

**Die neurogene Entzündung bei rheumatischen Erkrankungen unter
besonderer Berücksichtigung von Substanz P**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Vorgelegt von Julia Borisovna Tsalik
aus Sankt-Petersburg, Russland**

2006

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. med. Hans Vetter

Koreferent: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2006

Aus der Medizinischen Poliklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Hans Vetter

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn

http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>9</u>
<u>2</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>10</u>
<u>3</u>	<u>NEUROWISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN</u>	<u>11</u>
3.1	NEUROGENE ENTZÜNDUNG	11
3.1.1	NEUROANATOMISCHE UND NEUROPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER NOZIZEPTION	12
3.1.2	PATHOPHYSIOLOGIE DER NEUROGENEN ENTZÜNDUNG	14
3.2	SUBSTANZ P	15
3.2.1	CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN VON SUBSTANZ P	15
3.2.2	ABBAU VON SUBSTANZ P	16
3.3	DIE TACHYKININ-FAMILIE	16
3.4	LOKALISATION VON SUBSTANZ P	18
3.5	TACHYKININREZEPTOREN	19
3.6	NK1-REZEPTOR-AGONISTEN UND -ANTAGONISTEN	20
3.7	NACHWEISVERFAHREN FÜR SUBSTANZ P	21
3.8	NEUROGENE ENTZÜNDUNG UND CAPSAICIN	21
3.9	SUBSTANZ P UND CALCITONIN GENE RELATED PEPTIDE (CGRP)	22
3.10	SUBSTANZ P UND NERVE GROWTH FACTOR (NGF)	24
3.11	SUBSTANZ P UND SEROTONIN	27
3.12	SUBSTANZ P UND SOMATOSTATIN	28
3.13	WEITERE PEPTIDE, DIE ZUR NEUROGENEN ENTZÜNDUNG BEITRAGEN UND IN DIESER ARBEIT ERWÄHNT WERDEN	29
3.13.1	BRADYKININ (BK)	29
3.13.2	NEUROPEPTID Y (NPY)	30
3.13.3	VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE (VIP) UND PITUITARY ADENYLATE CYCLASE ACTIVATING POLYPEPTIDE (PACAP)	30

3.14	SUBSTANZ P UND DAS IMMUNSYSTEM	30
3.15	SUBSTANZ P UND DIE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSÄRE NEBENNIERENRINDEN-ACHSE (HPA-ACHSE).....	32
4	<u>SUBSTANZ P BEI RHEUMATISCHEN KRANKHEITSBILDERN.....</u>	34
4.1	RHEUMATOIDE ARTHRITIS UND ARTHROSE.....	34
4.1.1	TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	36
4.1.1.1	Adjuvans-induzierte Arthritis.....	36
4.1.1.2	Arthrose im Tiermodell.....	40
4.1.2	UNTERSUCHUNGEN BEIM MENSCHEN	40
4.2	ARTHRITIS PSORIATICA.....	49
4.2.1	DAS KÖBNER-PHÄNOMEN.....	50
4.2.2	MECHANISMUS DER GELENKAUSSPARUNG BEI DER ARTHRITIS PSORIATICA	51
4.3	ARTHRITIS URICA	52
4.4	SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES	53
4.5	SKLERODERMIE	55
4.6	SJÖGREN SYNDROM.....	58
4.7	FIBROMYALGIE.....	62
4.7.1	SUBSTANZ P IN DER HAUT BEI FIBROMYALGIE	64
4.7.2	SUBSTANZ P IM LIQUOR BEI FIBROMYALGIE.....	64
4.7.3	SUBSTANZ P UND SEROTONIN BEI FIBROMYALGIE	66
4.7.4	SUBSTANZ P UND MUSKULATUR BEI FIBROMYALGIE	67
4.7.5	SUBSTANZ P UND NGF BEI FIBROMYALGIE	68
4.8	CHRONISCHES MÜDIGKEITSSYNDROM.....	69
4.9	VASKULITIS.....	70
4.10	SARKOIDOSE	71
4.11	ALGONEURODYSTROPHIE	72
4.12	RADIKULÄRES WURZELKOMPRESSIONSSYNDROM	73
5	<u>DISKUSSION</u>	79
5.1	ZUSAMMENFASSUNG DER EINZELNEN KRANKHEITSBILDER.....	79

5.1.1	ARTHRITIDEN	79
5.1.1.1	Rheumatoide Arthritis	79
5.1.1.2	Arthritis psoriatica	83
5.1.2	ARTHROSE	85
5.1.3	KOLLAGENOSEN UND VASKULITIDEN	89
5.1.3.1	Sklerodermie	89
5.1.3.2	Sjögren Syndrom	90
5.1.3.3	Systemischer Lupus erythematodes	92
5.1.4	FIBROMYALGIE	93
5.1.5	RADIKULÄRES WURZELKOMPRESSIONSSYNDROM	96
5.1.6	SARKOIDOSE	98
5.1.7	ALGONEURODYSTROPHIE	98
5.2	THERAPIE	99
5.2.1	CAPSAICIN	99
5.2.2	NK1-REZEPTOR-ANTAGONISTEN	101
5.2.3	GOLDSALZE	103
5.2.4	5-HT ₃ -REZEPTOR-ANTAGONISTEN	104
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>107</u>
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>108</u>
8	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>126</u>
9	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>127</u>

Abkürzungsverzeichnis

5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	Serotonin
ACE	Angiotensin converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
AFGF	acidic fibroblast growth factor (saurer Fibroblastenwachstumsfaktor)
AM	alveolare Makrophage
ANA	antinukleäre Antikörper
ANG2	Angiopoietin 2
APM	Aminopeptidase M
ATP	Adenosintriphosphat
BDNF	brain-derived neurotropic factor
BFGF	basischer Fibroblast Growth Factor
BK	Bradykinin
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCK	Cholezystokinin
CFS	Chronisches Müdigkeitssyndrom (Chronic fatigue Syndrome)
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
Con A	Concanavalin A
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DPPIV	Dipeptidylpeptidase IV
EGF	Epidermal Growth Factor
EIA	Enzym-Immunoassay
ELISA	Enzyme linked immuno-sorbent assay
FM	Fibromyalgie
GABA	gamma amino butyric acid (Gammaaminobuttersäure)
GAL	Galanin
gf	g-force
HLA	Human leucocyte antigen
HPA	Hypothalamo-hypophysäre Nebennierenrinden
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HWS	Halswirbelsäule
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IgG	Immunoglobulin G
IL	Interleukin
IP ₃	Inositol-Triphosphat
IR	Immunoreaktivität
JOA	Schmerz-Score, entwickelt von der Japanischen Orthopädischen Assoziation
LWS	Lendenwirbelsäule
MAP-Kinase	Mitogen-Activated-Protein-Kinase
MCP	Metacarpophalangealgelenken
MPS	Myofaszielles Schmerzsyndrom
mRNA	Messenger RNA

NEP	Neutrale Endopeptidase
NF-κB	Nuclear factor-κB
NGF	Nerve Growth Factor
NK	Tachykininrezeptor (Neurokininrezeptor)
NKA	Neurokinin A
NKB	Neurokinin B
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxidsynthase
NPK	Neuropeptid K
NPY	Neuropeptide Y
NPy	Neuropeptid γ
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NZB	New-Zealand Black Mouse (Neuseeländische schwarze Maus)
NZB/W F1	Hybridmaus im SLE-Modell
NZW	New-Zealand White Mouse (Neuseeländische weiße Maus)
OA	Osteoarthritis (Arthrose)
PAC1	Rezeptor für PACAP
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide
PAF	Platelet activating Factor
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGP9.5	Protein Gen Produkt 9.5 (neuronaler Marker)
PHA	Phytohaemagglutinin
PHT	pulmonary hypertension (pulmonale arterielle Hypertonie)
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PNS	peripheres Nervensystem
PPT-I	Preprotachykinin I-Gen
PPT-A	Preprotachykinin I-Gen
PPT-II	Preprotachykinin II-Gen
PPT-B	Preprotachykinin II-Gen
PRS	pain relief scale (Schmerz-Skala)
PZN	Postzosterische Neuralgie
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RS	Reiter-Syndrom
RT-PCR	Reversible transkriptase - Polymerase-Ketten-Reaktion
SCL-70	Anti-Scl70-Antikörper
SI	Stroke Index (Schlagvolumen Index, bezogen auf die Körperoberfläche)
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SOM	Somatostatin
SP	Substanz P
TEP	Totalendoprothese
TGFβ	Human Recombinant Transforming Growth Factor-β
TH-1	Lymphozyten vom T-helper-1-Typ

TH-2	Lymphozyten vom T-helper-2-Typ
TMJ	temporomandibular joint (Temporomandibulargelenk)
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
Trk	Tyrosinkinase
TRP	Tryptophan
TSK 1	Tight-skin 1-Maus
VAS	Visuelle Analogskala
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide
VPAC	Rezeptoren für VIP
vWG:Ag	Willebrand-Faktor-Antigen
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die zunehmende Kenntnis immunpathologischer Zusammenhänge hat bei vielen entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen zu erheblich verbesserten Therapiestrategien beigetragen. Der Zytokinantagonismus gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) hat beispielsweise zu einem bedeutenden Fortschritt für bisher therapierefraktäre Fälle der rheumatoiden Arthritis oder Spondylitis ankylosans geführt. Weitaus weniger bekannt hingegen ist der Einfluss des Nervensystems auf rheumatische Erkrankungen, obwohl die klinische Erfahrung einige, für therapeutische Ansätze relevante Zusammenhänge vermuten lässt. So sistiert beispielsweise die Synovitis nach erlittenem Apoplex auf der plegischen Seite des Patienten mit rheumatoider Arthritis (Patrick et al., 1984) oder Arthrose der Fingergelenke (Pittock, 2002).

Die Beteiligung des Nervensystems am immunologischen Geschehen wird als neurogene Entzündung bezeichnet. Neben zentralnervösen Mechanismen spielen auch Ereignisse am peripheren Endorgan, zum Beispiel dem entzündeten Gelenk, eine wichtige Rolle. Mediatoren wie Serotonin oder Tachykinine haben einen proinflammatorischen Einfluss auf die Synovitis. Von besonderem Interesse sind Neurooligopeptide wie Substanz P (SP) oder Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP). Diese Proteine werden unter physiologischen Bedingungen von praesynaptischen Neuronen exprimiert und vermitteln als Neurotransmitter nach Stimulation des entsprechenden Neuronen (A δ - und C-Fasern) die Weiterleitung des Aktionspotentials in das zentrale Nervensystem (ZNS). Substanz P besitzt lineare Ketten von 11 Aminosäuren, CGRP besteht aus 37 Aminosäuren und ist durch eine starke vasodilatierende Wirkung gekennzeichnet. Bei wiederholter Stimulation durch Schmerzreize, wie sie zum Beispiel bei einer Synovitis auftreten, werden diese Peptide nach antidromem Transport auch am Nozizeptor ausgeschüttet und entfalten hier außerordentliche proinflammatorische Effekte (Herbert und Holzer, 2002). Substanz P und CGRP aktivieren unterschiedliche Zellsysteme, u. a. Lymphozyten, Mastzellen oder Makrophagen (Berczi et al., 1996). Die aus diesen Zellen freigesetzten Zytokine und Prostaglandine tragen zur weiteren Erregung des Nozizeptors bei, so dass hier ein Circulus vitiosus zwischen Nerven- und Immunsystem entsteht.

Im Tiermodell zeigte sich ein protektiver Effekt nach Durchtrennung der Rückenmarks- oder der peripheren Nerven auf die Entwicklung einer Adjuvans-induzierten Arthritis bei Ratten (Courtright et al., 1965). Eine pharmakologische Unterbrechung der afferenten C-Fasern durch Capsaicin unterband die Entstehung einer inflammatorischen Reaktion auf die elektrische Stimulation peripherer Nerven (Jancso et al., 1967). Diese Ergebnisse zeigen einen engen, vielleicht auch ursächlichen Zusammenhang zwischen Nerven- und Immunsystem.

Der komplexe Einfluss von Substanz P auf die neurogene Entzündung soll in dieser Arbeit als Metaanalyse dargestellt werden. Hierbei wird vor allem auf die Rolle von Substanz P bei sowohl systementzündlichen als auch bei degenerativen rheumatischen Erkrankungen näher eingegangen.

Zum besseren Verständnis der Vorgänge bei der neurogenen Entzündung bei rheumatischen Erkrankungen werden zunächst neurowissenschaftliche Grundlagen der Schmerzphysiologie und der neurogenen Entzündung dargestellt. Im Weiteren wird kurz auf die Tachykinin-Familie eingegangen, zu denen auch Substanz P zählt. Andere verwandte Mediatoren wie CGRP, Nerve Growth Factor (NGF), Serotonin, Somatostatin, Bradykinin, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP) und Neuropeptide Y (NPY) werden im Zusammenhang mit Substanz P abgehandelt. Weiter werden Krankheitsbilder des rheumatischen Formenkreises dargestellt. Abschließend wird Substanz P kritisch auf die Bedeutung einer möglichen therapeutischen Intervention durch selektive Antagonisten diskutiert.

Primär werden die Vorgänge am Gelenk und an anderen Endorganen betrachtet. Da die Thematik der zentralnervösen Mechanismen der neurogenen Entzündung sehr komplex ist, wurde in dieser Arbeit auf eine detaillierte Darstellung dieser Zusammenhänge bewusst verzichtet.

2 Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden elektronische Datenbanken wie MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) und Medpilot (<http://www.medpilot.de>), sowie die Deutsche Zentralbibliothek für Medizin, Köln, herangezogen. Zur Recherche wurden folgende Suchbegriffe verwandt: substance P, arthritis, neurogenic inflammation, collagen arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, synovia, SLE, lupus, Sjogren syndrome, gout, fibromyalgia, osteoporosis, lower back pain, nerve root compression, enthesitis, vasculitis, sarcoidosis, reflex sympathetic dystrophy, pain, antagonist, capsaicin, nerve growth factor, NGF, somatostatin, serotonin, calcitonin gene related peptide, CGRP, NPY, VIP. Etwa 600 Zusammenfassungen wurden überprüft und 387 Artikel als Volltext durchgearbeitet. Hierbei werden Texte in Detail berücksichtigt, die in folgenden Sprachen verfasst werden: Englisch, Deutsch, Italienisch, Französisch, und im Zeitraum von 1980 bis 2004 erschienen sind.

3 Neurowissenschaftliche Grundlagen

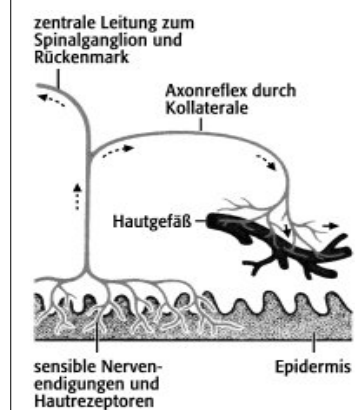
3.1 Neurogene Entzündung

Vor mehr als 100 Jahren wurde erstmals beobachtet, dass die Stimulation von Neuronen der Spinalganglien zur Vasodilatation führt. 1876 berichtete Stricker, dass nach der Stimulation des distalen Endes durchschnittener Hinterwurzeln eine Erwärmung der Haut auftrat (Stricker, 1876). Er vermutete, dass die Vasodilatation durch die Stimulation efferenter Nerven, die das Rückenmark über die Hinterwurzeln verlassen, hervorgerufen wurde. Später ergab sich die Vermutung, dass diese Neurone nicht nur eine afferente Information zum Rückenmark leiten, sondern auch in die efferenten Bahnen eingebunden sind (Bayliss, 1901). Nach seiner Hypothese trat die Vasodilatation dadurch auf, dass Impulse über afferente Fasern in die, der eigentlichen Nervenleitung entgegengesetzten, efferente Richtung geleitet wurden. Diese Beobachtung führte zu dem Begriff der antidromen Vasodilatation bzw. der antidromen Leitung.

Lewis beschrieb 1927 nach noxischer mechanischer Reizung der Haut mit einem stumpfen Gegenstand charakteristische Phänomene, die er "triple response" nannte (Lewis 1927). 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 „flare response“ (Erythem) mit einer Hyperalgesie des entsprechenden Hautareals einhergeht (Lewis, 1936). Dieses Phänomen liegt dem so genannten Axonreflex zugrunde. Hierunter versteht man eine antidrome Impulsübertragung innerhalb eines sensorischen Nerven über dessen Verzweigungen (Kollateralen) nach peripher (zum Beispiel auf Gefäße) ohne Überschreiten einer Synapse, d.h. kein Reflex im engeren Sinne. Dermographismus ist ein Beispiel dafür. Damit beschreiben Axonreflex und antidrome Vasodilatation eine Gefäßweitstellung infolge

noxischer Stimulation afferenter Nervenendigungen. Seitdem belegen zahlreiche Untersuchungen, dass die Freisetzung von Mediatoren bei der Aktivierung der peripheren Endigung des sensorischen Neurons durch lokale Depolarisation, Axonreflex oder Reflex der Hinterwurzel eine entscheidende Rolle spielt. Die Endstrecke dieser Mediatoren ist die Aktivierung von Mastzellen, immunkompetenten- und Gefäßmuskulaturzellen, die in ihrer Gesamtheit eine Entzündung hervorrufen können. Diese Reaktion ist gekennzeichnet durch Erythem und Hyperämie (sekundär bei Vasodilatation), Ödem (sekundär bei Plasmaextravasation) und Hy-

Abbildung 1. Axonreflex.



Unter einem Axonreflex versteht man eine antidrome Impulsübertragung innerhalb eines sensorischen Nerven über dessen Kollateralen nach peripher ohne Überschreiten einer Synapse.

persensibilität (sekundär bei Erregungsstörungen der sensorischen Neuronen). Das Phänomen wird als „Neurogene Entzündung“ bezeichnet (Jancsó et al., 1967).

Zwischenzeitlich wurde der Begriff „Axonreflex“ von der neurogenen Entzündung getrennt. Im Gegensatz zum Axonreflex, der nur zur Rötung im Innervationsareal führt, besteht ein weiterer Mechanismus, der zur neurogenen Entzündung beiträgt: Die durch Reizung peripherer Nozizeptoren generierte Aktionspotenziale werden nach Umschaltung über Zwischenneurone auf spinaler Ebene über einen so genannten „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 beitragen (Willis, 1999; Lin et al., 1999).

3.1.1 Neuroanatomische und neurophysiologische Grundlagen der Nozizeption

Schmerz entsteht durch die Stimulation von Nozizeptoren mit anschließender Generierung von Aktionspotentialen. Als Nozizeptoren bezeichnet man Sinnesrezeptoren für noxische, thermische oder mechanische Stimuli. Alle Nozizeptoren gehören zu den langsam leitenden Afferenzen mit dünn myelinisierten A δ - (Gruppe III-) Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 2,5-20 m/s und den unmyelinisierten C-(Gruppe IV-) Fasern, die langsamer als 2,5 m/s leiten (Messlinger, 1997). Sie werden funktionell nach mechanischer, chemischer und thermischer Stimulierbarkeit klassifiziert. Nozizeptoren finden sich sowohl in der Haut als auch in den tieferen Geweben, z. B. Muskeln und Gelenke, und inneren Organen.

Die Erregung der Nozizeptoren unterscheidet sich bei einem akuten Schmerz von der bei einem chronischen. Nach Beendigung eines noxischen Stimulus bei akutem Schmerz hört die Erregung der Nozizeptoren sofort auf, der wahrgenommene Schmerz ist beendet. Bei einem chronischen Schmerz sind fast immer Schmerzmediatoren involviert, die zu langdauernden Erregungen und damit auch anhaltenden Schmerzen führen. Solche Mediatoren sind neurogenen und/oder immunogenen Ursprungs.

Die Aktionspotentiale bei einem somatischen Schmerz werden über mindestens drei Neurone in das ZNS bis in den Kortex weitergeleitet. Das erste Neuron endet im Hinterhorn des Rückenmarks, sein Zellkern liegt im Ganglion der Hinterwurzel (Spinalganglion). Dort wird über eine Synapse auf das zweite Neuron umgeschaltet, dessen Axon durch den Tractus spinothalamicus zum Thalamus aufsteigt. Von hier aus werden die peripheren Schmerzreize über das dritte Neuron zur postzentralen Hirnrinde im Kortex geleitet (Riedel und Neeck, 2001).

Morphologisch kann man das Hinterhorn in drei Segmente unterteilen, jedes dieser Segmente ist zytoarchitektonisch gegliedert. Der größte Teil der nozizeptiven Afferenzen endet im dorsalen Teil des Hinterhorns,

welcher für diese Metaanalyse von besonderem Interesse sind. Dieser Teil enthält die marginale Zone oder Lamina I, und die Substantia gelatinosa oder Lamina II. Die C-Fasern und manche A δ -Fasern innervieren die Zellkörper der Lamina I und II, während die anderen, insbesondere A-Fasern tiefer in das Hinterhorn (Lamina V) eindringen (Rang et al., 1991).

Die Physiologie der Nozizeption beruht auf einer komplexen Interaktion peripherer, spinaler und supraspinaler Strukturen. In dieser Arbeit werden vor allem periphere und spinale Mechanismen näher beschrieben.

Um die Vorgänge der neurogenen Entzündung zu verstehen, ist die Einführung weiterer Begriffe der Nozizeption notwendig. Von einer peripheren Sensibilisierung spricht man, wenn die Schmerzmediatoren die Erregbarkeit der Nozizeptoren nachhaltig erhöhen. Dabei führen dann sogar die geringsten Reize zur Aktivierung der Nozizeptoren. Die Sensibilisierung kann durch einen verstärkten Einstrom von Ca²⁺-Ionen in den Nozizeptor (die Aktivierung eines Rezeptors wird am Beispiel eines Tachykininrezeptors im Kapitel „Tachykininrezeptoren“ ausführlich beschrieben) entstehen. Sie kann aber auch durch erhöhte Expression der Rezeptoren, so genannte „Hochregulation“, verursacht werden. Diese findet im Zellkern des Neurons statt und unterliegt der Transkriptionskontrolle u. a. von Neurotrophinen, z. B. Nerve Growth Factor (NGF). Die Sensibilisierung der Nozizeptoren führt zur Hyperalgesie, die für chronische Schmerzsyndrome charakteristisch ist. Eine andere Art charakteristischer Sensibilitätsstörung bei Schmerzsyndromen ist Allodynie und ist durch eine Schmerzempfindung durch eine leichte, normalerweise als nicht schmerzhaft empfundene Berührung gekennzeichnet.

Eine Sensibilisierung und darauf folgende Hyperalgesie findet auch auf spinaler Ebene statt. Hier herrschen neben der Sensibilisierung des afferenten Neurons andere Pathomechanismen wie Abschwächung der hemmenden Prozesse vor. So agieren Substanz P, Glutamat und Dopamin erregend, während Serotonin (siehe Kapitel „Substanz P und Serotonin“), Gammaaminobuttersäure (GABA), endogene und exogene Opiode hemmend wirken. Bei starken oder auch wiederholten Schmerzreizen kommt es zur Glutamat-induzierten Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren im Rückenmark. Dies führt zu Veränderungen in der Gentranskription in postsynaptischen Neuronen, indem die Expression von „immediate early genes“ (c-fos- oder c-jun-Gen) induziert wird. Die Folge ist eine veränderte Reaktionsbereitschaft der Nervenzelle im Sinne einer chronischen zentralen Hyperexzitabilität, auch „Wind-up-Phänomen“ genannt (von Mendell und Wall 1965 erstmals beschrieben). Dadurch werden leichte periphere Reize mit einer überschießenden zentralen Reaktion beantwortet. Klinisch zeigt sich Hyperalgesie oder Allodynie, gelegentlich treten Spontanschmerzen auf.

Substanz P erhöht die Freisetzung von Glutamat bei Ratten (Maneuf et al., 2001). Die neuronale Überer-

regbarkeit wird zum großen Teil durch die Co-Aktivierung von Glutamatrezeptoren und Rezeptoren für Substanz P vermittelt (Schadrack und Zieglgänsberger, 2000).

Neuropeptide werden im Spinalganglion afferenter Nervenfasern synthetisiert, die über den axonalen Transport sowohl zu den Synapsen im Hinterhorn als auch unter pathologischen Bedingungen in die peripheren Nervenendigungen transportiert werden. Bei Substanz P kann dieser Transport bis zu 90 % der ribosomalen Syntheserate im Spinalganglion betragen (Levine et al., 1987). Immunhistochemische Studien zeigten, dass sich die meisten Mediatoren, wie Substanz P, CGRP, Glutamat, Aspartat, bereits unter physiologischen Bedingungen in hohen Konzentrationen im dorsalen Teil des Hinterhorns finden und sich als das wichtigste Transmittersystem der Nozizeption darstellen (Riedel und Neeck, 2001): Ein Teil dieser Mediatoren stammt von den primären afferenten Fasern, der zweite Teil wird von Neuronen des Hinterhorns ausgeschüttet. Der dritte Teil der Neuropeptide stammt von der Axonendigung, dessen Zellkörper sich im Hirnstamm befindet (Fürst, 1998).

Folgende Transmitter findet man in Spinalganglienzellen: Neurokinin A (NKA), Neurokinin B (NKB), Somatostatin (SOM), Vasoaktive Intestinal Polypeptide (VIP), Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP), Cholezystokinin (CCK), Bombesin, Galanin (Gibson et al., 1984; Moller et al., 1993; Holzer, 1992).

3.1.2 Pathophysiologie der neurogenen Entzündung

Aus den peripheren Nervenendigungen werden die Neuropeptide durch verschiedenartige Stimuli freigesetzt. Hierzu zählen physikalische Reize (thermische, mechanische, elektrische), UV-Strahlung sowie chemische Substanzen wie Capsaicin, Senföl und Xylene (Jancsó et al., 1967; Maggi et al., 1988; Holzer 1992; Benrath et al., 1995). Diese Stimulation führt zur Freisetzung von Neuropeptiden und zur Induktion neurogener Entzündungen. Bereits Lewis (1927) war aufgefallen, dass nur noxische Stimuli die triple response bzw. „flare response“ auslösten (Lewis, 1927). Bei elektrischer Nervenreizung tritt eine antidrome Vasodilatation nur dann auf, wenn durch die Reizintensität C-Fasern erregt werden (Low und Westerman, 1989; Koltzenburg et al., 1990). Die physiologische Bedeutung der neurogenen Entzündung ist die Auslösung einer lokalen Abwehrreaktion auf die schädliche Reize: z. B. eine schnelle Beseitigung von eingedrungenen Fremdstoffen und Beschleunigung der Wundheilung bei einer Verletzung (Zimmermann, 2004). Um eine neurogene Entzündung auszulösen, werden im Tierversuch typischerweise die elektrische Reizung peripherer Nerven und die lokale Applikation von Capsaicin oder Senföl angewandt. Auch beim Menschen wurden die meisten Untersuchungen mit diesen Stoffen durchgeführt.

Die Hyperämie bei der neurogenen Entzündung entsteht durch Dilatation von Arteriolen und wird durch CGRP vermittelt, die Extravasation von Proteinen tritt hingegen an den postkapillären Venolen auf und wird hauptsächlich von Substanz P und Neurokinin A hervorgerufen (Brain und Williams, 1985 b; Holzer, 1992). Die frühe Phase der Extravasation wird 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 (Holzer, 1992; Brain, 1997). Substanz P wirkt vasodilatativ über die Freisetzung von endothelalem Stickoxid (NO), wenn das Endothel intakt ist (Luu et al., 1992). Es gibt Speziesunterschiede zwischen Nagern und dem Menschen hinsichtlich der Extravasation und Vasodilatation an der Haut: Eine Extravasation durch elektrische und chemische Reize an der menschlichen Haut kann nicht beobachtet werden (Sauerstein et al., 2000; Schmelz und Petersen, 2001). Dennoch scheinen Substanz P und CGRP die Hauptmediatoren bei der Entstehung neurogener Entzündungen zu sein (Brain und Williams, 1985 b; Holzer, 1992) (siehe unten). Die Ausbildung der neurogenen Entzündung ist davon abhängig, ob das Gewebe von intakten afferenten C- und A δ -Fasern innerviert ist. Nach Entleerung der Neuropeptide oder Degeneration der afferenten Nervenfasern lässt sich keine neurogene Entzündung mehr auslösen (Herbert und Holzer, 2002). Dieses Phänomen wird bei der Anwendung von Capsaicin benutzt, da dieser Wirkstoff zu einer Depletion der Substanz P-Vorräte führt (siehe Kapitel „Neurogene Entzündung und Capsaicin“).

3.2 Substanz P

3.2.1 Chemische Eigenschaften von Substanz P

Von Euler und Gaddum extrahierten aus dem Pferdehirn und Dünndarm eine hypotensiv wirkende und die glatte Muskulatur stimulierende Substanz (von Euler und Gaddum, 1931). Sie benannten diesen Faktor als Substanz P. Seitdem Lembeck 1953 die Lokalisation von Substanz P im Hinterhorn und in den Hinterwurzeln nachgewiesen hat, gilt sie als Mediator, der die neurogene Vasodilatation und Plasmaextravasation hervorruft (Lembeck, 1953). Erst 20 Jahre später wurde die genaue Struktur von Substanz P von Chang und Mitarbeitern (Chang et al., 1971) im Rinderhypothalamus identifiziert.

Substanz P-Formel:

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

Substanz P ist ein aus 11 Aminosäuren bestehendes Undeka-Peptid. Es wird im Spinalganglion synthetisiert und unter physiologischen Bedingungen als Schmerztransmitter in das Hinterhorn transportiert. Eine Freisetzung von Substanz P erfolgt durch Stimulation von primär afferenten nozizeptiven Neuronen. Nach

einem antidromen Transport unter pathologischen Bedingungen führt Substanz P zur Vasodilatation und Ödem durch direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße und indirekt, unter anderem über eine Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen (Pernow, 1983; Foreman, 1987). Ferner ist Substanz P an Funktionen der kardiovaskulären, respiratorischen, gastrointestinalen und urogenitalen Systeme beteiligt (Datar et al., 2004). Ihre Rolle wird in der Pathogenese vieler chronischen Erkrankungen wie Migräne, Asthma bronchiale, chronische entzündliche Darmerkrankungen (Harrison und Geppetti, 2001; Herbert und Holzer, 2002) sowie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (Barker, 1991) diskutiert. Neben dem Serotonin spielt sie eine Rolle beim emetischen Reflex (Saito et al., 2003).

3.2.2 Abbau von Substanz P

Die Hydrolyse der Substanz P hängt von der Aktivität verschiedener Enzym-Systeme ab: die neutrale Endopeptidase (NEP), Angiotensin converting Enzyme (ACE), Dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) sowie Amino-peptidase M (APM). Diese Enzyme findet man unter anderem auch im Synovialgewebe (Mapp, 1995).

NEP ist für die Hydrolyse mehrerer Peptide verantwortlich, unter anderem auch für Substanz P und CGRP. NEP zeigte größere Aktivität im Synovialgewebe vor allem bei RA-Patienten und manchen Patienten mit degenerativen Erkrankungen im Vergleich zu Patienten mit posttraumatischen Gelenkveränderungen (Sreedharan et al., 1990). Es wird vermutet, dass Typ B-Synoviozyten die Quelle der NEP sind (Mapp et al., 1992).

Bekannt ist die Wirkung von ACE als Peptidyl-Dipeptidase, indem es Bradykinin deaktiviert und Angiotensin I durch Entfernung des C-terminalen Dipeptids aktiviert. Ferner zeigt ACE seine Eigenschaften als Endopeptidase, indem es Substanz P hydrolysiert, sowie als Peptidylpeptidase bei der Spaltung der Dipeptide (Mapp, 1995). ACE findet sich im Endothel aller Gefäße, insbesondere in Kapillaren und Arteriolen (Mapp, 1995).

DPPIV spaltet ebenfalls die freiliegenden N-terminalen Dipeptide. APM beteiligt sich unter anderem an der Inaktivierung von Enkephalinen. Im entzündeten Synovialgewebe ist die Verteilung von APM ähnlich der von NEP (Mapp, 1995).

3.3 Die Tachykinin-Familie

Substanz P gehört zur Tachykinin-Familie (Maggi, 1988). Tachykinine erhielten ihren Namen auf Grund der Eigenschaft, eine Tachykardie bei niedrigem Blutdruck hervorzurufen (McGillis et al., 1990). Alle Tachykinine zeichnen sich durch die C-terminale Sequenz: Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂ (Xaa - variable Aminosäure) aus.

Hierzu gehören unter anderem Neurokinin A, Neurokinin B, Neuropeptid K und Neuropeptid γ , wobei die Funktion der beiden letzteren noch nicht genau bekannt ist. Die Formeln dieser Neuropeptide sind in der Tabelle 1. zusammengefasst.

Tabelle 1. Die Tachykinin-Familie der Säugetiere

Substanz P	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂
Neurokinin A	Hys-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Neurokinin B	Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Neurokinin K	Asp-Ala-Asp-Ser-Ser-Ile-Glu-Lys-Gln-Val-Ala-Leu-Leu-Lys-Ala-Leu-Tyr-Gly-His-Gly- Gln-Ile-Ser-His-Lys-Arg-His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Neuropeptid γ	Asp-Ala-Gly-His-Gly-Gln-Ile-Ser-His-Lys-Arg-His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂

Es gibt zwei für die Tachykininsynthese verantwortliche Gene (s. Tabelle 2.): Preprotachykinin I-Gen (PPT-I bzw. PPT-A) und Preprotachykinin II-Gen (PPT-II bzw. PPT-B). Aus dem PPT-I Gen entstehen durch alternatives Splicing vier verschiedene mRNA Sequenzen. Zwei davon, nämlich die β -mRNA und γ -mRNA, können die Synthese sowohl von Substanz P als auch Neurokinin A (NKA) kodieren, während die α -mRNA und δ -mRNA ausschließlich Substanz P kodieren. Die β - und γ -Formen der PPT-I mRNA kodieren auch die Synthese von Neuropeptid K (NPK) und Neuropeptid γ (NP γ), die eine elongierte Form von Neurokinin A darstellen, wobei deren Funktion noch unklar ist. Neurokinin B wird von PPT-II synthetisiert (Maggi, 1988).

Tabelle 2. Gene, die die Synthese von Tachykininen bei Säugetieren kodieren:**PRETACHYKININ I GEN (PPT-A)** **α -PPT-I mRNA**

Substanz P

 β -PPT-I mRNASubstanz P, Neurokinin A
Neuropeptid K **γ -PPT-I mRNA**Substanz P, Neurokinin A
Neuropeptid γ **δ -PPT-I mRNA**

Substanz P

PRETACHYKININ II GEN (PPT-B)**PTT-II mRNA**

Neurokinin B

(aus: Maggi, 1988)

3.4 Lokalisation von Substanz P

Substanz P wird sowohl im zentralen Nervensystem (ZNS) als auch im peripheren Nervensystem (PNS) gefunden, z. B. findet sich α -PPT-I mRNA im Gehirn und β -PPT-I mRNA bzw. γ -PPT-I mRNA hauptsächlich im peripheren Gewebe (Kotani et al., 1986). Sowohl die Substanz P-Immunoreaktivität als auch NK1-Rezeptoren wurden im Rhinenzephalon, Telenzephalon, in den Basalganglien, im Hippokampus, der Amygdala, den septalen Arealen, dem Dienzephalon, Hypothalamus, Mesenzephalon, Pons, Myelenzephalon und dem Rückenmark nachgewiesen (Shults et al., 1984). Ferner wurde die Substanz P-Immunoreaktivität im Trigeminalganglion (Lee et al., 1985), Spinalganglion (Gibbins et al., 1987) und in den intrinsischen Neuronen des Darms (Sternini et al., 1995) gefunden. Neurokinin A wird immunhistochemisch in Spinalganglion, in peripheren Nerven und im Hinterhorn des Rückenmarks nachgewiesen. Neurokinin B hingegen scheint nicht in primär afferenten Neuronen vorzukommen (Ogawa et al., 1985). Die Transkription von PPT-I mRNA wurde mittels polyklonaler Antikörpern, in situ Hybridisierung und Northern-Blot im Ganglion nodosum (Hamid et al., 1991), Trigeminalganglion (Kiyama et al., 1988) und Spinalganglion (Sternini, 1991) festgestellt. In Tiermodellen mit akuter und chronischer Entzündung wurde eine Erhöhung der PPT-I mRNA in den sensorischen Neuronen des Spinalganglions beobachtet (Noguchi et al., 1988). Eine Entzündung im peripheren Gewebe kann zu einer Erhöhung von Substanz P-Immunoreaktivität innerhalb des dorsalen Teils des Hinterhorns (Marlier et al., 1991) und zur vermehrten Freisetzung der Substanz P in das Rückenmark (Schaible et al., 1990) führen.

Übereinstimmend mit den Befunden im Spinalganglion zeigen unmyelinisierte Afferenzen im peripheren Nerven Substanz P-Immunoreaktivität (Hunt und Rossi, 1985; Liu-Chen et al., 1986), CGRP hingegen wurde bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen in dünnmyelinisierten Afferenzen gefunden (Gibson et al., 1984; McNeill et al., 1988). Darüber hinaus können einzelne Ganglienzellen 2 bis 4 verschiedene der oben genannten Neuropeptide, auch in den unterschiedlichsten Kombinationen, gleichzeitig enthalten (Gibson et al., 1984; Holzer, 1992; Wiesenfeld-Hallin et al., 1984; Lee et al., 1985; Gibbins et al., 1985, 1987; Cameron et al., 1988).

3.5 Tachykininrezeptoren

Die aus afferenten Nervenendigungen freigesetzten Tachykinine vermitteln ihre Wirkung über Tachykininrezeptoren (Neurokininrezeptoren - NK). Diese gehören zu einer Rhodopsin-ähnlichen Membranstruktur, die aus sieben hydrophoben, transmembranösen Bereichen besteht und durch extra- und intrazelluläre schlingenförmige Proteinketten verbunden und an G-Proteine gekoppelt sind (Gerard et al., 1993; Nakanishi, 1991). Das G-Protein ist ein Guanin-Nucleotide-bindendes Protein der Zelle, an die verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptoren (u.a. adrenerge, Muscarin-, Histamin-, Serotonin- und Adenosin-Rezeptoren) gekoppelt ist (Roche Lexikon 5.0) und das die Bindung der Tachykininagonisten reguliert (Guard und Watson, 1991).

Es gibt drei Typen von Neurokininrezeptoren: NK₁, NK₂, NK₃ mit Affinitäten für Substanz P, Neurokinin A und Neurokinin B (Regoli et al., 1994). Für NK₁-Rezeptoren ist Substanz P der primäre Ligand. Jedoch sind endogene Tachykinine nicht nur für einen bestimmten Rezeptor selektiv, sondern können sich unter bestimmten Bedingungen auch an andere NK-Rezeptoren binden. In solchen Fällen aktiviert beispielsweise Substanz P NK₁-, NK₂- und NK₃-Rezeptoren in zahlreichen Geweben (Regoli et al., 1994). Es existieren wenig charakterisierte NK₄-Rezeptoren (Donaldson et al., 2001). Monozyten exprimieren einen weiteren Rezeptor für Substanz P, der funktionell an eine Mitogen-Activated-Protein-Kinase (MAP-Kinase) und nicht an das G-Protein gekoppelt ist (Jeurissen et al., 1994).

Alle Neurokinin-Rezeptoren, ähnlich wie andere, an G-Protein gekoppelte Rezeptoren, besitzen zwei Isoformen, die in verschiedenen Organen und Gewebe unterschiedlich exprimiert sind (Khawaja und Rogers, 1996; Watling et al., 1993). Übereinstimmung besteht darin, dass die Bindung der Tachykinine mit deren Rezeptoren das G-Protein und darauf folgend Phospholipase C (PLC) aktiviert, die wiederum Phosphatidylinositol-Hydrolyse katalysiert mit anschließender Produktion von Inositol-Triphosphat (IP₃) und Diacylglycerol. IP₃ fixiert sich über spezifische Rezeptoren im endoplasmatischen Retikulum und setzt die intrazellulären Vorräte von Ca²⁺ frei, während Diacylglycerol durch die Aktivierung von Proteinkinase C (PKC) die L-

Typ Ca^{2+} -Kanäle in der Plasmamembran öffnet. Der konsequente Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} - Konzentration aktiviert Kalzium-abhängige Chloridkanäle, was zur Aktivierung der Zelle führt (Ju et al., 1991; Quartara und Maggi et al., 1993; Otsuka und Yoshioka, 1993; Regoli et al., 1994). Sobald der Rezeptor durch Bindung an Substanz P aktiviert ist, wird er schnell und selektiv desensibilisiert (Grady et al., 1997; Vigna, 2003).

3.6 NK1-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten

Für die Charakterisierung der NK-Rezeptorsubtypen wurden seit 1980 selektive Agonisten entwickelt (Quartara und Maggi, 1997). Einer der ersten selektiven Agonisten war ein SP-Methylester, der jedoch zu Substanz P zerfällt. Weiter wurden Septide entwickelt, die eine hohe Selektivität für NK_1 -Rezeptoren zeigen. Sie sind ausgesprochen nützliche Liganden, da sie zu Erkennung der NK_1 -Rezeptor-Subtypen dienen (Regoli et al., 1994). Die Cycloseptide sind genau so aktiv wie die linearen Forme, zeigen aber eine höhere Stabilität bei der Degradation durch Peptidasen (Quartara und Maggi, 1997).

Aufgrund ihrer fehlenden klinischen Bedeutung wurde die weitere Erforschung von selektiven NK_1 -Agonisten zurückgestellt (Harrison, 2001).

Da den NK_1 -vermittelten Effekten unter experimentellen, aber auch unter pathophysiologischen klinischen Bedingungen eine große Bedeutung zukommt, bestand stets ein großes Interesse an der Suche nach NK_1 -Antagonisten (Herbert und Holzer, 2002). In den achtziger Jahren standen zunächst nur peptidische Tachykininantagonisten zur Verfügung, unter anderen Spantide I und Spantide II. Nachteile dieser Peptidantagonisten waren u.a. geringe Rezeptorenspezifität, eingeschränkte Potenz, partiell agonistische Wirkung und Neurotoxizität sowie Histaminfreisetzung aus Mastzellen. Seit 1991 wurden nicht-peptidische selektive Substanz P-Antagonisten konsequent für den klinischen Einsatz weiterentwickelt (Quartara und Maggi, 1997).

Die Entdeckung der NK_1 -Antagonisten öffnete neue Perspektiven im Verständnis um die Rolle von NK_1 -Rezeptoren in verschiedenen Krankheitsbildern. In Studien an Meerschweinchen konnten signifikante Verminderung des neuropathischen Schmerzens nach einer oralen oder intrathekalen Applikation von SDZNKT34311 und LY303875 beobachtet werden (Campbell et al., 1998). CGP49823 verfügt über einen signifikanten anxiolytischen Effekt (File, 1997). SR140333 vermindert den Schweregrad der experimentellen Kolitis bei Ratten (Di Sebastiano et al., 1999) und die Infarktzone nach fokaler cerebraler Ischämie (Yu et al., 1997). GR205171 und MK-0869 zeigten eine antiemetische Wirkung bei Chemotherapie beim Frettchen (Gardner et al., 1996; Tattersall et al., 2000). GR205171 reduziert die experimentelle Arthritis bei Ratten (Binder et al., 1999).

Mittlerweile sind hochselektive NK₁-Antagonisten entwickelt worden. Diese werden zurzeit in klinischen Studien erprobt. CP99994 reduziert das postoperative Schmerzsyndrom nach Zahnextraktion, es scheint keine Nebenwirkungen zu haben (Dionne et al., 1998). L7540303 (auch als MK-0869 bezeichnet) weist einen antiemetischen Effekt nach Cisplatin-Behandlung auf (Navari et al., 1999) und ist oral verfügbar. Er ist inzwischen als Wirkstoff Aprepitant als Antiemetikum bei der Chemotherapie zugelassen. Ferner könnte er bei depressiven Störungen angewandt werden (Kramer et al., 1998). Auf die Bedeutung der NK₁-Antagonisten in der Schmerztherapie wird im Kapitel „NK₁-Rezeptor-Antagonisten“ näher eingegangen.

3.7 Nachweisverfahren für Substanz P

An immunhistochemischen Verfahren unterscheidet man monoklonale und polyklonale Verfahren. Monoklonale Verfahren sind hochspezifisch, stehen aber derzeit für menschliches Gewebe nicht zur Verfügung. Als einziges immunhistochemisches Färbeverfahren für menschliches Gewebe kommen daher polyklonale Protokolle zur Anwendung, sind aber mit der Problematik von Kreuzreaktionen behaftet. Zumeist werden Kaninchenantikörper verwendet. Die Selektivität des Antiserums kann im Westernblot bestätigt werden. Außerdem lassen sich die Reagenzien verschiedener Hersteller nicht vergleichen.

Für enzymatische quantitative Verfahren (z. B. Enzyme linked immuno-sorbent assay, ELISA, Radioimmunoassay, RIA) stehen bisher ebenfalls nur polyklonale Verfahren zur Verfügung.

Der Northernblot ermöglicht den Nachweis von mRNA mittels markierter DNA-Sonde. Dieses Verfahren ist sehr zuverlässig. Nachteile bestehen darin, dass eine Transkription nachgewiesen wird, jedoch nicht das Protein. Dieses Ergebnis alleine hat somit eine begrenzte Aussagekraft.

RT-PCR beschreibt eine Amplifikation von mRNA, die in DNA umgewandelt wird. Dieses Verfahren kommt beim NK-Rezeptor-Nachweis zur Anwendung.

Die Chromatographie, z. B. die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High Performance Liquid Chromatography, HPLC), ist eine sehr sichere Methode, um Substanz P nachzuweisen. Eine andere mögliche Anwendung der Chromatographie ist die Immunaффinitätschromatographie, die gleich ebenfalls auf polyklonale Antiseren beschränkt ist.

3.8 Neurogene Entzündung und Capsaicin

Capsaicin gilt durch seine spezifische exzitatorische und bei längerer Anwendung desensibilisierende Wirkung auf dünne afferente Nervenfasern als die wichtigste Substanz in der Erforschung der neurogenen Entzündung (Herbert und Holzer, 2002). Capsaicin (8-Methyl-N-Vanillyl-6-Nonenamid) ist ein Derivat der Homovanillinsäure und kommt in der Peperoni (Capsicum) vor. Die Wirkung von Capsaicin wird durch den Va-

nilloidrezeptor VR_1 vermittelt. Durch die selektive Stimulation der unmyelinisierten C-Fasern ruft Capsaicin bereits in niedrigen Konzentrationen die Freisetzung von Substanz P und anderen Neuromediatoren (u.a. CGRP, Somatostatin) hervor (Rains und Bryson, 1995). Capsaicin führt zur selektiven Erregung unmyelinisierter nozizeptiver C-Faser-Afferenzen, dadurch werden im ZNS Hemmungsprozesse in Gang gesetzt, die Schmerzen reduzieren (Zimmermann, 2004). Andere C-Fasertypen, wie C-Mechanorezeptoren oder kälte-selektive Thermorezeptoren werden durch Capsaicin nicht erregt (Herbert und Holzer, 2002). Die Wirkungen sind dosisabhängig (Craft und Porreca, 1992). Bei einer prolongierten Anwendung kommt es zu einer reversiblen Depletion der Substanz P-Vorräte, dadurch werden die Nozizeptoren desensibilisiert (Rains und Bryson, 1995). Klinisch zeigt sich die Neuropeptiden-Freisetzung in Form einer initialen Dilatation, einer Hyperalgesie gegenüber Druck und Hitze sowie eines Brennens auf der Haut. Die unangenehmen Wirkungen schwächen sich bei fortgesetzter Anwendung ab (Schulzeck und Wulf, 1997). Die exzitatorische Wirkung wird nach Anwendung von Capsaicin in der Mundschleimhaut (Green, 1991), an der Haut, den Atemwegen (Holzer, 1991) und am Auge (Belmonte et. al., 1991) beobachtet.

Neben seiner exzitatorischen Wirkung zeigt Capsaicin eine inhibitorische Wirkung. Die lokale Applikation von hochdosiertem Capsaicin an peripheren Nerven führt zu einer Depolarisation und innerhalb weniger Minuten zu einer nahezu vollständigen Blockade der Nervenleitung von C-Fasern. In zahlreichen Tierexperimenten wurde gezeigt, dass die systemische Verabreichung von Capsaicin zur Degeneration afferenter C-Fasern führt (Nagy et al., 1983; Jancsó et al., 1985; Buck und Burks, 1986). Diese Wirkung ist dosis- und altersabhängig. So findet eine viel stärkere C-Fasern-Degeneration bei den neugeborenen Ratten statt als bei Erwachsenen (Nagy et al., 1983; Jancsó et al., 1985). Die Ergebnisse der Studien lassen vermuten, dass Capsaicin initial eine neurogene Entzündung auslöst, die ihrerseits aber eine inhibitorische Rolle in der Pathogenese des Schmerzsyndroms spielt (Yoshimura et al., 2000). Es scheinen noch weitere, bisher unbekannte Mechanismen miteinbezogen zu sein, so dass die Wirkung von Capsaicin immer noch nicht vollständig aufgeklärt ist (Rains und Bryson, 1995).

