotworów wywoływała intensywny świąd i rumień. Testy skórne z IL-2 przeprowadzone w warunkach eksperymentalnych także prowokowały świąd wynikający najprawdopodobniej z aktywacji skórnych włókien typu C [8]. Nakamura i wsp. zaobserwowali zwiększoną liczbę komórek wykazujących immunoreaktywność IL-2 w naciekach zapalnych chorych na łuszczycę z towarzyszącym świądem w porównaniu z chorymi bez świądu [9]. Nie wykazano jednak zależności między stężeniem IL-2 a nasileniem choroby. Zwiększoną liczbę włókien wykazujących immunoreaktywność IL-6 stwierdzono w obrębie włókien nerwowych w skórze pacjentów prezentujących dodatnie wyniki naskórkowych testów płatkowych oraz u chorych na świerzbiczkę guzkową. Z kolei zwiększona ekspresja IL-31 w naciekach zapalnych w mysim modelu AZS korelowała z nasileniem świądu [10]. W badaniach z udziałem myszy transgenicznym wykazujących zwiększoną ekspresję IL-4 obserwowano spontaniczny rozwój świądu oraz zmian charakterystycznych dla AZS [8].

### Aktywacja mastocytów

Wiele komórek zapalnych oraz niektóre drobnoustroje i rośliny stanowią źródło proteaz, które aktywują receptory PARs (*proteinase activated receptors*), odgrywające istotną rolę w patogenezie świądu. Ekspresja i funkcja PARs różni się w zależności od ich lokalizacji. Receptory PAR2 regulują napięcie naczyń, wykazują wiele działań prozapalnych i przeciwzapalnych oraz związane są z aktywacją nocyceptorów. Receptory PAR1 biorą udział w procesach hemostazy oraz indukują zjawisko obwodowej lub ośrodkowej analgezji w przewlekłym stanie zapalnym. Z kolei w przebiegu bólu neuropatycznego wydają się wywierać efekt hiperalgezji [1]. Oba rodzaje receptorów modulują funkcje pierwotnych aferentnych włókien nerwowych, dlatego też odgrywają istotną rolę w rozwoju zarówno bólu, jak i świądu. PAR2 związane z błonowym białkiem G występują na wielu komórkach, np. keratynocytach (zwłaszcza warstwy ziarnistej), komórkach śródbłonna, mieszków włosowych oraz zakończeniach cienkich skórnych włókien czuciowych. Liczne badania

procedzone w warunkach *in vivo* sugerują, że PAR2 w sposób bezpośredni stymulują rozwój i regulują przebieg neurogenego stanu zapalnego. W wyniku degranulacji komórek tucznych dochodzi do uwolnienia wielu mediatorów zapalnych, takich jak: histamina, tryptaza, chymotryptaza czy czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor* – PAF). Tryptaza pobudza receptory PAR2 zlokalizowane na skórnych włóknach nerwowych, prowadząc do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia i pobudzenia kinazy proteinowej C, co stymuluje uwalnianie zmagazynowanych w nich neuropeptydów, przede wszystkim tachykinin (głównie SP i neurokininy A – NKA) oraz peptydu pochodnego genu kalcytoniny (*calcitonin gene related peptide* – CGRP) [11]. W naciekach zapalnych u chorych na AZS stwierdzono zwiększone stężenie tryptazy w porównaniu ze skórą pozornie zdrową oraz osobami zdrowymi [8]. Zaobserwowano także zwiększoną ekspresję PAR2 na skórnych włóknach nerwowych w przewlekłym stanie zapalnym oraz indukcję świądu przez agonistów wspomnianych receptorów w przebiegu różnych dermatoz świądowych, np. AZS [8]. Inną ciekawą obserwacją jest fakt, że u chorych na AZS odnotowuje się zwiększone stężenie tryptazy w osoczu, podczas gdy stężenie histaminy pozostaje w normie [1].

