

# Die neurogene Entzündung

## I. Grundlegende Mechanismen, Physiologie und Pharmakologie

M. K. Herbert<sup>1</sup>

P. Holzer<sup>2</sup>

### *Neurogenic Inflammation. I. Basic Mechanisms, Physiology and Pharmacology*

#### Zusammenfassung

Die Aktivierung dünner sensorischer Nervenfasern durch noxische Reize bewirkt eine Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und Calcitonin Gene-related Peptide, CGRP, aus den peripheren Nervenendigungen. Diese Neuropeptide und nachfolgend freigesetzte Mediatoren rufen am Ort der noxischen Reizung ein Ödem, eine Hyperämie und ferner ein Erythem hervor, dessen Ausdehnung über die Reizstelle hinausgeht (sog. flare response). Da diese Entzündungszeichen von der Funktion und Integrität peripherer sensorischer Neurone abhängen, wurde diese Reaktion neurogene Entzündung genannt. Da fast alle Gewebe von Säugern, inklusive dem Menschen, von afferenten nozizeptiven Neuronen innerviert sind, kann diese neurogene Entzündung überall im Körper auftreten. Obgleich seit mehr als einem Jahrhundert bekannt war, dass an dieser Reaktion, die mit antidromer Vasodilatation, Axonreflex, triple response, neurogener Entzündung beschrieben wurde, sensorische Afferenzen beteiligt sind, rückte die neurogene Entzündung erst in den vergangenen zwanzig Jahren als ein physiologisch und pathophysiologisch relevanter Prozess ins Bewusstsein. Eine Vielzahl endogener und exogener Substanzen können sensorische Nervenendigungen aktivieren und sensibilisieren und somit Schmerz oder eine nozizeptive Reaktion und eine neurogene Entzündung auslösen. Es wurde eine große Zahl pharmakologisch unterschiedlicher Substanzen und Mediatorantagonisten gefunden, die die neurogene Entzündung modulieren oder vermindern. Von besonderem Interesse sind hierbei Capsaicin und andere Agonisten und Antagonisten am Vanilloidrezeptor, da sie nozizeptive Neurone desensibilisieren und somit eine neurogene Entzündung vermindern oder gar verhindern können.

#### Abstract

Activation of sensory unmyelinated neurons by noxious stimuli evokes the release of neuropeptides, such as substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP) from peripheral nerve endings. These neuropeptides and subsequently released mediators cause a local oedema, hyperaemia and an erythema which extends beyond the site of stimulation (so-called flare response). Since these inflammatory signs depend on the function and integrity of peripheral sensory nervous systems, the response has been termed neurogenic inflammation. Due to the fact that nearly all tissues in mammals including humans are innervated by afferent sensory neurons, this neurogenic inflammation can occur ubiquitously throughout the body. Albeit first evidence showing that sensory neurons contribute to the inflammatory signs, described as antidromic vasodilatation, axon reflex, triple response, neurogenic inflammation, elicited at the level of tissue that they innervate was first obtained more than one hundred years ago, it was in the last two decades that inflammation caused by the release of neuropeptides from afferent nerve endings was recognised as a physiologically and pathologically relevant process. A large number of exogenous and endogenous substances and autacoids may stimulate or sensitise sensory nerve endings, thus simultaneously producing pain and nociceptive responses, as well as neurogenic inflammation. On the basis of recent research a variety of pharmacological substances and antagonists of putative mediators have been identified to modulate or suppress neurogenic inflammation, thus providing a rationale for therapeutic strategies for various diseases in which neurogenic inflammation is suggested to be involved. Among them, capsaicin and other newly developed agonists and antagonists at the vanilloid receptor have attracted particular attention, since they were

#### Institutsangaben

<sup>1</sup> Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg

<sup>2</sup> 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: 314–325

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

## Schlüsselwörter

Neurogene Entzündung · nozizeptive Nervenfasern · Axonreflex · Substanz P · CGRP

found to be capable of desensitizing nociceptive nerve structures and thus of preventing development of neurogenic inflammation or even of abolishing an ongoing inflammatory process.

## Keywords

Neurogenic inflammation · Sensory nerve fibres · Axon reflex · Substance P · CGRP

## Einleitung

Die Funktion primär afferenter Neurone besteht in der Konduktion von Aktionspotenzialen bis zur Umschaltstelle auf das nächste Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks bzw. Hirnstamms. Die Frequenz der Aktionspotenziale kodiert Ereignisse, die von rezeptiven Strukturen sensorischer Nervenendigungen perzipiert wurden. Die Konduktion nozizeptiver Informationen erfolgt im peripheren Nerven über afferente dünnmyelinisierte A delta- (oder Gruppe III-) Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 2,5–20 m/s und über unmyelinisierte C- (oder Gruppe IV-) Fasern, die langsamer als 2,5 m/s leiten [1,2]. Ein Teil der dünnen afferenten Nervenfasern leitet nicht nur Aktionspotenziale orthodrom zum Rückenmark, sondern kann im Innervationsareal der peripheren Nervenendigungen eine Entzündungsreaktion, die sogenannte neurogene Entzündung hervorrufen. Wirken Reize noxischer Intensität, sehr starke mechanische, chemische oder thermische Reize (größer 45°C) z.B. auf die Haut ein, so entwickelt sich nach kurzer Zeit an der Reizstelle eine Rötung und u.U. auch ein Ödem. Das Erythem bleibt nicht auf die Reizstelle begrenzt, sondern dehnt sich in die unmittelbare Umgebung aus.

Die Mechanismen, die der neurogenen Entzündung zugrunde liegen, wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv beforscht. Da nozizeptive Afferenzen nahezu alle Gewebe im menschlichen Körper innervieren, kann eine neurogene Entzündung auch in ganz unterschiedlichen Organen und Gewebsstrukturen auftreten. Nach übereinstimmender Meinung sind neurogene Entzündungen nicht nur am Pathomechanismus chronischer Schmerzsyndrome, sondern auch vieler anderer Krankheiten beteiligt. Da die Mechanismen und die Phänomenologie der neurogenen Entzündung dem klinisch Tätigen wenig bekannt sind, ist es das Ziel dieser zweiteiligen Übersicht, die Nomenklatur, Physiologie und Pharmakologie der neurogenen Entzündung zu beschreiben, um dann im zweiten Teil aufzuzeigen, an welchen Symptomen und Erkrankungen neurogene Entzündungen beteiligt sein könnten und welche Therapieoptionen bestehen.

## Begriffsvielfalt – neurogene Entzündung, Axonreflex, antidrome Vasodilatation, triple response, flare response, dorsal root reflex

Lewis beschrieb 1927 nach noxischer mechanischer Reizung der Haut mit einem stumpfen Gegenstand charakteristische Phänomene, die er triple response nannte [3]. Diese Dreifachantwort bestand aus einer Rötung an der Reizstelle, einem Erythem, das sich weit in die Umgebung ausdehnte (sog. flare response) und einem Ödem, bedingt durch eine lokal erhöhte Gefäßpermeabilität. Einige Jahre später erwähnte Lewis, dass die flare response

mit einer Hyperalgesie des entsprechenden Hautareals einhergeht [4].

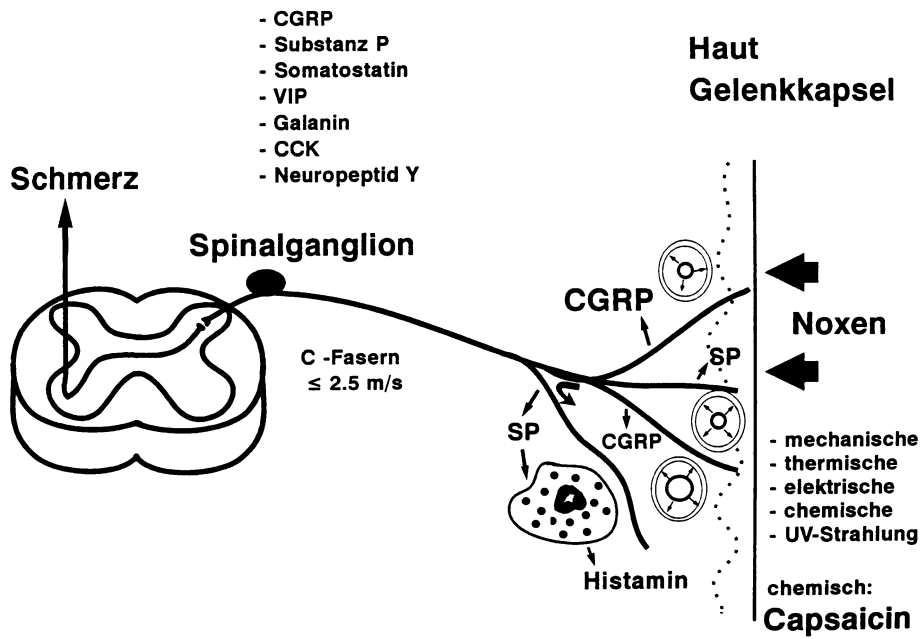
Das Erythem bzw. die flare response (rubor), die aus der Vasodilatation resultierende Überwärmung (calor), die Schwellung (tumor) bedingt durch eine Steigerung der Gefäßpermeabilität und der Schmerz (dolor) bzw. die Hyperalgesie sind Kardinalsymptome einer Entzündung. Da die flare response und die Extravasation infolge noxischer Reize nur in Geweben mit einer intakten afferenten Innervation auftreten [5,6] und die Entzündungszeichen offensichtlich von neurogenen Strukturen ausgehen, wurde diese Reaktion als neurogene Entzündung [6] bezeichnet.

## Frühe Beobachtungen, erste Hypothesen, neueste Entwicklungen

Vor Lewis hatte Stricker bereits 1876 berichtet [7], dass nach Stimulation des distalen Endes durchschnittlicher Hinterhornwurzeln eine Erwärmung der Haut auftrat. Stricker vermutete, dass die Vasodilatation durch die Stimulation efferenter Nerven, die das Rückenmark über die Hinterwurzeln verlassen, hervorgerufen wurde. Bayliss bestätigte 1901 die Beobachtungen von Stricker, folgte jedoch aus seinen Untersuchungen, dass diese Vasodilatation nicht durch efferente sympathische Nervenfasern vermittelt wird, sondern durch afferente Neurone [8]. Da nach seiner Vorstellung die Vasodilatation dadurch auftritt, dass Impulse über afferente Fasern in die, der eigentlichen Nervenleitung entgegengesetzten, efferente Richtung geleitet werden, führte er den Begriff der antidromen Vasodilatation bzw. der antidromen Leitung ein.

