

Die neurogene Entzündung.

II. Pathophysiologie und klinische Implikationen

M. K. Herbert¹
P. Holzer²

Neurogenic Inflammation. II. Pathophysiology and Clinical Implications

Zusammenfassung

Neurogene Entzündungen werden hervorgerufen durch Aktivierung unmyelinisierter sensorischer Nervenfasern und nachfolgender Freisetzung von Neuropeptiden, z. B. Substanz P und Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) aus den peripheren Nervenendigungen. Die lokale Entzündungsreaktion am Ort der Reizung besteht aus einer Hyperämie und einem Ödem, die unter Umständen mit Schmerzen einhergehen. Die Entzündungszeichen und die Hyperalgesie bei chronischen Schmerzsyndromen, z. B. der Migräne, Arthritiden und dem Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom entsprechen den Charakteristika der neurogenen Entzündung. Aufgrund überzeugender Hinweise aus Tierversuchen, die überwiegend an Nagern durchgeführt wurden, wird auch beim Menschen angenommen, dass die neurogene Entzündung an vielen Erkrankungen der Atemwege, des Magendarmtraktes, des Urogenitaltraktes und der Haut beteiligt sind. In Anbetracht der eher enttäuschenden Ergebnisse neuer klinischer Studien zur Behandlung neurogener Entzündungen mit selektiven Substanz P- (NK₁)-Antagonisten werden in dieser Übersicht die Hypothesen einer Beteiligung neurogener Entzündungen an Erkrankungen beim Menschen kritisch hinterfragt. Außer dem inflammatorischen Charakter hat die neurogene Entzündung in ganz anderer Weise physiologisch eine besondere Bedeutung. Sie hat eine protektive und nozifensive, aber auch trophische Funktion und trägt mit zur Gewebeintegrität und -homöostase bei.

Schlüsselwörter

Neurogene Entzündung · Pathophysiologie · Migräne · Arthritis

Abstract

Neurogenic inflammation is elicited by activation of unmyelinated sensory neurons through noxious stimuli and subsequent release of neuropeptides such as substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP) from peripheral nerve endings. The nerve-mediated inflammatory responses in the tissue consist of hyperaemia and oedema which under some circumstances may be accompanied by pain. Neurogenic inflammation has been implicated in the pathophysiology of various human diseases with uncertain etiology. Signs of inflammation and hyperalgesia associated with chronic pain syndromes such as migraine, arthritis and complex regional pain syndrome resemble the characteristics of neurogenic inflammation. By extrapolation of convincing evidence obtained in rodent models, neurogenic inflammation is assumed to contribute to diseases of the respiratory system, gastrointestinal tract, urogenital tract, and skin in humans. Since, however, highly selective substance P receptor antagonists, found to be effective against inflammation in rodents, failed to inhibit inflammatory processes in clinical trials, the hypothesis of an involvement of neurogenic inflammation in human diseases is discussed critically in this review. Beyond its primarily inflammatory character neurogenic inflammation can be regarded as a mechanism that activates protective responses, thus bringing about a first line of defence to maintain the integrity of the tissue and to contribute to tissue repair.

Keywords

Neurogenic inflammation · Pathophysiology · Migraine · Human diseases

Institutsangaben

¹ Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg

² Institut für Exp. und Klin. Pharmakologie der Universität Graz, Österreich

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Michael K. Herbert · Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg · Josef-Schneider-Straße 2 · 97080 Würzburg · E-Mail: mherbert@anaesthesie.uni-wuerzburg.de

Bibliografie

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002; 37: 386–394

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0939-2661

Einleitung

Aus peripheren Nervenendigungen werden durch eine Vielzahl verschiedenartiger Noxen Neuropeptide, z.B. Substanz P, CGRP, freigesetzt, die zusammen mit sekundären Mediatoren am Ort der Freisetzung eine neurogene Entzündung induzieren [1–4]. Diese neurogene Entzündung zeigt die Kardinalsymptome Rubor, Tumor, Calor und ist nach verschiedenen Hypothesen an einer Reihe von Krankheitssymptomen und -syndromen beteiligt. Die neurogene Entzündung zeigt physiologisch und pharmakologisch einige Besonderheiten [2,4]. Zum einen setzt sie eine intakte Innervation des jeweiligen Gewebes mit nozizeptiven afferenten Nervenfasern voraus, zum anderen ist sie durch die gängigen anti-inflammatorischen Pharmaka nicht oder nur unzuverlässig zu beeinflussen [5]. Eine Substanz, die bei akutem Gebrauch neurogene Entzündungen hervorruft, bei chronischer Anwendung diese aber durch verschiedene Mechanismen verhindert, ist Capsaicin [6]. In den letzten Jahren war das Hauptaugenmerk auf diese Substanz sowie die Aufklärung von deren Wirkmechanismus und die Isolation des endogenen Capsaicin VR1-Rezeptors gerichtet. Ziel ist, neue Derivate, Agonisten und Antagonisten dieser Substanz zu entwickeln, die keine oder nur eine geringe exzitatorische, dafür aber eine ausgeprägte desensibilisierende Wirkung haben und als neue Pharmaka für die Therapie entsprechender Erkrankungen geeignet wären [7]. Dieser zweite Teil der Übersicht über die neurogene Entzündung beschreibt die Erkrankungen, an deren Pathomechanismus nach heutigem Kenntnisstand neurogene Entzündungen oder die entsprechenden Mediatoren beteiligt sind.

Beteiligung neurogener Entzündungen am Pathomechanismus von Schmerzsyndromen

Chronische Schmerzsyndrome am Bewegungsapparat – Arthritiden und Periarthritiden

Chronische Schmerzsyndrome am Bewegungsapparat des Menschen können, bei meist schubweisem Verlauf der Symptomatik, mit lokalen Entzündungszeichen, Überwärmung und Schwellung (Ödem), einhergehen. Für die Ursache und den Pathomechanismus dieser Entzündungsreaktionen, die nicht nur das Gelenk betreffen, sondern häufig periartikulär an den mechanisch beanspruchten Ansatzstellen von Gelenkkapsel, Bändern und Sehnen (= Enthesen [8]) lokalisiert sind, gibt es keine zufriedenstellende Erklärung. Zu diesen chronischen Schmerzsyndromen, die entsprechend ihrer Symptomatik und Lokalisation am Achsenskelett unter dem Begriff Enthesiopathien [8–10] zusammengefasst werden, gehören Periarthritiden (z.B. Periarthropathia humeroscapularis), die Sakroiliitis, Epicondylitiden (z.B. Epicondylitis humeri radialis), Tendosynovitiden, Tendopathien/Insertionstendopathien (z.B. Peritendinitis calcarea) und Spondylarthropathien.

Ein Merkmal dieser Schmerzsyndrome ist, dass die symptomatische Therapie mit Analgetika und Antiphlogistika (nichtsteroidale Antirheumatika, Glukokortikoide) oft wenig erfolgreich verläuft. Während sich die analgetische und antiphlogistische Wirkung dieser Substanzen klinisch entweder nicht bemerkbar macht oder sie nach initialer Wirkung an Wirksamkeit verlieren oder sich diese gar in das Gegenteil einer Symptomverstärkung umkehren kann, treten Nebenwirkungen im Gastrointestinal-

trakt mit unverminderter Häufig- und Heftigkeit auf. Demzufolge scheinen bei diesen entzündlichen Schmerzsyndromen andere Mediatoren maßgeblich an der Entstehung der Entzündungszeichen und u.U. auch des Schmerzes beteiligt zu sein, als die, deren Synthese und Wirkung durch die eingesetzten Analgetika und Antiphlogistika gehemmt werden.

