

Es juckt, wenn man sieht, wie sich ein Artgenosse kratzt

Soziale Ansteckung bei Mäusen

M. Spitzer, Ulm

Vor wenigen Wochen wurde in dieser Stelle bereits über soziale Ansteckung beim Menschen berichtet (10). Leider war mir da eine gerade publizierte Arbeit aus dem Fachblatt *Science* noch unbekannt, in der es auch um soziale Ansteckung ging – allerdings bei Mäusen. Dies hat den Vorteil, dass man die Phänomene viel genauer untersuchen kann – eben tierexperimentell – und ihnen damit in einer Weise auf den Grund gehen kann, wie dies Studien am Menschen nicht erlauben. Zugleich werden gerade dadurch aber auch ganz neue Fragen aufgeworfen, auf die man durch Studien am Menschen gar nicht käme.

Das untersuchte Phänomen kennt jeder: Man sieht, wie sich jemand kratzt, und schon juckt es einen selber und man kratzt sich auch. Wie nun ein US-amerikanisch-chinesisches Team von Wissenschaftlern herausfand, geht es Mäusen auch so (13). Stellt man zwei Glaskäfige mit zwei Mäusen nebeneinander, von denen die eine an einem chronischen Juckreiz leidet, so fängt die andere Maus nach kurzer Zeit der Beobachtung ihres sich kratzenden Nachbarn auch an, sich zu kratzen. Das liegt nicht etwa daran, dass eine sich nicht kratzende Maus langweiliger ist und niemand hinschaut: In einem Kontrollexperiment war die Anzahl der Blicke der Beobachtermaus auf eine sich kratzende Maus von der Anzahl beobachtender Blicke auf eine sich nicht kratzende Maus nur geringfügig geringer (nicht signifikant). Man betrachtet also seinen Zimmernachbarn durch die Glaswand so oder so, man kratzt sich aber nur, wenn der sich auch kratzt (► Abb. 1).

Man (bzw. Maus) braucht jedoch gar keinen wirklichen Nachbarn, zwei Videos tun es auch – von einer sich kratzenden und einer sich nicht kratzenden Maus (► Abb. 2) – und haben praktisch den gleichen unterschiedlichen Effekt auf das Kratzverhalten der Beobachter-Maus.

Man (bzw. Maus) braucht keinen wirklichen Nachbarn – Videos tun es auch.

Mit dieser experimentellen Anordnung wurde dann den Mechanismen nachgegangen, die das Verhalten hervorbringen. So fand man eine Stunde nachdem Mäuse eine sich kratzende Maus (auf Video) gesehen und sich dann auch selbst gekratzt hatten in verschiedenen Bereichen von deren Gehirnen das Protein *c-fos*. Dies ist der am besten untersuchte Transkriptionsfaktor im Nervensystem, dessen Aktivierung beim Ablesen von Genen eine wichtige Rolle spielt. Mehr *c-fos* in bestimmten Zellen oder Gehirnbereichen zeigt an, dass es dort zu vermehrter Aktivität kam (► Abb. 3).

Bei den aktivierten Bereichen handelte es sich um den Nucleus suprachiasmaticus (der als Sitz der inneren Uhr gilt), den Nucleus accumbens, die Amygdala und die Basalganglien (N. caudatus und Putamen). In funktionellen bildgebenden Studien zum Juckreiz beim Menschen wurde vor allem das ventrale und dorsale Striatum gefunden (14) – was nicht weiter verwundert, geht es doch um Valenzierung und Salienz auf der Input-Seite (sowie den belohnenden Effekt des Kratzens) und um den Drang zum Kratzen (also um motorische Routinen) auf der Outputseite (5).¹ Die Amygdala wurde in wenigen Studien gefunden, ihre Aktivierung war dabei inkonsistent (vermehrt in einer und vermindert in zwei Studien). Den N. suprachiasmaticus konnte ich in diesen Studien nicht finden. Vielleicht war er hierfür aber erstens

¹ In der hier erwähnten funktionellen Bildgebungsstudie zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Pruritus konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung vom dorsalen Striatum (insbesondere Putamen) mit der Stärke des Drangs zum Kratzen einhergeht (5).

