

**A CAPSAICIN-ÉRZÉKENY SZENZOROS
IDEGVÉGZŐDÉSEK SZEREPE A
VÉRÁRAMLÁS SZABÁLYOZÁSÁBAN ÉS A
NEUROGÉN GYULLADÁSBAN**

EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

DR. PINTÉR ERIKA

**PÉCSI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET**

1996

BEVEZETÉS

Régi megfigyelés, hogy a gerincvelői hátsó gyökök vagy a szenzoros idegek antidrómos aktivációja vazodilatációt okoz a bőrben (Stricker 1896, Bayliss 1901, Langley 1923, Hinsey és Gasser 1930, Celandier és Folkow 1953), ennek funkcionális jelentőségét azonban sokáig nem ismerték. További vizsgálatok alapján az is kiderült, hogy az *antidrómos vazodilatáció* (arteriola tágulat) mellett a posztkapilláris venulák falainak permeabilitása is fokozódik, plazma protein extravazálódik a szövetek közé. Ezen vaszkuláris történéseket *neurogén gyulladásnak* nevezzük. Az első direkt bizonyíték, hogy szenzoros idegek antidrómos izgatása neurogén gyulladást vált ki, Jancsó Miklóstól és munkatársaitól, Gábor Arankától és Szolcsányi Jánostól származik. Ők bizonyították elsőként, hogy intravénásan adott kolloid ezüst az antidrómosan ingerelt érzőideg (n. saphenus) által beidegzett bőrterületen akkumulálódik a vénák falában, majd a hisztiocitákban raktározódik. A n. trigeminus antidrómos izgatásával az ornyálkahártyán is létrehozta gyulladást, továbbá a n. vagus perifériás csomójának ingerlése által -atropin előkezelés után- a tracheában, a mediastinalis kötőszövetben, és az oesophagusban is leírtak plazma extravazációt. Ezen kísérletek már előre vetítették a szenzoros rostok végződéseiből antidrómos ingerlésre felszabaduló mediátorok patofiziológiai jelentőségét, azonban perifériás idegek izgatásával a szenzoros rostokon kívül a vegetatív efferens rostok aktiválódására -és belőlük- biogén aminok mellett neuropeptidok, ATP, felszabadulására is sor kerül, amelyek jelentősen befolyásolják az eredő hatást. Szenzoros rostok szelektív izgatására a gerincvelői hátsó gyökök ingerlése révén van lehetőség. Kísérletes munkánk első célkitűzése az volt, hogy megbízhatóan kidolgozzuk a lumboszakrális hátsó gyök ingerlés technikáját patkányon, megvizsgáljuk az antidrómos plazma extravazáció kvantitatív és kvalitatív jellegzetességeit és a különböző gyökök ingerlésével kiváltott neurogén gyulladás lokalizációja alapján elsőként térképezzük fel a lumboszakrális hátsó gyökök által beidegzett bőrterületeket és medencei szerveket.

Jancsó Miklós, Gábor Aranka és Szolcsányi János 1967-ben közzölték először, hogy a paprika csípős anyagával, a capsaicinnel való előkezelés gátolja az antidrómos idegingerléssel kiváltott neurogén gyulladást. Bizonyítást nyert az is, hogy a capsaicin szelektíven csak a primér afferens

neuronok egy populációjára hat, amelyek felelősek az *antidrómos vazodilatáció* és a *neurogén gyulladás* kifejlődéséért. A 70-es, 80-as években kimutatták, hogy a *capsaicin-érzékeny elsődleges érzőneuronok* (CSPAN) a szenzoros neuronoknak mintegy felét képezik, a bőrben a polimodális nociceptorokat foglalják magukba, továbbá, hogy gyulladást kiváltó neuropeptidet, *P anyagot* (SP) tartalmaznak, amely capsaicinnel depletálható. A capsaicin a neuropeptid kutatások elengedhetetlen farmakológiai eszközévé vált azon bizonyítékok alapján, hogy kis dózisban adva a CSPAN perifériás végződéseiből különböző neuropeptidok - tachykininek, calcitonin gén-rokon peptid (CGRP)-felszabadítása révén vazodilatációt, neurogén gyulladást, simaizom kontrakciót és egyéb hatásokat okoz. Nagy dózisban alkalmazva viszont funkcionális blokkolást, neuropeptid deplecióval vagy degenerációval járó neurotoxikus hatást vált ki a CSPAN-okon. Ezért megvizsgáltuk, hogyan befolyásolja a capsaicinnel való előkezelés az antidrómos neurogén gyulladást a medencei szervekben.

A gericvelői hátsó gyökerek antidrómos ingerlése során figyeltünk fel arra a tényre, hogy az első ingerlést követő izgatások jelentősen kisebb gyulladást váltanak ki, vagyis az antidrómos izgatás az innervációs területen kívül *szisztémás gyulladásgátló hatást* fejt ki. Ennek a meglepő megfigyelésnek szisztematikus bizonyítása, jellegzetességeinek leírása és mediátor hátterének felderítése képezte e téren a további vizsgálatok célját.

Az antidrómos vazodilatáció pontos, kvantitatív vizsgálatára új lehetőségeket nyitott az elmúlt évtizedben kifejlesztett igen érzékeny műszer, a *laser-Doppler szöveti véráramlásmérő*. Ezért a neurogén gyulladás vizsgálata mellett, másik nagy kutatási területünk, a kémiai és elektromos ingerek hatására, a bőrben létrejövő mikrocirkuláció-változások laser-Doppler véráramlásmérővel történő elemzése volt. A következő kérdésekre kerestünk választ: 1. Az antidrómos hátsó gyökér-ingerlés milyen hatásfokkal vált ki mikrocirkuláció-fokozódást a bőrben? 2. Van-e funkcionális jelentősége a szenzoros végződésekből felszabaduló értágító mediátoroknak a bőr mikrocirkulációjának szabályozásában? Perineurális capsaicin előkezelés után megváltozik-e a bőr mikrocirkulációja e vazodilatátor mechanizmus hiányában? 3. A CSPAN-ok blokkolása után milyen mértékben vesznek részt az adrenerg és peptiderg mediátorok a n. saphenus szimpatikus rostjainak izgatásával kiváltott mikrocirkuláció csökkenésben?

A fentiekben vázolt téma kutatásába 1985. októberében kapcsolódtam be, Szolcsányi professzor munkacsoportjának tagjaként. Kísérletes munkám didaktikus csoportosításban az alábbi közleményekhez sorolható:

I. LUMBOSZAKRÁLIS HÁTSÓ GYÖKEREK (L1-S1) ANTIDRÓMOS IZGATÁSÁVAL KIVÁLTOTT PLAZMA EXTRAHAZÁRÓ A BŐRREN ÉS A MEDENCEI SZERVEKREN

I/1. Pintér, E. and Szolcsányi, J.: Plasma extravasation in the skin and pelvic organs evoked by antidromic stimulation of the lumbosacral dorsal roots of the rat. *Neuroscience*, **68**, 603-614, 1995.

