



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XXVII, knj. 11.

Zec, Nedo

1965

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/53817d3b-9c7f-467a-8086-e5a318433954>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

NAUČNO DRUŠTVO BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 11.



Urednik

NEDO ZEC,
redovni član Naučnog društva BiH

SARAJEVO
1965

N. JANCSÓ

DIE ROLLE DER SENSIBLEN NERVEN IM MECHANISMUS ENTZÜNDLICHER HAUTREAKTIONEN

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 13. IV 1965. g.)

Die neuere Literatur leugnet zwar nicht, dass nervöse Faktoren im Mechanismus der Entzündung eine gewisse Rolle spielen, doch wird im allgemeinen dem interessanten Problem der neurogenen Entzündungsreaktionen überraschend wenig Aufmerksamkeit geschenkt. In zusammenfassenden Darstellungen findet man meist nur spärliche Hinweise auf diese Fragen. So berührt z. B. das Kapitel über die Pharmakologie der Haut in dem in 1961 erschienenen Band der Annual Review of Pharmacology das Problem mit einem einzigen Satz: »Some substances, e. g. capsaicin and camphor, stimulate certain sensory nerve endings; this may have something to do with their rubefacient activity« (Herxheimer, 1961).

Dieser Mangel an Interesse ist recht auffallend, nachdem das Problem des Auslösungsmechanismus neurogener Entzündungen in offensichtlich engem Zusammenhang steht mit grundlegend wichtigen Fragen, die sich auf die Funktion der peripheren sensiblen Nervenendigungen beziehen.

Neurogene Entzündungssymptome werden heute immer mit einem Axonreflex-Vorgang in Verbindung gebracht. Auf Grund unserer seit mehreren Jahren fortgesetzten experimentellen Untersuchungen sind wir zu der Überzeugung gelangt, dass in der entzündlichen Reaktion auch nervöse Mechanismen eine Rolle spielen, die nicht auf einen Axonreflex beruhen (Jancsó und Jancsó Gábor 1963, Jancsó 1964). Darüber hinaus weisen unsere Untersuchungen entschieden darauf hin, dass die Theorie des entzündlichen Axonreflexes in ihrer heutigen Form mit den erforschten Tatsachen nicht in Übereinstimmung gebracht werden kann und einer gründlichen Revision bedarf. Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen geht überhaupt klar hervor, dass nervöse Mechanismen in der Entzündung bei Mensch und Tier eine weit grössere Rolle spielen, als ihnen im allgemeinen zugemutet wird.

Wir haben in der letzten Zeit unsere Tierversuche mit neueren Experimenten an der menschlichen Haut ergänzt. In meinem Vortrag

möchte ich das Problem der neurogenen Entzündung hauptsächlich auf Grund dieser, an der menschlichen Haut ausgeführten Untersuchungen erörtern.

1. ENTZÜNDUNGSERREGENDE VERBINDUNGEN, DIE AUF NERVÖSEM WEGE WIRKEN. VERHINDERUNG DES ENTZÜNDUNGSEFFEKTES DURCH DENERVATION

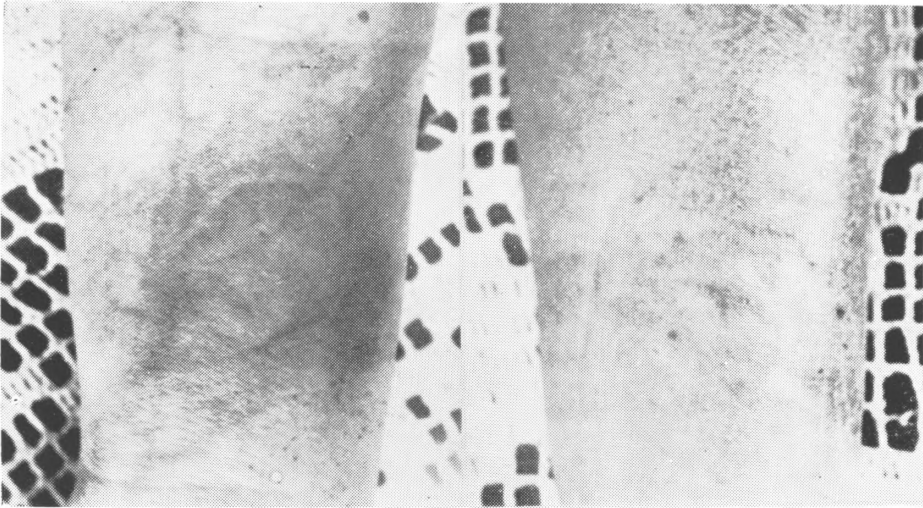
In Versuchen an Ratten und Meerschweinchen haben wir schon vor Jahren den Nachweis erbracht, dass es zahlreiche entzündungserregende Substanzen gibt, die ihren Entzündungseffekt einzig und allein durch die Reizung sensibler Rezeptoren auslösen.

Eine solche rein neurogene Form der Entzündung konnten wir bei einer grossen Gruppe säureamidartiger Verbindungen feststellen die auch dadurch charakterisiert werden können, dass sie einen scharfen, brennenden Geschmack haben und verschiedene sensible Nervenendigungen — vor allem die Wärme- und Schmerzrezeptoren — heftig reizen. Ein wohlbekannter Vertreter dieser chemischen Gruppe ist das Capsaicin, der scharfschmeckende Bestandteil des Paprikas; es ist das Vanillylamid der 8-Methyl-6-nonensäure. Eine starke Reizwirkung und entzündungserregende Wirkung haben auch zahlreiche synthetische Säureamide, z. B. Kondensationsprodukte aus Vanillylamin und höheren Fettsäurehomologen.

Die neurogene Natur der entzündlichen Wirkung liess sich in Denervationsexperimenten an Ratten sehr schön nachweisen. Wir haben z. B. den Ramus ophthalmicus des Trigemini mit Diathermienadel unilateral zerstört. Nach Degeneration des Nerven, d. h. einige Tage nach der Operation wurde eine Capsaicinlösung, oder die Lösung eines synthetischen Capsaicinderivates, in beide Augen geträufelt. Im intakten Auge verursachte das Reizmittel Hyperämie und ein hochgradiges Bindehautödem, im denervierten Auge dagegen blieb die Entzündung vollständig aus. Der Unterschied liess sich besonders schön demonstrieren, wenn den Tieren zur Sichtbarmachung der Entzündungsreaktion vorher intravenös Evansblau eingespritzt wurde. Die innervierte Bindehaut nahm bald eine tiefblaue Farbe an, die denervierte aber blieb völlig ungefärbt. Übereinstimmend konnte gezeigt werden, dass nach Durchtrennung des N. saphenus in der denervierten Hautregion die Blaufärbung (d. h. die entzündliche Reaktion) nach Bepinselung der Pfoten mit Xylol oder 5%igen Senföl gänzlich ausbleibt. Nur nach forcierter Behandlung mit dem Reizmittel beobachtet man eventuell eine verspätete Blaufärbung des denervierten Gebietes. Diese chemisch ganz andersartigen Reizmittel wirken also ebenfalls vorwiegend neurogen.

Ein ganz anderes Resultat erhielten wir, wenn wir die Reizmittel kurze Zeit nach dem operativen Eingriff, z. B. innerhalb von 10 Stunden, appliziert haben, d. h. zu einem Zeitpunkt wenn der Nerv noch sicher nicht degeneriert ist. In diesem Fall wurde die Ausbildung der Entzündung absolut nicht gehemmt.