W aktywacji mastocytów i stymulacji uwalniania histaminy biorą udział także neuropeptydy, takie jak: SP, naczynioaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide* – VIP), CGRP oraz NGF. Bodziec nocyceptywny wskutek antydromowego odruchu aksonalnego stymuluje bogate w neuropeptydy zakończenia aferentnych włókien nerwowych, co wywołuje kaskadę reakcji prozapalnych, m.in. w postaci rozszerzenia naczyń, wzrostu przepuszczalności ścian naczyń dla leukocytów, przechodzenia białek osocza z naczyń włosowatych do otaczających tkanek czy napływu leukocytów. Wiadomo, że śródskórne podanie takich neuropeptydów, jak SP czy VIP wywołuje triadę objawów – rumień, bąbel pokrzywkowy oraz świąd. Zjawisko to określa się jako neurogeny stan zapalny, który podlega regulacji przez neuropeptydy [12]. Substancja P, podobnie jak VIP, przez swoje receptory na mastocytach stymulują degranulację komórek tucznych i uwolnienie histaminy. Tłumaczy to utrzymywanie się świądu, pieczenia w miejscu reakcji alergicznej jeszcze wiele godzin po zadziałaniu alergenu lub innego bodźca powodującego degranulację komórki tucznej [13–15].

Badania nad udziałem neuropeptydów w powstawaniu świądu prowadzili m.in. Ohmura i wsp. Na modelu zwierzęcym AZS zaobserwowano nasilenie świądu po podaniu agonisty SP oraz jego zmniejszenie po przyjęciu antagonisty SP [16]. Związek między surowiczym stężeniem SP i neurotropowym czynnikiem pochodzenia mózgowego (*brain derived neurotrophic factor* – BDNF) a natężeniem świądu u dzieci chorych na AZS badali również Hon i wsp. Zastosowali wyspecjalizowaną aparaturę monitorującą liczbę i rodzaj ruchów kończyny górnej podczas snu i stwierdzili, że surowicze stężenie SP i BDNF korelowało

z aktywnością ruchową związaną ze świądem. Nie odnotowali jednak zależności między stężeniem powyższych neuropeptydów a oceną świądu i zaburzeń snu przeprowadzoną przez rodziców wg skali analogowej będącej częścią systemu SCORAD [17].

Udział VIP w patogenezie świądu badali z kolei Ru-kwied i wsp. Stwierdzili oni, że śródskórne podanie VIP indukuje powstanie świądu w sposób zależny od dawki oraz powstanie rumienia i bąbla pokrzywkowego zarówno u chorych na AZS, jak i osób zdrowych [18]. Śródskórne podanie łącznie VIP i acetylocholino powoduje powstanie bąbla i rumienia oraz świąd u osób zdrowych i chorych na AZS. Z kolei wstrzyknięcie jedynie acetylocholino wywołuje podobny efekt, co wskazuje, że większą rolę w patogenezie świądu odgrywa właśnie acetylocholina. Zastępowano więc istnienie cholinergicznego, niezależnego od histaminy, mechanizmu powstawania świądu [19].

Istotną funkcję w patogenezie świądu pełnią również receptory waniloidowe (TRPV1) należące do grupy receptorów przejściowego potencjału (*transient receptors potential* – TRP). Receptory te znajdują się na zakończeniach skórnych, czuciowych włókien nerwowych, keratynocytach, komórkach dendrytycznych oraz mastocytach. Aktywowane są przez wiele mediatorów świądu i bólu (histaminę, eikosanoidy, ATP, neurotrofyny, kapsaicynę) oraz endogenne kanabinoidy, wzrost temperatury (powyżej 42°C) oraz niskie pH (protony). W wyniku aktywacji receptorów VR1 dochodzi do otwarcia nieselektywnych kanałów kationowych, zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co prowadzi do uwolnienia zmagazynowanych w ziarnistościach neuropeptydów, takich jak SP czy CGRP, a impuls nerwowy przekazywany jest dalej do rdzenia kręgowego, gdzie wywołuje uczucie bólu i pieczenia [8]. Receptory należące do rodziny TRP aktywowane przez wysoką (TRPV2, TRPV3, TRPV4) i niską temperaturę (TRPM8, ANKTM1) modulują neurotransmisję świądu. Istotna jest zwłaszcza stymulacja receptorów TRPM8 aktywowanych przez mentol i zimno, mediujących wrażenia zimna oraz ulgi w świądzie i bólu [6]. Powtarzana stymulacja wspomnianych receptorów powoduje wyczerpanie zapasów neuropeptydów, zapobiega ich resyntezie, ponownej akumulacji oraz hamuje ich transport wzdłuż włókien nerwowych, co prowadzi do destrukcji i odwrócenia włókien nerwowych oraz zahamowania świądu do czasu regeneracji włókien [6]. Opisany powyżej mechanizm znalazł zastosowanie w terapii przeciwświądowej. Znane są doniesienia, że zastosowanie zewnętrzne kapsaicyny znacząco redukuje świąd u chorych na łuszczycę. Szeroko obecnie stosowane inhibitory kalcyneuryny, wykorzystując ten sam mechanizm, działają ponadto przeciwświądowo w takich dermatozach o podłożu alergicznym, jak AZS czy wyprysk [1].

