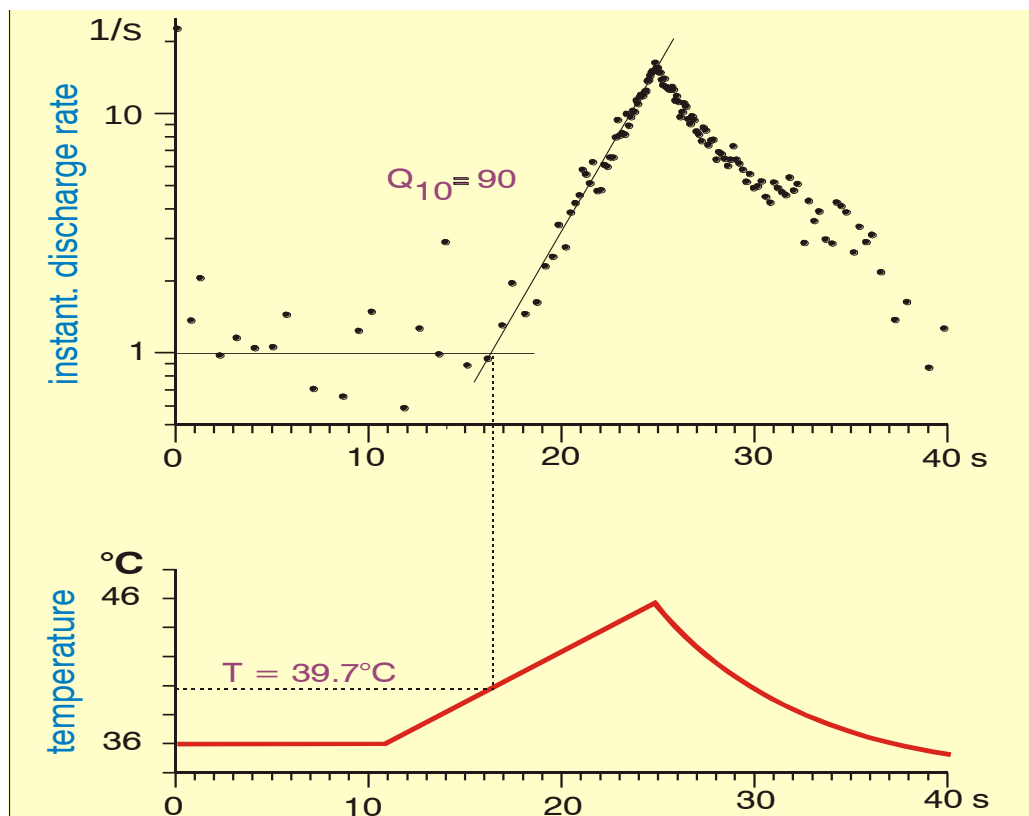


Válasz dr. Toldi József egyetemi tanár opponensi bírálatára

Professzor Úr alapos bírálatát, beleértve a dicsérő szavakat és a kritikai megjegyzéseket is, nagyon köszönöm. A felvetett megjegyzések és kérdések bizonyítják számomra, hogy Professzor Úr az értekezést nemcsak alaposan átolvasta, hanem annak gondolatmenetét átvéve értékes megjegyzéseivel és a releváns kérdésekkel munkám egyes részterületeinek továbbgondolására is készítetett.

A formai észrevételekben megfogalmazott kritikai megjegyzések jogosságát nem vitatom. Különösen nem az arra vonatkozót, hogy az ábrák angol nyelvűek. Ennek oka nemcsak a „magyarításba” befektetendő munka volumenétől való félelem volt, hanem – egyes régebbi közleményekből származóknál legalábbis – az a tény, hogy szerkeszthető ábrafájlok már nem voltak fellelhetők. Az *in vitro*, *in vivo* kifejezések kétféle írásmódja valóban formai hiba (eredetileg dőlt betűvel akartam írni e kifejezések határozóként használt formáit és sima betűvel a jelzőként használtakat; sajnos a munka véglegesítésekor erről megfeledkeztem).