Neuerdings haben wir ähnliche Versuche auch an der normalen und denervierten menschlichen Haut ausgeführt. Die entzündliche Wirkung des Capsaicins haben wir in der Weise studiert, dass wir von einer sehr scharfen Paprikafrucht ein Stückchen ausschnitten und dieses, mit

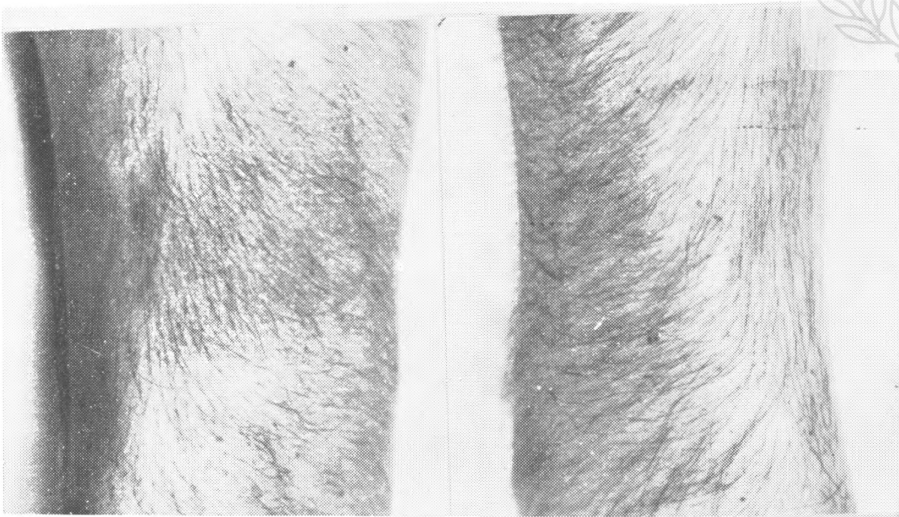


a

b

Abb. 1.

Wirkung des Capsaicins auf die normale (a) und traumatisch
denervierte (b) Haut. (Patientin A. M.)



a

b

Abb. 2.

Wirkung von Capsaicin auf die normale (a) und denervierte (b) Haut.
(Patient S. V.)

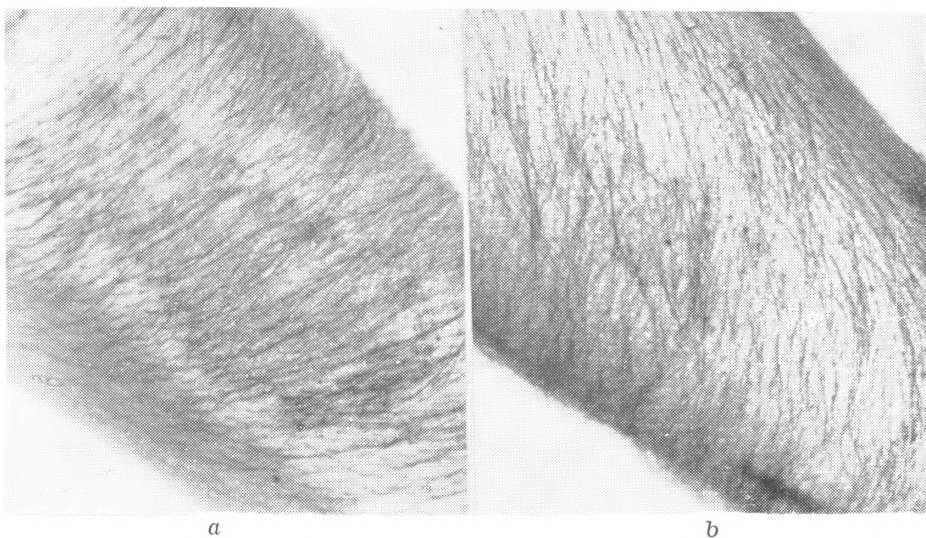


Abb. 3.
 Wirkung von Xylol auf die normale (a) und denervierte (b) Haut.
 (Patient S. V.). Die Entzündungsreaktion wurde durch Auftragung
 eines xyloldurchtränkten Fliesspapierstreifens ausgelöst.

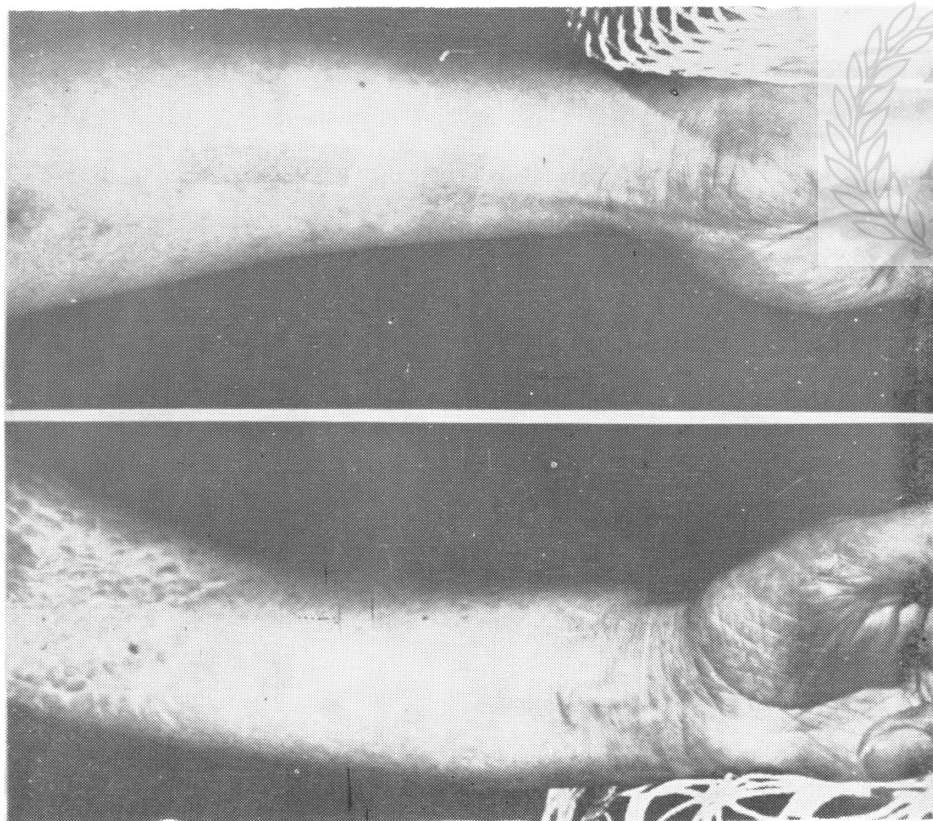


Abb. 4.
 Wirkung des Senföls auf die normal innervierte (a) und denervierte (b) Haut.
 (Patientin A. M.). Der Fliesspapierstreifen wurde mit einer 10%-igen Lösung
 von Allylsenföl in Paraffinöl durchtränkt.

der inneren Fläche nach unten, auf der Haut mit einer Bandage fixierten. So entwickelt sich nach einem Kontakt von 30—40 Minuten eine intensive entzündliche Reaktion. Nach unseren Erfahrungen ist dieses Verfahren zweckmässiger, als die Anwendung einer Capsaicinsalbe.