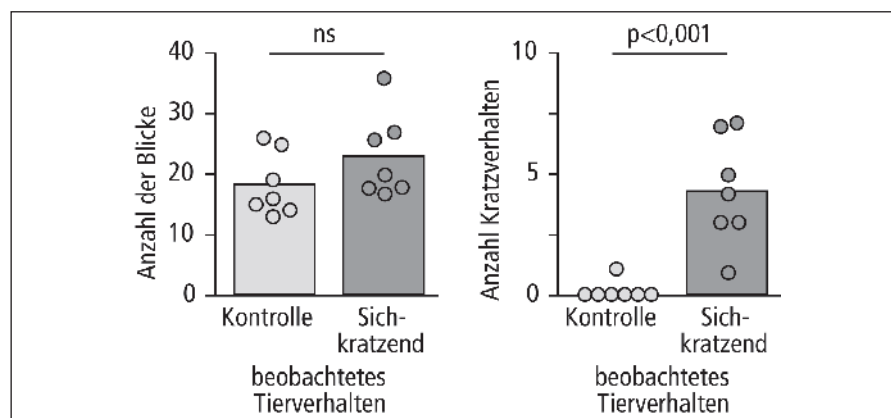


Abb. 1 Anzahl der Zuwendungen des Blicks zu einer sich nicht kratzenden Maus (Kontrolle) bzw. einer sich kratzenden Maus (links) sowie Anzahl der tatsächlichen Kratzbewegungen (Rohdaten als Punkte, Mittelwerte als Balken dargestellt). Der Unterschied des Kratzverhaltens ist mit $p < 0,001$ hoch signifikant, dass Blickverhalten war dagegen nicht signifikant unterschiedlich (nach 13, S. 1072, Figure 1B,C).

Nervenheilkunde 2017; 36: 467–470

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer, Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leimgrubenweg 12, 89075 Ulm

© Schattauer 2017

Nervenheilkunde 6/2017

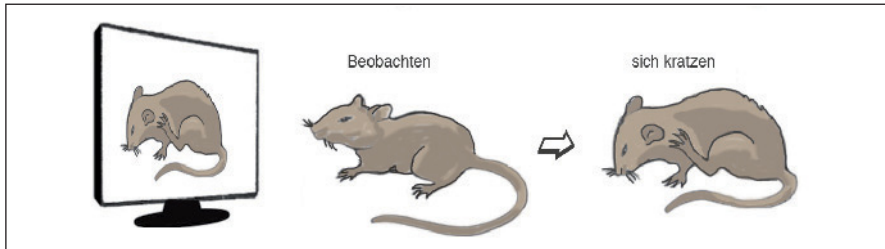


Abb. 2 Versuchsaufbau beim zweiten und den folgenden Experimenten zum sozial kontagiösen Sich-Kratzen: Die Maus sieht ein Video von einer anderen, dem Versuchstier unbekanntem Maus, die entweder nur herumläuft oder sich kratzt, weil sie an starkem Juckreiz leidet. Diese beiden Videoaufnahmen können mithin immer verwendet werden. Registriert werden die Anzahl der Blicke des Versuchstiers auf das Tier im Video und die Anzahl der Episoden des Sich-Kratzens (nach 13, S. 1072, Figure 1E).

zu klein, und zweitens hat wahrscheinlich niemand nach ihm gesucht, weil man ihn nicht mit Juckreiz in Verbindung gebracht hatte.

Die Autoren fokussierten ihre weiteren Untersuchungen vielleicht gerade deswegen auf den Nucleus suprachiasmaticus. Dieser erhält bekanntermaßen direkten Input von den Augen, wenn man auch annimmt, dass es sich hierbei lediglich um die Information der Helligkeit der Umgebung handelt. Hierfür gibt es in der Retina einen eigenen vierten Lichtrezeptor, der auf blaues Licht reagiert und der inneren Uhr (also dem N. suprachiasmaticus) meldet, dass bzw. wenn Tag ist (9). Dass der N. suprachiasmaticus komplexen visuellen Input erhält (vom Verarbeiten gar nicht zu reden), wurde bislang nicht angenommen.

Weiterhin war zumindest mir nicht bekannt, dass es dort Nervenzellen gibt, die

ein Peptid als Neurotransmitter verwenden, das nach Aktivierung des N. vagus für die Freisetzung von Gastrin durch die G-Zellen des Magens und damit für die Bildung von Magensäure und die Kontraktion von glatter Muskulatur in Magen und Gallenblase zuständig ist. Es sorgt damit für eine rasche Magenentleerung und fördert – wie auch das Cholecystokinin – das Auftreten eines Sättigungsgefühls.