A tartalmi észrevételekkel kapcsolatban az elektrofiziológiai kísérletekből származó eredeti regisztrátumot sajnos nem tudok bemutatni. Az ok, hogy a 20 évvel ezelőtt, Németországban végzett kísérletek során rögzített adatfájlokat nem tudtam fellelni. Helyette az alábbiakban bemutatom egy polimodális nociceptor forró ingerre adott válaszát az általam használt *in vitro* preparátumban (az ábra nem saját munkámból származik, németországi kollaborációs partnerem, Reeh professzor bocsátotta rendelkezésemre demonstrációs célból). Az ábra felső paneljén minden egyes pont egy akciós potenciált jelent, a jelzett hőmérséklet az aktivációs küszöb.



Az 1-es és 2-es számú kritikai észrevétellel (az R(-)-flurbiprofen félrevezető megnevezése a 10. ábra magyarázatában, illetve a 13. ábra alsó paneljének hiányzó tengelyfelirata) egyetértek.

A kérdésekre adott válaszaim az alábbiak

1) Történtek-e tényleges receptív mező meghatározások? Technikailag egyáltalán mennyire lehetséges ezek pontos területi meghatározása pl. mechanikai ingerléssel (Frey-szálak)? **2)** Ha igen, akkor mekkora egy ilyen C polimodális nociceptor receptive field-je?

1./ Kísérleteink során a rostok karakterizálása volt az elsődleges feladat. Ennek részeként vizsgáltam a mechanikai küszöböt Frey-szálak segítségével. A „unit” receptív területét pontosan nem határoztam meg. A hőingerlésnél és a kémiai kezelésnél használt fémhengert igyekeztem centrálni azon területhez képest, amelyik a legnagyobb választ mutatta a mechanikai ingerre.

2./ A C polimodális nociceptorok receptív területe megközelítően ovális/ellipszis alakú, 3–4 mm-es hosszanti és 2–3 mm-es haránt átmérővel.

3) Hogyan csinálták, hogy a fémhenger meg is akadályozza a folyadék visszaszivárgását, ugyanakkor az alatta lévő bőrre (idegre) gyakorolt kompresszió ne okozza az ingerületvezetés blokkolását?

3./ A fémhenger súlya biztosította azt az erőt, amelyik megakadályozta a hőingerlés előtt kiszívott szintetikus intersticiális folyadék (SIF) visszaáramlását a hengerbe. Nem szabad elfelejteni, hogy a szervfürdőben a bőr fordított helyzetben van, a coriális oldalával felfelé. Tehát a henger nem a szőrös epidermális oldalon nyugszik, hanem az írha felőlin, amely sokkal jobb tapadást és tömítést biztosít a henger fala számára, lehetővé téve, hogy kisebb súlyú henger is megfeleljen a célnak. Jogos a felvetés, hogy ezen nyomóerő károsíthatná az akciós potenciálok axonális vezetését. Az alábbi megfontolások alapján azonban ez valószínűtlen.

(i) Az 5 percig tartó SIF-kezelés előtti és utáni hőválasz nagysága nem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést egyik vizsgálati protokoll esetében sem (7. és 10. ábra az értekezésben). A SIF-kezelés során a fémhenger folyamatosan a receptív területen volt. Tehát, ha a fémhenger által kifejtett nyomás gátolta volna az axonális vezetését, csökkent hőválaszt kellett volna kapni az 5 perces kompresszió után.

(ii) Az értekezés 41. oldalán említettem, hogy a bradikininalkalmazás előtti hőválasz (9,7+4,1 spike) nem volt szignifikánsan eltérő a 5 perces bradikininadáshoz, 10 percig tartó SIF-szuperfúzió utáni hőválaszhoz (11,2+4,5 akciós potenciál) képest. A két hőválasz közötti összesen 15 percig tartó időszak folyamán végig jelen volt a fémhenger a receptív területen. Figyelembe kell venni, hogy korábbi kísérletekben (Liang *et al.*, 2001) egyértelműen igazolták, hogy ugyanezen preparátumban a 10 μ M bradikinin termális szenzibilizáló hatása 10 percnél bizonyosan rövidebb. Ismét elmondható, hogy ha a

fémhenger által kifejtett nyomás gátolta volna az axonális vezetést, csökkent hőválaszt kellett volna kapni 15 perces kompresszió után.