Bei der 43 jährigen Patientin A. M., die eine Nervenverletzung vor 7 Jahren erlitt, erwies sich die Haut der volaren Oberfläche des Unterarms bei der Prüfung mit Nadelstichen als vollkommen schmerzempfindlich. Auf eine unempfindliche Stelle wurde ein rundes Paprikastückchen appliziert und gleichzeitig ein anderes, aus derselben Paprikafrucht, auf eine entsprechende Hautstelle des intakten Armes. Nach 30 Minuten wurde der Reiz entfernt und die Haut mit Seifenwasser abgewaschen. Es konnte folgendes festgestellt werden (Abb. 1): die normale Haut reagierte im Kontaktbezirk mit einer intensiven Rötung und leichtem Ödem. Rings um diese zentrale Reaktion konnte ein breiter, unregelmässig konturierter, roter Hof wahrgenommen werden. Auf der denervierten Haut blieb demgegenüber die ganze komplexe Entzündungsreaktion vollständig aus.

Der andere Patient, der 20 jährige S. V., erlitt vor einem Jahr einen Verkehrsunfall. Auf der rechten Seite war ein breiter, dorsolateraler Hautstreifen am Ober- und Unterarm völlig schmerzempfindlich. Abb. 2 zeigt die Hautreaktionen, die wir nach der 30 Minuten dauernden Applikation von runden Paprikastückchen beobachtet haben. Auf der intakten Haut konnte eine intensive zentrale Hyperämie und ein breiter, unregelmässig begrenzter roter Hof gesichtet werden, auf der denervierten Haut fehlte wiederum jede entzündliche Reaktion.

Die Entwicklung der entzündlichen Capsaicinreaktion ist immer an das Auftreten einer ausgesprochenen brennenden Empfindung an der Anwendungsstelle gebunden. Am verletzten Arm bleibt natürlich diese Empfindung vollkommen aus.

In zwei—drei Stunden verschwindet die ganze Entzündungsreaktion vollständig, die zentrale Hyperämie im Kontaktbezirk bleibt aber immer länger bestehen als der rote Hof. Zuletzt sieht man also nur eine dem Paprikastückchen entsprechend gestaltete Erythem-Figur ohne Hof. Schon diese Beobachtung weist daraufhin, dass die beiden Teilreaktionen auf verschiedenen Auslösungsmechanismen beruhen.

Diese Beobachtungen zeigen also sehr klar, dass das Capsaicin seinen Entzündungseffekt auch beim Menschen auf rein nervösem Wege, offenbar durch Reizung sensibler Rezeptoren auslöst.

Ein grundsätzlich gleiches Resultat ergaben Experimente mit bestimmten stark reizenden, nicht säureamidartigen Verbindungen, z. B. mit Senföl oder Xylol. An der Kontaktstelle wurde oft auch in der denervierten Haut eine schwache Reaktion beobachtet, aber ein gewaltiger Unterschied war stets vorhanden. Der rote Hof fehlte immer auf der denervierten Haut, und der Kontaktbezirk war niemals ödematös und wenn überhaupt, nur leicht hyperämisch. Diese Reizstoffe haben also auch nicht-nervöse Gewebsangriffspunkte, aber der Wirkungsmechanismus ist, ebenso wie bei der Ratte, ganz überwiegend neurogen. Abb. 3 zeigt die Hautreaktionen nach der 10 Minuten dauernden Einwirkung eines xyloldurchtränkten Löschpapierstreifens bei Versuchsperson S. V.;

Abb. 4 zeigt einen ähnlichen Versuch bei Versuchsperson A. M., wobei der Löschpapierstreifen mit 10%-igem Senföl befeuchtet und 10 Min. lang auf der Haut gelassen wurde.

2. KRITIK DER KLASSISCHEN AXONREFLEXTHEORIE

Wie sollen wir uns nun den Mechanismus dieser neurogenen Entzündungsreaktionen vorstellen?

Auf Grund der bekannten Untersuchungen von Bayliss (1901), Bruce (1910), Lewis (1927) und Krogh (1929) wird man hier wohl zunächst an einen Axonreflexvorgang denken.

Nach den oft zitierten Angaben von Bruce (1910) wird die durch Senfölinstillation bewirkte Hyperämie und Chemose des Kaninchenauges durch vorherige lokale Anästhesie mit Cocain oder Aल्पin verhindert. Wird das Ganglion Gasseri zerstört, so verläuft, die Entzündung in der üblichen Weise, falls das Öl kurz nach dem chirurgischen Eingriff appliziert wird. Wird das Senföl aber nach erfolgter Degeneration des Trigeminalganglions eingeträufelt, so bleiben die Entzündungssymptome aus. Analoge Beobachtungen mit Senföl wurden auch an der Haut der Katze (Bruce 1913) und des Menschen (Breslauer 1919) gemacht.

Schon Bruce (1910, 1913) erklärte seine Befunde auf Grund der Axonreflextheorie und der Axonreflexvorgang ist auch in der neueren Literatur der einzige Mechanismus, der für die Erklärung neurogener Entzündungserscheinungen herangezogen wird (vgl. Keele 1964).

Nach Th. Lewis (1927, s. auch Lewis und Grant, ferner Chapman und Mitarb. 1961) ist bei der dreifachen Hautreaktion (triple response) der rote Hof (flare) ebenfalls durch einen Axonreflex bedingt.

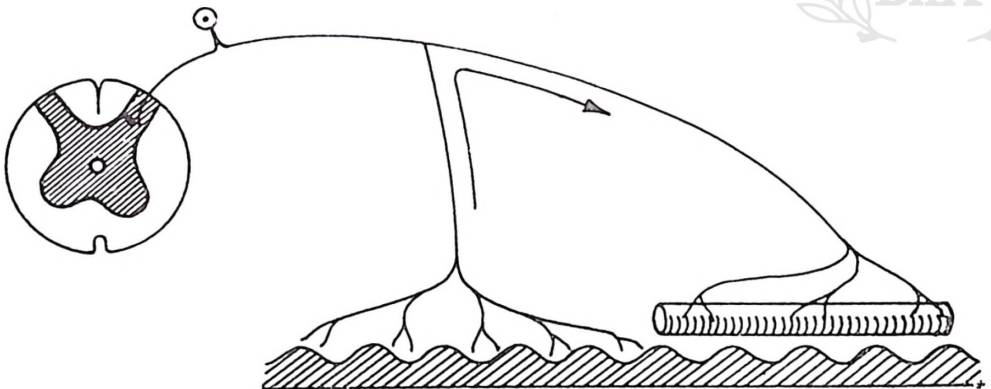


Abb. 5.

Man stellt sich heute diesen entzündlichen Axonreflex in folgender Weise vor (Abb. 5): Es wird angenommen, dass die sensiblen Nerven neben den zu den Hautrezeptoren ziehenden Fasern auch kollaterale Zweige aussenden, die zu den benachbarten Arteriolen gehen und diese vasodilatatorisch innervieren. Wenn nun die sensiblen Rezeptoren durch einen Hautreiz in Erregung versetzt werden, so werden durch die antidrom fortgeleiteten Nervenimpulse auch die kollateralen Gefässendigung-

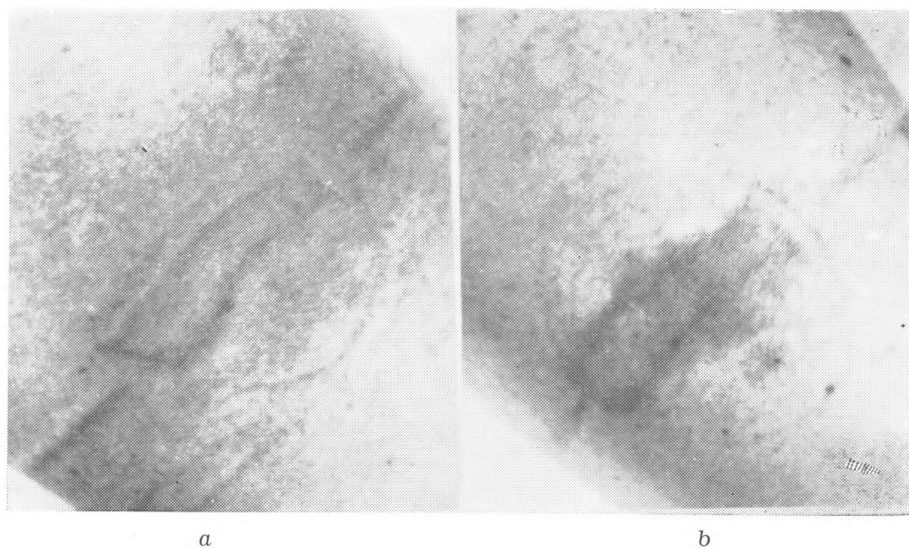


Abb. 6.