Denkbar wäre, dass neurogene Entzündungen am Pathomechanismus dieser Schmerzsyndrome beteiligt sind. Tierexperimentelle Untersuchungen an der Ratte und immunohistochemische Analysen am *M. extensor carpi radialis brevis* bei Patienten mit Tennisellenbogen bestätigen eine möglicherweise wichtige Rolle von Substanz P und CGRP bei diesem Schmerzsyndrom [11,12]. Obwohl es tierexperimentelle Hinweise für diese Hypothese gibt (s.u.), steht der Beweis am Menschen letztendlich noch aus. Dieser Beweis kann nach heutigen Kenntnissen nur dann geführt werden, wenn es gelingt, die neurogene Komponente dieser Entzündungen spezifisch zu hemmen, dadurch die Entzündungssymptomatik oder -intensität zu vermindern, vorausgesetzt diese pharmakologische Intervention ist am Menschen problemlos einsetzbar. Erste Hinweise kommen aus experimentellen Untersuchungen an gesunden Probanden, bei denen eine durch Capsaicin induzierte neurogene Entzündung durch Prostaglandinsynthesehemmer und Glukokortikoide nicht wesentlich gehemmt wurden [13–15].

Im Tierversuch ist es möglich, durch antidrome Stimulation Substanz P aus afferenten Nervenendigungen in die Synovialflüssigkeit freizusetzen und neurogene Entzündungen an Gelenken zu erzeugen [2,16]. Beim Menschen kann man dieses Experiment nicht durchführen, aber es konnten in der Synovialflüssigkeit arthritischer Gelenke Substanz P, CGRP und Histamin nachgewiesen werden [17–23].

Werden die nozizeptiven Afferenzen bei der Ratte durch neonatale Capsaicinbehandlung zerstört, sind experimentell induzierte Arthritiden weniger stark ausgeprägt als bei Kontrolltieren [24–26]. Aus ihren Experimenten an Ratten haben bereits vor Jahren Levine et al. den Schluss gezogen, dass peptidhaltige Afferenzen wesentlich zur Pathogenese von Arthritiden beitragen [27]. Sie fanden schwerere Arthritiden an dicht mit Substanz P-haltigen Afferenzen innervierten, distalen Gelenken, wohingegen weniger dicht innervierte, proximale Gelenke, Arthritiden geringeren Ausmaßes entwickelten [27,28]. Sie konnten ferner zeigen, dass eine intraartikuläre Infusion von Substanz P die Intensität der Arthritis wesentlich verstärkt, andererseits Substanz-P-Antagonisten den Schweregrad einer durch Freundschem Adjuvans hervorgerufene Arthritis deutlich mindern [27]. Die von der gleichen Arbeitsgruppe ebenfalls mehrfach postulierte Hypothese einer proinflammatorischen Funktion efferenter sympathischer Nervenfasern sowie deren Beteiligung an der Nozizeption [26,28,29], ist nachwievor umstritten, da sie von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden konnte [30–32]. Es scheint aber so zu sein, dass die über sympathische Fasern mediierte Entzündung und die neurogene, von afferenten Nervenendigungen ausgehende Entzündung interagieren und den Entzündungsprozess sowie die Sensitivierung nozizeptiver Afferenzen verstärken. Die Hypothese der proinflammatorischen Wirkung adrenerger Nervenfasern von Levine basiert auf der Beobachtung, dass nach pharmakologischer Sympathektomie durch Guanethidin und Entleerung der Katecholaminspeicher

durch Reserpin, der Schweregrad von Arthritiden deutlich reduziert ist [29], andererseits in spontan hypertensiven Ratten (mit einem erhöhten Sympathikotonus) stärkere Arthritiden als in den normotensiven Kontrolltieren auftreten [27].

Aus Afferenzen freigesetzte Neuropeptide induzieren Entzündungen, aber andererseits haben auch Entzündungen einen Einfluss auf den Peptidgehalt afferenter Nervenfasern. So enthält der eine chronisch entzündete Pfote versorgende N. ischiadicus 60–75% mehr Substanz P und CGRP als der Nerv der gesunden, kontralateralen Seite [33]. Ähnliche Anstiege von Substanz P und CGRP wurden auch im Hinterhorn des Rückenmarks, im Spinalganglion und N. ischiadicus bei polyarthritischen Ratten gefunden [34,35]. Dies bedeutet, dass Entzündungen eine vermehrte Synthese von proinflammatorisch wirksamen Neuropeptiden im Spinalganglion induzieren und diese ihrerseits, nach Freisetzung aus den peripheren Nervenendigungen, die Entzündung unterhalten und verstärken können.

Hyperämie und Ödem sind neben dem Schmerz Kardinalsymptome des Komplexen Regionalen Schmerzsyndroms (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS), was zur Hypothese führte, dass bei diesem Schmerzsyndrom neurogene Entzündungen eine grundlegende Rolle spielen. Die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht geklärt. Das multilokuläre Auftreten des Schmerzsyndroms in unterschiedlichen Körperregionen bei den betroffenen Patienten könnte auf einer aberranten Regulation durch das Zentralnervensystem beruhen [36].

Eine immer wieder gestellte Frage ist, ob Neuropeptide und/oder die neurogene Entzündung Schmerzen erzeugen oder zur Nozizeption beitragen. Beim Menschen erzeugen weder intradermal injiziertes CGRP [37], noch Substanz P [38] stärkere Schmerzen, als die Injektion von physiologischer Kochsalzlösung. Substanz P erzeugt auch am Blasengrund artifizieller Hautblasen keine Schmerzen [39], sensibilisiert jedoch die Nozizeptoren der Rattenhaut auf die algetische Wirkung anderer Mediatoren [40]. Eine Sensibilisierung gegenüber noxischen Reizen durch Substanz P ist auch bei Gelenkafferenzen zu beobachten. Substanz P verstärkt die Entladungen von nozizeptiven Afferenzen bei noxischen Gelenkbewegungen bzw. sensibilisierte sog. schlafende Nozizeptoren, so dass sie erstmals bei noxischen Bewegungen aktiviert wurden [41].

Beim Menschen kommt es im Rahmen experimentell ausgelöster, neurogener Entzündungen zu einer Hyperalgesie und Hyperästhesie im und um das Reizareal, sowohl nach chemischer, thermischer, als auch mechanischer Reizung [15, 42–44]. Hierbei beruht das Phänomen der primären, an der Reizstelle vorhandenen Hyperalgesie auf peripheren Sensibilisierungsprozessen und die sekundäre, in der Umgebung lokalisierte Hyperalgesie auf zentralen Mechanismen [43, 45–50]. Im Tierversuch zeigte sich, dass einzelne Gelenkafferenzen nach Induktion einer neurogenen Entzündung Spontanaktivität entwickelten oder bereits vorhandene Spontanaktivität zunahm [15]. Ebenso entwickelte sich nach antidromer Reizung des N. suralis Spontanaktivität und eine Sensibilisierung gegenüber Hitzereizen. Derartige Änderungen waren aber in Untersuchungen an anderen Tierspezies nicht zu beobachten [51, 52].