Dieses aus 27 Aminosäuren bestehende Polypeptid – genannt *Gastrin Releasing Peptide* (GRP) – hat es wie das Cholecystokinin auch von einem die Verdauung regelnden Botenstoff bis ins Gehirn gebracht, wo beide Stoffe die Funktion eines Neurotransmitters erhalten haben.² Das klingt zunächst sehr ungewöhnlich, ist aber lediglich eines von vielen Beispielen dafür, dass die Evolution oft auf bereits Vorhandenes zurückgreift, um neue Funktionen zu im-

plementieren: aus Flossen wurden so Arme, aus Armen wurden Flügel und aus beidem wurden dann wieder Flossen (etwa beim Pinguin oder Delphin). Verglichen damit ist das Auftauchen von Substanzen, die zunächst die Verdauung regelten, im Gehirn, um dort ganz andere Funktionen zu übernehmen, nichts wirklich Besonderes!

Peptide als Neurotransmitter sind ein Beispiel, wie die Evolution auf Vorhandenes zurückgreift, um neue Funktionen zu implementieren.

Interessant ist in unserem Zusammenhang allerdings, dass GRP und dessen Rezeptoren bereits im Jahr 2007 mit der Transmission von Juckreiz ursächlich in Verbindung gebracht worden waren. In einem im Fachblatt *Nature* publizierten Artikel wurde an Mäusen gezeigt, dass GRP in manchen Neuronen des Spinalganglion und dessen Rezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks (lamina I) zu finden sind. Das Fehlen von GRP-Rezeptoren in entsprechenden Mausmutanten bewirkt bei erhaltenen Tast- und Schmerzempfindungen den selektiven Ausfall von (Kratz-)Reaktionen auf Juckreiz erzeugende Stimuli. In solchen Tiermodellen des Juckreizes bewirkt die Blockade von GRP-Rezeptoren durch entsprechende Antagonisten eine deutlich Reduktion von Kratzverhalten (als Indikator für geringeren Juckreiz). Dachte man vor dieser Entdeckung, dass Juckreiz letztlich eine Art Miniatur-Schmerzreiz sei, so ist seit dieser Arbeit klar, dass es sich um eine eigene Qualität mit einem eigenen Mechanismus handelt. Möglicherweise werden daraus einmal neue Therapieverfahren zur Behandlung des Pruritus entwickelt (14, 15). Bislang jedoch scheinen GRP-Antagonisten den Weg in die Klinik nicht gefunden zu haben, wie eine Suche in *PubMed* ergab.

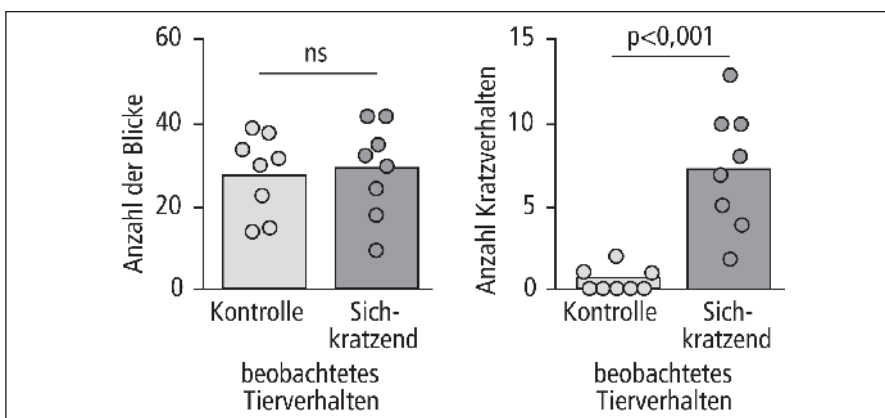


Abb. 3 Anzahl der Zuwendungen des Blicks zu einer sich nicht kratzenden Maus (Kontrolle) bzw. einer sich kratzenden Maus (links) sowie Anzahl der tatsächlichen Kratzbewegungen (Rohdaten als Punkte, Mittelwerte als Balken dargestellt). Der Unterschied des Kratzverhaltens ist mit $p < 0,001$ hoch signifikant, dass Blickverhalten war dagegen nicht signifikant unterschiedlich (nach 13, S. 1072, Figure 1F,G).