### Interakcje ból–świąd

Przewlekły świąd jest zjawiskiem złożonym, wykazującym wiele podobieństw do bólu. Świąd może zostać za-

hamowany w wyniku bólu wywołanego drapaniem lub działania różnych bodźców nocyceptywnych (termicznych, mechanicznych, chemicznych). Istotną rolę odgrywają opioidy (endorfiny, dynorfiny i enkefaliny), które pełnią funkcję neurotransmiterów, hormonów oraz immunomodulatorów. Aktywacja receptorów opioidowych ( $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -) redukuje pobudzenie zakończeń nocyceptywnych dzięki hamowaniu kanałów wapniowych oraz cykazy adenylowej i aktywacji kanałów potasowych [1]. Agoniści receptorów  $\mu$ -opiodowych wywierają działanie przeciwbólowe oraz indukują świąd. Receptory  $\kappa$ -opiodowe hamują z kolei neurotransmisję świądu w eksperymentalnych badaniach na zwierzętach [1]. Dordzeniowe podanie agonistów receptorów  $\mu$ -opiodowych powoduje segmentalną analgezję i segmentalny świąd. Wysunięto więc wniosek, że antagoniści wspomnianych receptorów wykazują efekt przeciwświądowy w świądzie indukowanym eksperymentalnie oraz w świądzie cholestatycznym.

Endogenne kanabinoidy należące do amin kwasów tłuszczowych (*N*-acetyloetanolamina, *N*-palmitoetanolamina, *N*-arachidomoetanolamina) mają silne właściwości przeciwbólowe i przeciwświądowe. Wiążą się z receptorami kanabinoidowymi CB1 oraz CB2 związanymi z białkiem G. Receptory CB1 zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym oraz na aferentnych włóknach nerwowych. Receptory CB2 dominują na limfocytach T, keratynocytach, komórkach tucznych oraz skórnych włóknach nerwowych [1]. Ekspresję obu typów receptorów stwierdzono na skórnych włóknach nerwowych, mastocytach oraz keratynocytach [5]. Kanabinoidy syntetyzowane przez komórki nerwowe oraz układu immunologicznego, dzięki aktywacji receptorów CB2 stymulują uwalnianie  $\beta$ -endorfin z keratynocytów i w ten sposób synergistycznie z opioidami hamują aktywację nocyceptorów [1]. Wykazano, że w przewlekłym stanie zapalnym ekspresja CB1-receptora na włóknach aferentnych ulega zwiększeniu i przyczynia się do zwiększenia przeciwświądowego i przeciwbólowego efektu miejscowych agonistów receptorów CB1. Podanie agonisty receptora CB1 (*N*-palmitoetanolaminy – PEA) hamuje ponadto hiperalgezję indukowaną eksperymentalnie przez  $\beta$ -NGF. Uważa się, że efekt przeciwświądowy agonistów CB1 częściowo mediowany jest przez receptory opioidowe i waniloidowe, a nie bezpośrednio przez aktywację receptorów CB1. Anandamid – agonista CB1 – wiąże się z TRPV1-receptorem i hamuje jego aktywację przez ścieżkę kalcyneuryny. Z kolei hamujący wpływ agonistów CB2 na aktywację nocyceptorów zostaje zniesiony przez antagonistę receptorów  $\mu$ -opiodowych [5].

### Uwrażliwienie obwodowych włókien nerwowych

Świąd towarzyszy wielu przewlekłym dermatozom zapalnym, takim jak: łuszczycy, wyprysk czy AZS. U podłoża świądu w przewlekłym stanie zapalnym leży ciągła aktywacja nocyceptorów. Klasyczne prozapalne mediatory powodują uwrażliwienie włókien nocyceptywnych, czyli

uwrażliwiają one zakończenia włókien nerwowych na działanie innych mediatorów świądu. Główną rolę w tym zakresie przypisuje się takim substancjom, jak bradykinina, serotonina, prostaglandyny, interleukiny, leukotrieny oraz neurotrofiny. Obniżają one próg pobudzenia włókien nerwowych m.in. dla histaminy, co prowadzi do ułatwienia neurotransmisji świądu i bólu.