Neurogene Entzündung und der Pathomechanismus der Migräne

Seit den Untersuchungen von Wolff vor mehr als 50 Jahren ist bekannt, dass dilatierte intrakranielle Gefäße migräneartigen Kopfschmerz verursachen und Vasokonstriktoren Schmerz lindern bringen [53]. Die Hypothese, dass neurogene Entzündungen zum Pathomechanismus der Migräne und anderer vaskulärer Kopfschmerz beitragen, galt über viele Jahre als akzeptiert (Übersicht s. [54, 55]), neueste Untersuchungen lassen aber erhebliche Zweifel aufkommen [56, 57]. Experimentell lässt sich eine neurogene Entzündung an den Gefäßen der Dura mater durch chemische und elektrische Reizung von Trigeminusästen hervorrufen [58, 59]. In den Ganglien der Neurone, die die duralen Gefäße und Meningen versorgen, konnten Substanz P, CGRP und Neurokinin A, zum Teil kolokalisiert, nachgewiesen werden [60, 61]. Die elektrische Reizung und/oder Applikation der Neuropeptide führte zur Vasodilatation und Extravasation an den entsprechenden Gefäßabschnitten [58, 59]. NK₁-Antagonisten verhinderten die Plasmaproteinextravasation [62–64] und die Vasodilatation war durch CGRP-Antagonisten aufzuheben [59]. Die Freisetzung von Neuropeptiden und deren Nachweis im Blut [65, 66] erfolgt nicht nur unter experimentellen Bedingungen im Tierversuch, sondern auch bei Patienten waren während der Migräneattacken erhöhte Blutspiegel von CGRP nachweisbar [66]. Entscheidende Impulse für die Therapie der Migräne beim Menschen kamen mit der Beobachtung, dass 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Sumatriptan,) ebenso wie Dihydroergotamin präjunctional die Freisetzung von CGRP [65, 66] und die Ausbildung der neurogenen Entzündung (Vasodilatation und Extravasation) an der Dura mater hemmen [67]. Die Weiterentwicklung der Sumatriptananaloge CP-122,288 und CP-122,638 führte zu einer 1800- und 30 000-fach stärkeren Hemmung der Plasmaproteinextravasation [68], aber einer geringeren Vasokonstriktion im Karotis- und Koronararterienstromgebiet [69]. Einen anderen innovativen Ansatz zur Hemmung neurogener Entzündung zeigen Cutrer und Moskowitz [70] über die Blockade GABA_A-mediierter Mechanismen mittels Valproinsäure und dem Neurosteroid Allopregnanolon bzw. Brändli und Mitarbeiter [71] über die Hemmung von Endothelinrezeptoren mit entsprechenden Antagonisten.

Bei der Migräne stellt sich wie bei vielen anderen Syndromen die Frage, welcher Trigger und Mechanismus beim Patienten die neurogene Entzündung auslöst. Hier gibt es seit einigen Jahren eine interessante Theorie, die an dieser Stelle kurz erwähnt wird, obgleich in jüngster Zeit auch an dieser Theorie Zweifel angemeldet werden [72]. Vielen Patienten mit einer klassischen Migräne geht dem Kopfschmerz etwa 30–45 min eine Aura voraus, die häufig aus Skotomen besteht, die sich über das Gesichtsfeld ausbreiten und von somatosensorischen Symptomen begleitet sind [73]. Während dieser Aura breitet sich über dem Kortex eine Zone transientser Oligaemie aus [73, 74]. Ein 1944 am Kaninchenkortex beschriebenes neuronales Phänomen, das sog. cortical spreading depression ist eine sich langsam ausbreitende Depolarisationswelle mit transientser Oligaemie, der eine langdauernde Depression neuronaler Aktivität folgt [75]. Da das spreading depression in der Phänomenologie und im zeitlichen Verlauf Parallelen zur Migräneaura aufweist, wurde angenommen, dass spreading depression die Migräneattacke (mit)auslöst [73, 76], indem es primär afferente sensorische Nervenendigungen

gen der Meningen depolarisiert und somit eine perivaskuläre Freisetzung von Substanz P und CGRP induziert [77]. Die sich entwickelnde neurogene Entzündung aktiviert das nozizeptive System und generiert den Migräneschmerz [77].

Zweifel an der Hypothese der Beteiligung neurogener Entzündung am Pathomechanismus des Migräneschmerzes beim Menschen kommen aus klinischen Studien. So wurden zwei Studien mit CP122,288 wegen Ineffizienz vorzeitig abgebrochen [78], NK₁-Antagonisten erwiesen sich ebenfalls als unwirksam (Übersicht s. [79]).

Interaktionen im Respirationstrakt

Die Untersuchungen von Szolcsanyi und Barthó [80,81] sowie von Lundberg und Saria [82,83] in den frühen achtziger Jahren legten den Grundstein für das Verständnis der efferenten Funktion afferenter Innervation in den Atemwegen und die Hypothese der Beteiligung neurogener Entzündungen an Erkrankungen des Respirationstrakts. Diese Untersuchungen zeigten, dass aus capsaicinsensitiven, primär afferenten Neuronen in den Atemwegen Mediatoren freigesetzt werden, die Effekte, die der neurogene Entzündung entsprechen, hervorrufen. In verschiedenen Tiermodellen für Asthma und bronchiale Hyperreagibilität ermöglichten selektive NK₁-Antagonisten das Verständnis der Mechanismen der bronchopulmonalen Hypersensitivität und -reagibilität. So wird eine Plasmaproteinextravasation sowohl durch inhalierten Zigarettenrauch, als auch durch hypertone Kochsalzlösung, Bradykinin, Leukotriene D₄ sowie Inhalation kalter Luft, Ozon oder von Formaldehyd ausgelöst [84–87]. Alle diese Reaktionen waren durch NK₁-Antagonisten blockierbar, was hohe Erwartungen an klinische Studien mit diesen Substanzen weckte. Eine gesteigerte Bronchokonstriktion, pathognomonisches Merkmal des Asthma bronchiale, war nach vorausgegangener Sensibilisierung durch Provokation mit Toluendiisocyanate auslösbar. Diese Reaktion war ebenfalls durch Vorbehandlung mit NK₁-Antagonisten zu kupieren [88]. Die Bedeutung der neurogenen Entzündung bei Erkrankungen der Luftwege, z. B. schwerem Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis, ist unzuverlässig [89], doch nur ein Mechanismus im komplexen Pathomechanismus dieser Erkrankungen, der zur (verstärkten) Bronchokonstriktion führt [90,91]. Die Misserfolge der bisherigen klinischen Studien mit selektiven NK₁-Antagonisten bei diesen Krankheitsbildern sind zwar enttäuschend, bestätigen aber die Multikausalität dieser Syndrome und dass viele Mediatoren und Transmitter beteiligt sind, die zudem über mehr als nur einen Rezeptor wirken (Übersicht s. [92]). Mit dem oral wirksamen Tachykininantagonisten ZD6021, der auf NK₁-, NK₂- und NK₃-Rezeptoren wirkt, hofft man eine klinisch wirksame Substanz zur Behandlung des Asthmas zu haben [93]. Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigen, dass möglicherweise der NK₂-Rezeptorstimulation bei Atemwegserkrankungen eine größere Bedeutung zukommen könnte, als der NK₁-Rezeptorstimulation [94].