² Wie eng Darm und Denken zusammenhängen, wird ja nicht zuletzt auch an der Aminosäure Glutamat deutlich, die den wichtigsten erregenden Neurotransmitter darstellt. Für sie haben wir nicht nur im Gehirn, sondern auch auf der Zunge Rezeptoren, denen im Gehirn stark ähneln, jedoch ca. Tausendfach unsensibler sind, wenn sie uns den Geschmack „umami“ signalisieren (7).

Eine weitere im Fachblatt *Science* zwei Jahre später publizierte Arbeit aus der gleichen Gruppe konnte zudem nachweisen, dass es bei Ablation der GRP-Rezeptoren tragenden Neuronen des Rückenmarks zu einer deutlichen Verminderung des Kratzverhaltens auf verschiedenste (Histamin- oder nicht Histamin-vermittelte) Juckreize kommt (12).

Für die GRP-erge Neurotransmission gibt es am nachgeschalteten Neuron eigene GRP-Rezeptoren. Sowohl GRP als auch GRP-Rezeptoren wurden daher von dem Wissenschaftlerteam weiter im N. suprachiasmaticus unter die Lupe genommen. Man folgte damit also letztlich einem Bauchgefühl, motiviert durch die folgenden beiden Tatsachen:

- Der N. suprachiasmaticus ist aktiv beim sozial kontagiösen Kratzen und
- beinhaltet Neuronen mit einem Neurotransmitter, die auch für die sensorische Transmission von Juckreiz zuständig sind.

Damit war das Rätsel aber im Grunde erst so richtig klar: Was hat das sich Kratzen beim Anblick von sich kratzenden Artgenossen mit der Transmission der sensorischen Qualität des Juckens zu tun? Um das Jucken geht es hier doch gar nicht! Man sieht ja nur, dass sich ein anderer kratzt! Und wohin projizieren die Neuronen, auf denen die GRP-Rezeptoren sitzen? Mit welchem Transmitter? – Gelöst war noch nichts.³

Man ging daher zunächst der Frage nach, ob das sozial-kontagiöse Kratzen (für das man ja mit dem Videobetrachten ein wunderbares Tiermodell hatte) bei Mäusen, denen entweder GRP oder die Rezeptoren dafür fehlen, beeinträchtigt ist.⁴ Beides war tatsächlich der Fall. Das Blickverhalten der Tiere war durch das experimentelle Ausschalten der GRP-Transmission nicht beeinträchtigt, das Kratzverhalten war dagegen deutlich vermindert. Interes-

santerweise entschloss man sich nun noch zu einer neuen Kontrolle: Man injizierte den Tieren Histamin in die Haut, was bekannterweise starken Juckreiz auslöst. Dies war bei den beiden Mutanten (ohne GRP bzw. ohne GRP-Rezeptoren) der Fall.

Dieser Befund widerspricht der Idee, dass GRP-erge Neurotransmission spezifisch für Juckreiz zuständig ist, denn deren Blockierung hätte auch das Histamin-verursachte Jucken dämpfen sollen. Dies kommentieren die Autoren mit dem Hinweis, dass die GRP-erge Neurotransmission spezifisch für nicht Histamin-verursachten Juckreiz sei, was den publizierten Erkenntnissen (12) widerspricht.⁵

GRP-ergen Neuronen im Nucleus suprachiasmaticus haben eine Schlüsselstellung bei der Rezeption, Integration und Transmission visueller Juckreize.

Um nachzuweisen, dass GRP-erge Neurotransmission notwendig für sozial kontagiöses Sich-Kratzen ist, wurde eine Mausmutante erzeugt, bei der die Neuronen mit GRP inaktiviert werden konnten. Dies führte zu geringerem sozial vermitteltem Kratzen trotz normal gebliebenem Blickverhalten. Die selektive Ablation von Neuronen mit GRP-Rezeptoren durch ein spezifisches in den N. suprachiasmaticus eingebrachtes Toxin, das man schon im Rückenmark eingesetzt hatte, führt zu einem praktisch vollkommen ausgelöschtem Kratzverhalten, wiederum trotz erhalten gebliebener Blickzuwendung zu beiden Tiervideos, von dem sich kratzenden und dem nur umherlaufenden Tier. Wurde diesen Tieren Histamin unter die Haut gespritzt, kratzen sie sich jedoch heftig.