Zwiększona aktywność włókien nocyceptywnych obserwowana w przewlekłym stanie zapalnym jest wynikiem działania neurotrofin, przede wszystkim NGF i neurotrofiny 4 (NT4). Czynnikiem wzrostu nerwów uważa się za najważniejszy czynnik wzrostu dla skórnych włókien nerwowych odpowiedzialny za różnicowanie komórek nerwowych, regenerowanie włókien po urazie oraz tworzenie wypustek nerwowych oraz za powstanie trwałych strukturalnych zmian w obrębie włókien nerwowych w przewlekłym stanie zapalnym. Ekspresja NGF oraz aktywacja receptora o wysokim powinowactwie dla NGF (TrkA) na zakończeniach włókien nerwowych zwiększają się w przewlekłym stanie zapalnym. Czynnikiem wzrostu nerwów, łącząc się z receptorem TrkA na drodze wstecznego transportu aksonalnego, dociera do ciała komórki nerwowej w zwojach grzbietowych rdzenia kręgowego, gdzie stymuluje syntezę neuropeptydów (SP i CGRP). W zwojach grzbietowych tylnych rdzenia kręgowego NGF zwiększa zarówno ekspresję genów dla neuropeptydów, jak i receptora TRPV1 [6]. Wykazano także, że ekspresja NGF zwiększa się w takich dermatozach świądowych, jak świerzbiączka guzkowa czy AZS [5]. Tanaka i Matsuda, wykorzystując zwierzęcy model AZS, stwierdzili, że wzrost ekspresji NGF w keratynocytach i fibroblastach w naciekach zapalnych powoduje przerost włókien nerwowych i uwrażliwia je na inne bodźce nocyceptywne, prowadząc do zwiększenia odczuwania świądu [20]. Podobnie w naciekach zapalnych w przebiegu łuszczycy obserwuje się zwiększoną proliferację skórnych zakończeń nerwowych. W badaniach immunohistochemicznych wykazano zwiększoną ekspresję NGF w keratynocytach zarówno w skórze zmienionej chorobowo, jak i pozornie zdrowej w przebiegu łuszczycy. W skórnych zakończeniach nerwowych stwierdza się ponadto zwiększoną ekspresję receptora dla NGF zarówno o niskim (p75NTR), jak i wysokim powinowactwie (TrkA) [21–23]. W przewlekłym stanie zapalnym dochodzi do zwiększonego uwalniania NGF dzięki pobudzonym keratynocytom oraz zwiększonej ekspresji receptorów dla NGF, co prowadzi w rezultacie do przerostu zakończeń skórnych włókien nerwowych i zwiększonego uwalniania przez nie innych neuropeptydów. Dou i wsp., stosując metody immunohistochemiczne, wykazali silną ekspresję receptorów TrkA na keratynocytach warstwy podstawnej i kolczystej naskórka, a także na komórkach warstwy brodawkowej skóry właściwej w obrębie nacieków zapalnych w przebiegu AZS. Zwiększoną ekspresję receptorów p75NTR związanych ze skórnymi zakończeniami włókien nerwowych zaobserwowano z kolei w obrębie wszystkich warstw naskórka. Dla porównania,