Wirkung einer lokalen Anästhesie auf die neurogene Entzündungsreaktion. a = Bild der normalen Hautreaktion nach Applikation eines Paprika-stückchens. b = Bild der kontralateralen Hautreaktion über einer mit Lidocain (1,5% anästhetisierten Stelle. (Versuchsperson E. O.) Es wird lediglich der Axonreflexhof zum Verschwinden gebracht.

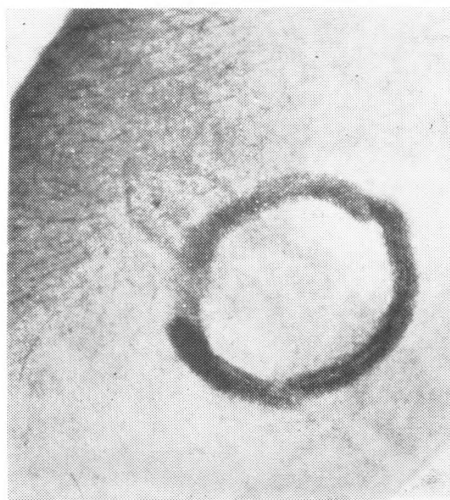


Abb. 7.

Wirkung der Lokalanästhesie (Lidocain 1,5%) auf die die capsaicinbedingte entzündliche Hautreaktion. Im anästhetischen Bezirk fehlt der hyperaemische Hof, ausserhalb desselben ist er deutlich sichtbar. Das Erythem an der Kontaktstelle wird nicht beeinflusst. (Versuchsperson A. J.)

gen aktiviert und zur Abgabe einer vasoaktiven Mediatorsubstanz veranlasst, die ihrerseits die Gefässerweiterung herbeiführt.

Können nun auch unsere eigenen Beobachtungen mit einem derartigen Axonreflexmechanismus erklärt werden?

Die entzündliche Wirkung des Capsaicins in der menschlichen Haut wird durch Degeneration des sensiblen Nerven in der Tat vollständig verhindert und auch die Wirkung des Xylols und Senföls weitgehend gehemmt. Den Einfluss einer *frischen* Nervendurchtrennung haben wir zwar nicht untersucht, aber auf Grund unserer Tierversuche darf man wohl annehmen, dass dadurch die Entwicklung der Entzündungsreaktion nicht beeinträchtigt wird. Versuche aber, in denen wir den Einfluss einer Lokalanästhesie geprüft haben, zeigten mit aller Deutlichkeit, dass diese Entzündungsreaktionen der menschlichen Haut mit einem Axonreflex nicht restlos erklärt werden können.

3. DIE WIRKUNG LOKALANÄSTHETISCHER MITTEL AUF DIE ENTZÜNDUNG

Wir haben bei mehreren Versuchspersonen zunächst 1.5 ml einer 1,5%-igen Lidocainlösung am Unterarm ganz oberflächlich subkutan eingespritzt. Nach etwa 10 Minuten verschwand die anfängliche leichte Rötung und die Haut wurde an einer runden Stelle von etwa 2.5 cm Durchmesser vollständig unempfindlich. Nun wurde ein längliches Paprikastückchen quer auf diese Stelle gelegt und dort auf 30 Minuten fixiert. Zur Kontrolle wurde auf eine entsprechende symmetrische Hautstelle derselbe Reiz ohne Lokalanästhesie appliziert.

Das Resultat war recht interessant (Abb. 6). Die intensive Rötung und leichte ödematöse Schwellung im Kontaktbezirk wurde durch die Lokalanästhesie nicht verhindert, ja nicht einmal gehemmt. Die Ausbildung des roten Hofes blieb dagegen im anästhetischen Bezirk vollständig aus. Ein Vergleich mit dem Kontrollbild enthüllt den charakteristischen Unterschied. Abb. 7 zeigt einen anderen Versuch; auf dieser Aufnahme ist klar ersichtlich, dass der rote Hof ausserhalb des anästhetischen Bezirkes zur Entwicklung kommt, innerhalb desselben dagegen vollständig fehlt.

Das gleiche Resultat ergaben Versuche in denen ein mit verdünntem Senföl getränkter Löschpapierstreifen auf die anästhetische Haut appliziert wurde: das Erythem an der Kontaktstelle wurde nicht gehemmt, der rote Hof trat aber nicht in Erscheinung.

Aus diesen Versuchen geht klar hervor, dass die Reaktion an der Kontaktstelle bzw. der hyperämische Hof durch lokale Anästhesie unterschiedlich beeinflusst werden, sie können daher nicht durch einen und denselben Mechanismus bedingt sein. Der Hof ist offensichtlich mit dem »flare« von T. H. Lewis identisch. Derselbe wird zweifellos durch einen Axonreflex bedingt und wird dementsprechend durch Aufhebung der Nervenleitung vollständig verhindert. Die entzündliche Gefässreaktion an der Kontaktstelle kann dagegen auf Grund der geläufigen Vorstellungen kaum erklärt werden. Ein Axonreflex kommt hier nicht in Frage, nachdem diese Teilreaktion durch lokale Anästhesie nicht aufgehoben wird. Wir stehen hier der interessantesten, paradoxen Tatsache gegenüber, dass eine von einem nervösen Vorgang abhängige Erscheinung durch Lokalanästhesie nicht beeinflusst wird.

Wir haben vor kurzem eine neue Theorie über die Funktion der chemosensiblen Nervenendigungen und über die Wirkungsweise der Reizstoffe aufgestellt, die auch diese Beobachtungen zufriedenstellend erklären könnte (Jancsó und Jancsó—Gábor 1963, Jancsó 1964).

