

A BŐRVISZKETÉS OKAI ÉS KEZELÉSE

Dr. Nebenführer László

Klinikum

Kórélettani háttér

Kezelés

Klinikum: Doktor Úr, viszket a bőröm...

Bőrbetegség
viszket

Az ép bőr
viszket



Az ép bőr
viszket

Pruritus sine materia

Belső szervi betegségekhez társuló viszketés 1.

Gyakori társulások Ritkább társulások

krónikus vese
betegségek

máj betegségek

leukémiák

limfómák stb.

malignus daganatok
cukorbetegség



Krónikus viszketés:

6 hétnél hosszabb ideje fennálló viszketés

Viszketés ↔ vakarás !!!







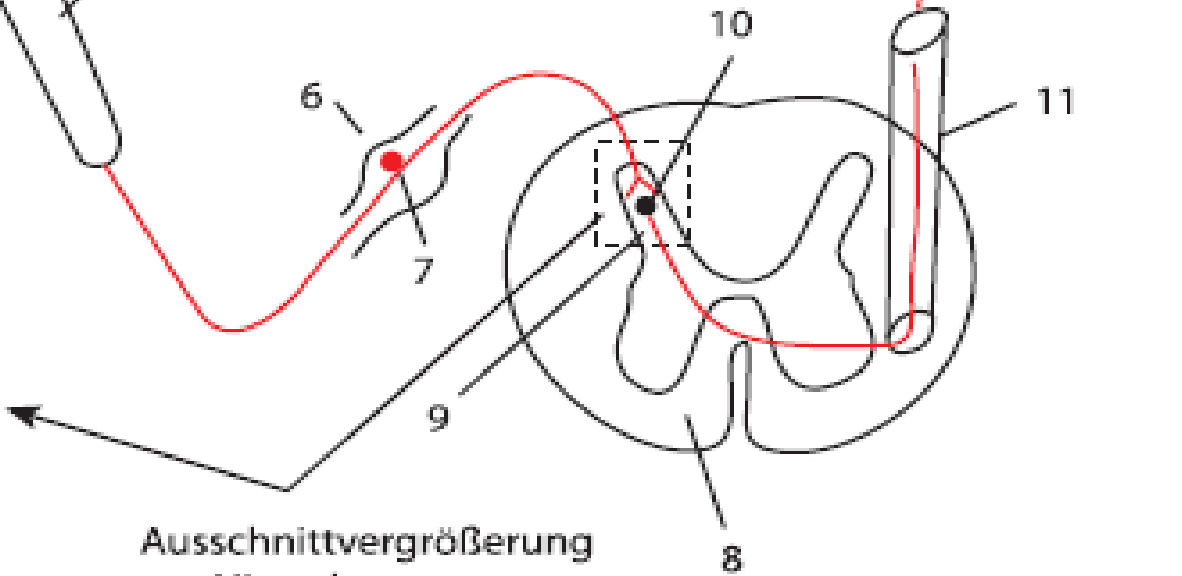
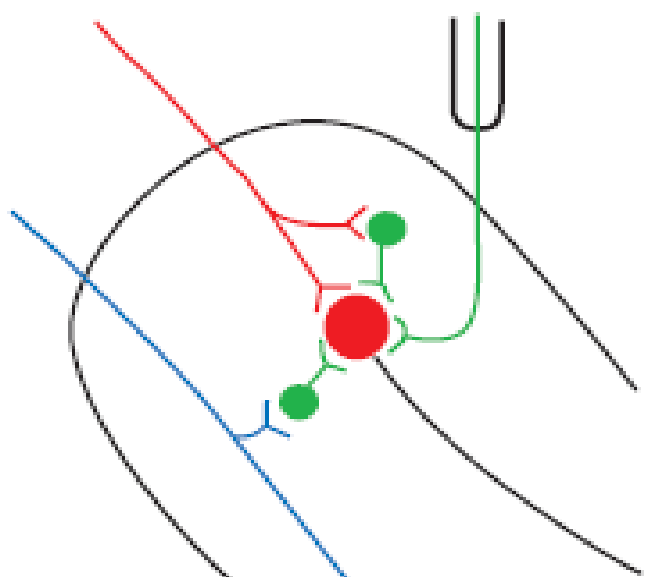
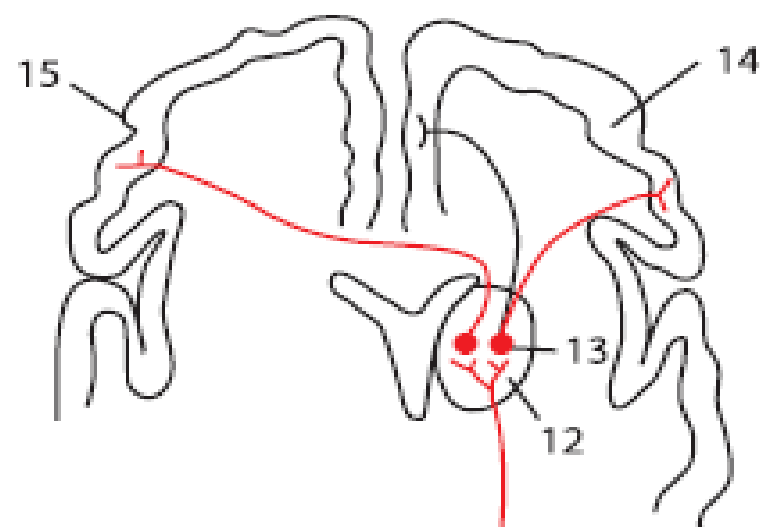
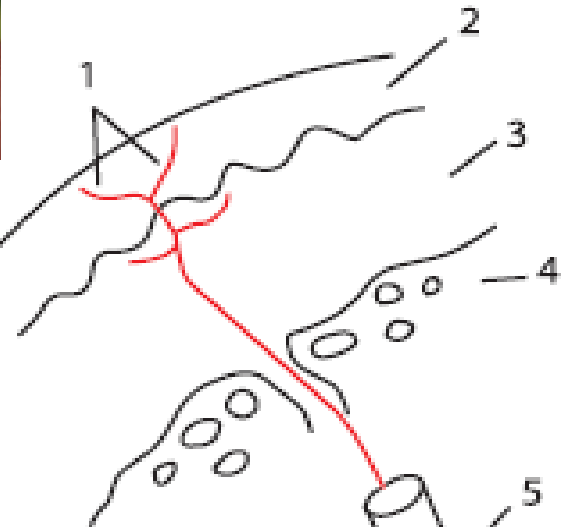
Posztherpeszes neuralgia? Posztherpeszes pruritus?