śląbą immunoreaktywność TrkA i p75NTR w skórze zarówno pozornie zdrowej u chorych na AZS, jak i osób zdrowych stwierdzono jedynie w warstwie podstawnej naskórka i brodawkowej skóry właściwej. W obrębie skóry niezmienionej u osób chorych na AZS, a także w przypadku osób zdrowych nie zaobserwowano ponadto immunoreaktywności TrkA związanego z włóknami nerwowymi. Wspomniani autorzy odnotowali także duże stężenie NGF w obrębie keratynocytów warstwy podstawnej i kolczystej naskórka oraz w naciekach komórek zapalnych w skórze właściwej w obrębie wczesnych zmian zapalnych w przebiegu AZS w porównaniu ze zdrową skórą [24]. Sugiura i wsp. zaobserwowali cechy pobudzenia wolnych zakończeń nerwowych w skórze chorobowo zmienionej u chorych na AZS. Zauważyli zwiększone pofatdowanie zakończeń włókien nerwowych, zwiększoną liczbę mitochondriów oraz pęcherzyków neurosekrecyjnych. Obserwowane włókna nerwowe charakteryzowały się większą średnicą oraz zwiększoną liczbą aksonów w obrębie jednego włókna nerwowego [19, 25]. Zanotowali ponadto także zwiększoną liczbę pęcherzyków pinocytarnych w obwodowej części cytoplazmy keratynocytów leżących w pobliżu zakończeń nerwowych, sugerującą intensywne działanie neurosekrecyjne włókien nerwowych. Charakterystyczny obraz hiperplastycznych włókien nerwowych uzupełniony był dodatkowo utratą osłonek Schwanna na tym odcinku włókien nerwowych, które bezpośrednio kontaktują się z innymi komórkami [26]. Uważa się, że powyższe zmiany struktury i funkcji włókien nerwowych obserwowane w mikroskopie elektronowym zarówno w AZS, jak i łuszczycy są wynikiem wzmożonej miejscowej produkcji NGF przez keratynocyty warstwy podstawnej naskórka oraz wzmożonej ekspresji receptorów dla NGF nie tylko na włóknach nerwowych, ale także na samych keratynocytach.

Ostatnie doniesienia wskazują na istotną rolę zaburzenia liczby i struktury włókien nerwowych oraz ekspresji neuropeptydów i ich receptorów w naciekach zapalnych w rozwoju świądu w przebiegu różnych przewlekłych dermatoz, takich jak łuszczycyca czy AZS [27–30].

Zaburzenia dystrybucji włókien nerwowych odnotowali m.in. Jiang i wsp., którzy ustalili, że procentowy udział włókien SP-reaktywnych w naciekach tłuszczycowych jest prawie dwa razy większy w porównaniu ze skórą zdrową [31]. W badaniach prowadzonych przez Naukkarinen i wsp. wykazano zwiększoną liczbę komórek tucznych w pobliżu błony podstawnej w naciekach tłuszczycowych. Zaobserwowali także, że mastocyty leżą w bliskim sąsiedztwie skórnych czuciowych włókien nerwowych oraz że liczba kontaktów między tymi strukturami jest zdecydowanie większa w porównaniu ze skórą niezmienioną. Substancja P ma silne właściwości stymulujące degranulację komórek tucznych, a bliski związek anatomiczny między czuciowymi włóknami nerwowymi i mastocytami jest niezbędny do połączenia się SP ze specyficznym receptorem na komórkach docelowych. Interakcje między włóknami

nerwowymi i mastocytami nasilają reakcje zapalne wskutek odruchu aksonowego, ponieważ histamina uwolniona z mastocytów pobudza dodatkowo zakończenia nerwowe do dalszego uwalniania neuropeptydów [32]. Zjawisko to obserwuje się u chorych na łuszczycę z towarzyszącym świądem skóry. W badaniach Nakamury i wsp. zaobserwowano zwiększoną liczbę włókien zawierających SP wokół naczyń krwionośnych, zmniejszoną aktywność enzymów degradujących SP, zwiększoną ekspresję NGF w keratynocytach wszystkich warstw naskórka, wzrost ekspresji receptorów TrkA na keratynocytach warstwy podstawnej oraz włóknach nerwowych w naciekach zapalnych u chorych na łuszczycę z towarzyszącym świądem w porównaniu z chorymi na łuszczycę, którzy nie odczuwali świądu [33]. W przytoczonym powyżej badaniu odnotowano także istotną korelację między nasileniem świądu a ekspresją NGF i receptorów TrkA w naciekach zapalnych [33]. Chang i wsp. odnotowali zwiększoną proliferację skórnych włókien czuciowych w naciekach skórnych chorych na łuszczycę ze świądem skóry w porównaniu z pacjentami niezgłaszającymi świądu. U chorych ze świądem keratynocyty uzyskane z nacieków zapalnych wykazywały ponadto zwiększoną ekspresję receptorów dla neuropeptydów m.in. SP, NGF, VIP i CGRP [34, 35].