Die klassische Konzeption ging von der Annahme aus, dass die neurogene Vasodilatation durch besondere arterioläre Endigungen der sensiblen Nerven bewerkstelligt wird, die durch rückläufige Nervenimpulse aktiviert werden. Wir selbst nehmen demgegenüber an (Abb. 8 A),

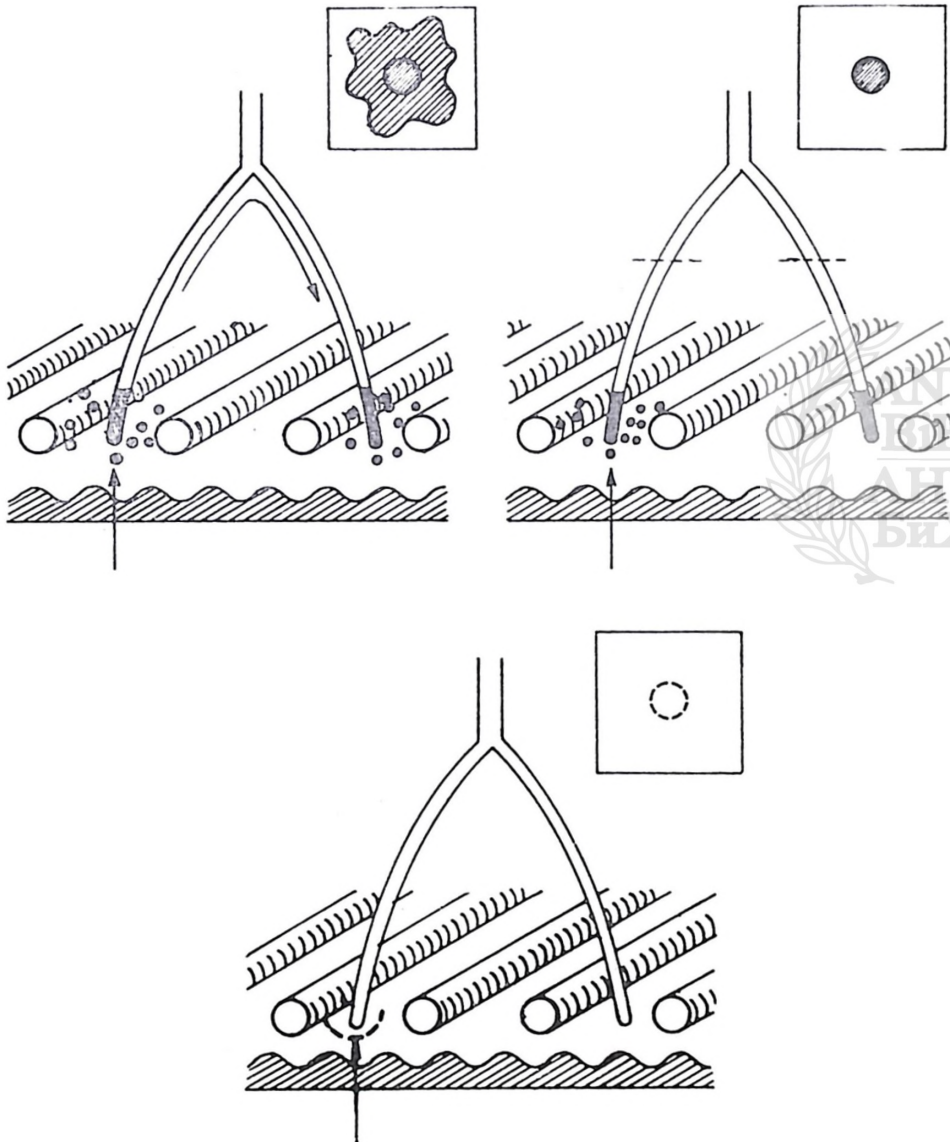


Abb. 8.

dass alle Endigungen des sensiblen Nerves afferenten Charakter haben und eine sensible Rezeptorfunktion ausüben. Die Annahme von besonderen vasculären Endigungen ist, unserer Ansicht nach, unbewiesen und überflüssig. Es ist der sensible Rezeptor selber, der die Mediatorsubstanz produziert und abgibt. Der Mediator, der offensichtlich ziemlich stabil ist, breitet sich durch Diffusion im Gewebe aus und gelangt so an seine vasculären Angriffspunkte.

Die Wirkung eines Reizstoffes (z. B. des Capsaicins) stellen wir uns folgendermassen vor: Der Reizstoff setzt aus den chemosensiblen Schmerzrezeptoren mit denen er in direkte Berührung kommt, durch orthodrome Reizung Mediatorsubstanz frei. Hierdurch entsteht die Hyperämie und die ödematöse Schwellung am unmittelbaren Angriffsort. Gleichzeitig werden aber Nervenimpulse durch den Axonreflexbogen rückläufig zu fernliegenden kollateralen Rezeptorendigungen weiter geleitet, die dadurch ebenfalls aktiviert und zur Abgabe der Mediatorsubstanz veranlasst werden. Auf dieser Weise, d. h. durch einen Axonreflex, entsteht dann der rote Hof.

Lokalanästhetische Mittel heben den Axonreflexvorgang auf (vgl. Abb. 8 B), die Freisetzung des Mediators aus den direkt gereizten Rezeptorendigungen wird aber anscheinend durch diese Mittel nicht verhindert. Diese Unwirksamkeit erklären wir mit der Annahme, dass die Schmerzrezeptoren der Wirkung der Lokalanästhetika gegenüber weitgehend resistent sind. Diese Annahme steht in gutem Einklang mit der oft gemachten Beobachtung der Elektrophysiologen, dass sensible Rezeptoren der Wirkung der Lokalanästhetika gegenüber ziemlich unempfindlich sind. Konzentrationen, die das Leitungsvermögen der Nervenfasern schon vollständig lähmen, beeinträchtigen noch gar nicht die Funktion der Rezeptoren. So können z. B. die Geruchsrezeptoren nach Ottoson (1956) selbst durch eine 0.5%-ige Cocainlösung nicht gelähmt werden.

In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass viele Lehrbücher der Pharmakologie behaupten, dass durch Lokalanästhetika auch die Schmerzrezeptoren gelähmt werden, aber ein Beweis hierfür wurde meines Wissens noch niemals geliefert. Ein direkter Beweis könnte nämlich nur durch Registrierung des Generatorpotentials des Schmerzrezeptors geliefert werden, und solche Versuche fehlen noch vollständig.

Die geschilderte neue Interpretation wird auch durch die Ergebnisse unserer früheren Tierversuche unterstützt. Diese zeigten nämlich ebenfalls eindeutig, dass die durch chemische Reizung der sensiblen Nervenendigungen ausgelöste Entzündungsreaktionen mit lokaler Anästhesie nicht gehemmt werden können (Jancsó und Jancsó—Gábor 1963, Jancsó 1964).

Ich möchte hier nur eine Versuchsserie als Beispiel anführen. Wir haben das Rattenaug mit Cocain, Cornecain, oder Psicain-Neu vollständig anästhetisiert und dann mit verschiedenen neurogen wirkenden Entzündungsstoffen behandelt. Als solche kamen Capsaicin, Piperin, 0.1%-ige wässrige Chloracetophenonlösung und mit Senföl gesättigte Kochsalzlösung zur Anwendung. Zur Sichtbarmachung der Entzündungsreaktion wurde den Tieren vorher intravenös Evansblau eingespritzt. Es ergab sich das wichtige Resultat, dass die intensive Blaufärbung der Bindehaut durch die lokale Anästhesie absolut nicht gehemmt wird. Dies haben wir

auch mit exakter, quantitativer Bestimmung des Farbstoffgehaltes der Bindehäute kontrolliert. Wir fanden in den anästhetisierten und gereizten Bindehäuten stets ebenso viel Farbstoff, wie in den nur mit dem Reizstoff allein behandelten. Das Anästhetikum selbst verursachte praktisch keine Farbstoffexsudation.

Wie bereits erwähnt, sollen nach den allgemein anerkannten Angaben von Bruce (1910) Lokalanästhetika die neurogene Senfölenzündung am Kaninchenauge verhindern. Unsere eigenen Versuche aber, die mit einer exakteren Methodik ausgeführt wurden, demonstrieren ganz klar die Unwirksamkeit der Lokalanästhesie. Sie erhärten also unsere Schlussfolgerung, dass 1. der Mediator aus sensiblen Rezeptorendigungen freigesetzt wird, 2. dass diese Freisetzung nicht nur durch rückläufige antidrome Nervenimpulse, sondern auch durch direkte orthodrome Reizung der Rezeptoren stattfinden kann, und schliesslich dass 3. dieser letztere Vorgang durch Lokalanästhetika nicht aufgehoben werden kann.