Mit Senföl (mustard oil) als Lokalirritanz konnten Bruce [5,9] und Breslauer [10] zeigen, dass die Vasodilatation von der Funktionsfähigkeit peripherer afferenter Nerven abhängt. Nach Nervenregeneration oder Blockade der Nervenendigungen durch Lokalanästhesie war keine Vasodilatation durch Senföl auslösbar. Bruce vermutete, dass Senföl einen lokalen Axonreflex auslöst, in dessen Folge die Vasodilatation auftritt [5,9]. Nach der Vorstellung von Bruce werden die durch eine Noxe ausgelösten Aktionspotenziale zunächst orthodrom entlang der Nervenendigung geleitet. An den Abzweigungen von Axonkollateralen werden die Impulse auch wieder in die antidrome Richtung weitergeleitet, so dass die Erregung eine flächenhafte, retikuläre Ausbreitung annimmt. Diese Ausbreitung entspricht weitgehend dem Innervationsareal des peripheren Nervenendigungengeflechts des bzw. der gereizten Neurons/-nen (siehe Abb. 1).

Die Begriffe Axonreflex und antidrome Vasodilatation beschreiben somit eine Gefäßweitstellung infolge noxischer Stimulation afferenter Nervenendigungen. Jancsó verstand unter neurogener



**Abb. 1** Schematische Darstellung des Konzepts der neurogenen Entzündung. Im Spinalganglion überwiegend unmyelinisierter Afferenzen (C- oder Gruppe IV-Fasern) werden eine Vielzahl von Neuropeptiden synthetisiert. Substanz P und CGRP werden intraaxonale zur Synapse im Hinterhorn, als auch in die peripheren Nervenendigungen transportiert. Wirken noxische Reize, z.B. auf die Haut oder Gelenkkapsel ein, werden Substanz P und CGRP aus den Nervenendigungen freigesetzt. Diese rufen entweder direkt oder durch Freisetzung sekundärer Mediatoren (z.B. Histamin aus Mastzellen) an und in der Umgebung der Reizstelle eine Gefäßweitstellung und/oder Extravasation hervor. Die durch die Noxe ausgelösten Aktionspotenziale können an Abzweigungen der Nervenendigung auch in die antidrome Richtung weitergeleitet werden, wodurch die Erregung eine flächenhafte, retikuläre Ausbreitung annimmt. Die Rötung, die über die Reizstelle hinausgeht, aber im Innervationsgebiet des gereizten Nerven liegt, wird als flare response oder als Axonreflex bezeichnet.

Entzündung die Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Extravasation von Farbstoffen und trennte die neurogene Entzündung vom Axonreflex [6, 11]. In der neueren Literatur wird neurogene Entzündung meist als Überbegriff benutzt, der, im Sinne der triple response [3] eine Vasodilatation (Erythem an der Reizstelle und/oder flare response) und Steigerung der Gefäßpermeabilität beinhaltet.

Neueste Untersuchungen belegen, dass ein weiterer Mechanismus zum phänomenologischen Bild einer neurogenen Entzündung beiträgt. Durch Reizung peripherer Nozizeptoren generierte Aktionspotenziale werden nach Umschaltung über Interneurone auf spinaler Ebene, via Hinterwurzel (daher der Begriff dorsal root reflex) über eigentlich afferente Neurone wieder nach peripher geleitet. Aus den Nervenendigungen dieser Neurone werden in der Peripherie ebenfalls Neuropeptide freigesetzt, die zur Rötung außerhalb des Innervationsareals der eigentlich gereizten Nervenfasern(-n) beitragen [12, 13]. Der Axonreflex hingegen führt zur Rötung im Innervationsareal.

### Anatomische, physiologische und pharmakologische Grundlagen der neurogenen Entzündung

#### Anatomie, Histochemie

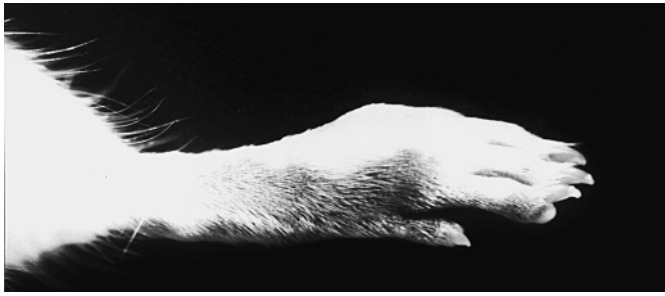
Im Spinalganglion afferenter Nervenfasern werden viele Neuropeptide synthetisiert, die via axonalem Transport sowohl zu den Synapsen im Hinterhorn, als auch in die peripheren Nervenendigungen transportiert werden (s. Abb. 1). Bei der Substanz P kann dieser nach peripher gerichtete Transport bis zu 80% der Syntheserate im Spinalganglion betragen [14]. Bisher wurden mit immunhistochemischen Methoden in Spinalganglienzellen Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A – NKA, Neurokinin B – NKB), Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP), Bombesin, Somatostatin, Cholecystokinin (CCK), Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP), Galanin und Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) nachgewiesen [15–17]. Bis zur Entdeckung von CGRP

[18] standen die Tachykinine im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Ihre Wirkung entfalten die Tachykinine nach Bindung an spezifischen Rezeptoren (NK1, NK2, NK3), zu denen sie eine unterschiedliche Affinität besitzen [19, 20].

Substanz P und Neurokinin A wurden immunhistochemisch sowohl in Spinalganglienzellen, in peripheren Nerven und im Hinterhorn des Rückenmarks nachgewiesen. Das Neurokinin B hingegen scheint nicht in primär afferenten Neuronen vorzukommen [21]. So enthalten in Übereinstimmung zu den Befunden im Spinalganglion unmyelinisierte Afferenzen im peripheren Nerven Substanz P-Immunoreaktivität [22, 23], CGRP hingegen wurde bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen in dünnmyelinisierten Afferenzen gefunden [15, 24, 25]. Das Verteilungsmuster von Neuropeptiden wird dadurch noch komplexer, dass einzelne Ganglienzellen 2 bis 4 verschiedene der oben genannten Neuropeptide, zudem in den unterschiedlichsten Kombinationen kolokalisiert enthalten können [15, 17, 26–30].

#### Physiologie, Pharmakologie

Aus den peripheren Nervenendigungen werden die Neuropeptide durch verschiedenartige Stimuli freigesetzt (s. oben und Abb. 1): Physikalische Reize (thermische, mechanische und elektrische), UV-Strahlung sowie chemische Substanzen, wie Capsaicin, Senföl und Xylenol [6, 11, 17, 31, 32] führen zur Freisetzung von Neuropeptiden und Induktion neurogener Entzündungen, vorausgesetzt die Reize sind stark genug, um nozizeptive Afferenzen zu erregen (s. Abb. 2–5). Bereits Lewis war 1927 aufgefallen, dass nur Stimuli noxischer Intensität die triple response bzw. flare response auslösten [3]. Auch bei elektrischer Nervenreizung tritt eine antidrome Vasodilatation nur dann auf, wenn durch die Reizintensität C-Fasern erregt werden [33, 34]. Als Standardverfahren zur Induktion einer neurogenen Entzündung etablierten sich im Tierversuch die elektrische Reizung peripherer Nerven (s. Abb. 2) und die lokale Applikation von Capsaicin oder Senföl (s. Abb. 4). Am Menschen wurden meist Untersuchungen mit Capsaicin und Senföl durchgeführt [6, 11, 17, 35–38].

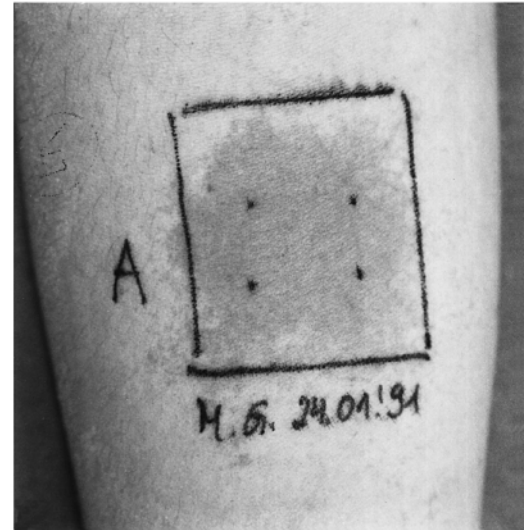


**Abb. 2** Extravasation – ein Merkmal neurogener Entzündung. Nach elektrischer Reizung des N. saphenus der Ratte mit einer Intensität, die afferente C-Fasern erregt, tritt im Innervationsgebiet des Nerven an der Rattenpfote eine Extravasation auf, erkennbar am Austritt von Farbstoff und nachfolgender Blaufärbung durch vor der elektrischen Reizung intravenös injiziertem Evans blue.

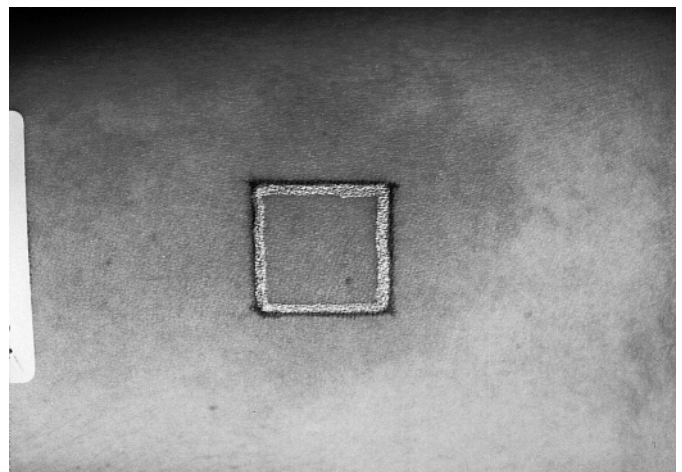


**Abb. 3** Neurogene Entzündung (triple response, Axonreflex, flare response) an der Haut durch noxischen mechanischen Reiz. An der Unterarminnenseite von Probanden wurde ein stumpfer Metallstift mit noxischer Intensität zwischen den beiden Markierungspunkten über die Haut geführt. Die Haut wurde dabei nicht verletzt. Kurze Zeit nach dem Reiz entwickelt sich an der Reizlinie ein Ödem, eine Rötung und ein Erythem (triple response). Die Ausdehnung des Erythems geht über die eigentliche Reizlinie hinaus (flare response).