(iii) A preparátum validálása (lásd Reeh, 1986) és eddigi használata során hosszabb protokollok esetében – sporadikus jelleggel – a vezetési sebességet ismételten meghatározták, és nem tapasztalták annak csökkenését. A vezetési sebesség mérésekor a fémhengeren belüli receptív területet ingereljük elektromosan, és a proximális (teljes) idegtörzsbe szűrt elektródról vezetjük el a jelet. Tehát a fémhenger fala a kettő között van, emiatt kompresszió esetén a vezetési sebességnek csökkennie kellett volna.

Érdekes megfigyelésük, hogy a proszttaglandinok hőszenzibilizációt okoznak az egyrost-elvezetési kísérletekben, de nem az iCGRP-felszabadulás esetében. Magyarázatul feltételezik, hogy a kétféle választ közvetítő idegvégződés-populáció nem azonos.

Kérdés: **4)** erre vonatkozóan, ismert-e olyan irodalmi adat (hisztológiai, immunhisztokémiai), ami ezt a feltételezést alátámasztaná?

4./ Azt a meglepő eredményt, hogy az izolált patkánybőrben a proszttaglandin(ok) fokozták a C polimodális nociceptorok forró ingerrel kiváltott akciós potenciáljainak számát, de nem növelték a hővel kiváltott iCGRP felszabadulást, kézenfekvő lenne azzal magyarázni, hogy a két vizsgált válaszreakciót két különböző rostpopuláció közvetíti: előbbi az IB₄-pozitív, nem peptiderg rostok, utóbbit az IB₄-negatív, peptiderg (ezáltal CGRP-t is tartalmazó) afferensek. Azonban ezt a feltételezést már az érintett közlemény diskusziójában mi magunk is elvetettük, mivel saját kísérleteinkben a PGE₂ fokozta egy másfajta ingerrel, az alacsony pH-val kiváltott iCGRP-felszabadulást (lásd 17. ábra). Tehát a proszttaglandin képes hatni a peptiderg idegvégződésekre is.

Eredményeik egyértelműen arra utalnak, hogy a forró ingerek transzdukciójának farmakológiája a TRPV1-antagonisták tekintetében különbözik a perifériás idegvégzésekben és a tenyésztett DRG neuronok sejttestén. Szerepük a sejttesten kizárólagosnak tűnik, az idegvégzőkben viszont csekély. Feltételezik, hogy a perifériás nociceptorokban a TRPV1-en kívül más hőérzékeny ioncsatorna/csatornák is expresszálódnak.

Kérdések: **5)** Hisztológiai, immunhisztokémiai vagy a farmakológiai vizsgálatokon kívül bármilyen más bizonyíték van-e ennek a megállapításnak? **6)** Normál, fiziológiai körülmények között vannak-e a DRG-ben lévő neuronok sejttestén TRPV1-receptorok? Ha igen, milyen szerepük lehet?

5–6./ Azt a tényt, hogy egérben és patkányban a TRPV1-csatorna szerepe a forró ingerre adott válaszban szinte kizárólagos a primer afferens neuronok sejttestén, ugyanakkor minimális a perifériás idegvégződésben (lásd 1. és 2. táblázat) részben TRPV1-antagonisták alkalmazásával igazolták. A másik fontos módszer ennek kimutatására a TRPV1-génhiányos („knock-out”) egerek vizsgálata volt. Alaphelyzetben, fiziológiai körülmények között a TRPV1-fehérje expresszálódik a primer afferens neuronok sejttestén (Caterina *et al.*, 1997). A TRPV1 jelenlétét a kis és közepes méretű, valószínűsíthetően nociceptív neuronokban mutatták ki hátsógyökér-ganglionokból, valamint trigeminális és szenzoros vagális dúcokból készült sejttenyészetekben. E neuronok C vagy A δ rostokkal rendelkeznek. A TRPV1 a polimodális nociceptoroknak mind a peptiderg, mind a nem-peptiderg alcsoportjában kifejeződik. A primer afferens neuronok sejttestén található TRPV1-csatornáknak az élettani