Reich i wsp. nie uzyskali zasadniczej różnicy w osoczowych stężeniach SP, CGRP i VIP u chorych na łuszczycę odczuwających świąd w porównaniu z tymi, którzy nie podawali świądu, jednak zaobserwowali nieznaczną tendencję do mniejszych stężeń SP i VIP u pacjentów ze świądem skóry. Odnotowano ponadto także negatywną zależność między stężeniem SP i VIP w osoczu a nasileniem świądu u chorych na łuszczycę [36]. Przypuszcza się, że zwiększona ekspresja neuropeptydów w naciekach zapalnych w świądzie zwiększa aktywność enzymów degradujących neuropeptydy (neutralna endopeptydaza, enzym konwertujący angiotensynę), co prowadzi do zmniejszenia osoczowego stężenia wspomnianych neuropeptydów. Wiśnicka i wsp. zaobserwowali większe osoczowe stężenie CGRP u chorych na łuszczycę z towarzyszącym świądem w porównaniu z osobami zdrowymi, podczas gdy między chorymi na łuszczycę bez świądu i osobami zdrowymi różnic w stężeniach CGRP nie udało się odnotować [37]. Zaobserwowano także istotną zależność między nasileniem świądu a stężeniem CGRP w osoczu chorych na łuszczycę [37].

### Uwrażliwienie włókien nerwowych ośrodkowego układu nerwowego

Istnieje bardzo duże podobieństwo między uwrażliwieniem włókien nerwowych ośrodkowego układu nerwowego odpowiedzialnych za przewodzenie świądu i bólu. Aktywacja nocyceptorów prowadzi do powstania ostrego bólu oraz powoduje sensytyzację neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego, prowadząc do nadwrażliwości na ból (*hyperalgesia*). W warunkach takiej nad-

wrażliwości normalne bodźce dotykowe wywołują uczucie bólu (*allodynia*), które mediowane jest przez mielino- we włókna mechanoreceptorów i wymaga ciągłej aktywacji włókien typu C. Można mieć także do czynienia z sytuacją, w której punktowa stymulacja odczuwana jest bardziej boleśnie w pewnej odległości od miejsca stanu zapalnego (*hyperknesis*). Ten rodzaj nadwrażliwości nie wymaga ciągłej aktywacji nocyceptorów. W przypadku świądu opisano podobne zjawiska. Istnienie centralnej sensytyzacji w neurotransmisji świądu umożliwia dokładniejsze zrozumienie klinicznych aspektów tego złożonego zjawiska, jakim jest świąd. Ciągła aktywacja nocyceptorów prowadzi do sytuacji, w której dotyk oraz wiele innych czynników, takich jak uraz czy ciepło normalnie wywołujące uczucie świądu (*alloknesis, itchy skin*) [6]. Chorzy na AZS odczuwają świąd w miejscu zadziałania bodźców nocyceptywnych, takich jak bodźce elektryczne, chemiczne, termiczne, gdy zadziałają w miejscu nacieku zapalnego. W badaniach Ikomy i wsp. w grupie zdrowych ochotników stwierdzono, że istotną rolę odgrywa także przewlekła stymulacja nocyceptorów przez histaminę. Schmelz i wsp. potwierdzili obecność ciągłej aktywacji nocyceptorów metodami mikroneurograficznymi u pacjentów cierpiących na przewlekły świąd [2].

### Nowoczesne strategie terapeutyczne

Z przytoczonych danych wynika, że świąd jest bardzo skomplikowanym zjawiskiem. Wiele czynników wewnątrz- pochodnych i zewnątrzpochodnych uczestniczy w jego powstawaniu, a dokładne poznanie jego mechanizmów wymaga dalszych badań. Udział niektórych mediatorów, receptorów i komórek w rozwoju świądu nadal pozostaje nieznanym. Rola leukotrienów w patogenezie świądu jest ciągle kontrowersyjna. Śródskórne wstrzyknięcie leukotrienu B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) prowokuje drapanie u myszy. Stwierdzono korelację między nasileniem nocnego świądu u chorych na AZS a stężeniem LTB<sub>4</sub> w moczu [2]. Nieznana pozostaje rola PAR4 – receptora dla katepsyny G pochodzenia leukocytnego – w aktywacji nocyceptorów w przebiegu przewlekłego stanu zapalnego. Nie wyjaśniono dotąd, jaką rolę odgrywa aktywacja receptorów waniloidowych na keratynocytach w rozwoju świądu. Nie wiadomo, czy i jak keratynocyty aktywowane przez agonistów TRPV1 komunikują się z włóknami czuciowymi. Uważa się jednak, że czynnikami, które mogą być zaangażowane w powyższy proces, są prawdopodobnie endotelina, ATP i endorfiny [1]. Na szczególną uwagę zasługuje udział przewlekłego stresu w przejściu ostrego świądu w przewlekły (trwający powyżej 6 tyg.). Odkrycie receptorów dla adrenokortykotropiny, jednego z *hormonów stresu* na mastocytach pozwoliło zrozumieć bezpośredni związek stresu i świądu w wielu przewlekłych dermatozach świądowych. Umożliwiło to również zrozumienie, dlaczego u chorych na AZS dochodzi do zaostrzenia świądu pod wpływem stresu.