Bisher wurde die lokale Capsaicin-Therapie hauptsächlich bei neuropathischen Schmerzsyndromen angewandt, wie bei der postzosterischen Neuralgie (PZN) und der diabetischen Polyneuropathie (Bernstein, 1991). Die positiven Effekte werden dabei sowohl durch eine Desensibilisierung hypersensitiver Nozizeptoren als auch durch eine Modulation eines veränderten zentralen Inputs erklärt (Dubner, 1991).

3.9 Substanz P und Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)

CGRP ist ein Neuropeptid und besteht aus 37 Aminosäuren. Es entsteht im Neuron durch alternatives Spleißen der für Kalzitonin codierenden mRNA (Rosenfeld et al., 1983). CGRP entfaltet seine Wirkung über

die Bindung zu CGRP₁- und CGRP₂-Rezeptoren (Brain, 1997). Mittels Immunofluoreszenz konnten CGRP-haltige Nervenfasern unter anderem in der Haut, Muskulatur, Synovialgewebe, Periost, periartikulärem Gewebe sowie in den Meningen nachgewiesen werden (Björklund et al., 1986; Bjurholm et al., 1988; Messlinger et al., 1995). Die CGRP-haltigen Afferenzen befinden sich zumeist perivaskulär und unter Epithelien (Bjurholm et al., 1988; Uddman et al., 1986).

CGRP ist ein starker Vasodilatator (Brain et al., 1985 a) und wird von den perivaskulären Nerven freigesetzt (Zaidi et al., 1985). Untersuchungen an der menschlichen Haut zeigten, dass CGRP eine Quaddelbildung und ein „flare response“ auslöst. „Flare response“ wird, wie bei Substanz P, durch die Vorbehandlung mit H₁-Histamin-Antagonisten bei Menschen inhibiert. CGRP zeigt jedoch bei dieser Reaktion eine schwächere Wirkung. CGRP vermittelt eine langsam einsetzende aber lang anhaltende (mehr als 4 Stunden) intensive Vasodilatation, die weder neuronalen Ursprungs ist, noch durch H₁-Histamin-Antagonisten verhindert wird. Dieses Phänomen beruht auf der direkten vasodilatatorischen Wirkung des Peptids und wird nicht durch NO vermittelt (Ralevic et al., 1992). Hingegen vermittelt Substanz P ein starkes „flare response“ und Quaddelbildung.

CGRP zeigt synergistische Wirkung bei der Entstehung der Gefäßpermeabilität mit den anderen Mediatoren, wie Komplement Fragment C_{5a}, Bradykinin, Platelet Activating Factor (PAF) und Leukotrienen B₄, wobei diese nur geringe vasodilatierende Eigenschaften besitzen (Brain und Williams, 1985 b).

Die gleichzeitige Expression von Substanz P und des CGRP in afferenten Neuronen ist in seiner funktionellen Bedeutung noch nicht endgültig geklärt. Die Untersuchungen an Ratten von Seybold et al. (2003) bringen neue Aspekte in der Co-Transmission von Substanz P und CGRP in den afferenten Neuronen: Die Autoren zeigten, dass die Aktivierung von CGRP-Rezeptoren zu einer Vermehrung von mRNA für NK1-Rezeptoren führt. Damit wird CGRP die Rolle eines Signalmoleküls zugeschrieben, das die Expression der NK-1-Rezeptoren in Spinalneuronen induziert.

Pedersen-Bjergaard und Mitarbeiter (1991) untersuchten die Wirkung von CGRP alleine und in Kombination mit Substanz P oder mit NKA auf die neurogene Entzündung. Die Substanzen wurden intrakutan in den Unterarm und in den Musculus temporalis von gesunden Probanden injiziert. Folgende Parameter wurden untersucht: Schmerz an der Einstichstelle (Nozizeption), Quaddel-Antwort, „flare response“, Erythem, Schmerz des Musculus temporalis und Druckschmerzhaftigkeit des Musculus temporalis. Durch Wirkung des CGRP bildeten sich eine Quaddel an der Einstichstelle sowie ein anhaltendes Erythem. Kein Schmerz wurde registriert, genauso wie bei der Injektion in den M. temporalis. Im Gegensatz hierzu trat bei der Injektion von CGRP zusammen mit Substanz P ein Schmerz über 10 min. auf, sowohl in der Haut als auch im

Muskel. Dieser Schmerz entsprach der Intensität des durch die alleinige Substanz P-Gabe ausgelösten Schmerzes (frühere Studie von Pedersen-Bjergaard und Mitarbeitern, 1989). Die Kombination von CGRP mit NKA löste keine Schmerzsymptomatik in der Haut aus, jedoch einen muskulären Schmerz. Ebenso wurde das „flare response“-Phänomen bei alleiniger Gabe von CGRP nicht beobachtet, erst in Kombination mit Substanz P, so dass dieses Phänomen der Wirkung von Substanz P (die gleichen Werte wie bei Pedersen-Bjergaard et al., 1989) und nicht der Interaktion zwischen den Neuropeptiden zugeschrieben wird. Aus dieser Studie geht hervor, dass CGRP zwar in die neurogene Entzündung involviert ist, dass aber Substanz P der einzige der drei untersuchten Neuropeptide ist, welches in den nozizeptiven C-Fasern präsent ist, und offensichtlich die Hauptrolle in der kutanen Nozizeption spielt.

3.10 Substanz P und Nerve growth Factor (NGF)

NGF gehört zur Familie der Neurotrophine. Neurotrophine sind Wachstumsfaktoren des zentralen und peripheren Nervensystems. NGF wurde von der Nobel-Preis-Trägerin Rita Levi-Montalcini 1951 untersucht und die grundlegende Wirkung aufgeklärt (Levi-Montalcini und Hamburger, 1951). Es spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung, dem Wachstum und der Erhaltung zentraler und peripherer Nerven in der Embryonalentwicklung (Levi-Montalcini und Angeletti, 1968) und hat eine Wirkung auf die Zellen des endokrinen und immunologischen Systems (Levi-Montalcini, 1987). In der Embryonalentwicklung bindet sich NGF an die Zellen des Neuralkamms und wird als Rezeptorkomplex zum Kern transportiert. Dort werden komplexe Transkriptionsvorgänge aktiviert, die u.a. zur Expression von Nuclear Factor (NF)- κ B führen. NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor für eine große Anzahl von Genen und spielt eine wichtige Rolle in Immunabwehr, embryonaler Entwicklung, Onkogenese, Entzündung und Apoptose (Bacher und Schmitz, 2004). Er ist auch wichtig für das Überleben eines Neurons. Nur die jungen Zellen, die NGF internalisieren, können sich in der Entwicklung weiter differenzieren, die anderen Zellen sterben ab. Dieser Mechanismus wurde ursprünglich als programmierter Zelltod beschrieben und entspricht dem Begriff der Apoptose (Casaccia-Bonnel et al., 1998; Mamidipudi und Wooten, 2002).

In neueren Studien wurden sowohl NGF als auch dem brain-derived neurotrophic factor (BDNF) eine zentrale Funktion in der strukturellen und funktionalen Plastizität der nozizeptiven Wege innerhalb des Spinalganglions und des Rückenmarks zugeschrieben (Merighi et al., 2004). Neurotrophine entfalten ihre Wirkung über die Bindung zu Tyrosinkinase-Rezeptoren (Trk), NGF zeigt hohe Affinität zu TrkA-, BDNF zu TrkB-Rezeptoren (Campenot und MacLinnis, 2004). Zu einem anderen Neurotrophin-Rezeptor – p75^{NTR} - zeigt NGF eine niedrige Affinität (Mamidipudi und Wooten, 2002).

Wie in zahlreichen tierexperimentellen Studien gezeigt werden konnte, löst NGF die Freisetzung von Serotonin aus den Mastzellen der Ratten aus (Horigome et al., 1993). In einer Versuchsreihe verursachte eine NGF-Injektion innerhalb von Minuten eine thermale Hyperalgesie bei Ratten, die dann mehrere Tage andauerte. Es werden zwei Mechanismen für die Entstehung der thermalen Hyperalgesie vermutet: Der sofortige Beginn wird der Degranulierung der Mastzellen in der Peripherie zugeschrieben. Die persistierende Hyperalgesie hingegen ist eine Konsequenz der aktivierten zentralen NMDA-Rezeptoren. Im Gegensatz zur thermalen Hyperalgesie scheint die durch die mechanischen Reize ausgelöste Hyperalgesie unabhängig von der Mastzellendegranulierung oder von den zentralen NMDA-Rezeptoren zu sein (Lewin et al., 1994). Subkutane NGF-Injektionen verstärkten bei traumatisierten Ratten die durch das Trauma ausgelöste Hyperalgesie. Die Gabe von Anti-NGF-Serum führte zur Minderung der Hyperalgesie auf thermische und mechanische Reize. Auch die Injektion von 5-HT₃- und 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten (Antagonisten der Serotoninrezeptoren) führte dosisabhängig zur Reduktion der mechanischen Hyperalgesie (Lewin et al., 1994). Es wird vermutet, dass NGF die Ausschüttung von Serotonin aus den Mastzellen bei Ratten in Gang setzt und damit die Nozizeptoren sensibilisiert (Theodosiou et al., 1999).

NGF bewirkt seinen nozizeptiven Effekt durch die Freisetzung von Substanz P (Marx, 1979; Sweet, 1980). Die exogene Applikation von NGF (in vivo und in vitro) erhöht den Gehalt von Substanz P und deren PPT mRNA in Neuronen (Otten et al., 1980; Adler et al., 1984; Vedder et al., 1993; Woolf et al., 1994). NGF reguliert zwar die Transkription der Substanz P- und CGRP-mRNA, ist aber nicht notwendig für das Überleben des adulten Neurons (Lindsay et al., 1990). In den Untersuchungen an Ratten zeigte diese Arbeitsgruppe die weitere Vermehrung der isolierten neuronalen Zellen auch ohne NGF. In Abwesenheit von NGF waren die Spiegel von Substanz P und CGRP gefallen, und in Anwesenheit waren diese in den neuronalen Zellkulturen angestiegen. Diese Ergebnisse wurden später von Skoff et al. (2003) reproduziert. Somit spielt NGF eine übergeordnete Rolle bei der Ausschüttung von Substanz P (Skoff et al., 2003): NGF wird von der Zelle aufgenommen, in den Zellkern transportiert, wo es zu einer Ausschüttung von Substanz P kommt (Lindsay und Harmar, 1989; Lindsay et al., 1989, Skoff et al., 2003).

Barker et al. (2002) nennen 3 Hypothesen, wie es zur Aufnahme über den retrograden Transport von NGF kommt:

1. Das retrograde Signal ist möglicherweise NGF selbst. NGF bindet sich an die Rezeptoren der Zelloberfläche am distalen Ende des Neurons, wird von der Zelle aufgenommen und retrograd zum Zellkern transportiert, wo es mit Signalelementen interagiert, die eine zelluläre Antwort auslösen.
2. Möglicherweise führt die Bindung des NGF an die Rezeptoren der Zelloberfläche zur Entstehung eines

Signalendosoms, welches NGF und aktivierte NGF-Rezeptoren enthält. Dieser aktive Komplex unterliegt einem retrograden Transportmechanismus und wirkt während seines gesamten Fortbestehens als Mediator. Dabei hängt die Spezifität dieses Mediators von der Erreichbarkeit signalisierender Elemente in verschiedenen Zellbestandteilen ab. Da neurotrophine Rezeptoren auch in Abwesenheit von Liganden aktiviert sein können (Miller und Kaplan, 2001), könnten Signalendosomen auch dann ihre Funktion aufrechterhalten, wenn NGF sich während eines Vorgangs von seinem Rezeptor löst.

3. Neben der klassischen Signaltransduktion mittels internalisierten NGF-Rezeptorkomplexes, der durch axoplasmatischen Transport in den Zellkern wandert, werden auch andere Signalmechanismen diskutiert (Senger und Campenot, 1997).

Neuere Untersuchungen verfeinern diese Hypothesen und legen nahe, dass offensichtlich mehrere Mechanismen der retrograden Signaltransduktion nebeneinander existieren, welche jeweils unter unterschiedlichen Bedingungen in Gang gesetzt werden (Campenot und MacInnis, 2004).

Bei der Untersuchung der axonalen Antwort spielt das Verständnis des retrograden Transportes von NGF im Zusammenhang mit Substanz P und anderen Neuropeptiden eine wichtige Rolle. Der Mechanismus hierzu ist noch weitgehend unbekannt. Viele Veränderungen bei der Freisetzung der Peptide nach der Schädigung eines peripheren sensorischen Neurons scheinen auf die Reduktion des retrograden Transportes der trophischen Moleküle aus dem Endoneurium oder dem Zielgewebe zurückgeführt werden zu können (Raivich et al., 1991). NGF stellt ein solches retrograd erhaltenes trophisches Molekül dar und dient als prototypisches Neurotrophin. Die Schädigung des peripheren sensorischen Neurons führt zu dramatischen zytochemischen, funktionellen und morphologischen Veränderungen. So führte beispielsweise die experimentelle Durchtrennung des Ischiasnervens zu Veränderungen der Neuropeptidkonzentrationen im lumbalen Spinalganglion. Auch stiegen die Konzentrationen von Substanz P, CGRP und Somatostatin, wohingegen die NPY- und VIP-Konzentrationen im selben Neuron zurückgingen. NGF inhibierte die Expression von VIP, NPY, CCK, GAL bei Neuronen, die NGF-Rezeptoren besitzen (Verge et al., 1995).

In Tierexperimenten wurde gut dokumentiert, dass eine alleinige Verabreichung von NGF zu einer tiefen andauernden thermalen und mechanischen Hyperalgesie führen kann (Lewin et al., 1993). Möglicherweise tritt diese Hyperalgesie auf, weil NGF die Proteinsynthese im ZNS stimuliert. Es gibt zwei bekannte Zielgene für NGF: Preprotachykinin (Substanz P-Vorläufer) und CGRP (Lindsay und Harmar, 1989; Lindsay et al., 1989). Bei der äußerlichen Verabreichung von NGF wurde eine Erhöhung von Substanz P in den Zellen des erwachsenen Spinalganglions in vivo beobachtet (Goedert et al., 1981), jedoch gibt es keine tierexperimentellen Daten bezüglich des Liquors. Die Expression von Substanz P und CGRP wird in Zellkulturen des Spi-

nalganglions in vitro durch NGF stimuliert (Lindsay et al., 1989), wohingegen Anti-NGF-Antikörper zu deutlich niedrigeren Konzentrationen von Substanz P in sensorischen Neuronen in vivo führten (Schwartz et al., 1982). In der Adjuvans-induzierten Arthritis bei Ratten verhindern solche Antikörper sowohl die Hyperalgesie wie auch die Aktivierung von Neuropeptiden in Hinterhornneuronen, haben aber keinen Effekt auf die lokale Schwellung und das Erythem (Woolf et al., 1994). Der NGF-Mangel in Folge peripherer Denervation führt zu atrophischen Veränderungen im primären sensorischen Neuron (Rich et al., 1987; Gold et al., 1993).

3.11 Substanz P und Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) wurde erstmals im Gastrointestinaltrakt identifiziert und später auch im ZNS (v. a. im Hypothalamus) als Neurotransmitter nachgewiesen. Serotonin spielt eine wichtige Rolle in Funktionen wie Stimmung, Emotionen, Kognition und in der Bestimmung des zirkadianen Rhythmus (Heils et al., 1996). Serotonin wird aus dessen Vorstufe Tryptophan (TRP) durch Hydroxylierung und anschließend Decarboxylierung synthetisiert und zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) durch Monoaminoxidase und Aldehydoxidase metabolisiert. Tryptophan wird mit der Nahrung in die Blutbahn aufgenommen und vom Albumin in die Raphekerne des Hirnstamms transportiert. Die Rapheneuronen dekarboxylieren oxidativ Tryptophan zu Serotonin und speichern es für den axonalen Transport, um es bei Bedarf in die Synapsen von Gehirn und dem Rückenmark auszuschütten. So wird Serotonin aus den Rapheaxonen in den Nucleus caudatus (Becquet et al., 1990) und innerhalb der Hinterhornregion im Rückenmark (Sorkin et al., 1993) freigesetzt.

Serotonin findet sich im peripheren Gewebe in vielen Zellen, zum Beispiel Thrombozyten, Mastzellen (in den tierexperimentellen Untersuchungen, bei Menschen unklar) und in den enterochromaffinen Zellen der serotonergen Neuronen (Kopp, 2001). Serotonin spielt eine proinflammatorische Rolle bei Autoimmunerkrankungen (Mossner und Lesch, 1998). Serotonin scheint sich auf den Schweregrad des Verlaufs der rheumatoiden Arthritis auszuwirken (Endresen, 1989). Die Serotonin-Depletion vor Beginn einer Adjuvans-induzierten Arthritis führt zur signifikanten Milderung des Krankheitsverlaufs (Harbuz et al., 1996). Serotonin induziert die Prostaglandin E₂ (PGE₂) -Synthese in serumfreier Zellkultur von synovialen Makrophagen (Seidel et al., 2004 b).

Neben seiner Rolle als Neurotransmitter wirkt Serotonin vasokonstriktorisch auf die großen arteriellen Gefäße und vasodilatatorisch auf die kleineren Arteriolen der Skelettmuskulatur, möglicherweise in Abhängigkeit vom Rezeptoren-Subtyp (Alsip und Harris, 1991).

Die Neurotransmission von Substanz P wird von efferenten serotonergen Neuronen via spinale Zwischenneuronen inhibiert (Larson et al., 1989; Naranjo et al., 1989; Eide und Hole, 1991). In diesem Zusammenhang ist es interessant zu wissen, dass Rapheneuronen auch Substanz P enthalten (Arvidsson et al., 1994), je höher die Substanz P-Konzentration in diesen Neuronen, desto niedriger die Serotonin-Konzentration (Walker et al., 1990). Serotonin befindet sich häufig in Neuronen zusammen mit Substanz P, VIP und Somatostatin (Roberts, 1988).

Es wurde beobachtet, dass ein erhöhter Spiegel von Substanz P im Gehirn die Serotonin-Konzentrationen im Rückenmark erhöht, während Serotonin die Freisetzung von Substanz P ins Rückenmark vermindert (Murphy und Zemlan 1987; Sharma et al., 1990; Walker et al., 1991). Diese Daten können als negative Feedback-Schleife erklärt werden: Hohe Substanz P-Konzentrationen führen zur Freisetzung von deren Antagonisten Serotonin.

Heute sind einige Serotonin-Rezeptoren identifiziert, die meist charakterisierten davon sind 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃-Rezeptoren (Hoyer et al., 1994). Letzterer ist der phylogenetisch älteste und der einzige Ionenkanal. Viele Rezeptoren-Subtypen wurden im Rückenmark nachgewiesen und für nozizeptive Transmission verantwortlich gemacht (Sawynok und Reid, 1996). Im ZNS und im Rückenmark wurde auch ein inhibitorischer Effekt von Serotonin auf die Schmerzweiterleitung beobachtet (Yaksh und Wilson, 1979). Björkman (1995) sowie Sawynok und Reid (1996) zeigten, dass diese hemmenden Effekte teilweise durch die 5-HT₂-Rezeptoren induziert werden, während ein dominanter antinozizeptiver Effekt den 5-HT₁-Rezeptoren zugeschrieben wird. 5-HT₃-Rezeptoren scheinen eine Rolle bei Schmerz und Entzündung der Arthrose (Samborski et al., 2003) und Entzündungen (Stratz et al., 2002) zu spielen. Eine tierexperimentelle Arbeit an Ratten (Rattenpfoten-Formalin Modell) zeigte eine antiinflammatorische und antinozizeptive Wirkung von 5-HT₁- und 5-HT₃-Rezeptorenantagonisten, indem diese eine periphere Nozizeption bei der akuten Entzündung reduzierten (Doak und Sawynok, 1997). Insgesamt wird die Rolle der verschiedenen Serotoninrezeptoren in der bisherigen Literatur jedoch noch uneinheitlich und zum Teil widersprüchlich beschrieben.

3.12 Substanz P und Somatostatin

Somatostatin ist ein Neuropeptid, das im Körper weit verbreitet ist. Das endogene Somatostatin kommt in zwei bioaktiven Formen vor mit 14 und 28 Aminosäuren. Fünf Subtypen der Somatostatin-Rezeptoren wurden geklont (Gaudillere et al., 1999).

Es wurde zuerst als ein Hormon identifiziert, das die Freisetzung des Wachstumshormons hemmt (Reichlin 1983, 1995). Somatostatin wird im Hypothalamus synthetisiert, in den Hypophysenvorderlappen weitergeleitet und hemmt die Freisetzung sowohl des Wachstumshormons als auch von TSH und Prolaktin. Soma-

toastatin wird auch in bestimmten D-Zellen des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes produziert. Hier inhibiert es die exokrine Sekretion von Pankreasenzymen und Magensäure sowie die Motilität des Magen-darmtraktes und der Gallenblase (Schusdziarra, 1996). Im peripheren Gewebe hemmt Somatostatin die Sekretion von Calcitonin, Gastrin, Insulin, Glucagon und VIP. Im peripheren Nervensystem findet man Somatostatin in sympathischen und sensorischen Neuronen (Reichlin, 1983), in der Haut in seiner 14-Aminosäuren-Form (Gaudillere et al., 1997). Somatostatin-Rezeptoren werden von den normalen dermalen Fibroblasten exprimiert (Gaudillere et al., 1999). Ein hemmender Effekt auf die Nozizeption wird vermutet (Schindler et al., 1998).

Bei der Untersuchung von Substanz P im Zusammenhang mit Somatostatin kommen einige Autoren zu der Schlussfolgerung, dass Somatostatin eine antagonistische Wirkung gegenüber Substanz P aufweist (ten Bokum et al., 2000). Somatostatin wird genau wie Substanz P aus den Nervenendigungen von afferenten sensorischen Neuronen ausgeschüttet. Im Gegensatz zu Substanz P hemmt Somatostatin die neurogen induzierte Entzündung durch Verminderung der Extravasion von Plasma und Leukozyten (Wiedermann et al., 1993; Karalis et al., 1994; Partsch und Matucci-Cerinic, 1992; Scheiman et al., 1997). Im entzündlichen Gelenk bei Ratten reduziert Somatostatin die Mechanosensibilität der peripheren afferenten Nerven (Heppelmann und Pawlak, 1997).

3.13 Weitere Peptide, die zur neurogenen Entzündung beitragen und in dieser Arbeit erwähnt werden

3.13.1 Bradykinin (BK)

Bradykinin ist an der Pathophysiologie des Schmerzsyndroms beteiligt, unter anderem am rheumatischen Krankheitszustand. BK wird aus seinem inaktiven Vorläufer Kininogen durch die Aktivierung von Plasma- und Gewebe-Kallikrein gebildet. Die meisten Wirkungen des BK, inklusive akuter Aktivierung des Schmerzes, werden durch membrangebundene G-Proteine, gekoppelt an B₂-Rezeptoren, vermittelt (Hall, 1997). Via G-Protein aktiviert BK intraneuronal Phospholipase C, um Diacylglycerol zu produzieren, das seinerseits die Proteinkinase C aktiviert und die Ionenkanäle und damit die Erregbarkeit der Neuronen reguliert. Via Diacylglycerol stimuliert BK die Produktion von Arachidonsäure (Riedel and Neeck, 2001). Die Aktivierung der sensorischen Fasern durch BK ruft die Freisetzung von Substanz P, NKA und CGRP hervor (Barber und Vasko, 1996).

3.13.2 Neuropeptid Y (NPY)

NPY ist ein aus 36 Aminosäuren bestehendes Peptid, das zusammen mit Katecholaminen in peripheren sympathischen Nervenfasern entdeckt wurde. Zusammen mit Noradrenalin wird NPY aus diesen Nervenfasern freigesetzt und entwickelt einen starken andauernden vasokonstriktischen Effekt, insbesondere auf die arteriellen Blutgefäße, der viel stärker ist als der von Noradrenalin (Lundberg et al., 1982). Im Kiefergelenk der Ratten wurde NPY perivaskulär in der Kapsel gefunden, nicht aber im Discus articularis oder in den Gelenkoberflächen, die gewöhnlich nicht vaskularisiert sind (Ichikawa et al., 1989). Levine et al. (1986) untersuchten NPY in der Adjuvans-induzierten Arthritis bei Ratten und stellten fest, dass NPY eine wichtige Rolle als Regulator des Schweregrades der Gelenkentzündung spielt (Larsson et al., 1989).

3.13.3 Vasoactive intestinal Peptide (VIP) und pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)

VIP und PACAP sind strukturell ähnliche Peptide (Ganea und Delgado, 2003), die zwei an das G-Protein gekoppelte Rezeptoren teilen: VPAC1 und VPAC2, während PACAP noch einen zusätzlichen, für ihn spezifischen Rezeptor PAC1 besitzt (Laburthe et al., 2002). Diese beiden Peptide werden im lymphatischen Gewebe nach einer Antigenstimulation freigesetzt. Ferner modulieren sie die Funktion der inflammatorischen Zellen durch spezielle Rezeptoren. In aktivierten Makrophagen inhibieren VIP und PACAP die Synthese von proinflammatorischen Mediatoren: Zytokinen, Chemokinen, Stickoxid, und stimulieren die Produktion von einem anti-inflammatorischen Zytokin – IL-10. Die Funktion von VIP und PACAP als „macrophage deactivating factors“ scheint für den protektiven Effekt in den in vivo durchgeführten tierexperimentellen Modellen für den septischen Schock verantwortlich zu sein. Des Weiteren fördern die beiden Peptide die T-Helfer-Typ-2 (TH-2) Antwort und inhibieren die T-Helfer-Typ-1 (TH-1) Antwort in vivo und in vitro. Diese beiden Eigenschaften scheinen für den günstigen Effekt von VIP/PACAP in den Modellen mit Autoimmunerkrankung vom TH-1-Typ, wie der rheumatoiden Arthritis, verantwortlich zu sein (Ganea und Delgado, 2002, 2003).

3.14 Substanz P und das Immunsystem

Substanz P ist nicht nur im Nervensystem vorhanden, sondern auch im lymphatischen Gewebe und spielt somit eine Rolle bei der Immunantwort im Sinne einer Neuroimmunachse (Berczi et al., 1996). Das zentrale und periphere lymphatische Gewebe (Thymus, Milz, Lymphknoten, Knochenmark) ist sehr gut innerviert. Als Neurotransmitter sind einige Mediatoren bekannt, wie Substanz P, Somatostatin, CGRP, Neuropeptid Y und Dopamin (Weihe et al., 1991). B- und T-Lymphozyten, Makrophagen, Mastzellen und Astrozyten besitzen spezifische Rezeptoren für Substanz P (Berczi et al., 1996).

Monozyten: Substanz P induziert die Synthese vom chemotaktischen Zytokin IL-8 aus polymorphen mononukleären Leukozyten (Serra et al, 1994) und stimuliert die Phagozytoseaktivität (Serra et al., 1988). Monozyten exprimieren einen Rezeptor für Substanz P, der funktionell an eine Mitogen-Activated-Protein-Kinase (MAP-Kinase) und nicht an das G-Protein gekoppelt ist (Jeurissen et al., 1994). Substanz P zeigt einen starken chemotaktischen Effekt auf humane Monozyten (Ruff et al., 1985).

Makrophagen: Substanz P stimuliert die metabolische und phagozytotische Aktivität der Makrophagen. Sie aktiviert sowohl die Cyclooxygenase als auch die Lipoxigenase in Makrophagen. Die Stimulation der Synthese von IL-1, IL-6 und TNF- α unter Substanz P wurde beobachtet (Hartung und Toyka, 1983; Lotz et al., 1987, 1988).

Neutrophile Granulozyten: Substanz P aktiviert die Chemotaxis, Aggregation und Produktion von Superoxiden von neutrophilen Granulozyten beim Menschen (Hafström et al., 1989; Serra et al., 1988). Tominaga und Mitarbeiter (1999) untersuchten den Mechanismus der Neutrophilenadhäsion an humane Endothelzellen der Nabelschnur und stellten fest, dass die Adhäsion durch Aktivierung der Proteinkinase C via NK₁-Rezeptoren stattfindet. Vor dieser Arbeit stellten bereits 1995 Nakagawa und Mitarbeiter fest, dass Substanz P eine Expression des Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) an den vaskulären Endothelzellen induziert, was die transendotheliale Migration der Granulozyten erhöht. Auf das Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) zeigte Substanz P keine Wirkung.

Lymphozyten: Substanz P alleine stimuliert die Proliferation der humanen peripheren Blutlymphozyten in nanomolarer Konzentration und verstärkt die Antwort auf die T-Zell-Mitogene Phytohämagglutinin A und Concanavalin A (Payan et al., 1983). Auf den humanen Lymphoblasten in Zellkulturen fanden sich Rezeptoren für Substanz P mit sehr hoher Affinität (Payan et al., 1984). Untersuchungen an Maus-Lymphozyten zeigten einen stimulierenden Effekt von Substanz P auf die Proliferation der lymphatischen Zellen der Milz (Stanisz et al., 1986). In einer neueren Untersuchung demonstrierten Feistritz et al. (2003) einen dosisabhängigen Effekt von Substanz P auf die natürliche Killerzellmigration. Substanz P zeigte hier eine Stimulation sowohl der unstimulierten als auch der Interleukin-2(IL-2)-aktivierten natürlichen Killerzellen. Die Migration der Killerzellen war dabei abhängig vom Vorhandensein eines Neurokinin-1-Rezeptors. Die Autoren schließen hieraus, dass Substanz P möglicherweise ein neues Verbindungsglied zwischen neuronalen Strukturen und immanenter Immunität sei.

Lotz et al., (1988) vermuteten, dass Substanz P zur Entstehung der rheumatoiden Arthritis durch direkte Stimulation der Synoviozyten, makrophagenähnlichen Zellen im Gelenk, beitragen kann. Unter der Einwirkung der Substanz P in vitro auf die von Patienten mit chronischer rheumatoider Arthritis isolierten Synovio-

zyten stiegen die Produktion des PGE₂, die Synthese und Exkretion der Kollagenase sowie die Proliferation der Synoviozyten an (Lotz et al., 1988).

3.15 Substanz P und die hypothalamo-hypophysäre Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

Aufgrund ihrer starken Verbreitung sowohl in den Nervenfasern als auch in den sekretorischen Zellen der HPA-Achse scheinen Substanz P und weitere Tachykinine eine wichtige Rolle in deren Mechanismen zu spielen. Eine weitere Ausführung dieser Vorgänge würde jedoch den Rahmen dieser Metaanalyse übersteigen. Im Einzelnen wird auf die Besonderheiten des Zusammenspiels von Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und Substanz P eingegangen, da CRH eine periphere proinflammatorische Wirkung aufweist.

CRH kontrolliert die Ausschüttung von Glukokortikoiden über die hypothalamo-hypophysäre Nebennierenrinden-Achse (HPA) und ist damit ein wichtiger, zentral wirkender Regulator auch in der Akutphase von Entzündungsprozessen. CRH wird zentral aus den Neuronen der parvocellulären Untergruppe vom Nucleus paraventricularis im Hypothalamus ausgeschüttet. Des Weiteren findet man CRH und dessen Rezeptoren auch peripher in den sensorischen afferenten und sympathischen efferenten Neuronen (Krukoff, 1986; Udelman et al., 1986), in den Leukozyten von Ratte (Chowdrey et al., 1994) und Mensch (Redei, 1992), im humanen Synovialgewebe und in der synovialen Flüssigkeit (Crofford et al., 1993). Es wird vermutet, dass CRH sowohl die Immunantwort als auch die inflammatorische Antwort auf zweierlei Wegen moduliert: Bei zentral ausgelöstem CRH kommt es zu einer antiinflammatorischen Wirkung durch Glukokortikoidausschüttung; das peripher ausgelöste CRH wirkt proinflammatorisch (Crofford et al., 1993; Karalis et al., 1997): Crofford et al. (1993) untersuchten die Synovialflüssigkeit und das Synovialgewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Arthrose und stellten fest, dass die CRH-Konzentration in der Synovialflüssigkeit bei den arthritisch veränderten Gelenken signifikant höher war (140 ± 33 pg/ml, $n = 10$) als die der Arthrosepatienten (25 ± 4 pg/ml, $p < 0.005$, $n = 6$). Ebenso fand sich die CHR-Immunoreaktivität im Synovialgewebe bei Patienten mit rheumatoider Arthritis signifikant erhöht im Vergleich zu der der Arthrosepatienten ($p < 0.01$) (Crofford et al., 1993). Den inflammatorischen Weg mit Beteiligung von Substanz P und CRH in der Peripherie könnte man sich folgendermaßen vorstellen: Substanz P und CRH werden aus den Nervenendigungen als Antwort auf die inflammatorischen Stimuli freigesetzt, Substanz P stimuliert wiederum die Ausschüttung von CRH aus den Makrophagen, der seinerseits zusammen mit Substanz P die Mastzellendegranulierung und die Histaminfreisetzung aus den Monozyten in Gang setzt. Dabei ist die Datenlage zur Interaktion von Substanz P und CRH jedoch noch begrenzt (Jessop et al., 2001).

Da die Vorgänge der neurogenen Entzündung sehr komplex sind, wird auf eine weitere Darstellung der

zentralnervösen Mechanismen verzichtet. Hierfür sei der interessierte Leser auf die sehr ausführlichen Übersichtsartikel von Riedel und Neeck (2001), Nussdorfer und Malendowicz (1998) sowie Crofford et al. (2002) verwiesen.

4 Substanz P bei rheumatischen Krankheitsbildern

Für die Untersuchung von Substanz P bei verschiedenen Krankheitsbildern des rheumatischen Formenkreises stellt die Gewinnung von Probenmaterial eine besondere Herausforderung dar, da es sich teilweise um schwer kranke Patienten handelt und Eingriffe wie Gelenkpunktionen mit Risiken, wie z. B. Infektionen oder Nachblutungen verbunden sind. Die Eingriffe sollten daher ethisch vertretbar und nach Möglichkeit wenig schmerzhaft sein. Eine Kontrolle von gesunden Probanden zu erhalten, ist bei der Gewinnung von Serum und Urin ohne weiteres möglich. Liquor, Synovialflüssigkeit oder andere Gewebeproben lassen sich beim Gesunden aus verständlichen Gründen nur bedingt untersuchen.

Für die Studien ist entscheidend, ein möglichst großes Patientenkollektiv zu gewinnen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Weit verbreitete Krankheitsbilder (z. B. rheumatoide Arthritis oder Arthrose) lassen eine große Fallzahl zu, während bei wesentlich selteneren Krankheiten (z. B. Sklerodermie, SLE oder Sjögren Syndrom) nur kleinere Studiengruppen möglich sind.

4.1 Rheumatoide Arthritis und Arthrose

In diesem Kapitel werden beide Krankheitsbilder gleichzeitig behandelt, da viele Studien auf Vergleichsuntersuchungen von rheumatoider Arthritis und Arthrose basieren.

Bereits klinische Beobachtungen in den 50er Jahren ließen die Beteiligung des Nervensystems in der Pathogenese der RA und der Arthrose vermuten (Winter, 1952; Jacqueline, 1953): 1. Die Entstehung der Synovitis ist meistens symmetrisch, 2. Nach einem Apoplex (Thompson und Bywaters, 1962; Glynn, 1976; Fontanet, 1989) oder Poliomyelitis (Glick, 1967) entsteht keine Arthritis auf der plegischen Seite, 3. Psychischer Stress ist häufig Auslöser einer Arthritis. Auf den Mechanismus der Gelenkaussparung wird im Kapitel "Substanz P und Psoriasisarthritis" näher eingegangen.

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine meist chronische und häufig progredient verlaufende Systemerkrankung mit destruierenden Veränderungen an Gelenken unter Beteiligung von Sehnen, Schleimbeutel sowie gelegentlich innerer Organe. Die Angaben über die Morbiditätsrate schwanken zwischen 0,5 und 3,5 % mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr. Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer.

Die Ursache ist bislang unbekannt. Wahrscheinlich sind für die Auslösung einer RA bestimmte virale bzw. bakterielle Antigene oder auch körpereigene antigenwirksame Substanzen wie Kollagen verantwortlich. Diese pathologische Immunantwort unterliegt einer starken genetischen Kontrolle, da etwa 70 % der Erkrankten Träger eines Erbmerkmals HLA-DR4 sind, das allerdings auch bei der Normalpopulation in etwa

30 % der Fälle gefunden wird.

Die Synovialitis entsteht durch eine entzündliche Infiltration der Synovialis mit T-Helferlymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen und dendritischen Zellen. Im Zentrum der immunologischen Reaktion steht die Interaktion von Lymphozyten und Makrophagen mit Produktion von inflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-6 und anderen), Immunglobulinen und Rheumafaktoren (Autoantikörper gegen das Fc-Fragment des IgG). Ferner kommt es zur Aktivierung von Komplement und Freisetzung von Entzündungsmediatoren und knorpelaggressiven Enzymen (Kollagenase, Elastasen, Matrixmetalloproteinasen und anderen). Der Pannus entsteht durch die Invasion von makrophagenähnlichen (Typ A-Synoviozyten) und fibroblastenähnlichen Zellen (Typ B-Synoviozyten) und führt zur Knorpel- und Knochenerosion. Fibroblastenähnliche Synoviozyten spielen bei den destruktiven Prozessen der RA eine Schlüsselrolle (Firestein, 1996; Bresnihan, 1999), indem sie proinflammatorisches IL-8 und osteoklastenaktivierendes IL-6 synthetisieren. Diese Zellen besitzen mRNA für NK₁-Rezeptoren bei RA-Patienten (Lambert et al., 1998). In Zellkulturen potenziert Substanz P signifikant den proinflammatorischen Effekt von TNF- α und IL-1 β auf die Expression von VCAM-1 in den Typ B-Synoviozyten. In den Zellkulturen von gesunden Kontrollen zeigt Substanz P keine potenzierende Wirkung auf Zytokine (Lambert et al., 1998). Dieses lässt sich durch die fehlende Expression von NK₁-Rezeptoren mRNA im gesunden Synovialgewebe erklären (Krause et al., 1995). Daraus schlussfolgern Lambert und Mitarbeiter (1998), dass Substanz P auf die rheumatoiden Fibroblasten durch eine direkte Aktivierung der NK₁-Rezeptoren wirkt.

Das menschliche Synovialgewebe enthält reichlich Nervenfasern, was sich mit einem allgemeinen neuronalen Marker PGP9.5 nachweisen lässt. PGP9.5 – Protein Gen Produkt 9.5 - ist ein ubiquitäres zytoplasmisches Enzym und wird insbesondere in hohen Konzentrationen im Neuron gefunden (Thompson et al., 1983). Der Meniskus hingegen enthält keine Nervenfasern. Das gesunde Synovialgewebe ist gut mit myelinisierten A δ -Fasern und nicht-myelinisierten C-Nervenfasern versehen. A δ -Fasern finden sich perivaskulär und regulieren den Tonus der Arterien. C-Fasern sind für die Nozizeption verantwortlich und werden durch mechanische oder chemische Reize aktiviert (Mapp, 1995). Im Gegensatz zu gesundem Synovialgewebe findet man im rheumatisch veränderten Gewebe keine sensorischen oder sympathischen Nervenfasern (siehe unten) in der oberflächlichen Schicht, ebenso fehlen hier die Areale der intensiven Entzündung. Die tieferen Schichten enthalten im Gegensatz dazu Nervenfasern, wobei sich hier aber auch eine schwächere Färbung der Neuropeptide findet als die bei gesundem Gewebe (Mapp, 1995).

Der Begriff „Arthrose“ (OA) wurde 1913 von F. von Müller geprägt, um primäre degenerative Gelenkprozesse von den entzündlichen Gelenkveränderungen abzugrenzen. Inzwischen ist bekannt, dass entzündliche

Prozesse in den verschiedenen Phasen der Arthrose eine Rolle spielen, jedoch in einer geringeren Ausprägung. Bei einer Arthrose handelt es sich um eine chronische, schmerzhafte, zunehmend funktionsbehindernde Gelenkveränderung infolge eines Missverhältnisses von Tragfähigkeit und Belastung. Eine Arthrose ist durch Gelenkknorpelerweichungen und -auffaserungen, auch Zystenbildungen gekennzeichnet, später treten subchondrale Sklerose und Neubildung von Spongiosa mit Osteophyten auf. Es kommt zu Fehlstellungen und eventuell Ankylose.

Es wird zwar angenommen, dass Arthrose eine degenerative und nicht primär entzündliche Erkrankung ist, trotzdem weist das Synovialgewebe der Arthrosepatienten immer wieder schwere entzündliche Veränderungen auf. Möglicherweise ist so eine Synovitis lediglich eine sekundäre Reaktion, hervorgerufen durch die Fasertrümmer (debris) der Knorpeldestruktion. Der klinische Schweregrad einer Arthrose korreliert nicht immer mit den röntgenologischen Befunden. Auch Patienten mit milden radiologischen Veränderungen entwickeln eine akute Entzündung mit Gelenkschwellungen und lokaler Überwärmung.

4.1.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Untersuchungen am Tiermodell führen zu einem besseren Verständnis der Pathogenese beim Menschen und werden deshalb hier zusammenfassend beschrieben.

4.1.1.1 Adjuvans-induzierte Arthritis

Die ersten Untersuchungen zur Rolle von Substanz P in RA und Arthrose wurden tierexperimentell durchgeführt. Lembeck et al. (1981) beobachteten erhöhte Konzentrationen von Substanz P im N. ischiadicus von Ratten mit Adjuvans-induzierter Arthritis. Weitere Untersuchungen von Colpaert et al. (1983) bestätigten diese Befunde und zeigten, dass die subkutane Injektion von Capsaicin vor oder zu Beginn der Adjuvans-induzierten Arthritis zur Reduktion der Schwellung führt. Auch nahm die Substanz P-Konzentration in peripheren Nerven (N. ischiadicus und N. saphenus) sowie in den Spinalganglien, Hinterhorn und Nervenwurzeln ab (Colpaert et al., 1983).

Levine et al. (1984) stellten fest, dass in den Sprunggelenken von Ratten, die am stärksten arthritische Veränderungen aufwiesen, die Dichte der Substanz P-haltigen primären Afferenzen höher war als in den Kniegelenken, die Arthritiden geringeren Ausmaßes entwickelten. Die intraartikuläre Verabreichung von Substanz P ins Kniegelenk erhöhte den Schweregrad der Arthritis, die Injektion von Substanz P-Antagonisten minderte die Intensität der durch das Freund'sche Adjuvans induzierten Arthritis. Sie schlussfolgern daraus, dass die Menge von Substanz P im Gelenk den Schweregrad der Arthritis mitbestimmt. Die gleichen Autoren vermuteten auch eine Rolle von zentralem und peripherem Nervensystem bei der Entwicklung von RA

(Levine et al., 1987). Diese Ergebnisse konnten von Ahmed et al. (1995) reproduziert werden, die das Synovialgewebe von Ratten mit Adjuvans-induzierter Arthritis mittels Immunhistochemie und RIA untersuchten. Mit beiden Verfahren konnte eine Erhöhung von CGRP- und Substanz P im Synovialgewebe sowie in den Spinalganglien nachgewiesen werden, wobei die Erhöhung der CGRP-Immunreaktivität nach 11 Tagen die Substanz P-Immunreaktivität erst am 29. Tag eintrat. Möglicherweise liegt der Überexpression eine Vermehrung von Nervenfasern zugrunde, da der neuronale Marker PGP9.5 ebenfalls vermehrt exprimiert wurde.

Es fand sich eine gesteigerte bilaterale Transkription von PPT-A mRNA (= α -PPT mRNA) in Spinalganglien und lumbalem Rückenmark von Ratten nach der Induktion einer Adjuvans-induzierten Arthritis (Minami et al., 1989). Bei der unilateralen Injektion vom Adjuvans fanden sich gleiche Veränderungen nur ipsilateral im Rückenmark (Minami et al., 1989).

Bezüglich der Verteilung von Substanz P im Rückenmark nach einer Adjuvans-induzierten Monoarthritis bei Ratten kam die Arbeitsgruppe um Mapp et al. (1993) zu anderen Ergebnissen. Die Untersuchung erfolgte mittels quantitativer Immunhistochemie am 3. (akut) und 21. (chronisch) Tag. In der akuten Phase fand sich eine Erhöhung der Substanz P- und CGRP-Immunreaktivität sowohl im ipsilateralen als auch im kontralateralen Hinterhorn auf der L4 Ebene. In der chronischen Phase der Monoarthritis kehrten die Werte von Substanz P- und CGRP-Konzentrationen in der kontralateralen Seite zurück zu Ausgangswerten, während in der ipsilateralen Seite die Substanz P- und CGRP-Konzentration unterhalb der Ausgangswerte und sogar unterhalb der Kontrollwerte abnahm. Die Autoren betrachten die neuropeptidhaltigen Nervenfasern als wichtig für die Regulation der vaskulären Funktion von normalem Synovialgewebe und vermuten eine protektive Rolle von Neuropeptiden gegen eine Entzündung.

Garrett et al. (1995) zeigten eine signifikant erhöhte Transkription von γ -PPT mRNA sowie Expression von Substanz P in Spinalganglien L4-L5 ipsilateral in der akuten Phase von Adjuvans-induzierter Monoarthritis bei Ratten, während die Substanz P-Immunreaktivität des Synovialgewebes geringe Veränderungen in der akuten Phase der Entzündung zeigte. Die Autoren vermuten hier als Ursache den enzymatischen Abbau von Substanz P. Ähnlich wie bei Mapp et al. (1993) kehrten die Substanz P-Konzentrationen und die Transkription von mRNA im Spinalganglion in der chronischen Phase auf Basalwerte zurück oder fielen sogar darunter. Jedoch stiegen die Substanz P-Konzentrationen im Synovialgewebe an. Die Autoren sahen eine Tendenz, bei der Substanz P-Konzentrationen im Synovialgewebe anstiegen mit gleichzeitiger Minderung von Substanz P-Konzentrationen im Spinalganglion. Sie erklären dieses Phänomen mit dem erhöhten antidromen axonalen Transport vom Spinalganglion zur Peripherie. Im kontralateralen Spinalganglion wur-

den Veränderungen weder in der Transkription von γ -PPT mRNA noch in der Expression von Substanz P festgestellt.

Carleson et al. (1997) entwickelten ein Tiermodell an Lewis-Ratten. Dieses Modell ist der rheumatoiden Arthritis beim Menschen sehr ähnlich. Sie induzierten eine Kiefergelenkarthritis durch Injektion von hitzeabgetöteten *Mycobacterium butyricum* in Paraffinöl. Die Kontrollen bekamen nur Paraffinöl injiziert. Die Neuropeptide Substanz P, NPY, CGRP wurden in der Synovialflüssigkeit und im Trigeminalganglion mittels Immunhistochemie und HPLC untersucht. Ziel dieser Studie war es, die Beteiligung des Nervensystems in der Adjuvans-induzierten Arthritis durch Nachweis von Neuropeptiden zu bestätigen. Es fanden sich signifikant erhöhte Konzentrationen für Substanz P, NPY, CGRP in der Synovialflüssigkeit bei der Adjuvans-induzierten Arthritis im Vergleich zu Kontrollen. Die Immunreaktivität von Substanz P war um 62 %, die von CGRP um 72 % und von NPY um 38 % erhöht. Im Trigeminalganglion hingegen fanden sich keine signifikanten Erhöhungen der Konzentration von Substanz P und NPY. Nur CGRP war im Trigeminalganglion der Arthritisratten im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Dies bestätigt die Hypothese, dass der lokale periphere Substanz P- und NPY-Mechanismus in der Entstehung der Adjuvans-induzierten Arthritis involviert ist.