jelentőségével kapcsolatos kérdést két részre lehet bontani: aktiválódnak-e ezek a TRPV1-csatornák, és ha igen, mi lehet ennek az aktivációnak a szerepe?

Tekintetbe véve a TRPV1 43 °C-os aktivációs küszöbét, illetve a természetes, a szervezetben belül előforduló kémiai aktivátorait (protonok, anandamid, *N*-arachidonil-dopamin, *N*-oleoil-dopamin, *N*-oleoil-etanolamin, 3-MOLDA, egyes lipoxigenáz-termékek, reaktív oxigén- és nitrogénszármazékok), nehéz elképzelni, hogy fiziológiás körülmények között ezen agonisták a sejttest közelében jelen legyenek. Többségük *de novo* szintetizálódó, azaz preformáltan nem tárolódó ágens, amely gyulladásos vagy más patológiás folyamat során képződik. További, elméleti lehetőség lenne a TRPV1-receptorok konstitutív (agonista hiányában létrejövő) aktivitása; azonban ez típusosan a G-proteinhez kapcsolt receptorok sajátossága. A harmadik és egyben legvalószínűbb opció a TRPV1 elektromos aktivációja: mivel e csatorna depolarizáció révén is nyitható (Voets *et al.*, 2004), a perifériás végződés felől érkező akciós potenciál nyithatná meg azt.

Az esetleges sejttestbeli TRPV1-aktiváció élettani szerepét illetően nem találtam adatot, illetve hipotézist a szakirodalomban. Nem szabad elfelejteni, hogy a sejttenyészetekben „nerve growth factor” (NGF) adása történik; a frissen izolált, nem tenyésztett (és így NGF-nek nem kitett) DRG neuronok TRPV1-expressziója nagyon alacsony (Reeh *et al.*, nem közölt eredmény), ami azt jelenti hogy az alacsony receptorsűrűség is kérdésessé teszi egy esetleges TRPV1-szignál jelentőségét a sejttesten.

7) Az RTX-nek ezen (1 órától 5 napig terjedő) deszenzibilizáló hatása mögé milyen molekuláris mechanizmust kell elképzelnünk?

7./ A kapszaicinnel vagy RTX-szel kiváltott, idegvégződés-szintű deszenzibilizáció hátterében a TRPV1-et expresszáló nociceptív idegvégzések szelektív károsodása áll. Alacsonyabb agonistakonzentrációk és/vagy rövidebb expozíciós idők esetében, illetve a deszenzibilizáció korai szakaszában dominálnak a funkcionális károsodások, amelyeket a folyamat intenzifikálódása, illetve előrehaladása során egyre súlyosbodó morfológiai eltérések kísérnek. A deszenzibilizáció valószínű elindítója a TRPV1-en keresztül beáramló nagy mennyiségű Ca^{2+} és Na^{+} . A korán kialakuló, reverzibilis funkcionális zavarok közé tartozik a feszültségfüggő Na^{+} - és Ca^{2+} -csatornák gátlása (Liu *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2005), míg az ultrastrukturális eltérések típusos formája a mitokondriumok duzzadása és dezorganizációja (Szolcsányi *et al.*, 1975). Jellegzetes elváltozás a mikrotubulusok depolimerizációja miatt az axonális transzport gátlása, illetve az idegvégződésben tárolt neuropeptidek deplécója. Lassabban kialakuló, drasztikus elváltozás az idegvégzések degenerációja, amely csak hetek–hónapok elteltével korrigálódik regeneráció révén (Simone *et al.*, 1998; Nolano *et al.*, 1999; Dux *et al.*, 1999). A terminálisok degenerációjában szerepet játszhat proteáz enzimek aktiválódása, illetve a végzések ozmotikus mechanizmussal létrejövő duzzadása.