Bőrből kiinduló viszketés

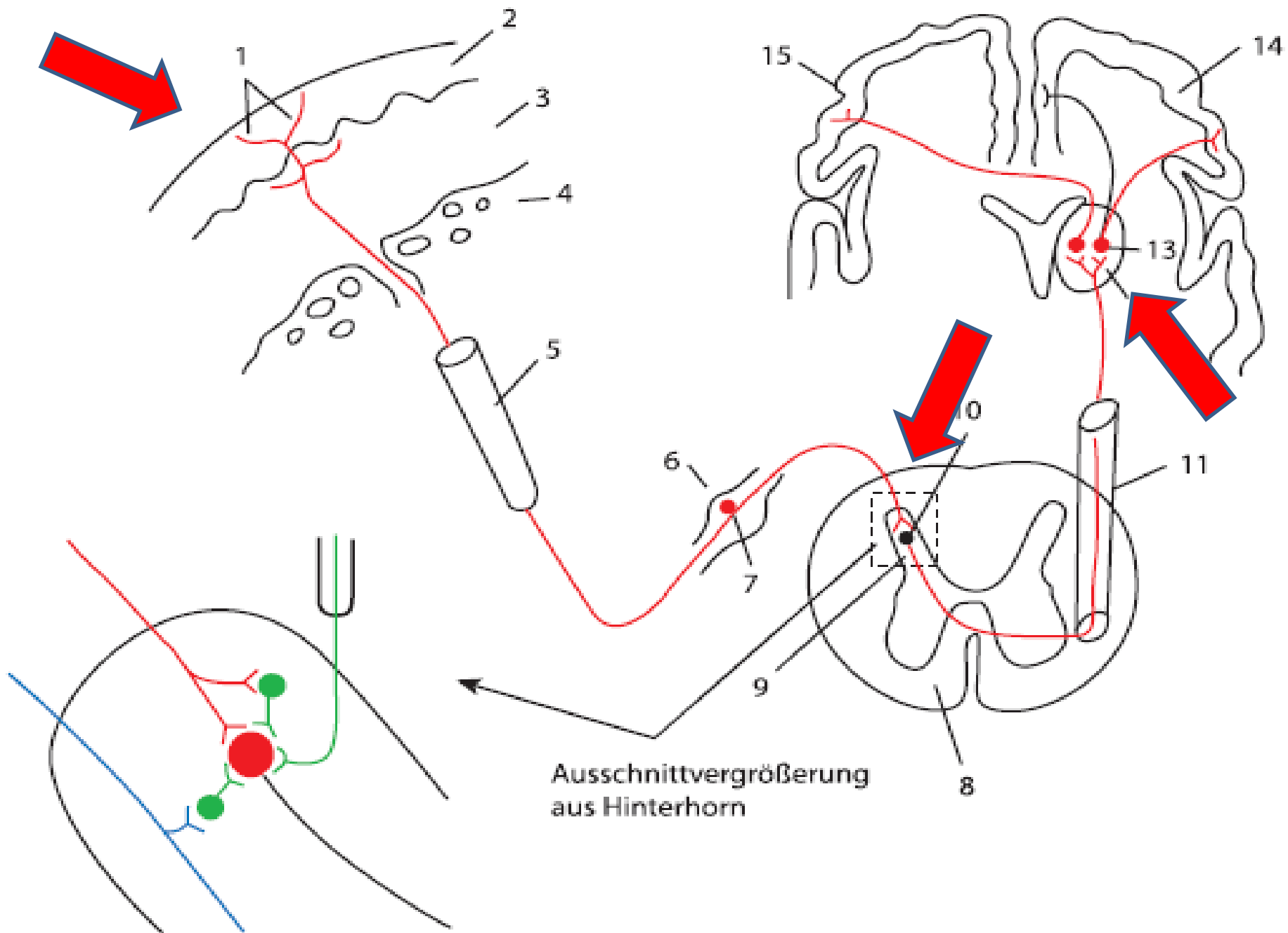
Centrális viszketés

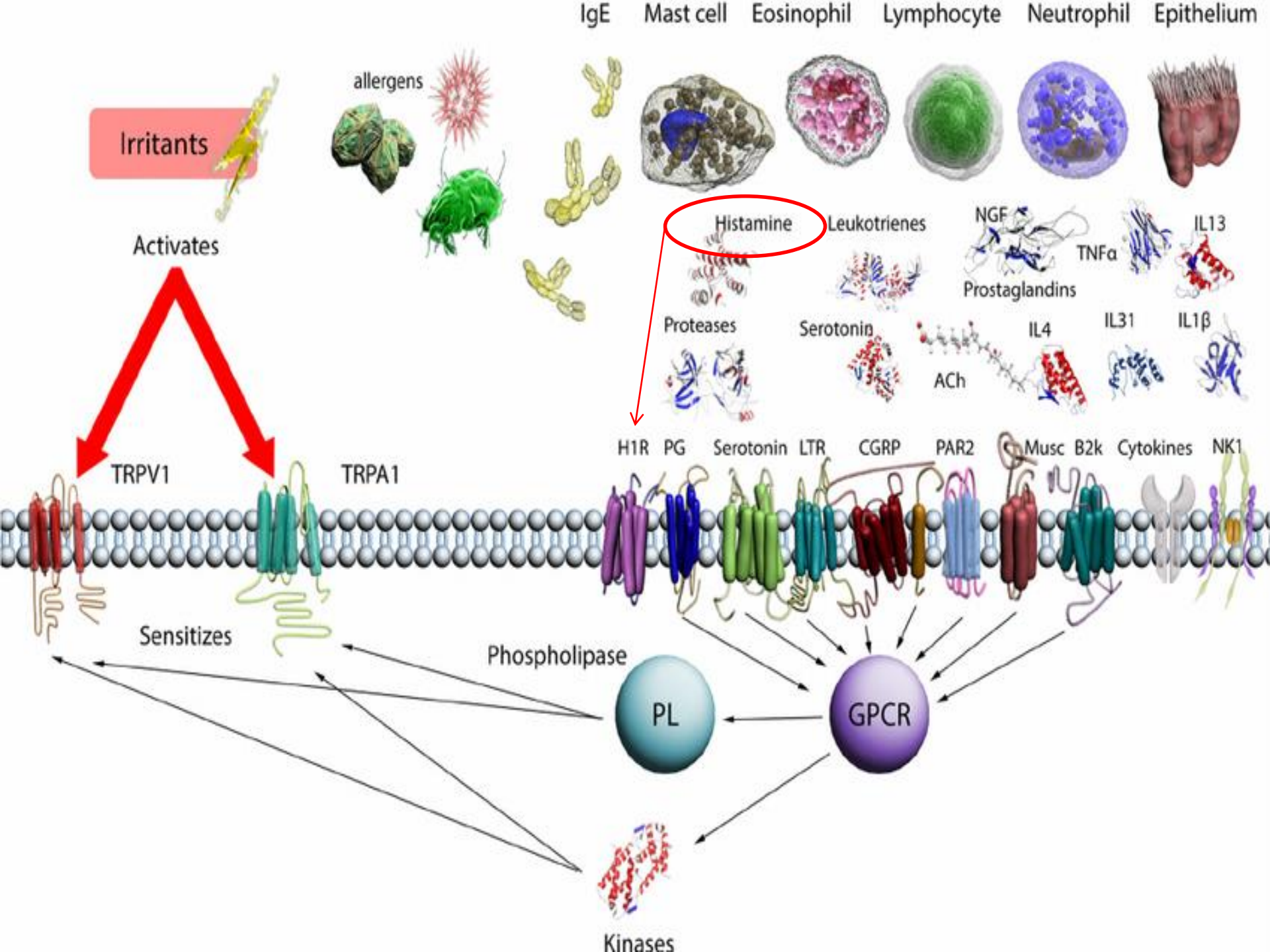
neurogén viszketés

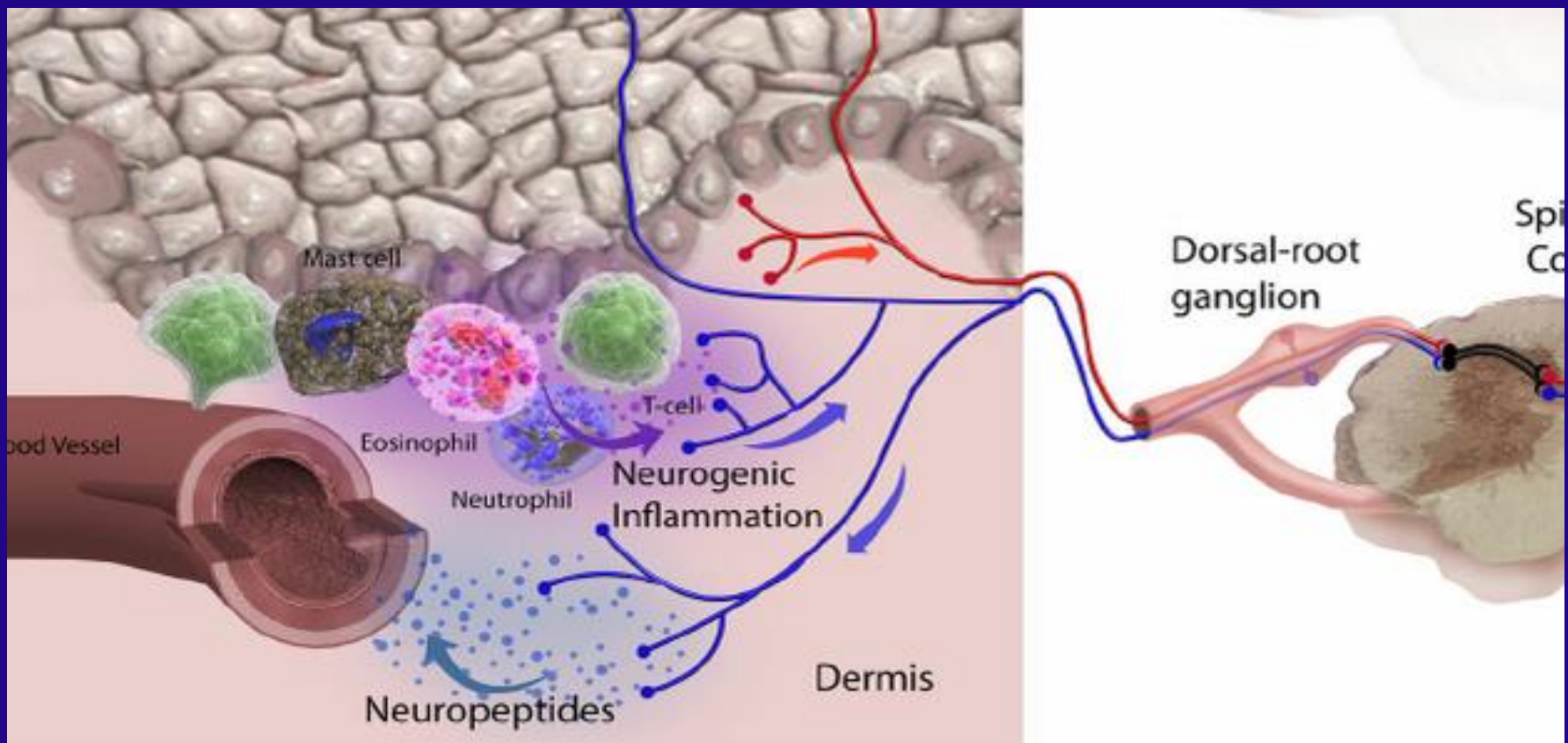
pszichogén viszketés



Ausschnittvergrößerung
aus Hinterhorn





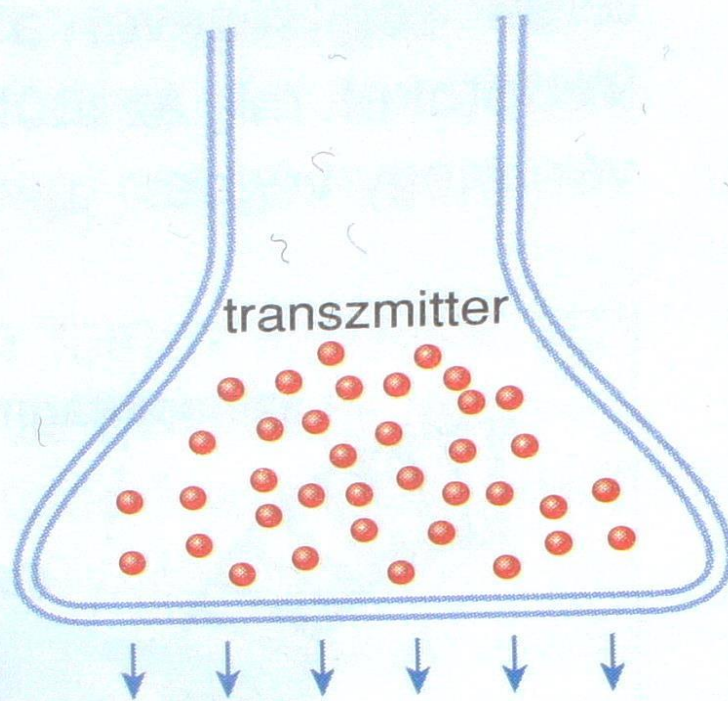
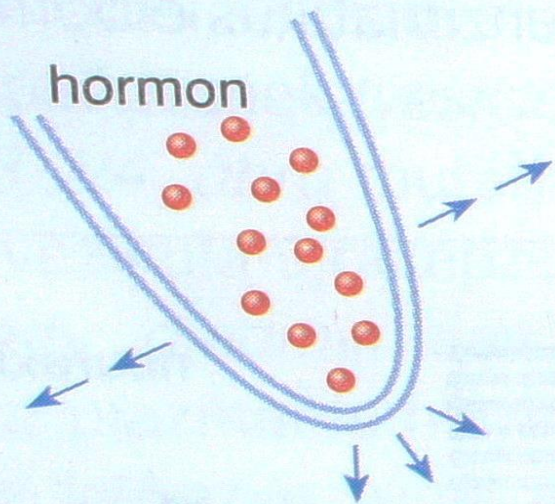


Substance P

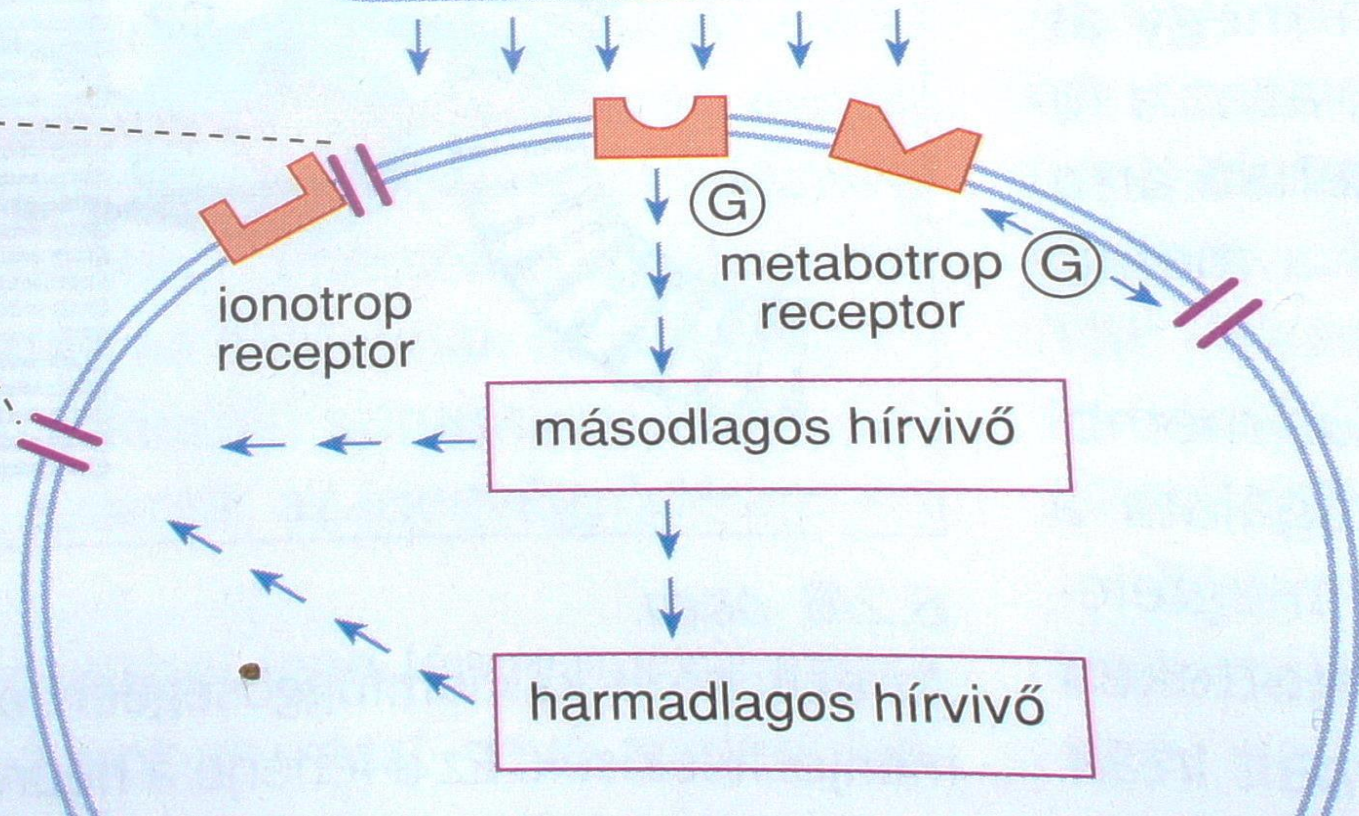
Vasoactive intestinal peptide (VIP)

Calcitonine Gen Related Peptide (CGRP)

Növekedési faktorok



ioncsatorna



A legfontosabb neurotranszmitterek

Serkentő hatás

acetilkolin

glutamin

szerootonin

Gátló hatás

GABA (γ -amino-vajsav)

glicin

(Egyes vezikulákban többféle neurotranszmitter is tárolódhat!)



Az idegrendszer működését

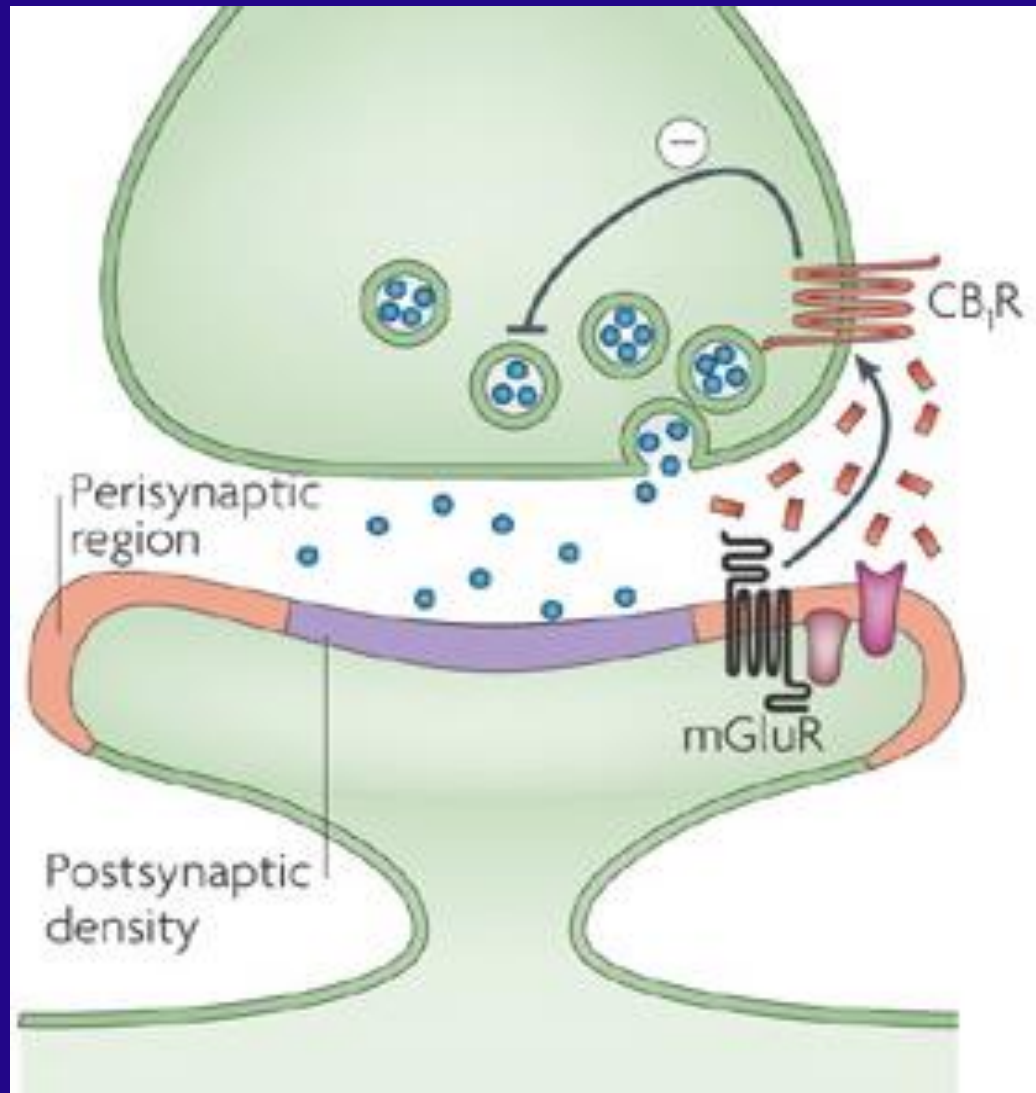
szabályozó, moduláló rendszerek

kannabinoid rendszer

ópioid rendszer

Kannabinoid rendszer

CB₁, CB₂ receptorok



Opioidok:

■ Opioid receptorok (G-fehérje kapcsolt)

- μ , δ , κ receptorok

- endogén ligandok:

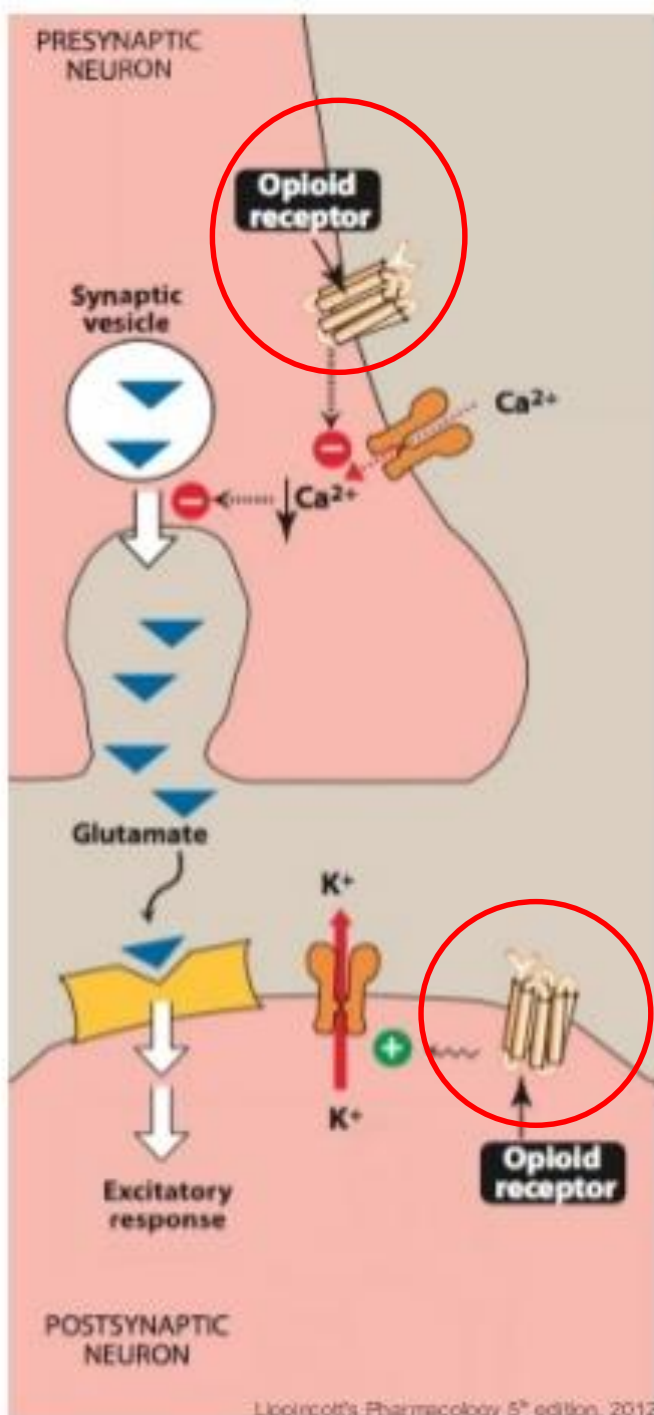
- β -endorphin,
- dinorphin,
- enkephalin

■ Hol?

- középagy GABA-erg neuronjai
- gerincvelő opioid interneuronjai

■ Hatás:

- postsynapticus K^+ efflux \uparrow (hiperpolarizál)
- presynapticus Ca^{2+} influx \downarrow (transmitter felszabadulás \downarrow)
- fájdalomcsillapítás



A viszketés kezelése

- Ismert dermatózisok kezelése

- Pruritus sine materia:

kivizsgálás

a kiváltó ok lehetőség szerinti

megoldása

tüneti kezelés

Van-e ismert

bőrbetegség?



igen



ez kezelendő



nincs



kivizsgálás

belbetegség

irányában



tüneti kezelés

Helyi kezeléseknek van értelme?

Igen, ha

- a bőr száraz (idős kor, atopiás dermatitis) hidratáló krémek
- a bőr gyulladt (kortikoszteroidok, calcineurin gátlók)

Polidokanol ?

UVA fénykezelés (IL-31 csökken- tése ?)

BELSŐ KEZELÉSEK 1.

antihisztaminok 1. 2. 3. (bilasztin) generáció

Szedatív hatás?

2x-es, 4x-es adagok

Szívritmus zavarok!

BELSŐ KEZELÉSEK 2.

Központi idegrendszerre ható készítmények !

Szerotonin (transzmitter)

antagonista: ondanszetron

Szerotonin visszavételt gátlók: paroxetin,
mirtazapin

γ -amino-vajsav (GABA) CNS gátló rostok
mediátora Gabapentin, pregabalin

BELSŐ KEZELÉSEK 3.

Triciklikus antidepresszánsok

Tetraciklikus antidepresszánsok

A központi idegrendszeri szinapszisokban emelik a noradrenalis és a szerotonin szintet

BELSŐ KEZELÉSEK 4.

Ópioid receptorokra ható készítmények

antagonisták agonisták

ópioid μ receptorok

Naloxon

Naltrexon

ópioid κ receptorok

Nalfurafin

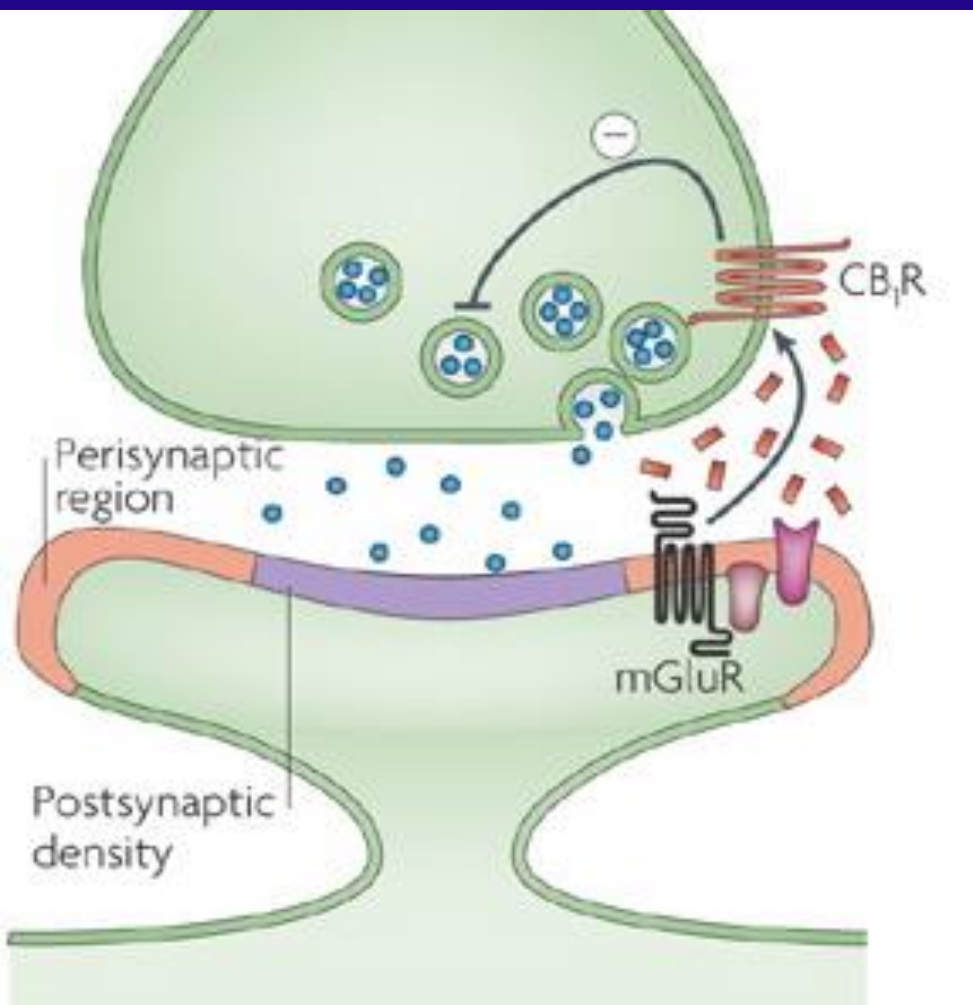
ópioid δ receptorok

Nalbuphin = μ -receptor antagonista és

κ -receptor agonista keverék

BELSŐ KEZELÉSEK 5.

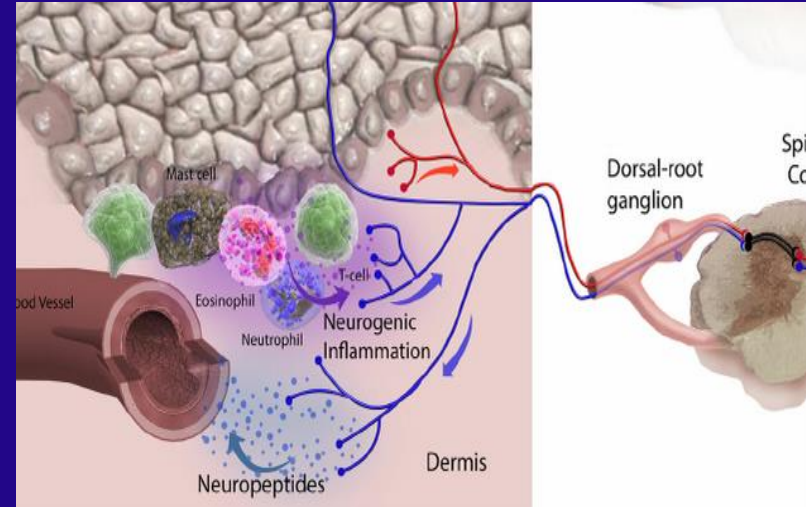
CB1 antagonist: Rimonabant



Neurokinin-1 receptor = SP receptor

neurokinin-1 receptor antagonisták:

Aprepitant, Serlopitant



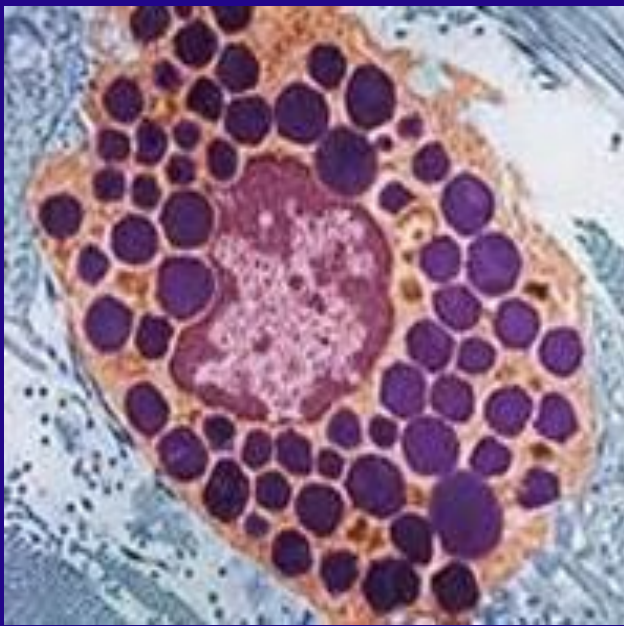
A gyógyszer molekulák a keratinocitákon, az endotel sejteken és a hízósejteken lévő neurokinin-1 receptorokhoz kötődnek és az idegvégződéseken felszabaduló substance P nem képes a saját receptorához kötődni

A viszketés kezelése

1. Team munka
2. Testreszabott

Münsteri Bőrklinika: Krónikus Viszketés Osztály
(bőrgyógyász, belgyógyász, neurológus, pszichiáter,
képalkotó-, labor szakemberek)

Általános elvek: megfelelő orvos-beteg kapcsolat
megfelelő higiéné
komorbiditások kezelése.