Carrageenan ist ein Produkt aus Seetang, das gewöhnlich zur Auslösung der akuten Entzündung im Gewebe angewandt wird. Die Vorbehandlung mit Substanz P-Antagonist d-Pro⁴,d-trp^{7 9 10}-SP (4-11) hemmt zu 93 % die Entwicklung einer Carrageenan-induzierten Arthritis des Kniegelenks, die Vorbehandlung mit 1 % Capsaicin zu 44 %, wie es an männlichen Wistar-Ratten gezeigt wurde (Lam und Ferrell, 1989 b). Gleichzeitig zeigte diese Arbeitsgruppe, dass der entzündungshemmende Effekt von Capsaicin nicht auf einen neurotoxischen Effekt zurückzuführen ist. Die Unterbindung von knieversorgenden Nerven hat keinen Einfluss auf die Entstehung einer Entzündung im Knie durch die exogene Verabreichung von Substanz P. Weiter zeigten sie, dass die durch Capsaicin bewirkte Inhibierung der inflammatorischen Reaktion auf Substanz P primär nicht durch die Depletion von Mastzellen bedingt ist, sondern am ehesten durch die Depletion von Substanz P-haltigen Nervenfasern des Synovialgewebes. Dieser Effekt scheint anhaltend zu sein (Lam und Ferrell, 1989 a). Die intraartikuläre Verabreichung von Substanz P bei Ratten ruft eine Plasmaextravasation hervor (Lam und Ferrell, 1991). Die früheren Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe zeigten, dass die durch Substanz P hervorgerufene vaskuläre Permeabilität zum einen durch direkte Wirkung von Substanz P auf die Gefäße zurückzuführen ist, zum anderen den Mastzellen zugeschrieben wird. Die Wirkung über die Mastzellen scheint durch Histamin und Serotonin vermittelt zu sein (Lam und Ferrell, 1990).

Hong et al. (2002) kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie Lam und Ferrell in der Vorbehandlungsphase (s.o.), jedoch waren NK1-Rezeptorantagonisten ineffektiv in der Nachbehandlungsphase. Die Untersucher stellten fest, dass die Verabreichung des Antagonisten L-703.606 intraartikulär unmittelbar vor der Carrageenan-Injektion signifikant die nozizeptive Antwort reduzierte, jedoch keine schmerzlindernde Wirkung bei Verabreichung derselben Antagonisten in der Nachbehandlungsphase zeigte. Die intraperitoneale Verabreichung des Antagonisten unmittelbar vor der Carrageenan-Injektion war ineffektiv. Eine Untersuchung der peritonealen Verabreichung nach der Induktion einer Arthritis fand in dieser Arbeit nicht statt. Warum eine intraartikuläre Gabe eine hemmende Wirkung auf die Nozizeption hat, jedoch eine intraperitoneale Gabe nicht, konnten die Autoren nicht erklären. Mögliche Gründe dafür wären: Zu schneller Abbau, zu geringe Konzentration oder Plasmabindung.

In einer der neueren Arbeiten untersuchten Lam et al. (2004) den zeitlichen Verlauf der vaskulären und morphologischen Veränderungen in der Adjuvans-induzierten Arthritis an Kniegelenken von Ratten sowie den Einfluss exogener Substanz P auf diese Veränderungen. Die Tiere erhielten das Freund'sche Adjuvans in niedriger Dosierung in ein Kniegelenk zur Induktion einer Arthritis, in das andere Kniegelenk jeweils nur Kochsalzlösung. Dieses Kniegelenk diente zur Kontrolle. An verschiedenen Tagen wurde zusätzlich eine Bolus-Injektion von Substanz P in das arthritische Gelenk vier Stunden vor der Bestimmung der Entzündungsparameter verabreicht. Die Ergebnisse zeigten, dass die arthritischen Kniegelenke eine Schwellung (für vier Wochen), erhöhte Gefäßpermeabilität (für eine Woche) aufwiesen, der Blutfluss war aber unverändert. Die arthritischen Gelenke zeigten vom dritten bis zum 28. Tag eine deutliche Akkumulation von immunkompetenten Zellen, die aber in dieser Studie nicht weiter charakterisiert wurden. Es kam zu einer leichten Proliferation des Synovialgewebes in der zweiten Woche mit wenigen Knorpelerosionen in der ersten und in der zweiten Woche. Die zusätzliche Gabe von Substanz P in der Kontrollgruppe beeinflusste keine der oben beschriebenen morphologischen Veränderungen in den arthritischen Gelenken - weder bezüglich der Immunzellen noch im Hinblick auf die Proliferation des Synovialgewebes und Knorpelerosion. Die Gabe von Substanz P in die Arthritisgruppe produzierte eine weitere Schwellung bis zum 14. Tag, die Gefäßpermeabilität erhöhte sich für zwei Wochen und der Blutfluss war innerhalb von vier Wochen, ausgenommen am siebten Tag, erhöht. Auch eine leichte Erhöhung der Gefäßpermeabilität und des Blutflusses wurde im kontralateralen Kniegelenk beobachtet. Diese Ergebnisse zeigten, dass Substanz P zu einer Exazerbation und Ausweitung der frühen Zeichen einer Arthritis in einem kontralateralen Gelenk beitragen kann und damit für den symmetrischen Befall der Gelenke verantwortlich sein könnte. Dieses Monoarthritismodell scheint geeignet, um die Wirkung von Pharmaka auf die Ausweitung der Erkrankung auf das kontralaterale Gelenk zu untersuchen.

4.1.1.2 Arthrose im Tiermodell

Fortier und Nixon (1997) führten Untersuchungen an fünf arthrotisch veränderten Metacarpophalangealgelenken (MCP) von vier Pferden durch, mit dem Ziel, die Expression von Substanz P in der Arthrose zu untersuchen. Die Verteilung von Substanz P-haltigen Nervenfasern war in der Gelenkkapsel und im Periost sowohl bei den arthrotisch veränderten als auch bei den nicht befallenen MCP-Gelenken ähnlich. Veränderte Knorpelstrukturen wie Erosionskanäle und Osteophyten in der dorsalen proximalen phalangealen Umgebung enthielten kurze, gedrehte immunoreaktive Nervenfasern. Jedoch fanden sich in den am meisten zerstörten Knorpelzonen mit Knorpelnachbildung, abnormal fibrilliertem oder erodiertem Knorpel keine Substanz P-haltigen Nervenfasern, Substanz P hingegen fand sich hier diffus in erhöhter Konzentration. Die Autoren erklären dieses Phänomen mit der möglicherweise stattgefundenen Diffusion von Substanz P aus der Synovialflüssigkeit, was die arthrotisch veränderte, zerstörte Gelenkoberfläche erlaube. Die Hypothese, dass Substanz P aus den Nervenfasern des Knorpels ausgeschüttet wird, halten sie angesichts der fehlenden Nervenfasern für unwahrscheinlich. Jedoch vermuten sie, dass die diffundierte Substanz P aus den Nervenfasern der Synovialmembranen stammen könnte.

Tahmasebi-Sarvestani et al. (2001) untersuchten ein Arthrosemodell am Temporomandibulargelenk (TMJ) von acht Schafen. Die Arthrose wurde durch kondyläre Skarifizierung induziert, die beim Menschen dem Stadium III entspricht. Das Ergebnis wurde mit vier nicht operierten Kontrollen verglichen. Substanz P-Immunoreaktivität wurde mittels indirekter Immunhistochemie untersucht. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilungsdichte von Substanz P-immunoreaktiven Fasern in der Kapsel, dem Synovialgewebe und der Verbindung von Kapsel und Discus articularis. Signifikant war die geringere Dichte von CGRP- und PGP9.5-immunoreaktiven Fasern im Oberflächenareal der arthrotisch veränderten Gelenke im Vergleich zu den Kontrollen. Auch die Farbintensität von Substanz P war schwächer, wobei diese Ergebnisse angesichts der Anwendung eines indirekten Nachweisverfahrens schwer zu interpretieren sind. Die Erklärung der Autoren lautet dahingehend, dass eine nicht-inflammatorische Erkrankung wie eine Arthrose ebenfalls zur Depletion von neuropeptidhaltigen Nervenfasern in der Kiefergelenkkapsel führt, insbesondere in ihrem lateralen Teil.

4.1.2 Untersuchungen beim Menschen

Lotz et al., (1987) vermuteten, dass Substanz P zur Entstehung der rheumatoiden Arthritis durch direkte Stimulation von Synoviozyten beitragen kann. Unter Einwirkung von Substanz P stieg die Expression von Prostaglandin E₂ und Kollagenase in Zellkulturen von RA-Synovialgewebe an. Eine vermehrte Proliferation der Synoviozyten zeigte sich in Gegenwart von Substanz P (Lotz et al., 1987). Die Autoren vermuteten,

dass somit eine anhaltende Exposition der Synovialmembran mit Substanz P zur Entstehung einer RA führen kann. Die Autoren zogen außerdem in Erwägung, dass der Effekt von Substanz P auf diese Zellen möglicherweise auf die Ähnlichkeit der Aminosäuresequenzen von Substanz P und saurem Fibroblastenwachstumsfaktor (acidic fibroblast growth factor, aFGF) zurückzuführen ist (Lotz et al., 1987). Sie schlussfolgerten daraus, dass Substanz P durch die Freisetzung der Kollagenase an der Knorpel- und Knochenerosionen beteiligt ist. Ähnliche Ergebnisse berichteten Partsch et al. (1991). Durch die Freisetzung von PGE₂ vermittelt Substanz P ein Signal zur Aufrechterhaltung eines entzündlichen Prozesses im arthritischen Gelenk (Lotz et al., 1987). Dieselbe Arbeitsgruppe wies einen stimulierenden Effekt von Substanz P auf die Ausschüttung von TNF- α aus Blut-Monozyten vom Menschen nach (Lotz et al., 1988). TNF- α stimuliert aber auch die Freisetzung von Kollagenase und PGE₂ aus den Synoviozyten. Diese Ergebnisse wurden 1998 von Brunelleschi und Mitarbeitern bestätigt: Die Stimulation der NK₁- und NK₂-Rezeptoren der Monozyten führt zur vermehrten Transkription von TNF- α mRNA bei Monozyten sowohl bei RA-Patienten als auch bei gesunden Kontrollen. In Umkehrung hierzu haben O'Byrne und Mitarbeiter (1990) in einer tierexperimentellen Arbeit an Kaninchen gezeigt, dass IL-1 α und TNF- α , intraartikulär verabreicht, zur Erhöhung des Substanz P-Spiegels in der Kniegelenkflüssigkeit beitragen. Die Autoren vermuteten hiernach ein positives Feedback zwischen diesen Zytokinen und Substanz P (O'Byrne et al., 1990).

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben Substanz P in der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit RA und/oder OA in Vergleichsstudien untersucht. Hierbei fanden sich teilweise sehr widersprüchliche Ergebnisse.

Larsson et al. (1989) analysierten die Konzentrationen von Substanz P, NKA, CGRP und NPY in der synovialen Flüssigkeit aus Kniegelenken von Patienten mit RA (n = 5) und Kontrollen mit frühen Meniskus- oder Bänderschäden (n = 5). Die Untersuchung erfolgte mittels kompetitivem RIA. Substanz P konnte in beiden Gruppen *nicht* nachgewiesen werden. Für die anderen Substanzen zeigten die Ergebnisse eine so große Schwankungsbreite, dass sie auch wegen der kleinen Probandenzahl nicht verwertbar waren. Die gleichen Autoren untersuchten 1991 erneut die synoviale Flüssigkeit des Kniegelenks von RA-Patienten (n = 18) und Patienten mit Meniskus- oder Kreuzbandläsionen (n = 13) durch RIA auf Substanz P, CGRP, NKA, NPY und VIP (Larsson et al., 1991). Im Gegensatz zu den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen (siehe unten) konnten die Autoren hier wie schon in ihrer Studie von 1989 abermals keine Substanz P-Spiegel feststellen. Jedoch fanden sich NKA-Immunoreaktivität sowohl in der RA-Gruppe als auch in der nicht-arthritischen Gruppe. Erstaunlicherweise wurde die höchste Konzentration von NKA in der nicht-arthritischen Gruppe (5,4 \pm 2,34 fmol/ml, n = 13) festgestellt, verglichen mit der RA-Gruppe mit einer Erkrankungsdauer von 19,9 \pm 8,45 Jahren (3,2 \pm 2,46 fmol/ml, n = 12) und der RA-Gruppe mit einer Erkan-

kungsdauer von $9,2 \pm 3,08$ Jahre ($0,85 \pm 2,08$ fmol/ml, $n = 6$). Auffällig ist der große Unterschied zwischen den beiden RA-Gruppen. Ein ähnliches Muster zeigte NPY. Leider gehen die Autoren auf diese Besonderheit ihrer Ergebnisse nicht ein. Nahe liegend ist hier die Frage, ob die Untersuchungsergebnisse bei RA auch von der Dauer der Erkrankung abhängig sind. Auch die Untersucher erwarteten einen Nachweis von Substanz P in der synovialen Flüssigkeit zumindest von RA-Patienten. Möglicherweise war eine kürzere Halbwertszeit von Substanz P in vivo im Vergleich zu NKA hierfür verantwortlich. Denkbar wären auch andere Mechanismen, wie z. B. die Interaktion von Substanz P und CGRP mit anderen Peptiden, eine verminderte Freisetzung oder ein erhöhter Metabolismus bzw. enzymatischer Abbau von Substanz P.

Zu anderen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Marshall et al. (1990): Sie untersuchten die Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit und im Plasma mittels RIA von Patienten mit RA, Reiter-Syndrom (RS), Arthrose und posttraumatischer Arthritis. Weiter verglichen sie Plasmaergebnisse aller drei Gruppen mit Plasmabefunden der gesunden Probanden. Substanz P wurde in der *Synovialflüssigkeit* aller vier Arthritis-Gruppen nachgewiesen. Die Analyse der Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den RA- ($946,6 \pm 82,8$ pg/ml, $n = 24$), OA- ($1034,0 \pm 116,6$ pg/ml, $n = 15$) und RS- ($887,5 \pm 179,9$ pg/ml, $n = 6$) Gruppen, war aber signifikant erhöht bei den Patienten mit posttraumatischer Arthritis ($1883,1 \pm 368,9$ pg/ml, $n = 15$, $p < 0,005$). Die Substanz P-Konzentrationen im *Plasma* war am höchsten in der RS-Gruppe ($931,6 \pm 103,6$ pg/ml, $n = 8$) im Vergleich zu RA ($676,4 \pm 58,1$ pg/ml, $n = 7$) und OA ($540,0 \pm 68,0$ pg/ml, $n = 10$, $p < 0,05$), am niedrigsten war sie bei posttraumatischer Arthritis ($435,3 \pm 58,1$ pg/ml, $n = 14$) und gesunden Probanden ($446,1 \pm 23,8$ pg/ml, $n = 13$, $p < 0,01$). Substanz P-Konzentrationen im Plasma bei RA und OA waren nicht signifikant unterschiedlich. Die niedrigen Konzentrationen bei posttraumatischen Patienten im Plasma lassen vermuten, dass die erhöhten Substanz P-Konzentrationen im Plasma bei RA, OA und RS Zeichen einer chronischen Entzündung sind. Die Autoren nehmen an, dass die Ursache dieser Erhöhung in der lang anhaltenden intraartikulären Freisetzung der Substanz P liegt, insbesondere bei den Patienten mit Mehrgelenkerkrankung.

Devillier et al. (1986) fanden signifikant höhere Substanz P-Konzentrationen ($3,94 \pm 1,21$ ng/ml) in der Synovialflüssigkeit von Rheumapatienten (RA, $n = 12$; Oligoarthritis, $n = 2$; SLE, $n = 1$; Sarkoidose, $n = 1$) im Vergleich zu OA Patienten ($1,91 \pm 0,56$ ng/ml, $p < 0,001$, $n = 8$). Allerdings wandten sie Antikörper gegen die C-terminale Sequenz an, die für alle Tachykinine typisch ist, und erfassten damit andere Tachykinine gleichzeitig, nicht jedoch selektiv Substanz P.

Übereinstimmend berichten auch die nachfolgenden Studien über eine signifikant erhöhte Konzentration von Substanz P in der Synovialflüssigkeit von RA im Vergleich zu OA. Agro und Stanisiz (1992) wiesen bei

Patienten mit RA und OA mittels RIA wiederum eine höhere Konzentration von Substanz P in der Synovialflüssigkeit (18 nmol/l) und im Serum (12,2 nmol/l) bei RA als bei OA in der Synovialflüssigkeit (1,5 nmol/l, $p < 0,001$) und im Serum (0,7 nmol/l, $p > 0,001$) nach. Die Unterschiede in den Konzentrationen sowohl in der Synovialflüssigkeit als auch im Serum waren aber so gravierend, dass sich die Frage stellt, ob die angewandten Verfahren korrekt durchgeführt und schlüssig interpretiert wurden. Solche Differenzen konnten in keiner weiteren Studie reproduziert werden.

Hernanz et al. (1993) untersuchten Synovialflüssigkeit und Plasma auf Substanz P, CGRP und VIP von Patienten mit OA, Gicht und RA, gemessen mit RIA. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Plasmaspiegel dieser Substanzen in allen drei Gruppen. Signifikante Unterschiede fanden sich bei Substanz P-Immunoreaktivität in der Synovialflüssigkeit: OA (52 ± 15 pmol/l, $n = 20$), Gicht (80 ± 46 pmol/l, $n = 20$), RA (89 ± 51 pmol/l, $n = 40$), $p < 0,05$. Zwischen den Substanz P-Konzentrationen bei Gicht und RA fand sich kein signifikantes Ergebnis, ähnlich wie auch bei VIP und CGRP.

Andere Gruppen untersuchten das *Synovialgewebe*, um die Quelle der erhöhten Konzentration von Substanz P in der Synovialflüssigkeit zu eruieren. Gronblad et al. (1988) stellten mittels Immunhistochemie fest, dass das Synovialgewebe von RA Patienten ($n = 9$) weniger Substanz P-haltige Fasern aufwies als die von Arthrosepatienten ($n = 4$) und Kontrollen ($n = 3$). Als Kontrollen wurden Patienten rekrutiert, die sich auf Grund von Meniskusschaden einer Operation unterzogen hatten.

Übereinstimmend fand Mapp et al. (1990) im Synovialgewebe von Patienten mit RA ($n = 5$) und Kontrollen ($n = 5$, gesundes Gewebe, entnommen nach Amputation oder post mortem) mittels Immunhistochemie eine abgeschwächte Farbintensität der Neuropeptide im entzündlichen Gewebe: Die Verteilung von Substanz P- und CGRP-haltigen Fasern sowie sympathischen Nerven durch Nachweis von C-flanking Peptid von Neuropeptid Y wurde analysiert. Um alle Nervenfasern zu erfassen, wurde auch ein neuronaler Marker PGP 9.5 verwendet. Es konnten sowohl sensorische als auch sympathische Nervenfasern im Synovialgewebe nachgewiesen werden. Im Gegensatz zum Kontrollgewebe fanden sich die Substanz P- und die CGRP-haltigen Nervenfasern sowie sympathische Nervenfasern nicht in der Intimazellschicht, sondern in tieferen Schichten. Auch in den tiefen Schichten war die Färbung der Neuropeptide im entzündlichen Synovialgewebe schwächer als die im Gesunden. Diese Ergebnisse zeigen, dass im Synovialgewebe beide Fasern - sowohl sensorische als auch sympathische Nervenfasern - präsent sind. Die Abwesenheit von neuropeptidhaltigen Nervenfasern im oberflächlichen Synovialgewebe bei dieser sehr kleinen Stichprobe lässt allenfalls vermuten, dass die erhöhte Freisetzung von Substanz P, CGRP und NPY zu einer Depletion von deren Vorräten im Gewebe führt.

Menkes et al. (1993) untersuchten sowohl die *Synovialflüssigkeit* als auch das *Synovialgewebe* bei RA und OA mittels RIA. Es fanden sich signifikant erhöhte Substanz P-Werte in der Synovialflüssigkeit bei RA ($15,68 \pm 1,54$ pg/100 μ l, n = 19) versus OA ($5,20 \pm 0,85$ pg/100 μ l, n = 9, p < 0,001). Im Synovialgewebe fanden sich im Gegensatz hierzu höhere Werte bei OA ($17,14 \pm 7,54$ pg/mg Protein, n = 7) versus RA ($4,96 \pm 1,01$ pg/mg Protein, n = 16, p < 0,05).

Westermark et al. (2001) konnten - offenbar bislang als einzige - die Synovialflüssigkeit aus den Kniegelenken von gesunden Probanden ohne jegliche Knieschädigung gewinnen. Sie stellten fest, dass die Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit von RA-Patienten (n = 41) signifikant höher war als bei gesunden Kontrollen (1,25 pg/ml, p < 0,001, n = 10). Ferner konnten sie keinen signifikanten Unterschied in der Substanz P-Konzentration in RA-Untergruppen feststellen: kurze Krankheitsdauer, weniger als 12 Monate ($48,4$ pg/ml, 29,9 – 84,8, n = 9) und lange Krankheitsdauer (Mittelwert, Standardabweichung nicht angezeigt: $56,2$ pg/ml, 39,8 – 76,7, n = 32).

Matucci-Cerinic et al. (1991) fanden ebenfalls erhöhte Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit der Kniegelenke von RA-Patienten ($41,2 \pm 9,8$ pg/ml, n = 26) im Vergleich zu Arthrosepatienten ($11,4 \pm 10,2$ pg/ml, n = 10, p < 0,01 t-test). Ferner stellten sie fest, dass die isolierten Synoviozyten in vitro keine Substanz P produzieren. Dieselbe Arbeitsgruppe (Matucci-Cerinic et al., 1993) fand erneut erhöhte Konzentrationen von Substanz P mittels RIA in der Synovialflüssigkeit bei RA-Patienten ($43,1 \pm 16,6$ pg/ml, n = 30) im Vergleich zu Arthrosepatienten ($12 \pm 13,1$ pg/ml, n = 14), die Plasmakonzentrationen zeigten keinen Unterschied: RA $14,4 \pm 10,2$ pg/ml vs. OA $13,6 \pm 10,6$ pg/ml, gesunde Probanden $11,3 \pm 3,9$ pg/ml. In derselben Studie untersuchten sie die Konzentrationen von am Abbau beteiligten Enzymen – NEP (neutrale Endopeptidase) und ACE (Angiotensin converting Enzyme) - in der Synovialflüssigkeit und im Blutplasma mittels eines fluorometrischen Nachweisverfahrens mit der Fragestellung, ob die Peptidasen auch eine Rolle in der Arthritis oder Arthrose spielen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede des ACE-Spiegels im Serum und in der Synovialflüssigkeit zwischen RA und OA. Im Gegensatz dazu waren die NEP-Spiegel sowohl im Plasma ($139,3 \pm 36$ pmol/ml/min) als auch in der Synovialflüssigkeit ($133,8 \pm 32$ pmol/ml/min) bei RA-Patienten im Vergleich zu Arthrosepatienten ($73,4 \pm 22$ im Serum vs. $15,2 \pm 10,8$ pmol/ml/min in der Synovialflüssigkeit) und gesunden Kontrollen im Plasma ($89,7 \pm 14$ pmol/ml/min) signifikant erhöht. Möglicherweise ist die Erhöhung der NEP in der Synovialflüssigkeit direkt abhängig vom Entzündungsprozess, es findet eine kontinuierliche Freisetzung von Substanz P und eine reaktive Produktion von NEP im Gelenk statt. Die Autoren diskutieren die Rolle von NEP als möglichen Neurotransmitter und Neuromodulator sowie seine Fähigkeit, Enkephaline abzubauen. Sie vermuten, dass eine Hemmung von NEP durch Steigerung

des Enkephalin-Spiegels möglicherweise einen opioid-ähnlichen analgetischen Effekt induziert.

Sakai et al. (1998) befassten sich mit der Transkription von NK₁-Rezeptoren mRNA im Synovialgewebe von RA- und Arthrosepatienten mittels Immunhistochemie und in situ Hybridisierung, um Zellpopulationen, die auf Substanz P ansprechen, zu untersuchen. Die höchste Transkription von NK₁-Rezeptoren mRNA fand sich in den Synoviozyten des Stratum synoviale und der interstitiellen Schicht im Gewebe der RA-Patienten, in dem 80 % der Zellen positiv waren. Synoviozyten von Arthrosepatienten und das Gefäßendothel des Synovialgewebes sowohl bei RA- als auch bei Arthrosepatienten exprimierten die NK₁-Rezeptoren weniger ausgeprägt. Die Identität der Synoviozyten, die den NK₁-Rezeptor exprimieren, blieb jedoch weiterhin ungeklärt.

Covas et al. (1995) ihrerseits untersuchten die Effekte von Substanz P auf die mitogen-induzierte Proliferation der Lymphozyten, isoliert aus dem peripheren Blut durch Zentrifugieren, von RA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Zellen wurden mit Concanavalin A (Con A) oder Phytohaemagglutinin (PHA) stimuliert und deren Wachstum mit und ohne Substanz P gemessen. Es wurde festgestellt, dass Substanz P die proliferative Antwort zu Con A und zu PHA sowohl bei RA Patienten als auch bei gesunden Probanden dosisabhängig erhöht. Es wurde eine Tendenz – stärkere Wirkung bei RA-Patienten – beobachtet, jedoch war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant. Auch einige RA-Patienten wiesen eine viel stärkere Proliferation der Lymphozyten unter Substanz P auf.

Inoue et al. (2001) haben *in Zellkulturen* gezeigt, dass die synovialen Fibroblasten Substanz P produzieren können. Als Nachweisverfahren für Substanz P wurde ein immunhistochemisches Verfahren angewandt. Das Gewebe für die Zellkulturen wurden von RA-Patienten und Arthrosepatienten entnommen und mit verschiedenen Substanzen stimuliert: human Recombinant Transforming Growth Factor- β (TGF β), IL-1 β , TNF- α , NGF, vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Epidermal Growth Factor (EGF) und basischer Fibroblast Growth Factor (bFGF). Es konnte nachgewiesen werden, dass synoviale Fibroblasten eine geringe Menge an Substanz P synthetisieren (19 ± 2 pg/ml). Die folgenden Substanzen wiesen keinen stimulierenden Effekt auf: IL-1 β , TNF- α , NGF, VEGF, EGF. Das TGF β zeigte eine signifikante Wirkung auf die RA-Zellen, in dem es bei 10 ng/ml die Freisetzung von Substanz P aktivierte. Das bFGF alleine hatte keinen stimulierenden Effekt auf RA-Fibroblasten, erhöhte jedoch zusammen mit TGF β die Expression von Substanz P. Die Produktion von Substanz P bei RA-Zellen durch Stimulierung mit TGF β + bFGF war grenzwertig signifikant höher (276 ± 56 pg/ml) als die von OA-Zellen (80 ± 18 pg/ml, $p < 0,05$). Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die RA-Fibroblasten eine höhere Fähigkeit haben, Substanz P zu produzieren. Sie vermuten, dass das in der Synovialflüssigkeit enthaltene TGF β zur Produktion von Substanz P bei RA-

Patienten beiträgt.

Auch die Untersuchungen von Miller et al. (2000) der Substanz P-haltigen Nervenfasern im Synovialgewebe mittels Immunhistochemie zeigten eine höhere Dichte bei RA (255 Fasern/mm²) als bei OA (187 Fasern/mm², $p < 0,009$). Die Autoren behaupten, eine Tendenz zur Reduktion der Substanz P-haltigen Nervenfasern mit zunehmendem Entzündungsindex in RA ($R_{\text{Rank}} = -0,525$, $p = 0,054$) im Gegensatz zu OA ($R_{\text{Rank}} = -0,023$, n.s.) festgestellt zu haben, legen hierzu jedoch keine Daten vor.

Saito und Koshino (2000) untersuchten die Verteilung der Neuropeptide im Synovialgewebe von medialer Gonarthrose. Die Substanz P-haltigen Nervenfasern waren weit verbreitet, Substanz P selbst wurde in den freien Nervenendigungen und freien Nervenfasern gefunden, insbesondere im medialen Teil des Kniegelenkes (88 %) im Vergleich zum lateralen (47 %) und suprapatellaren (20 %) Teil. Die freien Substanz P-haltigen Nervenendigungen im Synovialgewebe zeigten medial deutliche axonale Verzweigungen, und manche davon waren von einigen Monozyten umgeben, die einen Cluster bildeten.

Lindh et al. (1997) untersuchten Substanz P-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit Arthrose des Hüftgelenkes ($n = 7$), des Kniegelenkes ($n = 4$) und bei Patienten mit Bandscheibenvorfällen ($n = 9$) im Vergleich zu gesunden Kontrollen ($n = 9$). Substanz P wurde aus dem Liquor durch repetitive Extraktion gewonnen, da die Chromatographie nach Erfahrung der Untersucher zur wesentlichen Abnahme der Peptidenaktivität führt. Die quantitative Bestimmung erfolgte mittels RIA prae- und postoperativ (Totalendoprothesenimplantation). Die Substanz P-Immunoreaktivität im Liquor der Arthrosepatienten vor der Operation war signifikant erhöht (23 ± 6 fmol/ml) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (12 ± 3 fmol/ml, $p < 0,001$). Es fand sich auch eine positive Korrelation zwischen den Schmerzskalaangaben und der Substanz P-Konzentration. Postoperativ (4 bis 6 Monate) nahm die Substanz P-Konzentration ab (18 ± 5 fmol/ml, $p = 0,05$), war aber dennoch weiter erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden ($p < 0,01$). Nach eingehender Recherche scheint diese Arbeit die einzige Untersuchung zu sein, die Substanz P im Liquor von Arthrosepatienten bestimmte.

Anichini et al. (1997) untersuchten die Serumkonzentration von Substanz P bei RA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen mittels kompetitivem Immunoassay. Es fand sich eine signifikante Erhöhung des Substanz P-Mittelwertes in der RA-Gruppe, jedoch konnte keine Korrelation zwischen der Substanz P-Konzentration und der Erkrankungsdauer, so wie den klinischen und laborchemischen Parameter nachgewiesen werden.

Die anderen Arbeitsgruppen (s. oben) haben häufig neben der Synovialflüssigkeit auch Serum oder Plasma auf Substanz P-Konzentrationen untersucht und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, die zumeist nicht

signifikant waren. Substanz P-Spiegel im Serum/Plasma scheinen als Entzündungsparameter nicht aussagekräftig genug zu sein.

Die Temporomandibulargelenk-Arthritis (TMJ-Arthritis) stellt eine Sonderform dar, die aus Platzgründen nur beispielhaft in die Analyse einbezogen wurde. Fast allen Arbeiten ist gemeinsam, dass die Probenzahl meist sehr gering ist und eine statistische Auswertung nur eingeschränkt möglich ist.

Appelgren et al. (1995) untersuchten die Korrelation der Konzentration von Neuropeptiden in der Synovialflüssigkeit zu Schmerz, Bewegungseinschränkung des TMJ und zu funktionellen Zeichen der Gelenkdestruktion sowie die Korrelation mit Entzündungsparametern wie BSG, CRP, RF-Titer und ANA-Titer. Untersucht wurden zwei Untergruppen, bestehend aus: Gruppe RA mit seropositiven ($n = 9$) und seronegativen ($n = 5$) RA; Gruppe NRA aus ankylosierender Spondylitis ($n = 2$), Psoriasis-Arthritis ($n = 1$), SLE ($n = 2$), chronischer unspezifischer Polyarthritits ($n = 2$), chronischer unspezifischer Monoarthritits ($n = 2$). In der ersten Versuchsanordnung zeigten die Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit negative Korrelationen zur Druckschmerzhaftigkeit ($r = -0,58$, $p < 0,01$, $n = 14$) und der maximalen freiwilligen Mundöffnung ($r = -0,66$, $p < 0,01$, $n = 14$). In der zweiten Versuchsanordnung fand sich eine negative Korrelation der Substanz P-Konzentration zum Spontanschmerz des TMJ anhand der visuellen Analogskala ($r = -0,56$, $p < 0,05$, $n = 12$). Es fand sich keine Korrelation zwischen den Neuropeptiden-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit und den klassischen Entzündungsparametern im Plasma (BSG, CRP, RF-Titer, ANA Titer). Die Ergebnisse der Studie insgesamt sind für uns nicht überraschend, da es sich bei den untersuchten Gruppen in beiden Fällen um entzündliche Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises handelte. Als Kontrollgruppe hätten sich degenerative Gelenkerkrankungen angeboten. Eine Aufteilung, wie sie die Autoren vorgenommen haben, ist für diese Fragestellung wenig sinnvoll. Auch konnten die Ergebnisse bezüglich der Substanz P-Analyse in der Arbeit nicht nachvollzogen werden, da bei der Bestimmung der Konzentrationen offenbar technische Probleme aufgetreten waren, die eine Modifizierung der Nachweismethode notwendig machte: Weil die Substanz P-Konzentrationen der Proben unter der Nachweisgrenze des verwendeten Assays lagen, setzten die Autoren ein Extraktionsverfahren ein, um die Konzentrationen in den Proben zu erhöhen. Ferner fassten die Autoren die beiden Untergruppen für die Substanz P-Analyse dann wieder zusammen und werteten deren Ergebnisse statistisch gemeinsam aus. Daher ist die Interpretation dieser Arbeit schwierig.

Die gleiche Arbeitsgruppe (Appelgren et al.) präsentierte 1998 eine weitere Studie über die Konzentration von Substanz P in der Synovialflüssigkeit. Untersucht wurde eine so kleine Anzahl von Patienten mit unter-

schiedlichen entzündlichen Krankheitsbildern, dass eine statistische Auswertung und Darstellung der Ergebnisse wenig Sinn macht: RA (n = 5), ankylosierender Spondylitis (n = 2), Arthritis psoriatica (n = 1), SLE (n = 1), chronische unspezifische Polyarthritits (n = 3). Dennoch präsentierten die Autoren die Ergebnisse, die den Ergebnissen ihrer Arbeit von 1995 entsprachen.

Alstergren et al. (1995) untersuchten die Konzentration von Substanz P und anderen Neuropeptiden im TMJ von Patienten mit entzündlichen und nicht entzündlichen Gelenkerkrankungen. Ziel dieser Studie war es, eine Korrelation zwischen der Konzentration der Neuropeptide in der Gelenkflüssigkeit und im Blutplasma herzustellen. Es wurden 41 Patienten mit 10 verschiedenen Diagnosen eingeschlossen und in zwei Gruppen unterteilt: Die Gruppe I war durch primär entzündliche und autoimmunologische Arthritiden - u. a. drei Patienten mit Psoriasisarthritis gekennzeichnet. In der Gruppe II wurden Patienten mit den Diagnosen Osteoarthritis, chronische nicht spezifische Monoarthritis, chronische nicht spezifische Polyarthritits und Fibromyalgie zusammengefasst. Die Autoren weisen für die Gruppe I höhere Konzentrationen von Neuropeptiden nach und begründen ihre Ergebnisse damit, dass die Gelenkveränderungen dieser Gruppe entzündlicher Genese seien, während sie die Gelenkaffektionen der Gruppe II als degenerativ bzw. nicht entzündlich betrachten. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch vor dem Hintergrund der Einteilung schwierig. Ein Rückschluss auf die erhöhten SP-Werte bei der Psoriasisarthritis ist auf Grund geringer Probandenzahl (n = 3) nur bedingt möglich. Im Blutplasma war die Konzentration der Substanz P unterhalb der Nachweisgrenze in beiden Gruppen.

Die lumbalen Facettengelenke entwickeln ähnlich wie andere Gelenke entzündliche oder degenerative Erkrankungen, z. B. Spondyloarthritis oder Spondylarthrosen.

Beaman et al. (1993) untersuchten die Verteilung von immunoreaktiven Nervenfasern der Facettengelenke der Lendenwirbelsäule (LWS) bei 14 Patienten mit chronischen Krankheitsbildern mit Lumbalgie wie degenerativen Bandscheibenerkrankungen, degenerativen Facettengelenkerkrankungen und Spondylolisthese. Als Kontrollen dienten zwei Patienten ohne Lumbalgie, die sich auf Grund von Deformationen einer Stabilisierungsoperation unterzogen haben. Leider geht aus dem Artikel nicht hervor, um welche Deformationen es sich handelt, da sich eine Operationsindikation im LWS-Bereich zumeist aus einer neurologischen Problematik oder Schmerzsymptomatik herleitet. Die Facettengelenke der Patienten mit Lumbalgie zeigten degenerative Veränderungen wie Unregelmäßigkeit der Knorpeloberfläche mit Knorpelschwund und freiliegendem subchondralen Knochen. Die Färbung mit Hämatoxylin und Eosin zeigten schwere degenerative Prozesse unabhängig von der Erkrankungsart: Knorpelfibrillenbildung, Fissurenbildung, Verlust des Hy-

alinknorpels mit Anteilen vom Faserknorpel. Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigten Substanz P-immunoreaktiven Nervenfasern in den Erosionskanälen, die sich vom subchondralen Knochen zum Gelenkknorpel erstreckten. Innerhalb dieser erodierten Kanäle schienen diese Strukturen als einzelne Fasern zu verlaufen. Es war aus technischen Gründen nicht möglich, die Nervenfasern im Knochenmarkraum zu identifizieren. Die Facettengelenke von Kontrollen wiesen bei der Färbung mit Hämatoxylin und Eosin nur eine milde Unregelmäßigkeit in der Knorpeloberfläche auf. Immunhistochemisch konnten keine Substanz P-immunoreaktiven Nervenfasern innerhalb der trabekulären Strukturen des Knochens, des Gelenkknorpels oder der subchondralen Schicht nachgewiesen werden. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass auch degenerative Facettengelenkerkrankungen Schmerzsymptomatik verursachen können, da Substanz P nachgewiesen wurde. Andererseits wurde die Arthrose auch als low grade Entzündung identifiziert. Möglicherweise bedeutet der Nachweis von Substanz P einen inflammatorischen Prozess, so dass die Vermutung nahe liegt, dass eine Facettengelenkerkrankung offensichtlich sowohl degenerativ als auch entzündlich sein könnte.

4.2 Arthritis psoriatica

Die Arthritis psoriatica ist gekennzeichnet durch chronische, z. T. destruierende und teilweise osteoproliferative Vorgänge. Neben dem Achsenskelett werden auch periphere Gelenke mit gelegentlich mutilierendem Verlauf befallen. Eine Arthritis findet sich sowohl bei bestehender, seltener aber auch bei noch nicht manifester Psoriasis. Etwa 1 % der deutschen Bevölkerung leidet an Psoriasis, die Häufigkeit der Arthritis psoriatica wird in der Literatur mit 3-5 % der Patienten mit Hautpsoriasis angegeben, wahrscheinlich liegt die Inzidenz aber noch höher.

In den befallenen Hautarealen lässt sich eine überschießende Zellproliferation der Keratozyten feststellen. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Gelenke sind gekennzeichnet durch synovitische Entzündungsherde mit Destruktion von Knorpel und Knochen sowie eine gleichzeitige Proliferation. Auch extraartikulär, an der äußeren Kortikalis und Gelenkkapsel, treten nebeneinander osteoklastische und osteoblastische Prozesse auf (Fassbender und Schilling, 1976). Histologisches herausragendes Merkmal der Synovitis sind CD8+ positive T-Zellen (Gladman und Brockbank, 2000; Costello et al., 2001; Laloux et al., 2001).

1860 wurde der Zusammenhang zwischen Psoriasis und Arthritis erstmals in der medizinischen Fachliteratur beschrieben (Bazin, 1860). Die Ursachen der Psoriasis vulgaris sowie der Arthritis psoriatica sind bis heute nach wie vor nicht gänzlich geklärt. Mehrere Pathomechanismen werden diskutiert (Gladman, 1994), unter anderem immunogenetische Prozesse (Assoziation des HLA-Systems B27, B39, B13, B17, DR 7,

CW6), Infektionen (z. B. Streptokokken), Autoimmunprozesse im Sinne einer „Molecular mimicry“, Veränderungen in der vaskulären Morphologie, Störungen der Angiogenese, sowie Irritationen des Nervensystems durch Trauma und Stress (Fearon und Veale, 2001).

1991 wiesen Marabini und Mitarbeiter in der Synovialflüssigkeit der Kniegelenke von Patienten mit Psoriasisarthritis Substanz P in erhöhter Konzentration nach. Die Untersuchung erfolgte mittels RIA. Sie verglichen die Konzentrationen mit Proben von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und Arthrose (OA) und stellten fest, dass die Werte zwar nicht jene der RA-Patienten erreichten, jedoch deutlich höher lagen als bei den Arthrosepatienten. So lag die Substanz P-Konzentration in den Proben von psoriasis-kranken Patienten bei $24,7 \pm 1,8$ pmol/ml ($n = 8$), im Vergleich zur Rheumatoiden Arthritis mit $43,1 \pm 9,8$ pmol/ml ($n = 18$) und Arthrose $12,0 \pm 1,3$ pmol/ml ($n = 12$). Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen Entzündung und Substanz P-Konzentration im betroffenen Gelenk, die in einer Korrelation zwischen der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Höhe des Substanz P-Spiegels im Gelenk zum Ausdruck kam.

Eine andere Studie, die sich mit der Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit befasst, ist von Alstergren et al. (1995) und wurde bereits im Kapitel „Rheumatoide Arthritis und Arthrose“ analysiert. Die Interpretation der Ergebnisse war vor dem Hintergrund der willkürlichen Einteilung nur eingeschränkt möglich.

4.2.1 Das Köbner-Phänomen

Das Koebner Phänomen – d. h. Auftreten der Psoriasis an der Stelle einer Hautläsion nach Trauma oder Hauterkrankung - wurde erstmals im 19. Jahrhundert von dem Dermatologen Heinrich Koebner beschrieben (Langevitz et al., 1990). Es schien, dass eine Psoriasis dann entstehen konnte, wenn das traumatische Ereignis die papilläre Schicht miteinbezog. Die erste Vermutung, dass es sich bei der Entstehung einer Arthritis bei Psoriasis nach dem Trauma auch um ein „deep Koebner“-Phänomen handeln könnte, wurde 1959 geäußert (Vasey, 1985). Der Pathomechanismus ist noch heute nicht gänzlich geklärt, die Aktivierung der Nervenendigungen als Folge des Traumas könnte aber eine entscheidende Rolle spielen. Bedeutsam ist, dass sich in den psoriatischen Hautläsionen und in der Synovia der Psoriasisarthritis eine hohe Konzentration der Neuropeptide Substanz P und Vasoactiv intestinal peptide (VIP) findet. Denkbar wäre also eine Überexpression dieser Neuropeptide sowohl von Neuronen als auch von anderen Zellpopulationen nach dem Trauma. Es existieren einige Studien und Fallberichte, die zeigen, dass Trauma ein wichtiger ätiologischer Faktor in der Psoriasisarthritis ist, da eine Verletzung signifikant häufiger die Psoriasisarthritis als andere Formen von Arthritis in Gang setzt (Punzi et al., 1998; Langevitz et al., 1990; Thomachot et al., 1996).

Für die Entstehung des Köbner-Phänomens existiert eine Hypothese des Pathomechanismus von Psoriasis und Psoriasisarthritis. Es werden zwei Mechanismen diskutiert: Einerseits induziert Substanz P die Angio-

neogenese, die durch die Mediatoren Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Transforming Growth Factor (TGF- β) und Angiopoietin 2 (ANG2) stimuliert wird. Andererseits scheinen T-Zellen durch ihre Präsenz am Entzündungsgebiet am Fortschreiten der Angiogenese beteiligt zu sein. Heraus ergibt sich möglicherweise ein Circulus vitiosus. Hinweise auf eine Beteiligung von Substanz P finden sich bei Fearon und Veale (2001), die eine Expression von Substanz P in Psoriasisherden beschreiben (Fearon und Veale, 2001).

4.2.2 Mechanismus der Gelenkaussparung bei der Arthritis psoriatica

Im Zusammenhang mit der Untersuchung von Trauma und Psoriasisarthritis wurde an Patienten mit Hemiparese, d.h. die Zerstörung des oberen oder unteren Motoneurons, beobachtet, dass auf der betroffenen Seite keine Psoriasis oder Psoriasisarthritis auftritt (Veale et al., 1993). Durch die axonale Degeneration distal der Läsion kommt die Ausschüttung von Substanz P und anderer Neuropeptide zum Erliegen (Rees, 1989). Mulherin et al. (1995) beschrieben einen Fall einer 46jährigen Patientin mit digitaler Denervierung, bei der in diesem Versorgungsgebiet eine Arthritis des distalen interphalangealen Gelenks und eine Nageldystrophie ausblieb. Auch Weiner et al. (1985) publizierten eine Fallbeschreibung über einen protektiven Effekt von Poliomyelitis auf Psoriasisarthritis.

Veale et al. (1993) berichten über einen Fall von einer unilateralen Psoriasisarthritis, entstanden bei einer Patientin mit langjähriger Hemiplegie. Bei der 59-jährigen Frau bestand seit 12 Jahren eine linkseitige spastische Hemiplegie nach einer Subarachnoidalblutung. Sie entwickelte eine akute Gonarthrit aber nur auf der nicht-plegischen Seite. Es wurden Synovialmembran und Synovialflüssigkeit von beiden Gelenken, sowohl vom klinisch involvierten als auch vom intakten Gelenk, untersucht. Dabei wurden folgende wichtige Befunde festgestellt: 1) Die inflammatorischen Zellinfiltrate im Synovialgewebe persistieren trotz Ausbleibens der klinischen Synovitis auch auf der plegischen Seite. 2) Die Nervenfasern in beiden synovialen Proben waren vorhanden, jedoch war die der Substanz P-Immunreaktivität weniger ausgeprägt im Synovialgewebe vom klinisch involvierten Kniegelenk. 3) In der Synovialflüssigkeit des involvierten Kniegelenks wurden höhere Substanz P- und IL-1 β -Konzentrationen festgestellt, während in den Proben vom gesunden Gelenk Substanz P nicht nachweisbar war. 4) Im Gelenk der plegischen Seite wurden keine CD8+, sondern nur CD4+ Zellen gefunden. Offensichtlich hat eine Immobilisierung der Gliedmaßen einen protektiven Effekt, ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis (Partridge und Duthie, 1963). Es scheint auf der plegischen Seite einen Defekt in der Ausschüttung von Substanz P zu geben. Obwohl reichlich Substanz P-Vorräte im Synovialgewebe vorhanden sind, finden sich niedrige Konzentrationen von Substanz P in der Synovialflüssigkeit.

4.3 Arthritis urica

Unter Gicht versteht man artikuläre und extraartikuläre Veränderungen in Folge einer Hyperurikämie (hereditäre Störung des Proteinstoffwechsels). Gicht ist häufig mit einem metabolischen Syndrom vergesellschaftet und tritt häufig in Wohlstandsländern auf. Gicht manifestiert sich bei etwa jedem zehnten Hyperurikämiker. Die Morbidität betrifft ca. 2-2,5 % der Bevölkerung. Die Arthritis urica wird durch die Uratkristallablagerung im Gelenk ausgelöst und betrifft im typischen Fall das Großzehgrundgelenk. Viele andere Gelenke können aber gleichfalls betroffen sein. Leider ist die Datenlage bezüglich Substanz P begrenzt.

Denko und Gabriel (1985) induzierten eine Arthritis durch intraartikuläre Verabreichung von Na-Urat-Kristall-Suspension bei Ratten. Unter einer gleichzeitigen intraartikulären Verabreichung von Substanz P kam es zur signifikant stärker ausgeprägten Arthritis als bei den Kontrollen, die nur Salzlösung intraartikulär injiziert bekommen haben. Dahingegen entwickelte sich bei der Verabreichung von Na-Urat plus Somatostatin eine weniger ausgeprägte Arthritis als bei den Kontrollen.

Vögel entwickeln ein ähnliches Krankheitsbild, das nach einer intraartikulären Gabe von Natriumurat induziert wird. Lunam und Gentle (2004) untersuchten Substanz P-immunoreaktive Fasern im Synovialgewebe von Ellenbogengelenken bei zwei Wochen alten Hühnchen (*Gallus domesticus*) nach der intraartikulären Injektion von Natriumurat ($n = 8$). Als Kontrollen dienten dieselben Tiere (kontralaterale Ellenbogengelenke) mit einer intraartikulären Injektion von Salzlösung. Weitere acht Tiere blieben unbehandelt. Die mit Uratlösung behandelten Gelenke entwickelten innerhalb von vier Stunden die typischen Entzündungszeichen wie Schwellung und Rötung. Nach vier Stunden erfolgte die histologische Aufarbeitung. Die Untersuchungen des Synovialgewebes der arthritischen Ellenbogengelenke zeigten eine signifikant reduzierte ($p = 0,008$) Länge der Substanz P-haltigen Fasern (median 202, mean 272, SE \pm 89,5) im Vergleich zum gesunden Synovialgewebe (median 579, mean 660, SE \pm 92). Die Substanz P-haltigen Fasern in den unbehandelten Gelenken waren signifikant länger als die bei der uratinduzierten Arthritis ($p = 0,006$) (median 707, mean 819, SE \pm 75,5), es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Normalkontrollen und Salzkontrollen. Somit konnte diese Arbeitsgruppe eine rapide Depletion von Substanz P in den peripheren Nerven nachweisen. Die Frage blieb offen, ob Substanz P orthodrom oder antidrom depletiert wurde.