Daraus lässt sich folgern, dass die Neuronen im N. suprachiasmaticus nicht das Verhalten kodieren, sondern eher den visuellen Input bei der kontagiösen Reaktion auf das Betrachten von sich kratzenden Tieren. Um dies direkt nachzuweisen, wurden Neuronen im N. suprachiasmaticus direkt mittels Microinjection von GRP (0.04 nmol pro 200 nl) stimuliert (bzw. zur Kontrolle mittels Kochsalzlösung), wobei sich eine deutliche Kratzreaktion zeigte, die für eine Stunde anhielt. Auch konnten nach dieser Stimulation mehr *c-fos* exprimierende Neuronen nachgewiesen werden. Bei Mausmutanten ohne den GRP-Rezeptor bzw. mit ablatierten GRP-Rezeptor-tragenden Neuronen hatte injiziertes GRP dagegen keinen Effekt.

Die Autoren schließen aus alledem, dass die GRP-ergen Neuronen im Nucleus suprachiasmaticus eine Schlüsselstellung bei der Rezeption, Integration und Transmission visueller Juckreize ausführen⁶ – wie auch immer sie das tun, möchte man ergänzen. Interessant ist auf jeden Fall Folgendes: Derselbe relativ exotische Neurotransmitter (GRP) ist in zwei völlig unterschiedliche sensorische Signalwege – soziales Sehen (visueller Kanal) und somatosensorisches Jucken (taktiler Kanal) – involviert, sofern es um ein und dieselbe Reaktion geht: Das Sich-Kratzen auf einen Juckreiz hin. Dies ist in mehrfacher Hinsicht beachtlich. Zum einen wird klar, dass soziale Kontagiosität ohne soziales Lernen (die im Experiment eingesetzten Tiere hatten zuvor noch nie ein anderes Tier, das sich kratzt gesehen) und ohne Empathie (die es bei Mäusen auch gibt, die aber nur für gute Bekannte) besteht.

Empathie – bei Mäusen? Ja, nicht beim Juckreiz, aber bei Schmerzen.

Empathie – bei Mäusen? Ja, nicht beim Juckreiz, aber bei Schmerzen, einer dem Juckreiz sehr ähnlichen Empfindung. Bereits vor gut 10 Jahren berichtete eine Arbeitsgruppe der McGill University in

3 Nach einer im Fachblatt *Pain* erschienen Studie einer Arbeitsgruppe aus Uppsala, Schweden, vom Mai 2017 handelt es sich bei diesen Rückenmarks-Neuronen um exzitatorische Interneuronen, denn sie haben keine Projektionen nach außerhalb des Rückenmarks und verwenden den (exzitatorischen) Transmitter Glutamat (1).

4 Solche Mäuse sind nicht nur lebensfähig, sondern zeigen auch kaum irgendwelche Beeinträchtigungen, woraus man schließen kann, dass GRP-Transmission nicht lebensnotwendig ist. Physiologische Effekte gibt es jedoch, denn sowohl im Hippocampus als auch in der Amygdala und im ACC wurden hemmende Interneuronen mit GRP-Rezeptoren identifiziert (2).

5 „We selectively ablated lamina I neurons expressing GRPR in the spinal cord of mice. These mice showed profound scratching deficits in response to all of the itching (pruritogenic) stimuli tested, irrespective of their histamine-dependence“ (11, S. 1531).

6 „Using cell type-specific inhibition and activation, we discovered that SCN GRP/GRPR neurons are key conduits for receiving, integrating, and transmitting visually induced itch information“ (13, S. 1075).

Montreal, Kanada, im Fachblatt *Science*, dass das Schmerzerleben von Mäusen durch die Anwesenheit anderer Mäuse, die ebenfalls Schmerzen empfinden, verstärkt wird. Wenn es sich bei den anderen Mäusen um fremde Tiere handelte, war dieser Effekt nicht vorhanden. Nahmen die Tiere hingegen Schmerzverhalten bei ihren „Zimmernachbarn“ („*cage mates*“), also bei ihnen bereits gut bekannten Tieren wahr, änderte dies ihre eigene Reaktion auf Schmerzreize im Sinne einer Verstärkung (3). Die bei den Experimenten zum sozialen Juckreiz verwendeten Tiere (im ersten Experiment) bzw. die in den Videos gezeigten Tiere waren den Versuchstieren jedoch vollkommen fremd.