hízósejt

hisztamin

triptáz



eozinofil granulocita

eosinophil cationic

protein

eosinophil derived

neurotoxin

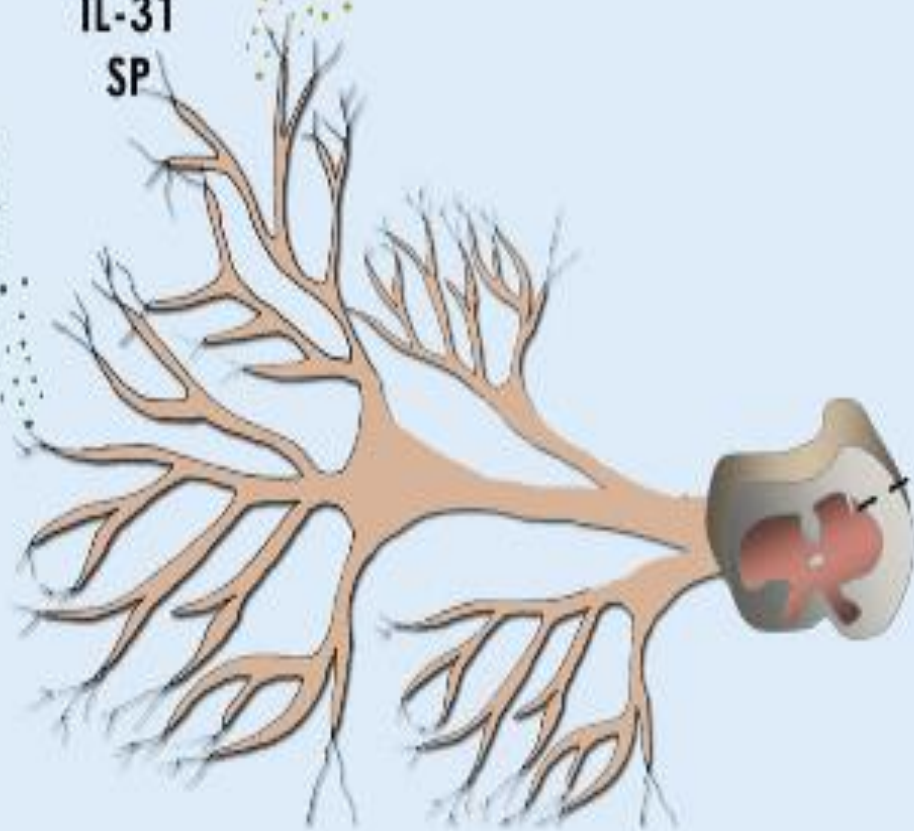
major basic protein

Mastzellen

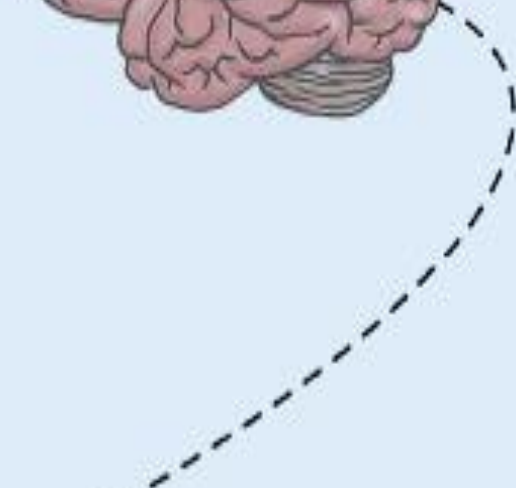


Histamin
BDNF
NGF
IL-31
SP

Eosinophile

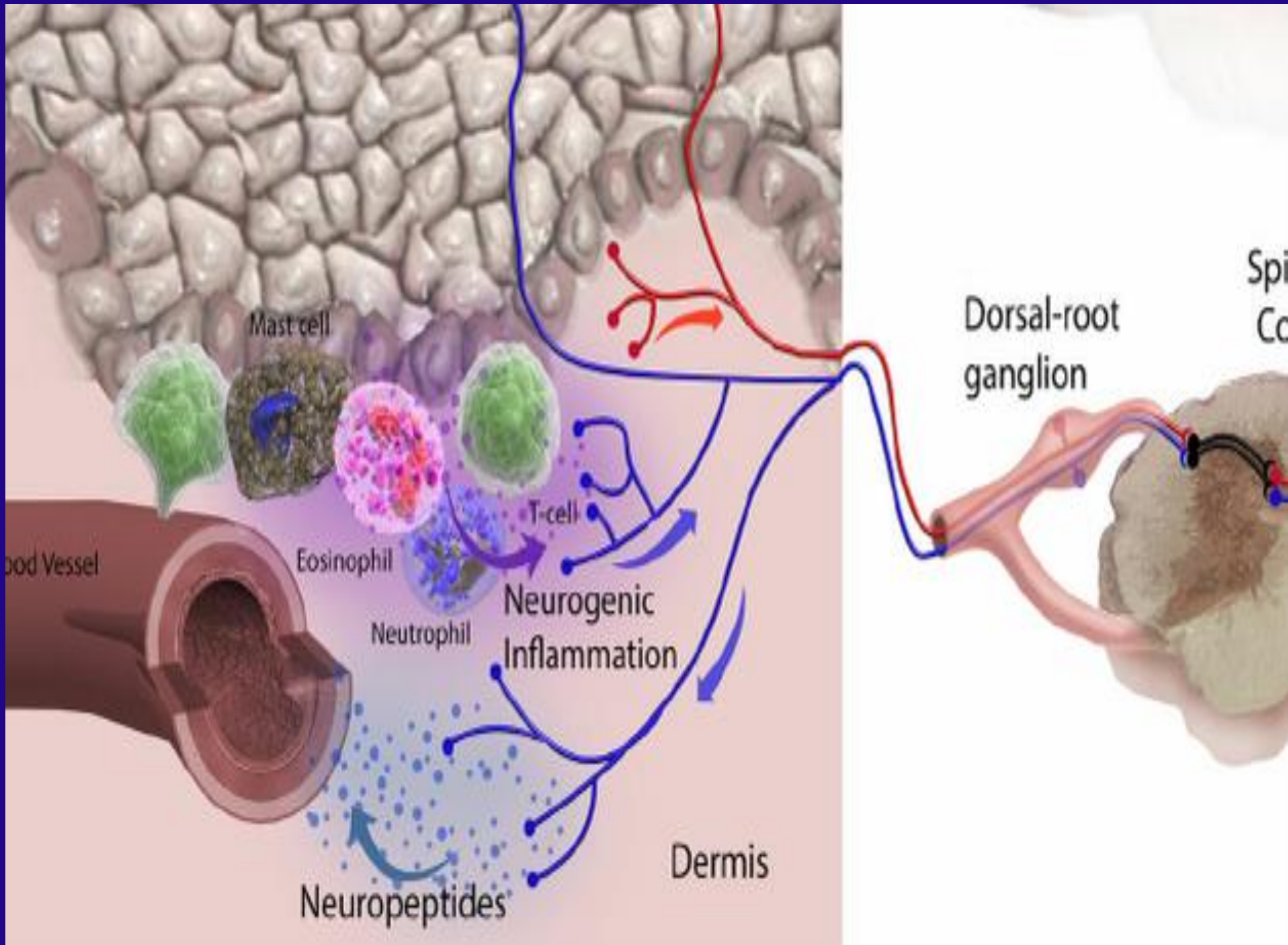


Pruritus



A viszketésérzést mindenki ismeri...





BELSŐ KEZELÉSEK 2.

Szerotonin antagonisták: ondanszetron (hányás csillapítás)

Szerotonin-visszavétel-gátló anti-depresszánsok (paroxetin, mirtazapin)

Gabapentin: γ -amino-vajsav, a CNS gátló rostjainak legfontosabb mediátora
(megszakítja a Ca^{2+} csatornák működését)

posztzoszteres neuralgia, epilepszia

Pregabalin

Ópioid receptorok

μ -, κ -, δ ópioid receptorok

Főleg a központi idegrendszer neuronjain,
majd a perifériás idegeken, végül a
C rostokon is igazolták a jelenlétüket!

Ligandok: enkefalinok, endorfinok

Új terápiás lehetőségek

Interleukin-4 α receptor ellenes
antitest

Interleukin-31 ellenes antitest

PAR (proteínáz aktivált receptor)
antagonista (triptáz kötődés)

Crisaborole: foszfodieszteráze inhibitor



Belső szervi betegségekhez társuló viszketés 2.

Ritkább társulások

Daganatok generalizált viszketés
 ano-rektális viszketés

Paraneopláziás folyamatok

paraneopláziás pemphigus
erythema gyratum repens

Hormonális zavarok: hiper-tireoidizmus

hipo-tireoidizmus

menopauza: pruritus vulvae

HIV (xerozis? fertőzések? seborrhoeás ekzéma?)

Anyagcsere betegségek: malabszorpció
anorexia nervosa
vashiány
diabetes mellitus

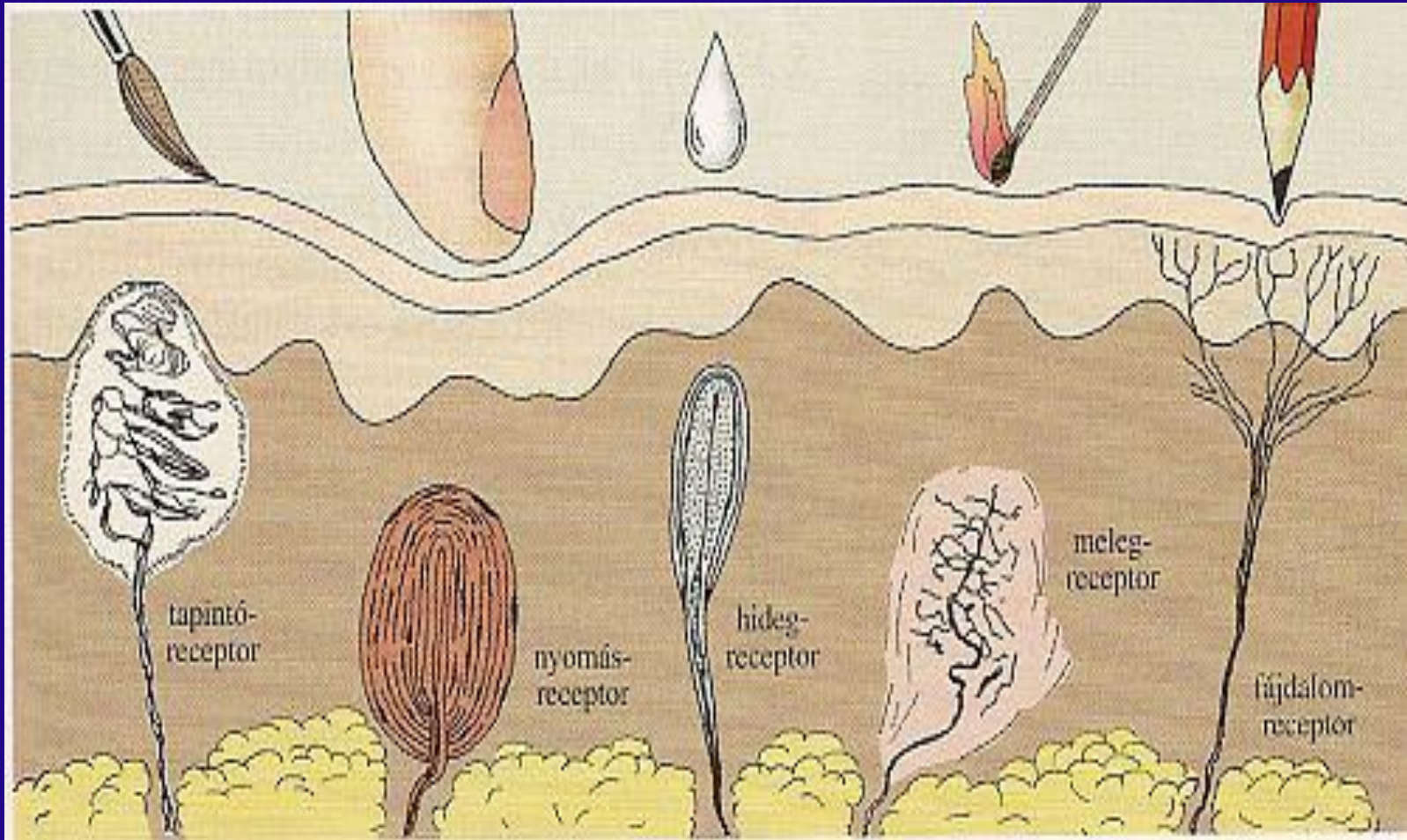
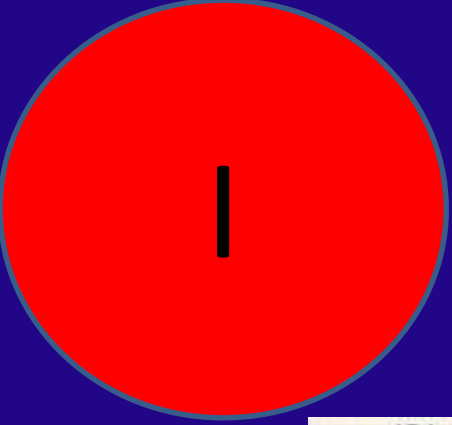
Idegbetegségek: daganatok, tályogok
gyulladások
polineuropátia:

brachioradiális pruritus
notalgia parestetica
sclerosis multiplex (rohamokban!)