Es sei in diesem Zusammenhang bemerkt, dass wir in der Rattenhaut eine dem Axonreflexhof entsprechende Erscheinung bisher nicht beobachten konnten. Dies wird wahrscheinlich dadurch bedingt, dass bei dieser kleinen Tierart die sensiblen Nervenendigungen, die mit einander in axonaler Verbindung stehen, einander sehr nahe liegen.

4. DIE AUFHEBUNG NEUROGENER ENTZÜNDUNGSREAKTIONEN DURCH DESENSIBILISIERUNG DER SCHMERZREZEPTOREN MIT CAPSAICIN

Einen weiteren Schritt in der Analyse der neurogenen Entzündungserscheinungen ermöglichte uns die Anwendung einer neuen pharmakologischen Methode, mit deren Hilfe die Funktion der chemosensiblen Schmerzrezeptoren in selektiver Weise ausgeschaltet werden kann.

Wir haben schon vor mehreren Jahren die Entdeckung gemacht, dass das Capsaicin und verwandte Verbindungen die chemosensiblen Schmerzrezeptoren biphasisch beeinflussen. Diese werden durch das Capsaicin zuerst heftig gereizt und dann dauernd gelähmt (Jancsó 1955, Jancsó und Jancsó—Gábor 1959, Jancsó 1960; s. auch Keele 1962, 1964). Wird in das Auge einer Ratte oder eines Meer-schweinchens eine 0.1—0.5%-ige Capsaicinlösung wiederholt eingeträufelt, so hören Blepharospasmus, Tränenfluss und Abwehrbewegungen bald auf und die lokalen Schmerzrezeptoren werden schliesslich nicht nur dem Capsaicin, sondern auch allen möglichen Reizstoffen gegenüber weitgehend refraktär. Was noch merkwürdiger ist, wenn die Tiere parenteral mit steigenden Capsaicindosen behandelt werden, so werden alle peripheren Schmerzrezeptoren des Tierkörpers chemisch unerregbar.

Bei solchen »desensibilisierten« Tieren unterbleibt z. B. der Blepharospasmus und Tränenfluss, wenn sie der Einwirkung von Chloracetophenon oder anderen Tränengasen ausgesetzt werden; oder sie tolerieren beispielsweise die sonst sehr schmerzhafte Applikation von Senföl, Xylol oder anderen Reizstoffen auf die Haut, oder auf die Nase, ohne jede Abwehrreaktion.

Charakteristisch für diesen Zustand ist ferner, dass während die chemische Schmerzempfindlichkeit praktisch völlig aufhört, physikalische

Schmerzreize auch weiterhin ganz normal empfunden werden: die Tiere reagieren z. B. auf Nadelstiche oder Brennen der Haut mit lebhaften Abwehrbewegungen. Auch die taktile Empfindlichkeit ist völlig normal. Es liegt also eine selektive Lähmung der Rezeption des chemisch verursachten Schmerzes vor. Dies wird, wie wir mit der Methode der Aktionsstromregistrierung nachgewiesen haben (Porszász und Jancsó 1959), dadurch bedingt, dass die Schmerzrezeptoren spezifisch desensibilisiert werden, so dass sie bei chemischer Reizung keine, oder nur ganz spärliche Nervenimpulse aussenden.

Die Sensibilitätsstörung ist von ausserordentlich langer Dauer. Die parenteral herbeigeführte allgemeine Störung der Schmerzrezeption persistiert bei Ratten wochen- oder monatelang, bei Meerschweinchen sogar jahrelang. Der durch lokale Desensibilisierung herbeigeführte Refraktärzustand bleibt interessanterweise nur wenige Tage bestehen.

Es war ein naheliegender Gedanke, diese interessante Methode für die Analyse von Entzündungsreaktionen nutzbar zu machen. Es war nämlich von vornherein klar, dass die Capsaicin-Desensibilisierung gewissermassen als ein Indikator neurogener Entzündungsreaktionen Verwendung finden kann, da diese Behandlungsweise alle Reizstoffwirkungen aufhebt, die durch die Schmerzrezeptoren vermittelt werden.

Die Versuche zeigten in der Tat, dass die Desensibilisierung — im Gegensatz zu der lokalen Anästhesie — alle Formen der neurogenen Entzündungssymptome verhindert.

Beim Menschen konnte natürlich nur der Einfluss der lokalen Desensibilisierung geprüft werden. Die eine rasierte Wange wurde mit 0.5%-iger Capsaicinlösung in 80%-igem Alkohol eingerieben. Die Haut wurde gleich flammenrot und leicht ödematös. Gleichzeitig wurde ein heftiger brennender Schmerz verspürt. Die thermoelektrische Messung der Hauttemperatur zeigte auf der behandelten Seite eine Temperaturerhöhung von 3.8° C. Die Capsaicinbehandlung wurde nun im Laufe des Tages 11-mal wiederholt. Nach jeder Capsaicinapplikation nahm die Intensität der Entzündungssymptome merklich ab, bis schliesslich alle Symptome verschwanden. Die letzten Einreibungen verursachten schon keine Hyperämie geschweige Hautödem, auch keinen Schmerz, und der Temperaturunterschied zwischen behandelter und unbehandelter Gesichtshaut verschwand. Auch eine 10%-ige Ammoniaklösung blieb unwirksam, während dieselbe auf der bisher unbehandelten Seite eine brennende Empfindung, Rötung und eine Temperaturerhöhung von 1.9° C verursachte.

Charakteristischerweise wurden nach vollständiger Desensibilisierung leichte Berührung, Kitzeln, oder schmerzhafte Nadelstiche in völlig normaler Weise empfunden. Der Refraktärzustand dauerte etwa 30 Stunden lang.

Dieser Versuch zeigt also eindeutig, dass durch die Desensibilisierung der chemosensiblen Schmerzrezeptoren die gesamte neurogene Entzündungsreaktion verhindert wird (Jancsó 1960).

Übereinstimmend zeigten Versuche an Ratten und Meerschweinchen, bei denen durch parenterale Capsaicininjektionen die chemisch erregbaren Schmerzrezeptoren in der gesamten Peripherie refraktär gemacht waren, dass verschiedene neurogene Reizstoffe keine Hyperämie oder Ödem herbeizuführen vermögen. Dies konnte am Auge mit Capsaicin

und verwandten Säureamiden sowie mit Nicotin, an der Haut mit Senföl und Xylol sehr eindrucksvoll demonstriert werden (Jancsó und Jancsó—Gábor 1959, 1963, Jancsó 1960, 1964, Jancsó, Jancsó—Gábor und Takats 1961).

Durch die Capsaicin-Desensibilisierung werden also erwartungsgemäss auch diejenigen neurogenen Entzündungseffekte verhindert, die durch Lokalanästhetika nicht beeinflusst werden können. Da die Schmerzrezeptoren auf chemische Reize überhaupt nicht mehr reagieren, muss selbstverständlich auch der entzündliche Effekt der direkten orthodromen Stimulierung derselben ausbleiben.