Die Hyperämie bei der neurogenen Entzündung entsteht durch Dilatation von Arteriolen und wird durch CGRP vermittelt, die Extravasation von Proteinen hingegen tritt an den postkapillären Venolen auf und wird vornehmlich durch Substanz P und Neurokinin A hervorgerufen [17, 39]. Während die Stimulation unmyelinisierter C-Fasern (Gruppe IV-Fasern) und einiger dünnmyelinisierter A delta-Fasern (Gruppe III-Fasern) eine Dilatation arteriöler Gefäßabschnitte hervorruft, wird die Steigerung der Gefäßpermeabilität nur durch Aktivierung von C-Fasern vermittelt [17]. Außerdem müssen die Afferenzen zur Auslösung einer Extravasation höherfrequent gereizt werden (Reizfrequenz  $> 1$  Hz), als dies zur Induktion einer Vasodilatation notwendig ist (Reizfrequenz  $> 0,025$  Hz) [17]. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand wird die frühe Phase der Extravasation durch direkte Wirkung von Substanz P ausgelöst, wohingegen in der späten Phase auch sekundär freigesetzte Mediatoren, wie Histamin, Serotonin, Prostaglandine, Leukotriene und andere Mastzellmediatoren wirksam sind [17, 39]. Neuronales NO trägt ebenfalls mit zur Extravasation und Ödembildung bei. Neueste Untersuchungen zeigen, dass es bei der Extravasation und Vasodilatation an der Haut



**Abb. 4** Axonreflex (flare response) durch Capsaicin an der Haut. Capsaicin, ein Derivat der Homovanillinsäure, ist die scharfe Substanz im Paprika und setzt aus dünnen, afferenten Nervenendigungen Neuropeptide frei. Nach Applikation einer 1%-igen Capsaicinlösung auf die durch die vier Punkte markierte Fläche entwickelt sich an der Reizstelle eine Rötung und ein unscharf begrenztes Erythem, das deutlich über die Applikationsstelle hinaus geht (flare response). Diese Flareantwort ist neurogen bedingt und beruht auf dem Axonreflex. An der menschlichen Haut entsteht durch Capsaicin kein Ödem.



**Abb. 5** Axonreflex (flare response) durch noxischen Hitzereiz an der Haut. Ein noxischer Hitzereiz ( $47^{\circ}\text{C}$ , 1 min) auf die mit dem Metallstift markierte Fläche an der Haut der Unterarminnenseite ruft an der Reizstelle eine Rötung und eine flare response hervor, die über die Reizstelle hinausgeht. Diese flare response ist neurogen bedingt und beruht auf dem Axonreflex. Der Hitzereiz hat an der Haut keine sichtbare Läsion hervorgerufen.

Speziesunterschiede zwischen Nagern und dem Menschen gibt und eine Extravasation durch elektrische und chemische Reize an der menschlichen Haut nicht zu beobachten ist [41,42]. Dennoch sind nach übereinstimmender Meinung Substanz P und CGRP die Hauptmediatoren bei der Entstehung neurogener Entzündungen [17,39].

### Wirkung von Substanz P

Substanz P gilt seit Lembeck (1953) als der Mediator, der die neurogene Vasodilatation und Plasmaextravasation hervorruft [43]. Substanz P wird aus nozizeptiven Afferenzen nach antidromer Nervenstimulation freigesetzt [44,45]. Die vasodilatatorische Wirkung von Substanz P ist abhängig von einem intakten Endothel und wird durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt [46,47]. Aber nicht alle Phänomene nach antidromer Nervenstimulation waren allein durch die Wirkung von Substanz P erklärbar. So zeigten mehrere Arbeitsgruppen, dass die Vasodilatation und die Permeabilitätssteigerung nicht nur durch Substanz P, sondern auch durch sekundär aus Mastzellen freigesetztes Histamin hervorgerufen wird [17,45,48,49]. Mastzellen soll bei der neurogenen Entzündung eine besondere Bedeutung zukommen, da sie häufig in unmittelbarer Nachbarschaft zu afferenten Nervenendigungen und dünnen Blutgefäßen lokalisiert sind und freigesetzte Mediatoren somit nur eine kurze Transitstrecke zwischen Neuron, Mastzelle und Gefäß zurückzulegen haben [17,50,51]. Es gibt allerdings auch die Hypothese, dass die neurogene Entzündung/Vasodilatation unabhängig von der Histaminfreisetzung aus Mastzellen auftritt, da eine Histaminfreisetzung nur durch exogene, nicht durch endogene Substanz P, erfolgt [52]. Vermutlich initiiert Histamin den durch verschiedene chemische Stimuli hervorgerufenen Axonreflex, ist aber an der eigentlichen Vasodilatation nicht beteiligt [17,39].

### Wirkung von Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP)

Das erstmals 1983 von Rosenfeld und Mitarbeitern beschriebene CGRP, ein Peptid aus 37 Aminosäuren, wird in neuronalem Gewebe durch eine alternative Transkription der mRNA des Calcitoninogens synthetisiert [53]. Mit der Immunfluoreszenztechnik konnten CGRP-haltige Nervenfasern in vielen Geweben nachgewiesen werden, z.B. in der Haut, Muskulatur, Synovialgewebe, Periost und periartikulärem Gewebe sowie den Meningen [54–59]. Die Neuropeptid-haltigen Afferenzen sind meist um dünne Blutgefäße herum und unter Epithelien lokalisiert [58,60].

CGRP bindet, nach Freisetzung aus afferenten Nervenendigungen, an spezifischen Rezeptoren [61] und ruft u. a. eine intensive Vasodilatation hervor [62,63], die im Vergleich zur Substanz P-bedingten Vasodilatation sehr viel stärker ist und länger anhält [62,64]. Die intrakutane Injektion von CGRP in niedriger Dosierung (50 pg) ruft keine flare response hervor, jedoch entwickelt sich innerhalb von 30 min ein intensives Erythem, das 3–7 Stunden anhält und charakteristische, Pseudopodien-ähnliche Fortsätze aufweist [63,65–67]. Das CGRP-induzierte Erythem ist im Gegensatz zur Substanz P-induzierten flare response unabhängig von Histamin und neurogenen Mechanismen [63,67,68]. Es beruht auf der direkten vasodilatatorischen Wirkung des Peptids und wird nicht durch NO vermittelt [69]. CGRP ruft nur in hohen Konzentrationen eine flare response hervor und bewirkt dosisabhängig eine Zunahme der Gefäßpermeabilität [63,67]. Wie die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, kommt dem

CGRP bei der Entstehung der neurogenen Entzündung eine größere Bedeutung zu als der Substanz P [70–72].

Ob die Kollokalisierung von Substanz P und CGRP in afferenten Neuronen eine funktionelle Bedeutung hat, ist offen. Da kollokalisierte Mediatoren vermutlich auch gemeinsam freigesetzt werden, könnte eine Funktion der Kofreisetzung darin bestehen, dass sich die Monosubstanzen in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken [26]. Aber auch das Gegenteil kann eintreten. Nach der Injektion der Kombination aus Substanz P und CGRP in die Haut beim Menschen und Kaninchen wurde beobachtet, dass die Substanz P das CGRP-induzierte Erythem deutlich verminderte [73]. Substanz P setzt aus Mastzellen Proteasen frei, die das CGRP spalten und somit inaktivieren. Es gibt jedoch Arbeitsgruppen, die diese Hypothese anzweifeln [65].

Während in früheren Jahren experimentelle Untersuchungen zum größten Teil im Tierversuch durchgeführt wurden, kann heute mittels der Mikrodialysetechnik auch die Freisetzung von Mediatoren in vivo am Menschen untersucht werden. Dabei zeigte sich, dass im Gegensatz zu den Untersuchungen an der Ratte, in der menschlichen Haut durch Capsaicin keine Substanz P und kein Histamin freigesetzt werden [74], die flare response und der Schmerz aber wie gewohnt auftrat. Auch nach Histaminiontopherese wurde in nennenswertem Maße nur CGRP, nicht aber Substanz P freigesetzt [75]. Diese überraschenden Befunde machen deutlich, dass es auch bei den Mechanismen der neurogenen Entzündung Speziesunterschiede gibt und Ergebnisse an der Ratte nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar sind.

### Induktion und pharmakologische Beeinflussbarkeit der neurogenen Entzündung

Seit den Erstbeschreibungen werden bis heute chemische Substanzen, wie Capsaicin, Senföl und Xylene zur Induktion von neurogenen Entzündungen eingesetzt. Während Xylene weitgehend nur noch von historischer Bedeutung ist, haben die in den vergangenen Jahren neusynthetisierten Vanilloidanaloga das pharmakologische Repertoire zur Erforschung der neurogenen Entzündung wesentlich bereichert (s. u.). Senföl wird bevorzugt bei Untersuchungen an der Haut verwendet, da es im Gegensatz zum schlecht wasserlöslichen Capsaicin gut in die Haut eindringt und eine reproduzierbare neurogene Vasodilatation hervorruft.

### Capsaicin

#### Exzitatorischer Effekt bei akuter Anwendung

Das in der Pepperoni vorkommende Capsaicin (8-Methyl-N-Vanillyl-6-Nonenamid), ein Derivat der Homovanillinsäure, wurde durch die spezifisch exzitatorische und bei längerer Anwendung desensibilisierende Wirkung auf dünne afferente Nervenfasern zur wichtigsten Substanz in der Erforschung neurogener Entzündungen und der sie auslösenden nozizeptiven Afferenzen. An der Mundschleimhaut ruft Capsaicin das für die Pepperoni oder Chili typische Brennen hervor [76]. Exzitatorische Wirkungen treten nach Anwendung von Capsaicin u. a. auch an der Haut, dem Kniegelenk, am Auge und den Luftwegen auf [77–81]. Diese beruhen auf der selektiven Erregung einer Untergruppe somatoviszeraler Afferenzen mit unmyelinisierten und in geringerem Maße dünn-

myelinisierten Axonen. In der Haut wurde bei allen bisher getesteten Säugern die Erregbarkeit polymodaler nozizeptiver C-Fasern durch Capsaicin nachgewiesen. Andere C-Fasertypen, wie C-Mechanorezeptoren oder kältesensitive Thermorezeptoren werden durch Capsaicin nicht erregt.