Pszichés zavarok: depresszió, félelem, stressz
acarophobia (Ekbom szindróma)

Centrális viszketés

A viszketés útja a bőrtől az
agykéregig



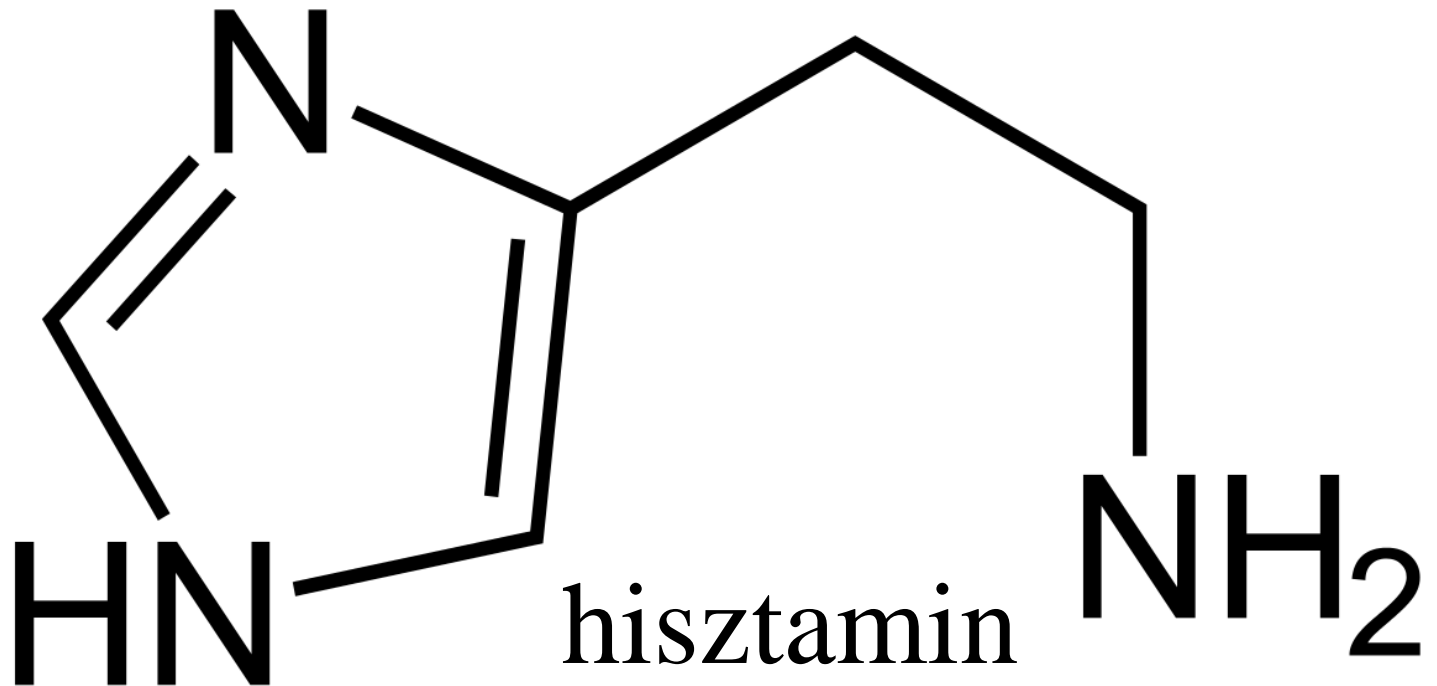


Mielin hüvely nélküli C idegrostok,
polimodálisak,
ezek vezetik fájdalmat és a viszketés érzést

II

1910: . A hisztamin felfedezése,
előállítása

i.c. beadva értágulatot,
savókilépést,
viszketést okoz





III

Corpora non agunt nisi fixata sunt
Receptorok H1, H2, H3, H4



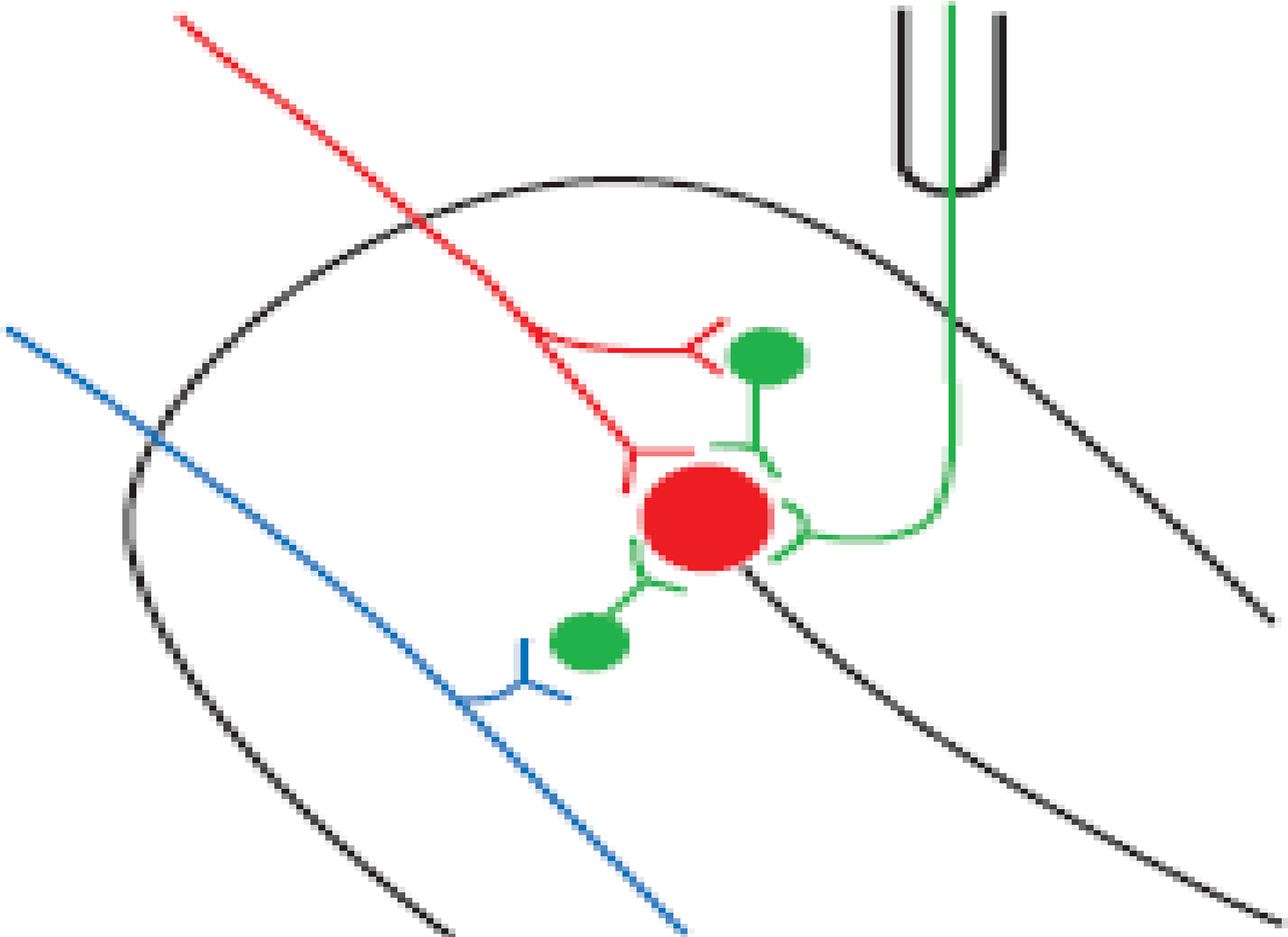
IV

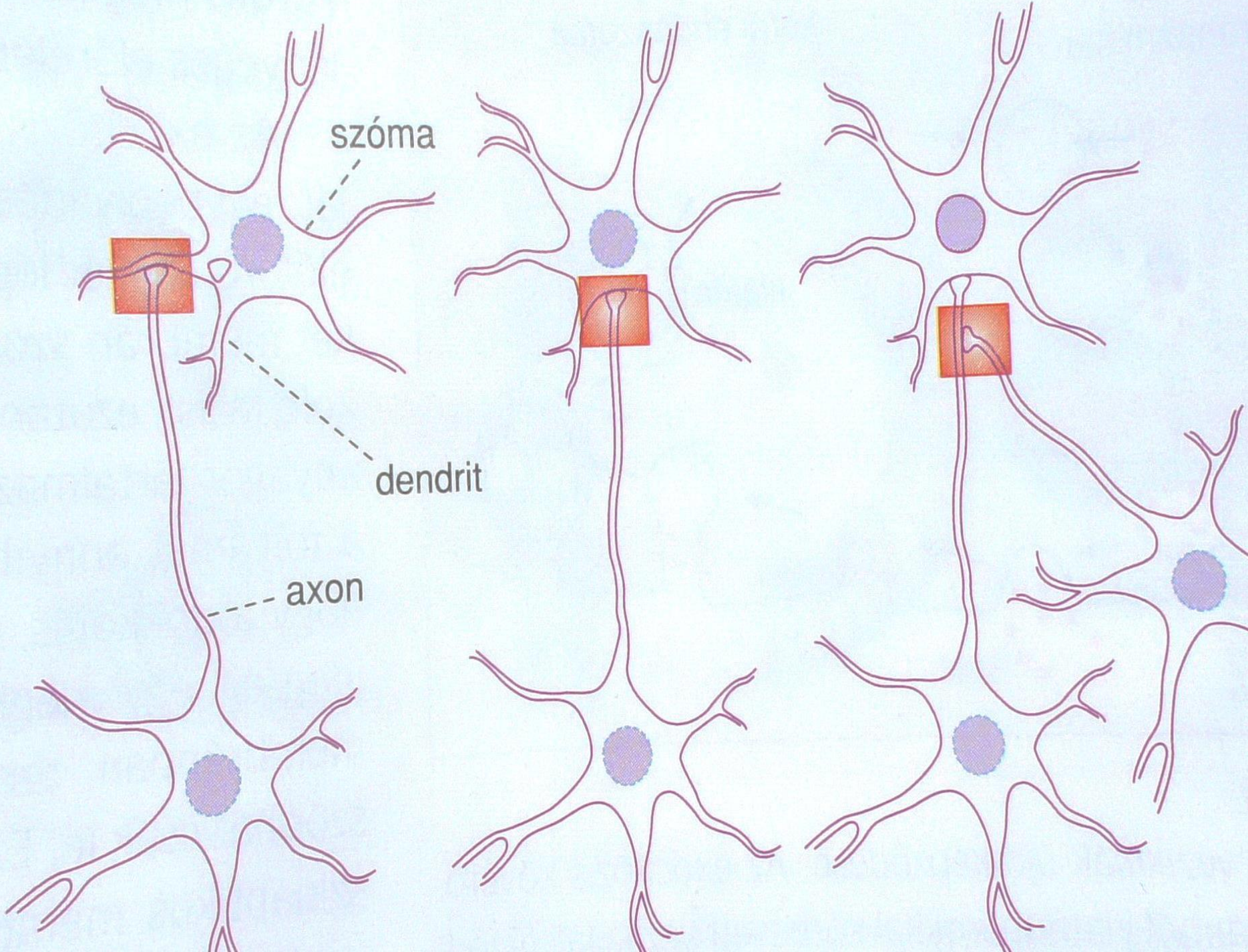
Hisztamin a hízósejtekben és a bazofíl
granulocitákban



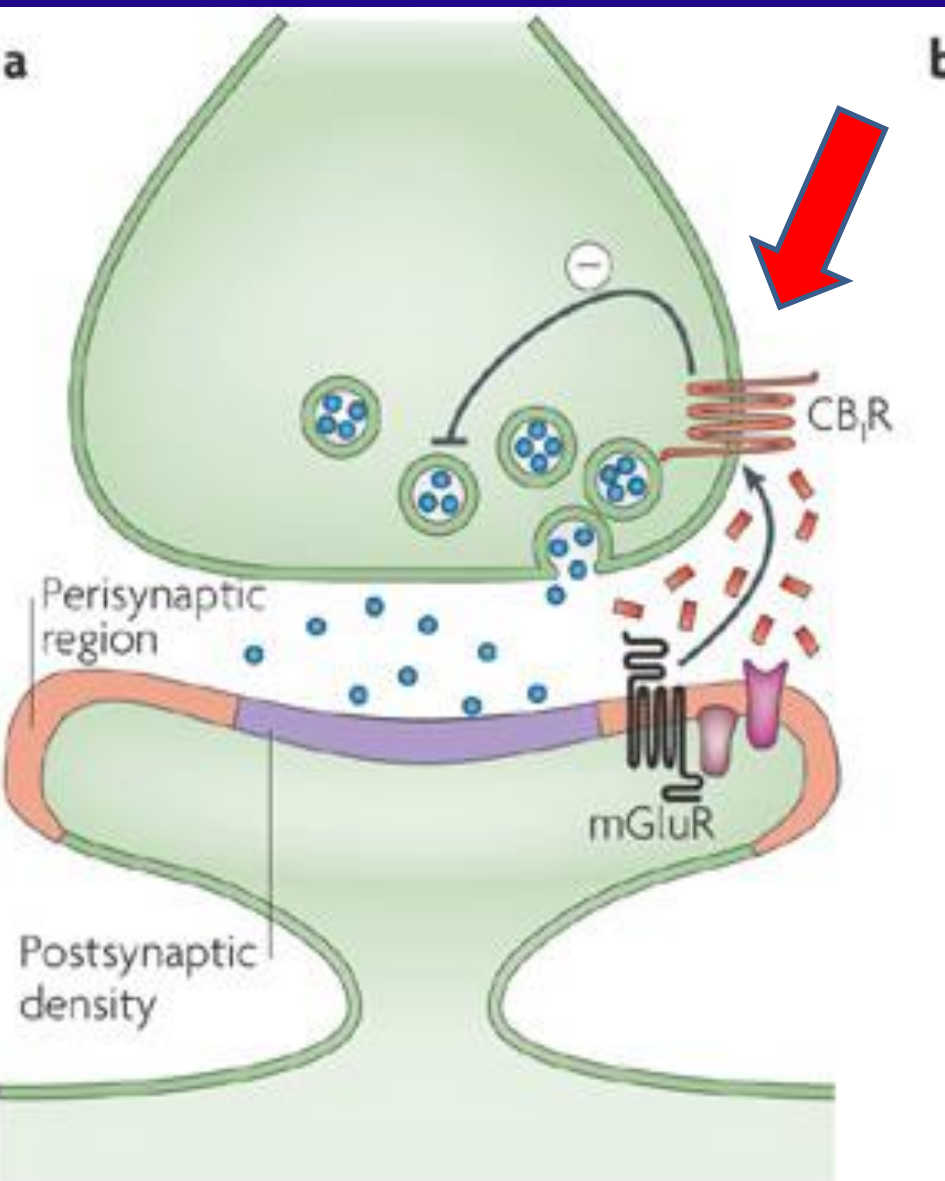
V

1931: antihisztaminok (timoxi-dietil-amin)





Kannabinoid rendszer



A 2-AG (arachidonoyl glicerol) a szinapszisban visszafelé haladva kötődik a receptorához, a CB₁-hez és gátló hatást fejt ki.



Ópioid receptor antagonisták és agonisták

μ -receptor antagonisták: Naloxon, Naltrexon

κ -receptor agonista (!): Nalfurafin

Az ópioid rendszer antagonistái

- a gátló rostok aktiválásával,
- a szinapszisokban az ingerület átvitel módosításával
- spinális szinten hatnak

Renális pruritus

Krónikus veseelégtelenség

~ 40 %

N-tartalmú anyagok
növekedése ?

Mastocytosis ?

Mg-, Ph-, Ca anyagcsere zavar ?

Hisztamin szint emelkedése ?

Hyper-paratireoidizmus ?

Porfirin anyagcsere zavara ?

Bőrszárazság, A vitamin anyagcsere zavar ?