II. ANTIDRÓMOS ÉS ORTODRÓMOS IZGATÁSSAL KIVÁLTOTT LOKÁLIS NEUROGÉN GYULLADÁS SZISZTÉMÁS GYULLADÁSGÁTLÓ HATÁSA

II/1. Pintér, E. and Szolcsányi, J.: Inflammatory and antiinflammatory effects of antidromic stimulation of dorsal roots in the rat. *Agents and Actions*, **25**, 240-242, 1988.

II/2. Pintér, E. and Szolcsányi, J.: Systemic anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of the dorsal roots in the rat. *Neuroscience Letters*, **212**, 33-36, 1996.

II/3. Pintér, E., Szolcsányi, J. and Helyes Zs.: Anti-inflammatory mediators released by activation of capsaicin-sensitive sensory nerve fibres. *Neurobiology*, **4**, 165, 1996 (előadáskivonat).

III. A CAPSAICIN-ÉRZÉKENY IDEGVÉGZŐDÉSEK SZEREPE A BŐR VÉRÁRAMLÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN

III/1. Sann, H., Pintér, E., Szolcsányi, J. and Pierau Fr.-K.: Peptidergic afferents might contribute to the regulation of skin blood flow. *Agents and Actions*, **23**, 14-15, 1988.

III/2. Szolcsányi, J., Pintér, E. and Pethő, G.: Role of unmyelinated afferents in regulation of microcirculation and its chronic distortion after trauma and damage. in: *Pathophysiological Mechanisms of Reflex Sympathetic Dystrophy*. R.F. Schmidt and W. Jänig (eds.) Verlag Chemie (VCH, Weinheim New York) pp. 245-261, 1992.

III/3. Szolcsányi, J., Pierau, Fr-K., Sann, H. and Pintér, E.: The role of capsaicin-sensitive sensory nerve endings in regulation of cutaneous microcirculation. (közlésre benyújtva) 1996.

IV. A BŐR MIKROCIRKULÁCIÓJÁNAK NORADRENERG ÉS PEPTIDERG SZIMPATIKUS SZABÁLYOZÁSA, PATKÁNYBAN

IV/1. Pintér, E., Pethő, G. and Szolcsányi, J.: Neurotransmitter background of microcirculatory changes in the rat skin evoked by saphenous nerve stimulation. *Neuropeptides*, 22, 53, 1992, (előadáskivonat).

IV/2. Pintér, E., Helyes, Zs., Pethő, G. and Szolcsányi, J.: Noradrenergic and peptidergic sympathetic regulation of cutaneous microcirculation in the rat. (közlésre benyújtva) 1996.

I. LUMBOSZAKRÁLIS HÁTSÓ GYÖKEREK (L1-S1) ANTIDRÓMOS IZGATÁSÁVAL KIVÁLTOTT PLAZMA EXTRAVAZÁCIÓ A BŐRBEN ÉS A MEDENCEI SZERVEKBEN

BEVEZETÉS:

Az antidrómos vazodilatáció jelenségét az exteroceptív innervációs területeken már egy évszázada leírták. Később Jancsó Miklós és munkatársai azt is kimutatták, hogy perifériás idegek ingerlése nemcsak vazodilatációt, hanem plazma extravazációt és egyéb gyulladásos tüneteket is okoz a bőrben. Az ezt követő kísérletekben bebizonyosodott, hogy neurogén gyulladás nem csupán bőrön és az exteroceptív nyálkahártyákon (konjunktiva, orális- nazális mukóza) alakul ki, hanem viszcerális afferensek antidrómos izgatásával a belső szervekben is létrejön. A viszcerális válaszok is blokkolhatók capsaicin előkezeléssel, ami indirekt farmakológiai bizonyítéka annak, hogy a belső szervekben kifejlődött neurogén gyulladás is capsaicin-érzékeny afferens rostok által mediált. Átnetszett perifériás idegek disztális csonkjának ingerlésével kiváltott érválasz az afferensekből felszabaduló neuropeptidok (tachykininek,

kalcitonin gén-rokon peptid), és a vegetatív efferensekből származó neurotranszmitterek eredő hatása. Mivel az ereket szimpatikus rostok innerválják, az adrenerg neuron blokkoló guanethidin alkalmazása eliminálja a szimpatikus mediátorok hatását. Az afferensek szelektív ingerlése a kizárólag érző rostokat tartalmazó gerincvelői hátsó gyökök antidrómos izgatása révén valósulhat meg. Ez a módszer arra is alkalmas, hogy feltérképezzük a belső szervek és a bőr szegmentális, a szenzoros-efferens peptiderg rostok általi innervációját a lumboszakrális régióban.

CÉLKITŰZÉS:

Jelen kísérletsorozat célja az volt, hogy a lumboszakrális hátsó gyökök perifériás csonkjának antidrómos ingerlésével kiváltott, plazma protein extravazáción alapuló Evans kék festékkumulációs módszerrel szisztematikus analízist végezzünk, a régió capsaicin-érzékeny innervációjára vonatkozólag.

A capsaicin gyulladáskeltő hatása, az afferens rostok perifériás végződéséből az általa felszabadított neuropeptidok (tachykininek, calcitonin gén-rokon peptid) hatásán alapul. Immunhisztokémiai vizsgálatok peptidszerű immunoreaktivitást mutattak ki mind a bőrt, mind a medencei szerveket ellátó afferens neuronok perifériás rostjaiban. Ezért célul tűztük ki azt is, hogy a lumboszakrális terület capsaicin-szenzitív afferentációjára vonatkozó, funkcionális megközelítésből származó adatainkat összehasonlítsuk az igen gazdag neuropeptid-immunhisztokémiai anyaggal.

MÓDSZEREK:

Vegyes nemű Wistar és Sprague-Dawley (CFY) 200-300g súlyú patkányokat 100 mg/kg thiobutobarbitallal altattunk. A VII. nyaki és I. háti csigolya között harántléziót végeztünk. Laminektómia után féloldalon kiproparáltuk a lumboszakrális hátsó gyököket és állatonként 2-2 szomszédos gyökeret átvágtunk. A műtési terület felett a bőrt drótkeretre erősítettük, és az így keletkezett medencét testmeleg paraffinolajjal töltöttük fel. A két szomszédos hátsó gyökér perifériás csonkjait bipoláris platinaelektrodra helyeztük. 50 mg/kg Evans kék festéket adtunk intravénásan, majd 10 perc elteltével 20 V, 0.5 ms, 5 Hz, 5 min

paraméterekkel idegingerlést végeztünk. Az Evans kék szérum albuminhoz kötődik, a plazma extravazáció helyén kilép az érpályából, akumulálódik a gyulladt szövetekben. 15 perccel az ingerlés befejezése után az állatokat elvéreztettük, a kékült szövetdarabokat kimetszettük, lemértük és formamidba helyeztük. 72 órás extrakció után a mintákból kioldódott festékmennyiséget fotométer segítségével meghatároztuk. Bőrterületek vizsgálatakor önkontollos módszert használtunk, az ingerelt oldali bőrdarabok festéktartalmát az ellenoldali megfelelő területek Evans kék mennyiségével hasonlítottuk össze. Belső szervek esetében, mivel a féloldali ingerlés hatása az ellenoldalra is ráterjedt, az ingerelt állatcsoport adatait álműtött kontrollokhoz viszonyítottuk. A statisztikai értékeléshez egy- ill. kétmintás Student-t próbát használtunk.