Im allgemeinen hat Capsaicin auf dünnmyelinisierte A-delta- oder Gruppe III-Afferenzen keine exzitatorische Wirkung, wobei es hier, ähnlich wie bei den C-Fasern, je nach Gewebe speziesabhängige Unterschiede gibt. *In vitro*-Untersuchungen zur depolarisierenden Wirkung von Capsaicin auf Axone und Ganglienzellen afferenter Nervenfasern bestätigten, dass Capsaicin nur auf eine Subpopulation von afferenten C-Fasern exzitatorisch wirkt. Die selektive Wirkung von Capsaicin auf polymodal nozizeptive C-Fasern hat dazu geführt, dass zur Charakterisierung dieser Afferenzen oft das Synonym Capsaicin-sensitive Afferenzen verwendet wird [82], Übersicht bei [81].

#### **Inhibitorischer Effekt von Capsaicin nach systemisch hochdosierter oder lokal wiederholter Anwendung**

Capsaicin hat nicht nur die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene, exzitatorische Wirkung auf afferente Nervenfasern und induziert neurogene Entzündungen, sondern hat umgekehrt auch eine inhibitorische Wirkung.

Die lokale Applikation von hochdosiertem Capsaicin an peripheren Nerven führt zu einer Depolarisation und innerhalb von Minuten einer nahezu vollständigen Blockade der Nervenleitung von C-Fasern. Die Funktion dünn myelinisierter Afferenzen wird durch Capsaicin weniger stark beeinträchtigt.

Die systemische Applikation hoher Dosen von Capsaicin bewirkt bei neugeborenen Ratten alters- und dosisabhängig eine Degeneration afferenter C-Fasern [45,83,84]. Nach hohen Dosen von Capsaicin ist auch die Anzahl dünnmyelinisierter Afferenzen reduziert [83,85]. Bei erwachsenen Ratten führt die systemische Behandlung mit Capsaicin ebenfalls zu einer Reduktion der Anzahl peripherer C-Fasern (minus 48% im N. saphenus [86]) und der Zellen im Spinalganglion (minus 17% [86]). Obwohl bei erwachsenen Ratten durch hochdosiert systemisch appliziertes Capsaicin deutlich weniger C-Afferenzen degenerieren als bei der neugeborenen Ratte, sind die Verhaltensänderungen bei nozizeptiven Reaktionen und die Reduktion des Ausmaßes neurogener Entzündungen von adulten und neugeborenen Ratten vergleichbar [87].

Die wiederholte lokale Anwendung von Capsaicin führt zu einer zunehmenden Desensibilisierung gegenüber Capsaicin, d.h. das Ausmaß der Capsaicin bedingten Vasodilatation, die Permeabilitätssteigerung und die sensorische Empfindungen Schmerz und Brennen nehmen sukzessive ab, bis keine Reaktion mehr auftritt [81,88,89]. An der durch Capsaicin desensibilisierten Haut lassen sich auch durch Hitze, elektrische Stimulation oder chemische Substanzen, wie Histamin, Bradykinin keine neurogenen Reaktionen mehr auslösen [45,81,90].

Diese desensibilisierende Wirkung von Capsaicin wird experimentell, diagnostisch und therapeutisch genutzt. So zeigt das Ausbleiben einer Reaktion auf einen bestimmten Reiz nach Capsaicinvorbehandlung bzw. -desensibilisierung, dass diese Antwort neurogen durch Capsaicin-sensitive Afferenzen ausgelöst

wird. Diese Capsaicin-desensibilisierung ist für entsprechende Fragestellungen in der experimentellen Forschung zu einem Standardverfahren geworden.

#### **Vanilloide, Capsaicinanaloga und Capsaicinantagonisten**

Mit der Isolation von Resiniferatoxin, einem hochpotenten Capsaicinanaloga aus der Pflanzenfamilie Euphorbia [91,92] zeigte sich, dass Substanzen mit unterschiedlicher chemischer Struktur, aber ähnlicher biologischer Wirkung wie Capsaicin, in ihrem Molekül eine Homovanillylgruppe aufweisen. An diese Homovanillylgruppe sind die wesentlichen biologischen Aktivitäten der Substanzen gebunden, was zum Überbegriff der Vanilloide für diese Substanzen führte [93], Übersicht bei [94]. Resiniferatoxin ist im Hinblick auf viele durch Capsaicin hervorgerufene Reaktionen 100- bis 10.000-fach stärker wirksam. Es ruft jedoch keine stärkeren Schmerzreaktionen hervor [93] und bewirkt an pulmonalen Chemorezeptoren eine Desensibilisierung ohne vorherige Exzitation [95]. Capsazepine, ein kompetitiver, synthetischer Capsaicinantagonist [96] und kompetitiver Inhibitor an der Resiniferatoxinbindungsstelle [97], vermag einige, aber nicht alle durch Capsaicin induzierten Effekte aufzuheben [92,98–101]. Antinozizeptive Wirkung haben auch die Capsaicinderivate Civamide, Nuvanil (NE 21610) und Olvanil (NE19550) [102–104].

Bereits ab Mitte der neunziger Jahre waren Capsaicinbindungsstellen mit [<sup>3</sup>H]-Resiniferatoxin-Autoradiographie in verschiedenen Spezies, inklusive Mensch, nachgewiesen worden [105,106]. Wesentliche Impulse für das Verständnis der Zusammenhänge, für zukünftige Forschung und die klinische Umsetzung kamen mit der Klonierung des Capsaicinrezeptors VR1 (vanilloid receptor subtyp 1 [107]) sowie den elektrophysiologischen und biochemischen Studien, die zeigten, dass Capsaicin durch Erhöhung der Membranpermeabilität für Kationen, Nozizeptoren erregt [92,108]. Der Capsaicinrezeptor wird sowohl durch gereinigte Vanilloide und durch Extrakte scharfer Paprikas, als auch durch noxische Hitze aktiviert [107]. Die „brennende“ Qualität des Capsaicin-induzierten Schmerzes hatte schon zuvor zu der Vermutung geführt, dass Vanilloide und noxische Hitze über einen gemeinsamen molekularen Mechanismus Schmerzen hervorrufen. Die Capsaicinantagonisten Capsazepine und Ruthenium Red heben die Wirkung von Capsaicin und dem hochpotenten Resiniferatoxin am VR1-Rezeptor auf. Mit dem Nachweis des Capsaicinrezeptors stellte sich, in Analogie zu den Opioidrezeptoren, die Frage nach dem endogenen Liganden. Die Vermutung, dass Protonen potentielle Liganden sein könnten, liegt nahe [109–111], ist aber nicht bewiesen [112]. Protonen aktivieren den VR1-Kanal nicht, verstärken aber den durch Capsaicin induzierten Ionenstrom [107]. Mittlerweile häufen sich die Hinweise, dass Anandamide, eigentlich ein Ligand am endogenen Cannabinoidrezeptor, den VR1-Rezeptor aktiviert [113–116]. Zudem scheint eine Aktivierung der Proteinkinase C, die selbst keinen Effekt am VR1-Rezeptor hat, die Öffnung dieses Rezeptors durch Capsaicin, Protonen, Hitze und Anandamide zu begünstigen [117].

Für die drei Charakteristika von Capsaicin Exzitation/Desensibilisierung/Neurotoxizität zugrundeliegenden ionalen Mechanismen, gibt es folgende Vorstellung: Bindung von Capsaicin am Rezeptor führt zum Natriumeinstrom, folglich zur Auslösung ei-

nes Aktionspotentials (wahrgenommen als Schmerz), zum Anstieg der zytoplasmatischen Calciumkonzentration, die zunächst zur Beeinträchtigung der neuronalen Funktion (Desensibilisierung), letztendlich aber zur Degeneration des afferenten Neurons führt [92].

### Capsaicin – vom pharmakologischen Werkzeug zur therapeutischen Anwendung beim Menschen

Die desensibilisierende Wirkung von Capsaicin wird mittlerweile bei verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen als wirksames Verfahren zur Schmerzlinderung eingesetzt. Dabei wird Capsaicin in Salbenform auf die Haut aufgetragen, z. B. bei postherpetischer Neuralgie, diabetischer Neuropathie, Polyneuropathie, rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis, Postmastektomie-schmerzen, Fibromyalgie und myofasziale Schmerzen, Meralgia paraesthetica sowie Trigeminusneuralgie [118–122]. Die angestrebte Schmerzlinderung durch „Capsaicindesensibilisierung“ erscheint dem Patienten auf den ersten Blick als paradoxe Wirkung, da zunächst der exzitatorische Effekt, der durch Capsaicin bedingte Schmerz, wahrgenommen wird. Erst die (vielfach) wiederholte Anwendung führt zum Erfolg. Die Wirksamkeit der Capsaicindesensibilisierung bei Schmerzsyndromen bestätigt, dass dünne Afferenzen bei der Nozizeption der Schmerzsyndrome eine konduktive oder perzeptive Funktion erfüllen und/oder, dass von diesen Afferenzen eine neurogene Entzündung ausgeht und diese ihrerseits eine Rolle in der Pathogenese des Schmerzsyndroms spielt. Die klinischen Studien zum Wirkungsnachweis dieser Therapie haben den Nachteil, dass sie aufgrund der Capsaicin-immanenten Brenn-/Schmerz-sensation nicht doppelblind durchgeführt werden können, zeigen aber, dass dieses Behandlung als adjuvante Therapie durchaus positive Effekte haben kann. Allerdings ist anhand der vorliegenden Daten bei keinem Schmerzsyndrom Capsaicin als Monotherapie suffizient und zufriedenstellend wirksam [120]. Die Erwartungen in der gegenwärtigen Forschung sind auf Vanilloidagonisten und -antagonisten gerichtet, die eine hohe desensibilisierende Potenz, aber keine oder zumindest minimale exzitatorische Wirkung haben.