In den oberen Luftwegen rufen Irritantien, wie Capsaicin oder Toluendiisocyanate ebenfalls Plasmaproteinextravasation, Histaminfreisetzung und vermehrten Blutfluss hervor, die nach funktioneller Deafferentierung durch Capsaicinvorbehandlung oder nach NK₁-Antagonisten ausbleiben [87,95–98]. Erste Untersu-

chungen am Menschen zeigen erhöhte Substanz P-Spiegel im Nasensekret nach Serotonin- oder Allergenprovokation sowie Rhinitis, Kongestion und Brennen nach Capsaicinprovokation [87,99–102]. Diese Befunde und die vermehrte Nasensekretion durch Tachykinine sowie die dichte Innervation der Nasenmukosa mit Neuropeptid-haltigen Nervenfasern [103] führten zur Hypothese, dass an der Pathogenese der Rhinitis neurogene Komponenten beteiligt sind [104,105], Übersicht bei [106]. Auch hier wurden große Erwartungen in die klinische Prüfung von NK₁-Antagonisten gesetzt.

Interaktionen im Gastrointestinaltrakt

Tachykinine und Neurokininrezeptoren haben im gesamten Gastrointestinaltrakt eine weite Verbreitung. Die Bedeutung Substanz P-haltiger Nerven wurde meist aus Untersuchungen zum Pathomechanismus entzündlicher und infektiologischer Darmerkrankungen hergeleitet. So konnte in Kolonbiopsien von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen eine Hochregulierung von Substanz P (NK₁)-Rezeptoren, nicht jedoch von NK₂-Rezeptoren gefunden werden [107]. Bei mit *Trichinella* infizierten Ratten war der Substanz P-Gehalt in der Darmwand deutlich erhöht, nach Capsaicinvorbehandlung der Tiere führte die Infektion zu keinem Anstieg von Substanz P [108]. Mit dem Substanz P-Antagonisten CP-96,345 ließen sich die durch *Clostridium difficile*-Toxin A, aber nicht die durch Cholera toxin bedingten Entzündungsreaktionen verhindern [109]. Neueste Untersuchungen bestätigen eine direkte Interaktion von *Clostridium difficile*-Toxin A mit dem Capsaicin VR1-Rezeptor, indem dieser durch das Toxin erregt wird, es nachfolgend zur Substanz P-Freisetzung und zur Entzündung im Intestinaltrakt kommt [110].

Die Hypersekretion und Entzündung im Kolon durch Interleukin-1 β , Antigenprovokation, rektale Distension oder Rizinusöl waren durch NK₁-Rezeptoren vermittelt [87,111]. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass eine Kolitis bei der Ratte erfolgreich mit dem nichtpeptidischen NK₁-Rezeptorenantagonisten CP-96345 behandelt werden konnte [112]. In einer anderen Untersuchung war eine durch Capsaicin induzierte neurogene Extravasation nur im Bereich des Dünndarms, nicht aber am Magen und Kolon nachweisbar [113].

Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge und neue Therapieoptionen erhofft man sich vom jetzt gelungenen Nachweis des Capsaicin VR1-Rezeptors im entzündeten menschlichen Darm [114]. Im Kolon von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen ist deutlich mehr VR1-Immunreaktivität nachweisbar als bei gesunden Kontrollpersonen. Große Hoffnungen hinsichtlich der Therapie intestinaler Schmerzen und der Dysmotilität bei entzündlichen Darmerkrankungen ruhen auf Substanzen, die an den VR1-Rezeptor binden und diesen inaktivieren. Andererseits sind aber auch Substanzen von Interesse, die bereits eine Stufe vorher die endogenen inflammatorischen Mediatoren antagonisieren, bevor diese den VR1-Rezeptor aktivieren können.

Ein anderer Weg den neurogenen Anteil einer Kolitis zu behandeln, wäre den Abbau von Substanz P durch ein Enzym zu beschleunigen. An Knock-out-Mäusen gelang mit dem rekombinanten Zelloberflächenenzym Neutral endopeptidase (NEP, EC

3.4.24.11) der Abbau von Substanz P und eine Reduzierung der Entzündungszeichen und -intensität am Kolon [115].

Eine Beteiligung der neurogener Entzündung an der Cholezystitis ist aufgrund immunhistochemischer Untersuchungen und *in vivo*-Stimulationsversuchen naheliegend. Ein wesentlicher Anteil sensorischer Neurone in der Gallenblasenwand enthalten Substanz P und andere Neuropeptide [116–118]. Capsaicininstillation führte zur Wassersekretion aus der Gallenblasenmukosa und Freisetzung von Myeloperoxidase, Interleukin-1 und Prostaglandin E₂, Effekte die durch Lidocain blockbar waren [119,120].

Interaktionen im Urogenitaltrakt

Im gesamten Urogenitaltrakt, vom Nierenbecken, über den Ureter, die Blase und die Urethra werden aus den peripheren Nervenendigungen capsaicinsensitiver Neurone Tachykinine als Antwort auf entzündliche und irritierende Reize freigesetzt, nicht jedoch auf physiologische Reize, wie Persistenz des Ureters oder durch Miktion (Übersichten bei [87,121]). Tachykinine induzieren im Urogenitaltrakt nicht nur eine neurogene Entzündung, sondern sind auch an der Regulation physiologischer Funktionsabläufe beteiligt. So modulieren sie via peripherer Nervenfasern, aber auch über die spinale und supraspinale Ebene des Zentralnervensystems den Miktionsreflex [120]. Die Harnblase erwies sich als hervorragendes Modell zum Studium der efferenten und afferenten Wirkung von Neurokininen bzw. selektiven peptidischen und nichtpeptidischen NK₁-Antagonisten (Übersicht siehe [123]). Die Proteinextravasation in der Blase, hervorgerufen durch Capsaicin, Xylene, Cyclophosphamid oder Ovalbumin ist entweder vollständig oder zumindest partiell über NK₁-Rezeptoren vermittelt. Je nach Stimulus kann die Extravasation durch Nichtpeptid-Substanz P-Antagonisten (CP-96,345, SR 140333) und/oder durch Kombination mit dem Bradykinin antagonistischen HOE-140 aufgehoben werden [87,124]. Auch die durch die mechanische Irritation eines Blasenkatheters oder durch intravesikale Instillation hypertoner Lösungen hervorgerufene Plasmaproteinextravasation wird durch Reizung capsaicinsensitiver Afferenzen ausgelöst [87]. Obwohl der Beweis am Menschen auch hier noch aussteht, wird vermutet, dass Tachykinine über NK₁- und/oder NK₂-Rezeptoren am Pathomechanismus entzündlicher Blasenkrankungen und Inkontinenzsyndromen beteiligt sind. Die intravesikale Instillation von Capsaicin und dadurch erzielte Desensibilisierung sensorischer Afferenzen bringt eine Symptomlinderung bei Patienten mit hyperaktiver Blasen dysfunktion [125,126]. Bei der interstitiellen Zystitis beim Menschen wird neuerdings ebenfalls davon ausgegangen, dass eine neurogene Entzündung und Mastzellen Mitursachen sind [127,128]. In einer neuen Übersicht wird auch bei chronischen Schmerzen unbekannter Ätiologie des Urogenitaltrakts oder unteren Abdomens eine Beteiligung der neurogenen Entzündung diskutiert [129].

Neurogene Entzündung und Erkrankungen der Haut

Da neurogene Entzündungen bzw. die neurogene Vasodilatation experimentell beim Menschen an der Haut hervorgerufen werden kann, liegt der Schluss nahe, dass die neurogene Entzündung auch am Pathomechanismus von Hauterkrankungen beteiligt

sein könnte [130]. Hier beobachtet man häufig ein lokales Erythem, ein Ödem und die sensorischen Empfindungen Jucken und/oder Schmerzen [131]. Derartige Erkrankungen sind die Psoriasis, atopische Dermatitis, Urtikaria pigmentosa [132], Übersicht s. [133]. Der Nachweis von vermehrten Neuropeptidgehalt, z. B. CGRP, in dünnen Nervenfasern der erkrankten Haut bestärkt die Vermutung, dass die neurogene Entzündung ein Faktor im Pathomechanismus derartiger Erkrankungen ist [134,135].