Szisztémás capsaicin-előkezelés

Annak bizonyítására, hogy az antidrómos hátsó gyökér ingerléssel kiváltott plazma extravazáció valóban capsaicin-érzékeny neuronok által mediált, szisztémás capsaicin előkezelésben részesült patkányokon is elvégeztük kísérleteinket.

Pentobarbital (40 mg/kg, i.p.) altatásban 30+60+60 mg/kg capsaicin oldatot injektáltunk a nyak bőre alá 3 egymást követő napon. A harmadik dózis beadása után 3-4 nappal került sor a hátsó gyökér ingerlésre.

EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉSEK:

Plazma extravazáció a bőrben és az exteroceptív nyálkahártya területeken

Lumboszakrális hátsó gyökerek (L1-S1) antidrómos stimulációja féloldali, jól körülhatárolt festékkumulációt idézett elő az innervált bőrterületeken.

Talp:

Az extravazáció kiterjedése alapján a hátsó láb talpi bőrét ellátó gyökerek L4-L5, de csekély mértékben L6 is hozzájárul az innervációhoz. A szomszédos gyökök beidegzési területei részben átfedik egymást.

Lábhát:

A medialis lábhát, az I., II. és a III. ujj alap- és középperce L2-L3 gyökerek által innerválódik. Ez a terület megfelel a n. saphenus beidegzési zónájának. L4(L5) a lateralis lábhátat idegzi be, ami megfelel a n.

ischiadicus ellátási területének.

Faroktő:

A faroktő S1 szegment ingerlésére kékült legintenzívebben.

Comb (ventralis felszín):

A kékülés alapján L2-L4 innerválja ezt a régiót. A festékkiválás intenzitása csak kb. 50 %-a volt a talpon mért értékeknek.

Hasbőr:

L1-L4 látja el ezt a bőrterületet a caudalis II. emlőbimbó vonaláig. Igen gyakran csak foltos kékülést láttunk, a diffúzan festődő háttérből azonban mindig élesen kiemelkedtek a sötétkék emlőbimbók.

Herezacskó:

L6-S1 ingerlés által indukált extravazációs zóna a scrotum hátsó felszínére és alsó pólusára terjedt. A ventralis terület bőrében L3-L5 izgatás okozott festékkiválást.

Preputium penis:

L5-S1 ingerlése indukált jelentős Evans kék akkumulációt.

Anus:

L5-S1 ingerlése intenzív kékülést váltott ki az anális gyűrű területén.

Clitoris and glans penis:

L5-S1 szegmentek ingerlése okozott jelentős mértékű plazma extravazációt.

Az Evans kék festékkumuláció alapján, a lumboszakrális gyökök által innervált bőrterületek capsaicin-érzékeny beidegzésére vonatkozóan az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

1. Gerincvelői hátsó gyökerek egyoldali antidrómos izgatása csak az azonos oldalon okoz neurogén gyulladást.

2. Általában egy gyökér lát el egy adott bőrterületet, de a beidegzési zónák marginális részén átfedés figyelhető meg a szomszédos gyökök innervációs területei között.

3. A festékkumuláció mértéke a különböző területeken eltér egymástól. A kékülés intenzitása alapján a következő sorrend állítható fel: talp > lábhát > herezacskó > comb > preputium > hasbőr > végbélnyílás > faroktő.

Plazma extravazáció a medencei szervekben

Méhszarvak:

A kékülés az ösztrusz-ciklus minden fázisában megfigyelhető volt. L1-L3 ingerlése váltott ki intenzív kékülést az alsó kétharmadban, az ovariális harmad lumbális ingerlésre nem reagált. L4 alatti gyök izgatása nem okozott plazma extravazációt a méhszarvakban. Egyoldali ingerlés hatása gyakran az ellenoldalra is ráterjedt, de ez a contralateralis hatás csak az alsó harmadra volt jellemző és intenzitása mintegy 50%-a volt az ipsilateralis effektusnak.

Méhtest és méhnyak:

Az extravazációs zóna alapján fő innerváló gyökök L6-S1 (L5). L1-L3 szegmentegek ingerlése is okozott kisebb mértékű festékkumulációt.

Hüvely:

L6-S1 izgatása erőteljes kékülést hozott létre az orificium területén. L2-L3 ingerlés erősebb, míg L4-L5 stimuláció minimális extravazációt okozott a vagina falában.

Húgyhólyag:

A capsaicin-érzékeny afferentáció szintén bimodális megoszlást mutatott. Intenzív, predominánsan egyoldali festődés látszott L6-S1 (L5) ingerlése után. L1-L3 izgatás a kísérletek 80%-ában váltott ki plazma extravazációt, de az Evans kék akkumuláció mértéke csak 30-40 %-a volt az L6-S1 ingerlés által kiváltottnak. L3-L4 szegmentegek alig detektálható innervációt mutattak ebben a szervben.

Húgyvezeték:

Kvantitatív vizsgálatot nem végeztünk, de minden esetben azt tapasztaltuk, hogy az azonos oldali uréter alsó egyharmada a húgyhólyaggal együtt kékült.

Húgycső (hím):

L5-S1 izgatás hatására látszott intenzív válasz.

Végbél:

L5-S1 stimuláció definitív kékülést váltott ki, de a maximális festékkumuláció mértéke kisebb volt, mint a többi medencei szervben. A kékülés itt is ipsilateralis dominanciát mutatott, de az ellenoldalra is ráterjedt.

Ondóvezeték, here, prosztata:

Annak ellenére, hogy az azonos oldali ondóvezeték szemmel láthatóan erősebben kékült, a két oldal közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. A herékben nem láttunk Evans kék akkumulációt, viszont mindkét oldali prosztata homogén kékülést mutatott az ingerelt ill. kontroll állatokban egyaránt.

1. A medencei szervek capsaicin-érzékeny innervációjában általában 4-5 hátsó gyökér vesz részt.

2. A plazma extravazáció kiterjedése alapján, L6-S1 illetve L1-L3 szegmentegekből kiáramló, bimodális beidegzést mutattunk ki a húgyhólyagban, a hüvelyben, a méhtestben és nyakban.

3. Unilateralis stimuláció főleg egyoldali Evans kék kiválást okozott, de a bőrtől eltérően a kékülés az ellenoldalra is ráterjedt.

4. A maximális festékkumuláció hasonló volt a különböző medencei szervekben (60-70 µg/g), kivéve a rectumot, ahol csak 30-40 µg/g értékeket mértünk. A gastrointestinalis tractus felsőbb szakaszában nem tudtunk Evans kék akkumulációt detektálni.

Plazma extravazáció az ízületekben és a vázizomban

Bár kvantitatív méréseket nem végeztünk, és a szegmentális eloszlást sem vizsgáltuk, de ingerlés után megnéztük, és kékülést találtunk a boka- és lábízületi tokokban, szalagokban. A harántcsíkolt izmok közül a m. cremaster-t, a talplizmokat és a hasizmokat tanulmányoztuk. A fasciák minden esetben kékek voltak, de az izompólyák eltávolítása után magában az izomszövetben már nem láttunk festékkumulációt.