Wiele mediatorów i czynników, które potencjalnie wywołują ból, w warunkach centralnej i obwodowej sensytyzacji w obrębie przewlekłego stanu zapalnego wywołują świąd. Z tego powodu też nowoczesna strategia leczenia przewlekłego świądu nie powinna ograniczać się do zwalczania pojedynczego mediatora świądu, ale powinna stanowić połączenie leków, które zwalczają obwodowe i ośrodkowe uwrażliwienie, oraz leków ograniczających miejscowy przewlekły stan zapalny [5]. Antagoniści receptorów H1 poza efektem antyhistaminergicznym modulują także wiele mechanizmów immunologicznych, takich jak: ekspresja cząsteczek przylegania, uwalnianie mediatorów i cytokin, funkcja chemokin oraz rekrutacja komórek zapalnych [5]. Pojawiły się doniesienia o zastosowaniu w leczeniu świądu i bólu neuropatycznego leków przeciwpadaczkowych, takich jak: karbamazepina, gabapentyna oraz pregabalina, które stabilizują błonę komórkową mastocytów. Gabapentyna hamuje ponadto neurotransmisję nocycetywną na poziomie rdzenia kręgowego i w ten sposób redukuje świąd wskutek blokowania postsynaptycznych kanałów wapniowych oraz hamowania syntezy neurotransmiterów [5]. W leczeniu świądu psychogenne okazało się korzystne zastosowanie leków antydepresyjnych [1], które bezpośrednio wpływają na ośrodkową percepcję wrażenia świądu. Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (paroksetyna) oraz trójcykliczne (amitryptylina, doksepina) i czterocykliczne (mirtazapina) leki przeciwdepresyjne okazały się także skuteczne w terapii przewlekłego świądu [5]. Przewlekłe miejscowe stosowanie agonistów receptorów TRPV1 (kapsaicyny w stężeniu 0,025–0,1%) jest skuteczne w zlokalizowanych postaciach przewlekłego świądu i bólu (ból neuropatyczny, świąd i ból indukowany przez PUVA, świąd wodny, świerzbiączka guzkowa). W pierwszych dniach aplikacji obserwuje się nasilenie objawów neurogennego stanu zapalnego związane z masowym uwolnieniem zmagazynowanych wcześniej neuropeptydów, po czym następuje długotrwałe zahamowanie świądu i bólu. W podobny sposób działają inhibitory kalcineuryny. W ostatnich badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że inhibitory kalcineuryny mogą wiązać się bezpośrednio z receptorami waniloidowymi na zakończeniach włókien nerwowych [5]. Aktywacja receptorów TRPM8 zachodzi w temp. 8–28°C lub pod wpływem mentolu, dlatego też czynniki te mogą być także wykorzystane w skutecznym leczeniu przewlekłego świądu. Ekspozycja na niską temperaturę powoduje zniesienie eksperymentalnie indukowanego świądu. Podobny efekt można osiągnąć w przypadku miejscowej aplikacji mentolu w postaci kremu z jego zawartością 3–5%, mimo że zewnętrzne zastosowanie mentolu nie prowadzi do zmniejszenia temperatury skóry [5]. Aplikowana zewnętrznie kamfora działa z kolei przeciwświądowo wskutek aktywacji TRPV3 receptorów, indukując wrażenie ciepła. Zastosowanie zewnętrzne agonistów receptorów dla kanabinoidów CB1 i CB2 powoduje zahamowanie świądu

i bólu. W pierwszych badaniach z zastosowaniem kremu zawierającego PEA wykazano redukcję świądu u pacjentów hemodializowanych, chorych na świerzbiączkę guzkową i liszaj płaski. Istotną redukcję świądu obserwowano także po zastosowaniu naltreksonu – antagonisty receptorów  $\mu$ -opiodowych w świerzbiączce guzkowej i ziarniniaku grzybiastym [5]. Nowoczesna terapia świądu powinna więc być skierowana na modulację systemów receptorów uczestniczących w indukcji świądu (H1, TRPV1, PAR2) oraz hamowaniu świądu (receptory kanabinoidowe,  $\mu$ -opiodowe,  $\kappa$ -opiodowe).