Mitogene und trophische Funktion der neurogenen Entzündung

Die Gewebemöostase ist das Ergebnis komplexer physiologischer Prozesse, die in der Gesamtheit der Regelmechanismen nur unvollständig verstanden sind. In den vergangenen 10 Jahren ist der Aspekt, dass die neurogene Entzündungen und die beteiligten Neuropeptide eine besondere Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Gewebemöostase (Übersicht bei [136]) haben, immer mehr in das Bewusstsein gerückt. So treten nach chronischer Capsaicin-Vorbehandlung und chemischer C-Faser-Deafferentierung bei Ratten trophische Störungen der Haut und des Fells und bei Mäusen Läsionen an der Kornea auf. Bei derart vorbehandelten Tieren ist ferner eine deutlich verminderte Erfolgsquote bei der Trans- und Replantation von Hautlappen zu beobachten [137]. Eine bei älteren Ratten beeinträchtigte Wundheilung lässt sich durch intradermale Injektion von Substanz P beschleunigen [138] und i.v.-appliziertes CGRP verbessert das Überleben von transient ischämischen Hautlappen [139].

Eine periphere Neuropathie dünner Nervenfasern geht nicht nur mit einer sensorischen Dysfunktion einher, sondern führt auch zu einer verminderten neurogenen Entzündung im Innervationsgebiet des bzw. der betroffenen Nerven [140]. Derartige Phänomene sind z. B. beim Insulin-abhängigen Diabetes mellitus von Bedeutung und wurden dort auch experimentell an Tieren und klinisch bei Diabetikern untersucht [141–143]. Hier kommt es zur Insulin-sensitiven Depletion der Neuropeptide Substanz P, CGRP, Somatostatin, und folglich zur Reduktion der neurogenen Entzündungsreaktion [144–146]. Da aber Somatostatin systemisch anti-inflammatorische Eigenschaft hat, sind bei einer (diabetischen) Neuropathie nicht nur die inflammatorische, sondern auch die anti-inflammatorische Reaktion beeinträchtigt [140]. Somit fügt sich ein neuer Mosaikstein der gestörten neurogenen Entzündung in das Bild der Pathophysiologie der gestörten Mikrozirkulation und Gewebetrophik bei (diabetischer) Neuropathie ein.

Neuropeptide agieren nicht nur als Vasodilatoren, sondern auch als Wachstumsfaktoren und sind in ihrer Potenz durchaus dem *Mitogen Basic Fibroblast Growth Factor* – bFGF vergleichbar [147]. So proliferieren Fibroblasten der menschlichen Haut *in vitro* dosisabhängig unter dem Einfluss steigender Substanz P-Konzentrationen. Aber nicht nur Bindegewebszellen, wie Fibroblasten, sondern auch glatte Muskelzellen und Synoviozyten replizieren und aktivieren ihre metabolischen Funktionen unter dem Einfluss von Substanz P. Desweiteren konnte eine proliferative Wirkung von Substanz P und CGRP auf Endothelzellen gezeigt werden.

Wie mehrfach beschrieben, werden neurogene Entzündungen resp. die neurogene Vasodilatation durch Reize noxischer Intensität ausgelöst, die das Gewebe traumatisieren und ggf. zerstören. Zur Wiederherstellung der Gewebeintegrität werden nach einem destruierenden Trauma komplexe Reparaturmechanismen in Gang gesetzt, u. a. die beschriebene Proliferation von Bindegewebs- und anderen Zellen. Der limitierende Faktor für diese Reparaturprozesse ist jedoch die suffiziente Nutrition des Gewebes über ein funktionsfähiges und ausreichend verzweigtes Blutgefäß- und Kapillarnetz. Eine Verbesserung bereits vorhandener Durchblutung bewirken Substanz P und CGRP, indem sie die Gefäße weitstellen. Außerdem begünstigen Substanz P und in noch viel stärkerem Maße [Sar⁵]-SP-sulfone, ein stabiler und selektiver NK₁-Agonist, *in vivo* die Neovaskularisation. Diese durch Substanz P angeregte Gefäßneubildung wird durch Interaktion mit dem Zytokin Interleukin-1 verstärkt [148], ein Prozess, der von der Aktivierung der NO-Synthetase in Gefäßendothelzellen und Bildung von NO und cGMP abhängt [149].