Plazma extravazáció capsaicin előkezelés után

Szisztémás capsaicin előkezelés erősen redukálta az antidrómos hátsó gyök ingerlés által kiváltott plazma extravazációt. Az Evans kék kiválás mértéke nem különbözött az ingerelt és kontroll oldalon (bőrterületek esetén) illetve az ingerelt és kontroll állatokban (belső szervek esetén); kivéve a talpi bőrt, ahol a capsaicin előkezelés 70 %-kal gátolta, de nem védte ki teljesen az antidrómos hátsó gyökér ingerlés hatását.

A lumboszakrális hátsó gyökök antidrómos izgatásával -a capsaicin-érzékeny szenzoros neuronok által- a szegmentális innervációnak megfelelő területeken alakul ki lokális neurogén gyulladás. A gyulladás mértéke az extravazálódott plazma protein mennyiségével jellemezhető, Evans-kék festékakkumulációs módszerrel kvantifikálható. Kísérletsorozatunk a capsaicin-érzékeny primér afferens neuronok szegmentális eloszlásának első funkcionális megközelítését jelenti, alapul véve lokális efferens funkciójukat. Eredményeink jól korrelálnak a retrográd festési eljárásokkal kombinált immunhisztokémiai módszerekkel nyert adatokkal, melyek a feltételezett neuropeptid transzmitter, a P anyag lokalizációjára vonatkoznak a hátsó gyöki ganglionokban és a szenzoros rostokban.

II. ANTIDRÓMOS ÉS ORTODRÓMOS IZGATÁSSAL KIVÁLTOTT LOKÁLIS NEUROGÉN GYULLADÁS SZISZTÉMÁS GYULLADÁSGÁTLÓ HATÁSA

BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉS:

Értekezésem második fejezetében olyan felfedezésről szeretnék beszámolni amit kutatói pályám "serendipity"-jeként tartok számon.

A lumboszakrális innerváció feltérképezését (ld. I. fejezet) először úgy akartuk elvégezni, hogy egy állaton egymás után egy-egy hátsó gyökeret helyezve az elektródpárra, sorban ingerlünk és vizsgáljuk a kékülés kiterjedését. Ekkor figyeltünk fel arra a tényre, hogy az első ingerlés mindig intenzív festékakkumulációt okozott, az ezt követő stimulációk viszont egyre kisebb hatást fejtettek ki. Ezen jelenség alapján feltételeztük, hogy az első ingerlés hatására kialakult neurogén gyulladás (*primér reakció*) gátló hatást gyakorol egy később indukált antidrómos neurogén gyulladás (*szekunder reakció*) kifejlődésére.

Célul tűztük ki, hogy felderítsük a gyulladásgátló hatás jellemzőit, létrejöttének feltételeit, neurohumorális transzmitter hátterét.

MÓDSZEREK (1):

Az I. fejezetben leírt módszer alapján mindkét oldalon kipreparáltuk (L4-L6) lumbális hátsó gyökeret. Először egyik, majd másik oldalon

ingereltük antidrómosan a 3 szomszédos gyökér perifériás csomóját (20 V, 0.5 ms, 5 Hz, 5 min). Evans kék festékakkumulációs módszerrel (I. fejezet) vizsgáltuk a talpak bőrében létrejövő plazma extravazációt. A statisztikai értékeléshez nem parametrikus, Mann-Whitney, tesztet alkalmaztunk.

EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉSEK (1):

Gericvelői hátsó gyökök ingerlésével kiváltott lokális neurogén gyulladás gyulladásgátló hatását a következőkkel jellemezhetjük:

1. Az első gyulladás (*primér reakció*) 49 %-kal gátolta az ellenoldali hátsó gyökök izgatásával kiváltott gyulladást (*szekunder reakció*), ha a két ingerlés között 5 perc telt el.

2. 39 %-os gátlás volt megfigyelhető 20 perces időkülönbség esetén.

3. Ha a két izgatás között 60 percet vártunk, nem jött létre anti-inflammációs hatás.

4. Egyidejű bilaterális ingerlés mindkét oldalon azonos mennyiségű festék akkumulációját eredményezte.

Az eredmények alapján arra következtetünk, hogy az 5 perccig tartó antidrómos hátsó gyökér ingerléssel kiváltott lokális neurogén gyulladás kifejlődése során gyulladásgátló mediátorok szabadulnak fel, amelyek a véráram útján eljutnak a test távoli pontjaira és ott gátolják egy másik antidrómos neurogén gyulladás kialakulását. A gátló hatás függ a két ingerlés között eltelt időtől, $\Delta t=5$ min esetén maximális, $\Delta t=60$ min-nél már nem mutatható ki.

5. A primér reakció gyulladásgátló hatása ($\Delta t=5$ min) adrenalektomizált állatokban is létrejött. Ilyen körülmények között 35 %-os gátlást mértünk. Ebből, és a hatás gyors kifejlődéséből következik, hogy a gyulladásgátló hatású kéregsteroidok nem játszanak szignifikáns szerepet a jelenségben.

6. Az antidrómos neurogén gyulladás, ortodrómos úton 0,1 %-os capsaicin oldat szembe cseppentésével kiváltott neurogén gyulladás kifejlődését is képes volt gátolni 34 %-kal.

7. A primér reakció nemcsak a tisztán neurogén eredetű gyulladásokra fejtett ki inhibitoros hatást, hanem a vegyes típusú, subplantáris carrageenin injekcióval (50 μ l, 1%) indukált reakciót is csökkentette.

Tehát az antidrómos neurogén gyulladás egyaránt gátolta a capsaicinnel indukált tisztán neurogén és a carrageennel kiváltott vegyes típusú inflammáció kifejlődését.

8. Ha az első ingerlést azon az oldalon végeztük, ahol a n. ischiadicus perineurálisan 2 %-os capsaicin oldattal előkezeltük, nem jött létre gyulladás az azonos oldali talpbőrben, viszont az ellenoldali ingerlés a kontroll állatokban mért első stimulációknak megfelelő intenzitású gyulladást okozott. Ez arra utal, hogy a gyulladásgátló effektus létrejöttéhez szükség van a CSPAN-okra.

9. Unilateralis ingerlés csak az azonos oldali végtag bőrében okozott mikrocirkuláció-változásokat, az ellenoldali vérkeringést nem befolyásolta. (Mérési módszer: laser-Doppler szöveti véráramlásmérő, módszer leírása: III. fejezet). Az ingerlések alatt szisztémás vérnyomásváltozást nem tapasztaltunk. Ezen megfigyelések alapján kizárható, hogy az ingerlések során kialakuló vérnyomás és mikrocirkulációs változások gátolják a szekunder reakció kifejlődését.

A következő kísérletsorozatban megvizsgáltuk, hogy a nociceptorok kémiai ingerlésével (a bőr bekenése 1 %-os mustárolajjal) indukált neurogén gyulladás képes-e szisztémás gyulladásgátló hatást kifejteni.