Das bei oberflächlicher Betrachtung gleiche Phänomen – soziale Ansteckung – entpuppt sich damit als sehr verschieden, selbst dann, wenn es um Juckreiz und Schmerzen geht, die bis vor wenigen Jahren als nahezu identisch (und nur der Intensität nach verschieden) betrachtet wurden. Dies dürfte nach den neurobiologischen Erkenntnissen zur Fortleitung und Verarbeitung von Schmerz- und Juckreizen nicht der Fall sein. Die Verschiedenheit der Neurobiologie wiederum stößt das Nachdenken auch über die Psychologie an.

So scheint die Ansteckung beim sozialen Juckreiz nach den hier vorgestellten

neuen Befunden fest verdrahtet, also biologisch verankert. Lernprozesse scheinen hierbei keine Rolle spielten – von sozialem Lernen gar nicht zu reden! Die soziale Modulation von Schmerzerleben hingegen ist beim Menschen von der Beziehung zu ihnen abhängig (die Wahrnehmung des von Schmerzen bei Freund oder Feind ist anders) und diese kann durch entsprechende Erfahrungen sogar recht kurzfristig geändert (also gelernt) werden (6, 8) Auch bei Mäusen erwies sich die Wahrnehmung von Schmerzen beim Artgenossen als abhängig von dessen sozialem Status. Damit ist die Schmerzwahrnehmung in soziale Prozesse und Lernprozesse völlig anders eingebunden als der Juckreiz. Warum? – Das große Rätseln hat gerade erst begonnen!

Literatur

1. Aresh B, Freitag FB, Perry S, Blümel E, Lau J, Franck MCM, Lagerström MC. Spinal cord interneurons expressing the gastrin-releasing peptide receptor convey itch through VGLUT2-mediated signaling. *Pain* 2017; 158: 945–961.
2. Jeffrey J, Kim S, Chen Z-F. Itch signaling in the nervous system. *Physiology (Bethesda)* 2011; 26: 286–292.
3. Langford DJ, Crager SE, Shehzad Z, Smith SB, Sotocinal SG, Levenstadt JS, Chanda ML, Levitin DJ, Mogil JS. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 2006; 312: 1967–1970.
4. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 443–454.
5. Napadow V, Li A, Loggia ML, Kim J, Schalock PC, Lerner E, Tran TN, Ring J, Rosen BR, Kaptchuk TJ, Pfab F. The brain circuitry mediating antipruritic effects of acupuncture. *Cereb Cortex* 2014; 24: 873–882.
6. Singer T, Seymour B, O’Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 2006; 439: 466–469.
7. Spitzer M. Descartes, Glutamat und der fünfte Geschmack. *Nervenheilkunde* 2000; 19: 163–164.
8. Spitzer M. Zur Neurobiologie der Schadenfreude. Fairness und warum Polizisten gebraucht werden. *Nervenheilkunde* 2006; 25: 223–228.
9. Spitzer M. Schlaflos mit Blaulicht. *Nervenheilkunde* 2015; 34: 560–562.
10. Spitzer M. Soziale Ansteckung. *Nervenheilkunde* 2017; 36: 309–314.
11. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature* 2007; 448: 700–703.
12. Sun Y-G, Zhao Z-Q, Meng X-L, Yin J, Liu X-L, Chen Z-F. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009; 325: 1531–1534.
13. Yu Y-Q, Barry DM, Hao Y, Liu X-T, Chen Z-F. Molecular and neural basis of contagion itch behavior in mice. *Science* 2017; 355: 1072–1076.
14. Lee JS, Han JS, Lee K, Bang J, Lee H. The peripheral and central mechanisms underlying itch. *BMB Reports* 2016; 49: 474–487.
15. Sanders KM, Nattkemper LA and Yosipovitch G. Advances in understanding itching and scratching: a new era of targeted treatments [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 5 (F1000 Faculty-Rev): 2042 (doi:10.12688/f1000research.8659.1) 2016.

Anzeige