Hernanz et al. (1993) untersuchten mit einem RIA Synovialflüssigkeit und Serum auf Substanz P, CGRP und VIP von Patienten mit OA, Gicht und RA. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Serumspiegel dieser Substanzen in allen drei Gruppen. Signifikante Unterschiede fanden sich bei der Substanz P-Immunoreaktivität bei OA und Gicht/RA in der Synovialflüssigkeit: OA (52 ± 15 pmol/l, $n = 20$), Gicht (80 ± 46 pmol/l, $n = 20$, $p < 0,05$), RA (89 ± 51 pmol/l, $n = 40$, $p < 0,01$). Zwischen den Substanz P-

Konzentrationen der Synovialflüssigkeit bei Gicht und RA fand sich kein signifikantes Ergebnis, ähnlich wie auch bei VIP und CGRP.

4.4 Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung unklarer Ätiologie mit gestörter humoraler und zellulärer-Regulation. Die Produktion von pathologischen Autoantikörpern und Ablagerung von Immunkomplexen rufen zum Teil schwere Störungen der Organe hervor, die sich durch typische Symptome wie z. B. Nephritis, Vaskulitis, Arthritis, hämatologische Krankheitsbilder sowie neurologische und psychische Syndrome äußern.

Bereits 1996 wiesen Bracci-Laudiero und Mitarbeiter bei SLE-Patienten und im Maus-Modell erhöhte Konzentrationen von Nerve Growth Factor (NGF) nach und zeigten, dass diese mit der Entzündungsaktivität von der Erkrankung korrelieren. Bezüglich der Lupusnephritis ist die Datenlage begrenzt: 1998 analysierte die gleiche Arbeitsgruppe (Bracci-Laudiero et al., 1998) Lupus-Mäuse auf weitere proinflammatorische Neuropeptide (SP, CGRP, VIP, NPY) in den Nieren. Diese Studie wurde durchgeführt mit einem kompetitiven RIA: untersucht wurden eine Hybridmaus (NZB/W F1), die im fünften Lebensmonat an einem SLE-ähnlichen Syndrom erkrankte, und deren Eltern – eine schwarze Maus mit einer autoimmunen hämolytischen Anämie (Neuseeländische schwarze Maus, NZB) und weiße gesunde Maus (Neuseeländische weiße Maus, NZW). Dieses Modell wurde von Andrews und Mitarbeitern bereits 1978 charakterisiert (Andrews et al., 1978). Die Tiere wurden im fünften Lebensmonat mit Beginn der Erkrankung sowie im achten Lebensmonat nach Entwicklung der klinischen Symptome untersucht. Die Autoren fanden signifikant erhöhte Konzentrationen von Substanz P und CGRP in den entzündeten Nieren nur bei den fünf Monate alten SLE-kranken Hybridmäusen im Vergleich zu den anderen Gruppen (gesunde weiße Maus, autoimmunranke schwarze Maus), während erhöhte NPY-Konzentration bei fünf und acht Monate alten Hybridmäusen nachgewiesen wurde. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass eventuell sensorische Neuropeptide Substanz P und CGRP hauptsächlich eine Rolle nur im Initialstadium des Entzündungsprozesses spielen. Die beobachtete Erhöhung von NPY im fünften und achten Lebensmonat vermittelt somit möglicherweise die Chronizität der Entzündung.

Es existieren keine weiteren Studien, die eine immunhistochemische Analyse der Neuropeptidexpression bei der Lupus-Nephritis untersucht haben.

Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) bei SLE-Patienten werden in mehr als 50 % dokumentiert (Bracci-Laudiero et al., 1999). Patienten zeigen neurologische Defizite wie kognitive Dysfunktion, Krampfanfälle, Hirnnervenausfälle, sowie Psychosen, Depressionen oder Angststörungen. Die pathologische Produk-

tion der antineuronalen und Antiphospholipid-Antikörper scheint teilweise für einige neurologische Symptome beim SLE verantwortlich zu sein. Einer der dazu führenden Mechanismen ist die ZNS-Vaskulitis. Um dieses tierexperimentell weiter abzuklären, untersuchten Bracci-Laudiero et al. (1999) die NZB/NZW F1 Hybridmäuse hinsichtlich Substanz P, CGRP, NPY, VIP in Hippocampus, Hypothalamus, und Kortex. Als Kontrolle wurden beide Elternstämme eingesetzt. Die Lupus-Maus zeigte ebenso neurologische Störungen wie eine abnorme Antwort auf den statomotorischen Reflex und einen persistierenden Tremor, kognitive Störungen, die im weiteren Verlauf der Erkrankung zunahmen. 1996 wurden bereits von denselben Autoren die erhöhten NGF-Konzentrationen im Hirn der Lupus-Maus nachgewiesen (Bracci-Laudiero et al., 1996). Im Hippokampus bei fünf Monate alten Mäusen konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Neuropeptiden festgestellt werden, bei acht Monate alten Mäusen aber wurden eindeutig erniedrigte Werte mittels Immunhistochemie von SP, CGRP und NPY gefunden. Im Hypothalamus wurden im Gegensatz dazu erhöhte Substanz P- und CGRP-Werte bei den acht Monate alten Mäusen festgestellt. Keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung von Substanz P, CGRP und VIP wurden im Kortex beider Altersgruppen beobachtet.

Der SLE ist ähnlich wie andere Autoimmunerkrankungen durch eine Störung der hypothalamo-hypophysären-adrenalen Achse charakterisiert. Die Autoren fanden, dass die früher beschriebenen Verhaltensveränderungen den niedrigen Konzentrationen von Substanz P, CGRP und NPY im Hippokampus und den niedrigen Konzentrationen von NPY im Kortex entsprechen (Bracci-Laudiero et al., 1996). In diesem Zusammenhang nimmt dieser Artikel auch Bezug auf Studien von Huston und Hasenohrl (1995) zum Einfluss von Substanz P auf die Merk- und Lernfähigkeit bei psychischen Störungen. Der Beitrag der Substanz P zu Merkprozessen wird unterstützt durch Ergebnisse, dass eine Substanz P-Therapie funktionelle Genesung und Lernfähigkeit bei den Tieren mit hippokampalen Läsionen verbessern kann (Huston und Hasenohrl, 1995).

Tobin et al. (1992) untersuchten Hautbiopsate von SLE-Kranken auf Substanz P- und CGRP-Immunoreaktivität von 23 Patienten unterschiedlicher Altersgruppen, (Durchschnittsalter 33 Jahre, 14 Frauen, neun Männer). Außerdem wurden die Hautbiopsate von gesunden Kontrollen, sowie von Patienten mit leukozytoklastischer Vaskulitis, atopischer Dermatitis und Urtikaria untersucht. Die Neuropeptid-Verteilung wurde immunhistochemisch untersucht und semiquantitativ analysiert. In den Proben von gesunder Haut zeigte sich die Verbreitung und relative Dichte von immunreaktiven Substanz P- und immunreaktiven CGRP-Fasern ähnlich. Diese Nervenfasern fanden sich in der Epidermis selten, wobei sie häufiger um die Gefäße herum und an die perivaskulären Nerven angeschlossen gefunden wurden. In den Hautbiopsaten

von SLE-Patienten fand sich eine geringere Dichte von den mit den sensorischen Nerven verbundenen Peptiden (CGRP, Neuropeptid Y, Tyrosinhydroxylase) bei signifikant erhöhter Dichte von immunreaktiven Nervenfasern in der Epidermis und oberer Dermis in den Hautläsionen, wobei bezüglich Substanz P keine spezifischen Daten gezeigt wurden. Möglicherweise findet hier auch eine Depletion von Neuropeptiden statt, ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis.

4.5 Sklerodermie

Die Sklerodermie ist eine generalisierte Systemerkrankung mit Beteiligung des Bindegewebes und Vaskulitis. Histopathologisch finden sich 1) sowohl strukturelle als auch funktionelle vaskuläre Läsionen, 2) Infiltrationen im perivaskulären Bereich und Parenchym mit polymorphen mononukleären Zellen sowie 3) eine vermehrte Synthese und exzessive Verlagerung von extrazellulärer Matrix, die insgesamt in einem fibrotischen Umbau der inneren Organe und der Haut resultiert.

Sklerodermie-Patienten leiden in über 90 % der Fälle unter einem Raynaud-Phänomen, das häufig als erste Krankheitsmanifestation festgestellt wird. Einerseits wird das Raynaud-Phänomen als Sekundärreaktion auf beginnende Vaskulitis angesehen, andererseits könnte es sich auch um eine Störung der sympathischen Innervation handeln. Die Beteiligung von Substanz P und anderen Neuropeptiden am Raynaud-Phänomen wird diskutiert. Substanz P und CGRP haben einen vasodilatatorischen Effekt, während NPY ein Vasokonstriktor ist. Substanz P und CGRP finden sich vermehrt in den sensorischen C-Fasern und vermitteln möglicherweise Dysästhesien wie Schmerz oder Juckreiz, was vor allem in der frühen Phase der Sklerodermie häufig prävalent ist. Neuropeptid Y und VIP sind Bestandteile des sympathischen und parasympathischen Nervensystems der tieferen Hautschichten.

Um die Verteilungsmuster von Neuropeptiden festzustellen, untersuchten Wallengren et al. (1996) die Konzentration und Verteilung von Substanz P und anderen Neuropeptiden in der Haut der Unterarme und des Rückens bei zehn Sklerodermiepatienten und zehn gesunden Probanden. Substanz P-IR-Nervenfasern stellten sich hauptsächlich als freie subepidermale Nervenendigungen dar. Bei beiden Gruppen konnten sie zwar signifikante regionale Unterschiede in der Dichte der Innervation mit Substanz-P-haltigen Fasern feststellen, jedoch hatten Patienten und Gesunde gleiche Konzentrationen an Händen und am Rücken: Die Haut des Unterarms zeigte eine signifikant höhere Konzentration von Substanz P bei Sklerodermiepatienten ($n = 10$, $-p < 0,01$) und Kontrollen ($n = 10$, $-p < 0,05$) im Vergleich zum Gewebe am Rücken des gleichen Patienten. Jedoch konnte keine signifikante Differenz in der Verteilung von Substanz P-haltigen Fasern innerhalb einer Region (z. B. Unterarme) zwischen Sklerodermiepatienten und gesunden Probanden nachgewiesen werden (Wallengren et al., 1996).

1990 wiesen Matucci-Cerinic et al. eine funktionelle endotheliale Störung in der Frühphase der Sklerodermie nach. Durch die intravenöse Gabe von Substanz P einerseits und Glyzeryltrinitrat andererseits konnte zwischen einer endothelial-vermittelten Antwort auf Substanz P und einer unabhängigen vaskulären Relaxation über die glatten Muskelzellen differenziert werden. Die Messung erfolgte anhand des Plasmaspiegels der zirkulierenden von Willebrand-Faktor-Antigen (vWG:Ag) und quantitativer Bestimmung von Thrombozytenaggregation im Blut. Sklerodermiepatienten (n = 6) reagierten nur unzureichend auf die Gabe von Substanz P allein, während gesunde Probanden (n = 6) bereits mit einer Vasodilatation reagierten; beide Gruppen zeigten eine deutliche Vasodilatation unter Glyzeryltrinitratgabe.

Bunker et al. (1991) wiesen der Substanz P eine vasodilatatorische Wirkung bei primärem Raynaud-Phänomen (n = 12), Sklerodermiepatienten (n = 8) und gesunden Kontrollen (n = 10) nach (gemessen mittels laser Doppler Flowmetry – LDF - 2 min. nach der intrakutanen Injektion).

Freedman et al. (2001) untersuchten die Reaktion der Fingerblutgefäße von ausschließlich Sklerodermiepatienten mit Raynaud-Phänomen (n = 10) gegenüber den gesunden Probanden (n = 11) mittels venöser Okklusionsplethysmographie. Sie stellten fest, dass diese Patienten nach intraarterieller Gabe (i.a. Katheter ultraschallgesteuert in A. brachialis) von Substanz P eine Vasokonstriktion zeigten, während gesunde Probanden mit Vasodilatation reagierten. Die Autoren vermuten einen Defekt der distalen Signaltransduktion der entsprechenden Rezeptoren.

Die Interpretation dieser Studien ist problematisch, da sich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung von Substanz P auf die Gefäßwand herausstellten: 1) Bunker et al. (1991) zeigten eine vasodilatatorische Wirkung von Substanz P sowohl bei Patienten mit Sklerodermie als auch mit primärem Raynaud-Phänomen und gesunden Probanden, 2) Matucci-Cerinic et al. (1990) stellten keine vasodilatatorische Wirkung von Substanz P, und 3) Freedmann et al. (2001) zeigten sogar eine vasokonstriktorische Wirkung. Offensichtlich liegt es an den unterschiedlichen Methoden, die sie anwandten.

Haustein et al. (1995) wiesen erhöhte Plasmaspiegel von Substanz P bei Sklerodermiepatienten ($7,1 \pm 3,2$ pmol/l, n = 12) gegenüber den gesunden Probanden ($1,6 \pm 1,6$ pmol/ml, n = 42, p < 0,01) nach. Eine Beeinflussung der Substanz P-Konzentration nach einem vierwöchigen autogenen Training konnte nicht festgestellt werden.

Um den Einfluss der Substanz P am Auge bei Sklerodermie zu untersuchen, wurden Studien sowohl bei Menschen als auch im Tierexperiment durchgeführt. Der Pupillendurchmesser wird von autonomen, parasympathischen (Miosis) und sympathischen (Mydriasis) Nervenpopulationen kontrolliert. Außerdem wird die promiotische, parasympathische Aktion durch das sensorische System über Substanz P vermittelt. Mandahl

und Bill (1981) zeigten im Tierexperiment am Auge eine Substanz P-vermittelte Miosis, Hyperämie, Störung der Blut-Wasser-Schranke und Erhöhung des Augeninnendrucks. Diese Effekte wurden durch Denervation des N. trigeminus oder Blockade der Nervenleitung durch Tetrodotoxin nicht nennenswert beeinflusst. Hieraus lässt sich schließen, dass es sich dabei um einen direkten Effekt auf den Pupillensphinkter handelt. In einer neueren Studie an Patienten mit limitierter sowie diffuser Verlaufsformen der Sklerodermie wurde ebenfalls die Wirkung von Substanz P auf die Pupillenreaktion untersucht (del Rosso et al., 2003). Die automatisierte standardisierte Infrarotpupillometrie ist ein einfaches und reproduzierbares Verfahren, das die Differenzierung der einzelnen Komponenten des peripheren Nervensystems erlaubt. Mit Hilfe dieser Pupillometrie untersuchten die Autoren die Reaktion an 40 Sklerodermiepatienten und verglichen die Befunde mit 40 Normalgesunden. Nach Messung des Pupillendurchmessers wurden auf einem Auge 10^{-3} M Substanz P instilliert, auf dem anderen Auge Placebo. Der miotische Effekt war bei den Sklerodermiepatienten signifikant höher, und vor allem noch deutlicher bei Patienten mit limitierter Form. Die Autoren bestätigten mit ihren Ergebnissen, dass mit dieser einfachen Untersuchung eine Beteiligung des Nervensystems bei Sklerodermie nachweisbar ist.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Untersuchungen des Gefäßsystems der Lunge. Obwohl pulmonale vasikuläre Komplikationen eher selten auftreten, spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der fibrosierenden Alveolitis und der daraus resultierenden pulmonalarteriellen Hypertonie (PHT) von Sklerodermiepatienten. Diese Komplikation ist mit einer erheblich erhöhten Mortalität verbunden. Therapeutisch werden entweder vasodilatatorisches Prostacyclin oder Rezeptorantagonisten für Endothelin-1 (Bosentan) verabreicht, um den pulmonalen Gefäßwiderstand zu reduzieren. Adenosin wirkt als selektiver pulmonaler Vasodilatator, während Substanz P nicht selektiv, sondern nur vasodilatativ über die Freisetzung von endotheliale NO wirkt, wenn das Endothel intakt ist (Luu et al., 1992). In einer Studie von Cailles et al. (1998) wurde der Einfluss von Substanz P und Adenosin auf das pulmonale Gefäßsystem untersucht. Hierbei wurden bei Sklerodermiepatienten mit PHT (n = 5), ohne PHT (n = 7) und gesunden Probanden (n = 5) Veränderungen des Stroke Index (SI, kardiales Schlagvolumen, bezogen auf die Körperoberfläche), der über den effektiven pulmonalen kapillaren Blutfluss bestimmt wurde, untersucht. Die Autoren stellten fest, dass Sklerodermiepatienten ohne PHT keine signifikanten Veränderungen auf die Gabe von Adenosin oder Substanz P zeigten, die Kontrollgruppe lediglich auf Substanz P reagierte und - im Gegensatz zu diesen - die Gruppe der Sklerodermiepatienten mit PHT einen Anstieg des SI nach Gabe von Adenosin zeigte, jedoch auf die Gabe von Substanz P mit einer Reduktion des SI, d.h. Vasokonstriktion, reagierte. Dieses Ergebnis war signifikant. Die Autoren folgern hieraus, dass bei Sklerodermiepatienten mit PHT eine normale pulmonale, durch Substanz P-induzierte Vasodilatation fehlt. Sie vermuten, dass die endotheliale Dysfunktion bereits im

frühen Stadium der Erkrankung auftritt, noch bevor ein Anstieg des Pulmonalarteriendruckes festgestellt werden kann. Hierbei bleibt jedoch eine gewisse Reaktionsfähigkeit auf Vasodilatoren bestehen, die unabhängig von der endothelialen Funktion agiert.

Marie und Bény (2002) untersuchten die Endothelfunktionsstörung an einem Maus-Modell. Die Tight-skin 1 (TSK 1)-Maus als heterozygotes Tier entwickelt ein Syndrom mit schwerer Haut- und Organbeteiligung, das der humanen Sklerodermie sehr ähnlich ist. Ziel dieser Studie war, die funktionellen Eigenschaften der lebenden Endothelzellen einer intakten Gefäßwand unter Gabe von bekannten endothelabhängigen Vasodilatoren wie Substanz P, Adenosin 5-Triphosphat, Acetylcholin, Bradykinin sowie Iloprost zu untersuchen. Die Untersuchung wurde an der Aorta thoracica vorgenommen. Die Gabe von Substanz P führte zu keinen signifikanten Unterschieden im Vergleich zu gesunden Probanden in der Funktion der Endothelzellen, gemessen anhand der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Auch die endothelabhängige Relaxation des Aortenringes der TSK 1-Maus war vergleichbar mit der von gesunden Tieren. Offensichtlich wurde diese Studie aus technischen Gründen an der Aorta thoracica durchgeführt, sie entspricht damit jedoch nicht der immer wieder relevanten Fragestellung der pulmonalarteriellen Hypertonie. Veränderungen bei der Sklerodermie spielen sich nicht an den großen Hochdruckgefäßen ab, sondern an Niedrigdruckgefäßen und/oder kleinkalibrigen Gefäßen. Somit ist die Untersuchung der Aorta im Tiermodell für diese Fragestellung ungünstig. Auch zeigte die Studie im Ergebnis keine Signifikanz zu der Kontrollgruppe. Unter diesen Aspekten ist die Studie hinsichtlich der Substanz P schwer zu interpretieren.

4.6 Sjögren Syndrom

Das Sjögren Syndrom ist eine Systemerkrankung exokriner Drüsen unklarer Ätiologie. Das klinische Erscheinungsbild ist charakterisiert durch verminderte Ausscheidung von Tränen- und Speichelflüssigkeit, ggf. mit Entwicklung einer Keratokonjunktivitis sicca, einer Parotitis und/oder einer Xerostomie. Daneben können auch die Drüsen des Pankreas, die schleimsezernierenden Drüsen des Darms, der Bronchien und der Vagina sowie die Schweißdrüsen betroffen sein. Auch können andere Organe wie die Lunge oder das ZNS betroffen sein, die eine Abgrenzung zum systemischen Lupus erschwert. Die Symptome werden hervorgerufen durch Zerstörung des Drüsengewebes durch lymphozytäre Infiltrate und Atrophie der Azini.

Die Sekretion der exokrinen Drüsen wird durch das autonome sympathische und parasympathische Nervensystem kontrolliert. Die postganglionäre parasympathische Nervenstimulation induziert die Freisetzung von Acetylcholin aus den Nervenendigungen zusammen mit anderen Mediatoren wie VIP, Substanz P und ATP. Durch die sympathische Nervenstimulation wird der klassische Neurotransmitter Noradrenalin zusammen mit NPY und ATP freigesetzt. Diese Nervenfasern, die durch unterschiedliche Neuropeptide und

Transmitter gekennzeichnet sind, wurden sowohl in den großen Speicheldrüsen wie auch in großer Zahl in den labialen Speicheldrüsen gefunden (Batbayar et al., 2002). Die Anzahl und Verteilung dieser Nervenfasern variiert mit verschiedenen Krankheitsbildern, so auch dem Sjögren Syndrom.

Zum besseren Verständnis der dem Sjögren-Syndrom zugrunde liegenden Pathomechanismen wurden die Studien zuerst an gesunden Tieren durchgeführt. So untersuchten Ekström et al. (1988) anhand der Rattenspeicheldrüsen (120 gesunde Sprague-Dawley Ratten) die neuronale Lokalisation, die Ausschüttung durch Nervenstimulation sowie den Einfluss von CGRP auf die Salivation im Vergleich zur Substanz P. CGRP-immunreaktive Nervenfasern fanden sich vorwiegend perivaskulär und um die großen Ausführungsgänge herum. Außerdem wurden in geringem Ausmaß diese Neuronenpopulationen um die Azini und kleineren Ausführungsgänge der Glandula parotis, sublingualis und submaxillaris gefunden. Die Konzentration von Substanz P war überproportional hoch in der Glandula parotis und der Glandula submaxillaris, entsprechend einer hohen Dichte periazinärer Substanz P-enthaltenden Nervenfasern in diesen beiden Speicheldrüsen. Die Zahl der Nervenfasern, die beide Neuropeptide enthielten, war in diesen Speicheldrüsen jedoch gering. Hingegen waren die Konzentrationen von CGRP und Substanz P in der Glandula sublingualis insgesamt sehr niedrig, jedoch gleich hoch. Die in dieser Speicheldrüse vorhandenen Nervenfasern enthielten überwiegend beide Substanzen.

Aufgrund des Verteilungsmusters von CGRP und Substanz P in den verschiedenen Speicheldrüsen dieser gesunden Tiere konzentrierten sich weitere Untersuchungen auf die Glandula parotis. Die Co-Lokalisation der CGRP- und Substanz P-haltigen Fasern legt nahe, dass beide Substanzen eine Rolle bei der Regulation der Sekretion und Durchblutung der Speicheldrüsen spielen. Nach der tierexperimentellen Durchtrennung der parasympathischen Fasern zur Glandula parotis reduzierte sich der Substanz P-Gehalt dieser Speicheldrüse um über 90 % des Ausgangswertes (Ekström et al., 1988). Die Substanz P-haltigen Nervenfasern waren nahezu vollständig verschwunden (wobei die Autoren keine Angaben zum Zeitverlauf zwischen Denervierung und Präparation machen), während der CGRP-Gehalt lediglich um 20 % sank und sich die Anzahl CGRP-haltiger Nervenfasern nicht veränderte. Hingegen führte die Sympathektomie zu einem Anstieg sowohl von CGRP als auch Substanz P. Bereits aufgrund früher durchgeführter Untersuchungen (Cole et al., 1983; Kessler et al., 1983) schließen die Autoren hieraus, dass bestimmte Fraktionen von Substanz P- und CGRP-haltigen Nervenfasern sensorischen Ursprungs sind. Während der überwiegende Anteil der Substanz P-haltigen Nervenfasern der Glandula parotis aus dem parasympathischen Anteil des N. auriculotemporalis stammt, nimmt nur ein kleiner Teil der CGRP-haltigen Fasern diesen Weg. Der überwiegende Anteil von CGRP-haltigen Nervenfasern entstammt dem N. facialis und den Hinterwurzeln. Die intrave-

nöse Gabe von CGRP bewirkte einen Anstieg der Amylasesekretion, jedoch keinen vermehrten Speichelfluss. In Kombination mit Substanz P wurde der Speichelfluss jedoch verstärkt. Offensichtlich sind diese Mediatoren für eine Speichelsekretion erforderlich.

Fehér et al. (1999) untersuchten verschiedene Neuropeptide (Substanz P, VIP, NPY) und Stickoxidsynthese (NOS) bezüglich ihrer Rolle in menschlichen Speicheldrüsen der Lippen Schleimhaut. Die *immunhistochemische* Untersuchung zeigte das gleiche Verteilungsmuster der gesamten Nervenfasern sowohl bei Patienten mit Sjögren Syndrom als auch in der Kontrollgruppe. Am meisten fanden sich dünne, erweiterte VIP-IR-Nervenfasern, die entweder um die Azini oder in engem Kontakt mit ihnen lokalisierten. Substanz P und NPY-IR-Nervenfasern wurden in geringerer Menge und vor allem um die Blutgefäße herum gesehen. Einige der IR-Nervenfasern waren in engem Kontakt mit Speichelgängen und Blutgefäßen. Die *immunzytochemischen* Reaktionen zeigten, dass einige der Substanz P-positiven Nervenfasern in direktem Kontakt mit den Azini, den Blutgefäßen und den Lymphozyten standen. Die Zahl der Nervenendigungen war bei Patienten mit Sjögren Syndrom vermindert, es wurden auch einige degenerative Axone gefunden. Dies legt nahe, dass die Neuropeptide als Transmitter bei der Regulation der Sekretion und Durchblutung der labialen Drüsen fungieren und die o.a. Nervenfasern den neuroimmunologischen Prozess beeinflussen (Fehér et al., 1999). In einigen wenigen Fällen wurden SP-IR-Nervenendigungen in einem direkten morphologischen Kontakt mit Lymphozyten gefunden, was vermuten lässt, dass hier eine funktionelle Interaktion zwischen der Immunantwort und den Neuropeptiden stattfindet (Fehér et al., 1999).

Die gleiche Arbeitsgruppe (Batbayar et al., 2002) untersuchte drei Jahre später ebenfalls bei Patienten mit Sjögren-Syndrom die Verteilung und genaue Lokalisation von neuropeptidhaltigen Nervenfasern durch indirekte Immunhistochemie mit polyklonalen Antikörpern. Ebenso wie bei Konttinen et al. (1992, 1996) wurden die Neuropeptide nicht in der Mitte der fokalen Lymphozyteninfiltraten lokalisiert. Vielmehr fanden sich CGRP- und Substanz P-immunreaktive Nervenfasern - wie zuvor auch im Tierversuch an gesunden Ratten (Ekström et al., 1988) - in perivaskulären Arealen der großen Speicheldrüsen, während das peritubuläre und periazinäre Gewebe nur gelegentlich Immunreaktivität für SP und CGRP an freien Nervenendigungen aufwies. Des Weiteren wurden beim Sjögren Syndrom in den Randzonen des Drüsenparenchyms entzündliche Zellinfiltrate nachgewiesen (Konttinen et al., 1992, 1996). In solchen extrem entzündlichen Arealen fehlte das sekretorische Parenchym entweder ganz oder es fand sich eine glanduläre Atrophie (Konttinen et al. 1992). Dieselbe Arbeitsgruppe hatte 1996 die Verteilung von NEP (neutrale Endopeptidase, am Abbau von Substanz P beteiligtes Enzym) in den labialen Speicheldrüsen bei Patienten mit Sjögren Syndrom untersucht und diese mit gesunden Kontrollen mittels Immunhistochemie verglichen (Konttinen et al., 1996).

NEP war in den kleinen Nervenfasern und Nervenendigungen, auch gelegentlich in den größeren Nervenstämmen nachweisbar, ferner fand sich ein dichtes Netz perivaskulär und peritubulär. Wie bei Konttinen et al. (1992) zeigte sich auch hier eine ähnliche Verteilung von NEP wie Substanz P, nämlich nicht in der Mitte von fokalen Lymphozyteninfiltraten, sondern in den Randzonen. Hiermit wies diese Arbeitsgruppe eine Co-Lokalisation von Substanz P und NEP auf. Ansonsten zeigte die Färbung von NEP von Patienten mit Sjögren Syndrom und die von gesunden Kontrollen keinen Unterschied in der Verteilung. Es wurde keine mRNA für NEP in den Speicheldrüsen nachgewiesen, folglich wird NEP fast ausschließlich von Nervenzellen exprimiert, da die Zellkerne der Neuronen in den Ganglien außerhalb der Speicheldrüsen liegen. In den fokalen Lymphozyteninfiltraten der labialen Speicheldrüsen scheint eine Störung der Interaktion zwischen Neuropeptiden und Abbauenzymen wie NEP vorzuliegen (Konttinen et al, 1996).

In Biopsien der Glandula parotis von Patienten mit Sjögren Syndrom waren die Azini zerstört und die Anzahl der Ausführungsgänge erheblich vermindert. Elektronenmikroskopisch lagen die immunreaktiven Nervenfasern unmittelbar im Bereich der sekretorischen Zellen, der glatten Muskelzellen der Blutgefäße und der Lymphozyten. Der synaptische Spalt zwischen den Nervenfasern und den Zielzellen betrug 40-200 nm. Aufgrund der Verteilung der Neuropeptid-positiven Nervenfasern sowie deren Bezug zu den Effektorzellen vermuten die Autoren, dass diese Neurotransmitter die Funktion der Drüse und deren Durchblutung kontrollieren. Die enge Verbindung der Nervenfasern zu den Immunzellen sowie ihre verminderte Anzahl beim Sjögren Syndrom legen nahe, dass sie ebenfalls eine Rolle im immunologischen Prozess spielen (Batbayar et al., 2002).

Auch Pedersen et al. (2000) stellten fest, dass sich Substanz P sowie andere Neuropeptide vor allem im Bereich der Ausführungsgänge und perivaskulär darstellen. Vor allem SP-IR-Nervenfasern zeigten sich um die Azini, Ausführungsgänge und Blutgefäße, Substanz P außerdem in den afferenten sensorischen Nerven. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnten keine Unterschiede bezüglich der Verteilung und Präsenz von verschiedenen Neurotransmittern und Neuropeptiden beim Vergleich gesunder Kontrollen und Patienten mit Sjögren Syndrom festgestellt werden. Auch diese Autoren konnten jedoch bestätigen, dass Substanz P-IR in den zentralen Arealen großer lymphozytärer Infiltrate sowohl bei Patienten mit Sjögren Syndrom als auch bei gleichaltrigen gesunden Kontrollpersonen fehlte. Bei Sjögrenpatienten mit verstärkter Atrophie und Degeneration der Speicheldrüsen war Substanz P-IR seltener zu finden als bei Gesunden. Dieser Befund zeigt eine Verbindung zwischen Innervation und Morphologie.

In einer Studie zur Innervation und dem Kalziumstrom in der menschlichen Lippenspeicheldrüse untersuchten Pedersen et al. (2000) die Wirkung durch Stimulation von Substanz P oder ATP auf die menschlichen

Speicheldrüsen-Ausführungsgänge bei Gesunden und Patienten mit Sjögren Syndrom. Es konnte ein relativ starker Anstieg vom intrazellulären Ca^{2+} unter Einfluss von Substanz P und Adenosintriphosphat (ATP) festgestellt werden. Der Kalziumanstieg war proportional zum Verlust von K^+ , Cl^- und Wasser und der Bildung von Speichel. Dies ließ vermuten, dass Substanz P und ATP eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Speichelbildung in der Lippenspeicheldrüse spielen. Erstaunlicherweise ergab die maximale Stimulation der Acini bei Patienten mit Sjögren Syndrom einen nahezu identischen Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} wie bei gesunden Probanden, unabhängig davon, ob fokale Lymphozyteninfiltrationen vorlagen oder nicht.

Neuropeptide könnten daher auf zweierlei Wege für die Entstehung des Sjögren Syndroms verantwortlich sein: Einerseits könnten sie eine Komponente bei der fokalen Adenitis stellen und andererseits zur azinären Atrophie beitragen.

Eine ganz neue Studie von Batbayar et al. (2004) untersuchte immunhistochemisch und immunzytochemisch die labialen Speicheldrüsen von Sjögrenpatienten auf Immunreaktivität von mehreren Neuropeptiden: Substanz P, VIP, NPY, SOM, Tyrosin- β -Hydroxylase und Galanin. Im Vergleich zu Speicheldrüsen von gesunden Kontrollen fand sich eine verminderte Dichte von Substanz P- und NPY-IR-Nervenfasern bei Sjögrenpatienten, wobei diese Nervenfasern dicker waren. Es konnten keine fokalen lymphozytären Infiltrate gefunden werden, jedoch infiltrierten verschiedene immunkompetente Zellen (Lymphozyten, Plasma- und Mastzellen) das Gewebe. Diese Zellen zeigten eine hohe Immunreaktivität für Substanz P (46,2 %) und für NPY (34,4 %). Diese Ergebnisse wurden elektronenmikroskopisch bestätigt, weiterhin wurde die Verteilung der Metaboliten im Zytoplasma und den Zellmembranen gezeigt. Damit wurde erneut eine eindeutige Verbindung zwischen dem Nerven- und Immunsystem gezeigt, entsprechend der Neuroimmunachse. Da diese Arbeitsgruppe auch weitere Neuropeptide in dieser Studie untersucht hat, vermuten sie, dass das Gleichgewicht von inflammatorischen und antiinflammatorischen Neuropeptiden eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase der Speicheldrüse spielt. Die Dysbalance dieses Systems könnte zur Pathogenese des Sjögren Syndroms beitragen. Die aus den Nervenendigungen und immunkompetenten Zellen freigesetzten Neuropeptide wirken direkt am Azinus, an den Blutgefäßen und Mastzellen und verursachen möglicherweise durch Freisetzung von Histamin und anderen Neuropeptiden azinäre Atrophie, Apoptose und Nekrose.

4.7 Fibromyalgie

Die Fibromyalgie (FMS) ist ein klinischer Symptomenkomplex, bestehend aus:

- chronischen polytopen Schmerzen am Bewegungsapparat mit Nachweis von „tender points“

- multiplen autonomen Funktionsstörungen
- häufige Depressionen und Klagsamkeit.

Ätiologie und Pathogenese sind bisher nur lückenhaft bekannt. Man unterscheidet ein primäres Fibromyalgiesyndrom und ein sekundäres, in Folge anderer Grunderkrankungen (z. B. entzündliche oder degenerative rheumatische Erkrankungen, Trauma, Infekte und andere).

Im Zusammenhang mit der FMS werden häufig Fehldiagnosen gestellt, und zwar in beide Richtungen: Patienten, die tatsächlich an FMS leiden, bleiben häufig unerkannt, und Patienten, mit anderen Krankheitsbildern, werden fälschlicherweise als FMS fehldiagnostiziert. Wichtige Differentialdiagnosen sind z. B. Insertionstendinitis, etwa im Rahmen einer entzündlich-rheumatischer Systemerkrankung, Polymyositis, Polymyalgie oder HWS-Syndrom mit radikulärer Irritation. Letztlich lässt sich die Diagnose FMS nur durch Ausschluss anderer Differentialdiagnosen stellen. Die biochemischen Routinemarkers fehlen (Seidel et al., 2004 a). Zum Wesen der FMS gehört ebenfalls die Depression, auch hier gibt es Fehldiagnosen in beide Richtungen. Es ist von großem diagnostischen und therapeutischen Interesse, biochemische Parameter zu charakterisieren, die eine Objektivierung des Krankheitsbildes ermöglichen. Fibromyalgiepatienten besitzen eine niedrigere Schmerzschwelle sowie überschießende Antwortreaktionen auf Schmerzstimulation (Russell, 1998 b; Pongratz und Späth, 2001).

Müller und Mitarbeiter beschrieben das Krankheitsbild erstmals 1976 (Müller et al., 1976). Littlejohn et al. (1987) stellten erstmals eine neurogene Entzündung fest, ohne jedoch die Beteiligung von Substanz P zu analysieren. Die Autoren untersuchten die Wirkung mechanischer und chemischer (Capsaicin) Reize auf gesunde Probanden und Fibromyalgiepatienten in Bezug auf die Auslösung eines „flare response“. Der mechanische Reiz erfolgte durch den festen linearen Druck eines Spatels zwischen zwei definierten Punkten in der Mitte des Rückens. Für den chemischen Reiz wurde titriertes Capsaicin in Konzentration von 0,005 bis 0,2 g/l auf Löschpapier aufgetragen und für 30 min. auf den Rücken appliziert. Fibromyalgiepatienten zeigten eine reduzierte Reizschwelle gegenüber chemischen Substanzen mit einem signifikant größeren Reaktionsareal in allen Capsaicin-Verdünnungen. Es fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Capsaicin-induzierter Reizantwort und der mechanisch induzierten Reizantwort von 0,033 g/l ($r_s=0,48$, $p<0,05$) und von 0,2 g/l ($r_s=0,39$, $p<0,05$). Die Reaktion sowohl auf die mechanischen als auch auf die chemischen Reize war signifikant stärker bei Fibromyalgiepatienten als die bei den gesunden Probanden. Auch korrelierte die Zahl der tender points signifikant mit der Reizantwort auf Capsaicin bei Konzentrationen zwischen 0,2 g/l und 0,033 g/l. Bei dieser Versuchsanordnung ist allerdings anzumerken, dass der mechanische Dermographismus untersucherabhängig, also nicht von einer Apparatur mit definiertem und

messbarem Druck ausgelöst wurde.

4.7.1 Substanz P in der Haut bei Fibromyalgie

Eneström et al. (1997) untersuchten Hautbiopsate von 25 Fibromyalgiepatienten, 5 gesunden Kontrollen, 8 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 9 Patienten mit lokalem chronischem Schmerzzustand nach Schleudertrauma. Messparameter waren IgG-Ablagerungen in der Haut, Kollagenexpression sowie Bindegewebs-Mastzellen der Haut. Die Hautbiopsate von Fibromyalgiepatienten wiesen signifikant höhere IgG-Ablagerungen in der Dermis und Gefäßwand auf und zeigten höhere Reaktivität für Kollagen III. Weiter fand sich eine vermehrte Anzahl von Mastzellen bei den Fibromyalgiepatienten. Jedoch fand sich keine Korrelation zwischen Kollagen III Reaktivität und der *absoluten* Anzahl der Mastzellen. Dennoch gab es eine signifikante Korrelation zwischen dem *Prozentanteil* von zerstörten/degranulierten Bindegewebe-Mastzellen und den entsprechenden IgG-Ablagerungen bei den Fibromyalgiepatienten. In den anderen Gruppen (rheumatoide Arthritis, Schleudertrauma und gesunde Kontrollen) konnte ein solcher Zusammenhang nicht festgestellt werden. Die Autoren vermuten, dass die Mastzell-Aktivierung in der Dermis von Fibromyalgiepatienten wichtig erscheint. Möglicherweise führt die Freisetzung von Substanz P vom primär nozizeptiven Neuron zur neurogenen Entzündung mit Mastzellen-Degranulation, was ein Schmerz-Phänomen in der Haut mit einer Erhöhung der IgG-Permeabilität in die Gefäßwände und die dermale extrazelluläre Matrix auslöst.

4.7.2 Substanz P im Liquor bei Fibromyalgie

Vaeroy et al. (1988) waren die ersten, die Substanz P-Spiegel im Liquor von Fibromyalgiepatienten untersucht haben. Sie stellten folgenden Substanz P-Spiegel bei Fibromyalgiepatienten ($36,1 \pm 2,7$ fmol/ml, n = 30) mittels RIA fest und verglichen es mit den Werten, entnommen aus den anderen Studien ($9,6 \pm 3,2$ fmol/ml, n = 35, übernommen aus einer zum damaligen Zeitpunkt noch nicht publizierten Arbeit von Almay et al., 1988). Sie bewerteten diese Ergebnisse als signifikant. Zahlreiche Patienten dieser Studie berichteten über kalte Hände und Füße und/oder über eine Raynaud-ähnliche Symptomatik, die die Autoren insgesamt als Raynaud-Phänomen interpretierten, ohne dass jedoch weitere Untersuchungen zur Verifizierung der Diagnose durchgeführt wurden. Die o.g. Patientengruppe wurde als "Fibromyalgiepatienten mit Raynaud-Phänomen" eingestuft und deren Untersuchungsergebnisse mit denen ohne eine solche Symptomatik verglichen. Die bei den "Fibromyalgiepatienten mit Raynaud-Phänomen" gefundenen erhöhten Substanz P-Konzentrationen interpretierten die Autoren dahingehend, dass es einen Zusammenhang zwischen Substanz P-Konzentrationen und Gefäßreaktionen gibt und dass das Raynaud-Phänomen zur Diagnosestellung der Fibromyalgie beitragen könnte. Heute wissen wir, dass Patienten mit einem *primären* Fibromyalgiesyndrom bis auf die Fibromyalgie selbst gesund sind. Ein Raynaud-Phänomen lässt entweder eine sekun-

däre Fibromyalgie (im Rahmen einer anderen Grunderkrankung, z. B. Sklerodermie oder SLE) vermuten, oder keine Fibromyalgie, sondern eine andere entzündliche rheumatische Systemerkrankung. So ist somit möglich, dass bei diesen Patienten eine nicht erkannte Grunderkrankung vorlag.

Weiter hat dieselbe Arbeitsgruppe die Konzentrationen von Substanz P mit der CGRP-Konzentration im Liquor der Fibromyalgiepatienten verglichen (Vaeroy et al., 1989). Es fanden sich erstaunlich niedrige CGRP-Konzentration im Liquor, wobei dies kaum beurteilbar ist, da keine Untersuchung an den gesunden Probanden stattgefunden hat. Es konnte keine Korrelation zwischen den beiden Neuropeptiden festgestellt werden.

Russel et al. (1994) untersuchten den Liquor von Fibromyalgiepatienten auf Substanz P-Konzentrationen mittels RIA und bestätigten die Ergebnisse von Vaeroy. Sie kamen auf den Substanz P-Mittelwert im Liquor von $42,8 \pm 14,9$ fmol/ml bei Fibromyalgiepatienten ($n = 32$), im Vergleich zu gesunden Probanden ($n = 30$) mit $16,3 \pm 6,0$ fmol/ml ($p < 0,001$). Es konnte keine Korrelationen zwischen dem Alter und Geschlecht der Patienten und dem Substanz P-Spiegel im Liquor festgestellt werden. Die Autoren fanden jedoch einen Zusammenhang mit der Ethnizität. So wiesen die Kaukasier einen höheren mittleren Substanz P-Spiegel auf als Lateinamerikaner.

Auch Welin et al. (1995, publiziert als Abstract ohne detaillierte statistische Daten) fanden erhöhte Substanz P-Werte im Liquor von Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Gleichzeitig wurde eine negative Korrelation zwischen der Schmerzschwelle und der Konzentration von Substanz P festgestellt. Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen der Zahl der Tender points und der Schmerzschwelle unter 200 kPa Druckreiz und Substanz P nachgewiesen.

In einem Kurzartikel publizierten Bradley et al. (1996) die Untersuchung des Liquors von Fibromyalgiepatienten ($n = 21$) mit und ohne vorherige medikamentöse Behandlung im Vergleich zu gesunden Probanden ($n = 10$). Leider finden sich in diesem Artikel keine Angaben zur vorherigen Medikation. Beide Gruppen von Fibromyalgiepatienten wiesen höhere Spiegel von Substanz P auf. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den vorbehandelten Patienten (nach vorangegangener zweiwöchiger medikamentöser Karenz: Substanz P-Spiegel $19,26 \pm 1,58$ fmol/ml) und denen ohne Behandlung (Substanz P-Spiegel $19,21 \pm 2,00$ fmol/ml) festgestellt werden, wobei die Schmerzschwelle sowie die allgemeinen Beschwerden wie Müdigkeit, Depression, Übelkeit bei behandelten Patienten stärker ausgeprägt waren als bei den nicht behandelten Patienten. Der Substanz P-Spiegel von gesunden Probanden war mit $12,83 \pm 1,92$ fmol/ml deutlich niedriger.

Die oben beschriebenen Studien konnten nachweisen, dass die Substanz P-Spiegel im Liquor bei Fibromyalgiepatienten deutlich erhöht waren im Vergleich zu Gesunden. Jedoch war es anhand dieser Daten nicht

leicht zu interpretieren, ob die Substanz P-Werte stabil waren oder im Laufe der Zeit schwankten. Um diese Frage zu beantworten, hatten Russel et al. (1998a, als Abstract publiziert, weitere Berichte hierüber liegen nicht vor) 28 Liquorproben von denselben unbehandelten Patienten, bei denen nach im Schnitt 12 Monaten die erste medikamentenfreie Probe entnommen worden war, untersucht. Es fanden sich leichte Erhöhungen von Substanz P-Konzentrationen im Liquor über den gesamten Untersuchungszeitraum, die auch mit klinischen Veränderungen der in dieser Zeit aufgetretenen Schmerzen respektive Druckschmerzhaftigkeit direkt korrelierten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die erhöhte Substanz P-Konzentration bei Patienten mit Fibromyalgie über den Beobachtungszeitraum stabil bzw. leicht erhöht war und die Änderungen dem Schweregrad der klinischen Symptomatik entsprechen könnten. Russel stellt in seiner Interpretation von 2002 ein Bezug zu einer Studie von Bradley (1996) her, in der die erhöhte Substanz P-Konzentration im Liquor mit der Verminderung der regionalen zerebralen Durchblutung innerhalb des Nucleus caudatus und Thalamus, gemessen mittels PET-Scan (Single Proton Emission Computerized Tomography) der regionalen zerebralen Durchblutung, korrelierte. Eine Erklärung für diese Zusammenhänge sieht er noch nicht, hält es aber für unwahrscheinlich, dass die hohe Konzentration von Substanz P hier eine deutliche Vasokonstriktion verursacht. Substanz P ist als starker Dilatator der ZerebralfäÙe bekannt, vorausgesetzt, das Endothelium dieser GefäÙe ist intakt.

4.7.3 Substanz P und Serotonin bei Fibromyalgie

Bereits vor mehr als 20 Jahren wurde ein relativer Serotoninmangel (Moldofsky, 1978) bei Fibromyalgiepatienten vermutet. Weitere Untersuchungen von Russell und Mitarbeitern bestätigten diese Hypothese, indem sie niedrige Tryptophan- und Serotonin-Konzentrationen im Serum (Russell et al., 1989, 1992 a) und im Liquor von Fibromyalgiepatienten (Russell et al., 1992 b) fanden. Die niedrigen Serum-Serotoninspiegel bei Fibromyalgiepatienten wurden von Hrycaj und Mitarbeitern (1993) bestätigt. Eine spätere Kohortenstudie von Wolfe et al. (1997) zeigte, dass die Serotoninspiegel im Serum von Fibromyalgiepatienten niedriger als bei gesunden Probanden waren und mit der Anzahl der tender points nur bei denjenigen Probanden korrelierten, die die Kriterien für Fibromyalgie erfüllten.

Samborski et al. (1996) bestimmten Serotonin, Substanz P und andere biochemische Parameter im Serum von 60 Patienten mit der nach den ACR-Kriterien (Kriterien des American College of Rheumatology) gesicherten Fibromyalgie und von 20 gesunden Probanden. Bei den Fibromyalgiepatienten wurden zwar höhere Werte Substanz P als bei den Kontrollen gefunden (Mittelwerte $28,3 \text{ pg/ml} \pm 11,3$ gegen $25,8 \pm 8,7 \text{ pg/ml}$), jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Serotonin fand sich im Serum von Fibromyalgiepatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Mittelwert $73,8 \pm 22,2 \text{ ng/ml}$ vs. $105,1 \pm 35,1 \text{ ng/ml}$) signifikant erniedrigt. Die

Ergebnisse bezüglich Substanz P entsprechen denen aus einer Studie von Reynolds et al. (1988), die ebenso keine signifikanten Unterschiede von Substanz P-Konzentrationen allerdings im Plasma der an Fibromyalgie (damals Fibrositis genannt) erkrankten Patienten feststellen konnten. Die Substanz P-Konzentration bei Fibrositispatienten im Plasma betrug 371 ± 91 pg/ml, während die von gesunden Kontrollen bei 397 ± 84 pg/ml lag.