Literatur

- Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24: 739–768
- Holzer P. Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1992; 121: 49–146
- Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 5–11
- Herbert MK, Holzer P. Die neurogene Entzündung. I. Grundlegende Mechanismen, Physiologie und Pharmakologie. *Anaesth Intensivmed Notfallmed Schmerzther* (eingereicht),
- Donnerer J, Amann R. The inhibition of neurogenic inflammation. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 519–529
- Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 143–201
- Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target. *Pain* 1996; 68: 195–208
- Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. *Radiology* 1983; 146: 1–9
- Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 213–223
- Niepel GA, Sitaj S. Enthesopathy. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 857–872
- Ljung BO, Forsgren S, Friden J. Substance P and calcitonin gene-related peptide expression at the extensor carpi radialis brevis muscle origin: Implications for the etiology of tennis elbow. *J Orthop Res* 1999; 17: 554–559
- Haker E, Theodorsson E, Lundeberg T. An experimental model of tennis elbow in rats: A study of the contribution of the nervous system. *Inflammation* 1998; 22: 435–444
- Herbert MK, Tafler R, Schmidt RF, Weis KH. Cyclooxygenase inhibitors acetylsalicylic acid and indomethacin do not affect capsaicin-induced neurogenic inflammation in human skin. *Agents Actions* 1993; 38: C25–C27
- Tafler R, Herbert MK, Schmidt RF, Weis KH. Small reduction of capsaicin-induced neurogenic inflammation in human forearm skin by the glucocorticoid prednicarbate. *Agents Actions* 1993; 38: 31–34
- Herbert MK. Neurogene Entzündung an Haut und Gelenk. Klinische und tierexperimentelle Studien. Habilitationsschrift, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 1994
- Ferrell WR, Russell NJ. Extravasation in the knee induced by antidromic stimulation of articular C fibre afferents of the anaesthetized cat. *J Physiol Lond* 1986; 379: 407–416
- Malone DG, Irani AM, Schwartz LB, Barrett KE, Metcalfe DD. Mast cell numbers and histamine levels in synovial fluids from patients with diverse arthritides. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 956–963
- Marshall KW, Chiu B, Inman RD. Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 87–90
- Appelgren A, Appelgren B, Eriksson S, Kopp S, Lundeberg T, Nylander M, Theodorsson E. Neuropeptides in temporomandibular joints with rheumatoid arthritis: a clinical study. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 519–521
- Marabini S, Matucci Cerinic M, Geppetti P, Del Bianco E, Marchesoni A, Tosi S, Cagnoni M, Patsch G. Substance P and somatostatin levels in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and psoriatic arthritis synovial fluid. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 632: 435–436
- Joyce TJ, Yood RA, Carraway RE. Quantitation of substance-P and its metabolites in plasma and synovial fluid from patients with arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 632–637
- Anichini M, Cesaretti S, Lepori M, Maddali-Bongi S, Maresca M, Zoppi M. Substance P in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64: 18–21
- Arnalich F, de Miguel E, Perez Ayala C, Martinez M, Vazquez JJ, Gijon Banos J, Hernanz A. Neuropeptides and interleukin-6 in human joint inflammation relationship between intraarticular substance P and interleukin-6 concentrations. *Neurosci Lett* 1994; 170: 251–254
- Courtright LJ, Kuzell KC. Sparing effect of neurological deficit and trauma on the course of adjuvant arthritis in the rat. *Ann Rheum Dis* 1965; 24: 360–368
- Colpaert FC, Donnerer J, Lembeck F. Effects of capsaicin on inflammation and on the substance P content of nervous tissues in rats with adjuvant arthritis. *Life Sci* 1983; 32: 1827–1834
- Levine JD, Dardick SJ, Roizen MF, Helms C, Basbaum AI. Contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis. *J Neurosci* 1986; 6: 3423–3429
- Levine JD, Clark R, Devor M, Helms C, Moskowitz MA, Basbaum AI. Intra-neuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science* 1984; 226: 547–549
- Levine JD, Moskowitz MA, Basbaum AI. The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis. *J Immunol* 1985; 135: 843s–847s
- Basbaum AI, Levine JD. The contribution of the nervous system to inflammation and inflammatory disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 647–651
- Donnerer J, Amann R, Lembeck F. Neurogenic and non-neurogenic inflammation in the rat paw following chemical sympathectomy. *Neuroscience* 1991; 45: 761–765
- Koltzenburg M, Kress M, Reeh PW. The nociceptor sensitization by bradykinin does not depend on sympathetic neurons. *Neuroscience* 1992; 46: 465–473
- Cambridge H, Brain SD. The role of sympathetic nerves in bradykinin (BK) induced plasma extravasation in the rat knee joint. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72 (Suppl 2): 38–40
- Donnerer J, Schuligoi R, Stein C. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience* 1992; 49: 693–698
- Kuraishi Y, Nanayama T, Ohno H, Fujii N, Otaka A, Yajima H, Satoh M. Calcitonin gene-related peptide increases in the dorsal root ganglia of adjuvant arthritic rat. *Peptides* 1989; 10: 447–452
- Marlier L, Poulat P, Rajaofetra N, Privat A. Modifications of serotonin-, substance P- and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivities in the dorsal horn of the spinal cord of arthritic rats: a quantitative immunocytochemical study. *Exp Brain Res* 1991; 85: 482–490
- Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread of complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2000; 88: 259–266
- Pedersen-Bjergaard U, Nielsen LB, Jensen K, Edvinsson L, Jansen I, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide, neurokinin A and substance P: effects on nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle. *Peptides* 1991; 12: 333–337
- Wallengren J, Hakanson R. Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve-mediated responses. *Eur J Pharmacol* 1987; 143: 267–273
- Stewart JM, Getto CJ, Neldner K, Reeve EB, Kirvov WA, Zimmermann E. Substance P and analgesia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1976; 262: 784–785
- Kessler W, Kirchhoff C, Reeh PW, Handwerker HO. Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res* 1992; 91: 467–476
- Herbert MK, Schmidt RF. Sensitization of articular afferents to mechanical stimuli by substance P. *Inflamm Res* 2001; 50: 275–282

- 42 Culp WJ, Ochoa J, Cline M, Dotson R. Heat and mechanical hyperalgesia induced by capsaicin. Cross modality threshold modulation in human C nociceptors. *Brain* 1989; 112: 1317–1331
- 43 Cervero F, Gilbert R, Hammond RG, Tanner J. Development of secondary hyperalgesia following non-painful thermal stimulation of the skin: a psychophysical study in man. *Pain* 1993; 54: 181–189
- 44 Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker HO. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain* 1994; 117: 385–396
- 45 Coderre TJ, Melzack R. Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Res* 1987; 404: 95–106
- 46 Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH. Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *J Neurophysiol* 1991; 66: 212–227
- 47 LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991; 66: 190–211
- 48 LaMotte RH, Lundberg LE, Torebjörk HE. Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol Lond* 1992; 448: 749–764
- 49 Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991; 66: 228–246
- 50 Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol Lond* 1992; 448: 765–780
- 51 Reeh PW, Kocher L, Jung S. Does neurogenic inflammation alter the sensitivity of unmyelinated nociceptors in the rat?. *Brain Res* 1986; 384: 42–50
- 52 Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Antidromic nerve stimulation in monkey does not sensitize unmyelinated nociceptors to heat. *Brain Res* 1988; 441: 168–172
- 53 Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940; 41: 813–856
- 54 Moskowitz MA, Lee WS, Cutrer FM. Sensory neuropeptides in migraine. Geppetti P, Holzer P (eds). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, Boca Raton New York London Tokyo, 1996: 187–199
- 55 Buzzi MG, Bonamini M, Moskowitz MA. Neurogenic model of migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 277–280
- 56 May A, Shephard SL, Knorr M, Effert R, Wessing A, Hargreaves RJ, Goadsby PJ, Hiener HC. Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications for the pathophysiology of migraine. *Brain* 1998; 121: 1231–1237
- 57 May A, Goadsby PJ. Substance P receptor antagonists in the therapy of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 673–678
- 58 Escott KJ, Beattie DT, Connor HE, Brain SD. Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for the calcitonin gene-related peptide. *Brain Res* 1995; 669: 93–99
- 59 Messlinger K, Hanesch U, Kurosawa M, Pawlak M, Schmidt RF. Calcitonin gene related peptide released from dural nerve fibers mediates increase of meningeal blood flow in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 1020–1024
- 60 Feuerstein G, Wilette R, Aiyar N. Clinical perspectives of calcitonin gene related peptide pharmacology. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 1070–1074
- 61 O'Connor TP, van der Kooy D. Pattern of intracranial and extracranial projections of trigeminal ganglion cells. *J Neurosci* 1986; 6: 2200–2207
- 62 Phebus LA, Johnson KW, Stengel PW, Lobb KL, Nixon JA, Hipskind PA. The non-peptide receptor antagonist LY 303870 inhibits neurogenic dural inflammation in guinea pigs. *Life Sci* 1997; 60: 1553–1561
- 63 Shephard SL, Williamson DJ, Hill RG, Hargreaves RJ. The non-peptide neurokinin-1 receptor antagonist, RP 67580, blocks neurogenic plasma extravasation in the dura mater of rats. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 11–12
- 64 Lee WS, Moussaoui SM, Moskowitz MA. Oral or parenteral non-peptide NK₁ receptor antagonist RpR 100,893 blocks neurogenic plasma extravasation within guinea-pig dura mater and conjunctiva. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 920–924
- 65 Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath HIII, Moskowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology* 1991; 30: 1193–1200
- 66 Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekam R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation in humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1993; 23: 193–196
- 67 Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br J Pharmacol* 1990; 99: 202–206
- 68 Lee WS, Moskowitz MA. Conformationally restricted sumatriptan analogues, CP-122,288 and CP-122,638 exhibit enhanced potency against neurogenic inflammation in dura mater. *Brain Res* 1993; 626: 303–305
- 69 Gupta P, Brown D, Butler P, Ellis P, Grayson KL, Land GC, Macor JE, Robson SF, Wythes MJ, Shepperson NB. The in vivo pharmacological profile of a 5-HT₁ receptor agonist, CP-122,288, a selective inhibitor of neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2385–2390
- 70 Cutrer FM, Moskowitz MA. Wolff Award 1996. The actions of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. *Headache* 1996; 36: 579–585
- 71 Brändli P, Löffler BM, Breu V, Osterwalder R, Maire JP, Clozel M. Role of endothelin in mediating neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. *Pain* 1995; 64: 315–322
- 72 Ebersberger A, Schaible HG, Averbeck B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol* 2001; 49: 7–13
- 73 Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199–210
- 74 Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344–352
- 75 Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359–390
- 76 Gardner-Medwin AR. Possible roles of vertebrate neuroglia in potassium dynamics, spreading depression and migraine. *J Exp Biol* 1981; 95: 111–127
- 77 Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5: 159–177
- 78 Roon KI, Olesen J, Diener HC, Ellis P, Hettiarachchi J, Poole PH, Christiansen I, Kleinermans D, Kok JG, Ferrari MD. No acute antimigraine effect of CP-122,288, a highly potent inhibitor of neurogenic inflammation: Results of two randomized, double-blind, placebo controlled clinical trials. *Ann Neurol* 2000; 47: 238–241
- 79 Herbert MK, Holzer P. Warum versagen Substanz P (NK₁)-Rezeptoren in der Schmerztherapie? *Anaesthesist* 2002; 51: 308–319
- 80 Szolcsanyi J, Bartho L. Capsaicin-sensitive non-cholinergic excitatory innervation of the guinea-pig tracheobronchial smooth muscle. *Neurosci Lett* 1982; 34: 247–251
- 81 Szolcsanyi J. Tetrodotoxin-resistant noncholinergic neurogenic contraction evoked by capsaicinoids and piperine on the guinea-pig trachea. *Neurosci Lett* 1983; 42: 83–88
- 82 Lundberg JM, Saria A. Bronchial smooth muscle contraction induced by stimulation of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Acta Physiol Scand* 1982; 116: 473–476
- 83 Lundberg JM, Saria A. Capsaicin-induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical and chemical irritants. *Nature* 1983; 302: 251–253
- 84 Yamawaki I, Tamaoki J, Takeda Y, Nagai A. Inhaled cromoglycate reduces airway neurogenic inflammation via tachykinin antagonism. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 98: 265–272
- 85 Aizawa H, Koto H, Nakano H, Inoue H, Matsumoto K, Takata S, Shigyo M, Hara N. The effect of a specific tachykinin receptor antagonist FK-224 on ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation. *Respirology* 1997; 2: 261–265
- 86 Delay-Goyet P, Satoh H, Lundberg JM. Relative involvement of substance P and CGRP mechanisms in antidromic vasodilation in the rat skin. *Acta Physiol Scand* 1992; 146: 537–538
- 87 Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK₁ receptor. Part II: distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides* 1998; 32: 1–49
- 88 Scheerens H, Buckley TL, Muis T, van Loveren H, Nijkamp FP. The involvement of sensory neuropeptides in toluene diisocyanate-induced tracheal hyperactivity in the mouse airways. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1655–1671
- 89 Lundberg JM. Tachykinins, sensory nerves, and asthma – an overview. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 980–994
- 90 Barnes PJ. Overview of neural mechanisms in asthma. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 151–159