8) A kísérlet során két kézzel megfogják az éber patkányt, melynek hátsó lábát belemerítik egy emelkedő hőmérsékletű vízfürdőbe (33. ábra B). Hő-küszöbként azt a hőmérsékletet tekintik, amikor az állat kihúzza a lábát a folyadékból. Nem fordulhatott elő, hogy az állat egyszerűen menekülni igyekezett a kísérletező kezéből, azért húzta ki a lábát?

8./ Az emelkedő hőmérsékletű vízfürdővel végzett kísérleteink során mindig ugyanaz a személy tartotta a patkányt a vízfürdő felett. Olyan asszisztensről van szó (Góglné Keserű Katalin), akinek több évtizedes tapasztalata van éber állatok határozott, de nem túlságosan szoros megfogásában. Figyelembe véve, hogy a vízfürdő kiindulási hőmérséklete 30 °C, a fűtési sebesség 24 °C/perc, a kontroll hőküszöb 44 °C körüli érték volt, alaphelyzetben is rövid idő, átlagosan 35 másodperc után következett be a láb kirántása a vízből (allodynia esetében ez akár 30 másodperc alá is csökkent). A kísérlet előtti napon mindig kondicionáló küszöbmérést végeztünk. A 34. ábra tanúsága szerint a hőküszöb 10 percenként ismételt mérés esetén igen jól reprodukálható volt. Mindezek a tényezők valószínűtlenné teszik, hogy a láb kirántása a vízből nem a termális fájdalom, hanem egy random menekülési reakció részeként következett be.

Egérkísérleteinkben kimértük, hogy az állat farkát nem fájdalmasan meleg, 33 °C -os vízbe mártva átlagosan 82 másodperc után jött létre egy, az egész testet involváló „küzdő” reakció. Ez az idő jóval hosszabb, mint az 53 °C-os „cut off” hőmérséklet eléréséhez szükséges idő. Szintén egérben sikerült kimutatni olyan morfin- (6 mg/kg), illetve diclofenac-dózis (30 mg/kg) hőküszöbemelő hatását, amelyek nem befolyásolták az állatok „open field” tesztben vizsgált pszichomotoros aktivitását. Ha tehát az állat a kézzel való megfogásból való menekülés miatt emelte volna ki a farkát a vízfürdőből, a pszichomotoros aktivitás befolyásolásának hiányában e szerek nem emelték volna meg a hőküszöböt.

9) Mi lehet az oka annak, hogy Melzak-ék kísérleteiben a hiperalgéria mindkét végtagon kialakult, míg a Jelölt kísérleteiben csak a hőtraumának kitett lábon volt hőküszöb-csökkenés?

9./ Coderre és Melzack kísérleteiben patkány egyik hátsó végtagján alkalmazott hőtrauma (55 °C, 20 s) bilaterális termális hiperalgériát váltott ki, azaz az ellenoldali hátsó végtagon is lerövidítette a 47 °C-os állandó hőmérsékletű vízfürdővel mért latenciaidőt, nem csak az azonos oldalin (Coderre és Melzack, 1985; 1987). Saját kísérleteinkben az enyhébb hőtrauma (51 °C, 20 s) csak az azonos oldali végtagon csökkentette le a nociceptív hőküszöböt, azaz egyoldali termális allodyníát okozott. Feltételezhető, hogy a saját kísérleteinkben alkalmazott enyhébb hőtrauma kevésbé intenzív nociceptív inputot (akcióspotenciál-sorozat) váltott ki, ami nem volt elegendő a centrális facilitáció ellenoldalra való áttérjedéséhez. Coderre és Melzack kimutatta, hogy az ellenoldali hiperalgéria (amelyet „referred” hiperalgériának is nevez a szakirodalom) központi idegrendszeri folyamatok eredménye: a traumatizált végtag denervációja a hőtrauma előtt alkalmazva kivédte az ellenoldali hiperalgériát, 30 perccel az után alkalmazva nem befolyásolta azt. Továbbá 24 órával a hőtrauma után a lábba adott helyi érzéstelenítő nem befolyásolta az ellenoldali hiperalgériát, ellenben a hőtrauma után intratekálisan adott helyi érzéstelenítő kivédte azt. Mindez arra utal, hogy a vizsgált modellben a hőtrauma által kiváltott intenzív nociceptív input már 30 perc alatt képes olyan mértékű centrális szenzibilizációt kiváltani, amely áttérjed a gerincvelő kontralaterális részére (ennek az állapotnak a fenntartásához további nociceptív input a hőtraumának kitett lábból már nem szükséges). A jelenség hátterében valószínűleg olyan spinális neuronhálózati aktiváció áll, amely a gerincvelői facilitáció intraszegmentális kiterjedését eredményezi az ellenoldalra.