MÓDSZEREK (2):

Nembutal altatás után mindkét oldali hátsó végtagot denerváltuk (n. saphenus és n. ischiadicus átvágása), hogy megakadályozzuk a mustárolaj nociceptív hatásából adódó reflexválaszokat. 50 mg/kg Evans kék festéket adtunk intravénásan a gyulladás során létrejövő plazma extravazáció spektrofotometriás meghatározása céljából. Először az egyik, majd a másik oldali hátsó végtag bőrét kentük be, vagy egyszerre alkalmaztuk mindkét oldalon az 1 %-os mustárolajat. A második kezelés után 20 perccel az állatokat elvéreztettük, majd meghatároztuk a kimetszett talpbőrök festéktartalmát.

A statisztikai értékelést nem parametrikus, Mann-Whitney, próbával végeztük.

EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉSEK (2):

1. A II. mustárolaj-kenés hatására 50 %-kal kevesebb plazma protein extravazálódott, ha a két kezelés között 10 perc telt el.

2. Ha először gyulladást nem okozó paraffinolajat kentünk a bőrre, a

másik oldali láb mustárolajjal való bekenése az első csoport első ingerlésének megfelelő nagyságú Evans kék akkumulációt hozott létre.

3. Nem volt különbség a festékkumuláció mértékében, ha egyidőben bilaterálisan alkalmaztuk a mustárolajat.

Eredményeink azt bizonyítják, hogy kémiai ingerrel, azaz 1%-os mustárolajjal kiváltott neurogén gyulladás is képes szisztémás gyulladásgátló hatást kifejteni.

4. Mustárolajjal indukált neurogén gyulladás, a krónikusan denervált másik oldali végtagon, dextrán talpbőr alá fecskendezésével kiváltott lábödémát is képes gátolni. Így kijelenthető, hogy a nem neurogén, tiszta kémiai gyulladás is gátolható az ellenoldali, mustárolajjal kiváltott neurogén gyulladás által.

5. A dextrán okozta nem neurogén gyulladás viszont nem befolyásolta a mustárolaj indukálta reakció kifejlődését az ellenoldali lábon. Ez a megfigyelés megerősíti azt a feltételezésünket, mely szerint a gyulladásgátló hatás létrejöttéért a primér reakció során, a CSPAN-ok perifériás végződéseiből felszabaduló neuromediátorok tehetők felelőssé. Ezen transzmitterek közvetlenül, vagy más gyulladásgátló hatású mediátor felszabadításával fejtik ki az anti-inflammációs hatást. A neuropeptidok közül gyulladásgátló hatással rendelkeznek az opioid peptidek, a szomatosztatin és a galanin. Mindhárom jelenlétét kimutatták a CSPAN-okban. Első lépésben az opioidok feltételezett szerepét vizsgáltuk meg.

6. 1 mg/kg opioid receptor antagonist *naloxonnal* való előkezelés kivédte a neurogén gyulladás gyulladásgátló hatását abban az esetben, ha a szekunder reakció is neurogén volt (I. mustárolaj-II. mustárolaj); és szignifikánsan (23 %-kal) gátolta nem neurogén második gyulladás esetén (I. mustárolaj- II.dextrán). A naloxon hatásossága alapján nyilvánvaló lenne az endogén opioidok meghatározó szerepe a gyulladásgátló hatás létrejöttében, azonban:

7. *Szomatosztatin* előkezelés (10 ill. 20 µg/kg i.p.) is jelentősen csökkentette a mustárolaj okozta neurogén gyulladást, ami szomatosztatinerg mediációt is feltételez az endogén gyulladásgátlás kialakulásában, de meglepő módon ez a hatás is redukálódott 1 mg/kg s.c. naloxon adása után.

8. *Szomatosztatin antiszérummal* való előkezelés (0.5 ml/állat i.v.) után 50 %-kal csökkent a mustárolaj okozta primér reakció gátló hatása ha a második gyulladás is neurogén volt, és 30%-kal, ha a szekunder reakciót

dextránnal indukáltuk.

Eredményeink és irodalmi adatok alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le a gyulladásgátló hatás neurotranszmitter háttéréről:

Mind a szomatosztatin, mind az ópioid peptidok részt vesznek az anti-inflammációs hatás mediálásában. Lehetséges, hogy saját specifikus receptoraihoz kapcsolódva egymás hatását potenciózzák, esetleg egymás felszabadulását fokozzák. Mivel az ópioid és a szomatosztatin receptorok aminosav szekvenciája nagyon hasonló, az is elképzelhető, hogy egymás receptoraihoz is képesek kötődni. A galanin gyulladásgátló tulajdonságát is leírták az utóbbi években, ezért ezen neuropeptid szerepe szintén feltételezhető az általunk vizsgált jelenségben.

III. A CAPSAICIN-ÉRZÉKENY IDEGVÉGZŐDÉSEK SZEREPE A BŐR VÉRÁRAMLÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN

BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉS:

Általánosan ismert, hogy a neurogén vazodilatációt és plazma extravazációt a capsaicin érzékeny primér szenzoros neuronok perifériás végződéseiből felszabaduló neuropeptidok indukálják, amelyek vagy direkt hatnak a kis erekre vagy más gyulladásgátló mediátorokat liberalizálnak. Antidrómos hátsó gyökér ingerlés esetén már 1 impulzus is jelentős véráramlás fokozódást idéz elő a bőrben, ami laser-Doppler szöveti véráramlásmérővel detektálható. A mérés elve, hogy a bőrre sugárzott alacsony energiájú hélium-neon lézer sugáryaláb visszaverődött sugarainak frekvencia eltolódása a Doppler-elv alapján, arányos a vörösvértestek számának és átlagos sebességének szorzatával. A lézersugár 1 mm mélységbe képes behatolni. Az I. fejezetben leírt módszerünk segítségével azt is bebizonyítottuk, hogy a capsaicin-szenzitív primér afferens neuronok efferens funkcióinak ingerküszöbe olyan alacsony, hogy fájdalomérzetet nem keltő, ún. küszöb alatti ingerek is kifejezett mikrocirkuláció-változásokat idézhetnek elő. Lehetséges, hogy a vazoaktív peptidok nemcsak patofiziológiai körülmények között, hanem spontán is felszabadulnak a végződésekből és szerepet játszanak bizonyos szövetek (pl. bőr) lokális véráramlásának szabályozásában. Kísérleteink célja az volt,

hogy megvizsgáljuk, hogyan befolyásolja a n. ischiadicus perineurális capsaicin előkezelése a talp bőrnek bazális véráramlását, patkányokban.

MÓDSZEREK:

Az állatokat 5 csoportra osztottuk: Az 1. csoport nem kapott perineurális kezelést. A 2. és 3. csoportban pentobarbitál altatásban a bal oldali n. ischiadicust 30 percig, 1 ill. 2%-os capsaicin oldattal kezeltük elő, a jobb oldali idegen a capsaicin oldószerét alkalmaztuk. A 4. és 5. csoport patkányai 20 mg/kg s.c. vagy 8 mg/kg i.p. guanethidin előkezelésben is részesültek 24, ill. 1 órával a mérés előtt a szimpatikus hatások kivédése céljából.