- ⁹¹ Barnes PJ. Neuroeffector mechanisms: The interface between inflammation and neuronal responses. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S73–S83
- ⁹² Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol* 2001; 125: 145–154
- ⁹³ Rumsey WL, Aharanoy D, Bialecki RA, Abbott BM, Barthlow HG, Caccese R, Ghanekar S, Engel D, McCarthy M, Wenrich B, Udem B, Ohnmacht C, Shenvi A, Albert JS, Brown F, Bernstein PR, Russell K. Pharmacological characterization of ZD6021: A novel, orally active antagonist of the tachykinin receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 307–315
- ⁹⁴ Tampo T, Nabe T, Yasui K, Kamiki T, Kohno S. Participation of neuropeptides in antigen-induced contraction of guinea pig bronchi via NK₂ but not NK₁ receptor stimulation. *Pharmacology* 2000; 60: 169–174
- ⁹⁵ Lundblad L, Anggard A, Lundberg JM. Effects of antidromic trigeminal nerve stimulation in relation to parasympathetic vasodilatation in the cat nasal mucosa. *Acta Physiol Scand* 1983; 119: 7–13
- ⁹⁶ Asakura K, Shirasaki H, Narita S, Kojima T, Kautura A. Study on the dye leakage response of nasal mucosa following topical capsaicin challenge in guinea-pigs. *Acta Otolaryngol* 1992; 112: 545–551
- ⁹⁷ Petterson G, Malm L, Ekman R, Hakanson R. Capsaicin evokes secretion of nasal fluid and depletes substance P and CGRP from the nasal mucosa in the rat. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 930–936
- ⁹⁸ Evangelista S, Paoli S, Giachetti A, Manzini S. Involvement of tachykinin NK₁ receptors in plasma protein extravasation induced by tachykinins in the guinea-pig upper airways. *Neuropeptides* 1997; 31: 65–70
- ⁹⁹ Geppetti P, Fusco BM, Marabini S, Maggi CA, Fanciullacci M, Sicuteri F. Secretion, pain and sneezing induced by application of capsaicin to the nasal mucosa in man. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 503–514
- ¹⁰⁰ Philip G, Baroody FM, Proud D, Naclerio RM, Togias AG. The human nasal response to capsaicin. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1035–1045
- ¹⁰¹ Greiff L, Svensson C, Andersson M, Persson CG. Effects of topical capsaicin in seasonal allergic rhinitis. *Thorax* 1995; 50: 225–229
- ¹⁰² Sanico AM, Satsuki A, Proud D, Togias A. Dose-dependent effects of capsaicin nasal challenge: In vivo evidence of human airway neurogenic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 632–641
- ¹⁰³ Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M, Merida M, Kaliner MA. Substance P and neurokinin A in human nasal mucosa. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1991; 4: 228–236
- ¹⁰⁴ Joos GF, Kips JC, Peleman RA, Pauwels RA. Tachykinin antagonists and the airways. *Arch Int Pharmacodyn* 1995; 329: 205–219
- ¹⁰⁵ Rogers DF. Reflexly running noses: neurogenic inflammation in the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 365–367
- ¹⁰⁶ Baraniuk JN, Kaliner M. Neuropeptides and nasal secretion. *Am J Physiol* 1991; 261: L223–L235
- ¹⁰⁷ Mantyh CR, Gates TS, Zimmerman RP, Welton ML, Passaro EP Jr, Vigna SR, Magio JE, Kruger L, Mantyh PW. Receptor binding sites for substance P, but not substance K or neuromedin K, are expressed in high concentrations by arterioles, venules, and lymph nodules in surgical specimens obtained from patients with ulcerative colitis and Crohn disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3235–3239
- ¹⁰⁸ Swain MG, Agro A, Blennerhassett P, Stanisz A, Collins SM. Increased levels of substance P in the myenteric plexus of trichinella-infected rats. *Gastroenterology* 1992; 102: 1913–1919
- ¹⁰⁹ Pothoulakis C, Castagliuolo I, LaMont JT, O'Keane JC, Snider RM, Leeman SE. CP-96,345, a substance P antagonist, inhibits rat intestinal responses to *Clostridium difficile* A but not cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 91: 947–951
- ¹¹⁰ McVey DC, Vigna SR. The capsaicin VR1 receptor mediates substance P release in toxin A-induced enteritis in rats. *Peptides* 2001; 22: 1439–1446
- ¹¹¹ Croci T, Landi M, Edmonds X, Le Furg G, Maffrand JP, Manara L. Role of tachykinins in castor oil induced diarrhea in rats. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 375–380
- ¹¹² Stocchi AF, Shofer S, Leeman S, Materne O, Beer E, McClung A, Shebani K, Moore F, O'Brien M, Becker JM. NK-1 antagonist reduces colonic inflammation and oxidative stress in dextran sulfate-induced colitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1298–G1306
- ¹¹³ Sann H, Dux M, Schemann M, Jancso G. Neurogenic inflammation in the gastrointestinal tract of the rat. *Neurosci Lett* 1996; 219: 147–150
- ¹¹⁴ Yiangou Y, Facer P, Dyer NHC, Chan CLH, Knowles C, Williams NS, Anand P. Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet* 2001; 357: 1338–1339
- ¹¹⁵ Sturiale S, Barbara G, Qiu B, Figini M, Geppetti P, Gerard N, Gerard C, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM. Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) terminates colitis by degrading substance P. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11653–11658
- ¹¹⁶ Talmage EK, Pouliot WA, Cornbrooks EB, Mawe GM. Transmitter diversity in ganglion cells of the guinea pig gallbladder: An immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1992; 317: 45–56
- ¹¹⁷ Mawe G, Gershon MD. Structure, afferent innervation, and transmitter content of ganglia of the guinea pig gallbladder: Relationship to the enteric nervous system. *J Comp Neurol* 1989; 283: 374–390
- ¹¹⁸ de Giorgio R, Zittel TT, Parodi JE, Becker JM, Brunnicardi FC, Go VLW, Brecha NC, Sternini C. Peptide immunoreactivities in the ganglionated olexuses and nerve fibres innervating the human gallbladder. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51: 37–47
- ¹¹⁹ Jivegard L, Thornell E, Svanvik J. Fluid secretion by gallbladder mucosa in experimental cholecystitis is influenced by intramural nerves. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 389–394
- ¹²⁰ Prystowsky JB, Rege RV. Neurogenic inflammation in cholecystitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1489–1494
- ¹²¹ Maggi CA. The dual, sensory and „efferent“ function of the capsaicin-sensitive primary sensory neurons in the urinary bladder and urethra. Maggi CA (ed). *Nervous control of the urogenital system*. Harwood Publisher, 1993: 383–422
- ¹²² Lecci A, Maggi CA. Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Peptides* 2001; 101: 1–18
- ¹²³ Maggi CA, Patacchini R, Rovero P, Giachetti A. Tachykinin receptors and tachykinin receptor antagonists. *J Auton Pharmacol* 1993; 13: 23–93
- ¹²⁴ Ahluwalia A, Giuliani S, Scotland R, Maggi CA. Ovalbumin-induced neurogenic inflammation in the bladder of sensitized rats. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 190–196
- ¹²⁵ de Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, van Poppel H, Baert L, Fowler CJ. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: A dual center study with long-term followup. *J Urol* 1997; 158: 2087–2092
- ¹²⁶ Cruz F, Guimaraes M, Silva C, Rio ME, Coimbra A, Reis M. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects on patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol* 1997; 157: 585–589
- ¹²⁷ Elbadawi A. Interstitial cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology* 1997; 49 (Suppl 5A): 14–40
- ¹²⁸ Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001; 57 (Suppl): 47–55
- ¹²⁹ Wessellmann U. Neurogenic inflammation and chronic pelvic pain. *World J Urol* 2001; 19: 180–185
- ¹³⁰ Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and skin immune systems. *Exp Dermatol* 1998; 7: 81–96
- ¹³¹ Johansson O, Virtanen M, Hilliges M. Histaminergic nerves demonstrated in the skin. A new direct mode of neurogenic inflammation? *Exp Dermatol* 1995; 4: 93–96
- ¹³² Brzezinska-Blaszczyk E, Zalewska A. In vitro reactivity of mast cells in urticaria pigmentosa skin. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 14–17
- ¹³³ Brain SM. Sensory neuropeptides in the skin. Geppetti P, Holzer P (eds). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, Boca Raton New York London Tokyo, 1996: 229–244
- ¹³⁴ Liang Y, Jacobi HH, Reimert CM, Haak-Frendscho M, Marcusson JA, Johansson O. CGRP-immunoreactive nerves in prurigo nodularis – an exploration of neurogenic inflammation. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 359–366
- ¹³⁵ Rossi R, Johansson O. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 299–306
- ¹³⁶ Maggi CA. Tachykinins and CGRP as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiology* 1995; 45: 1–98
- ¹³⁷ Kjartansson J, Dalgaard CJ, Jonsson CE. Decreased survival of experimental critical flaps in rats after sensory denervation with capsaicin. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 218–221