Stratz et al. (1993) untersuchten Serotonin-Serumkonzentrationen von Patienten mit Fibromyalgie und chronischer Polyarthritits, mit und ohne sekundäre Fibromyalgie, im Vergleich zu gesunden Probanden. Sie fanden einen signifikant erniedrigten Serotonin-Wert sowohl bei Fibromyalgiepatienten als auch bei Patienten mit chronischer Polyarthritits im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Der Serotonin-Spiegel bei Patienten mit primärer Fibromyalgie war wiederum signifikant erniedrigt gegenüber den Patienten mit chronischer Polyarthritits. Auch gegenüber der Untergruppe der Patienten mit sekundärer Fibromyalgie bei chronischer Polyarthritits wiesen die Serumkonzentrationen der Patienten mit primärer Fibromyalgie einen erniedrigten Serotonin-Wert auf. Im Gegensatz zu den Patienten mit chronischer Polyarthritits konnte bei den Patienten mit Fibromyalgie eine signifikante Korrelation zwischen dem Serotoninspiegel und der Druckempfindlichkeit gefunden werden. Bei den Patienten mit chronischer Polyarthritits hingegen korrelierte der Serotoninspiegel mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Schwarz et al. (1999) untersuchten die Verhältnisse von Konzentrationen von Substanz P, Serotonin, TRP und 5-HIAA im Serum der Fibromyalgiepatienten, wobei sie jedoch keine Vergleichsuntersuchungen zu gesunden Probanden durchführten. Es wurden 51 Proben von 20 Fibromyalgiepatienten untersucht. Die Autoren fanden eine streng negative Korrelation von Substanz P-Immunoreaktivität zu 5-HIAA ($r = -0,482$; $p = 0,000$) genauso wie von Substanz P zu TRP ($r = -0,365$; $p = 0,009$). Hinsichtlich der psychopathologischen Parameter fanden sich folgende Korrelationen: hohe Konzentrationen von 5-HIAA waren mit einer guten Schlafqualität assoziiert, während hohe Konzentrationen von Substanz P mit starken Schlafstörungen einhergingen und TRP- und 5-HAT-Spiegel die Schlafqualität nicht beeinflussten. Des Weiteren vermuten sie eine peripher messbare negative Korrelation zwischen Substanz P und Serotonin, so wie es für das zentrale Nervensystem bereits beschrieben wurde (siehe Kapitel „Substanz P und Serotonin“). Diese Untersuchungen sollten in weiteren Studien überprüft werden, da Substanz P-Spiegel im Serum eigentlich in bisherigen Untersuchungen normwertig waren.

4.7.4 Substanz P und Muskulatur bei Fibromyalgie

Späth et al. (1998) untersuchten Substanz P im M. biceps brachii von Fibromyalgiepatienten und von gesunden Probanden. Die Untersuchung wurde mittels Immunofluoreszenz-Methode und Westernblot mit Hil-

fe unterschiedlicher monoklonaler und polyklonaler Antikörper durchgeführt. Substanz P wurde im Bindegewebe des Skelettmuskels, nicht aber in den Muskelfasern aller Fibromyalgiepatienten in erhöhter Konzentration, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, gefunden. Besonders konzentriert fand sich die Substanz P perivaskulär. Die semiquantitative Analyse zeigte die Erhöhung der Immunoreaktivität von Substanz P bei Fibromyalgiepatienten. Das lässt die Beteiligung der Substanz P auch in den peripheren Prozess der Nozizeption vermuten.

De Stefano et al. (2000) verglichen Substanz P-IR-Nervenfasern bei Fibromyalgiepatienten, Patienten mit myofaszialem Schmerzsyndrom (MPS) und gesunden Kontrollen. Sie untersuchten den oberen Anteil des Trapezius-Muskels. Der Terminus MPS beschreibt einen nicht inflammatorischen Zustand, der durch regionale spontane Schmerzen, Allodynie und Hyperalgesie charakterisiert ist und von schmerzhaft eingeschränkter Beweglichkeit begleitet wird. MPS teilt viele klinische Symptome mit der Fibromyalgie. Des Weiteren entwickeln viele Patienten mit fokalem MPS ein diffuses Schmerzsyndrom, das die Klassifikationskriterien von Fibromyalgie erfüllt. De Stefano et al. (2000) konnten keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Substanz P-IR-Nervenfasern in ihren untersuchten Gruppen feststellen. Jedoch war die mittlere optische Dichte signifikant höher bei Patienten mit MPS ($0,594 \pm 0,096$) im Vergleich zu Fibromyalgiepatienten ($0,436 \pm 0,140$; $p < 0,05$) und zu Kontrollen ($0,314 \pm 0,105$; $p < 0,05$). Folglich wird Substanz P bei Patienten mit MPS vermehrt exprimiert bei gleicher Anzahl der Nervenfasern.

Im Gegensatz zu Untersuchungen der beiden Arbeitsgruppen stellten Sprott et al. (1998) fest, dass einige Neuropeptide, inklusive Substanz P, im Musculus deltoideus von Patienten mit Fibromyalgie nicht exprimiert werden.

4.7.5 Substanz P und NGF bei Fibromyalgie

Giovengo et al. (1999) untersuchten NGF und Substanz P im Liquor von Patienten mit primärer Fibromyalgie ($n = 34$), sekundärer Fibromyalgie ($n = 15$), mit den fibromyalgieähnlichen Schmerzsyndromen ($n = 10$) sowie bei gesunden Kontrollen ($n = 35$). Die Fibromyalgiepatienten erfüllten die ACR-Kriterien. Die Patienten mit sekundärer Fibromyalgie litten unter entzündlichen oder schmerzhaften Erkrankungen wie systemischen Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis, inaktiver Sarkoidose, persistierenden Lumbalgien nach spinaler Fusionsoperation, asymptomatischer juveniler Arthritis mit Arthrosen als Folgezustand und myofaszialem Schmerzsyndrom. Eine weitere Gruppe von 10 Patienten zeigte fibromyalgieähnliche Schmerzsyndrome, die ursächlich auf die folgende Krankheiten zurückgeführt wurden: chronischer Rückenschmerz, aktive Rheumatoide Arthritis, Vogt-Kayanaga-Harada Syndrom (beidseitige chronische Uveitis mit sekundärer Amotio retinae et choroideae), Arthritis urica, schwere Arthrose und myofaszielles Schmerzsyndrom. Bei

diesen Patienten fehlten jedoch die für die Fibromyalgie typischen tender points. Die Substanz P-Konzentration war signifikant höher bei Fibromyalgiepatienten als bei Kontrollen, aber nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden anderen Kontrollgruppen mit sekundärer Fibromyalgie und fibromyalgieähnlichen Schmerzsyndromen.

Die in dieser Studie erhobenen niedrigen Konzentration von NGF im Liquor von null bis unter 10 bei gesunden Probanden entsprachen den Ergebnissen aus einer früheren Studie von Laudiero et al. (1992). Es fand sich eine große Variabilität beim mittleren NGF-Wert bei den Fibromyalgiepatienten ($41,8 \pm 12,7$ pg/ml, Schwankungsbreite nicht angegeben), daher scheint die Messung der Konzentration von NGF im Liquor alleine als spezifischer Test zur Diagnosestellung von Fibromyalgie nicht verwertbar.

Eine der Einschränkungen der Studie von Giovengo et al. ist, dass hieraus nicht geschlossen werden kann, ob die Erhöhung von NGF ein Faktor in der Pathogenese von Fibromyalgie ist, oder ob diese NGF-Erhöhung ein Teil des dem chronischen muskuloskeletalen Schmerzsyndrom zugrunde liegenden Mechanismus ist. Möglicherweise ist die Überexpression von NGF als Konsequenz einer wie auch immer zustande gekommenen axonalen Schädigung zu interpretieren. Die Ergebnisse, die eine normale NGF-Konzentration im Liquor in der Gruppe von fibromyalgieähnlichen Schmerzsyndromen zeigten, lassen vermuten, dass die durch Fibromyalgie erhöhte Konzentration von NGF zwar gekennzeichnet, aber diagnostisch schlecht verwertbar ist. Auch lassen die erhobenen Daten, die normale NGF-Konzentrationen bei den Patienten mit sekundärer Fibromyalgie zeigten, vermuten, dass die zugrunde liegende Ätiologie bei diesen Patienten sich von der der Fibromyalgiepatienten unterscheidet.

NGF in erhöhten Konzentrationen im Liquor bei Fibromyalgiepatienten könnte die Expression anderer Neuropeptide regulieren und damit in der Pathogenese des Schmerzsyndroms bei Fibromyalgie beteiligt sein.

4.8 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Das chronische Müdigkeitssyndrom (Chronic fatigue Syndrome, CFS) fand in den letzten 15 Jahren vermehrt Beachtung. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch persistierende Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Klagsamkeit, Myalgien, Arthralgien, sowie Cephalgien und eine mäßige zervikale Lymphadenopathie. Außerdem werden psychiatrische Störungen wie postexzitatorische Unruhe für mehr als 24 Stunden und subjektiver Minderung von Kurzzeitgedächtnis und Konzentration beschrieben. Die differentialdiagnostische Abgrenzung von Fibromyalgie und somatoformer Schmerzstörung ist häufig schwierig.

Evengard et al. (1998) untersuchten die zerebrospinale Flüssigkeit von 15 Patienten mit CFS um festzustellen, ob diese Erkrankung einem ähnlichen Pathomechanismus wie die Fibromyalgie unterliegt. Als Kontrol-

len dienten 13 Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen. Bei den Patienten mit CFS wurden Substanz P-Konzentrationen im Liquor gefunden wie bei gesunden Kontrollen aus anderen Studien. Der Muskelschmerz wurde anhand einer visuell-analogen Schmerzskala als mäßig beschrieben. Im Gegensatz zu den Fibromyalgiepatienten werden die Schmerzen oft weniger tiefgehend wahrgenommen. Die Autoren geben an, dass bereits in früheren Untersuchungen festgestellt wurde, dass bei Fibromyalgiepatienten Substanz P im Liquor deutlich erhöht war, und analog zu diesen Befunden Fibromyalgiepatienten erhebliche Schmerzen angeben (vgl. Kapitel „Substanz P und Fibromyalgie“). Sie schließen aus diesen Befunden, dass es sich trotz ähnlicher Symptomatik um verschiedene Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Pathomechanismen handelt, und dass Substanz P bei der Entwicklung von CFS keine Rolle spielt.

Weitere Literatur zu diesem Themenkomplex findet sich bislang nicht.

4.9 Vaskulitis

Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die nach der Größe der betroffenen Gefäße entsprechend der Chapel Hill Consensus Conference – Klassifikation eingeteilt werden. Möglicherweise ist Substanz P ursächlich an der Vaskulitis auf Grund der vasodilatatorischen Wirkung beteiligt. Es gibt aber Hinweise dafür, dass Substanz P im entzündlichen Gewebe eine Vasokonstriktion bewirkt, wie es beispielsweise bei der Sklerodermie beobachtet wird (Freedman et al., 2001). Aber auch noch weitere Mechanismen lassen eine Rolle bei der Vaskulitis vermuten: Substanz P initiiert Degranulation der Mastzellen und Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Zytokine, unter anderem TNF- α . Substanz P ruft auch die Mobilisierung der polymorphen mononukleären Leukozyten hervor. Sie stimuliert die metabolische und phagozytotische Aktivität der Makrophagen mit Erhöhung der PGE₂-Produktion. Substanz P aktiviert die Chemotaxis und verstärkt die adhäsive Wirkung der Granulozyten an vaskuläre Endothelzellen. Leider ist die Datenlage hierzu begrenzt.

Es liegt eine Arbeit von Tobin et al. (1992) vor, in der neben den Hautbiopsaten von SLE-Kranken (beschrieben im Kapitel „Substanz P und SLE“) auch die Hautbiopsate von Patienten mit leukozytoklastischer Vaskulitis auf Substanz P- und CGRP-Immunoreaktivität untersucht wurden. Die Verbreitung und relative Dichte von immunoreaktiven CGRP- und immunoreaktiven Substanz P-Fasern in den Vaskulitis-Biopsaten entsprach dem Muster der gesunden Kontrollen. Diese Nervenfasern wurden in der Epidermis selten gesehen, wobei sie häufiger um die Gefäße herum und an die perivaskulären Nerven angeschlossen gefunden wurden. Nach dieser Arbeit scheint Substanz P folglich trotz der Vorbeschriebenen Überlegungen bei der Entstehung der Vaskulitis keine Rolle zu spielen.

Es existiert eine weitere Arbeit von Saldanha et al. (1999), in der CGRP- und TrkA-immunoreaktive Nervenfasern, aber leider keine Substanz P, in der Riesenzellerarteriitis untersucht wurden. Es fand sich eine stark herabgesetzte bis fehlende CGRP-Immunoreaktivität der adventitialen Nerven an der A. temporalis in der entzündeten Region, wobei in den Nervenstämmen des periadventitialen Gewebes die CGRP-Immunoreaktivität, zwar abgeschwächt, aber vorhanden war. Die trkA-immunoreaktiven Nervenfasern blieben unverändert in der entzündeten Region sowohl in der Adventitia als auch im umgebenden Bindegewebe.

4.10 Sarkoidose

Substanz P könnte eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer Sarkoidose spielen, da sie die Freisetzung von TNF- α , ein wichtiges Zytokin bei granulomatösen Entzündungen, in Gang setzt.

Takeyama et al. (1996) konnten keinen signifikanten Unterschied in der Substanz P-Konzentration in der bronchoalveolaren Lavage (BAL) von Sarkoidosepatienten (alle Nicht-Raucher) und von gesunden Kontrollen (Raucher und Nicht-Raucher) feststellen. Die Autoren beobachteten lediglich eine Tendenz, bei der Substanz P in der BAL von Sarkoidosepatienten im fortgeschrittenen Stadium erhöht war, aber nicht signifikant. Die Untersuchung erfolgte mittels EIA. Die Sarkoidosepatienten erhielten keine Medikation.

O'Connor et al. (2003) untersuchten die Expression von NK₁-Rezeptoren in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC), Zellen der BAL und in den bronchialen Biopsien von Sarkoidosepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In den PBMC konnte keine Expression von NK₁-Rezeptoren nachgewiesen werden. Jedoch fand sich eine aufregulierte Expression von NK₁-Rezeptoren in den Makrophagen und Lymphozyten der BAL sowie dem bronchialen und alveolaren Epithel bei den Sarkoidosepatienten gegenüber den gesunden Kontrollen. Der Nachweis von NK₁-Rezeptor mRNA in den oben genannten Proben mittels RT-PCR korrelierte mit der immunhistochemisch nachgewiesenen Proteinexpression für den NK₁-Rezeptor. Außerdem exprimieren Granulome von Sarkoidosepatienten stark den NK₁-Rezeptor. Bei einem Patienten konnte keine Expression von NK₁-Rezeptor nachgewiesen werden, der Grund dafür war möglicherweise die Medikation mit Kortikosteroiden während der Studie. Auch die Inkubation der Zellkulturen aus bronchialen und alveolaren Epithelien von Sarkoidosepatienten mit Dexamethason in geringen Dosen führte zur Reduktion von NK₁-Rezeptoren. Möglicherweise trägt somit Substanz P durch die Überexpression der NK₁-Rezeptoren zur Freisetzung von TNF- α bei. Die kortikosteroid-induzierte Herunterregulierung der Expression der NK₁-Rezeptoren mRNA und möglicherweise die dadurch limitierte Produktion von TNF- α aus epithelialen Zellen scheinen das gute Ansprechen der Sarkoidose auf Kortikosteroide zu erklären (O'Connor et al., 2003). Ob dieser Mechanismus letztlich ursächlich oder nur sekundär zur Granulomentstehung bei

trägt, lässt sich aber angesichts der niedrigen Substanz P-Konzentration (aus der Takeyama-Studie, s.o.) nicht sicher entscheiden.

Brunelleschi et al. (1996) untersuchten die Wirkung von Substanz P, NKA und NK2 selektiven Agonisten [β -Ala⁸]-NKA(4-10) auf die von Rauchern (n = 4) und Nicht-Raucher Sarkoidosepatienten (n = 4) isolierten alveolaren Makrophagen (AM). Als Parameter für die Zellaktivität wurde die Produktion von Superoxid Anion (O_2^-) bestimmt. Substanz P, NKA und [β -Ala⁸]-NKA(4-10) induzieren die Produktion von (O_2^-) dosisunabhängig in den AM sowohl in der Gruppe der Sarkoidosepatienten als auch bei gesunden Rauchern. Die Autoren berichteten, dass die Produktion von (O_2^-) unter Substanz P bei Sarkoidosepatienten um 230 % anstieg, bei gesunden Rauchern jedoch nur um 150 %. Dabei zeigte Substanz P von allen drei Substanzen die meiste Wirkung. Die Daten bezüglich Substanz P wurden jedoch nicht präsentiert, und es gab auch keine Aussage hinsichtlich der Signifikanz der Ergebnisse. Dies ist sicherlich auch auf die geringe Anzahl der Probanden zurückzuführen, die eine statistische Auswertung nur bedingt zulässt. In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 2000 greifen die Autoren die Thematik noch einmal auf und präsentieren ähnliche Ergebnisse, jedoch wiederum mit noch geringeren Patientenzahlen (Brunelleschi et al., 2000). Somit sind diese beiden Arbeiten schwer zu interpretieren und diese Ergebnisse an einem größeren Patientengut überprüft werden müssten.

4.11 Algoneurodystrophie

Die Pathogenese der Algoneurodystrophie ist noch nicht eindeutig geklärt, sicher ist aber, dass es sich hierbei um eine Störung des vegetativen Nervensystems mit vasomotorischer Fehlsteuerung handelt. Nach einer Sympathektomie sistieren die Schmerzen häufig. Typische Merkmale einer Algoneurodystrophie sind Hyperalgesie und Allodynie und schließlich Atrophie.

Cheshire and Snyder (1990) beschrieben den Fall einer 31-jährigen Frau, die seit zwei Jahren an einer Algoneurodystrophie nach einer Kontusion der rechten Hand litt. Nachdem alle konventionellen Methoden wie Stellatumblockade, orale Gabe von Amitriptylin, Carbamazepin, Lioresal, Ibuprofen, Opiaten, Kälte/Wärme-Therapie und weitere physikalische Maßnahmen keinerlei Besserung erbracht hatten, wurde ein Versuch mit dem topischen Capsaicin unternommen. Capsaicin wurde als Creme zwei Mal am Tag innerhalb von drei Wochen aufgetragen. Die Schmerzsymptomatik nahm bereits nach drei Wochen ab, und wurde nach zwei Monaten von der Patientin mit der Stärke 2 (vorher 10) nach der visuellen Analogskala angegeben. Auch die Funktion der Hand hatte sich zwar nicht vollständig, aber erheblich gebessert. Leider kehrten die Beschwerden drei Monate später zurück, sogar ausgeprägter als zuvor. Sie sprachen nicht mehr auf die Capsaicin-Anwendung an, die auch seitens der Patientin nach zwei Wochen aufgrund der Schmerzhaftig-

keit bei der Applikation abgebrochen wurde. Dieser Fall, zwar doch ungünstig verlaufen, zeigt doch eine Hoffnung in der Behandlung von Schmerzsyndromen mit Allodynie und Hyperalgesie.

Drummond et al. (1996) untersuchten Hautbiopsate von Patienten mit Algoneurodystrophie (n = 9) und Patienten mit Nervenschädigung unterschiedlicher Genese (n = 8), unter anderem auf Neuropeptide. Verglichen wurden Biopsate von der betroffenen Extremität mit der kontralateralen Seite. In der Verteilung von Substanz P und CGRP konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, die Substanz P- und CGRP-immunreaktiven Nervenfasern fanden sich gelegentlich perivaskulär. Aus dem Artikel ist nicht ersichtlich, ob die Spezifität der eingesetzten Antikörper gewährleistet war. Es scheint so, dass die Autoren anhand der CGRP-Immunreaktivität auf das Vorhandensein von Substanz P oder Somatostatin schließen. Daher ist die Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich.

Calder et al. (1998) untersuchten Hautbiopsate von fünf Patienten mit Algoneurodystrophie der Hände auf Substanz P- und CGRP-Immunreaktivität mittels Immunhistochemie. In allen fünf Biopsaten wurden Substanz P- und CGRP-immunoreaktive Nervenfasern nachgewiesen und durch den neuronalen Marker PGP9.5 bestätigt. Außerdem fanden sich reichlich Langerhanszellen in der Epidermis. Die Färbung mit Eosin und Hämatoxylin zeigte in allen Biopsaten keinen inflammatorischen Prozess. Leider fehlen bei dieser Studie die Kontrollen. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse wie folgt: Langerhanszellen produzieren IL-1 und TNF- α , deren Konzentration steigt am Ort des Geschehens an. Dieses führt zur Produktion von NGF. NGF produziert die Hyperalgesie, indem dieses Neuropeptid retrograd zum Zellkern transportiert wird, wo die Freisetzung von Substanz P und CGRP stattfindet. Substanz P und CGRP tragen zu Entzündung und Ödembildung bei, und wenn sie ins Hinterhorn transportiert werden, können sie eine Übererregbarkeit, möglicherweise durch die NMDA-Rezeptoren, hervorrufen.

4.12 Radikuläres Wurzelkompressionssyndrom

Die Ursache eines radikulären Wurzelkompressionssyndroms in der Lendenwirbelsäule mit Auslösung eines Ischiassyndroms ist meistens ein Bandscheibenvorfall. Selten können spondylotische Veränderungen zur Spinalkanalstenose führen und die Kompression hervorrufen. Unter neuropathischen Schmerzen versteht man Schmerzen, die infolge Irritationen oder Schädigung peripherer Nerven oder zentralnervöser Strukturen auftreten, vor allem der schmerzleitenden oder schmerzverarbeitenden Nervenbahnen und Hirnstrukturen, aber ohne Beteiligung von Nozizeptoren. Ein radikuläres Wurzelkompressionssyndrom stellt sich als typischer neuropathischer Schmerz dar.

Ashton und Mitarbeiter (1994) fanden Substanz P und CGRP in den äußeren anterioren und lateroanteriorem Anulus fibrosus-Anteilen der Bandscheibe bei Patienten mit schwerer lumbaler Klinik (u.a. Indikation für

Spondylodese-Operationen) in Anamnese. Der Annulus fibrosus weist Nervenfasern auf (bestätigt durch den neuronalen Marker PGP9.5), während im Nucleus pulposus keine Nervenfasern nachgewiesen wurden.

Palmgren et al. (1996) untersuchten Bandscheiben, die von Patienten mit Protrusion (n = 6), Prolaps (n = 17) und Sequester (n = 12) entfernt wurden. Die Substanz P- und das C-terminale Peptid von NPY-haltigen Nervenendigungen stellten sich als kleinste immunoreaktive Punkte dar, entweder in großen Clustern oder vereinzelt, hauptsächlich in den peripheren Teilen, teilweise nah zu den Fibroblasten. Substanz P-Immunoreaktivität konnte nur in 16 von 35 (46 %) aller Diskushernien nachgewiesen werden, C-terminales Peptid von NPY in 13 von 35 (37 %). Diese Ergebnisse zeigen eine duale Innervation von Bandscheiben, sowohl afferente als auch efferente (NPY wird in sympathischen Nervenfasern exprimiert). Es lässt sich der Einbezug der Neuropeptide bei Diskushernien vermuten. Allerdings bleibt die Frage offen, ob Bandscheiben von gesunden oder asymptomatischen Patienten ein ähnliches Expressionsmuster aufweisen.

Unter physiologischen Bedingungen wurde die Präsenz von Substanz P und CGRP bei gesunden Ratten in den Spinalganglien der LWS L1-L6 von Ohtori et al. (2000) nachgewiesen. Die Verteilung von Substanz P und CGRP war gleich in allen Etagen von L1 bis L6. Substanz P- und CGRP-Immunoreaktivität wurde durch Immunhistochemie hauptsächlich in kleinen Neuronen gezeigt.

Kawakami et al. (1994) untersuchten mittels Immunhistochemie die Veränderungen in der Verteilung der Substanz P- und CGRP-immunoreaktiven Nervenfasern im Hinterhorn und Spinalganglion bei verschiedenen Arten von experimentell induzierter Kompression der Nervenwurzeln L4, L5, L6 bei Ratten. Ligiert wurde proximal des Spinalganglions. Das Verteilungsmuster war für Substanz P und CGRP ähnlich: Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung beider Neuropeptide im Rückenmark und in den Nervenwurzeln in der Kontrollgruppe, Shamgruppe und in der nicht ligierten Seite (kontralateral). Auf der ligierten Seite (ipsilateral) zeigte sich in den zweiten und vierten postoperativen Woche keine Veränderung im Rückenmark der Lumbalregion, während sich in der achten und zwölften postoperativen Woche eine Depletion von Substanz P- und CGRP-immunoreaktiven Fasern ipsilateral im Vergleich zur kontralateralen Seite herausstellte. Im Gegensatz dazu zeigten die Spinalganglien ipsilateral bereits in der zweiten und der vierten postoperativen Woche eine Zunahme der Immunoreaktivität. In der achten Woche war die Erhöhung der Immunoreaktivität nur leicht festzustellen, während sie in der zwölften Woche so abnahm, dass sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Neuropeptide ipsilateral und kontralateral fand. Diese Ergebnisse bestätigten sich aber mittels RIA nicht: Die Autoren stellten mit dieser quantitativen und sensibleren Nachweismethode fest, dass die Substanz P-Konzentration in den Spinalganglien in allen gemessenen Gruppen (Kontrolle, Sham und Kompression) ipsilateral und kontralateral keinen signifikanten Unter-

schied zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von zwölf Wochen aufwies.

Cornefjord et al. (1995) untersuchten im Tierexperiment an Schweinen ($n = 12$) die Konzentration von Substanz P und VIP nach Kompression, induziert durch einen Ameroid-Konstriktor (ein Metallband mit einem inneren Ring aus getrocknetem Kasein, der im Körper durch Flüssigkeitsaufnahme anschwillt). Der Konstriktor wurde an der Nervenwurzel kranial des Spinalganglions für die Dauer von einer Woche und vier Wochen platziert. Die Konzentrationen von Neuropeptiden wurden im Spinalganglion und in der Nervenwurzel kranial des Konstriktors mittels RIA bestimmt. Als Kontrolle dienten die nicht abgeklemmten kontralateralen Nervenwurzeln und die dazugehörigen Spinalganglien. Signifikant erhöhte Konzentrationen von Substanz P fanden sich im Spinalganglion nach einer Woche ($p < 0,05$) und nach vier ($p < 0,01$) Wochen, in der Nervenwurzel proximal des Konstriktors nur nach einer Woche ($p < 0,01$), nach vier Wochen fiel die Substanz P-Konzentration auf die Ausgangswerte. Nach einer Woche war die Substanz P-Konzentration am höchsten in der Nervenwurzel kranial der Kompression, und nach vier Wochen war die Substanz P-Konzentration am höchsten im Spinalganglion, während sie sich in der kranialen Abschnitt der Nervenwurzel normalisierte. Die Autoren liefern folgende Erklärung zu ihren Ergebnissen: Die in der Nervenwurzel vorhandene Substanz P vor der Abklemmung wird nach kranial transportiert. Der Axonaltransport von Substanz P vom Spinalganglion in die kraniale Richtung wurde dann in der Nervenwurzel durch den Konstriktor unterbunden. Daher reduziert sich die Substanz P-Konzentration in der kranialen Nervenwurzel nach vier Wochen Kompression im Verlauf. Interessanterweise hatte sich die Konzentration von VIP in keiner Weise verändert.

Wong und Tan (2002) untersuchten zehn erwachsene Katzen mit experimenteller mechanischer Kompression der sechsten Lumbalwurzel mit der Fragestellung, ob eine antiinflammatorische Wirkung von Kortikosteroiden unter anderem mit einem direkten Effekt von Substanz P verbunden ist. Bei fünf Katzen erfolgte eine anschließende (pharmakologische) Dekompression durch lokale Applikation von Betamethason, die anderen fünf erhielten Kochsalzlösung und dienten als Kontrollen. Mittels Immunhistochemie konnte eine signifikante Reduktion in der Expression von Substanz P im Spinalganglion in der mit Steroid behandelten Gruppe nachgewiesen werden.

Kobayashi et al. (2004) untersuchten die Veränderungen im Spinalganglion an Tiermodellen (Mongrel-Hunde) bei mechanischer Kompression. Die Kompression erfolgte an der siebten lumbalen Nervenwurzel durch einen Klip mit einem Druck von einer 7,5-fachen Beschleunigungskraft (entspricht ca. 105,7 mmHg) an der Stelle zwischen dem Duralsack und dem Spinalganglion. Die Untersuchung der Neuropeptide fand nach drei Wochen permanenter Kompression statt. Als Kontrolle diente das Spinalganglion der kontralatera-

len Seite. Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigten eine deutliche Reduktion in der Färbung von Substanz P, CGRP und SOM in den kleinen Zellen des Spinalganglions mit zentraler Chromatolyse im Vergleich zum Kontrollganglion.

Imasato et al. (1997) verglichen Substanz P-Konzentration im Liquor mittels RIA bei Patienten mit verschiedenen, das Rückenmark betreffenden Krankheitsbildern mit gesunden Kontrollen (n = 20). Der Schweregrad des Schmerzes wurde mittels linearer visueller Analogskala bestimmt. Es kam außerdem ein von der japanischen orthopädischen Assoziation (JOA) entwickelter Score zur Anwendung, mit dem die entsprechenden Befunde quantifiziert werden konnten. Die Substanz P-Immunoreaktivität war bei allen Krankheitsbildern signifikant erhöht im Vergleich zu gesunden Probanden ($18,5 \pm 3,6$ pg/ml): Diskusprolaps lumbal ($36,8 \pm 2,9$ pg/ml, n = 57), Spinalkanalstenose lumbal ($43,3 \pm 3,4$ pg/ml, n = 38), zervikale Myelopathie ($33,9 \pm 3,1$ pg/ml, n = 46) und zervikale Radikulopathie ($35,1 \pm 5,2$ pg/ml, n = 17). Die höchste Signifikanz zeigte die Substanz P-Konzentration bei Frakturen der unteren Extremitäten, diese war sogar gegenüber den spinalen Krankheitsbildern signifikant erhöht ($57,7 \pm 5,5$ pg/ml). Die Spinalkanalstenosepatienten mit einem radikulären Schmerz (n = 30) wiesen signifikant höhere Substanz P-Konzentrationen im Liquor ($48,5 \pm 3,3$ pg/ml) auf als die Patienten ohne radikulären Schmerz ($23,9 \pm 7,9$ pg/ml, $p < 0,01$, n = 8). Des Weiteren korrelierte die Substanz P-Konzentration mit dem Schweregrad der Erkrankung, bestimmt mittels visueller Analogskala und JOA-Score (Unterschied "schwer" und "mild" = signifikant, "mild" und Kontrolle = nicht signifikant, sowohl bei VAS als auch bei JOA). Es fand sich keine Korrelation zwischen der Substanz P-Konzentration im Liquor und im Serum, ebenfalls nicht zwischen der Substanz P-Konzentration und der Dauer der Erkrankung.

Sameshima (1995) untersuchte die Substanz P-Konzentration im Liquor bei Patienten mit lumbalem Bandscheibenvorfall mit lumbaler Schmerzsymptomatik (n = 40) und zehn schmerzfreien Kontrollen. Bei den Patienten mit einem Bandscheibenvorfall fand sich eine signifikant erhöhte Substanz P-Konzentration ($5,49 \pm 3,01$ pg/ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($2,05 \pm 0,52$ pg/ml, $p < 0,01$). Auch in der Gruppe mit Diskusprolaps wiesen die Patienten mit starken Ischialgien eine signifikant höhere Substanz P-Konzentration als die Patienten mit milden Schmerzen. Die Substanz P-Konzentration war signifikant höher bei den Patienten mit transligamentöser Hernierung als bei Patienten mit Protrusion. Dieses lässt vermuten, dass Kompression der dorsalen Nervenwurzel mit einer erhöhten Freisetzung von Substanz P einhergeht.

Bereits im Kapitel "Substanz P und Arthrose" wurde ausführlich auf die Arbeit von Lindh et al. (1997) eingegangen, die neben dem Krankheitsbild Arthrose auch Wurzelkompressionssyndrome untersuchten. Die präoperative Substanz P-Konzentration bei Patienten mit Wurzelkompressionsschmerz (n = 9) mit

Diskusprolaps lag bei 11 ± 3 fmol/ml und war damit nicht signifikant zu gesunden Probanden. Postoperativ (Nukleotomie) fand sich eine leichte Erhöhung der Substanz P-Konzentration (13 ± 3 fmol/ml), die immer noch nicht signifikant war, weder zu präoperativen Werten noch zu gesunden Kontrollen. Diese Ergebnisse widersprechen denen der Untersuchungsgruppe um Sameshima (1995). Eine Erklärung zu den eher unerwarteten Ergebnissen bei den Bandscheibenvorfällen liegt möglicherweise daran, dass zwei Schmerzmechanismen vorliegen: der neurogene (bei der mechanischen und chemischen Irritation der Nervenwurzel durch den prolabierte Nucleus pulposus) und der nozizeptive Schmerz (hervorgerufen durch die Schädigung des Anulus fibrosus). Möglicherweise lagen aber auch unterschiedlich starke radikuläre Kompressionen vor, die z. B. einerseits einer Wurzelirritation oder andererseits einer Wurzelamputation entsprachen.

Des Weiteren beziehen sich Lindh und Mitarbeiter (1997) auf die Arbeit von Kawakami und Tamaki (1992), die in einem Tierexperiment an Ratten gezeigt haben, dass eine chronische mechanische Kompression der Cauda equina zur Reduktion von Substanz P-haltigen Nervenfasern des Rückenmarks führt (mittels Immunfluoreszenz und Immunhistochemie nachgewiesen). Lindh et al. behaupten, gleiche Ergebnisse wie Kawakami erzielt zu haben, übersehen dabei aber, dass Kawakami et al. Substanz P nicht im Liquor, sondern im Rückenmark untersucht haben. Daraus kann man allerdings nicht schlussfolgern, dass die Substanz P-Konzentration im Liquor erhöht ist. Die Ergebnisse lassen sich nicht ohne weiteres auf Liquor übertragen: Bei einer Synovitis beispielsweise findet man Substanz P-haltige Nervenfasern reduziert, jedoch die Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit erhöht.

Bereits Almay et al. (1988) zeigten eine Reduktion der Substanz P-Konzentration im Liquor bei einem neuropathischen Schmerz. Sie untersuchten 60 Patienten auf Substanz P im Liquor mittels RIA mit diversen Schmerzsyndromen, davon 37 mit idiopathischen Schmerzsyndromen, 23 mit neuropathischem Schmerz (kryptogene Neuralgie-Neuropathie des Gesichts und Kopfes, zentraler Schmerz, Neuropathie oder Radikulopathie der Extremitäten sowie Polyneuropathie). Bei all diesen Schmerzsyndromen fanden sich signifikant niedrigere Werte von Substanz P im Liquor im Vergleich zu gesunden Probanden (bei Gesichtsneuralgie eher gleiche Werte wie bei Kontrollen, bei Polyneuropathie die niedrigsten). Kritisch anzumerken ist für diese Studie, dass die Zahlen der Tabellen nicht immer mit denen des Textes übereinstimmen.

Gronblad et al. (1991) untersuchten die während Operationen aufgrund von Bandscheibenvorfällen und Spinalkanalstenosen entfernten Synovialzotten von den Facettengelenken auf Nervenfasern und Neuropeptide. Die bei der Silberimprägnierung festgestellten Nervenfasern befanden sich perivaskulär und waren auch für den neuronalen Marker PGP9.5 positiv. Nur wenige Substanz P-haltige Nervenfasern fanden sich perivaskulär. Es fanden sich gar keine CGRP-immunoreaktiven Nervenfasern. Substanz P-haltige, auch

PGP9.5 positive Nervenfasern sah man gelegentlich in der Nähe von Fettzellen. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass einer der Schmerzmechanismen möglicherweise die mechanische Kompression des Fettgewebes ist. Höchstwahrscheinlich sind die Nerven in diesem Gewebe in die lokale Vasoregulation involviert und somit handelt es sich dabei um die nicht sensorischen nozizeptiven Nerven.

Nordström et al. (1994) untersuchten sieben Patienten mit Spondylolisthesis und Spondylolyse mit nachgewiesenen Bandscheibendegenerationen L5/S1 und/oder L4/5. Die Patienten litten unter chronischen langjährigen Lumbalgien, vier davon hatten Symptome einer chronischen Ischialgie. Die Bindegewebeproben wurden vom Spondylolyse-Defekt aus dem Wirbelkörperbogen (pars interarticularis) während der Spondylolyse entnommen. Bei sechs von sieben Patienten konnten CGRP-immunoreaktive Nervenfasern nachgewiesen werden, bei vier Patienten Substanz P-immunoreaktive Nervenfasern. Diese Nervenfasern wurden perivaskulär gesehen, sie wurden nicht in der oberflächlichen Zellschicht des bindegewebeähnlichen Operationsmaterials beobachtet. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Schmerzsymptomatik bei einem Spondylolyse-Defekt neurogenen Ursprungs ist.

Eisenstein et al. (1994) untersuchten das Längsband und anliegendes Bindegewebe von acht Patienten mit Spondylolisthesis mit Spondylolyse auf Expression von PGP9.5 und Substanz P-, CGRP-, VIP-, C-terminales Peptid von NPY mittels Immunhistochemie. Die Immunreaktivität für CGRP, VIP, C-terminales Peptid von NPY wurde im Ligament und im anliegenden Fettgewebe in sechs von acht Proben nachgewiesen, insbesondere perivaskulär und im Fettgewebe. Es fanden sich aber keine Substanz P-immunoreaktiven Nervenfasern. Die zwei Proben mit fehlender Immunfärbung enthielten freies Bindegewebe und nur wenig Ligament. Die Präsenz der Nervenfasern sowie der Neuropeptide (ausgenommen Substanz P) lässt einen neurogenen Charakter der Schmerzen bei Lumbalgien bei Spondylolisthesispatienten vermuten. Das Spondylolyse-Ligament stellt eine anatomische Basis für die Nozizeption dar. Daten von Kontrollen (evtl. Autopsiematerial) lagen aber nicht vor.

Dorsalgien ohne Nervenwurzelkompression in Facettenarthrose: Es existieren wenige Daten zu Lumbalgien ohne Wurzelkompression, da diese Patienten nicht operiert werden. Beaman et al. (1993) untersuchte zwei Probanden ohne Kompression, die sich auf Grund von Deformationen den Operationen unterzogen haben. Bei ihnen wurde keine Substanz P-Immunreaktivität im Gelenkknorpel festgestellt. Eine aussagekräftige Schlussfolgerung ist jedoch angesichts der Fallzahl nicht möglich.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Substanz P auf die neurogene Entzündung bei sowohl systementzündlichen als auch bei degenerativen rheumatischen Erkrankungen als Metaanalyse dargestellt. Nach eingehender Recherche findet sich keine aktuelle systematische Analyse zu diesem Thema. Die letzte Zusammenfassung über die Rolle von Substanz P bei rheumatischen Erkrankungen erschien nach unserer Einsicht 1994 von den französischen Autoren Menkès und Renoux.

Es wurden primär die Vorgänge am Gelenk und an anderen Endorganen untersucht. Auf die detaillierte Darstellung der zentralnervösen Mechanismen der neurogenen Entzündung wurde auf Grund ihrer Komplexität bewusst verzichtet. Die Interpretation der Ergebnisse nimmt Bezug auf die Möglichkeiten und Grenzen eventueller therapeutischer Interventionen.

5.1 Zusammenfassung der einzelnen Krankheitsbilder

5.1.1 Arthritiden

5.1.1.1 Rheumatoide Arthritis

Die meisten Studien basieren auf Vergleichsuntersuchungen zwischen RA und Arthrose. Allen Studien ist gemeinsam, dass bis auf eine Arbeit von Westermarck et al. (2001) die Normalkontrollen fehlen, da Synovialflüssigkeit aus dem gesunden Gelenk zu gewinnen ein Problem darstellt. Als Kontrollgruppe wurde in einer Studie intaktes Synovialgewebe post mortem oder nach Amputationen entnommen (Mapp et al., 1990). Gronblad et al. (1988) gewann als Kontrolle Synovialgewebe während Meniskusoperationen. Eine andere Arbeitsgruppe zog Patienten mit posttraumatischer Arthritis als Vergleichsgruppe bei der Untersuchung von Substanz P in der Synovialflüssigkeit hinzu (Marshall et al., 1990).

Bezüglich der Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit bei RA-Patienten im Vergleich zu Arthrosepatienten kamen die meisten Arbeitsgruppen (Matucci-Cerinic et al., 1991; Marabini et al., 1991; Agro und Stanisz, 1992; Hernanz et al., 1993; Menkes et al., 1993) zu übereinstimmenden Ergebnissen: Sie konnten signifikant erhöhte Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit von RA Patienten im Vergleich zu Arthrosepatienten nachweisen (zwei- bis fünffach). Eine große Ausnahme ist die Arbeitsgruppe um Larsson et al. (1989, 1991), die auch in wiederholten Versuchen gar keine Substanz P nachweisen konnte. Ein möglicher Grund dafür ist die Benutzung von nicht genügend sensitiven Antikörpern. Marshall et al. (1990) haben zwar Substanz P erfasst, fanden aber keinen signifikanten Unterschied zwischen RA und OA. Möglicherweise liegt der Grund für diese Diskrepanzen im Unterschiede der Spezifität und/oder Sensitivität von verwandten Antikörpern des zugrunde liegenden RIA. Kritisch anzumerken sind die Ergebnisse

von Agro und Stanisiz (1992), die eine mehr als zehnfache Konzentration von Substanz P sowohl in der Synovialflüssigkeit als auch im Serum bei RA-Patienten im Vergleich zu Arthrosepatienten bestimmten. Hier stellt sich die Frage, ob die angewandten Verfahren korrekt durchgeführt und schlüssig interpretiert wurden.

Auffällig ist, dass in einer der ersten Studien über die Substanz P-Bestimmung in der Synovialflüssigkeit die Arbeitsgruppe um Devillier et al. (1986) außergewöhnlich hohe Substanz P-Werte fand. Dies lag offensichtlich daran, dass sie Antikörper verwendeten, die neben Substanz P auch Neurokinine A und B erfassten.

Dabei sollte man die Arbeit von Hernanz et al. (1993) wegen ihrer guten Methodik mit ausreichenden Patientenzahlen und plausiblen Ergebnissen besonders hervorheben. Sie untersuchten Synovialflüssigkeit und Plasma auf Substanz P, CGRP und VIP von Patienten mit OA, Gicht und RA, gemessen mit RIA. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Plasmaspiegel dieser Substanzen in allen drei Gruppen. Signifikante Unterschiede fanden sich bei Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit: OA (52 ± 15 pmol/l, n = 20), Gicht (80 ± 46 pmol/l, n = 20), RA (89 ± 51 pmol/l, n = 40), $p < 0,05$. Zwischen den Substanz P-Konzentrationen bei Gicht und RA fand sich kein signifikantes Ergebnis.

Westermark et al. (2001) konnte keinen signifikanten Unterschied in der Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit zwischen RA mit langer Dauer der Erkrankung und einer Arthritis von 12 Monaten Dauer feststellen. Hier wäre eine immunhistochemische Untersuchung von Substanz P-haltigen Nervenfasern sehr aufschlussreich. Man würde bei der langjährigen Arthritis eine Reduktion bzw. komplette Depletion der Substanz P-haltigen Nervenfasern erwarten.

Marabini et al. (1991) vermuteten einen Zusammenhang zwischen Entzündung und Substanz P-Konzentration im betroffenen Gelenk, die in einer Korrelation zwischen der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Höhe des Substanz P-Spiegels im Gelenk zum Ausdruck kam.

Die Substanz P-IR-Nervenfasern werden im Knochenmark angrenzend an Gelenke und auch im Synovialgewebe von gesunden Ratten gefunden, es existiert eine morphologische Verbindung zwischen den beiden Strukturen (Iwasaki et al., 1995). Offensichtlich setzen diese bei einer Synovitis die Substanz P frei, was zu einer Entzündung führt. Die ersten tierexperimentellen Untersuchungen stellten fest, dass in den Sprunggelenken von Ratten, die am stärksten arthritische Veränderungen aufwiesen, die Dichte der Substanz P-haltigen primären Afferenzen höher war als in den Kniegelenken, die Arthritiden geringeren Ausmaßes entwickelten (Levine et al., 1984). Ahmed et al. (1995) kamen in seinen Untersuchungen an Ratten zu gleichen Ergebnissen: Am 29. Tag trat die Erhöhung von Substanz P-Immunoreaktivität auf. Da es sich dabei eine Überexpression des neuronalen Markers PGP9.5 handelte, liegt möglicherweise der Substanz P-Überexpression eine Vermehrung von Nervenfasern zugrunde oder zuvor negative Neurone exprimierten

zusätzlich Substanz P. In Untersuchungen am Menschen wurde im Gegensatz zu diesen Studien eher eine Reduktion der Faserdichte bis auf eine komplette Depletion der Substanz P-Vorräte bei den arthritisch veränderten Gelenken festgestellt. Offensichtlich liegt es daran, dass bei einer Adjuvans-induzierten Arthritis das Synovialgewebe noch im Anfangsstadium untersucht wird, bei den RA-Patienten hingegen im fortgeschrittenen Stadium, in denen bereits die Depletion von Substanz P-Vorräten stattgefunden hat.

Offenkundig führt die erhöhte Freisetzung von Neuropeptiden in die Synovialflüssigkeit zur Depletion von Vorräten im Synovialgewebe, daher sind die neuropeptidhaltigen Nervenfasern im Synovialgewebe bei RA nicht zu sehen. Die Arbeit von Menkes et al. (1993) zeigte, dass die Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit bei RA höher ist als bei OA, jedoch im Synovialgewebe bei RA weniger ausgeprägt ist als bei OA. Das deutet darauf hin, dass bei einem hochentzündlichen Prozess eine Depletion der Substanz P-Vorräte stattfindet. Bei dieser Arbeit hätte es sich angeboten, den Zusammenhang von Substanz P-Konzentrationen in beiden Gruppen (RA und OA) in der Synovialflüssigkeit und im Synovialgewebe statistisch herzustellen. Die Depletion der Substanz P-Vorräte im Gewebe bei hoher Konzentration in der Synovialflüssigkeit lässt einen aktiven sekretorischen Prozess vermuten, eher als eine einfache Diffusion vom Gewebe in die Synovialflüssigkeit. Es ist interessant, dass die Zahl der Substanz P-haltigen Fasern eine Tendenz zur Reduktion mit zunehmender Entzündung bei RA im Vergleich zu OA zeigt (Miller et al., 2000). Leider haben die Autoren dazu keine genauen Daten vorgelegt.

Beteiligung der spinalen Mechanismen bei der Entstehung einer Arthritis. Kontralaterale Arthritis.

Neben der Rolle der neurogenen Entzündung am Endorgan (Gelenk) nimmt die Bedeutung der zentralen Prozesse im Rückenmark und Spinalganglion bei der Arthritis zu. Chronische Schmerzen und chronische Entzündungen im Gelenk führen zur Sensibilisierung im Rückenmark, die eine Entzündung aufrechterhält. Die spinalen Mechanismen erklären offensichtlich die Entstehung der kontralateralen Arthritis.

In diesem Zusammenhang wird die Rolle der neurogenen Entzündung und insbesondere von Substanz P bei der Entstehung einer Synovitis des kontralateralen Gelenkes diskutiert. Ein symmetrischer Befall der Gelenke ist typisch für die rheumatoide Arthritis. Es ist denkbar, dass durch die Aktivierung von Nozizeptoren am befallenen Gelenk und Übertragung von Schmerzreizen zum Rückenmark eine selektive Aktivierung von Zwischenneuronen stattfindet. Diese Neurone stimulieren nach der Überquerung zur kontralateralen Seite dort die Freisetzung von Neuropeptiden aus den sensorischen afferenten Neuronen, was zu einer Entzündung am kontralateralen Gelenk führt. Im Tiermodell zeigte sich ein protektiver Effekt nach Durchtrennung der Rückenmarks- oder der peripheren Nerven auf die Entwicklung Adjuvans-induzierter Arthritis bei Ratten (Courtright et al., 1965). Die Durchtrennung der Nerven von Extremitäten sowohl auf der arthriti-

schen als auch auf der gesunden Seiten sowie die pharmakologische Denervierung der nozizeptiven Effenzen durch Capsaicin verhindert die Entstehung der kontralateralen Arthritis (Levine et al., 1985).