Egy másik lehetőségre világítanak rá Duggan és munkatársai kísérleti eredményei. Kimutatták, hogy fájdalominger/gyulladásos állapot hatására a megfelelő gerincvelői szegmentumban a neurokinin A nemcsak ipsi-, hanem kontralaterálisan is detektálható antitesttel borított „probe”-okkal vizsgálva (Duggan *et al.*, 1990; Hope *et al.*, 1990). A P-anyag vonatkozásában hasonló mértékű tovaterjedést nem detektáltak. Ennek hátterében az állhat, hogy a neurokinin-A sokkal kevésbé érzékeny a peptidáz enzimek iránt, mint a P-anyag. Tehát a primer afferens neuronok centrális terminálisából felszabaduló transzmitterek egyike (a neurokinin A) képes átdiffundálni az ellenoldali hátsó szarvba, és ott a „volume transmission” elve alapján facilitálhatja a fájdalomimpulzusok átkapcsolódását.

A kérdés másik részét illetően fontos hangsúlyozni, hogy míg a fentiekben tárgyalt távoli hiperalgetikus hatás centrális folyamat eredménye, a peptiderg nociceptorok izgatásával kiváltott távoli antihiperalgetikus/antiallodyniás hatás döntően perifériás jelenség. A fentiekben kifejtettem, hogy valószínűsíthetően a kisebb intenzitású hőtrauma lehet az oka annak, hogy saját kísérleteinkben csak ipsilaterálisan alakult ki hőallodynia. A perifériás nociceptorok kémiai ingerlésével kiváltott, általunk „szenzokrinnek” nevezett távoli antiallodyniás hatás közvetítői olyan mediátorok (elsősorban szomatosztatin), amelyek az ingerelt nociceptorokból szabadulnak fel, és jutnak be a szisztémás keringésbe. Legvalószínűbb támadáspontjuk a perifériás nociceptív idegvégződések testszerte. Természetesen feltételezhető, hogy a szomatosztatin – autokrin/parakrin mediátorként – gátlólag visszahat azon idegvégződésekre is, amelyekből felszabadult, ezáltal a kémiaileg ingerelt ipsilaterális végtagon is antinociceptív hatást váltva ki. Ezt a lehetőséget azonban kísérleti elrendezésünkben nem tudtuk vizsgálni a kémiaileg ingerelt végtag denervációja miatt.

10) Mennyi ideig és mennyire tekinthető „működőképesnek” az idegátmetszéstől disztálisan lévő axon-csonk, rajta a receptorokkal? Működőképesség alatt értem az antiallodyniás hatást kiváltó szomatosztatin felszabadulást. **11)** Maga az idegátmetszés nem okozza-e az ilyen antiallodyniás hatású anyagok felszabadulását?