### NK<sub>1</sub>-Antagonisten

Die aus afferenten Nervenendigungen freigesetzten Tachykinine vermitteln ihre Wirkung über NK<sub>1</sub>-, NK<sub>2</sub>- und NK<sub>3</sub>-Rezeptoren, wobei Substanz P die größte Affinität zum NK<sub>1</sub>-Rezeptor hat. Da den NK<sub>1</sub>-vermittelten Effekten unter experimentellen, aber auch unter pathophysiologisch, klinischen Bedingungen eine große Bedeutung zukommt, bestand stets ein großes Interesse an NK<sub>1</sub>-Antagonisten. In den achtziger Jahren standen zunächst nur peptidische Tachykininantagonisten zur Verfügung, u. a. Spantide I und Spantide II. Diese Peptidantagonisten hatten viele Nachteile, wie geringe Rezeptorselektivität, eingeschränkte Potenz, partiell agonistische Wirkung und Neurotoxizität sowie Histaminfreisetzung aus Mastzellen (Übersicht bei [123]). Mit der Entwicklung der ersten nichtpeptidischen Substanz P-Antagonisten im Jahre 1991, setzte in der pharmazeutischen Industrie ein kompetitiver Wettlauf in der Synthese vieler selektiver Tachykininantagonisten ein [123]. Stimuliert durch die überaus positiven Resultate tierexperimenteller Untersuchungen über die Hemmung der No-

zizeption, von Entzündungs- und Hyperreagibilitätsreaktionen in den unterschiedlichsten Geweben [124–128], glaubte man mit den nichtpeptidischen NK<sub>1</sub>-Antagonisten den Durchbruch in der Behandlung vieler Krankheitssyndrome vor Augen zu haben. In den vergangenen Jahren ist es vergleichsweise ruhig um die nichtpeptidischen Neuropeptidantagonisten geworden, denn in den bisher publizierten Studien am Menschen zur Behandlung von Schmerzsyndromen (Übersicht bei [129]), bronchopulmonalen Hyperreagibilität und zum Asthma blieb der erwartete Erfolg aus und es zeigten sich erhebliche Nebenwirkungen [128,130].

### Hemmung der neurogenen Entzündung durch eine Vielzahl pharmakologischer Substanzen

Entsprechend der Vielzahl von Mechanismen und Mediatoren, die an der Entstehung neurogener Entzündung beteiligt sein können, lassen sich deren Entzündungssymptome durch die unterschiedlichsten pharmakologischen Substanzen beeinflussen (Übersichten s. [131,132]). Zu nennen sind hier primär die Antagonisten der Neuropeptide Substanz P (NK<sub>1</sub>-Antagonisten s. o.) und CGRP (Übersichten s. [126,133–136]). Andere Neuropeptide, wie der Corticotropin-releasing Faktor, CRF und Galanin hemmen vermutlich über einen postsynaptischen Mechanismus die neurogene Extravasation [131,132]. Somatostatin hingegen hemmt die Substanz P-Freisetzung (Gazelius et al. 1981) und die Entwicklung der neurogenen Vasodilatation und Extravasation [137]. Dabei hat z. B. in der Extremität freigesetztes Somatostatin auch eine systemisch antiinflammatorische Wirkung, indem es die Ausbildung neurogener Entzündungen in ganz anderen Körperregionen verhindert [137,138].

Über die Wirksamkeit von Histaminantagonisten zur Prävention und Reduktion neurogener Vasodilatation und Extravasation gibt es widersprüchliche Befunde [45]. Meist wurden in Tierversuchen H<sub>1</sub>-Antagonisten getestet, die die neurogene Vasodilatation und/oder Extravasation reduzierten [44,48], aber in anderen Untersuchungen unbeeinflusst ließen [45]. Die Ausdehnung der neurogenen Vasodilatation (flare response) in der menschlichen Haut war durch intravenös applizierte Histaminantagonisten nur geringfügig, die Intensität der Vasodilatation im Rötungsareal nicht zu beeinflussen [139]. Neuere Befunde zeigen, dass Histamin als Agonist über einen präjunktionalen Mechanismus via H<sub>3</sub>-Rezeptoren die Substanz P-Freisetzung aus sensorischen Neuronen reguliert [140].

Eine Substanzgruppe, die zuverlässig neurogene Entzündungen bzw. Vasodilatation in unterschiedlichen Organen (Gastrointestinaltrakt, Respirationstrakt, Haut) unterdrückt, sind Lokalanaesthetika [11,139,141,142]. Nach Applikation von Capsaicin auf die mit einem Lokalanaesthetikum vorbehandelte Haut des Menschen tritt nur an der Applikationsstelle eine Rötung auf und die über die Applikationsgrenzen hinausgehende Rötung (flare response) fehlt [139]. Wie zu Beginn des Artikels dargestellt, entspricht die flare response dem neurogen vermittelten Anteil des Erythems. Analog dazu lässt sich die flare response nach noxischen thermischen und nach noxischen mechanischen Reizen durch Lokalanaesthetika blockieren [139]. Das durch einen mechanischen Reiz hervorgerufene Ödem an der Hautoberfläche hingegen bleibt trotz der Lokalanaesthetikablockade weitgehend erhalten. Die Hemmung der neurogenen Entzündung im Bron-

chialsystem durch Lidocain stellt einen neuen Ansatz in der Asthmatherapie dar [143].

Aber auch Substanzen, die primär nicht mit der neurogenen Entzündung in Verbindung gebracht wurden, haben eine modulatorische Wirkung. Bradykinin  $B_2$ -Antagonisten reduzieren in verschiedenen *in vivo*-Modellen des Ausmaßes neurogener Entzündungen [144]. Serotoninrezeptor-Agonisten hemmen die Proteinextravasation an Blutgefäßen, wobei Diskrepanzen in den Untersuchungsergebnissen darin bestehen, ob dies nur auf intrakranielle [145–147], oder auch auf extrakranielle Blutgefäße zutrifft. In extrakraniellen Körperregionen scheinen die 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Agonisten Sumatriptan und CP-122,288 die Neuropeptidfreisetzung über einen präjunktionalen Mechanismus zu hemmen [148,149], aber im hohen Dosisbereich (Sumatriptan > 200 nM) die neurogene Entzündung über 5-HT<sub>7</sub>-Rezeptoren zu verstärken [149]. An meningealen Gefäßen haben auch Prostaglandinsynthesehemmer eine inhibitorische Wirkung auf die Extravasation [150], während sie die Wirkung von Substanz P und CGRP im Muskel nicht beeinflussen [64]. Auch an der menschlichen Haut bleibt die neurogene Vasodilatation von Prostaglandinsynthesehemmern unbeeinflusst [151].

Periphere sensorische Nervenfasern besitzen Opiatrezeptoren [152], die die Neuropeptidfreisetzung präsynaptisch modulieren können (Übersichten s. [126,153]). Opiode hemmen Naloxonreversibel die Entwicklung neurogener Entzündungen [154], Übersicht s. [17,45]. Auch Nociceptin, der endogene Ligand am Orphanrezeptor, hemmt die neurogene Entzündung und Substanz P- und CGRP-Freisetzung nach elektrischer Stimulation [155].

Die Transmitter adrenerger Nervenendigungen, z.B. Noradrenalin und Neuropeptid Y scheinen im Bronchialsystem und Herzvorhöfen die kontraktile Wirkung capsaicinsensitiver Fasern zu unterdrücken [81]. Der anorganische Farbstoff Rutheniumrot (Ruthenium red) hat antinozizeptive Wirkung [101], hemmt die durch Capsaicin induzierte Plasmaextravasation [156] und blockiert selektiv Kalziumkanäle in der Membran sensorischer Nerven, die durch Capsaicin geöffnet werden. Er verhindert somit eine Aktivierung der Nervendigungen durch Capsaicin oder durch thermische Reize, nicht jedoch durch Kaliumionen oder antidrome Stimulation [32,157,158]. An viszeralen Afferenzen hemmen Kaliumkanalöffner (Cromakalim, Pinacidil), Kalziumantagonisten (Nifedipin) und Mastzellstabilisatoren (Nedocromil, Dinatriumchromoglycat) die efferente Funktion sensorischer Nervenfasern (Übersicht s. [126]). Inhaliertes Cromoglycat reduziert im Bronchialsystem die Plasmaextravasation durch hypertone Kochsalzlösung [159].

### Verstärkung der neurogenen Entzündung bzw. Vasodilatation durch Interaktion mit Immunmediatoren

Wie mehrfach angesprochen werden neurogene Entzündungen durch Aktivierung nozizeptiver Nervenendigungen, d.h. durch noxische Reize, ausgelöst. Inwieweit der Stimulus zur Auslösung neurogener Entzündungen in der Pathogenese von Schmerzsyndromen bzw. anderen Krankheitssyndromen noxische Intensität erreicht, ist zweifelhaft oder derzeit zumindest ungeklärt. Faktum ist, dass die Induktion einer neurogenen Entzündung nicht

immer mit einer schmerzhaften Empfindung einhergeht. Denkbar wäre, dass Mediatoren, die zunächst nicht mit der neurogenen Entzündung in Verbindung stehen, unter bestimmten Bedingungen die Intensität der Entzündungssymptome verstärken oder eine Prädisposition für deren Auftreten schaffen [139]. Zellen und Botenstoffe des Immunsystems (Cytokine, wie Interleukin 1, Tumornekrosefaktor  $\alpha$ ) interagieren in vielfältiger Weise mit Neuropeptiden und nozizeptiven Strukturen des Nervensystems [160–166] und wären somit eine plausible Möglichkeit für eine derartige Wirkungsverstärkung. Im Pathomechanismus von (möglicherweise chronifizierenden) Schmerzsyndromen, wie z.B. Arthritiden, Periarthritiden, lässt sich meist keine lokale Noxe eruieren, die das Auftreten der Erkrankung resp. eines akuten Schubs erklärt. Bei Patienten mit Arthritiden wurden im Plasma, in der Synovialflüssigkeit und im Synovialgewebe Interleukin-1 [167–172] und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  [173–177] nachgewiesen. Aus dem alltäglichen Leben ist auch vertraut, dass bei infektiösen Erkrankungen außer Fieber häufig auch Myalgien, Arthralgien und Enthesopathien auftreten. Oftmals sind floride oder abgelaufene Infekte scheinbar unspezifische Trigger, die akute Schübe chronischer Schmerzsyndrome, u.a. des Bewegungsapparates, auslösen.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass Interleukin-1 $\beta$  die durch Capsaicin induzierte neurogene Vasodilatation verstärkt [178,179]. Bei diesem Prozess kommt es unter der Wirkung des Cytokins zur Sensibilisierung der nozizeptiven Afferenzen und nicht der Gefäße [178]. Dieser Sensibilisierungsmechanismus hängt von der Wirkung weiterer proinflammatorischer und vasodilatatorischer Substanzen (Prostaglandine, NO) ab und nicht von dem immunstimulierenden Effekt des Interleukin-1 $\beta$  [178,179]. Obgleich Interleukin-1 $\beta$  und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  pleotrope Cytokine sind, d.h. die eine Substanz kann die Wirkung der anderen nachahmen, wird die neurogene Vasodilatation durch Tumornekrosefaktor  $\alpha$  nicht verstärkt. Im Gegenteil, die Interleukin-1 $\beta$  induzierte Hyperämie wird durch Tumornekrosefaktor  $\alpha$  wieder aufgehoben [180]. Ebenso hat Interleukin 6 auf die neurogene Vasodilatation keinen Einfluss. Diese Befunde bestätigen einmal mehr, dass bei den komplexen Interaktionen von Mediatoren verschiedener Systeme nicht von der Wirkung eines proinflammatorischen Cytokins auf die eines anderen geschlossen werden darf. Dieser proinflammatorische Effekte des Interleukin-1 $\beta$  auf neurogene Entzündungen steht in Einklang mit tierexperimentellen Befunden zur hyperalgetischen und sensibilisierenden Wirkung von Interleukin-1 auf Mechanonozizeptoren und Schmerzreflexe [165,166,181,182]. Dass Interleukin-1 und der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  auch beim Menschen generalisierte Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Fieber usw. hervorrufen [183–185], ist aus der therapeutischen Anwendung bei Malignomen und Knochenmarkstransplantationen bekannt.