Az előkezelést követő 4-5. napon laser-Doppler szöveti véráramlásmérővel lemértük a talpbőrök bazális véráramlását. Állatonként 5 bal és 5 jobb oldali, 5-5 percig tartó mérési periódust regisztráltunk.

EREDMÉNYEK:

A kezeletlen kontroll csoportban nem volt különbség a két oldal bazális bőrmikrocirkulációja között. A 2. csoportban az 1%-os capsaicin előkezelés bár csökkentette a bazális véráramlást, de nem volt szignifikáns különbség a két oldal között. 2%-os capsaicin után azonban már szignifikánsan alacsonyabb alapáramlást mértünk a bal oldalon. A guanethidinnel való előkezelés az alapáramlást megnövelte, viszont a capsaicin-előkezelés indukálta mikrocirkuláció gátlás kifejezettebbé vált a talpbőrben. 2%-os capsaicin perineurális alkalmazásával, guanethidinnel előkezelt állatokban, maximálisan 22%-os áramláscsökkenét tudunk kimutatni a bal oldalon, a csak oldószerrel kezelt jobb oldali talpbőrhez képest.

KÖVETKEZTETÉSEK:

Eredményeink azt igazolják, hogy a polimodális nociceptorok is szerepet játszanak a bőr bazális véráramlásának fenntartásában, 2%-os perineurális capsaicin előkezelés szignifikánsan csökkenti az alapáramlást. Ha a szimpatikus vazotónust adrenerg neuron blokkoló guanethidinnel felfüggesztjük, nő a bazális áramlás, viszont a szimpatikus kölcsönhatások eliminálása után a capsaicin előkezelés mikrocirkuláció csökkentő effektusa

is jobban érvényesül. Feltételezzük, hogy a capsaicin-érzékeny idegvégződésekből felszabaduló vazodilatátor hatású neuropeptidok - elsősorban a CGRP- fiziológias, trofikus szerepet játszanak a bőr mikrocirkulációjának szabályozásában.

IV. BŐR MIKROCIRKULÁCIÓJÁNAK NORADRENERG ÉS PEPTIDERG SZIMPATIKUS SZABÁLYOZÁSA PATKÁNYBAN

BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉS:

A bőr mikrocirkulációjának idegi szabályozása a szimpatikus efferens és a capsaicin-szenzitív szenzoros rostok perifériás végződéseiből felszabaduló neuromediátorok hatása által valósul meg. A szimpatikus efferens neuronok adrenerg és nem adrenerg transzmittereket tartalmaznak. Az utóbbi időben kimutatták, hogy a szimpatikus végződésekből a noradrenalin mellett egy vazokonstriktor hatású peptid, a neuropeptid Y (NPY) is megtalálható, és idegingerlés hatására fel is szabadul. Kísérleteink célja az volt, hogy a n. saphenus perifériás csonkjának különböző frekvenciákon történő elektromos ingerlése révén megvizsgáljuk az adrenerg és peptiderg neuromediátorok mikrocirkuláció-szabályozó szerepét, patkány lábháti bőrben.

MÓDSZEREK:

4-5 nappal a kísérletek előtt a bal oldali n. saphenus-t 2 %-os capsaicin oldattal kezeltük elő. Az állatokat 100 mg/kg thiopental nátriummal altattuk. Kanüláltuk az a. carotist, v. jugularist, és a tracheát. Újra feltártuk, majd az inguinalis hajlatban átvágtuk az előkezelt ideget. A környező bőrt drótkeretre erősítettük és az így keletkezett medencét paraffinolajjal töltöttük fel. Az ideg perifériás csonkját 20 V, 0.5 ms, 3 Hz-33 s, és 10 Hz-10 s paraméterekkel ingereltük. A lábháti bőr mikrocirkulációját laser-Doppler szöveti véráramlásmérővel detektáltuk, a vérnyomást, szívfrekvenciát, és a légzést poligráf segítségével mértük. A fenti paramétereket speciális computer program felhasználásával rögzítettük, feldolgoztuk, majd statisztikailag kiértékeljük.

EREDMÉNYEK:

Perineurális capsaicin előkezelés után a perifériás saphenus csonk elektromos ingerlése bifázisos választ hozott létre, a rövid vazokonstriktiót minimális, 2-3 percig tartó áramlás-növekedés követte. A késői vazodilatációt 1 µg/kg resiniferatoxin (RTX) i.v. alkalmazása tovább csökkentette. Capsaicin+RTX együttes adása után maradó 3 Hz-es ingerléssel kiváltott vazokonstriktor választ α-adrenoceptor antagonistá 1 mg/kg phentolamine, 0.5 mg/kg prazosin vagy 1 mg/kg GYKI-12743 bár szignifikánsan csökkentette, nem védte ki. A 10 Hz-es izgatás hatását a vizsgált α-receptor blokkolók közül csak a GYKI-12743 gátolta szignifikánsan. β antagonistá propranolol (10 µg/kg i.v.) nem befolyásolta az ingerlések hatását. Egy funkcionális, nem receptorálisan ható neuropeptid Y antagonistá, α-trinositol (50 mg/kg, i.v.) az α receptor antagonisták alkalmazása után megmaradó vazokonstriktor válaszokat tovább redukálta, a gátló hatás főleg 10 Hz -es ingerlés esetén volt kifejezett. Az idegingerlések hatását 8 mg/kg guanethidin minden esetben eliminálta.

KÖVETKEZTETÉSEK:

A perineurális capsaicinnel kombinált akut i.v. RTX előkezelés alkalmas módszer a n. saphenus capsaicin-érzékeny idegvégződéseinek defunkcionalizálására, vagyis az antidiromos vazodilatáció kivédésére, patkány lábháti bőrben. Az előkezelés után történő idegingerléssel szelektíven vizsgálhatjuk a posztganglionáris szimpatikus rostokból felszabaduló neuromediátorok bőrmikrocirkulációra gyakorolt hatását. 3 Hz-cel történő ingerlés megfelel a szimpatikus rostok átlagos tüzelési frekvenciájának, ebben az esetben a *noradrenerg transzmisszió* meghatározó jelentősége van. A 10 Hz-es stimuláció közel áll a reflexes aktivációval kiváltható maximális tüzelési frekvenciához, és ez a impulzus gyakoriság optimális az *NPY felszabadulása* szempontjából. Eredményeink azt mutatják, hogy a bőr mikrocirkulációjának szimpatikus rostok által történő szabályozásában (vazokonstriktió) a noradrenalin mellett az NPY-nak is jelentős fiziológiai szerepe lehet, főleg fokozott szimpatikus aktivitás idején.

AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTHATÓSÁGA

A disszertációban közölt, alapkutatás jellegű kísérletekből származó eredmények alkalmazott gyógyszerkutatásban, illetve klinikai gyakorlatban való hasznosíthatóságát a következőkben látom:

1. a 80-as évektől a neurogén gyulladás klinikai jelentősége is bizonyítást nyert. A szervezetben létrejövő minden gyulladásozó folyamatnak kisebb nagyobb mértékben neurogén komponense is van. Kiténtetett jelentőséget tulajdonítanak a neurogén gyulladásnak az alábbi betegségek patomechanizmusában: a légutak nyálkahártyájában létrejövő, elsősorban allergiás eredetű gyulladások-rhinitis, bronchitis, asthma bronchiale; ízületi gyulladások (főképpen rheumatoid arthritis), allergiás conjunctivitis, psoriasis, urticaria. A jelenleg rendelkezésünkre álló gyógyszerek egyike sem alkalmas igazán a neurogén gyulladás kezelésére, ezért az általunk felfedezett gyulladásgátló hatás mediátorainak az azonosítása stabil alapot adhat egy új típusú, hatásos gyulladáscsökkentő gyógyszer kifejlesztéséhez.

2. Eredményeink szerint a bőrben létrejövő szimpatikus rostok által mediált vazokonstriktcióban, fokozott szimpatikus aktivitás idején, a noradrenalin mellett a neuropeptid Y is jelentős szerepet játszik. Ezen felfedezés alapján sikeres lehet az NPY antagonisták klinikai felhasználása elsősorban perifériás érbetegségek illetve mikrocirkulációs zavarok kezelésében.

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

I. KÖNYVFEJEZETEK

1. Szolcsányi, J., Pintér, E. and Pethő G.: Role of unmyelinated afferents in regulation of microcirculation and its chronic distortion after trauma and damage. in: Pathophysiological Mechanisms of Reflex Sympathetic Dystrophy. R. F. Schmidt and W. Jänig (eds.) Verlag Chemie (VCH, Weinheim New York) pp. 245-261, 1992.
2. Szolcsányi, J., Pintér, E., Pethő, G., Helyes, Zs., Pórszász, R.: Pain and modulation of inflammation by afferent fibers. *Proceedings of International Symposium on the Pain Sensory System*, pp.30-36, 1996.

II. KÖZLEMÉNYEK

1. Sann, H., Pintér, E., Szolcsányi, J. and Pierau, Fr.-K.: Peptidergic afferents might contribute to the regulation of skin blood flow. *Agents and Actions* 23, 14-15, 1988.
2. Pintér, E. and Szolcsányi J.: Inflammatory and anti-inflammatory effects of antidromic stimulation of dorsal roots in the rat. *Agents and Actions* 25, 240-242, 1988.
3. Pintér, E. and Szolcsányi, J.: Neurogenic inflammation in the skin and pelvic organs evoked by antidromic stimulation of the dorsal roots in the rat. *Pharmacological Research* 20, Suppl. 1. 199-200, 1988.
4. Pintér, E. and Szolcsányi J.: Plasma extravasation in the skin and pelvic organs evoked by antidromic stimulation of the lumbosacral dorsal roots of the rat. *Neuroscience* 68, 603-614, 1995.
5. Szolcsányi, J., Pierau, Fr.-K., Sann H., and Pintér, E.: The role of capsaicin-sensitive sensory nerve endings in regulation of cutaneous microcirculation. (submitted for publication)
6. Helyes, Zs., Pintér, E., Szolcsányi, J. and Horváth, J.: Anti-inflammatory and antinociceptive effect of different somatostatin-analogs.

Neurobiology 4, 115-117, 1996.

7. **Pintér, E.** and Szolcsányi, J.: Systemic anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of the dorsal roots in the rat.

Neuroscience Letters 212, 33-36, 1996.

8. **Pintér, E.**, Helyes, Zs., Pethő, G. and Szolcsányi, J.: Non-adrenergic regulation of microcirculation evoked by antidromic stimulation of the saphenous nerve in the rat.

Acta Physiologica Hungarica, 1996 (in press).

9. **Németh, J.**, Helyes, Zs., Görcs, T., Gardi, J., **Pintér, E.** and Szolcsányi, J.: Development of somatostatin radioimmunoassay for the measurement of plasma and tissue contents of hormone.

Acta Physiologica Hungarica, 1996 (in press).

10. **Pintér, E.**, Helyes, Zs., Pethő, G. and Szolcsányi, J.: Noradrenergic and peptidergic sympathetic regulation of cutaneous microcirculation in the rat.

1996 (submitted for publication).

III. FOLYÓIRATBAN MEGJELENT ELŐADÁSKIVONATOK

1. Pierau, Fr-K., Szolcsányi, J., Sann, H. and **Pintér, E.**: Possible contribution of peptidergic afferent nerve fibres to the regulation of the skin blood flow.

Pflügers Archiv European Journal of Physiology 408 Suppl. 1., 267, 1987.

2. Szolcsányi, J., Westerman, R. A., Magerl, W. and **Pintér, E.**: Capsaicin-sensitive cutaneous sense organs: nerve terminals with multiple functions.

Regulatory Peptides 22, 180, 1988.

3. **Pintér, E.**, Pierau, Fr-K. and Sann, H.: Different types of antidromic vasodilatation in the chicken skin.

Pflügers Archiv European Journal of Physiology 415, Suppl. 1., 394, 1990.

4. Rózsa, Zs., **Pintér, E.** and Szolcsányi, J.: Evidence for a local efferent regulatory function of capsaicin sensitive afferents in the mesenteric vascular bed.

The FASEB Journal 5/5 abstr. 3992, 1991.

5. **Pintér, E.**, Pethő, G. and Szolcsányi, J.: Neurotransmitter background of microcirculatory changes in the rat skin evoked by saphenous nerve stimulation.

Neuropeptides 22, 53, 1992.

6. **Pintér, E.**, Szolcsányi, J. and Helyes, Zs.: Anti-inflammatory mediators released by activation of capsaicin-sensitive sensory nerve fibres.

Neurobiology 4, 165, 1996.

7. Helyes, Zs., **Pintér, E.**, Szolcsányi, J., Horváth, J., Kéri, Gy.: New perspectives of somatostatin analogs as anti-inflammatory and anti-nociceptive drugs.

Neurobiology 4, 146, 1996.

ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

1. **Pintér E.**, Szolcsányi, J., Pierau Fr-K., Westerman R., Magerl W.: Gerincvelői hátsógyökök antidrómos ingerlésével kiváltott neurogén gyulladás és vazodilatáció.

MÉT LI. Vándorgyűlése, Keszthely, 1986.

2. **Pintér E.**, Szolcsányi J.: Lumbosakrális gerincvelői hátsógyökök antidrómos ingerlésének hatása különböző szervek érpermeabilitására.

MÉT LII. Vándorgyűlése, Pécs, 1987.

3. Pierau, Fr-K., Szolcsányi, J., Sann, H. and **Pintér, E.**: Possible contribution of peptidergic afferent nerve fibres to the regulation of the skin blood flow.

Tagung der Deutsche Physiologische Gesellschaft, Marburg, 1987.

4. Sann, H., **Pintér, E.**, Szolcsányi, J. and Pierau, Fr-K.: Peptidergic afferents might contribute to the regulation of the skin blood flow.

European Workshop on Inflammation, Erlangen, Germany, 1987.