Bereits Lembeck et al. (1981) zeigten eine Überexpression von Substanz P in Hinterhorn, Hinterwurzel und Spinalganglion bei Arthritisratten. Eine Adjuvans-induzierte Monoarthritis führt zur gesteigerten Transkription von PPT-A mRNA in Spinalganglien und im Rückenmark ipsilateral (Minami et al., 1989). Mapp et al. (1993) zeigten jedoch, dass eine Adjuvans-induzierte Monoarthritis die Erhöhung von Substanz P sowohl im Hinterhorn als auch in Spinalganglien bilateral hervorruft, die sich aber im chronischen Stadium (in dieser Arbeit nach 21 Tagen) beiderseits zurückbildeten. Garrett et al. (1995) wiesen vermehrte Transkription von γ -PPT mRNA und Expression von Substanz P im ipsilateralen Spinalganglion bei einer Monoarthritis auf, während kontralateral keine Veränderungen festgestellt wurden. Nach der Gabe von Substanz P intraartikulär in das Gelenk mit Adjuvans-induzierter Arthritis bei Ratten konnten im kontralateralen Gelenk auch eine leichte Erhöhung der Gefäßpermeabilität und des Blutflusses beobachtet werden (Lam et al., 2004), wahrscheinlich durch den bereits erwähnten Mechanismus der Aktivierung von Zwischenneuronen.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Teil zwar widersprüchlich, jedoch ist die Beteiligung der zentralnervösen Mechanismen unbestritten, und zwar sowohl bei der Aufrechterhaltung z. B. einer Monoarthritis als auch bei der Entstehung einer kontralateralen Arthritis. Die Diskrepanzen bei den Substanz P-Konzentrationen auf spinaler Ebene beruhen wahrscheinlich auf den unterschiedlichen Zeitpunkten der Untersuchungen. Diese Prozesse unterliegen ständigen Veränderungen, so dass zwischen einer akuten und einer chronischen Phase unterschieden werden muss.

In Zellkulturen potenziert Substanz P signifikant den proinflammatorischen Effekt von TNF- α und IL-1 β auf die Expression von VCAM-1 in den Typ B-Synoviozyten. In den Zellkulturen von gesunden Kontrollen zeigt Substanz P keine potenzierende Wirkung auf Zytokine (Lambert et al., 1998). Dieses lässt sich durch die fehlende Expression von NK1-Rezeptoren mRNA im gesunden Synovialgewebe erklären (Krause et al., 1995). Daraus schlussfolgern Lambert und Mitarbeiter (1998), dass Substanz P auf die rheumatoiden Fibroblasten durch eine direkte Aktivierung der NK1-Rezeptoren wirkt.

Folgende neurogene Abläufe bei der Entstehung einer Arthritis wären nach den vorliegenden Literaturergebnissen denkbar: Durch Überexpression von Substanz P im Synovialgewebe, möglicherweise durch Vermehrung von Nervenfasern, kommt es zur Ausschüttung von Substanz P in die Synovialflüssigkeit. Damit werden Mechanismen ausgelöst, die einen Entzündungsprozess induzieren und zur Knorpelerosion und damit Zerstörung der Gelenkflächen führen. Schließlich kommt es zur völligen Depletion der Substanz P-

Vorräte. Dies wäre eine mögliche Erklärung dafür, dass wir Patienten sehen, die trotz schweren Verlaufs der Arthritis mit komplettem Schwund der Gelenkflächen keine Schmerzen mehr verspüren. Andere Quellen von Substanz P werden auch diskutiert, z. B. Makrophagen in der Synovialflüssigkeit.

Das Phänomen der Gelenkaussparung nach neuronaler Läsion wird in der Literatur diskutiert. Es liegen zahlreiche Fallbeobachtungen vor, dass bei einer Parese oder nach einer peripheren Denervierung sowohl eine Arthritis (Patrick et al., 1984) als auch eine Arthrose (Pitcock, 2002) ausbleiben, jedoch findet sich lediglich eine Studie, die immunhistochemische und quantitative Untersuchungen hinsichtlich Substanz P durchführte, und zwar am Beispiel einer Psoriasisarthritis. Dieser Sachverhalt wird im nächsten Kapitel diskutiert.

5.1.1.2 Arthritis psoriatica

Zur Untersuchung der Substanz P-Konzentration in der Synovialflüssigkeit bei Arthritis psoriatica liegen zwei Studien vor. Eine von Marabini et al. (1991) zeigte, dass die Werte zwar nicht jene der RA-Patienten erreichten, jedoch deutlich höher lagen als bei den Arthrosepatienten. Allerdings wurde keine p-Zahl angegeben; die Statistik erfolgte mittels Student's t-Tests. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen Entzündung und Substanz P-Konzentration im betroffenen Gelenk, die in einer Korrelation zwischen der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Höhe des Substanz P-Spiegels im Gelenk zum Ausdruck kam. Die Aussagekraft einer anderen Studie von Alstergren et al. (1995) ist auf Grund der Einteilung der Patientengruppen schwer zu interpretieren.

Zum Phänomen der Gelenkaussparung liegen zahlreiche Fallbeobachtungen vor, dass bei einer Parese oder nach einer peripheren Denervierung eine Arthritis ausbleibt, jedoch findet sich lediglich eine Studie, die immunhistochemische und quantitative Untersuchungen hinsichtlich Substanz P am Beispiel einer Psoriasisarthritis durchführte: Veale et al. (1993) beschrieben eine Frau, bei der nach einer Hirnblutung mit persistierender Hemiparese keine Psoriasisarthritis auf der plegischen Seite entstand. Es zeigte sich aber eine Persistenz von inflammatorischen Zellinfiltraten im Synovialgewebe beider Kniegelenke trotz Ausbleibens der klinischen Synovitis auf der plegischen Seite. Auf der plegischen Seite fanden sich reichliche Vorräte von Substanz P im Synovialgewebe, während niedrige Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit bestimmt wurden. Im klinisch involvierten Kniegelenk hingegen wurde eine reduzierte Immunoreaktivität von Substanz P in der Synovia und gleichermaßen erhöhte Konzentrationen von Substanz P und IL-1 β in der Synovialflüssigkeit festgestellt. Die Ergebnisse deuten auf eine gestörte Ausschüttung von Substanz P bei einem „gesunden“ Axon hin. Offensichtlich spielt der Schädigungsmechanismus, der zu einer Parese führte, eine entscheidende Rolle: z. B. bei einem Apoplex oder bei einer Schädigung des Rückenmarks. Die Unter-

suchungen an Poliomyelitispatienten oder Patienten mit spinalem Trauma hinsichtlich der Entstehung bzw. Sistierung einer Arthritis wären sinnvoll, um den Mechanismus der Gelenkaussparung zu untersuchen. Bislang wurden Untersuchungen lediglich in Einzelfällen vorgenommen. Die geringe Anzahl an Patienten mit Poliomyelitis und RA limitiert eine systemische Analyse dieser Problematik. Wünschenswert wären kontrollierte Studien und größere Patientenzahlen. Dabei stößt man auch auf das Problem, dass die Gewinnung von Synovialflüssigkeit und Synovialgewebe im klinisch nicht involvierten Gelenk beim Menschen nur bedingt möglich ist.

Anders als bei der rheumatoiden Arthritis findet sich bei der Entstehung der Psoriasisarthritis ein Zusammenhang mit physischem Trauma ("deep Koebner"-Phänomen). Es gibt inzwischen eine neuere Studie von Fearon und Veale (2001), die eine Hypothese über die Beteiligung von Substanz P in dem Pathomechanismus des Koebner Phänomens, das Auftreten der Psoriasis an der Stelle einer Hautläsion nach Trauma oder Hauterkrankung, aufstellt. Psychopathologische Stressmomente scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen, diese sind aber im Zusammenhang mit der Psoriasis bislang wenig untersucht (Fortune et al., 1997). Es bestehen dennoch Hinweise, dass Stress zur Stimulation der Ausschüttung von Neuropeptiden im Nervensystem führt (Jessop et al., 2000).

Es ist zu erwarten, dass jedes arthritisches Geschehen, unabhängig von der Ätiologie, einem ähnlichen Pathomechanismus mit Beteiligung des Nervensystems unterliegt. Die Datenlage zu anderen Krankheitsbildern ist begrenzt, es konnte aber gezeigt werden, dass die Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit bei Arthritis urica (Hernanz et al., 1993) und Morbus Reiter (Marshall et al., 1990) vergleichbare Werte mit denen der RA aufweisen. Die Substanz P-Werte von Psoriasispatienten lagen zwar niedriger als RA, jedoch höher als OA (Marabini et al., 1991).

Trotz der guten Datenlage bleibt die Problematik der Substanz P bei Arthritis kontrovers. Anhand der hier untersuchten Studien kann man mit einer hohen Wahrscheinlichkeit sagen, dass Substanz P eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Arthritis spielt, allerdings nicht die entscheidende, da eine Blockade von NK1-Rezeptoren bislang zu keinerlei Besserung führte. Jedoch wurden keine NK1-Antagonisten bei RA-Patienten angewandt, so dass noch zu klären wäre, ob NK1-Antagonisten in der Lage sind, den Entzündungsprozess bei RA aufzuhalten und irreversible Gelenkschäden zu verhindern. Auf der supraspinalen Ebene unterscheiden sich die Tiermodelle hinsichtlich der Verteilung der NK1-Rezeptoren von der des Menschen, so dass auch von einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der Substanzen ausgegangen werden muss.

5.1.2 Arthrose

Eine Arthrose wurde bislang als rein degenerative Erkrankung angesehen. Erst in den letzten Jahren wiesen zunehmende Befunde darauf hin, dass Arthrose eine „low grade inflammation disease“ ist. Saito und Koshino (2000) stellten fest, dass sich Substanz P-haltige Nervenfasern bei medialer Gonarthrose in unmittelbarer Nähe von Monozyten fanden, die einen Cluster bildeten. Sowers und Mitarbeiter (2002) zeigten in ihren Untersuchungen, dass Gonarthrosepatienten einen höheren CRP-Wert aufwiesen als die gesunden Kontrollen, wenn dieser Parameter nephelometrisch bestimmt wird. Beide Ergebnisse sprechen für einen inflammatorischen Charakter der Arthrose. Damit ist der Substanz P-Nachweis bei einer Arthrose nicht nur ein Marker der Schmerzsymptomatik, sondern auch der neurogenen Entzündung.

Sowohl tierexperimentelle Untersuchungen als auch Untersuchungen am Menschen konnten deutlich eine Beteiligung von Substanz P in der Pathogenese von Arthrose zeigen. So fanden Fortier und Nixon (1997) zwar eine ähnliche Verteilung von Substanz P im Knorpel sowohl bei den gesunden als auch bei den arthrotisch veränderten MCP-Gelenken von Pferden, jedoch in den am meisten zerstörten Knorpelzonen fand sich Substanz P diffus in erhöhter Konzentration. Hier fehlten die Substanz P-haltigen Nervenfasern komplett. Im Gegensatz zu dieser Untersuchung fanden Tahmasebi-Sarvestani et al. (2001) eine Depletion der Vorräte von Substanz P im Synovialgewebe in arthrotisch veränderten Kiefergelenken von Schafen. Allerdings sind diese Ergebnisse angesichts der Anwendung des indirekten immunhistochemischen Verfahrens nicht leicht zu interpretieren. Beim Menschen fand sich bei medialer Gonarthrose Substanz P signifikant vermehrt im medialen Teil des Synovialgewebes im Vergleich zum lateralen und suprapatellaren Anteil (Saito und Koshino, 2000).

Bezüglich der Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit kann keine Aussage gemacht werden, da die meisten Studien an einem Vergleich RA-OA ausgerichtet sind und die gesunden Kontrollen verständlicherweise fehlen. Es ist aber denkbar, dass es sich bei einer Arthrose um einen ähnlichen Prozess wie bei der Arthritis mit Depletion der Substanz P-Vorräte handelt, nur weniger intensiv.

Auch bei der Arthrose müssen zentralnervöse Mechanismen involviert sein: Hierzu konnte jedoch nur eine einzige Studie gefunden werden, die eine erhöhte Konzentration von Substanz P im Liquor im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei Gonarthrose feststellte (Lindh et al., 1997).

Beaman et al. (1993) untersuchten die Verteilung von immunoreaktiven Nervenfasern der Facettengelenke der LWS bei 14 Patienten mit chronischen Krankheitsbildern sowie degenerativen Bandscheibenerkrankungen, degenerativen Facettengelenkerkrankungen und Spondylolisthesis. Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigten Substanz P-immunoreaktiven Nervenfasern in den Erosionskanälen, die bei gesunden

Proben nicht nachweisbar waren. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass auch degenerative Facettengelenkerkrankungen Schmerzsymptomatik verursachen können, da Substanz P nachgewiesen wurde. Andererseits wurde die Arthrose auch als „low grade“ Entzündung identifiziert. Möglicherweise bedeutet der Nachweis von Substanz P einen inflammatorischen Prozess, so dass die Vermutung nahe liegt, dass eine Facettengelenkerkrankung offensichtlich sowohl durch eine chronische Überlastung als auch durch entzündliche/neurogene Aktivität entsteht.

Es bestätigen sich die neuen Erkenntnisse, dass Arthrose eine Erkrankung entzündlichen Charakters ist. Alle Studien fanden übereinstimmend, dass Substanz P-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit der Arthrosepatienten niedriger sind als bei RA, jedoch signifikant höher als in Kniegelenken mit intaktem Synovialgewebe. Jedoch wurden Vergleichsuntersuchungen mit gesundem Gewebe recht selten durchgeführt. Möglicherweise handelt es sich bei Arthrose um ein Mischbild aus reaktiver und ursächlicher Beteiligung des Nervensystems: reaktive Genese scheint es bei der mechanischen Kompression z. B. bei medialer Gonarthrose und ursächliche bei Polyarthrose der Finger (Heberdenarthrose).

Tabelle 3

Studienübersicht zum quantitativen Nachweis von Substanz P in Arthritiden verschiedener Genese

Quelle	Messung	untersuchtes Gewebe	Substanz P RA	Substanz P Arthrose	Substanz P Arthritis psoriatica	Substanz P Arthritis urica	Substanz P sonstige Arthritis	Substanz P Kontrollgruppe
Larsson et al., 1989	RIA	SF Mensch	kein Nachweis n = 5					kein Nachweis, n = 5 Kniebinnenschaden
Larsson et al., 1991	RIA	SF Mensch	kein Nachweis n = 18					kein Nachweis, n = 13 Kniebinnenschaden
Marshall et al., 1990	RIA	SF	946,6 ± 82,8 pg/ml n = 24	1034,0 ± 116,6 pg/ml n = 15			1883,1 ± 368,9 pg/ml posttr. Arthritis, n = 15	
		Mensch					887,5 ± 179,9 pg/ml Reiter-Syndrom, n = 6	
		SF						
Devillier et al., 1986	RIA	Plasma	676,4 ± 58,1 pg/ml n = 7	540,0 ± 68,0 pg/ml n = 10			453, ± 58,1 pg/ml posttr. Arthritis, n = 14	446,1 ± 23,8 pg/ml Gesunde, n = 13
		Mensch					931,6 ± 103,6 pg/ml Reiter-Syndrom, n = 8	
Agro und Stanisiz, 1992	RIA	SF	3,94 ± 1,21 ng/ml n = 16**	1,91 ± 0,56 ng/ml n = 8				
		Mensch						
		SF	18 nmol/l n = 10	1,5 nmol/l, n = 5				
Anichini et al., 1997	ELISA	Serum	528 ± 273 pg/ml seropositiv, n = 31					
		Mensch	721 ± 418 pg/ml seronegativ, n = 10					361 ± 232 pg/ml Gesunde, n = 61
Menkes et al., 1993	RIA	SF	15,68 ± 1,54 pg/100µl n = 19	5,20 ± 0,85 pg/100µl n = 9				
		Mensch						
Menkes et al., 1993	RIA	Synovia	4,96 ± 1,01 pg/mg Protein n = 16	17,14 ± 7,54 pg/mg Protein n = 7				
		Mensch						

Tabelle 3

Studienübersicht zum quantitativen Nachweis von Substanz P in Arthritiden verschiedener Genese

Quelle	Messung	untersuchtes Gewebe	Substanz P RA, n	Substanz P Arthrose, n	Substanz P Arthritis psoriatica, n	Substanz P Arthritis urica, n	Substanz P sonstige Arthritis, n	Substanz P Kontrollgruppe, n
Hernanz et al., 1993	RIA	SF Mensch	89 ± 51 pmol/l n = 40	52 ± 15 pmol/l n = 20		80 ± 46 pmol/l n = 20		
Westermarck et al., 2001	RIA	SF Mensch	48,4 pg/ml RA < 12 Mo., n = 9					1,25 pg/ml Gesunde, n = 10
		SF Mensch	56,2 pg/ml RA > 12 Mo., n = 32					
Matucci-Cerinic et al., 1991	RIA	SF Mensch	41,2 ± 9,8 pg/ml n = 26	11,4 ± 10,2 pg/ml n = 10				
Matucci-Cerinic et al., 1993	RIA	SF Mensch	43,1 ± 16,6 pg/ml n = 30	12 ± 13,1 pg/ml n = 14				
	RIA	Plasma Mensch	14,4 ± 10,2 pg/ml	13,6 ± 10,6 pg/ml				11,3 ± 3,9 pg/ml Gesunde
Miller et al., 2000	Immunhistochemie	Synovia Mensch	Dichte SP-haltiger NF 255 Fasern/mm ²	Dichte SP-haltiger NF 187 Fasern/mm ²				
Lindh et al., 1997	RIA	Liquor Mensch		23 ± 6 fmol/ml präoperativ n = 13 18 ± 5 fmol/ml postoperativ 4-6 Monate				12 ± 3 fmol/ml Gesunde, n = 9
Marabini et al., 1991	RIA	SF Knie Mensch	43,1 ± 9,8 pmol/ml n = 18	12,0 ± 1,3 pmol/ml n = 12	24,7 ± 1,8 pmol/ml n = 8			
Lunam und Gentile, 2004	Immunhistochemie	Synovia Ellenbogen Huhn				Länge SP-haltiger NF median 202, mean 819 SE ± 89,5		Länge SP-haltiger NF median 579, mean 660 SE ± 92

* verwendet wurden Antikörper, die alle Tachykinine erfassen. ** in diese Gruppe wurden folgende Krankheitsbilder eingeschlossen: RA, n = 12; Oligoarthritis, n = 2; SLE, n = 1; Sarkoidose n = 1.

SP - Substanz P, SF - Synovialflüssigkeit, NF - Nervenfasern, posttr. Arthritis - posttraumatische Arthritis

5.1.3 Kollagenosen und Vaskulitiden

5.1.3.1 Sklerodermie

Bei der Sklerodermie handelt es sich unter anderem um eine Systemvaskulitis, die durch Neuropeptide moduliert wird. Substanz P und CGRP vermitteln möglicherweise Dysästhesien wie Schmerz oder Juckreiz, was vor allem in der frühen Phase der Sklerodermie häufig prävalent ist.

Im Zusammenhang mit dem für Sklerodermie typischen Raynaud-Syndrom wurde eine höhere Dichte der Substanz P-IR-Nervenfasern in der Haut der Finger sowie des Unterarms und in der Haut des Rückens nachgewiesen, allerdings gleich sowohl bei Sklerodermiepatienten als auch bei Gesunden (Wallengren et al., 1996). Beim intakten Endothel besitzt Substanz P vasodilatatorische Eigenschaften auf die Gefäßwand. Zur Wirkung von Substanz P auf die Gefäßwand bei Sklerodermiepatienten liegen drei Studien mit drei unterschiedlichen Ergebnissen vor: 1) Bunker et al. (1991) zeigten eine vasodilatatorische Wirkung von Substanz P sowohl bei Patienten mit Sklerodermie als auch mit primären Raynaud-Phänomen und gesunden Probanden, 2) Matucci-Cerinic et al. (1990) stellten keine vasodilatatorische Wirkung von Substanz P, und 3) Freedmann et al. (2001) zeigten sogar eine vasokonstriktorische Wirkung. Daher erscheint die Interpretation der Ergebnisse problematisch. Die Diskrepanzen sind vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Methoden und des geringen Patientenkollektivs zu bewerten.

Es gibt eine Untersuchung von Luu et al. (1992), die nachgewiesen haben, dass Substanz P nach Endothelentfernung (Untersuchungen in vitro) nur eine ungenügende vasodilatatorische Wirkung zeigt. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass das Endothel bei Sklerodermie-Patienten geschädigt ist, wäre zu erwarten, dass Substanz P keine vasodilatatorische Wirkung bei diesem Krankheitsbild auslöst. Inwieweit wir die Erkenntnisse von Luu et al. (1992) jedoch in Bezug auf Sklerodermie nutzen können, ist fraglich, da die Untersuchungen an der V. saphena magna in vitro durchgeführt wurden (Luu et al., 1992), die für die Sklerodermie charakteristische Endothelschädigung aber an den kleinen arteriellen Blutgefäßen beschrieben wird (Kahaleh und LeRoy, 1999). Cailles et al. (1998) hingegen zeigten eine vasokonstriktorische Wirkung von Substanz P auf das pulmonale Gefäßsystem bei Sklerodermiepatienten mit PHT. Diese Ergebnisse sind offensichtlich auf die gestörte Endothelfunktion zurückzuführen.

Man vermutet die Beteiligung von Substanz P bei der Entstehung der PHT bei Sklerodermie. Allerdings findet sich nur eine Studie am Menschen mit kleinem Patientenkollektiv, die eine definitive Aussage nicht erlaubt. An tierexperimentellen Untersuchungen gibt es bislang anscheinend nur eine Studie mit einem Tight-skin 1-Maus-Modell. Hier untersuchten Marie und Béný (2002) die Wirkung von Substanz P auf die Endothelfunktion, allerdings wurden die Untersuchungen an der Aorta thoracica durchgeführt, die die Aussage-

kraft dieser Studie schmälert, da die Veränderungen bei der Sklerodermie sich nicht an den Hochdruckgefäßen abspielen, sondern an Niederdruck- und/oder kleinkalibrigen Gefäßen.

Zur Untersuchung von Substanz P auf das periphere Nervensystem bei Sklerodermiepatienten kommt die Infrarotpupillometrie zum Einsatz. Die automatisierte standardisierte Infrarotpupillometrie ist ein einfaches und reproduzierbares Verfahren, das die Differenzierung der einzelnen Komponenten des peripheren Nervensystems erlaubt. Substanz P zeigt einen stärkeren miotischen Effekt bei den Sklerodermiepatienten, insbesondere bei Patienten mit limitierter Verlaufsform, als bei Gesunden.

Haustein et al. (1995) wiesen erhöhte Plasmaspiegel von Substanz P bei Sklerodermiepatienten gegenüber den gesunden Probanden nach. Eine Beeinflussung der Substanz P-Konzentration nach einem vierwöchigen autogenen Training konnte nicht festgestellt werden.

5.1.3.2 Sjögren Syndrom

Beim Gesunden induziert eine postganglionäre parasymphatische Nervenstimulation die Freisetzung von Acetylcholin aus den Nervenendigungen zusammen mit anderen Mediatoren wie Substanz P, VIP und ATP. Die Substanz P-IR-Nervenfasern wurden sowohl in den großen Speicheldrüsen wie auch in großer Zahl in den labialen Speicheldrüsen bei Gesunden gefunden (Batbayar et al., 2002). CGRP und Substanz P scheinen eine Rolle bei der Regulation der Sekretion und Durchblutung der gesunden Speicheldrüsen zu spielen (Fehér et al., 1999; Batbayar et al., 2002). Nach der tierexperimentellen Durchtrennung der parasymphatischen Fasern zur Glandula parotis bei gesunden Ratten reduzierte sich der Substanz P-Gehalt dieser Speicheldrüse um über 90 % des Ausgangswertes (Ekström et al., 1988). Hingegen führt die Sympathektomie zu einem Anstieg sowohl von CGRP als auch Substanz P. Ekström et al. (1988) lieferte Beweise dafür, dass diese beiden Mediatoren für eine Speichelsekretion erforderlich sind: Der Speichelfluss verstärkte sich durch die intravenöse Gabe von Substanz P und CGRP. Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden hauptsächlich an Gl. Parotis durchgeführt und entsprechen den Ergebnissen an Menschen an den Speicheldrüsen der Lippen Schleimhaut.

Beim Sjögren Syndrom zeigen sich übereinstimmende Ergebnisse: Die Zahl der gesamten Nervenendigungen ist bei Patienten mit Sjögren Syndrom vermindert, man findet auch einige degenerative Axone. Substanz P-IR-Nervenfasern finden sich perivaskulär und gelegentlich periazinär, sie wurden nicht in der Mitte der fokalen Lymphozyteninfiltrate lokalisiert, sondern in den Randzonen (Ekström et al., 1988; Kontinen et al., 1992, 1996; Fehér et al., 1999; Pedersen et al., 2000; Batbayar et al., 2002). Eine verminderte Dichte von Substanz P-IR-Nervenfasern findet sich bei Sjögren Syndrom im Vergleich zu gesundem Gewebe, die Fasern sind dafür aber dicker (Batbayar et al., 2004). Sie wurden in einem direkten morphologischen

Kontakt mit Lymphozyten gefunden (Fehér et al., 1999). Die Lymphozyten, Plasma- und Mastzellen aus den Speicheldrüsen der Lippenschleimhaut von Sjögrenpatienten weisen zu 46,2 % die Immunreaktivität für Substanz P auf (Batbayar et al., 2004). Diese Erkenntnisse lassen eine funktionelle Interaktion zwischen der Immunantwort und den Neuropeptiden vermuten, was der Neuroimmunachse entspricht. Die enge Verbindung der Nervenfasern zu den Immunzellen sowie ihre verminderte Anzahl beim Sjögren Syndrom legen nahe, dass sie ebenfalls eine Rolle im immunologischen Prozess spielen (Batbayar et al., 2002). Bei Sjögren-Patienten mit verstärkter Atrophie und Degeneration der Speicheldrüsen war Substanz P-IR seltener zu finden als bei Gesunden (Pedersen et al., 2000). Die aus den Nervenendigungen und immunkompetenten Zellen freigesetzten Neuropeptide wirken direkt am Azinus, an den Blutgefäßen und Mastzellen und verursachen möglicherweise durch Freisetzung von Histamin und anderen Neuropeptiden azinäre Atrophie, Apoptose und Nekrose (Batbayar et al., 2004).

Konttinen et al. (1996) wies eine Co-Lokalisation von Substanz P und deren Abbauenzym NEP auf. Die Verteilung von NEP ebenso wie von Substanz P zeigte sich in den labialen Speicheldrüsen bei Patienten mit Sjögren Syndrom perivaskulär und peritubulär und nicht in der Mitte von fokalen Lymphozyteninfiltraten, sondern in den Randzonen. Ansonsten zeigte die Färbung von NEP von Sjögren-Patienten und die von gesunden Kontrollen keinen Unterschied in der Verteilung. Es wurde keine mRNA für NEP in den Speicheldrüsen nachgewiesen, folglich wird NEP fast ausschließlich von Nervenzellen exprimiert. In den fokalen Lymphozyteninfiltraten der labialen Speicheldrüsen scheint eine Störung der Interaktion zwischen Neuropeptiden und Abbauenzymen wie NEP vorzuliegen.

In ihrer Arbeit über die Rolle der peptidhaltigen Nervenfasern in den Speicheldrüsen der Lippenschleimhaut bei Sjögren Syndrom interpretieren Konttinen und Mitarbeiter (1992) die Ergebnisse von Ekström et al. (1988) dahingehend, dass entsprechend den zahlreichen Effekten, die die Neuropeptide auf den zellulären immunologischen und entzündlichen Prozess haben, diese auch für die fokale Sialadenitis verantwortlich sein könnten. Solche Vermutungen wurden auch hinsichtlich des Pathomechanismus der Rheumatoiden Arthritis geäußert (Saito und Koshino, 2000). Die Interaktion zwischen Neuropeptiden und Entzündungszellen tritt möglicherweise in der Peripherie fokaler mononukleärer Zellinfiltrate auf. Andererseits könnte die Abwesenheit von Neuropeptiden in den zentralen Arealen der Speicheldrüsen dazu führen, dass wichtige trophische Stimuli die Areale nicht erreichen.

Pedersen et al. (2000) untersuchten Innervation und den Kalziumstrom in der menschlichen Lippenspeicheldrüse. Es konnte ein relativ starker Anstieg vom intrazellulären Ca^{2+} unter Einfluss von Substanz P und ATP festgestellt werden. Der Kalziumanstieg war proportional zum Verlust von K^+ , Cl^- und Wasser sowie

der Bildung von Speichel. Dies lässt vermuten, dass Substanz P und ATP eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Speichelbildung in der Lippenspeicheldrüse spielen. Erstaunlicherweise ergab die maximale Stimulation der Acini bei Patienten mit Sjögren Syndrom einen nahezu identischen Anstieg des Ca^{2+} wie bei gesunden Probanden, unabhängig davon, ob fokale Lymphozyteninfiltrationen vorlagen oder nicht.

Neuropeptide könnten daher auf zweierlei Wege für die Entstehung des Sjögren Syndroms verantwortlich sein: Einerseits könnten sie eine Komponente bei der fokalen Adenitis stellen und andererseits zur azinären Atrophie beitragen.

5.1.3.3 Systemischer Lupus erythematoses

Zur SLE-Nephritis und Störungen des ZNS liegen nur tierexperimentelle Untersuchungen vor. Am NZB/NZW Maus-Modell einer Lupusnephritis konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung von Substanz P und CGRP im Initialstadium (5. Lebensmonat) stattfindet. NPY fand sich erhöht bei kranken Tieren im Gegensatz im 5. und im 8. Lebensmonat und vermittelt möglicherweise die Chronizität der Entzündung (Bracci-Laudiero et al., 1998). Zwei Jahre zuvor konnte diese Arbeitsgruppe auch erhöhte NGF-Werte in den Nieren erkrankter Tiere nachweisen (Bracci-Laudiero et al., 1996).

Hinsichtlich der Störungen des ZNS und der ZNS-Vaskulitis wurden auch Untersuchungen an demselben Maus-Modell durchgeführt. Im Hippokampus bei 5 Monate alten Mäusen konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Neuropeptiden festgestellt werden, bei 8 Monate alten Mäusen aber wurden eindeutig erniedrigte Werte mittels Immunhistochemie von SP, CGRP und NPY gefunden. Im Hypothalamus wurden im Gegensatz dazu erhöhte Substanz P- und CGRP-Werte bei den 8 Monate alten Mäusen festgestellt. Keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung von Substanz P, CGRP und VIP wurden im Kortex beider Altersgruppen beobachtet (Bracci-Laudiero et al., 1999).

Eine Arbeit an Hautbiopsaten von SLE-Patienten zeigte zwar eine erhöhte Dichte vom Neurofilament, jedoch eine geringere Dichte von neuropeptidhaltigen Nervenfasern. Allerdings liefern die Autoren für Substanz P keine spezifischen Daten (Tobin et al., 1992). Möglicherweise findet hier auch eine Depletion von Neuropeptiden statt, ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis.

Die Datenlage zu Kollagenosen ist begrenzt und beschränkt sich hauptsächlich auf tierexperimentelle Untersuchungen. Trotzdem lässt sich hier eine Rolle von Substanz P vermuten. Insbesondere bei Sklerodermie zeigt Substanz P womöglich keine für dieses Neuropeptid typische vasodilatatorische Wirkung, was deren Beteiligung am Pathomechanismus einer Systemvaskulitis wahrscheinlich macht. Allerdings lässt sich

anhand dieser geringen Datenlage nicht beurteilen, ob Substanz P eine ursächliche Rolle spielt. Zur Vaskulitis liegt offensichtlich lediglich eine Arbeit vor, die keinen Zusammenhang zwischen Substanz P und dem Krankheitsbild herstellen konnte. Wobei viele Eigenschaften von Substanz P, unter anderem die Wirkung auf die Gefäßwand (bei intaktem Endothel vasodilatatorisch), der potenzierende Effekt auf die adhäsive Wirkung der Granulozyten an vaskuläre Endothelzellen, doch an einer Beteiligung von Substanz P an der Entstehung einer Vaskulitis denken lassen. Hier bedarf es weiterer Studien. Möglicherweise könnten NK₁-Antagonisten zu neuen Therapiestrategien bei solchen therapieresistenten Krankheitsbildern beitragen.

5.1.4 Fibromyalgie

Zu diesem Krankheitsbild liegt eine Reihe von Studien vor. Es existiert kein experimentelles Modell. Vaeroy et al. (1988) waren die ersten, die erkannt hatten, dass die Substanz P-Konzentration im Liquor im Vergleich zu denen bei gesunden Kontrollgruppen erhöht war. Dabei ist kritisch anzumerken, dass in dieser Studie nicht zwischen primärer und sekundärer Fibromyalgie differenziert wurde und damit die Aussagekraft der Ergebnisse geschwächt ist. Trotzdem konnten deren Ergebnisse auch in weiteren Untersuchungen an primärer Fibromyalgie in unterschiedlichen ethnischen Gruppen (Nordeuropa, Amerika, Afrika) reproduziert werden (Russell 1994; Welin et al., 1995; Bradley et al., 1996). In allen Fällen war der Mittelwert der Substanz P-Konzentrationen im Liquor zwei- bis dreifach höher als die höchste Substanz P-Konzentration von gesunden Probanden. Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf die gemessene Substanz P-Konzentration, geringe Differenzen wurden der Ethnizität zugeordnet. Weiter zeigten Russel et al. (1998 a), dass die erhöhte Substanz P-Konzentration bei Patienten mit Fibromyalgie über den Beobachtungszeitraum stabil bzw. leicht erhöht war und die kleinen Schwankungen dem Schweregrad der klinischen Symptomatik entsprechen könnten.

Auch bei Fibromyalgiepatienten finden sich Hinweise, dass Substanz P eine womögliche vasokonstriktorische Wirkung auf die Hirngefäße aufweist: Bradley (1996) zeigte eine Korrelation zwischen der erhöhten Substanz P-Konzentration im Liquor und der Verminderung der regionalen zerebralen Durchblutung innerhalb des Nucleus caudatus und Thalamus. Es stellt sich hier die Frage, ob es für die Fibromyalgie doch ein organisches Korrelat gibt, z. B. ob das Endothel dieser Gefäße beschädigt ist.

Es konnte im Serum bei Fibromyalgiepatienten eine negative Korrelation von Substanz P-Spiegel zu 5-HIAA (Abbauprodukt von Serotonin) und von Substanz P zu TRP (Schwarz et al., 1999) gezeigt werden. Kritisch anzumerken ist, dass hier keine Vergleichsuntersuchung zu gesunden Kontrollen stattfand. Außerdem sind die serologischen Werte unzuverlässig und die Zahlen lassen eine Interpretation nur eingeschränkt zu.

Zu den Untersuchungen am Muskel bei Fibromyalgiepatienten fanden sich widersprüchliche Ergebnisse: 1) Späth et al. (1998) zeigten die Erhöhung der Immunoreaktivität von Substanz P bei Fibromyalgiepatienten im M. biceps brachii. 2) De Stefano et al. (2000) untersuchten den oberen Anteil des Trapezius-Muskels und fanden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Substanz P-IR-Nervenfasern bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Auch war die mittlere optische Dichte gleich bei Fibromyalgiepatienten und Gesunden. 3) Sprott et al. (1998) stellten fest, dass Substanz P im Musculus deltoideus von Patienten mit Fibromyalgie nicht exprimiert wird. Die Interpretation dieser Ergebnisse vor dem Hintergrund der unterschiedlich ausgewählten Muskelgruppen und angewandten Methoden ist schwierig. Weitere Studien sind notwendig, um dies zu überprüfen.

Die hier zusammengefassten Ergebnisse weisen darauf hin, dass Substanz P in die Pathogenese der Fibromyalgie involviert ist und möglicherweise eine Objektivierung bei der Diagnosestellung ermöglicht. Dabei ist zu beachten, dass der Serumspiegel von Substanz P keine zuverlässigen Ergebnisse liefert, die meisten Untersuchungen (Reynolds et al., 1988; Samborski et al., 1996) fanden Normwerte für Substanz P im Serum bei Fibromyalgiepatienten. Eine zuverlässige Aussagekraft erfordert eine Liquoruntersuchung, was mit entsprechenden Risiken und der Akzeptanz von Patienten verbunden ist. Dass die Liquorwerte deutlich erhöht waren, während Serumwerte gleich denen der Gesunden waren, lässt einen inflammatorischen Prozess ausgehend vom ZNS vermuten.

Als Differenzialdiagnose zur Fibromyalgie stellt sich das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) dar. Zu diesem Krankheitsbild gibt es offenbar nur eine Studie, die normwertige Substanz P-Konzentrationen im Liquor bestimmte (Evengard et al., 1998). Daraus schlussfolgern die Autoren, dass CFS einem anderen Pathomechanismus als die Fibromyalgie unterliegt.

Tabelle 4.

Studienübersicht zum quantitativen Nachweis von Substanz P bei Fibromyalgie

Quelle	Messung	untersuchtes Gewebe	Substanz P Fibromyalgie, n	Substanz P Kontrollen, n	Anmerkung
Vaeroy et al., 1988	RIA	Liquor	36,1 ± 2,7 fmol/ml n = 30	9,6 ± 3,2 fmol/ml n = 35	1. die Kontrollwerte wurden aus der Studie Almay et al., 1988 übernommen. 2. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich hochwahrscheinlich um ein sekundäres FMS, da sie zu 53,3 % ein Raynaud-Phänomen aufwiesen.
Russel et al., 1994	RIA	Liquor	42,8 ± 14,9 fmol/ml n = 32	16,3 ± 6,0 fmol/ml n = 30	
Wein et al., 1995	nicht bekannt	Liquor	signifikant erhöht n = 26	signifikant erniedrigt n = 15	publiziert als Abstract, keine statistischen Daten angezeigt
Bradley et al., 1996	RIA	Liquor	19,26 ± 1,58 fmol/ml mit Vormedikation 19,21 ± 2,00 fmol/ml ohne Medikation n = 21	12,83 ± 1,92 fmol/ml n = 10	
Reynolds et al., 1988	RIA	Plasma	371 ± 91 pg/ml n = 32	397 ± 84 pg/ml n = 26	
Samborski et al., 1996	EIA	Serum	28,3 ± 11,3 pg/ml n = 37	25,8 ± 8,7 pg/ml n = 10	

5.1.5 Radikuläres Wurzelkompressionssyndrom

Die Spinalganglien der LWS der Ratte zeigen unter physiologischen Bedingungen eine gleichmäßige Substanz P-Immunoreaktivität L1-L6. Beim Menschen weist der Anulus fibrosus Substanz P- und CGRP-Immunoreaktivität bei Patienten mit schwerer lumbaler Klinik auf (Ashton et al., 1994). Die Bandscheiben der symptomatischen Patienten mit Bandscheibenvorfällen zeigen in 46 % Substanz P- und in 37 % NPY-Immunoreaktivität, hauptsächlich peripher. Damit ist eine duale (afferente und efferente) Innervation der Bandscheibe nachgewiesen (Palmgren et al., 1996). Die Verhältnisse in den Bandscheiben asymptomatischer Patienten bleiben unklar, da kein Material für histologische Untersuchungen zur Verfügung steht.

Im Ratten-Modell eines radikulären Wurzelkompressionssyndroms (Ligaturen proximal des Spinalganglions) zeigte sich zwar immunhistochemisch eine initiale Zunahme der Immunoreaktivität im Spinalganglion ipsilateral mit weiterer Abnahme bis hin zu Normwerten. Im Rückenmark kam es – ohne Zunahme – zum späteren Zeitpunkt zur Depletion. Leider konnten diese Ergebnisse durch das sensiblere Nachweisverfahren RIA sowohl im Rückenmark als auch in den Ganglien nicht bestätigt werden (Kawakami et al., 1994). Ein ähnliches Modell an Schweinen (Cornefjord et al., 1995) zeigte initial die höchste Konzentration von Substanz P an der Nervenwurzel proximal des Konstriktors. Im weiteren zeitlichen Verlauf nahm aber die Substanz P-Konzentration im Spinalganglion zu, während sie proximal des Konstriktors abnahm. Die Erklärung hierzu scheint naheliegend: Der Transport von Substanz P aus dem Spinalganglion ins Hinterhorn wird unterbunden und Substanz P in der Nervenwurzel nimmt ab, während sie im Spinalganglion akkumuliert. Zu anderen Ergebnissen kamen Kobayashi et al. (2004) in ihren immunhistochemischen Untersuchungen an Mongrel-Hunden: Nach drei Wochen Kompression der siebten lumbalen Nervenwurzel nahm die Substanz P-Konzentration ab im Vergleich zu kontralateralen Ganglien.

Die drei o.a. Studien kamen folglich zu unterschiedlichen Ergebnissen. Als Kontrollen dienten die kontralateralen Spinalganglien und Strukturen des Rückenmarks. Denkbar wäre, dass sich die Konzentrationen von Neuropeptiden auf der kontralateralen Seite ändern und kontralaterale Strukturen auf derselben Etage sich als nicht zuverlässige Kontrollen anbieten. Eventuell wären andere Etagen als Kontrollen besser. Die Ligaturen wurden proximal des Spinalganglions angebracht, so dass einerseits die synthetisierten Neuropeptide im Spinalganglion akkumulieren müssten, andererseits die Weiterleitung ins Rückenmark unterbunden wird. Zu erwarten wäre eine Akkumulation der Peptide im Spinalganglion.

Weiter wurde in einem tierexperimentellen Kompressionsmodell an Katzen die Wirkung von Kortikosteroiden (lokale Applikation) als pharmakologische Dekompression untersucht und festgestellt, dass in der mit Kortikosteroid behandelten Gruppe die Substanz P-Immunoreaktivität im Spinalganglion abnahm (Wong

und Tan, 2002). Offensichtlich ist die entzündungshemmende Wirkung von Kortikosteroiden zum Teil durch Hemmung der Substanz P-Synthese zu erklären. Übereinstimmend hierzu wurde bei Sarkoidosepatienten eine Herunterregulierung der Expression der NK1-Rezeptoren mRNA unter Kortikosteroidbehandlung beobachtet (O'Connor et al., 2003).

Auch bei den Untersuchungen von Substanz P im Liquor am Menschen liegen widersprüchliche Daten vor. Die Untersuchungen von Sameshima (1995) und Imasato et al. (1997) fanden übereinstimmend erhöhte Konzentrationen von Substanz P bei Patienten mit schweren Wirbelsäulenerkrankungen wie Spinalkanalstenose, Diskusprolaps und anderen im Vergleich zu Gesunden. Sie konnten auch eine Korrelation zwischen der Substanz P-Konzentration und dem Schweregrad der Erkrankung feststellen. Weiter stellten Imasato et al. (1997) fest, dass die Substanz P-Konzentration im Liquor von Patienten mit Frakturen der unteren Extremitäten sogar signifikant höher lag als bei Patienten mit schweren spinalen Krankheitsbildern. Die Patienten mit Spinalkanalstenose mit Schmerzsymptomatik wiesen signifikant höhere Substanz P-Konzentrationen auf gegenüber denen ohne Schmerzsymptomatik.

Zu anderen Ergebnissen kamen Lindh et al. (1997), die keinen signifikanten Unterschied in den Substanz P-Konzentrationen im Liquor bei Bandscheibenvorfällen feststellen konnten. Eine Erklärung zu den eher unerwarteten Ergebnissen bei den Bandscheibenvorfällen liegt möglicherweise darin, dass zwei Schmerzmechanismen vorliegen: der neurogene (bei der mechanischen und chemischen Irritation der Nervenwurzel durch den prolabierte Nucleus pulposus) und der nozizeptive Schmerz (hervorgerufen durch die Schädigung des Anulus fibrosus). Möglicherweise lagen aber auch unterschiedlich starke radikuläre Kompressionen vor, die z. B. einerseits einer Wurzelirritation oder andererseits einer Wurzelamputation entsprachen.

Bei Spondylolisthesis und Spondylolyse wies das bindegewebsähnliche Operationsmaterial Substanz P- und CGRP-immunreaktive Nervenfasern auf, und zwar perivaskulär und nicht in der oberflächlichen Zellschicht (Nordström et al., 1994). Gronblad et al. (1991) fanden Substanz P-Immunoreaktivität in Synovialzotten der Facettengelenke von Patienten mit Spinalkanalstenosen geringer perivaskulär, aber hauptsächlich im Bereich der Fettzellen. Er stellte eine Hypothese auf, dass die Kompression des Fettgewebes einer der möglichen Schmerzmechanismen ist. Im Gegensatz zu diesen Studien konnten Eisenstein et al. (1994) keine Substanz P-Immunoreaktivität im Längsband und anliegendem Gewebe bei Patienten mit Spondylolisthesis nachweisen, jedoch die Immunoreaktivität von anderen Neuropeptiden wie CGRP, VIP und NPY.

Es ist nicht zu erwarten, dass es umfangreichere Daten zu Lumbalgien ohne Wurzelkompression geben wird, da diese Patienten selten operiert werden. Lediglich in der Arbeit von Beaman et al. (1993) wurden zwei Probanden ohne Kompressionssymptomatik untersucht, die sich auf Grund von Deformationen den

Operationen unterzogen hatten. Bei ihnen wurde keine Substanz P-Immunreaktivität im Gelenkknorpel festgestellt. Jedoch sind zwei Patienten zu wenig, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung zu erhalten.

Trotz widersprüchlicher Ergebnisse sowohl bei tierexperimentellen Untersuchungen als auch bei Untersuchungen am Menschen ist die Beteiligung von Substanz P an Pathomechanismen eines radikulären Wurzelkompressionsyndroms denkbar. Im Vergleich zu den anderen Krankheitsbildern herrschen hier am ehesten sekundäre Mechanismen als Folge eines mechanischen Traumas und nicht die ursächlichen. Offensichtlich werden bei einer Wurzelkompression die Neuropeptide wie Substanz P freigesetzt, die als Folge zu einer Entzündung der Nervenwurzel mit Schwellung führt. Die Schmerzsymptomatik bei diesem Krankheitsbild ist sicherlich unter anderem auf die Freisetzung von Substanz P zurückzuführen. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um dieses Krankheitsbild weiter zu charakterisieren und insbesondere den Nutzen von NK₁-Antagonisten zu überprüfen.

5.1.6 Sarkoidose

Takeyama et al. (1996) konnten keinen signifikanten Unterschied in der Substanz P-Konzentration in der bronchoalveolaren Lavage (BAL) von Sarkoidosepatienten und von gesunden Kontrollen feststellen. Im Gegensatz hierzu fanden O'Connor et al. (2003) eine aufregulierte Expression von NK1-Rezeptoren in den Makrophagen und Lymphozyten der BAL sowie im alveolaren und bronchialen Epithel von Sarkoidosepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Auch korrelierte dieser Befund mit dem Nachweis von NK₁-Rezeptor mRNA in denselben Proben mittels RT-PCR. Ferner stellten sie fest, dass die Granulome stark den NK1-Rezeptor exprimieren. Bei einem Patienten, der eine Kortikosteroidtherapie erhielt, konnten keine NK1-Rezeptoren in BAL und in endobronchialen Biopsien festgestellt werden. Die Inkubation der Zellkulturen aus bronchialen und alveolaren Epithelien von Sarkoidosepatienten mit Dexamethason in geringen Dosen führte zur Reduktion von NK₁-Rezeptoren. Die kortikosteroid-induzierte Herunterregulierung der Expression der NK1-Rezeptoren mRNA und möglicherweise die dadurch limitierte Produktion von TNF- α aus epithelialen Zellen scheinen das gute Ansprechen der Sarkoidose auf Kortikosteroide zu erklären (O'Connor et al., 2003). Ob dieser Mechanismus letztlich ursächlich oder nur sekundär zur Granulomentstehung beiträgt, lässt sich aber angesichts der niedrigen Substanz P-Konzentration (aus der Takeyama-Studie, s.o.) nicht sicher entscheiden.

5.1.7 Algoneurodystrophie

Zum Krankheitsbild Algoneurodystrophie liegen zwei immunhistochemische Untersuchungen vor. Die Arbeitsgruppe Drummond et al. (1996) konnte keinen Unterschied in der Verteilung von Substanz P und CGRP in den Biopsaten von der betroffenen Extremität und kontralateraler Seite feststellen. Allerdings ist

aus dem Artikel nicht ersichtlich, ob die Spezifität der eingesetzten Antikörper gewährleistet war. Es scheint, dass die Autoren anhand der CGRP-Immunoreaktivität auf das Vorhandensein von Substanz P oder Somatostatin schließen. Daher ist die Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich.

Calder et al. (1998) fand die Substanz P- und CGRP-Immunoreaktiven Nervenfasern in Hautbiopsaten der Hände der Algoneurodystrophiepatienten, führte aber keine Vergleichsuntersuchungen mit dem gesunden Gewebe durch.