- 1 Perl ER. Mode of action of nociceptors. In: Hirsch C, Zotterman Y (eds). *Cervical Pain*. Pergamon, Oxford, 1992: 157–164
- 2 Burgess PR, Perl ER. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. Iggo A (ed). *Somatosensory System*. Springer, Berlin, 1973
- 3 Lewis T. *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses*. Shaw and Sons, London, 1927
- 4 Lewis T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. *Clin Sci* 1936; 2: 373–423
- 5 Bruce NA. Über die Beziehung der sensiblen Nervenendigungen zum Entzündungsvorgang. *Arch exp Pathol Pharmacol* 1910; 63: 424–433
- 6 Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Szolcsnyi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol Chemother* 1967; 31: 138–151
- 7 Stricker S. Untersuchungen über die Gefässwurzel des Ischiadicus. *Ber Akad Wiss Wien* 1876; 3: 173–185
- 8 Bayliss WM. On the origin from the spinal cord of vasodilator fibers of the hind limb, and on the nature of these fibers. *J Physiol Lond* 1901; 26: 173–209
- 9 Bruce NA. Vasodilator axon-reflexes. *Q J Exp Physiol* 1913; 6: 339–354
- 10 Breslauer F. Die Pathogenese der trophischen Gewebeschadens nach der Nervenverletzung. *Chir Deut Z* 1919; 150: 50–81
- 11 Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Szolcsnyi J. The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in human skin and in the eye and paw of the rat. *Br J Pharmacol Chemother* 1968; 32: 32–41
- 12 Willis WDJr. Exp Brain Res Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword 1999; 124: 395–421
- 13 Lin Q, Wu J, Willis WD. Dorsal root reflexes and cutaneous neurogenic inflammation after intradermal injection of capsaicin in rats. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2602–2611
- 14 Brimjoin S, Lundberg JM, Brodin E, Hökfelt T, Nilsson G. Axonal transport of substance P in the vagus and sciatic nerves of the guinea pig. *Brain Res* 1980; 191: 443–448
- 15 Gibson SJ, Polak JM, Bloom SR, Sabate IM, Mulderry PM, Ghatei MA, McGregor GP, Morrison JF, Kelly JS, Evans RM. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the spinal cord of man and of eight other species. *J Neurosci* 1984; 4: 3101–3111
- 16 Moller K, Zhang YZ, Hankanson R, Luts A, Sjolund B, Uddmann R, Sunder F. Pituitary adenylate cyclase activating peptide is a sensory neuropeptide: umminocytchemical and immunochemical evidence. *Neuroscience* 1993; 57: 725–732
- 17 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
- 18 Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1983; 304: 129–135
- 19 Maggi CA, Patacchini R, Rovero P, Giachetti A. Tachykinin receptors and tachykinin receptor antagonists. *J Auton Pharmacol* 1993; 13: 23–93
- 20 Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol Rev* 1993; 73: 229–308
- 21 Ogawa T, Kanazawa I, Kimura S. Regional distribution of substance P, neurokinin alpha and neurokinin beta in rat spinal cord, nerve roots and dorsal root ganglia, and the effects of dorsal root section or spinal transection. *Brain Res* 1985; 359: 152–157
- 22 Hunt SP, Rossi J. Peptide- and non-peptide-containing unmyelinated primary afferents: the parallel processing of nociceptive information. *Philos Trans R Soc Lond Biol* 1985; 308: 283–289
- 23 Liu-Chen LY, Liszczak TM, King JC, Moskowitz MA. Immunoelectron microscopic study of substance P-containing fibers in feline cerebral arteries. *Brain Res* 1986; 369: 12–20
- 24 Alvarez FJ, Cervantes C, Blasco I, Villalba R, Martinez Murillo R, Polak JM, Rodrigo J. Presence of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP) immunoreactivity in intraepidermal free nerve endings of cat skin. *Brain Res* 1988; 442: 391–395
- 25 McNeill DL, Coggeshall RE, Carlton SM. A light and electron microscopic study of calcitonin gene-related peptide in the spinal cord of the rat. *Exp Neurol* 1988; 99: 699–708
- 26 Wiesenfeld-Hallin Z, Hökfelt T, Lundberg JM, Forssmann WG, Reinecke M, Tschopp FA, Fischer JA. Immunoreactive calcitonin gene-related peptide and substance P coexist in sensory neurons to the spinal cord and interact in spinal behavioral responses of the rat. *Neurosci Lett* 1984; 52: 199–204
- 27 Lee Y, Kawai Y, Shiosaka S, Takami K, Kiyama H, Hillyard CJ, Girgis S, MacIntyre I, Emson PC, Tohyama M. Coexistence of calcitonin gene-related peptide and substance P-like peptide in single cells of the trigeminal ganglion of the rat: immunohistochemical analysis. *Brain Res* 1985; 330: 194–196
- 28 Gibbins IL, Furness JB, Costa M, MacIntyre I, Hillyard CJ, Girgis S. Colocalization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea pigs. *Neurosci Lett* 1985; 57: 125–130
- 29 Gibbins IL, Wattchow D, Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive axons in human skin. *Brain Res* 1987; 414: 143–148
- 30 Cameron AA, Leah JD, Snow PJ. The coexistence of neuropeptides in feline sensory neurons. *Neuroscience* 1988; 27: 969–979
- 31 Benrath J, Eschenfelder C, Zimmermann M, Gillardon F. Calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide are involved in cutaneous inflammation following ultraviolet irradiation. *Eur J Pharmacol Environ Toxicol Pharmacol Section* 1995; 293: 87–96
- 32 Maggi CA, Abelli L, Giuliani S, Santicoli P, Geppetti P, Somma V, Frilli S, Meli A. The contribution of sensory nerves to xylene-induced cystitis in rats. *Neuroscience* 1988; 26: 709–723
- 33 Low A, Westerman RA. Neurogenic vasodilation in the rat hairy skin measured using a laser Doppler flowmeter. *Life Sci* 1989; 45: 49–57
- 34 Koltzenburg M, Lewin G, McMahon S. Increase of blood flow in skin and spinal cord following activation of small diameter primary afferents. *Brain Res* 1990; 509: 145–149
- 35 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
- 36 LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991; 66: 190–211
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 Towler PK, Bennett GS, Noore PH, Brain SD. Neurogenic oedema and vasodilatation: effect of a selective neuronal NO inhibitor. *Neuroreport* 1998; 9: 1513–1518
- 41 Sauerstein K, Klede M, Hilliges, Schmelz M. Electrically evoked neuropeptide release and neurogenic inflammation differ between rat and human skin. *J Physiol (Lond)* 2000; 529: 803–810
- 42 Schmelz M, Petersen LJ. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. *News Physiol Sci* 2001; 16: 33–37
- 43 Lembeck F. Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse-III. Mitteilung. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. *Arch exp Pathol Pharmacol* 1953; 219: 197–213
- 44 Chahl LA. Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation. *Pharmac Ther* 1988; 37: 275–300
- 45 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
- 46 Bolton TB, Clapp LH. Endothelial-dependent relaxant actions of carbachol and substance P in arterial smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1986; 87: 713–723
- 47 Burnstock G. Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. *J Hypertens Suppl* 1990; 8: S95–106
- 48 Lembeck F, Holzer P. Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1979; 310: 175–183
- 49 Pernow B. Substance P – a putative mediator of antidromic vasodilation. *Gen Pharmacol* 1983; 14: 13–16
- 50 Wiesner-Menzel L, Schulz B, Vakilzadeh F, Czarnetzki BM. Electron microscopical evidence for a direct contact between nerve fibres and mast cells. *Acta Derm Venereol Stockh* 1981; 61: 465–469