Megoldás: vese transzplantáció



Cholestasis



Bilirubin szint emelkedés?

Endogén ópioid szint emelkedés?

Autotaxin enzim ? (lizo-foszfátid sav felszabadulás)?

Mi a közös ezekben az esetekben?

1. A viszketés a bőrből indul ki
2. A bőrfolyamat spontán vagy kezelésre gyógyul és megszűnik a viszketés is.
3. A viszketés és a vakarási tünetek is nyom nélkül gyógyúlnak

Akut pruritus = 6 hétnél rövidebb ideig

fennálló viszketés

- Mi a panasza?

- Viszketek...

az ép bőr
viszket



bőrbetegség

felvakart
bőr

- Mi a panasza?

- Viszketek...



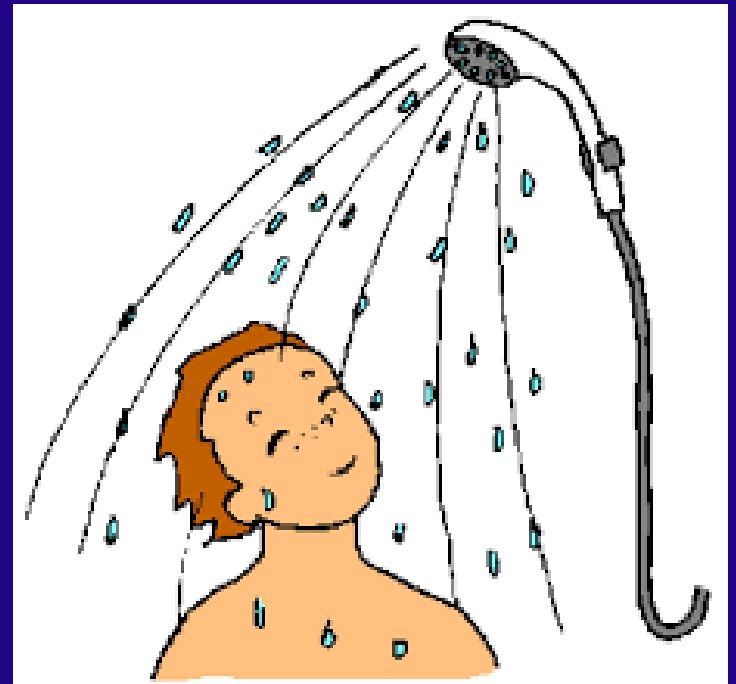
az ép bőr
viszket

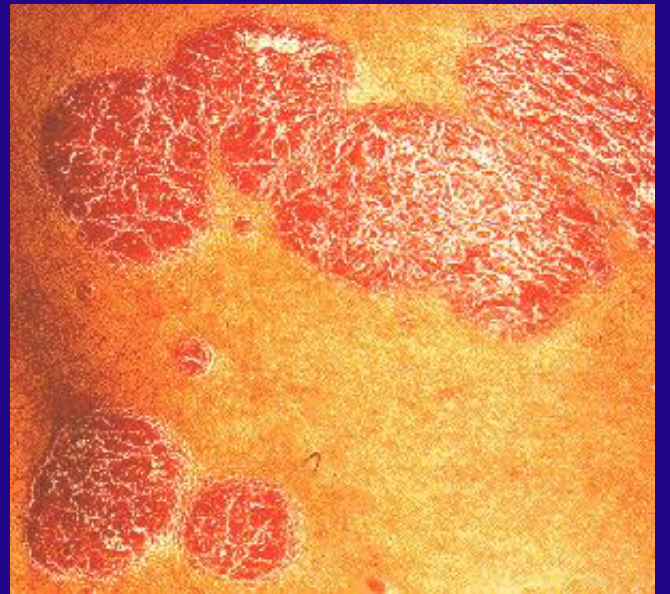
bőrbetegség

felvakart
bőr

Limfómák (Hodgkin kór)

Policitémia vera





„Invisible dermatoses” (minimál dermatózisok)

bőrszárazság idős embereken
scabies incognito (rüh a „tisztákon”)
kezdődő dermatitis herpetiformis
kezdődő bullózus pemphigoid
fény hatására

eritropoetikus protoporfiria

polimorf fény-exanthéma

„mini” urticaria (pl. kolinerg)

gyógyszer mellékhatás

- Mi a panasza?

- Viszketek...

az ép bőr
viszket

bőrbetegség

↓
felvakart
bőr

az ép bőr viszket

Pruritus sine materia

A viszketés oka a bőrön kívül van !

Változások krónikus pruritusznál:

A bőr megvastagodik, neuroderma

Az idegrostok száma a bőrben megnő

Az idegrostok érzékenyebbé válnak,
szenzibilizálódnak.

Alloknézis: mechanikai ingerek (pl. érintés)
viszketést váltanak ki

Hisztamin teszt: viszkető bőrbe adott ic.
hisztamin erősebb reakciót okoz, mint az
ép bőrbe adott

Krónikus viszketésnél mindezek a bőrelváltozások „átveszik a vezérlő szerepet”: az eredeti bőrelváltozás teljesen háttérbe szorul, a neurodermás bőr öntörvényei szerint viszket bármiféle ingerre vagy akár spontán is.

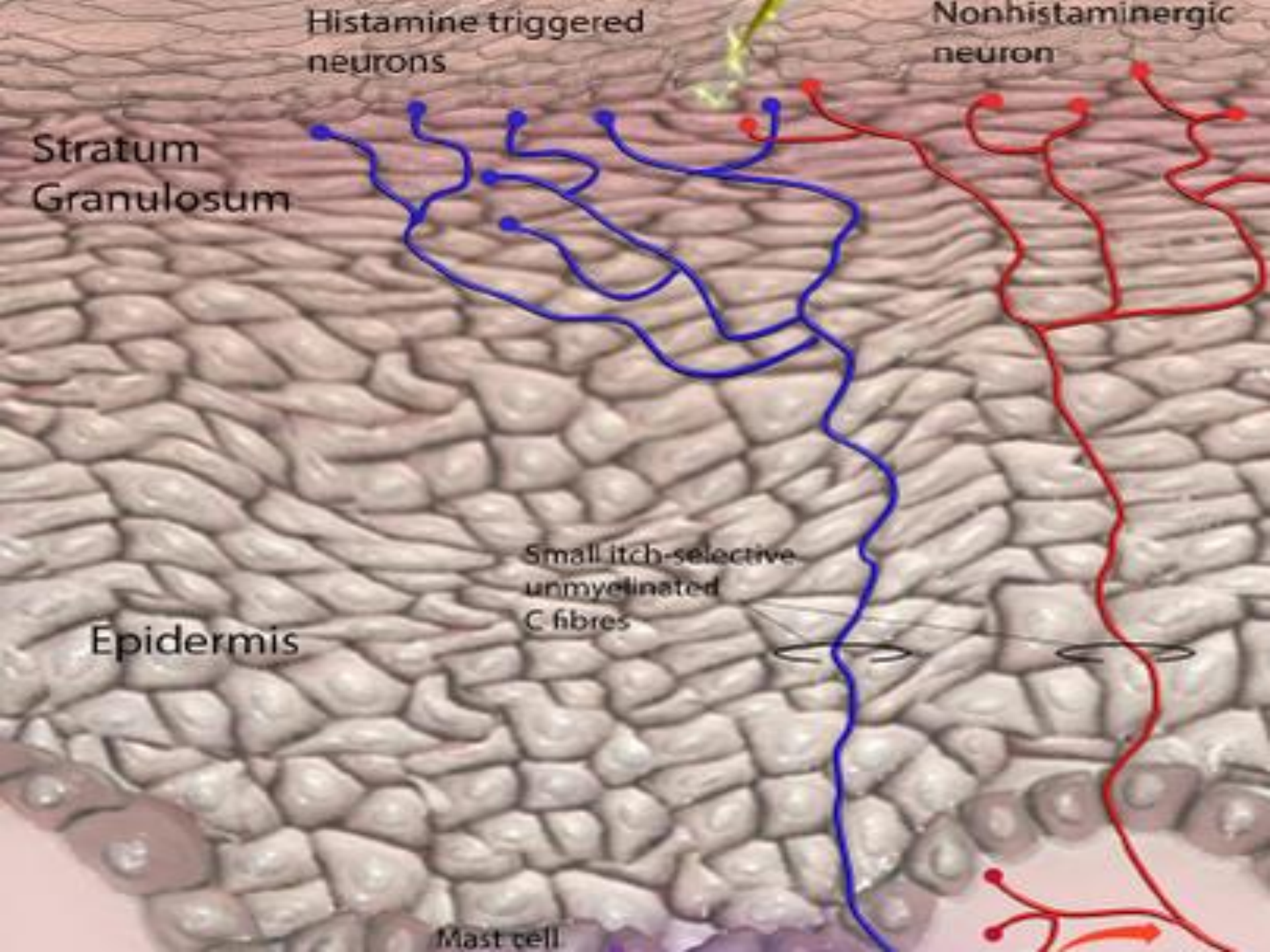
Következmények: alvászavar
depresszió
családi, munkahelyi konfliktusok
személyiség zavarok stb.



A viszketés kiindulhat

- a bőrből
- extrakután (kezdetben a bőr ép!)
 - belső szervekből
 - lehet idegi eredetű (neurogén pr.)
 - lehet pszichés eredetű (pszichogén pr.)

Kórélettani ismeretek



Histamine triggered neurons

Nonhistaminergic neuron

Stratum Granulosum

Epidermis

Small itch-selective unmyelinated C fibres

Mast cell

Mai álláspont: a viszketés önálló érzéskvalitás, önálló perifériás és központi idegrendszeri pályákkal.

Ezek a speciális, a viszketést közvetítő C-rostok

- a C-rostokon belül önálló szubpopulációt képeznek,**
- nem azonosak a polimodális C-rostokkal,**
- nem rendelkeznek mielin hüvellyel,**
- mechanikai ingerekre érzéketlenek (CMi rostok)**
- az ingert lassan vezetik („néma” C-idegrostok)**

Az idegszálak végét szabad idegvégződésnek nevezzük

Normális körülmények között a szabad idegvégződés veszik fel a viszketést kiváltó ingert.



1. értágulat 2. savókilépés 3. viszketés

Viszketést kiváltó anyagok I.

- aminok (**hisztamin, szerotonin**)
- prosztaglandinok,
- proteázok (papain, kallikrein, triptáz. mukanain)
- neuropeptidek (substance P, vazoaktív intestinális polipeptid, calcitonin gén related peptid, neurotenzin, melanocita stimuláló hormon)
- bradikinin,

Viszketést kiváltó anyagok II.

- opioidok (enkefalinok, endorfinok)
- kannabinoidok (anandamid)
- acetilkolin
- arachidonsav metabolitok
- interleukin 2, IL-6, IL-8, IL-31,
- növekedési faktorok (nerve growth factor, neurotrophin-4
- vérlemezke alkotóelemek (endothelin-1)
- eozinofilek (neurotrophinok)

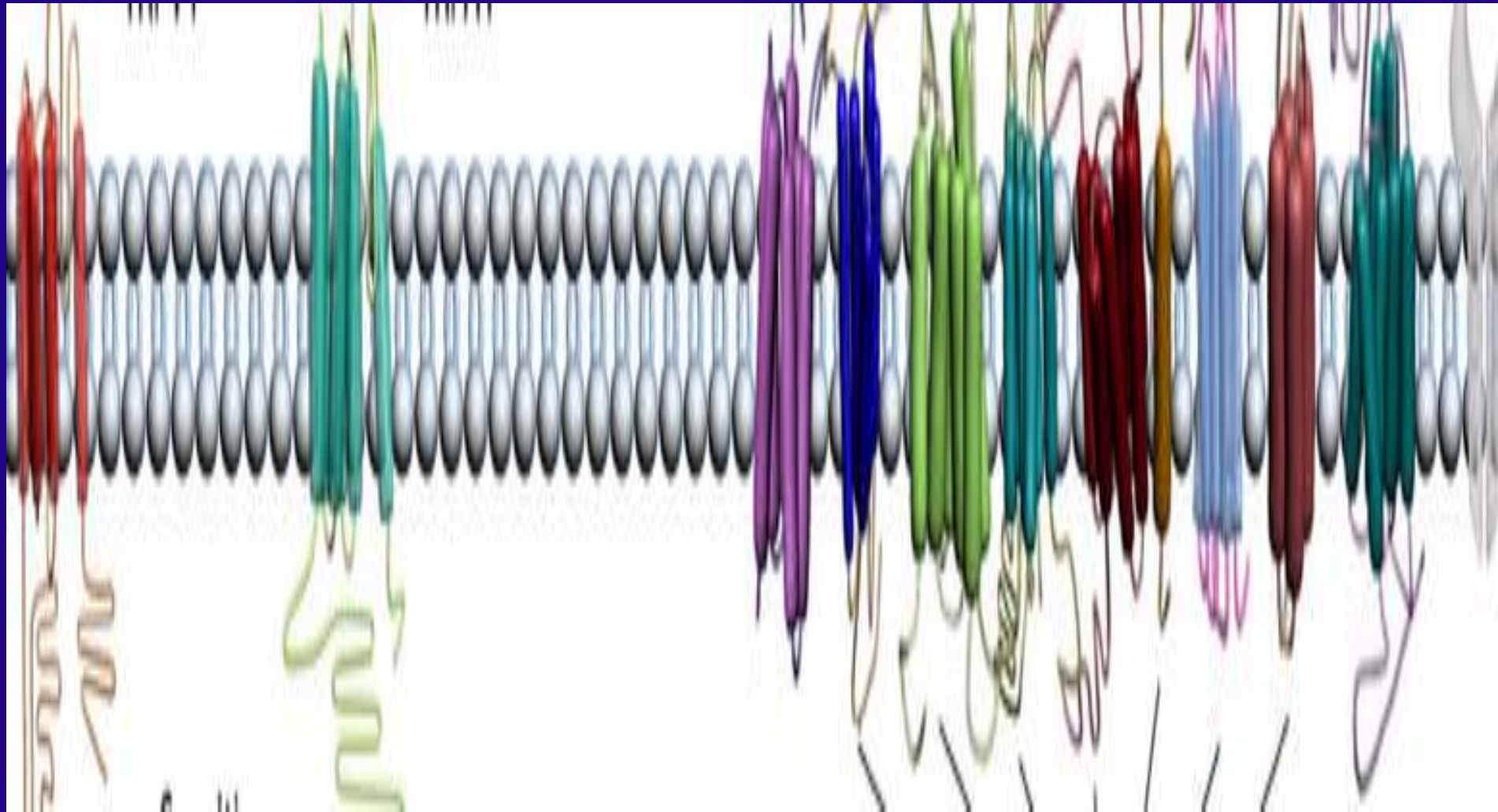
DIREKT HATÁS

(receptorhoz kötődés

INDIREKT HATÁS

hízósejtekből H liber.)