- ¹³⁸ Khalil Z, Helme R. Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. *J Gerontology* 1996; 51A : B354–B361
- ¹³⁹ Gherardini G, Gürlek A, Milner SM, Matarasso A, Evans GRD, Jernbeck J, Lundeberg J. Calcitonin gene-related peptide improves skin flap survival and tissue inflammation. *Neuropeptides* 1998; 32: 269–273
- ¹⁴⁰ Németh J, Szilvássy Z, Thán M, Oroszi G, Sári R, Szolcsányi J. Decreased sensory neuropeptide release from trachea of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Eur J Pharmacol* 1999; 369: 221–224
- ¹⁴¹ Walmsley D, Wiles PG. Early loss of neurogenic inflammation in the human diabetic foot. *Clin Sci Colch* 1991; 80: 605–610
- ¹⁴² Gyorfi A, Feazekas A, Feher E, Ender F, Rosivall L. Effects of streptozotocin-induced diabetes on neurogenic inflammation of gingivomucosal tissue in rat. *J Periodontal Res* 1996; 31: 249–255
- ¹⁴³ Forst T, Pfutzner A, Kunt T, Pohlmann T, Schenk U, Bauersachs R, Kustner E, Beyer J. *Clin Sci. Clin Sci* 1998; 94: 255–261
- ¹⁴⁴ Gamse R, Jancso G. Reduced neurogenic inflammation in streptozotocin-diabetic rats due to microvascular changes but not to substance P depletion. *Eur J Pharmacol* 1985; 118: 175–180
- ¹⁴⁵ Diemel LT, Stevens EJ, Willars GB, Tomlinson DR. Depletion of substance P and calcitonin gene-related peptide in sciatic nerve of rats with experimental diabetes; effects of insulin and aldose reductase inhibition. *Neurosci Lett* 1992; 137: 253–256
- ¹⁴⁶ Németh J, Thán M, Sári R, Peitl B, Oroszi G, Farkas B, Szolcsányi J, Szilvássy Z. Impairment of neurogenic inflammation and anti-inflammatory responses in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 83–88
- ¹⁴⁷ Ziche M. Sensory neuropeptides: mitogenic and trophic functions. Geppetti P, Holzer P (eds). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, Boca Raton New York London Tokyo, 1996: 253–263
- ¹⁴⁸ Fan TP, Hu DE, Guard S, Gresham GA, Watling KJ. Stimulation of angiogenesis by substance P and interleukin-1 in the rat and its inhibition by interleukin-1 or interleukin-1 receptor antagonists. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 43–49
- ¹⁴⁹ Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, Geppetti P, Ledda F. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 1994; 94: 2036–2044