- 51 Newson B, Dahlstrom A, Enerback L, Ahlman H. Suggestive evidence for a direct innervation of mucosal mast cells. *Neuroscience* 1983; 10: 565–570
- 52 Tausk F, Udem B. Exogenous but not endogenous substance P releases histamine from isolated human skin fragments. *Neuropeptides* 1995; 29: 351–355
- 53 Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* 1983; 304: 129–135
- 54 Björklund H, Dalsgaard CJ, Jonsson CE, Hermansson A. Sensory and autonomic innervation of non-hairy and hairy human skin. An immunohistochemical study. *Cell Tissue Res* 1986; 243: 51–57
- 55 Ishida Yamamoto A, Senba E, Tohyama M. Distribution and fine structure of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactive nerve fibers in the rat skin. *Brain Res* 1989; 491: 93–101
- 56 Jansen I, Uddman R, Hocherman M, Ekman R, Jensen K, Olesen J, Stiernholm P, Edvinsson L. Localization and effects of neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide, substance P, and calcitonin gene-related peptide in human temporal arteries. *Ann Neurol* 1986; 20: 496–501
- 57 Uddman R, Edvinsson L, Ekblad E, Hakanson R, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Pept* 1986; 15: 1–23
- 58 Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, Schultzberg M. Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone. *Peptides* 1988; 9: 165–171
- 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 Uddman R, Edvinsson L, Jansen I, Stiernholm P, Jensen K, Olesen J, Sundler F. Peptide-containing nerve fibres in human extracranial tissue: a morphological basis for neuropeptide involvement in extracranial pain? *Pain* 1986; 27: 391–399
- 61 Poyner DR. Calcitonin gene-related peptide: multiple actions, multiple receptors. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 23–51
- 62 Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54–56
- 63 Brain SD, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I, Williams TJ. Potent vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide in human skin. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 533–536
- 64 Öhlen A, Lindbom L, Staines W, Hokfelt T, Cuello AC, Fischer JA, Hedqvist P. Substance P and calcitonin gene-related peptide: immunohistochemical localisation and microvascular effects in rabbit skeletal muscle. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 336: 87–93
- 65 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
- 66 Fuller RW, Conradson TB, Dixon CM, Crossman DC, Barnes PJ. Sensory neuropeptide effects in human skin. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 781–788
- 67 Piotrowski W, Foreman JC. Some effects of calcitonin gene-related peptide in human skin and on histamine release. *Br J Dermatol* 1986; 114: 37–46
- 68 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
- 69 Ralevic V, Khalil Z, Dusting GJ, Helme RD. Nitric oxide and sensory nerves are involved in the vasodilator response to acetylcholine but not calcitonin gene-related peptide in rat skin microvasculature. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 650–655
- 70 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
- 71 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
- 72 Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen Pharmacol* 1988; 30: 5–11
- 73 Brain SD, Williams TJ. Substance P regulates the vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988; 335: 73–75
- 74 Petersen LJ, Winge K, Brodin E, Skov PS. No release of histamine and substance P in capsaicin-induced neurogenic inflammation in intact human skin in vivo: a microdialysis study. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 957–965
- 75 Schmelz M, Luz O, Averbeck B, Bickel A. Plasma extravasation and neuropeptide release in human skin as measured by intradermal microdialysis. *Neurosci Lett* 1997; 18: 117–120
- 76 Green BG. Temporal characteristics of capsaicin sensitization and desensitization on the tongue. *Physiol Behav* 1991; 49: 501–505
- 77 Szolcsanyi J, Bartho L. Capsaicin-sensitive non-cholinergic excitatory innervation of the guinea-pig tracheobronchial smooth muscle. *Neurosci Lett* 1982; 34: 247–251
- 78 Bergren DR. Capsaicin challenge, reflex bronchoconstriction, and local action of substance P. *Am J Physiol* 1988; 254: R845–852
- 79 Palecek F, Sant'Ambrogio G, Sant'Ambrogio FB, Mathew OP. Reflex responses to capsaicin: intravenous, aerosol, and intratracheal administration. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1428–1437
- 80 Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J Physiol (Lond)* 1991; 437: 709–725
- 81 Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 143–201
- 82 Szolcsanyi J, Bartho L. New type of nerve-mediated cholinergic contractions of the guinea-pig small intestine and its selective blockade by capsaicin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1978; 305: 83–90
- 83 Nagy JI, Iversen LL, Goedert M, Chapman D, Hunt SP. Dose-dependent effects of capsaicin on primary sensory neurons in the neonatal rat. *J Neurosci* 1983; 3: 399–406
- 84 Buck SH, Burks TF. The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 179–226
- 85 Lawson SN, Harper AA. Neonatal capsaicin is not a specific neurotoxin for sensory C-fibres or small dark cells of rat dorsal root ganglia. Chahl LA, Szolcsanyi J, Lembeck F (eds). *Antidromic Vasodilatation and Neurogenic Inflammation*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984: 111–116
- 86 Jancsó G, Kiraly E, Joo F, Such G, Nagy A. Selective degeneration by capsaicin of a subpopulation of primary sensory neurons in the adult rat. *Neurosci Lett* 1985; 59: 209–214
- 87 Fitzgerald M, Woolf CJ. The time course and specificity of the changes in the behavioural and dorsal horn cell responses to noxious stimuli following peripheral nerve capsaicin treatment in the rat. *Neuroscience* 1982; 7: 2051–2056
- 88 Green BG, Shaffer GS. The sensory response to capsaicin during repeated topical exposures: differential effects on sensations of itching and pungency. *Pain* 1993; 53: 323–334
- 89 Maggi CA, Meli A. The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen Pharmacol* 1988; 19: 1–43
- 90 Crimi N, Polosa R, Maccarrone C, Palermo B, Palermo F, Mistretta A. Effect of topical application with capsaicin on skin responses to bradykinin and histamine in man. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 933–939
- 91 DeVries DJ, Blumberg PM. Thermoregulatory effects of resiniferatoxin in the mouse: comparison with capsaicin. *Life Sci* 1989; 44: 711–715
- 92 Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target. *Pain* 1996; 68: 195–208
- 93 Szallasi A, Blumberg PM. Resiniferatoxin and analogs provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid (capsaicin) receptor. *Life Sci* 1990; 47: 1399–1408
- 94 Szallasi A. The vanilloid receptor. Geppetti P, Holzer P (eds). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, Boca Raton New York London Tokyo, 1996: 43–52
- 95 Szolcsanyi J, Szallasi A, Szallasi Z, Joo F, Blumberg PM. Resiniferatoxin, an ultrapotent selective modulator of capsaicin-sensitive primary afferent neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 923–927
- 96 Bevan S, Hothi S, Hughes G, James IF, Rang HP, Shah K, Walpole CSJ, Yeats JC. Capsazepine: a competitive antagonist of the sensory neuron excitant capsaicin. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 544–552
- 97 Szallasi A. The vanilloid (capsaicin) receptor: receptor types and species differences. *Gen Pharmacol* 1994; 25: 223–243
- 98 Perkins MN, Campbell EA. Capsazepine reversal of the antinociceptive action of capsaicin in vivo. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 329–333
- 99 Urban L, Dray A. Capsazepine, a novel capsaicin antagonist, selectively antagonises the effects of capsaicin in the mouse spinal cord in vitro. *Neurosci Lett* 1991; 134: 9–11