Es gelang uns auch der Nachweis, dass nach allgemeiner Desensibilisierung mit Capsaicin auch die antidrome Reizung der sensiblen Nervenendigungen unwirksam wird. Wir zeigten, dass wenn nach Evansblau-Einspritzung der N. saphenus elektrisch gereizt wird, die von diesem Nerv innervierte Hautregion bald eine tiefblaue Farbe annimmt, weil offenbar die antidromen Nervenimpulse die Mediatorsubstanz aus den sensiblen Nervenendigungen freisetzen und dieselbe dann Vasodilatation und eine erhebliche Steigerung der Gefässpermeabilität herbeiführt. Wurde aber derselbe Versuch an desensibilisierten Ratten ausgeführt, so blieb die elektrische Nervenreizung völlig wirkungslos. Dieses Ergebnis kann offenbar nur so gedeutet werden, dass die Nervenendigungen in desensibilisiertem Zustand keine Mediatorsubstanz produzieren bzw. abgeben können. Der durch elektrische Reizung freigesetzte entzündliche Mediator des N. saphenus ist nach unseren Untersuchungen wahrscheinlich ein bradykininähnliches Polypeptid (Jancsó und Jancsó—Gábor 1963, Jancsó 1964). Eine besondere Erwähnung verdient in diesem Zusammenhang der Befund von Gašparović, Hadžović, Huković und Stern (1964), dass die Capsaicin-Desensibilisierung in der Ratte eine Abnahme des Substanz-P-Gehaltes des Rückenmarks herbeiführt.

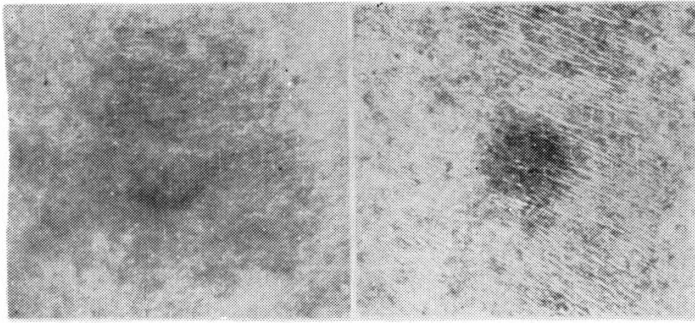
Da von Capsaicin zweifellos afferente Strukturen, nämlich die chemosensiblen Schmerzrezeptoren desensibilisiert werden, liefern diese Versuche einen weiteren wichtigen Beweis dafür, dass der vasoaktive Mediator in der Tat von sensiblen Rezeptoren produziert und abgegeben wird.

Die Situation bei der Capsaicin-Desensibilisierung lässt sich also durch das Schema C an Abb. 8 veranschaulichen. Die chemosensiblen Schmerznervenendigungen sind in diesem Zustand chemisch unerregbar und die Synthese oder die Abgabe des Mediators blockiert. Im Schema ist der erstere Fall berücksichtigt.

5. VERBINDUNGEN, DIE AUCH NACH VERLUST DER SENSIBLEN INNERVATION ENTZÜNDLICH WIRKEN

Schliesslich möchte ich von Hautreaktionen sprechen, bei denen bestimmt auch nicht-nervöse Entzündungsmechanismen mit im Spiele sind.

Bei Versuchen mit Histamin (Abb. 9) wurde ein Tropfen einer 0.5%-igen Lösung von Histamindichlorhydrat auf die Haut gesetzt und durch diesen Tropfen hindurch 2—3 oberflächliche Nadelstiche gemacht. Bei unseren beiden Versuchspersonen mit Nervenverletzung ergab sich

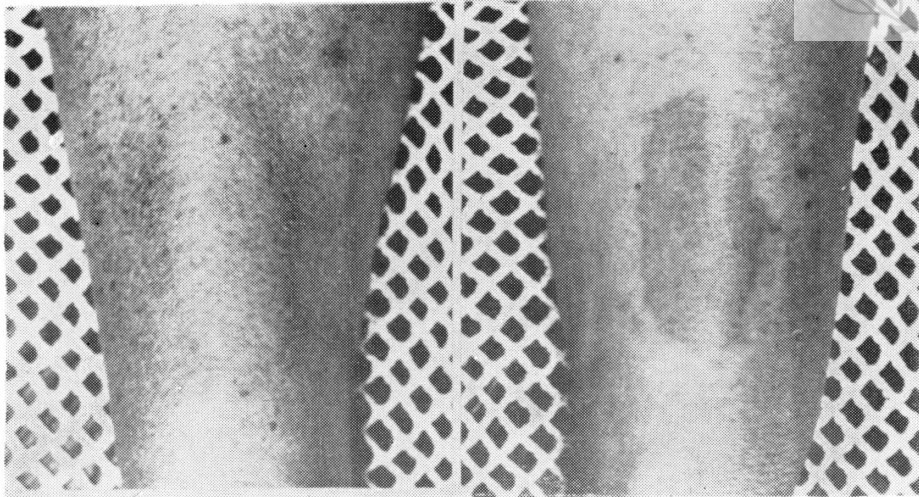


a

b

Abb. 9.

Wirkung einer Histaminpunktur auf die normale (a) und auf die denervierte (b) Haut. (Patient S. V.)



a

b

Abb. 10.

Wirkung des Nicotinsäure-Tetrahydrofurfurylesters auf die normale (a) und auf die denervierte (b) Haut. (Patientin A. M.)

ein übereinstimmendes Resultat. Auf der Haut des normal innervierten Armes entstand eine typische »triple response« mit gut ausgebildetem Quaddel und grossem unregelmässig konturiertem Hof. Die denervierte Haut des verletzten Armes reagierte ebenfalls mit einer entzündlichen Reaktion, die aber anders aussah. Der rote Hof blieb vollständig aus. Im Zentrum entwickelte sich ein gewisses Ödem, aber die Quaddelbildung war deutlich gehemmt und die gebildete flache Hauterhebung rötlich gefärbt. Der mässige ödematöse Gewebsdruck genügte offenbar nicht zur vollständigen Kompression der Blutgefässe. Ein ganz gleiches Entzündungsbild konnten wir nach Einstichen durch einen Tropfen einer 0.4%-igen Lösung des Histaminliberators »48/80« beobachten.

Der rote Hof bleibt hier deshalb aus, weil ein Axonreflex infolge der Degeneration des sensiblen Nerven natürlich nicht zustande kommen kann. Die Hemmung der Quaddelbildung ergibt sich unseres Erachtens daraus, dass normalerweise die neurogene Entzündungswirkung und die direkte Gefässwirkung des Histamins sich im Zentrum der dreifachen Hautreaktion addieren, und nach der Nervendegeneration die neurogene Komponente wegfällt.

Bei beiden Versuchspersonen mit Nervenverletzung wurde auch die Wirkung des Trafurils (Tetrahydrofurfurylester der Nicotinsäure) ausprobiert. Eine runde Hautstelle wurde mit 5%-iger Trafurilsalbe eingerieben. Die Hautreaktion kam in etwa 30—40 Minuten zur vollen Entwicklung (Abb. 10). Auf der intakten Haut entwickelte sich im Kontaktbezirk ein grosser flacher weisser Quaddel der von einem unregelmässig begrenzten rotem Hof umgeben war. Auf der unempfindlichen Haut wurde die behandelte Stelle nur ganz leicht ödematös und wies eine rote Farbe auf. Der unregelmässig konturierte Hof fehlte, die zentrale Reaktion war aber mitunter von einer schmalen ganz regelmässigen roten Randzone umzingelt.