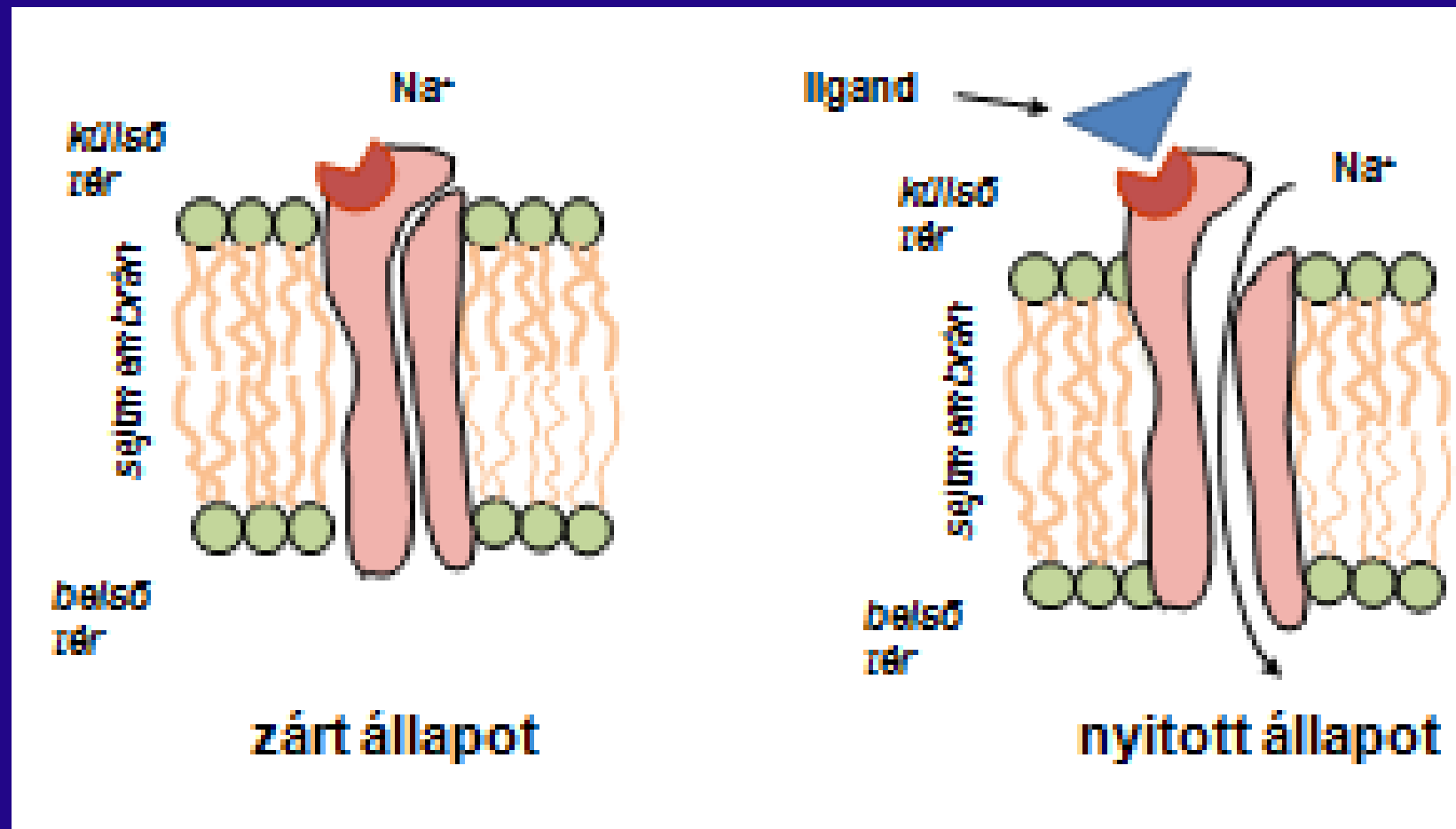
Receptorok



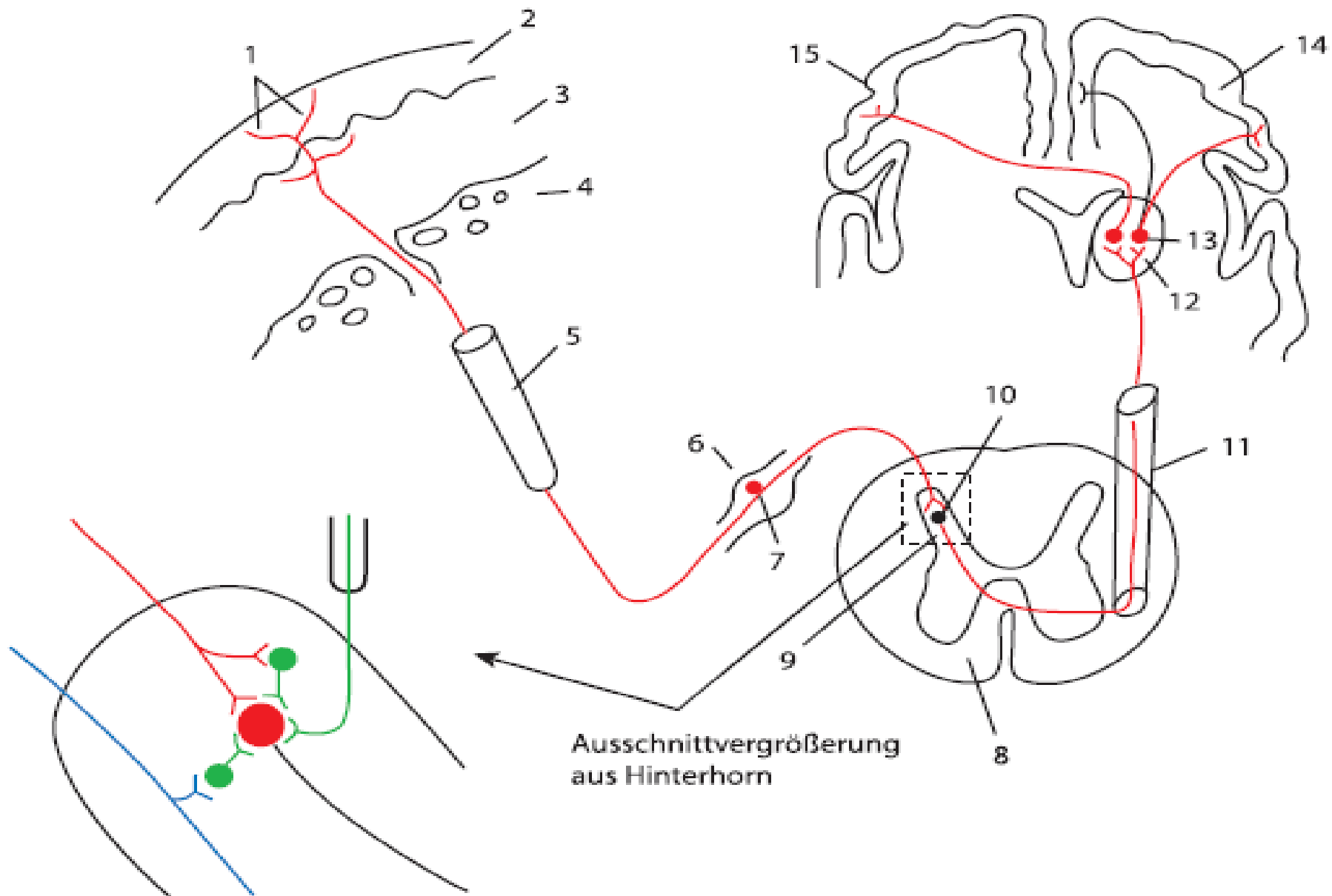
Ioncsatornák megnyitása - direkt,

- G protein közbeiktatásával

Az inger helyén az ideg depolarizálódik, majd az ingerület akciós potenciálként fut végig



Anatómiai és kórtani ismeretek



Indiai kender
Cannabis indica



Hatásai:

Termékek:

Fő hatóanyaga:

szorongás oldása

boldogság érzés

marihuána, hasis

delta-9-tetra

hidró-kannabiol

Receptor: CB1 az idegsejteken, CB2 az immunsejteken

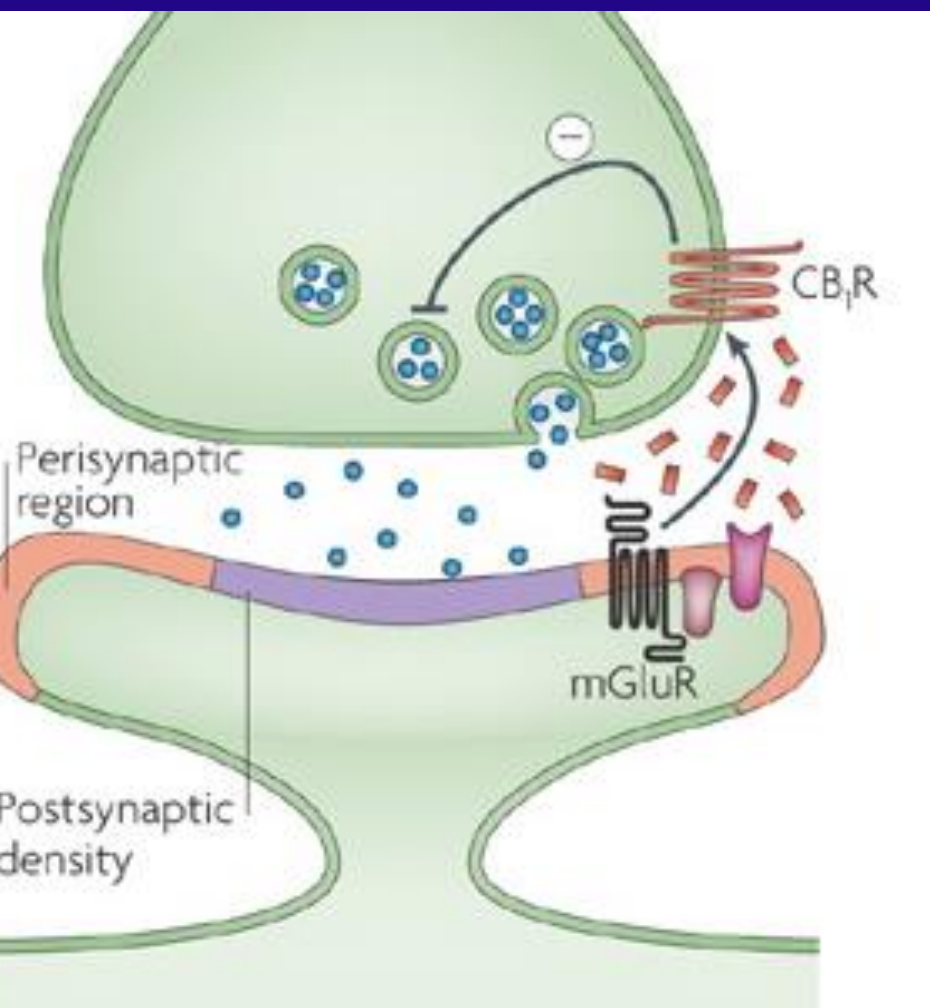
Természetes ligand: anandamid

Freund Tamás, Katona István:

? a CB1-receptor pontos elhelyezkedése és

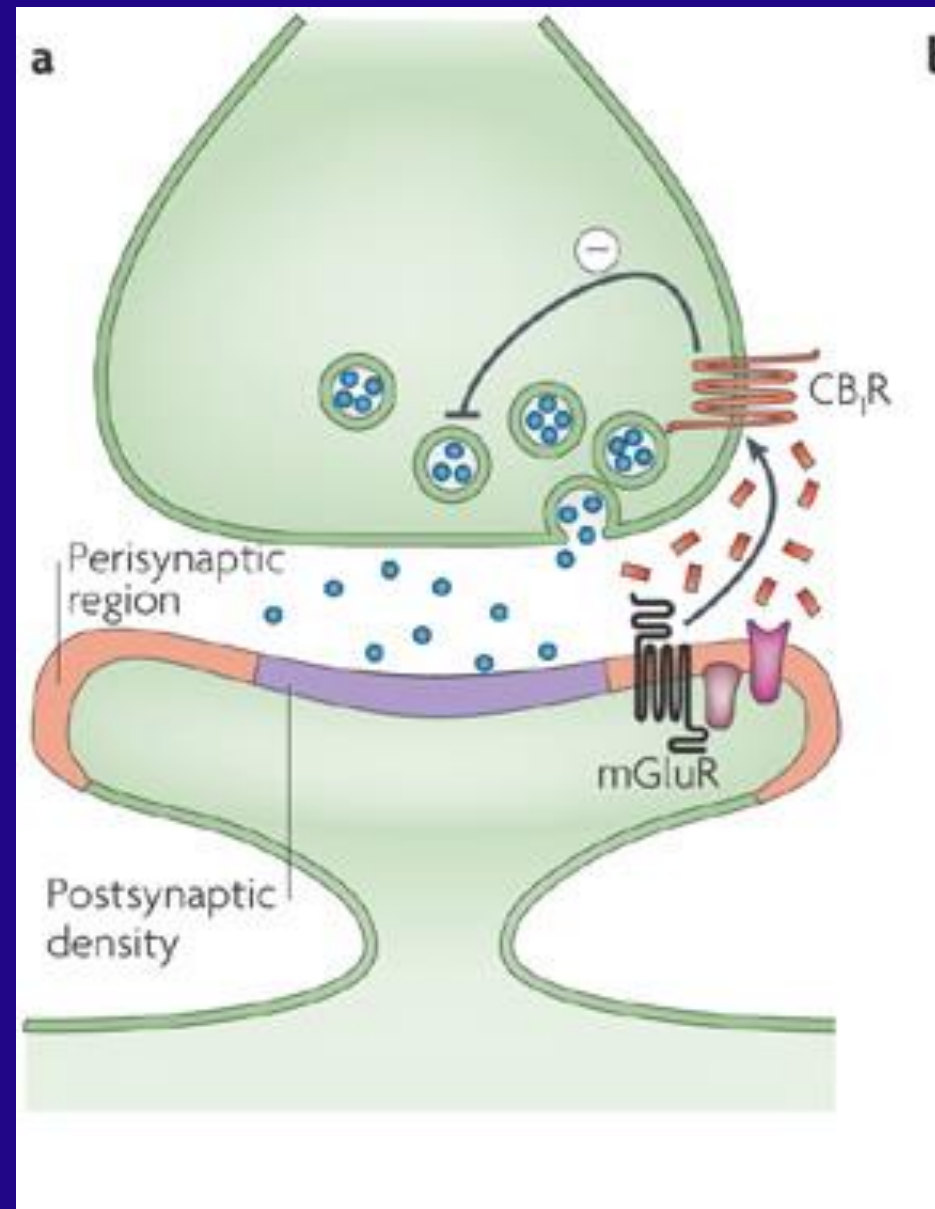
? az idegrendszerben ellátott feladata

Kannabinoid rendszer



A központi idegrendszeri serkentő szinapszisokban a legfontosabb ingerület átvivő anyag a **glutamát** (GLU), amely a fogadó idegsejtek több receptorát is aktiválja a szinapszisok közepén lévő posztszinaptikus megvastagodásban (PSD).

Kannabinoid rendszer



Amikor a küldő idegsejt aktivitása fokozódik, a glutamát koncentrációja megnő, így az nagyobb valószínűséggel diffundál ki a szinaptikus rés szélére, ahol a glutamátreceptor (főleg mGluR5) várja; ez reakciósorozatot indít be, amelynek egyik végterméke a **diacilglicerol (DAG)**, a **2-AG** előanyaga. Az mGluR5 összekapcsolódik a 2-AG-t szintetizáló DGL-a enzimmal.

A kannabinoid rendszer, mint fék vagy „biztosíték” részben összehangolja az idegsejtek működését, ezen felül képes megvédeni az agyat az idegsejtek tömeges pusztulásától (pl. epilepsziás roham esetén)

„CB1 agonists effectively suppress histamine-induced pruritus, suggesting the involvement of CB1 signaling in the initiation of itch. Furthermore, under inflammatory conditions cannabinoids also activate the TRPV1 pathway and thereby switch their neuronal effect from inhibition to excitation and sensitization”



Éretlen mák
ópium
morfin
morfinszármazékok

szorongás oldása
jó közérzet, eufória
fájdalom csillapítás

Mind az opioid receptorok, mind a kannabinoid receptorok egymással összehangoltan működnek és rendszert alkotnak.

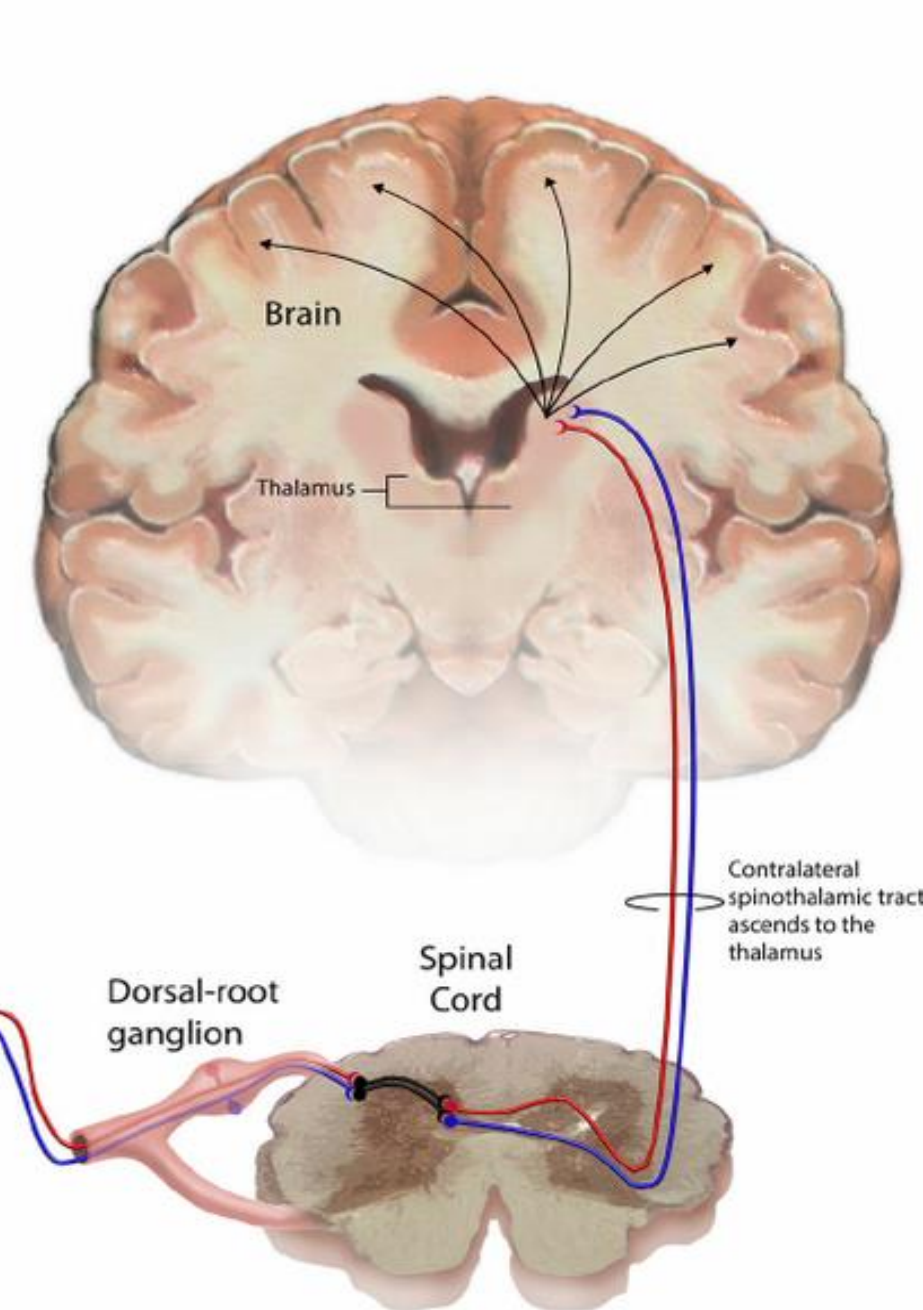
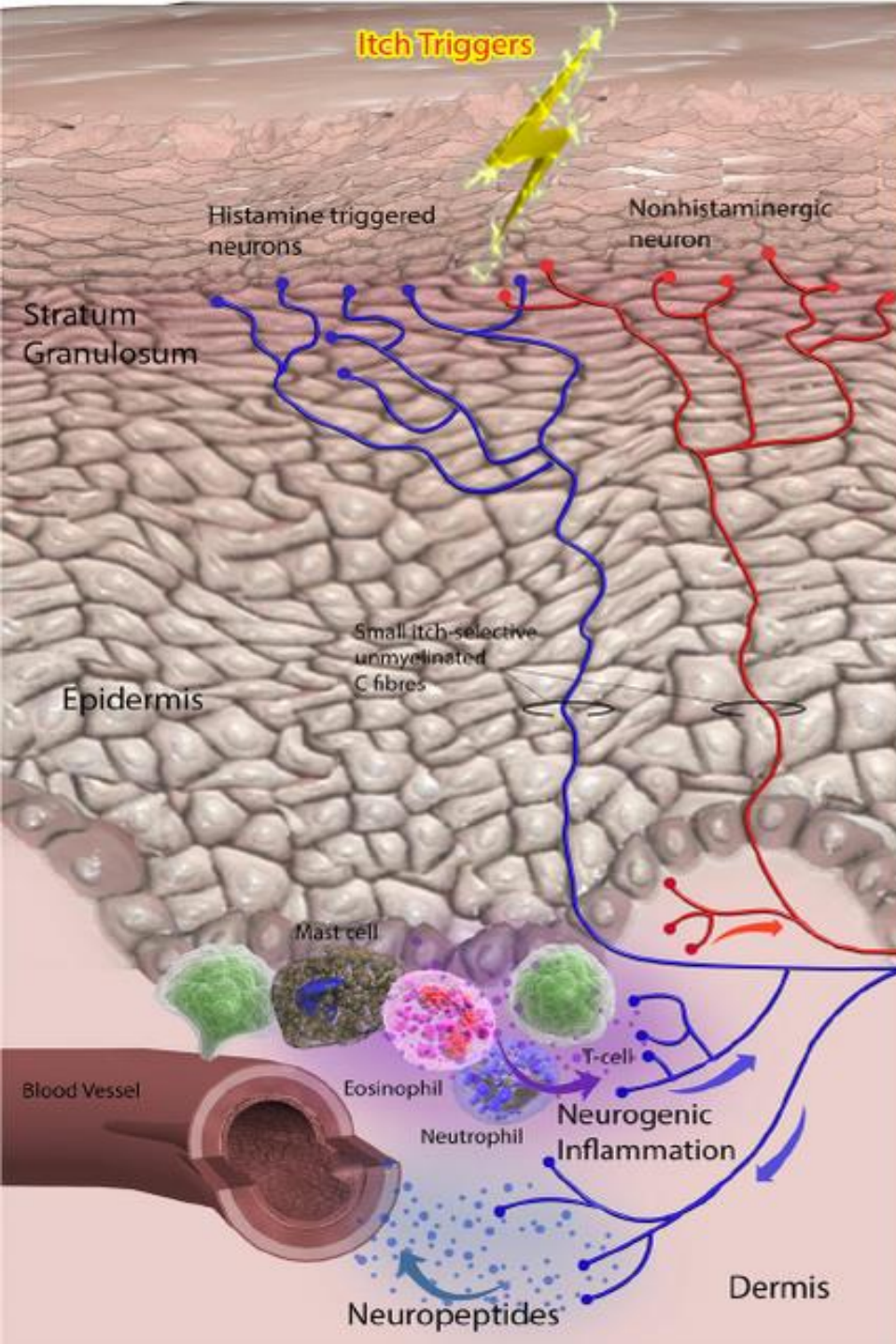
Az opioid rendszer és a kannabinoid rendszer egymással is összehangoltan működnek.

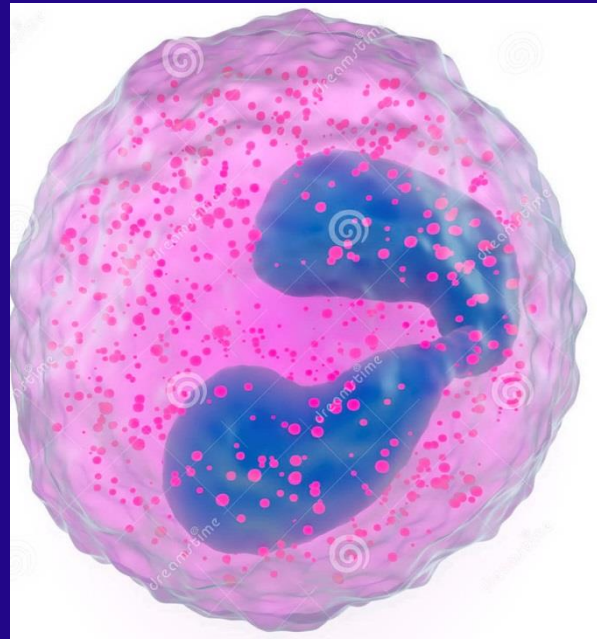
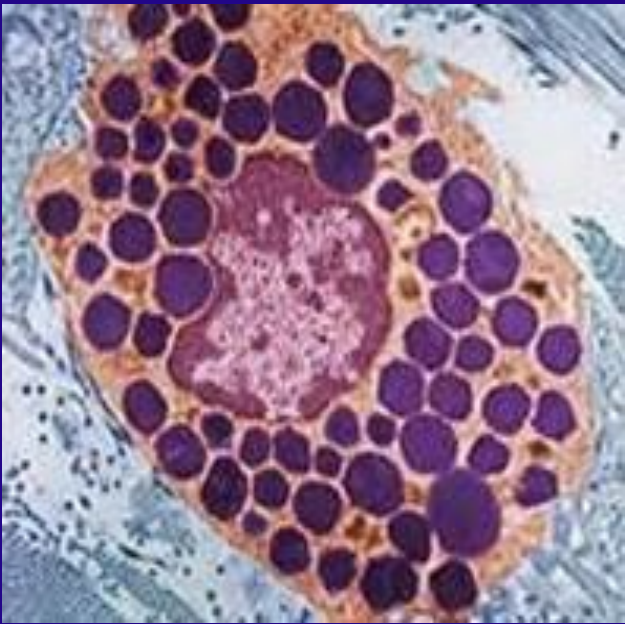
Team munka:

Bőrgyógyász ne írjon fel pszichiatricai szereket!!!



Pruritus sine materia





hízósejt

eozinofil granulocita



Brain derived neurotrophic factor
Nerve growth factor
Interleukin 31