5. **Pintér, E.** and Szolcsányi, J.: Plasma extravasation in different organs to antidromic stimulation of lumbosacral dorsal roots.

Satellite Symposium of IBRO 2nd World Congress. Peptidergic and Purinergic Neurons, Pécs, 1987.

6. Szolcsányi, J., Westerman, R.A., Magerl, W. and **Pintér, E.**: Antidromic vasodilatation: stimulus characteristics and functional relevance.

Symposium on Nerve Fibres and Inflammation, Erlangen, Germany, 1988.

7. **Pintér, E.** and Szolcsányi, J.: Inflammatory and anti-inflammatory effects of antidromic stimulation of the dorsal roots in rats.

Symposium on Nerve Fibres and Inflammation, Erlangen, Germany, 1988.

8. **Pintér, E.** and Szolcsányi J.: Neurogenic inflammation in the skin and pelvic organs evoked by antidromic stimulation of the dorsal roots in the rat.

1-st Joint Meeting of Hungarian and Italian Pharmacological Society, Verona, Italy, 1988.

9. Szolcsányi, J., Westerman, R.A., Magerl, W. and **Pintér, E.**: Capsaicin-sensitive cutaneous sense organs: nerve terminals with multiple functions.

International Symposium on Tachykinins, Graz, Austria, 1988.

10. **Pintér E.**, Sann H., Szolcsányi J., Pierau Fr-K.: Capsaicin-érzékeny érzőidegvégződések szerepe patkány bőrének mikrocirkulációjában.

MÉT LIII. Vándorgyűlése, Szeged, 1988.

11. Szolcsányi J., **Pintér E.**: Új koncepció az antidrómos vazodilatáció és axonreflex funkcionális jelentőségéről.

MÉT LIII. Vándorgyűlése Szeged, 1988.

12. **Pintér E.**, Pórszász R., Szolcsányi J.: Érzőidegvégződések antidrómos izgatásával kiváltott gyulladásgátló hatás.

MÉT Idegtudományi Szakosztály tudományos ülése, Pécs, 1989.

13. Szolcsányi J., **Pintér E.**, Westerman R., Magerl W.: Efferens funkciójú érzőidegvégződések vaszkuláris hatásai.

POTE Tudományos ülés, 1989.

14. **Pintér, E.**, Pierau, Fr-K. and Sann, H.: Different types of antidromic vasodilatation in the chicken.

68-th Meeting of the German Physiological Society, Heidelberg, 1990.

15. **Pintér E.**, Szolcsányi J., Pethő G., Pierau Fr-K., Sann H: Perifériás idegek ingerlésével kiváltott mikrocirkuláció változások neurotransmitter háttere emlős és

madár bőrében.

MÉT LVI. Vándorgyűlése, Szeged, 1991.

16. Szolcsányi, J. and **Pintér E.**: Systemic anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of dorsal roots in the rat.

1-st International Meeting of the European Neuropeptide Club (ENC) on ' Functional and Pharmacological Aspects of Neuropeptides' - Igls-Insbruck, Austria, 1991.

17. **Pintér, E.**, Pethő, G., and Szolcsányi, J.: Neurotransmitter background of microcirculatory changes in the rat skin evoked by saphenous nerve stimulation.

2-nd International Meeting of the European Neuropeptide Club, Pisa, Italy, 1992.

18. **Pintér E.**, Szolcsányi J., Pórszász R.: Adrenerg receptor blokkolók hatása a bőr mikrocirkulációjának szabályozására.

MÉT LVII. Vándorgyűlése, Pécs, 1992.

19. **Pintér E.**, Szolcsányi J.: Antidrómos és ortodrómos ingerléssel kiváltott lokális neurogén gyulladás szisztémás gyulladásgátló hatása.

MÉT LX. Vándorgyűlése, Budapest, 1995.

20. **Pintér, E.**, and Szolcsányi, J.: Systemic anti-inflammatory effect of local neurogenic inflammation induced by orthodromic and antidromic stimulation.

Annual Meeting of the Austrian Neuroscience Assotiation, Graz, 1995.

21. Szolcsányi, J., **Pintér, E.**, Pethő G. and Pórszász R.: New perspectives in the function of capsaicin-sensitive sensory neurones.

Mini Symposium of the ENC, Bad-Nauheim, Germany, 1995.

22. Helyes Zs., **Pintér E.**, Szolcsányi J. és Horváth J.: Szomatosztatin analógok gyulladásgátló hatása.

MITT III. Konferenciája, Balatonfüred, 1996.

23. **Pintér E.**, Szolcsányi J. és Helyes Zs.: Szenzoros idegvégződések aktiválásával kiváltott gyulladásgátló hatás neurotransmitter háttere.

MITT III. Konferenciája, Balatonfüred, 1996.

24. Szolcsányi J., **Pintér, E.**, Pethő, G., Helyes, Zs. and Pórszász, R.: Pain and

- modulation of inflammation by afferent fibres.
International Symposium on the Pain Sensory System, Seoul, Korea, 1996).
25. Helyes, Zs., **Pintér, E.**, Szolcsányi, J., Horváth, J. and Kéri, Gy.: Modulation of inflammation and pain by somatostatin and its analogues.
5th Congress of the European Society for Developmental Pharmacology, Pécs, Hungary, 1996.
26. **Pintér, E.**, Szolcsányi, J. and Helyes, Zs.: Anti-inflammatory mediators released by activation of capsaicin-sensitive sensory nerve fibres.
6th Annual Meeting of the European Neuropeptide Club, Pécs, Hungary, 1996.
27. Helyes, Zs., **Pintér, E.**, Szolcsányi, J., Horváth, J. and Kéri, Gy.: New perspectives of somatostatin analogs as anti-inflammatory and antinociceptive drugs.
6th Annual Meeting of the European Neuropeptide Club, Pécs, Hungary, 1996.
28. Szolcsányi, J., **Pintér, E.**, Pethő, G. and Pórszász, R.: Sensory-efferent functions of capsaicin-sensitive nociceptors: new vistas.
5th Joint Meeting of Hungarian, Italian and Polish Pharmacological Societies, Pécs, Hungary, 1996.
29. Helyes, Zs., **Pintér, E.**, Szolcsányi, J., Horváth, J. and Kéri, Gy.: Cyclic synthetic somatostatin analogs with anti-inflammatory and anti-nociceptive action.
5th Joint Meeting of Hungarian, Italian and Polish Pharmacological Societies, Pécs, Hungary, 1996.
30. Németh, J., **Pintér, E.**, Görcs, T., Gardi, J. and Szolcsányi, J.: Development of somatostatin radioimmunoassay for the measurement of plasma and tissue contents of hormone.
5th Joint Meeting of Hungarian, Italian and Polish Pharmacological Societies, Pécs, Hungary, 1996.
31. **Pintér, E.**, Helyes, Zs., Pethő, G. and Szolcsányi, J.: Non-adrenergic regulation of microcirculation evoked by antidromic stimulation of the saphenous nerve in the rat skin.
5th Joint Meeting of Hungarian, Italian and Polish Pharmacological Societies, Pécs, Hungary, 1996.