Auch hier sehen wir also, dass der übliche Reflexhof in der denervierten Haut nicht zur Entwicklung kommt. Die relativ schmale Randzone ist höchstwahrscheinlich durch die Diffusion des Trafurils bedingt. Die gehemmte Entwicklung der ödematösen Reaktion im Kontaktbezirk erklären wir, im Übereinstimmung mit den bereits Gesagtem, mit dem Ausfall der neurogenen Komponente.

Diese Befunde weisen also übereinstimmend darauf hin, dass im Einklang mit unserer theoretischen Konzeption, bei der »dreifachen Hautreaktion« der neurogene Entzündungsmechanismus in der Auslösung der Gefässreaktionen auch im Zentrum der Hautreaktion eine wichtige Rolle spielt.

Crockford und Mitarb. (1962) konnten bei ihren Patienten mit kompletter Pl. brachialis Läsion mit Trafuril keine erythematöse Reaktion herbeiführen. Ihrer Ansicht nach soll die chronische Denervierung der Hautgefässe die Wirkung dieses Mittels verhindern. Unsere Versuche weisen aber entschieden darauf hin, dass im Wirkungsmechanismus dieses Rubefacienten die nicht-nervöse Komponente stark überwiegt und dementsprechend durch die Denervierung der Haut die entzündliche Reaktion nur charakteristisch modifiziert, aber nicht verhindert wird.

N. JANCSÓ

ULOGA SENZIBILNIH NERAVA U MEHANIZMU ZAPALJIVIH REAKCIJA KOŽE

KRATAK SADRŽAJ

Pokusi na ljudskoj koži, kao i potkožnom tkivu životinja, pokazali su da u mehanizmu upale igraju nervni faktori veću i kompliciraniju ulogu nego što se to ranije mislilo.

Mnogobrojni hemijski spojevi proizveli su upalnu reakciju, isključivo ili većim dijelom, neurogenim putem (Capsaicin, sintetski kiseli amidi, odnosno ulje slačice, Xylol, Chloracetophenon).

Klasična teorija aksonskih refleksa nije bila u stanju da neurogene reakcije sudova u slučaju upale potpuno razjasni. Postavlja se nova teorija, po kojoj se humoralni medijator, koji izaziva upalne simptome, proizvodi i oslobađa na aferentnim završecima receptora.

Razdražujuća materija oslobađa najprije putem ortodromne stimulacije, iz senzibilnih receptora (receptora boli), sa kojima dolazi u direktni kontakt, medijatornu supstanciju. Time nastaje na mjestu kontakta neurogena upalna reakcija sudova. Osim toga se aksogenim refleksom, tj. antidromno provođenim nervnim impulsom, aktiviraju i udaljeniji receptorni završeci i prouzrokuju izbacivanje medijatorne supstancije. Ovim nastaje hiperemično polje upalnih kožnih reakcija. Degeneracija senzibilnih nerava potpuno sprečava stvaranje obih djelomičnih reakcija. Slično kompletno ukidanje neurogenih upalnih simptoma može se također postići desenzibiliranjem receptora bola Capsaicinom, jer ovaj zahvat ukida razdražljivost receptora i blokira oslobađanje medijatora.

Lokalnom anestezijom spriječava se stvaranje refleksnog polja, ali se ne upliviše na upalnu reakciju u dodirnom području. To se objašnjava time što lokalni anestetici mogu spriječiti samo sprovodljivost senzibilnih vlaknaca, ali ne mogu spriječiti direktno ortodromno oslobađanje medijatora iz receptora.

U slučaju upalnog djelovanja histamina, histamina liberatora »48/80« i tetrahydrofurylestera nikotinske kiseline, dominiraju nervni mehanizmi izlučivanja, no i nervnim mehanizmima pripada jedna ne baš tako neznatna uloga. Prema tome kožne reakcije prouzrokovane ovim spojevima, usljed nedostatka funkcije nerava, samo se karakteristično modificiraju, ali se ne mogu potpuno spriječiti.

LITERATUR

1. Bayliss, W. M.: On the origin from the spinal cord of the vasomotor fibers of the hind limb, and the nature of these fibers. *J. Physiol.* 26, 173—209, 1909.
2. Bayliss, W. M.: *Principles of General Physiology*, London, 1924.
3. Breslau, F.: Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach Nervenverletzung. *Deutsche Z. Chirurg.* 150, 50—81, 1919.

4. Bruce, A. N.: Über die Beziehung der sensiblen Nervenendigungen zum Entzündungsvorgang. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 63, 424—433, 1910.
5. Bruce, A. N.: Vasodilator axon reflexes. *Quart. J. exp. Physiol.* 6, 339—354, 1913.
6. Chapman, L. F., Ramos, A. O., Goodell, H. und Wolf, H. G.: Neurohumoral features of afferent fibers in man. *Arch. Neurol, Psychiat. Chicago*, 4, 617—650, 1961.
7. Crockford, G. W., Hellon, R. F. und Heyman, A.: Local vasomotor responses to rubefaciants and ultra-violet radiation. *J. Physiol.* 161, 21—29, 1962.
8. Gray, J. A. B.: Initiation of impulses at receptors. In *Neurophysiology*, 1, 123—145, 1959. ed. Field, J., Magoun, H. W. and Hall, V. E. Washington: Am. Physiol. Soc.
9. Herxheimer, A.: The action of drugs on the skin. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1, 351—368, 1961.
10. Jancsó, N.: Speicherung. Stoffanreicherung im Reticuloendothel und in der Niere. Budapest: Verlag der Ungar. Akad. der Wissensch. 1955.
11. Jancsó, N.: Die Desensibilisierung des Organismus gegenüber reizenden und entzündungserregenden Wirkungen. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar.* 12, 15, 1958.
12. Jancsó, N.: Neurogenic inflammatory responses. *Hung. Physiol. Soc. Sympos. on inflammation.* July 3—4, 1963. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar. Suppl.* 24, 3—4, 1964.
13. Jancsó, N.: Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull. Millard Filmore Hosp., Buffalo, N. Y.* 7, 53—77, 1960.
14. Jancsó, N. und Jancsó—Gábor, A.: Dauerausschaltung der chemischen Schmerzempfindlichkeit durch Capsaicin. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 236, 142—145, 1959.
15. Jancsó, N. und Jancsó—Gábor, A.: Neurogenic inflammatory responses and their pharmacological analysis. *Proc. II. Internat. Pharmacol. Meeting. Biochem. Pharmacology, Conference Issue, Abstr. № 605*, 1963.
16. Jancsó, N., Jancsó—Gábor, A. und Takáts, I.: Pain and inflammation induced by nicotine, acetylcholine and structurally related compounds and their prevention by desensitizing agents. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar.* 19, 113—132, 1961.
17. Keele, C. A.: The common chemical sense and its receptors. *Arch. int. Pharmacodyn.* 139, 547—557, 1962.
18. Keele, C. A. und Armstrong, D.: Substances producing pain and itch. London: Arnold. 1964.
19. Krogh, A.: *The Anatomy and Physiology of Capillaries.* New Haven, Conn., Yale University Press, 1929.
20. Lewis, T.: *The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses,* London: Shaw, 1927.
21. Lewis, T. und Grant, R. T.: *Vascular reactions of the skin to injury.* *Heart*, 11, 209—265, 1924.
22. Ottoson, D.: Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. *Acta physiol. scand.* 35, Suppl. 122, 1956.
23. Pórszász, J. und Jancsó, N.: Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicin. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar.* 16, 299—306, 1959.
24. Gašparović, I., Hadžović, S., Huković, S. und Stern, P.: Contribution to the theory that substance P has a transmitter role in sensitive pathway. *Med. exp.* 10, 303—306, 1964.