- <sup>100</sup> Lalloo UG, Fox AJ, Belvisi MG, Chung KF, Barnes PJ. Capsazepine inhibits cough induced by capsaicin and citric acid but not by hypertonic saline in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1082–1087
- <sup>101</sup> Santos ARS, Calixto JB. Ruthenium red and capsazepine aninocceptive effect in formalin and capsaicin models of pain in mice. *Neurosci Lett* 1997; 235: 73–76
- <sup>102</sup> Dickenson A, Hughes C, Rueff A, Dray A. A spinal mechanism of action is involved in the antinociception produced by the capsaicin analogue NE 19550 (olvanil). *Pain* 1990; 43: 353–362
- <sup>103</sup> Davis KD, Meyer RA, Turnquist JL, Fillion TG, Pappagallo M, Campbell JN. Cutaneous pretreatment with the capsaicin analog NE-21610 prevents the pain to a burn and subsequent hyperalgesia. *Pain* 1995; 62: 373–378
- <sup>104</sup> Hua XY, Chen P, Hwang JH, Yaksh TL. Antinociception induced by civismamide, an orally active capsaicin analogue. *Pain* 1997; 71: 313–322
- <sup>105</sup> Szallasi A, Blumberg PM, Nilsson S, Hökfelt T, Lundberg JM. Visualization by [<sup>3</sup>H]resiniferatoxin autoradiography of capsaicin-sensitive neurons in the rat, pig, and man. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 217–224
- <sup>106</sup> Szallasi A, Goso C. Characterization by [<sup>3</sup>H]resiniferatoxin binding of a human vanilloid (capsaicin) receptor in post-mortem spinal cord. *Neurosci Lett* 1994; 165: 101–104
- <sup>107</sup> Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816–824
- <sup>108</sup> Wood JN, Winter J, James IF, Rang HP, Yeats J, Bevan S. Capsaicin-induced ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture. *J Neurosci* 1988; 8: 3208–3220
- <sup>109</sup> Bevan S, Geppetti P. Protons: small stimulants of capsaicin sensitive sensory nerves. *Trends Neurosci* 1994; 17: 509–512
- <sup>110</sup> Petersen M, LaMotte RH. Effect of protons on the inward current evoked by capsaicin in isolated dorsal root ganglion cells. *Pain* 1993; 54: 37–42
- <sup>111</sup> Kress M, Fetzter S, Reeh P, Vyklicky L. Low pH facilitates capsaicin responses in isolated sensory neurones of the rat. *Neurosci Lett* 1996; 211: 5–8
- <sup>112</sup> Jung J, Hwang SW, Kwak J, Lee SY, Kang CJ, Kim WB, Kim D, Oh U. Capsaicin binds to the intracellular domain of the capsaicin-activated ion channel. *J Neurosci* 1999; 19: 529–538
- <sup>113</sup> Olah Z, Karai L, Iadarola MJ. Anandamide activates vanilloid receptor 1 (VR1) at acidic pH in dorsal root ganglia neurons and cells ectopically expressing VR1. *J Biol Chem* 201; 276: 31163–31170
- <sup>114</sup> Sprague J, Harrison C, Rowbotham DJ, Smart D, Lambert DG. Temperature-dependent activation of recombinant rat vanilloid VR1 receptors expressed in HEK293 cells by capsaicin and anandamide. *Eur J Pharmacol* 2001; 423: 121–125
- <sup>115</sup> Szallasi A, DiMarzo V. New perspectives on enigmatic vanilloid receptors. *Trends Neurosci* 2000; 23: 491–497
- <sup>116</sup> Smart D, Gunthorpe MJ, Jerman JC, Nasir S, Gray J, Muir AI, Chambers JK, Randall AD, Davis JB. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br J Pharmacol* 2000; 129: 227–230
- <sup>117</sup> Vellani V, Mapplebeck S, Moriondo A, Davis JB, McNaughton PA. Protein kinase C activation potentiates gating of the vanilloid receptor VR1 by capsaicin, protons, heat and anandamide. *J Physiol (Lond)* 2001; 534: 813–825
- <sup>118</sup> Watson CP, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992; 51: 375–379
- <sup>119</sup> Watson CP, Evans RJ, Watt VR. The post-mastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain* 1989; 38: 177–186
- <sup>120</sup> Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 1995; 7: 317–328
- <sup>121</sup> Puig L, Alegre M, de Moragas JM. Treatment of meralgia paraesthetica with topical capsaicin. *Dermatology* 1995; 191: 73–74
- <sup>122</sup> Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC. Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful neuropathy. *Pain* 1995; 62: 163–168
- <sup>123</sup> Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part I: ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides* 1997; 31: 537–563
- <sup>124</sup> 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
- <sup>125</sup> Lowe JAIII, Snider RM, MacLean DB. Nonpeptide NK<sub>1</sub> antagonists: from discovery to the clinic. In: Geppetti P, Holzer P (eds). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, Boca Raton New York London Tokyo, 1996: 299–309
- <sup>126</sup> Maggi CA. The pharmacology of the efferent function of sensory nerves. *J Auton Pharmacol* 1991; 11: 173–208
- <sup>127</sup> Maggi CA. Tachykinins as peripheral modulators of primary afferent nerves and visceral sensitivity. *Pharmacol Res* 1997; 36: 153–169
- <sup>128</sup> Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part II: distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides* 1998; 32: 1–49
- <sup>129</sup> Herbert MK, Holzer P. Warum versagen Substanz P (NK1)-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie?. *Anaesthesist* 2002; 51: 308–319
- <sup>130</sup> Joos GF, Kips JC, Peleman RA, Pauwels RA. Tachykinin antagonists and the airways. *Arch Int Pharmacodyn* 1995; 329: 205–219
- <sup>131</sup> Barnes PJ, Belvisi MG, Rogers DF. Modulation of neurogenic inflammation: novel approaches to inflammatory disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 185–189
- <sup>132</sup> Donnerer J, Amann R. The inhibition of neurogenic inflammation. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 519–529
- <sup>133</sup> Lundberg JM, Saria A. Polypeptide-containing neurons in airway smooth muscle. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 557–572
- <sup>134</sup> Lembeck F. The 1988 Ulf Euler Lecture. Substance P: from extract to excitement. *Acta Physiol Scand* 1988; 133: 435–454
- <sup>135</sup> Lei YH, Barnes PJ, Rogers DF. Inhibition of neurogenic plasma exudation in guinea-pig airways by CP-96,345, a new non-peptide NK1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 261–262
- <sup>136</sup> Lembeck F, Donnerer J, Tsuchiya M, Nagahisa A. The non-peptide tachykinin antagonist, CP-96,345, is a potent inhibitor of neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 527–530
- <sup>137</sup> Szolcsanyi J, Heyles Z, Oroszi G, Nemeth J, Pinter E. Release of somatostatin and its role in the mediation of the anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of sensory fibres of rat sciatic nerve. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 936–942
- <sup>138</sup> Pinter E, Szolcsanyi J. Systemic anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of the dorsal roots in the rat. *Neurosci Lett* 1996; 212: 33–36
- <sup>139</sup> Herbert MK. Neurogene Entzündung an Haut und Gelenk. Klinische und tierexperimentelle Studien. Habilitationsschrift, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 1994
- <sup>140</sup> Ohkubo T, Shibata M, Inoue M, Kaya H, Takahashi H. Regulation of substance P release mediated by prejunctional histamine H3 receptors. *Eur J Pharmacol* 1995; 273: 83–88
- <sup>141</sup> Dux M, Janso G, Sann H, Pierau FK. Inhibition of the neurogenic inflammatory response by lidocaine in rat skin. *Inflamm Res* 1996; 45: 10–13
- <sup>142</sup> Lundberg JM, Saria A. Capsaicin-induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical and chemical irritants. *Nature* 1983; 302: 251–253
- <sup>143</sup> Floreani AA, Rennard SI. Experimental treatments for asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 30–41
- <sup>144</sup> Feletou M, Lonchampt M, Robineau P, Jamonneau I, Thuriereau C, Fauchere JL, Villa P, Ghezzi P, Prost JF, Canet E. Effects of the bradykinin B2 receptor antagonist S16118 (p-guanidobenzoyl-[Hyp<sup>3</sup>,Thi<sup>5</sup>,D-Tic<sup>7</sup>,Oic<sup>8</sup>]bradykinin) in different in vivo animal models of inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 1078–1084
- <sup>145</sup> 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
- <sup>146</sup> Buzzi MG, Moskowitz MA, Peroutka SJ, Byun B. Further characterization of the putative 5-HT receptor which mediates blockade of neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1421–1428
- <sup>147</sup> Matsubara T, Moskowitz MA, Byun B. CP-93,129, a potent and selective 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist blocks neurogenic plasma extravasation within rat but not guinea-pig dura mater. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 3–4
- <sup>148</sup> Kajekar R, Gupta P, Shepperson NM, Brain SD. Effect of a 5-HT<sub>1</sub> receptor agonist, CP-122,288, on oedema formation induced by stimulation of the rat saphenous nerve. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 1–2
- <sup>149</sup> Pierce PA, Xie GX, Peroutka SJ, Levine JD. Dual effects of the serotonin agonist, sumatriptan, on peripheral neurogenic inflammation. *Reg Anesth* 1996; 21: 219–225
- <sup>150</sup> Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 251–258

- 151 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
- 152 Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182 – 191
- 153 Donnerer J, Amann R. Sensory pharmacology. *Pharmacol Toxicol* 1991; 69: 228 – 232
- 154 Bartho L, Stein C, Herz A. Involvement of capsaicin-sensitive neurons in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 342: 666 – 670
- 155 Helyes Z, Nemeth J, Pinter E, Szolcsanyi J. Inhibition by nociceptin of neurogenic inflammation and the release of SP and CGRP from sensory nerve terminals. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 613 – 615
- 156 Brokaw JJ, White GW. Characterization of ruthenium red as an inhibitor of neurogenic inflammation in the rat trachea. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 327 – 331
- 157 Amann R, Donnerer J, Lembeck F. Capsaicin-induced stimulation of polymodal nociceptors is antagonized by ruthenium red independently of extracellular calcium. *Neuroscience* 1989; 32: 255 – 259
- 158 Amann R, Donnerer J, Lembeck F. Activation of primary afferent neurons by thermal stimulation. Influence of ruthenium red. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 341: 108 – 113
- 159 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
- 160 Bar-Shavit Z, Goldman R, Stabinsky Y, Gottlieb P, Fridkin M, Teichberg VI, Blumberg S. Enhancement of phagocytosis – a newly found activity of substance P residing in its N-terminal tetrapeptide sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94: 1445 – 1451
- 161 Hartung HP, Toyka KV. Activation of macrophages by substance P: induction of oxidative burst and thromboxane release. *Eur J Pharmacol* 1983; 89: 301 – 305
- 162 Payan DG, Goetzl EJ. Modulation of lymphocyte function by sensory neuropeptides. *J Immunol* 1985; 135: 783s – 786s
- 163 Hartung HP, Wolters K, Toyka KV. Substance P: binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages. *J Immunol* 1986; 136: 3856 – 3863
- 164 Stanis AM, Befus D, Bienenstock J. Differential effects of vasoactive intestinal peptide, substance P, and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferations by lymphocytes from Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, and spleen. *J Immunol* 1986; 136: 152 – 156
- 165 Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, Poole S. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature* 1988; 334: 698 – 700
- 166 Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumor necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 660 – 664
- 167 Wood DD, Ihrie EJ, Dinarello CA, Cohen PL. Isolation of an interleukin-1-like factor from human joint effusions. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 975 – 983
- 168 Nouri AM, Panayi GS, Goodman SM. Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. I. The presence of interleukin-1 in synovial fluids. *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 295 – 302
- 169 Waalen K, Duff GW, Forre O, Dickens E, Kvarnes L, Nuki G. Interleukin 1 activity produced by human rheumatoid and normal dendritic cells. *Scand J Immunol* 1986; 23: 365 – 371
- 170 Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton FM, di Giovine FS, Duff GW. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988; 2: 706 – 709
- 171 Hopkins SJ, Humphreys M, Jayson MI. Cytokines in synovial fluid. I. The presence of biologically active and immunoreactive IL-1. *Clin Exp Immunol* 1988; 72: 422 – 427
- 172 Feldmann M, Brennan FM, Chantry D, Haworth C, Turner M, Abney E, Buchan G, Barrett K, Barkley D, Chu A. Cytokine production in the rheumatoid joint: implications for treatment. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 480 – 486
- 173 Hopkins SJ, Meager A. Cytokines in synovial fluid: II. The presence of tumour necrosis factor and interferon. *Clin Exp Immunol* 1988; 73: 88 – 92
- 174 Saxne T, Palladino MA, Jr., Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1041 – 1045
- 175 Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1125 – 1132
- 176 Thornton SC, Por SB, Penny R, Richter M, Shelley L, Breit SN. Identification of the major fibroblast growth factors released spontaneously in inflammatory arthritis as platelet derived growth factor and tumour necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 79 – 86
- 177 Borzi RM, Arfilli L, Focherini MC, Pulsatelli L, Meliconi R. Circulating tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1993; 69: 39 – 43
- 178 Herbert MK, Holzer P. Interleukin-1 $\beta$  enhances capsaicin-induced neurogenic vasodilatation in the rat skin. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 681 – 686
- 179 Herbert MK, Holzer P. Nitric oxide mediates the amplification by interleukin-1 $\beta$  of neurogenic vasodilatation in the rat skin. *Eur J Pharmacol* 1994; 260: 89 – 93
- 180 Herbert MK, Hering S. Tumor necrosis factor alpha prevents interleukin-1 $\beta$  from augmenting capsaicin-induced vasodilatation in the rat skin. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 273 – 279
- 181 Follenfant RL, Nakamura Craig M, Henderson B, Higgs GA. Inhibition by neuropeptides of interleukin-1 beta-induced, prostaglandin-independent hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 41 – 43
- 182 Schweizer A, Feige U, Fontana A, Muller K, Dinarello CA. Interleukin-1 enhances pain reflexes. Mediation through increased prostaglandin E2 levels. *Agents Actions* 1988; 25: 246 – 251
- 183 Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabrilove JL, Wong GY, Kempin SJ, Gold PJ, Welt S, Warren RS, Starnes HF. Clinical pharmacology of recombinant tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1942 – 1951
- 184 Tewari A, Buhles WCJ, Starnes HFJ. Preliminary report: effects of interleukin-1 on platelet counts. *Lancet* 1990; 336: 712 – 714
- 185 Smith JW, Urba WJ, Curti BD, Elwood LJ, Steis RG, Janik JE, Sharfman WH, Miller LL, Fenton RG, Conlon KC. The toxic and hematologic effects of interleukin-1 alpha administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1141 – 1152