Ferner findet sich eine Fallbeschreibung von Cheshire and Snyder (1990) einer Algoneurodystrophie der rechten Hand nach einer Kontusion. Nach einer dreiwöchigen Capsaicinanwendung besserten sich die Beschwerden hinsichtlich Hyperalgesie und Allodynie deutlich. Allerdings kehrten die Beschwerden drei Monate später zurück und sogar ausgeprägter als zuvor. Die Schmerzen hatten dann nicht mehr auf die Anwendung von Capsaicin angesprochen und die weitere Behandlung wurde von Patientin vorzeitig abgebrochen. Der Ansatz von Capsaicin ist sicherlich von einem großen Interesse und bedarf kontrollierter Studien (siehe Kapitel „Therapie. Capsaicin“)

5.2 Therapie

5.2.1 Capsaicin

Die lokale Applikation von Capsaicin ist derzeit eines der interessantesten Ansätze, eine periphere Hemmung von Substanz P zu untersuchen. Capsaicin bleibt durch seine spezifische exzitatorische und bei längerer Anwendung desensibilisierende Wirkung auf dünne afferente Nervenfasern die wichtigste Substanz in der Erforschung der neurogenen Entzündung. Die Ergebnisse der Studien lassen vermuten, dass Capsaicin initial eine neurogene Entzündung auslöst, die ihrerseits eine inhibitorische Rolle in der Pathogenese des Schmerzsyndroms spielt (Yoshimura et al., 2000). Die positiven Effekte werden dabei sowohl durch eine Desensibilisierung hypersensitiver Nozizeptoren als auch durch eine Modulation eines veränderten zentralen Inputs erklärt (Dubner, 1991). Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden ausführlich im Kapitel „Neurogene Entzündung und Capsaicin“ sowie im Kapitel „Substanz P bei rheumatoider Arthritis und Arthrose“ behandelt. In Bezug auf den Menschen finden sich zwar zahlreiche Studien hinsichtlich der allgemein schmerzlindernden Wirkung von Capsaicin z. B. bei neuropathischen Schmerzsyndromen wie Polyneuropathie und Postzosterneuralgie vor (Schulzeck und Wulf, 1997), jedoch liegen zu den Krankheitsbildern des rheumatischen Formenkreises nur wenige Arbeiten vor.

So wie z. B. eine Studie von Mathias et al. (1995) zunächst an einer kleinen Patientengruppe (n = 23) eine signifikante Besserung der Schmerzsymptomatik bei einem chronischen HWS-Syndrom durch die fünfwöchi-

ge Anwendung von Capsaicin-Creme 0,025 % anhand der VAS sowie der Schmerzrelief-Skala (PRS) nach. Allerdings fehlte hier die Kontrollgruppe mit Placebo. Keitel et al. (2001) zeigten hingegen zu einem späteren Zeitpunkt an einem größeren Patientenkollektiv ($n = 154$) in einer doppelblinden randomisierten Parallelgruppenstudie über drei Wochen einen signifikanten Effekt von Capsicum-Pflaster gegen Placebo bei Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz.

McCarthy und McCarty (1992) zeigten in einer vierwöchigen doppelblinden placebokontrollierten Studie an Patienten mit RA ($n = 7$) und OA der Hände mit Schmerzsymptomatik ($n = 14$) eine Reduktion des Schmerzes ($p < 0,02$) und der Druckschmerzhaftigkeit ($p < 0,02$) bei den Arthrosepatienten unter Anwendung von Capsaicin-Creme in einer höheren Konzentration (0,075 %) 4 mal täglich im Vergleich zu Placebo. Jedoch fand sich keine Besserung hinsichtlich der Greifkraft, Gelenkschwellung, Dauer der Morgensteifigkeit und Gelenkfunktion. Bei den RA-Patienten konnte keine signifikante Besserung der Beschwerdesymptomatik beobachtet werden.

Deal et al. (1991) untersuchten die Wirkung von Capsaicin bei Patienten mit Gonarthrose ($n = 70$) und RA ($n = 31$) in einer vierwöchigen randomisierten doppelblinden placebokontrollierten multizentralen Studie. Die Capsaicin-Creme 0,025 % wurde auf das betroffene Kniegelenk aufgetragen. Beim symmetrischen Befall wurde das schmerzhaftere Gelenk behandelt. In beiden Gruppen konnte man einen signifikanten Effekt feststellen: Nach der vierwöchigen Anwendung fand sich eine Schmerzlinderung um 57 % bei RA-Patienten ($p = 0,003$) und um 33 % bei Arthrosepatienten ($p = 0,033$), gemessen anhand der VAS. Bereits eine Woche nach Beginn der Anwendung wurde eine Besserung der Schmerzsymptomatik beobachtet.

McCleane (2000) zeigte in einer großen ($n = 200$) randomisierten doppelblinden Studie eine signifikante Wirkung bei lokaler Capsaicinanwendung bei Arthrosepatienten gegenüber Placebo. Nach einer sechswöchigen Anwendung von 0,025 % Capsaicin-Creme wurde eine signifikante Schmerzreduktion festgestellt (Mittelwert 0,5, $p < 0,5$, 95 % - Konfidenzintervall 0,05 – 1,05). Als Placebo wurde eine Basiscreme benutzt.

Auch beim Krankheitsbild Algoneurodystrophie wurde die Wirksamkeit von Capsaicin gezeigt: So beschrieben Cheshire and Snyder (1990) einen Fall mit einer Algoneurodystrophie der rechten Hand nach einer Kontusion. Nach einer dreiwöchigen Capsaicinanwendung besserten sich die Beschwerden hinsichtlich Hyperalgesie und Allodynie deutlich. Diese Studie wurde bereits im Kapitel „Substanz P und Algoneurodystrophie“ ausführlich behandelt. Allerdings fehlen zu diesem Krankheitsbild randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studien.

Anhand der oben beschriebenen Studien lässt sich eine positive Wirkung von Capsaicin bezüglich der Schmerzreduktion feststellen. Hinsichtlich der Arthrosepatienten fanden sich übereinstimmende Befunde.

Bei RA-Patienten kamen zwei Arbeitsgruppen zu unterschiedlichen Ergebnissen: In der gut methodisch konzipierten Arbeit von Deal et al. fand sich eine signifikante Schmerzlinderung bei RA-Patienten im Gegensatz zur Studie von McCarthy und McCarty, die nur ein kleines Patientenkollektiv untersuchten, was eine statistische Aussage eigentlich nicht zulässt.

Bei der Durchführung von Capsaicin-Studien ist anzumerken, dass eine doppelblind placebokontrollierte Studie zum Wirkungsnachweis von Capsaicin auf Grund dessen initialen brennen- und schmerzauslösender Wirkung schwer zu gestalten ist (kann man schlecht verblinden). Auch die Arbeitsgruppen von Deal et al. (1991) und McCleane et al. (2000) verwendeten als Placebo eine Basiscreme, obwohl ein aktives Placebo z. B. in Form von Kampher oder Methylnikotinat leicht zu beschaffen ist. Das letztere wurde bereits von der Arbeitsgruppe Low et al. (1995) als Placebo bei den Patienten mit Polyneuropathie verwendet. Die Anwendung einer Basiscreme ist insofern von Nachteil, dass sie keine brennenden oder schmerzauslösenden Eigenschaften besitzt und daher vom Patienten als wirkstofffreie Applikation erkennbar ist. Es fällt auf, dass in placebokontrollierten Studien der Placebo-Effekt auffällig hoch ist, was anscheinend mit den Krankheitsbildern zusammen hängt. Dies ist vor allem beim HWS-, und LWS-Syndrom zu beobachten, die gelegentlich auch eine spontane Besserung zeigen.

Es ist unbestritten, dass Capsaicin eine wichtige Rolle bei neurogener Entzündung und damit bei Schmerzsyndromen spielt. Allerdings bleibt der Stellenwert der Lokalthherapie mit Capsaicin anhand der nur geringen Datenlage bei Arthritis- oder Arthrosepatienten trotz bislang nicht beschriebener toxischer Nebenwirkungen weiter unsicher. In den letzten Jahren wurden offensichtlich keine Studien bei hochinflammatorischen Krankheitsbildern wie der rheumatoiden Arthritis durchgeführt, die letzte Studie erschien 1992 (McCarthy und McCarty). Trotzdem bietet sich die Capsaicinanwendung als adjuvante Therapie an, insbesondere vor dem Hintergrund des erheblichen Nebenwirkungsprofils von NSAR.

5.2.2 NK1-Rezeptor-Antagonisten

Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen zeigten bis auf die Untersuchung von Hong und Mitarbeitern (2002) positive Ergebnisse bezüglich der Hemmung der inflammatorischen Prozesse und der Nozizeption durch die Anwendung von NK1-Rezeptor-Antagonisten (Levine et al., 1984; Campbell et al., 1998; Binder et al., 1999 - s. Kapitel „NK1-Rezeptor Agonisten und –Antagonisten“). Man erhoffte, damit neue Substanzen auf den Markt zu bringen, um die unterschiedlichsten schmerz- und entzündungsassoziierten Krankheitsbilder behandeln zu können. Doch in den meisten klinischen Studien versagten die NK1-Antagonisten. Die einzige klinische Studie, in der eine überzeugende analgetische Wirkung eines NK1-Rezeptor-Antagonisten CP99994 nachgewiesen wurde, fand sich bei einem postoperativen Schmerzsyndrom nach Zahnextraktion.

Patienten erhielten CP99994 über 5 Stunden intravenös, beginnend 30 min. vor der Operation, insgesamt 0,75 mg/kg Körpergewicht. Die analgetische Wirksamkeit war mit Ibuprofen 600 mg vergleichbar, die Wirkung beider Substanzen war dem Placebo signifikant überlegen. Im Gegensatz dazu war ein anderer oral aktiver NK1-Rezeptor-Antagonist L754030 bei Zahnextraktion unwirksam (Reinhardt et al., 1998). Herbert und Holzer (2002) kritisieren das Zahnextraktionsmodell, um die Wirksamkeit der NK1-Rezeptor-Antagonisten zu erproben: Der Zahnextraktionsschmerz ist ein Akutschmerzmodell, bei dem viele algetische Mediatoren freigesetzt werden, von denen Prostaglandine den Hauptteil ausmachen und Substanz P in dieser Phase eine untergeordnete oder gar keine Rolle spielt. Deswegen zeigen NSAR, in diesem Falle Ibuprofen, eine gute Wirksamkeit. Die Zeitspanne für die Hochregulierung der Substanz P-Synthese oder der Expression von NK1-Rezeptoren liegt bei 1 bis 3 Tagen (Herbert und Holzer, 2002). Ihrer Meinung nach beruhen die guten Ergebnisse in der CP99994-Studie, in der der Effekt nur in der höchsten Dosierung erreicht wurde, auf den unspezifischen Effekten, wie die Blockade von Ionenkanälen, und nicht auf der NK1-Rezeptorblockade (Herbert und Holzer, 2002).

Ein anderer NK1-Rezeptor-Antagonist, Lanepitant (LY303870), zeigte sich als unwirksam in der Therapie von mittel- bis schwergradiger Osteoarthritis (Goldstein et al., 2000). Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass entweder Substanz P nicht die entscheidende Rolle beim OA-Schmerz spielt oder Lanepitant eine herabgesetzte Penetrationsfähigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke besitzt.

Zur Wirksamkeit von NK1-Rezeptor-Antagonisten bei der Fibromyalgie liegt eine doppelblinde placebokontrollierte Studie von Littman et al. (1999), publiziert in Abstraktform, vor. 30 Fibromyalgiepatienten erhielten innerhalb von vier Wochen täglich 50 mg des NK1-Rezeptor-Antagonisten CJ11974 bzw. Placebo. Auch hier zeigte die Untersuchung keine signifikanten Effekte hinsichtlich der VAS für Schmerz, Schlafdauer, Morgensteifigkeit und Depression sowie des Allgemeinbefindens. Dennoch hatten sich die Depressionsscores nach der Verumgruppe jeweils normalisiert. Damit haben sich die aus den theoretischen Überlegungen abgeleiteten Erwartungen nicht erfüllt (Littman et al., 1999).

In ihrer ausführlichen Übersicht nennen Herbert und Holzer (2002) einige Hypothesen, warum die NK1-Rezeptor-Antagonisten versagen: NK1-Rezeptor-Antagonisten weisen je nach Spezies eine unterschiedliche Affinität zu NK1-Rezeptoren auf. Das bedeutet, dass man tierexperimentelle Untersuchungen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen kann. Die guten Erfolge in Tiermodellen bei der Anwendung hoch dosierter NK1-Rezeptor-Antagonisten sind hochwahrscheinlich auf eine unspezifische Wirkung, wie z.B. die Blockade der Ionenkanäle, zurückzuführen und nicht auf die selektive NK1-Blockade. NK1-Rezeptoren sind offenbar nicht in der Nozizeption akuter, sondern eher chronischer Schmerzen involviert,

wie die Untersuchungen an den Knockout-Mäusen zeigten. Die „NK1-Rezeptor-Knockout-Maus“ zeigte im Akutschmerztest keine Defizite, jedoch ein geringeres „Wind-up“ im Hinterhorn (De Felipe et al., 1998). Die „Preprotachykinin-Knockout-Maus“ jedoch, bei der sowohl Substanz P als auch NKA fehlen, zeigte auch eine normale Nozizeption (Cao et al., 1998). Substanz P ist nur ein Co-Transmitter der nozizeptiven Afferenzen, und den Ausfall von Substanz P bei einer NK1-Blockade können die anderen Co-Transmitter, wie z. B. Glutamat, kompensieren. Offensichtlich wird die Transmission von Substanz P auch durch NK₂- und NK₃-Rezeptoren vermittelt. Möglicherweise ist die Blockade aller drei NK-Rezeptoren wirksamer als nur die selektive NK1-Blockade. Die gesamte Depletion von Substanz P durch Capsaicin ist deshalb möglicherweise wesentlich effektiver.

Eine Besonderheit findet sich bei der Tierspezies Nacktmull (*Heterocephalus glaber*). Bei diesen Tieren fehlen die kompletten C-Fasern der Haut mit Substanz P und CGRP. Sie empfinden daher keine chronischen Schmerzen (Park et al., 2003). Dennoch würde sich dieses natürliche Knockout-Modell für Substanz P für weitere tierexperimentelle Untersuchungen anbieten: Würde sich bei dieser Tierspezies eine adjuvans-induzierte Arthritis entwickeln, würde dies bedeuten, dass Substanz P bei der Entstehung einer Arthritis nicht die entscheidende Rolle spielt. In jedem Fall bietet diese Mausspezies weitere Ansätze für die Untersuchung anderer Neuropeptide.

Trotz der fehlenden antinozizeptiven Wirkung werden die NK1-Rezeptor-Antagonisten hochwahrscheinlich ihren klinischen Ansatz finden, zum Beispiel als Anxiolytika, Antidepressiva und Antiemetika (Datar et al., 2004). Das Präparat Aprepitant ist mittlerweile als Antiemetikum zugelassen.

5.2.3 Goldsalze

Eine der ersten Substanzen, die zur spezifischen Behandlung der RA eingesetzt wurden, sind Goldsalze, die heutzutage jedoch aufgrund ihrer hohen Toxizität nur noch selten angewandt werden und modernen Substanzen weitgehend gewichen sind. De Miguel et al. (1994) untersuchten die Einwirkung von Goldsalzen auf Substanz P bei Patienten mit RA (n = 42). Sie stellten fest, dass nur die Patienten, die Gold-Natriumthiomalat intramuskulär in der Dosierung über 1000 mg als kumulative Dosis insgesamt bekommen hatten, eine signifikante Reduktion von Substanz P in der Synovialflüssigkeit zeigten (92 + 32 pmol/l) im Vergleich zu den Patienten, die insgesamt weniger als 1000 mg Goldsalz bekommen hatten (141 + 47 pmol/l, p = 0,0018). Die Autoren sahen eine Tendenz, wo diejenigen Patienten, bei denen die Goldtherapie zu diesem Zeitpunkt angewandt wurde, niedrigere Substanz P-Konzentrationen aufwiesen als diejenigen, die zu einem früheren Zeitpunkt mit Goldsalzen behandelt worden waren oder noch nie bekommen hatten. Allerdings waren auch diese Ergebnisse nicht signifikant. Im Plasma fanden sich ebenso keine signifikanten

Unterschiede. Das Gold scheint eine langsam wirkende neurotoxische Substanz zu sein, die einige Monate braucht, um eine signifikante Reduktion von Substanz P in den peripheren Nervenfasern, reflektiert in ihrer Konzentration in der Synovialflüssigkeit, zu erzielen. Weitere Untersuchungen bezüglich der Goldsalze finden sich bislang nicht.

5.2.4 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten

Ganz neue und viel versprechende Therapieoptionen bei Schmerzsyndromen scheinen 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten zu sein. Die Stimulation von 5-HT₃-Rezeptor bewirkt eine Depolarisation des Neurons, einen raschen Anstieg der Ca²⁺-Konzentration im Zytosol und die Modulation der Freisetzung von Neuropeptiden und Neurotransmittern wie Substanz P, GABA, Dopamin, Cholezystokinin, Acetylcholin, NKA, CGRP und/oder Serotonin (Saria et al., 1990; Späth, 2003).

Zahlreiche Studien zeigen eine gute Ansprechrate auf 5-HT₃-Antagonisten bei Fibromyalgiepatienten (Stratz et al., 1994; Färber et al., 2001; Stratz et al., 2001). Die beiden Arbeitsgruppen um Färber et al. (2001) und Stratz et al. (2001) zeigten in randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien bei *peroraler* Therapie zuerst eine signifikante Schmerzreduktion ($p < 0,05$) (anhand der VAS, allerdings in der Gruppe mit einer Erhaltungsdosis von 5 mg Tropisetron, einem selektiven 5-HT₃-Antagonisten, jedoch nicht in der Gruppe mit 10 mg Tropisetron), eine signifikante Reduktion der Zahl der „tender points“ ($p = 0,002$), eine signifikante Besserung des Schlafens und des Schwindels ($p < 0,05$). Insgesamt war die Effizienz im Gesamtkollektiv signifikant höher in der Gruppe mit 5 mg ($p = 0,016$) und in der Gruppe mit 10 mg Tropisetron ($p = 0,002$) als in der Placebogruppe (Färber et al., 2001). Weiter untersuchten sie die Wirksamkeit der *parenteralen* Therapie mit 2 mg Tropisetron und stellten fest, dass bereits eine einzelne Infusion von 2 mg Tropisetron signifikant die Schmerzen reduziert und die Schmerzschwelle erhöht. Jedoch waren diese Effekte nicht anhaltend. Eine solche Therapie, die innerhalb von fünf Tagen durchgeführt wurde, zeigte einen signifikanten anhaltenden Effekt von zwei Wochen bis zwei Monaten bezüglich der Schmerzempfindlichkeit, des Schlafens, der Müdigkeit und der morgendlichen Steifigkeit. Auch wurde die Therapie mit Tropisetron von den Patienten gut toleriert (Stratz et al., 2001). Diese Ergebnisse stimmten mit denen von den anderen Arbeitsgruppen überein (Papadopoulos et al., 2000; Haus et al., 2000). Allerdings waren diese Studien nicht placebokontrolliert.

Die gleiche Arbeitsgruppe wandte in weiterführenden Studien sehr erfolgreich eine lokale Applikation von Tropisetron (unter anderem intraartikulär) bei RA, Tendinopathien, Periarthropathien und myofaszialen Schmerzsyndromen an (Stratz und Müller, 2000; Stratz et al., 2002; Stratz und Müller, 2003). Die lokale Infiltration bei Tendinopathien mit Tropisetron war vergleichbar mit der Wirkung von einem Lokalanästheti-

kum, hielt aber signifikant länger an und entsprach dem Effekt einer Kombinationstherapie von Lokalanästhetika und Kortikosteroiden sowohl auf den Ruheschmerz als auch auf den Belastungsschmerz (Stratz und Müller, 2003). Ebenso zeigten sie in doppelblinden Vergleichsuntersuchungen bei myofaszialen Schmerzsyndromen eine länger anhaltende Wirkung von Tropisetron, injiziert in die Triggerpunkte, im Vergleich zum Lokalanästhetikum (Stratz und Müller, 2003).

Insgesamt drei neuere Studien beschäftigen sich mit der Anwendung von Tropisetron bei RA. In einer Pilotstudie zeigten Stratz und Müller (2000) in Einzelbeobachtungen ein Ansprechen von RA-Patienten auf intraartikuläre Tropisetroninjektionen. Hrycaj (2004) berichtet über zwei Fälle von RA, in der die acht- bzw. sechswöchige Tropisetronbehandlung eine deutliche Besserung der Beschwerdesymptomatik brachte. In einer neuen doppelblinden Studie untersuchten Samborski et al. (2004) die intraartikuläre Wirkung von Tropisetron im Vergleich zu Kortikosteroiden (Methylprednisolon) bei Gonarthritiden oder aktivierter Arthrose (RA-Patienten $n = 18$, Arthrosepatienten $n = 16$). Das Ansprechen auf Methylprednisolon (50 % global assessment) war in gleichem Maße wie auf Tropisetron (45 % global assessment). Es ist denkbar, dass Tropisetron bei den Patienten mit Begleiterkrankungen wie der arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus eingesetzt werden kann. Ob die Dosissteigerung von Tropisetron bessere Ergebnisse liefert, müssen weitere Studien zeigen (Samborski et al., 2004).

Die Ergebnisse der bisherigen Studien stimmen optimistisch, wobei es noch weiterer doppelblinder placebokontrollierter Studien bedarf. Trotzdem sind einige Autoren davon überzeugt, dass 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten demnächst die Stelle der lokalen Kortikosteroidtherapie übernehmen werden (Stratz und Müller, 2000).

Die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten stellen auch möglicherweise eine neue Therapieoption bei Sklerodermie dar (Stratz und Müller, 2004). Nach einer sechswöchigen täglichen Einnahme von 5 mg Tropisetron besserten sich die Hautsymptomatik (anhand der Rodnan Skin Score), die Beweglichkeit verschiedener Gelenke sowie die Schmerzen (anhand der VAS) bei zwei Sklerodermiepatienten mit sekundärer Fibromyalgie. Jedoch brachte die Tropisetron-Therapie keine Veränderungen bezüglich Raynaud Phänomen und SCL-70 Titer. Als Nebenwirkung entwickelte sich eine Obstipation, die mit Laxantien behandelt wurde. Bei der Anfrage nach drei Monaten zeigte sich der Zustand der Patienten als stabil. Diese Ergebnisse motivieren zu einer doppelblinden placebokontrollierten Studie.

Nach der bisherigen Datenlage weisen die 5-HT₃-Rezeptoren-Antagonisten offensichtlich einen guten analgetischen Effekt auf, der dem eines Lokalanästhetikum entspricht, jedoch länger anhält. Auch eine antiphlogistische Wirkung wird beobachtet, die eine anhaltende Besserung bei entzündlichen Prozessen wie akti-

vierter Arthrose oder Arthritiden erklären könnte (Stratz und Müller, 2003). Die antiphlogistische Wirkung dieser Substanzen wird der Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Neuropeptiden wie Substanz P zugeschrieben. Weitere Mechanismen werden diskutiert. In neueren Untersuchungen wurde gezeigt, dass Monozyten, Chondrozyten, T-Zellen, das Synovialgewebe, jedoch keine dendritischen Zellen unter anderem 5-HT₃-Rezeptoren besitzen (Fiebich et al., 2004). Möglicherweise blockieren die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten direkt die entsprechenden Rezeptoren dieser Zellen und verhindern damit ihre Aktivierung durch Neuropeptide und Zytokine, was zur Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen führt (Stratz und Müller, 2003; Seidel et al., 2004 b).

Zwei Pilot-Studien zeigten auch viel versprechende Ergebnisse beim chronischen Müdigkeitssyndrom (eine mit Tropisetron, andere mit Granisetron), die weiterer Untersuchungen in doppelblinden placebokontrollierten Studien bedarf (Späth et al., 2000; The et al., 2003).

Nach dem Versagen von NK1-Rezeptor-Antagonisten bleibt Capsaicin einer der interessanten Ansätze in der (Substanz P-abhängigen) Therapie von Schmerzsyndromen.

Wie es scheint, werden die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten und nicht die NK1-Rezeptor-Antagonisten eine führende Rolle in der Therapie von Schmerzsyndromen übernehmen. Warum versagen eigentlich direkte Antagonisten (NK1-Rezeptor-Antagonisten) und die indirekten Antagonisten wie 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten sind Erfolg versprechend? Offensichtlich reicht es nicht aus, nur die Wirkung eines Neuromediators wie der Substanz P z. B. durch einen NK1-Rezeptor-Antagonisten zu blockieren, da bei einem chronischen Schmerz auch andere Transmitter in den Pathomechanismus involviert sind. Hingegen hemmen die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten die Freisetzung von zahlreichen, an der neurogenen Entzündung beteiligten Mediatoren. Möglicherweise liegt hier eine hierarchische Ordnung vor, ein Prinzip, das ähnlich wie beim TNF- α zu beobachten ist, der viele untergeordnete Zytokine stimuliert.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von Substanz P auf die neurogene Entzündung bei sowohl systementzündlichen als auch bei degenerativen rheumatischen Erkrankungen als Metaanalyse dargestellt. Nach Durchsicht von rund 600 Publikationen wurden schließlich 387 Veröffentlichungen als Volltext ausgewertet. Nach dieser umfangreichen Recherche findet sich keine aktuelle systematische Analyse zu diesem Thema. Die letzte Zusammenfassung über die Rolle von Substanz P bei rheumatischen Erkrankungen erschien nach unserer Einsicht 1994 von den französischen Autoren Menkès und Renoux. In dieser Metaanalyse wurden primär die Vorgänge am Gelenk und an anderen Endorganen untersucht. Die Interpretation der Ergebnisse nimmt Bezug auf die Möglichkeiten und Grenzen eventueller therapeutischer Interventionen.

Eine Schlüsselrolle im komplexen Pathomechanismus der rheumatischen Erkrankungen spielen pro- und antiinflammatorische Zytokine des Immunsystems. Zugleich hat das Nervensystem einen wesentlichen Einfluss auf autoimmune Vorgänge, so dass auch von Neuropeptiden und Transmittern eine immunmodulatorische Rolle erwartet werden kann. Substanz P ist ein aus elf Aminosäuren bestehendes Undeka-Peptid. Es wird im Spinalganglion synthetisiert und unter physiologischen Bedingungen als Transmitter in das Hinterhorn transportiert. Unter pathologischen Bedingungen wird Substanz P nach antidromem Transport am distalen Neuron mit einer erheblichen proinflammatorischen Wirkung sezerniert.

Umfangreiche Daten fanden sich zu den Krankheitsbildern Rheumatoide Arthritis, Arthrose und Fibromyalgie. Untersuchungen zum Thema Kollagenosen und Vaskulitiden waren sehr begrenzt und beruhten im Wesentlichen auf tierexperimentellen Untersuchungen. In dieser Metaanalyse zeigte sich, dass eine deutliche Überexpression von Substanz P bei vielen rheumatischen Erkrankungen zu finden ist, obwohl auch widersprüchliche Ergebnisse vorlagen. Diese Eigenschaften ließen die Frage aufkommen, ob hieraus eventuell therapeutische Strategien abgeleitet werden können. Während eine selektive Rezeptorblockade für Substanz P (z. B. NK1-Antagonismus) keine Effekte zeigte, war die Depletion des Substanz P-Speichers durch Capsaicin erfolgreicher und fand bereits klinische Anwendung. Auch die Blockade der serotonininduzierten Entzündung bietet einen interessanten therapeutischen Ansatz und wird ebenfalls in klinischen Studien untersucht. Serotonin stimuliert die Freisetzung von Substanz P und anderen Transmittern aus dem Neuron. Durch eine selektive Blockade von Serotoninrezeptoren kann die Transmitterfreisetzung unterbunden und damit die Entstehung von Schmerz und Entzündung verhindert werden. Möglicherweise führt der Erfolg einer zukünftigen Therapie gegen Schmerz- und Entzündung nicht direkt über eine Blockierung von Substanz P, sondern indirekt über den Antagonismus von Serotoninrezeptoren mit anschließender Hemmung einer Reihe der Neuropeptide.

7 Literaturverzeichnis

1. Adler JE, Kessler JA, Black IB. Development and regulation of substance P in sensory neurons in vitro. *Dev Biol.* 1984 Apr; 102(2):417-25.
2. Agro A, Stanisz AM. Are lymphocytes a target for substance P modulation in arthritis? *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Feb; 21(4):252-8.
3. Ahmed M, Bjurholm A, Schultzberg M, Theodorsson E, Kreicbergs A. Increased levels of substance P and calcitonin gene-related peptide in rat adjuvant arthritis. A combined immunohistochemical and radioimmunoassay analysis. *Arthritis Rheum.* 1995 May; 38(5):699-709.
4. Almay BG, Johansson F, Von Knorring L, Le Greves P, Terenius L. Substance P in CSF of patients with chronic pain syndromes. *Pain.* 1988 Apr; 33(1):3-9.
5. Alsip NL, Harris PD. Receptor mediation of microvascular responses to serotonin in striated muscle. *Am J Physiol.* 1991 Nov; 261(5 Pt 2):H1525-33.
6. Alstergren P, Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Lundeberg T, Theodorsson E. Co-variation of neuropeptide Y, calcitonin gene-related peptide, substance P and neurokinin A in joint fluid from patients with temporomandibular joint arthritis. *Arch Oral Biol.* 1995 Feb; 40(2):127-35.
7. Andrews BS, Eisenberg RA, Theofilopoulos AN, Izui S, Wilson CB, McConahey PJ, Murphy ED, Roths JB, Dixon FJ. Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains. *J Exp Med.* 1978 Nov 1;148(5): 1198-215.
8. 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 Jan; 64(1):18-21.
9. Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Lundeberg T, Theodorsson E. Neuropeptides in the arthritic TMJ and symptoms and signs from the stomatognathic system with special consideration to rheumatoid arthritis. *J Orofac Pain* 1995 Summer; 9(3):215-25.
10. Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Lundeberg T, Theodorsson E. Substance P-associated increase of intra-articular temperature and pain threshold in the arthritic TMJ. *J Orofac Pain.* 1998 Spring; 12(2):101-7.
11. Arvidsson U, Cullheim S, Ulfhake B, Luppi PH, Kitahama K, Jouvet M, Hokfelt T. Quantitative and qualitative aspects on the distribution of 5-HT and its coexistence with substance P and TRH in cat ventral medullary neurons. *J Chem Neuroanat.* 1994 Jul; 7(1-2):3-12. Erratum in: *J Chem Neuroanat* 1994 Oct; 7(4):285-7.
12. Ashton IK, Roberts S, Jaffray DC, Polak JM, Eisenstein SM. Neuropeptides in the human intervertebral disc. *J Orthop Res.* 1994 Mar; 12(2):186-92.
13. Bacher S, Schmitz ML. The NF-kappaB pathway as a potential target for autoimmune disease therapy. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(23):2827-37.
14. Barber LA, Vasko MR. Activation of protein kinase C augments peptide release from rat sensory neurons. *J Neurochem* 1996 Jul; 67(1):72-80.
15. Barker PA, Hussain NK, McPherson PS. Retrograde signaling by the neurotrophins follows a well-worn trk. *Trends Neurosci.* 2002 Aug; 25(8):379-81.
16. Barker R. Substance P and neurodegenerative disorders. A speculative review. *Neuropeptides.* 1991 Oct; 20(2):73-8.
17. Batbayar B, Feher E, Nagy G, Zelles T. [Changes of the nerve fibers innervating the minor salivary glands in Sjogren syndrome]. *Orv Hetil.* 2002 Jun 30; 143(26):1585-8.
18. Batbayar B, Nagy G, Kovesi G, Zelles T, Feher E. Morphological basis of sensory neuropathy and neuroimmunomodulation in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol.* 2004 Jul; 49(7):529-38.
19. Bayliss WM. On the origin of the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb and on the nature of these fibres. *J Physiol (Lond)* 1901; 26: 173-209.
20. Bazin P. *Lecons Theoretiques et Cliniques sur les Affections Cutanees de Nature Arthritique et Arthreux.* Paris:Delahaye, 1860.

21. Beaman DN, Graziano GP, Glover RA, Wojtys EM, Chang V. Substance P innervation of lumbar spine facet joints. *Spine*. 1993 Jun 15; 18(8):1044-9.
22. Becquet D, Faudon M, Hery F. The role of serotonin release and autoreceptors in the dorsalis raphe nucleus in the control of serotonin release in the cat caudate nucleus. *Neuroscience*. 1990; 39(3):639-47.
23. Belmonte C, Gallar J, Pozo MA, Rebollo I. Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea. *J Physiol*. 1991 Jun; 437:709-25.
24. Benrath J, Eschenfelder C, Zimmerman M, Gillardon F. Calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide are involved in cutaneous inflammation following ultraviolet irradiation. *Eur J Pharmacol*. 1995 May 26; 293(1):87-96.
25. Berczi I, Chalmers IM, Nagy E, Warrington RJ. The immune effects of neuropeptides. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996 May; 10(2):227-57.
26. Bernstein JE. Capsaicin and substance P. *Clin Dermatol*. 1991 Oct-Dec; 9(4):497-503.
27. Binder W, Scott C, Walker JS. Involvement of substance P in the anti-inflammatory effects of the peripherally selective kappa-opioid asimadoline and the NK1 antagonist GR205171. *Eur J Neurosci* 1999 Jun; 11(6):2065-72.
28. Bjorklund 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(1):51-7.
29. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1995; 103:1-44.
30. Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, Schultzberg M. Substance P- and CGRP-immunoreactive nerves in bone. *Peptides*. 1988 Jan-Feb; 9(1):165-71.
31. Bracci-Laudiero L, Aloe L, Lundeberg T, Theodorsson E, Stenfors C. Altered levels of neuropeptides characterize the brain of lupus prone mice. *Neurosci Lett*. 1999 Nov 5; 275(1):57-60.
32. Bracci-Laudiero L, Aloe L, Stenfors C, Theodorsson E, Lundeberg T. Development of systemic lupus erythematosus in mice is associated with alteration of neuropeptide concentrations in inflamed kidneys and immunoregulatory organs. *Neurosci Lett*. 1998 May 29; 248(2):97-100.
33. Bracci-Laudiero L, Lundeberg T, Stenfors C, Theodorsson E, Tirassa P, Aloe L. Modification of lymphoid and brain nerve growth factor levels in systemic lupus erythematosus mice. *Neurosci Lett*. 1996 Feb 2; 204(1-2):13-6.
34. Bradley LA, Alberts KR, Alarcon GS, Alexander MT, Mountz JM, Weigent DA, Liu HG, Blalock JE, Aaron LA, Alexander RW, San Pedro EC, Martin MY, Morell AC. Abnormal brain regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebrospinal fluid(CSF)levels of substance P (SP) in patients and non-patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis Rheum*. 1996; 39(suppl):S212.
35. Brain SD, Williams TJ, Tipins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985 a; 313: 54-56.
36. Brain SD, Williams TJ. Inflammatory oedema induced by synergism between calcitonin gene-related peptide (CGRP) and mediators of increased vascular permeability. *Br J Pharmacol*. 1985 b; 86: 855-860.
37. Brain SD. Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology*. 1997 Oct;37(2-3):133-52.
38. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Mar; 26(3):717-9.
39. Brunelleschi S, Bordin G, Colangelo D, Viano I. Tachykinin receptors on human monocytes: their involvement in rheumatoid arthritis. *Neuropeptides*. 1998 Jun; 32(3):215-23.
40. Brunelleschi S, Guidotto S, Viano I, Fantozzi R, Pozzi E, Ghio P, Albera C. Tachykinin activation of human alveolar macrophages in tobacco smoke and sarcoidosis: a phenotypical and functional study. *Neuropeptides*. 1996 Oct; 30(5):456-64.
41. Brunelleschi S, Nicali R, Lavagno L, Viano I, Pozzi E, Gagliardi L, Ghio P, Albera C. Tachykinin activation of human monocytes from patients with interstitial lung disease, healthy smokers or healthy volunteers. *Neuropeptides*. 2000 Feb; 34(1):45-50.
42. Buck SH, Burks TF. The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacol Rev*. 1986 Sep; 38(3):179-226.

43. Bunker CB, Foreman JC, Dowd PM. Digital cutaneous vascular responses to histamine and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *J Invest Dermatol.* 1991 Mar; 96(3):314-7.
44. Cailes J, Winter S, du Bois RM, Evans TW. Defective endothelially mediated pulmonary vasodilation in systemic sclerosis. *Chest* 1998 Jul; 114(1):178-84.
45. Calder JS, Holten I, McAllister RM. Evidence for immune system involvement in reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg [Br].* 1998 Apr; 23(2):147-50.
46. Cameron AA, Leah JD, Snow PJ. The coexistence of neuropeptides in feline sensory neurons. *Neuroscience.* 1988 Dec; 27(3):969-79.
47. Campbell EA, Gentry CT, Patel S, Panesar MS, Walpole CS, Urban L. Selective neurokinin-1 receptor antagonists are anti-hyperalgesic in a model of neuropathic pain in the guinea-pig. *Neuroscience.* 1998 Dec; 87(3):527-32.
48. Campenot RB, MacInnis BL. Retrograde transport of neurotrophins: Fact and function. *J Neurobiol.* 2004 Feb; 58(2):217-29.
49. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature.* 1998 Mar 26; 392(6674):390-4.
50. Carleson J, Bileviciute I, Theodorsson E, Appelgren B, Appelgren A, Yousef N, Kopp S, Lundeberg T. Effects of adjuvant on neuropeptide-like immunoreactivity in the temporomandibular joint and trigeminal ganglia. *J Orofac Pain* 1997 Summer; 11(3):195-9.
51. Casaccia-Bonnel P, Kong H, Chao MV. Neurotrophins: the biological paradox of survival factors eliciting apoptosis. *Cell Death Differ.* 1998 May; 5(5):357-64.
52. Chang MM, Leeman SE, Niall HD. Amino-acid sequence of substance P. *Nat New Biol.* 1971; 232: 86-87.
53. Cheshire WP, Snyder CR. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with topical capsaicin. Case report. *Pain.* 1990 Sep; 42(3):307-11.
54. Chowdrey HS, Lightman SL, Harbuz MS, Larsen PJ, Jessop DS. Contents of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin immunoreactivity in the spleen and thymus during a chronic inflammatory stress. *J Neuroimmunol.* 1994 Aug; 53(1):17-21.
55. Cole DF, Bloom SR, Burnstock G, Butler JM, McGregor GP, Saffrey MJ, Unger WG, Zhang SQ. Increase in SP-like immunoreactivity in nerve fibres of rabbit iris and ciliary body one to four months following sympathetic denervation. *Exp Eye Res.* 1983 Aug; 37(2):191-7.
56. 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 Apr 18; 32(16):1827-34.
57. Cornefjord M, Olmarker K, Farley DB, Weinstein JN, Rydevik B. Neuropeptide changes in compressed spinal nerve roots. *Spine.* 1995 Mar 15; 20(6):670-3.
58. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, FitzGerald OM. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol.* 2001 Feb 15; 166(4):2878-86.
59. Courtright LJ, Kuzell WC. Sparing effect of neurological deficit and trauma on the course of adjuvant arthritis in the rat. *Ann Rheum Dis.* 1965 Jul; 24(4):360-8.
60. Covas MJ, Pinto LA, Pereira Da Silva JA, Victorino RM. Effects of the neuropeptide, substance P, on lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis. *J Int Med Res.* 1995 Nov-Dec; 23(6):431-8.
61. Craft RM, Porreca F. Treatment parameters of desensitization to capsaicin. *Life Sci.* 1992; 51(23):1767-75.
62. Crofford LJ, Sano H, Karalis K, Friedman TC, Epps HR, Remmers EF, Mathern P, Chrousos GP, Wilder RL. Corticotropin-releasing hormone in synovial fluids and tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Immunol.* 1993 Aug 1; 151(3):1587-96.
63. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Mar; 31(1):1-13.
64. Datar P, Srivastava S, Coutinho E, Govil G. Substance P: structure, function, and therapeutics. *Curr Top Med Chem.* 2004; 4(1):75-103.

65. De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, Laird JM, Belmonte C, Cervero F, Hunt SP. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature*. 1998 Mar 26; 392(6674):394-7.
66. De Miguel E, Arnalich F, Tato E, Vazquez JJ, Gijon-Banos J, Hernanz A. The effect of gold salts on substance P levels in rheumatoid arthritis. *Neurosci Lett* 1994 Jun 20; 174(2):185-7.
67. De Stefano R, Selvi E, Villanova M, Frati E, Manganelli S, Franceschini E, Biasi G, Marcolongo R. Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *J Rheumatol*. 2000 Dec; 27(12):2906-10.
68. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, Albert D, Renold F. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther*. 1991 May-Jun; 13(3):383-95.
69. Del Rosso A, Bertinotti L, Pietrini U, Messori A, Fanciullacci M, Casale R, Giacomelli R, Generini S, Sicuteri R, Pignone A, Cozzi F, Matucci-Cerinic M. Pupillocynetic activity of substance P in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003 Jun; 30(6):1231-7.
70. Denko CW, Gabriel P. Effects of peptide hormones in urate crystal inflammation. *J Rheumatol*. 1985 Oct; 12(5):971-5.
71. Devillier P, Weill B, Renoux M, Menkes C, Pradelles P. Elevated levels of tachykinin-like immunoreactivity in joint fluids from patients with rheumatic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1986 May 15; 314(20):1323.
72. Di Sebastiano P, Grossi L, Di Mola FF, Angelucci D, Friess H, Marzio L, Innocenti P, Buchler MW. SR140333, a substance P receptor antagonist, influences morphological and motor changes in rat experimental colitis. *Dig Dis Sci*. 1999 Feb; 44(2):439-44.
73. Dionne RA, Max MB, Gordon SM, Parada S, Sang C, Gracely RH, Sethna NF, MacLean DB. The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Nov; 64(5):562-8.
74. Doak GJ, Sawynok J. Formalin-induced nociceptive behavior and edema: involvement of multiple peripheral 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuroscience*. 1997 Oct; 80(3):939-49.
75. Donaldson LF, Haskell CA, Hanley MR. Messenger RNA localization and further characterisation of the putative tachykinin receptor NK4 (NK3B). *Receptors Channels*. 2001; 7(4):259-72.
76. Drummond PD, Finch PM, Gibbins I. Innervation of hyperalgesic skin in patients with complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 1996 Sep; 12(3):222-31.
77. Dubner R. Topical capsaicin therapy for neuropathic pain. *Pain*. 1991 Dec; 47(3):247-8.
78. Eide PK, Hole K. Interactions between serotonin and substance P in the spinal regulation of nociception. *Brain Res*. 1991 Jun 7; 550(2):225-30.
79. Eisenstein SM, Ashton IK, Roberts S, Darby AJ, Kanse P, Menage J, Evans H. Innervation of the spondylolysis "ligament". *Spine* 1994 Apr 15; 19(8):912-6.
80. Ekstrom J, Ekman R, Hakanson R, Sjogren S, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide in rat salivary glands: neuronal localization, depletion upon nerve stimulation, and effects on salivation in relation to substance P. *Neuroscience*. 1988 Sep; 26(3):933-49.
81. Endresen GK. Evidence for activation of platelets in the synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1989; 9(1):19-24.
82. Enestrom S, Bengtsson A, Frodin T. Dermal IgG deposits and increase of mast cells in patients with fibromyalgia - relevant findings or epiphenomena? *Scand J Rheumatol*. 1997; 26(4):308-13.
83. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Fredrikson S, Terenius L, Henriksson KG. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated substance P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain* 1998 Nov; 78(2):153-5.
84. Farber L, Stratz TH, Bruckle W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J, Kotter I, Zoller B, Peter HH, Neeck G, Welzel D, Muller W; German Fibromyalgia Study Group. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT3-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2001; 21(1):1-13.
85. Fassbender HG, Schilling F. [Morphology of psoriatic arthritis and its "pseudogouty" course (proceedings)]. *Z Rheumatol*.

- 1976; 35 Suppl 4:suppl 221-8.
86. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jun; 26(4):333-7.
 87. Feher E, Zelles T, Nagy G. Immunocytochemical localisation of neuropeptide-containing nerve fibres in human labial glands. *Arch Oral Biol*. 1999 May; 44 Suppl 1:S33-7.
 88. Feistritz C, Clausen J, Sturn DH, Djanani A, Gunsilius E, Wiedermann CJ, Kahler CM. Natural killer cell functions mediated by the neuropeptide substance P. *Regul Pept*. 2003 Nov 15; 116(1-3):119-26.
 89. Fiebich BL, Akundi RS, Seidel M, Geyer V, Haus U, Muller W, Stratz T, Candelario-Jalil E. Expression of 5-HT3A receptors in cells of the immune system. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004; (119):9-11.
 90. File SE. Anxiolytic action of a neurokinin1 receptor antagonist in the social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997 Nov; 58(3):747-52.
 91. Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum*. 1996 Nov; 39(11):1781-90.
 92. Fontanet A, Menkes CJ. [Hemiplegia and contralateral multiple joint disease caused by chondrocalcinosis] *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1989 Nov; 56(11):789-90.
 93. Foreman JC. Peptides and neurogenic inflammation. *Br Med Bull*. 1987 Apr; 43(2):386-400.
 94. Fortier LA, Nixon AJ. Distributional changes in substance P nociceptive fiber patterns in naturally osteoarthritic articulations. *J Rheumatol*. 1997 Mar; 24(3):524-30.
 95. Fortune DG, MAIn CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* 1997; 137:755-60.
 96. Freedman RR, Girgis R, Mayes MD. Abnormal responses to endothelial agonists in Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Rheumatol*. 2001 Jan; 28(1):119-21.
 97. Furst S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull*. 1999 Jan 15; 48(2):129-41.
 98. Ganea D, Delgado M. The neuropeptides VIP/PACAP and T cells: inhibitors or activators? *Curr Pharm Des*. 2003; 9(12):997-1004.
 99. Ganea D, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide (VIP) and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) as modulators of both innate and adaptive immunity. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13(3):229-37.
 100. Gardner CJ, Armour DR, Beattie DT, Gale JD, Hawcock AB, Kilpatrick GJ, Twissell DJ, Ward P. GR205171: a novel antagonist with high affinity for the tachykinin NK1 receptor, and potent broad-spectrum anti-emetic activity. *Regul Pept*. 1996 Aug 27; 65(1):45-53.
 101. Garrett NE, Kidd BL, Cruwys SC, Tomlinson DR. Changes in preprotachykinin mRNA expression and substance P levels in dorsal root ganglia of monoarthritic rats: comparison with changes in synovial substance P levels. *Brain Res*. 1995 Mar 27; 675(1-2):203-7.
 102. Gaudillere A, Bernard C, Abello J, Schmitt D, Claudy A, Misery L. Human normal dermal fibroblasts express somatostatin receptors. *Exp Dermatol*. 1999 Aug; 8(4):267-73.
 103. Gaudillere A, Misery L, Bernard C, Souchier C, Claudy A, Schmitt D. Presence of somatostatin in normal human epidermis. *Br J Dermatol*. 1997 Sep; 137(3):376-80.
 104. Gerard NP, Bao L, Xiao-Ping H, Gerard C. Molecular aspects of the tachykinin receptors. *Regul Pept*. 1993 Jan 22; 43(1-2):21-35.
 105. Gibbins IL, Furness JB, Costa M, MacIntyre I, Hillyard CJ, Girgis S. Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea pigs. *Neurosci Lett*. 1985 Jun 12; 57(2):125-30.
 106. Gibbins IL, Wattchow D, Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive axons in human skin. *Brain Res*. 1987 Jun 23; 414(1):143-8.
 107. 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 Dec; 4(12):3101-11.

108. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1999 Jul; 26(7):1564-9.
109. Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000 Jul; 9(7):1511-22.
110. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 May; 8(2):379-94.
111. Glick EN. Asymmetrical rheumatoid arthritis after poliomyelitis. *Br Med J*. 1967 Jul 1; 3(556):26-8.
112. Glynn JJ, Clayton ML. Sparing effect of hemiplegia on tophaceous gout. *Ann Rheum Dis*. 1976 Dec; 35(6):534-5.
113. Goedert M, Stoeckel K, and Otten U. Biological importance of the retrograde axonal transport of nerve growth factor in sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981 September; 78 (9): 5895-5898
114. Gold BG, Storm-Dickerson T, Austin DR. Regulation of the transcription factor c-JUN by nerve growth factor in adult sensory neurons. *Neurosci Lett* 1993; 154:129-33.
115. Goldstein DJ, Wang O, Todd LE, Gitter BD, DeBroda DJ, Iyengar S. Study of the analgesic effect of lanepitant in patients with osteoarthritis pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Apr; 67(4):419-26.
116. Green BG. Temporal characteristics of capsaicin sensitization and desensitization on the tongue. *Physiol Behav*. 1991 Mar; 49(3):501-5.
117. Gronblad M, Kontinen YT, Korkala O, Liesi P, Hukkanen M, Polak JM. Neuropeptides in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1988 Dec; 15(12):1807-10.
118. Gronblad M, Korkala O, Kontinen YT, Nederstrom A, Hukkanen M, Tolvanen E, Polak JM. Silver impregnation and immunohistochemical study of nerves in lumbar facet joint plical tissue. *Spine*. 1991 Jan; 16(1):34-8.
119. Guard S, Watson S P. Tachykinin receptor typs: classification and membrane signalling mechanism. *Neurochem Int*. 1991; 18:149-165.
120. Hafstrom I, Gyllenhammar H, Palmblad J, Ringertz B. Substance P activates and modulates neutrophil oxidative metabolism and aggregation. *J Rheumatol*. 1989 Aug; 16(8):1033-7.
121. Hall JM. Bradykinin receptors. *Gen Pharmacol*. 1997 Jan; 28(1):1-6.
122. Hamid Q, Belvisi MG, Stretton D, Rohde J, Harmar AJ, Barnes PJ. Localization of beta pre-protachykinin mRNA in nodose ganglion. *Neuropeptides*. 1991 Nov; 20(3):145-50.
123. Harbuz MS, Perveen-Gill Z, Lallies MD, Jessop DS, Lightman SL, Chowdrey HS. The role of endogenous serotonin in adjuvant-induced arthritis in the rat. *Br J Rheumatol*. 1996 Feb; 35(2):112-6.
124. Harrison S, Geppetti P. Substance p. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001 Jun; 33(6):555-76.
125. Hartung HP, Toyka KV. Activation of macrophages by substance P: induction of oxidative burst and thromboxane release. *Eur J Pharmacol*. 1983 May 6; 89(3-4):301-5.
126. Haus U, Varga B, Stratz T, Spath M, Muller W. Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000; 113:55-8.
127. Haustein UF, Weber B, Seikowski K. [Substance P and vasoactive intestinal peptide in patients with progressive scleroderma. Determination of plasma level before and after autogenic training]. *Hautarzt*. 1995 Feb; 46(2):102-6.
128. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996 Jun; 66(6):2621-4.
129. Heppelmann B, Pawlak M. Inhibitory effect of somatostatin on the mechanosensitivity of articular afferents in normal and inflamed knee joints of the rat. *Pain*. 1997 Dec; 73(3):377-82.
130. Herbert MK, Holzer P. [Why are substance P(NK1)-receptor antagonists ineffective in pain treatment?] *Anaesthesist*. 2002 Apr; 51(4):308-19.
131. Hernanz A, De Miguel E, Romera N, Perez-Ayala C, Gijon J, Arnalich F. Calcitonin gene-related peptide II, substance P and vasoactive intestinal peptide in plasma and synovial fluid from patients with inflammatory joint disease. *Br J Rheumatol*. 1993 Jan; 32(1):31-5.
132. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev*. 1991 Jun; 43(2):143-201.

133. 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.
134. Hong SK, Han JS, Min SS, Hwang JM, Kim YI, Na HS, Yoon YW, Han HC. Local neurokinin-1 receptor in the knee joint contributes to the induction, but not maintenance, of arthritic pain in the rat. *Neurosci Lett.* 2002 Mar 29; 322(1):21-4.
135. Horigome K, Pryor JC, Bullock ED, Johnson EM Jr. Mediator release from mast cells by nerve growth factor. Neurotrophin specificity and receptor mediation. *J Biol Chem.* 1993 Jul 15; 268(20):14881-7.
136. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev.* 1994 Jun; 46(2):157-203.
137. Hrycaj P, Stratz T, Muller W. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1993 Nov; 20(11):1986-8.
138. Hrycaj P. Serotonin type 3 receptor antagonist tropisetron in the treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions – preliminary clinical experience. *Scand J Rheumatol.* 2004; Suppl.119; 33:55-58.
139. Hunt SP, Rossi J. Peptide- and non-peptide-containing unmyelinated primary afferents: the parallel processing of nociceptive information. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1985 Feb 19; 308(1136):283-9.
140. Huston JP, Hasenohrl RU. The role of neuropeptides in learning: focus on the neurokinin substance P. *Behav Brain Res.* 1995 Jan 23; 66(1-2):117-27.
141. Ichikawa H, Wakisaka S, Matsuo S, Akai M. Peptidergic innervation of the temporomandibular disk in the rat. *Experientia.* 1989 Mar 15; 45(3):303-4.
142. Imasato H, Nagata K, Hashimoto S, Komori H, Inoue A. Objective evaluation of pain in various spinal diseases: neuropeptide immunoreactivity in the cerebrospinal fluid. *Spinal Cord.* 1997 Nov; 35(11):757-62.
143. Inoue H, Shimoyama Y, Hirabayashi K, Kajigaya H, Yamamoto S, Oda H, Koshihara Y. Production of neuropeptide substance P by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Neurosci Lett.* 2001 May 11; 303(3):149-52.
144. Iwasaki A, Inoue K, Hukuda S. Distribution of neuropeptide-containing nerve fibers in the synovium and adjacent bone of the rat knee joint. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 Mar-Apr; 13(2):173-8.
145. Jacqueline F. [A case of evolutive polyarthritis with localisation controlateral to a hemiplegia.] *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1953 Apr; 20(4):323-4.
146. Jancso 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 Aug 30; 59(2):209-14.
147. Jancso N, Jancso-Gabor A, Scolcsanyi. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 1967; 31:138-51.
148. Jessop DS, Harbuz MS, Lightman SL. CRH in chronic inflammatory stress. *Peptides.* 2001 May; 22(5):803-7.
149. Jessop DS, Renshaw D, Larsen PJ, Chowdrey HS, Harbuz MS. Substance P is involved in terminating the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to acute stress through centrally located neurokinin-1 receptors. *Stress.* 2000 May; 3(3):209-20.
150. Jeurissen F, Kavelaars A, Korstjens M, Broeke D, Franklin RA, Gelfand EW, Heijnen CJ. Monocytes express a non-neurokinin substance P receptor that is functionally coupled to MAP- kinase. *J Immunol.* 1994 Mar 15; 152(6):2987-94.
151. Ju G, Liu SJ, Zhang X. Peptidergic innervation of the pars distalis of the adenohypophysis. *Neuroendocrinology.* 1991; 53 Suppl 1:41-4.
152. Kahaleh MB, LeRoy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity.* 1999; 31(3):195-214.
153. Karalis K, Mastorakos G, Chrousos GP, Tolis G. Somatostatin analogues suppress the inflammatory reaction in vivo. *J Clin Invest.* 1994 May; 93(5):2000-6.
154. Karalis K, Muglia LJ, Bae D, Hilderbrand H, Majzoub JA. CRH and the immune system. *J Neuroimmunol.* 1997 Feb; 72(2):131-6.
155. Kawakami M, Tamaki T. Morphologic and quantitative changes in neurotransmitters in the lumbar spinal cord after acute or

- chronic mechanical compression of the cauda equina. *Spine*. 1992 Mar; 17(3 Suppl):S13-7.
156. Kawakami M, Weinstein JN, Spratt KF, Chatani K, Traub RJ, Meller ST, Gebhart GF. Experimental lumbar radiculopathy. Immunohistochemical and quantitative demonstrations of pain induced by lumbar nerve root irritation of the rat. *Spine*. 1994 Aug 15; 19(16):1780-94.
 157. Keitel W, Frerick H, Kuhn U, Schmidt U, Kuhlmann M, Bredehorst A. Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain. *Arzneimittelforschung*. 2001 Nov; 51(11):896-903.
 158. Kessler JA, Bell WO, Black IB. Interactions between the sympathetic and sensory innervation of the iris. *J Neurosci*. 1983 Jun; 3(6):1301-7.
 159. Khawaja AM, Rogers DF. Tachykinins: receptor to effector. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996 Jul; 28(7):721-38.
 160. Kiyama H, Morita Y, Noguchi K, Wang Y, Nakanishi S, Shiotani Y, Tohyama M. Demonstration of rat preprotachykinin A mRNA in the rat trigeminal ganglion by in situ hybridization histochemistry. *J Chem Neuroanat*. 1988 May-Jun; 1(3):125-32.
 161. Kobayashi S, Yoshizawa H, Yamada S. Pathology of lumbar nerve root compression. Part 2: morphological and immunohistochemical changes of dorsal root ganglion. *J Orthop Res*. 2004 Jan; 22(1):180-8.
 162. 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 Feb 12; 509(1):145-9.
 163. Konttinen YT, Hukkanen M, Kempainen P, Segerberg M, Sorsa T, Malmstrom M, Rose S, Itescu S, Polak JM. Peptide-containing nerves in labial salivary glands in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992 Jul; 35(7):815-20.
 164. Konttinen YT, Tornwall J, Kempainen P, Uusitalo H, Sorsa T, Hukkanen M, Polak JM. Neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in labial salivary glands in healthy controls and in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1996 Aug; 55(8):513-9.
 165. Kopp S. Neuroendocrine, immune, and local responses related to temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2001 Winter; 15(1):9-28.
 166. Kotani H, Hoshimaru M, Nawa H, Nakanishi S. Structure and gene organization of bovine neuromedin K precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Sep; 83(18):7074-8.
 167. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snively D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Rupniak NM. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998 Sep 11; 281(5383):1640-5.
 168. Krause JE, DiMaggio DA, McCarron KE. Alterations in neurokinin 1 receptor gene expression in models of pain and inflammation. *Can J Physiol Pharmacol*. 1995 Jul; 73(7):854-9.
 169. Krukoff TL. Segmental distribution of corticotropin-releasing factor-like and vasoactive intestinal peptide-like immunoreactivities in presumptive sympathetic preganglionic neurons of the cat. *Brain Res*. 1986 Sep 10; 382(1):153-7.
 170. Laburthe M, Couvineau A, Marie JC. VPAC receptors for VIP and PACAP. *Receptors Channels*. 2002; 8(3-4):137-53.
 171. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, Claudepierre P. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Apr; 60(4):316-21.
 172. Lam FF, Wong HH, Ng ES. Time course and substance P effects on the vascular and morphological changes in adjuvant-induced monoarthritic rats. *Int Immunopharmacol*. 2004 Feb; 4(2):299-310.
 173. Lam FY, Ferrell WR. Capsaicin suppresses substance P-induced joint inflammation in the rat. *Neurosci Lett*. 1989 a Oct 23; 105(1-2):155-8.
 174. Lam FY, Ferrell WR. Inhibition of carrageenan induced inflammation in the rat knee joint by substance P antagonist. *Ann Rheum Dis*. 1989 b Nov; 48(11):928-32.
 175. Lam FY, Ferrell WR. Mediators of substance P-induced inflammation in the rat knee joint. *Agents Actions*. 1990 Nov; 31(3-4):298-307.
 176. Lam FY, Ferrell WR. Specific neurokinin receptors mediate plasma extravasation in the rat knee joint. *Br J Pharmacol*. 1991 May; 103(1):1263-7.
 177. Lambert N, Lescoulié PL, Yassine-Diab B, Enault G, Mazieres B, De Preval C, Cantagrel A. Substance P enhances

- cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression on cultured rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Clin Exp Immunol.* 1998 Aug; 113(2):269-75.
178. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol.* 1990 May; 17(5):695-7.
 179. Larson AA, Igwe OJ, Seybold VS. Effects of lysergic acid diethylamide (LSD) and adjuvant-induced inflammation on desensitization to and metabolism of substance P in the mouse spinal cord. *Pain.* 1989 Jun; 37(3):365-73.
 180. Larsson J, Ekblom A, Henriksson K, Lundeberg T, Theodorsson E. Concentration of substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in synovial fluid from knee joints in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1991; 20(5):326-35.
 181. Larsson J, Ekblom A, Henriksson K, Lundeberg T, Theodorsson E. Immunoreactive tachykinins, calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y in human synovial fluid from inflamed knee joints. *Neurosci Lett.* 1989 May 22; 100(1-3):326-30.
 182. Laudiero LB, Aloe L, Levi-Montalcini R, Buttinelli C, Schilter D, Gillessen S, Otten U. Multiple sclerosis patients express increased levels of beta-nerve growth factor in cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett.* 1992 Nov 23; 147(1):9-12.
 183. 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 Mar 18; 330(1):194-6.
 184. Lembeck F, Donnerer J, Coppaert FC. Increase of substance P in primary afferent nerves during chronic pain. *Neuropeptides.* 1981; 1:175-180.
 185. Lembeck F. [Central transmission of afferent impulses. III. Incidence and significance of the substance P in the dorsal roots of the spinal cord.] *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1953; 219(3):197-213.
 186. Levi-Montalcini R, Angeletti PU. Nerve growth factor. *Physiol Rev.* 1968 Jul; 48(3):534-69.
 187. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool.* 1951 Mar; 116(2):321-61.
 188. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science.* 1987 Sep 4; 237(4819):1154-62.
 189. Levine JD, Clark R, Devor M, Helms C, Moskowitz MA, Basbaum AI. Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis. *Science.* 1984 Nov 2; 226(4674):547-9.
 190. Levine JD, Dardick SJ, Basbaum AI, Scipio E. Reflex neurogenic inflammation. I. Contribution of the peripheral nervous system to spatially remote inflammatory responses that follow injury. *J Neurosci.* 1985 May; 5(5):1380-6.
 191. 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 Dec; 6(12):3423-9.
 192. Levine JD, Goetzl EJ, Basbaum AI. Contribution of the nervous system to the pathophysiology of rheumatoid arthritis and other polyarthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 1987 Aug; 13(2):369-83.
 193. Lewin GR, Ritter AM, Mendell LM. Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J Neurosci.* 1993 May; 13(5):2136-48.
 194. Lewin GR, Rueff A, Mendell LM. Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. *Eur J Neurosci.* 1994 Dec 1; 6(12):1903-12.
 195. Lewis T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. *Clin Sci.* 1936; 2:373-423.
 196. Lewis T. *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses.* Shaw and Sons, London, 1927.
 197. Lin Q, Wu J, Willis WD. Dorsal root reflexes and cutaneous neurogenic inflammation after intradermal injection of capsaicin in rats. *J Neurophysiol.* 1999 Nov; 82(5):2602-11.
 198. Lindh C, Liu Z, Lyrenas S, Ordeberg G, Nyberg F. Elevated cerebrospinal fluid substance P-like immunoreactivity in patients with painful osteoarthritis, but not in patients with rhizopathic pain from a herniated lumbar disc. *Scand J Rheumatol.* 1997; 26(6):468-72.
 199. Lindsay RM, Harmor AJ. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature.* 1989 Jan 26; 337(6205):362-4.

200. Lindsay RM, Lockett C, Sternberg J, Winter J. Neuropeptide expression in cultures of adult sensory neurons: modulation of substance P and calcitonin gene-related peptide levels by nerve growth factor. *Neuroscience*. 1989; 33(1):53-65.
201. Lindsay RM, Shooter EM, Radeke MJ, Misko TP, Dechant G, Thoenen H, Lindholm D. Nerve Growth Factor Regulates Expression of the Nerve Growth Factor Receptor Gene in Adult Sensory Neurons. *Eur J Neurosci*. 1990; 2(5):389-396.
202. Littlejohn GO, Weinstein C, Helme RD. Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1987 Oct; 14(5):1022-5.
203. Littman BH, Newton FA, Russel IJ. Substance P antagonism in fibromyalgia: a trial with CJ-11974. In: Abstracts from the 9th World Congress on Pain. Seattle, WA: IASP Press, 1999; p.67.
204. Liu-Chen LY, Liszczak TM, King JC, Moskowitz MA. Immunoelectron microscopic study of substance P-containing fibers in feline cerebral arteries. *Brain Res*. 1986 Mar 26; 369(1-2):12-20.
205. Lotz M, Carson DA, Vaughan JH. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science*. 1987 Feb 20; 235(4791):893-5.
206. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science*. 1988 Sep 2; 241(4870):1218-21.
207. Low A, Westerman RA. Neurogenic vasodilation in the rat hairy skin measured using a laser Doppler flowmeter. *Life Sci*. 1989; 45(1):49-57.
208. 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 polyneuropathy. *Pain*. 1995 Aug; 62(2):163-8.
209. Lunam CA, Gentle MJ. Substance P immunoreactive nerve fibres in the domestic chick ankle joint before and after acute urate arthritis. *Neurosci Lett*. 2004 Jan 9; 354(2):87-90.
210. Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T, Martling CR, Tatemoto K, Mutt V, Polak J, Bloom S, Goldstein M. Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand*. 1982 Dec; 116(4):477-80.
211. Luu TN, Chester AH, O'Neil GS, Tadjkarimi S, Yacoub MH. Effects of vasoactive neuropeptides on human saphenous vein. *Br Heart J*. 1992 Jun; 67(6):474-7.
212. 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 Aug; 26(2):709-23.
213. Mamidipudi V, Wooten MW. Dual role for p75(NTR) signaling in survival and cell death: can intracellular mediators provide an explanation? *J Neurosci Res*. 2002 May 15; 68(4):373-84.
214. Mandahl A, Bill A. Ocular responses to antidromic trigeminal stimulation, intracameral prostaglandin E1 and E2, capsaicin and substance P. *Acta Physiol Scand*. 1981 Jul; 112(3):331-8.
215. Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K(+)-evoked release of [(3)H]glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain*. 2001 Aug; 93(2):191-6.
216. Mapp PI, Kidd BL, Gibson SJ, Terry JM, Revell PA, Ibrahim NB, Blake DR, Polak JM. Substance P-, calcitonin gene-related peptide- and C-flanking peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibres are present in normal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis. *Neuroscience*. 1990; 37(1):143-53.
217. Mapp PI, Terenghi G, Walsh DA, Chen ST, Cruwys SC, Garrett N, Kidd BL, Polak JM, Blake DR. Monoarthritis in the rat knee induces bilateral and time-dependent changes in substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the spinal cord. *Neuroscience*. 1993 Dec; 57(4):1091-6.
218. Mapp PI, Walsh DA, Kidd BL, Cruwys SC, Polak JM, Blake DR. Localization of the enzyme neutral endopeptidase to the human synovium. *J Rheumatol*. 1992 Dec; 19(12):1838-44.
219. Mapp PI. Innervation of the synovium. *Ann Rheum Dis*. 1995 May; 54(5):398-403.
220. Marabini S, Matucci-Cerinic M, Geppetti P, Del Bianco E, Marchesoni A, Tosi S, Cagnoni M, Partsch G. Substance P and somatostatin levels in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and psoriatic arthritis synovial fluid. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 632:435-6.
221. Marie I, Beny JL. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis: tight-skin mice 1. *J Invest Dermatol*. 2002 Dec; 119(6):1379-87.

222. 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(3):482-90.
223. Marshall KW, Chiu B, Inman RD. Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. *Arthritis Rheum.* 1990 Jan; 33(1):87-90.
224. Marx JL. Brain peptides: is substance P a transmitter of pain signals? *Science.* 1979 Aug 31; 205(4409):886-9.
225. Mathias BJ, Dillingham TR, Zeigler DN, Chang AS, Belandres PV. Topical capsaicin for chronic neck pain. A pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995 Jan-Feb; 74(1):39-44.
226. Matucci-Cerinic M, Lombardi A, Leoncini G, Pignone A, Sacerdoti L, Spillantini MG, Partsch G. Neutral endopeptidase (3.4.24.11) in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. A marker of disease activity or a regulator of pain and inflammation? *Rheumatol Int.* 1993; 13(1):1-4.
227. Matucci-Cerinic M, Partsch G, Marabini S, Cagnoni M. High levels of substance P in rheumatoid arthritis synovial fluid. Lack of substance P production by synoviocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol.* 1991 Jul-Aug; 9(4):440-1.
228. Matucci-Cerinic M, Pietrini U, Marabini S. Local venomotor response to intravenous infusion of substance P and glyceryl trinitrate in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 1990 Nov-Dec; 8(6):561-5.
229. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol.* 1992 Apr; 19(4):604-7.
230. McClean G. The analgesic efficacy of topical capsaicin is enhanced by glyceryl trinitrate in painful osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain.* 2000; 4(4):355-60
231. McGillis JP, Mitsuhashi M, Payan DG. Immunomodulation by tachykinin neuropeptides. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 594:85-94.
232. 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 Mar; 99(3):699-708.
233. Mendell LM, Wall PD. Response of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature.* 1965; 206:97-99
234. Menkes CJ, Renoux M, Laoussadi S, Mauborgne A, Bruxelles J, Cesselin F. Substance P levels in the synovium and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1993 Apr; 20(4):714-7.
235. Menkes CJ, Renoux M. [Substance P and rheumatic diseases]. *Rev Prat.* 1994 Jun 15; 44(12):1569-71.
236. Merighi A, Carmignoto G, Gobbo S, Lossi L, Salio C, Vergnano AM, Zonta M. Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways. *Prog Brain Res.* 2004; 146:291-321.
237. 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 Jul; 73(7):1020-4.
238. Messlinger K. [What is nociceptor]. *Schmerz.* 1997 Oct 24; 11(5):353-66.
239. Miller FD, Kaplan DR. On Trk for retrograde signaling. *Neuron.* 2001 Dec 6; 32(5):767-70.
240. Miller LE, Justen HP, Scholmerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J.* 2000 Oct; 14(13):2097-107. Erratum in: *FASEB J.* 2001 Nov; 15(13):2554.
241. Minami M, Kuraishi Y, Kawamura M, Yamaguchi T, Masu Y, Nakanishi S, Satoh M. Enhancement of preprotachykinin A gene expression by adjuvant-induced inflammation in the rat spinal cord: possible involvement of substance P-containing spinal neurons in nociception. *Neurosci Lett.* 1989 Mar 13; 98(1):105-10.
242. Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism ("fibrositis syndrome"). *Pain.* 1978 Jun; 5(1):65-71.
243. Moller K, Zhang YZ, Hakanson R, Luts A, Sjolund B, Uddman R, Sundler F. Pituitary adenylate cyclase activating peptide is a sensory neuropeptide: immunocytochemical and immunochemical evidence. *Neuroscience.* 1993 Dec; 57(3):725-32.
244. Mossner R, Lesch KP. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions. *Brain Behav Immun.* 1998 Dec; 12(4):249-71.

245. Mulherin D, Bresnihan B, FitzGerald O. Digital denervation associated with absence of nail and distal interphalangeal joint involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Jun; 22(6):1211-2.
246. Muller W. [The concept of soft tissue rheumatism]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1976; 82 Pt 1:593-8.
247. Murphy RM, Zemlan FP. Differential effects of substance P on serotonin-modulated spinal nociceptive reflexes. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987; 93(1):118-21.
248. 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 Feb; 3(2):399-406.
249. Nakagawa N, Sano H, Iwamoto I. Substance P induces the expression of intercellular adhesion molecule-1 on vascular endothelial cells and enhances neutrophil ransendothelial migration. *Peptides*. 1995; 16(4):721-5.
250. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1991; 14:123-36.
251. Naranjo JR, Arnedo A, Molinero MT, Del Rio J. Involvement of spinal monoaminergic pathways in antinociception produced by substance P and neurotensin in rodents. *Neuropharmacology*. 1989 Mar; 28(3):291-8.
252. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, Kindler H, Grote TH, Pendergrass K, Grunberg SM, Carides AD, Gertz BJ. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21; 340(3):190-5.
253. Noguchi K, Morita Y, Kiyama H, Ono K, Tohyama M. A noxious stimulus induces the preprotachykinin-A gene expression in the rat dorsal root ganglion: a quantitative study using in situ hybridization histochemistry. *Brain Res*. 1988 Aug; 464(1):31-5.
254. Nordstrom D, Santavirta S, Seitsalo S, Hukkanen M, Polak JM, Nordsletten L, Kontinen YT. Symptomatic lumbar spondylolysis. *Neuroimmunologic studies. Spine*. 1994 Dec 15; 19(24):2752-8.
255. Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Role of tachykinins in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Peptides*. 1998; 19(5):949-68.
256. O'Byrne EM, Blancuzzi V, Wilson DE, Wong M, Jeng AY. Elevated substance P and accelerated cartilage degradation in rabbit knees injected with interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum*. 1990 Jul; 33(7):1023-8.
257. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Bennett MW, Goode T, Burke L, Bredin CP, Shanahan F. Upregulation of neurokinin-1 receptor expression in the lungs of patients with sarcoidosis. *J Clin Immunol*. 2003 Sep; 23(5):425-35.
258. 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 Dec 16; 359(1-2):152-7.
259. Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, Yamagata M, Sameda H, Moriya H. Substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory DRG neurons innervating the lumbar intervertebral discs in rats. *Ann Anat*. 2002 May; 184(3):235-40.
260. Otten U, Goedert M, Mayer N, Lembeck F. Requirement of nerve growth factor for development of substance P-containing sensory neurones. *Nature*. 1980 Sep 11; 287(5778):158-9.
261. Palmgren T, Gronblad M, Virri J, Seitsalo S, Ruuskanen M, Karaharju E. Immunohistochemical demonstration of sensory and autonomic nerve terminals in herniated lumbar disc tissue. *Spine*. 1996 Jun 1; 21(11):1301-6.
262. Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT3 serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2000; 19(1):6-8.
263. Park TJ, Comer C, Carol A, Lu Y, Hong HS, Rice FL. Somatosensory organization and behavior in naked mole-rats: II. Peripheral structures, innervation, and selective lack of neuropeptides associated with thermoregulation and pain. *J Comp Neurol*. 2003 Oct 6; 465(1):104-20.
264. Partridge REH, Duthie JJR. Controlled trial of the effect of complete immobilization of the joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1963; 22:91-9.
265. Partsch G, Matucci-Cerinic M, Marabini S, Jantsch S, Pignone A, Cagnoni M. Collagenase synthesis of rheumatoid arthritis synoviocytes: dose-dependent stimulation by substance P and capsaicin. *Scand J Rheumatol*. 1991; 20(2):98-103.
266. Partsch G, Matucci-Cerinic M. Effect of substance P and somatostatin on migration of polymorphonuclear (PMN) cells in vitro. *Inflammation*. 1992 Oct; 16(5):539-47.

267. Patrick M, Doherty M, Dieppe P. Unilateral exacerbation of rheumatoid arthritis by hemiparesis. *Br J Rheumatol.* 1984 May; 23(2):107-9.
268. Payan DG, Brewster DR, Goetzl EJ. Specific stimulation of human T lymphocytes by substance P. *J Immunol.* 1983 Oct; 131(4):1613-5.
269. Payan DG, Brewster DR, Goetzl EJ. Stereospecific receptors for substance P on cultured human IM-9 lymphoblasts. *J Immunol.* 1984 Dec; 133(6):3260-5.
270. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J, Nauntofte B. Innervation pattern and Ca²⁺ signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med.* 2000 Mar; 29(3):97-109.
271. 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 Mar-Apr; 12(2):333-7.
272. Pedersen-Bjergaard U, Nielsen LB, Jensen K, Edvinsson L, Jansen I, Olesen J. Algesia and local responses induced by neurokinin A and substance P in human skin and temporal muscle. *Peptides.* 1989 Nov-Dec; 10(6):1147-52
273. Pernow B. Substance P. *Pharmacol Rev.* 1983 Jun; 35(2):85-141.
274. Pittock SJ. Unilateral osteoarthritis--"the working hand". *N Engl J Med.* 2002 Mar 7; 346(10):e3.
275. Pongratz D, Spath M. [Fibromyalgia]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2001 Apr; 69(4):189-93.
276. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, Fagiolo U, Rizzi E, Rossini P, Todesco S. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 May-Jun; 16(3):277-81.
277. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part I: ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides.* 1997 Dec; 31(6):537-63.
278. 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 Oct; 7(4):317-28.
279. Raivich G, Hellweg R, Kreutzberg GW. NGF receptor-mediated reduction in axonal NGF uptake and retrograde transport following sciatic nerve injury and during regeneration. *Neuron.* 1991; 7:151-164
280. 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 Jul; 106(3):650-5.
281. Rang HP, Bevan S, Dray A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. *Br Med Bull.* 1991 Jul; 47(3):534-48.
282. Redei E. Immuno-reactive and bioactive corticotropin-releasing factor in rat thymus. *Neuroendocrinology.* 1992 Jan; 55(1):115-8.
283. Regoli D, Boudon A, Fauchere J. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev.* 1994; 46(4): 551-599.
284. Reichlin S. Somatostatin (second of two parts). *N Engl J Med.* 1983 Dec 22; 309(25):1556-63.
285. Reichlin S. Somatostatin and its receptor. Introduction. *Ciba Found Symp.* 1995; 190:1-6.
286. Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med.* 1983 Dec 15; 309(24):1495-501.
287. Reinhardt RR, Laub JB, Fricke JR, Polis AB, Gertz BJ. Comparison of neurokinin-1 antagonist, L-745,030, to placebo, acetaminophen and ibuprofen in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 63(2):168.
288. Reynolds WJ, Chiu B, Inman RD. Plasma substance P levels in fibrositis. *J Rheumatol.* 1988 Dec; 15(12):1802-3.
289. Rich KM, Luszczynski JR, Osborne PA, Johnson EM Jr. Nerve growth factor protects adult sensory neurons from cell death and atrophy caused by nerve injury. *J Neurocytol.* 1987 Apr; 16(2):261-8.
290. Riedel W, Neeck G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. *Z Rheumatol.* 2001 Dec; 60(6):404-15.
291. Roberts MH. Pharmacology of putative neurotransmitters and receptors: 5-hydroxytryptamine. *Prog Brain Res.* 1988; 77:329-38.
292. 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. *Nature*. 1983 Jul 14-20; 304(5922):129-35.
293. Ruff MR, Wahl SM, Pert CB. Substance P receptor-mediated chemotaxis of human monocytes. *Peptides*. 1985; 6 Suppl 2:107-111.
 294. Russell IJ, Fletcher EM, Vipraio GA, Lopez Y, Ott MD. Cerebrospinal fluid [CSF] substance P [SP] in fibromyalgia: changes in CSF SP over time parallel changes in clinical activity. *J Musculoskel Pain* 1998 a; 6(Suppl 2):77.
 295. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1992 a Jan; 19(1):104-9.
 296. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Wall K. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl*. 1989 Nov; 19:158-63.
 297. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov; 37(11):1593-601.
 298. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 b May; 35(5):550-6.
 299. Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci*. 1998 b Jun; 315(6):377-84.
 300. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 May; 28(2):329-42.
 301. Saito R, Takano Y, Kamiya HO. Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci*. 2003 Feb; 91(2):87-94.
 302. Saito T, Koshino T. Distribution of neuropeptides in synovium of the knee with osteoarthritis. *Clin Orthop*. 2000 Jul; (376):172-82.
 303. Sakai K, Matsuno H, Tsuji H, Tohyama M. Substance P receptor (NK1) gene expression in synovial tissue in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27(2):135-41.
 304. Saldanha G, Hongo J, Plant G, Acheson J, Levy I, Anand P. Decreased CGRP, but preserved Trk A immunoreactivity in nerve fibres in inflamed human superficial temporal arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Mar; 66(3):390-2.
 305. Samborski W, Atarowska M, Stratz T, Zaba R., Mackiewicz S, Mueller W, Lacki J. Intra-articular tropisetron compared with ethylprednisolone acetate in knee involvement in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(Suppl 1) 405.
 306. Samborski W, Stratz T, Mackiewicz S, Muller W. Intra-articular treatment of arthritides and activated osteoarthritis with the 5-HT3 receptor antagonist tropisetron. A double-blind study compared with methylprednisolone. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004; (119):51-4.
 307. Samborski W, Stratz T, Schochat T, Mennet P, Muller W. [Biochemical changes in fibromyalgia]. *Z Rheumatol*. 1996 May-Jun; 55(3):168-73.
 308. Sameshima K. [Substance P-like immunoreactivity in cerebrospinal fluid in lumbar disc herniation]. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1995 Apr; 69(4):191-7.
 309. Saria A, Javorsky F, Humpel C, Gamse R. 5-HT3 receptor antagonists inhibit sensory neuropeptide release from the rat spinal cord. *Neuroreport*. 1990 Oct; 1(2):104-6.
 310. Sauerstein K, Klede M, Hilliges M, Schmelz M. Electrically evoked neuropeptide release and neurogenic inflammation differ between rat and human skin. *J Physiol*. 2000 Dec 15; 529 Pt 3:803-10.
 311. Sawynok J, Reid A. Interactions of descending serotonergic systems with other neurotransmitters in the modulation of nociception. *Behav Brain Res*. 1996; 73(1-2):63-8.
 312. Schadrack J, Zieglgänsberger W. Activity-dependent changes in the pain matrix. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000; 113:19-23.
 313. Schaible HG, Jarrott B, Hope PJ, Duggan AW. Release of immunoreactive substance P in the spinal cord during development of acute arthritis in the knee joint of the cat: a study with antibody microprobes. *Brain Res*. 1990 Oct 8; 529(1-2):214-23.
 314. Scheiman JM, Tillner A, Pohl T, Oldenburg A, Angermuller S, Grolach E, Engel G, Usadel KH, Kusterer K. Reduction of

- non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastric injury and leucocyte endothelial adhesion by octreotide. *Gut*. 1997 Jun; 40(6):720-5.
315. Schindler M, Holloway S, Hathway G, Woolf CJ, Humphrey PP, Emson PC. Identification of somatostatin sst2(a) receptor expressing neurones in central regions involved in nociception. *Brain Res*. 1998 Jul 6; 798(1-2):25-35.
 316. Schmelz M, Petersen LJ. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. *News Physiol Sci*. 2001 Feb; 16:33-7.
 317. Schulzack S, Wulf H. [Local therapy with capsaicin or ASS in chronic pain]. *Schmerz*. 1997 Oct 24; 11(5):345-52.
 318. Schusdziarra V. 1996 Somatostatin: biological actions and pathophysiology. In: Octreotide: from basic science to clinical medicine. Ed. C. Scarpignato. Progress in basic and clinical pharmacology, Vol. 10, p 35-53. S. Karger AG Basel.
 319. Schwartz JP, Pearson J, Johnson EM. Effect of exposure to anti-NGF on sensory neurons of adult rats and guinea pigs. *Brain Res*. 1982 Jul 29; 244(2):378-81.
 320. Schwarz MJ, Spath M, Muller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M. Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neurosci Lett*. 1999 Jan 15; 259(3):196-8.
 321. Seidel ME, Ulrich-Merzenich G, Vetter H, Stratz T, Muller WM. Normal concentrations of serum hyaluronic acid in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 a Jan-Feb; 22(1):137.
 322. Seidel MF, Ulrich-Merzenich G, Fiebich B, Candelario-Jalil E, Koch FW, Vetter H. Tropisetron inhibits serotonin-induced PGE2 release from macrophage-like synovial cells in serum-free tissue culture. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2004 b; (119):33.
 323. Senger DL, Campenot RB. Rapid retrograde tyrosine phosphorylation of trkA and other proteins in rat sympathetic neurons in compartmented cultures. *J Cell Biol*. 1997 Jul 28; 138(2):411-21.
 324. Serra MC, Bazzoni F, Della Bianca V, Greskowiak M, Rossi F. Activation of human neutrophils by substance P. Effect on oxidative metabolism, exocytosis, cytosolic Ca²⁺ concentration and inositol phosphate formation. *J Immunol*. 1988 Sep 15; 141(6):2118-24.
 325. Serra MC, Calzetti F, Ceska M, Cassatella MA. Effect of substance P on superoxide anion and IL-8 production by human PMNL. *Immunology*. 1994 May; 82(1):63-9.
 326. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. Calcitonin gene-related peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons. *J Neurosci*. 2003 Mar 1; 23(5):1816-24.
 327. Sharma HS, Nyberg F, Olsson Y, Dey PK. Alteration of substance P after trauma to the spinal cord: an experimental study in the rat. *Neuroscience*. 1990; 38(1):205-12.
 328. Shults CW, Quirion R, Chronwall B, Chase TN, O'Donohue TL. A comparison of the anatomical distribution of substance P and substance P receptors in the rat central nervous system. *Peptides*. 1984 Nov-Dec; 5(6):1097-128.
 329. Skoff AM, Resta C, Swamydas M, Adler JE. Nerve growth factor (NGF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) regulate substance P release in adult spinal sensory neurons. *Neurochem Res*. 2003 Jun; 28(6):847-54.
 330. Sorkin LS, McAdoo DJ, Willis WD. Raphe magnus stimulation-induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn. *Brain Res*. 1993 Jul 30; 618(1):95-108.
 331. Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Aug; 10(8):595-601.
 332. Spath M, Stratz Th, Schmalisch P, Fischer P, Haslinger A, Schwarz M, Müller W, Pongratz D. Substance P in skeletal muscle of patients with fibromyalgia syndrom. *J. Musculoskel Pain* 1998; 6 Suppl 2.
 333. Spath M, Welzel D, Farber L. Treatment of chronic fatigue syndrome with 5-HT₃ receptor antagonists--preliminary results. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2000; 113:72-7.
 334. Spath M. Was gibt es Neues in der Therapie der Fibromyalgie? *Schmerz*. 2003 Dec; 17(6):437-40.
 335. Sprott H, Bradley LA, Oh SJ, Wintersberger W, Alarcon GS, Mussell HG, Tseng A, Gay RE, Gay S. Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide, and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep; 41(9):1689-94.
 336. Sreedharan SP, Goetzl EJ, Malfroy B. Elevated synovial tissue concentration of the common acute lymphoblastic leukaemia antigen (CALLA)-associated neutral endopeptidase (3.4.24.11) in human chronic arthritis. *Immunology*. 1990 Sep;

71(1):142-4.

337. Stanisz 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 Jan; 136(1):152-6.
338. Sternini C, Su D, Gamp PD, Bunnett NW. Cellular sites of expression of the neurokinin-1 receptor in the rat gastrointestinal tract. *J Comp Neurol.* 1995 Aug 7; 358(4):531-40.
339. Sternini C. Tachykinin and calcitonin gene-related peptide immunoreactivities and mRNAs in the mammalian enteric nervous system and sensory ganglia. *Adv Exp Med Biol.* 1991; 298:39-51.
340. Stratz T, Farber L, Varga B, Baumgartner C, Haus U, Muller W. Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp Clin Res.* 2001; 27(3):113-8.
341. Stratz T, Müller W. [Local treatment of rheumatic diseases with the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron]. *Schmerz.* 2003 Jun; 17(3):2003.
342. Stratz T, Muller W. The use of 5-HT₃ receptor antagonists in various rheumatic diseases--a clue to the mechanism of action of these agents in fibromyalgia? *Scand J Rheumatol Suppl* 2000; 113:66-71.
343. Stratz T, Müller W. Treatment of systemic sclerosis with the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron. *Scand J Rheumatol.* 2004; Suppl.119; 33:59-62.
344. Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P, Muller W. [Serotonin concentration in serum of patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia) and chronic polyarthritis]. *Med Klin (Munich).* 1993 Aug 15; 88(8):458-62.
345. Stratz T, Schochat T, Hrycaj P, Lacki J, Mennet P, Farber L, Schweiger C, Muller W. [Therapy of generalized tendomyopathy (fibromyalgia) caused by blocking 5-HT₃ receptors.] *Z Rheumatol.* 1994 Nov-Dec; 53(6):335-8.
346. Stratz T, Varga B, Muller W. Treatment of tendopathies with tropisetron. *Rheumatol Int.* 2002 Nov; 22(6):219-21. Epub 2002 Sep 05.
347. Stricker S. Untersuchungen über die Gefäßwurzel des Ischiadicus. *Ber Akad Wiss Wien.* 1876; 3:173-185.
348. Sweet WH. Neuropeptides and monoaminergic neurotransmitters: their relation to pain. *J R Soc Med.* 1980 Jul; 73(7):482-91.
349. Tahmasebi-Sarvestani A, Tedman R, Goss AN. The influence of experimentally induced osteoarthritis on articular nerve fibers of the sheep temporomandibular joint. *J Orofac Pain.* 2001 Summer; 15(3):206-17.
350. Takeyama M, Nagai S, Mori K, Ikawa K, Satake N, Izumi T. Substance P-like immunoreactive substance in bronchoalveolar lavage fluids from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1996 Mar; 13(1):33-7.
351. Tattersall FD, Rycroft W, Cumberbatch M, Mason G, Tye S, Williamson DJ, Hale JJ, Mills SG, Finke PE, MacCoss M, Sadowski S, Ber E, Cascieri M, Hill RG, MacIntyre DE, Hargreaves RJ. The novel NK1 receptor antagonist MK-0869 (L-754,030) and its water soluble phosphoryl prodrug, L-758,298, inhibit acute and delayed cisplatin-induced emesis in ferrets. *Neuropharmacology.* 2000 Feb 14; 39(4):652-63.
352. ten Bokum AM, Hofland LJ, van Hagen PM. Somatostatin and somatostatin receptors in the immune system: a review. *Eur Cytokine Netw.* 2000 Jun; 11(2):161-76.
353. The GK, Prins J, Bleijenberg G, van der Meer JW. The effect of granisetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, in the treatment of chronic fatigue syndrome patients--a pilot study. *Neth J Med.* 2003 Sep; 61(9):285-9.
354. Theodosiou M, Rush RA, Zhou XF, Hu D, Walker JS, Tracey DJ. Hyperalgesia due to nerve damage: role of nerve growth factor. *Pain.* 1999 Jun; 81(3):245-55.
355. Thomachot B, Lafforgue P, Acquaviva PC. [Post-traumatic psoriatic arthritis. 2 cases]. *Presse Med.* 1996 Jan 6-13; 25(1):21-4.
356. Thompson M, Bywaters EG. Unilateral rheumatoid arthritis following hemiplegia. *Ann Rheum Dis.* 1962 Dec; 21:370-7.
357. Thompson RJ, Doran JF, Jackson P, Dhillon AP, Rode J. PGP 9.5--a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Res.* 1983 Nov 14; 278(1-2):224-8.
358. Tobin D, Nabarro G, Baart de la Faille H, van Vloten WA, van der Putte SC, Schuurman HJ. Increased number of

- immunoreactive nerve fibers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Oct; 90(4 Pt 1):613-22.
359. Tominaga K, Honda K, Akahoshi A, Makino Y, Kawarabayashi T, Takano Y, Kamiya H. Substance P causes adhesion of neutrophils to endothelial cells via protein kinase C. *Biol Pharm Bull*. 1999 Nov; 22(11):1242-5.
360. Uddman R, Edvinsson L, Ekblad E, Hakanson R, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Pept*. 1986 Aug; 15(1):1-23.
361. Udelsman R, Harwood JP, Millan MA, Chrousos GP, Goldstein DS, Zimlichman R, Catt KJ, Aguilera G. Functional corticotropin releasing factor receptors in the primate peripheral sympathetic nervous system. *Nature*. 1986 Jan 9-15; 319(6049):147-50.
362. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32:21-26.
363. Vaeroy H, Sakurada T, Forre O, Kass E, Terenius L. Modulation of pain in fibromyalgia (fibrositis syndrome): cerebrospinal fluid (CSF) investigation of pain related neuropeptides with special reference to calcitonin gene related peptide (CGRP). *J Rheumatol Suppl*. 1989 Nov; 19:94-7.
364. Vasey FB. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. In: Gerber LH, Espinoza LR, eds. *Psoriatic Arthritis*. Grune and Stratton, 1985:45-57.
365. Veale D, Farrell M, Fitzgerald O. Mechanism of joint sparing in a patient with unilateral psoriatic arthritis and a longstanding hemiplegia. *Br J Rheumatol*. 1993 May; 32(5):413-6.
366. Vedder H, Affolter HU, Otten U. Nerve growth factor (NGF) regulates tachykinin gene expression and biosynthesis in rat sensory neurons during early postnatal development. *Neuropeptides*. 1993 Jun; 24(6):351-7.
367. Verge VM, Richardson PM, Wiesenfeld-Hallin Z, Hokfelt T. Differential influence of nerve growth factor on neuropeptide expression in vivo: a novel role in peptide suppression in adult sensory neurons. *J Neurosci*. 1995 Mar; 15(3 Pt 1):2081-96.
368. Von Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol*. 1931; 72:74-87.
369. Walker PD, Riley LA, Hart RP, Jonakait GM. Serotonin regulation of tachykinin biosynthesis in the rat neostriatum. *Brain Res*. 1991; 546:33-39.
370. Walker PD, Schotland S, Hart RP, Jonakait GM. Tryptophan hydroxylase inhibition increases preprotachykinin mRNA in developing and adult medullary raphe nuclei. *Brain Res Mol Brain Res*. 1990 Jul; 8(2):113-9.
371. Wallengren J, Akesson A, Scheja A, Sundler F. Occurrence and distribution of peptidergic nerve fibers in skin biopsies from patients with systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 1996 Mar; 76(2):126-8.
372. Watling KJ, Guard S, Krause JE, Takeda Y, Quirion R, Zarnegar R, Pain D, Franks R. On the presence of NK2 receptor subtypes in peripheral and central tissues. *Regul Pept*. 1993 Jul 2; 46(1-2):311-3.
373. Weiner SR, Bassett LW, Reichman RP. Protective effect of poliomyelitis on psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1985 Jun; 28(6):703-6.
374. Welin M, Bragee B, Nyberg F, Kristiansson M. Elevated substance P levels are contrasted by a decrease in met-enkephalin-arg-phe levels in CSF from fibromyalgia patients. *J Musculoskel Pain* 1995; 3(suppl 1):4.
375. Westermark T, Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-Jonsson S, Kjorell U, Forsgren S. Increased content of bombesin/GRP in human synovial fluid in early arthritis: different pattern compared with substance P. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Nov-Dec; 19(6):715-20.
376. Wiedermann CJ, Reinisch N, Braunsteiner H. Stimulation of monocyte chemotaxis by human growth hormone and its deactivation by somatostatin. *Blood*. 1993 Aug 1; 82(3):954-60.
377. Wiesenfeld-Hallin Z, Hokfelt 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 Nov 23; 52(1-2):199-204.
378. Willis WD Jr. Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword. *Exp Brain Res*. 1999 Feb; 124(4):395-421.
379. Winter S. Unilateral heberden's nodes in a case of hemiplegia. *N Y State J Med*. 1952 Feb 1; 52(3):349-50.
380. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the

- general population. *J Rheumatol*. 1997 Mar; 24(3):555-9.
381. Wong HK, Tan KJ. Effects of corticosteroids on nerve root recovery after spinal nerve root compression. *Clin Orthop*. 2002 Oct; (403):248-52.
382. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, Crilly P, Winter J. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience*. 1994 Sep; 62(2):327-31.
383. Yaksh TL, Wilson PR. Spinal serotonin terminal system mediates antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979 Mar; 208(3):446-53.
384. Yoshimura M, Yonehara N, Ito T, Kawai Y, Tamura T. Effects of topically applied capsaicin cream on neurogenic inflammation and thermal sensitivity in rats. *Jpn J Pharmacol*. 2000 Feb; 82(2):116-21.
385. Yu Z, Cheng G, Huang X, Li K, Cao X. Neurokinin-1 receptor antagonist SR140333: a novel type of drug to treat cerebral ischemia. *Neuroreport*. 1997 Jul 7; 8(9-10):2117-9.
386. Zaidi M, Bevis PJR, Girgis SI, Lynch C, Stevenson JC, MacIntyre I. Circulating CGRP comes from the perivascular nerves. *Eur J Pharmacol* 1985; 117: 283-284.
387. Zimmermann M. [Neuronal mechanisms of chronic pain]. *Orthopade*. 2004 May; 33(5):515-24.

8 Danksagung

Herrn Professor Dr. Vetter, Direktor der Medizinischen Universitätspoliklinik Bonn, möchte ich herzlich danken für das Überlassen des Themas und für seine freundliche und hilfsbereite Betreuung bei dieser Promotion.

Mein besonderer Dank für die hervorragende Betreuung geht an Herrn Dr. M. Seidel, Leiter der rheumatologischen Einheit der Medizinischen Universitätspoliklinik Bonn, der stets mit fachlichem und kompetentem Rat zur Seite gestanden hat und sich viel Zeit genommen hat. Die Zusammenarbeit war durch die wertvollen Anregungen und seine große Hilfsbereitschaft geprägt.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. A. Wegener für die Durchsicht der ersten Fassung und für die konstruktiven Hinweise.

Zu Dank verpflichtet bin ich meinen Eltern Galina und Boris Tsalik, meinem Partner Hartmut Gotzkowsky und meinen Freunden, die mit ihrer Geduld und großer Zuwendung mir in dieser Zeit beigestanden haben.