#### Piśmiennictwo

1. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 535-47.
2. Schmelz M. Itch – mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci* 2002; 28: 91-6.
3. Wallengren J. Neuroanatomy and neurophysiology of itch. *Dermatol Ther* 2005; 18: 292-303.
4. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7-26.
5. Ständer S, Weisshaar E, Luger T. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol* 2007; 17: 161-9.
6. Ständer S, Schmelz M. Chronic itch and pain – similarities and differences. *Eur J Pain* 2006; 10: 473-8.
7. Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 2006; 116: 1174-85.
8. Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, et al. Neurophysiology of pruritus. Cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1463-70.
9. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol* 2003; 149: 718-30.
10. Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, et al. Involvement of IL-31 on scratching behaviour in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis. *Exp Dermatol* 2006; 15: 161-7.
11. Richardson JD, Vasko M. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Therap* 2002; 302: 839-45.
12. Rossi R, Johansson O. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur J Dermatol* 1998; 5: 299-306.
13. Lonne-Rahm SB, Rickberg H, El-Nour H, et al. Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 11-8.
14. Gliński W. Patogeneza atopowego zapalenia skóry. *Post Dermatol Alergol* 2001; 18: 75-9.
15. Zegarska B, Lelińska A, Tyrakowski T. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 13-21.
16. Ohmura T, Hayashi T, Satoh Y, et al. Involvement of substance P in scratching behaviour in atopic dermatitis model. *Eur J Pharmacol* 2004; 491: 191-4.
17. Hon KL, Lam MC, Wong KY, et al. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br J Dermatol* 2007; 157: 922-5.
18. Rukwied R, Heyer G. Cutaneous reactions and sensations after intracutaneous injection of vasoactive intestinal polypeptide



- and acetylcholine in atopic eczema patients and healthy controls. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 198-204.
19. Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; 11: 12-24.
  20. Tanaka A, Matsuda H. Expression of nerve growth factor in itchy skins of atopic NC/NgaTnd mice. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 915-9.
  21. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 85-90.
  22. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM. Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 84-6.
  23. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis. *Prog Brain Res* 2004; 146: 433-7.
  24. Dou YC, Hagströmer L, Emtestam L, Johansson O. Increased nerve growth factor and its receptors in atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 31-7.
  25. Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and elektron microscopic study. *Virchows Arch* 1998; 432: 363-70.
  26. Sugiura H, Omoto M, Hirota Y, et al. Density and fine structure of peripheral nerves in various skin lesions of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 125-31.
  27. Teresiak E, Czarnecka-Operacz M. Udział substancji P, naczynioaktywnego peptydu jelitowego oraz czynnika wzrostu nerwów w patogenezie stanu zapalnego wybranych dermatoz. *Post Dermatol Alergol* 2005; 22: 183-8.
  28. Teresiak E, Czarnecka-Operacz M. Neurogenny stan zapalny skóry – aktualny stan wiedzy. *Post Dermatol Alergol* 2005; 22: 38-45.
  29. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C, Buchanan KD. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 434-8.
  30. Pincelli C, Fantini F, Romualdi P, et al. Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 421-7.
  31. Jiang WY, Raychaudhuri SP, Farber EM. Double-labeled immunofluorescence study of cutaneous nerves in psoriasis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 572-4.
  32. Naukkarinen A, Järvikallio A, Lakkakorpi J, et al. Quantitative histochemical analysis of mast cells and sensory nerves in psoriatic skin. *J Pathol* 1996; 180: 200-5.
  33. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol* 2003; 149: 718-30.
  34. Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1272-7.
  35. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma marker of disease activity in atopic patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 71-9.
  36. Reich A, Orda A, Wiśnicka B, Szepietowski JC. Plasma neuropeptides and perception of pruritus in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 299-304.
  37. Wiśnicka B, Szepietowski JC, Reich A, Orda A. Histamine, substance P and calcitonine gene-related peptide plasma concentrations and pruritus in patients suffering from psoriasis. *Dermatol Psychosomat* 2004; 5: 73-8.