10./ Azt nem vizsgáltuk szisztematikusan, hogy mennyi ideig lehetséges neuropeptid-felszabadulás axotómia után a decentralizált nociceptorokból. Erre vonatkozóan szakirodalmi adatot sem találtam. A plazma szomatosztatinszerű immunreaktivitását mérő kísérleteinkben 18 órával az axotómia után a kapszaicininjekciót követő 10. percben szignifikáns emelkedést tapasztaltunk, 5 napos denervációt követően a kapszaicin hatástalan volt (72. ábra). Fluoreszcenciámérési vizsgálatainkban a kérdést indirekt módon vizsgáltuk a P-anyag és CGRP által kiváltott plazma-extravazáció két időpontban történő mérésével. 18 órával az idegátmetszés után statisztikailag nem szignifikáns módon ($p=0,12$) csökkent a perkután alkalmazott mustárolajjal kiváltott plazma-extravazáció a patkány hátsó lábán (69. ábra), jelezve, hogy ennyi idővel az axotómia után nem változik érdemben a peptiderg polimodális nociceptorok neuropeptid-kibocsátó képessége. Ezzel szemben 5 nappal az idegátmetszés után számottevő plazma-extravazáció már nem volt mérhető (69. ábra), ami arra utal, hogy már degenerálódtak az idegvégződések. Szolcsányi kimutatta, hogy patkány kötőhártyáján 24 órával az idegátmetszés után a kapszaicinnal kiváltott plazma-extravazáció változatlan maradt (Jancsó *et al.*, 1967). Tehát a neuropeptid-felszabadulás megszűnése valószínűsíthetően az 1–5. nap közötti periódusban következik be.

11./ Egyetértek a bírálóval, hogy maga az idegátmetzés is kiválthatott akciós potenciálokat, amelyek a perifériás axonon tovaterjedve az idegvégződés antidrómos aktiválása révén neuropeptid-felszabadulást eredményezhetnek. Ennek lehetőségét kísérleteinkben nem vizsgáltuk. Úgy vélem, ha ez be is következett a denerváció során, jelentős utóhatása nem lehetett, hiszen a 18 órával később mért plazma-extravazáció még igen markáns volt (69. ábra).

12) Vajon mi a jelentősége, egyáltalán, van-e jelentősége annak a –számomra meglepő észleletnek, hogy a TRPV1 szerepét illetően markáns különbség van a fark és a talp között?

12./ A TRPV1 eltérő szerepe az egér farkán és talpán mért nociceptív hőküszöbben valóban meglepő. Józan paraszti ésszel azt várnánk, hogy az állat életvitelében legalább olyan fontosnak tűnő talp bőrének nociceptív idegvégződése is hasonló inger-transzdukciós mechanizmusokkal működnek, mint a talpéi. Érdemi magyarázatot nem tudok adni erre a különbségre. Ugyanakkor farmakológiai, ezen belül gyógyszerfejlesztési szempontból lényeges ezen eltérés. Az értekezés 1.4.1.3. pontjában részletesen kifejtettem, hogy milyen állatkísérletes adatok alapján merült fel a TRPV1-antagonistáknak mint új típusú, perifériás támadáspontú analgetikumoknak a fejlesztése. Egérben és patkányban a TRPV1-antagonisták – a TRPV1-génhiányos egerekhez hasonlóan – a vizsgálatok túlnyomó többségében nem gátolták az alaphelyzeti, alacsony termális ingerintenzitásoknál vizsgált termonocicepciót sem a farkon, sem a talpon, azt sugallva, hogy a TRPV1 nem vesz részt a bőr nociceptív hőküszöbének beállításában. Ez utóbbit a patkány és egér talpára vonatkozóan saját hőküszöbmérési kísérleteinkben is megerősítettük. Mindezek alapján teljesen váratlan volt, hogy a TRPV1-antagonisták a fejlesztés klinikai fázisában emberben megnövelték a termális fájdalomküszöböt, forrázásos sérüléseket okozva. Ennek fényében érthető, hogy az az eredményünk, miszerint az egér farkán a TRPV1 szerepet játszik a nociceptív hőküszöb beállításában, transzlációs szempontból releváns, hiszen az egérfarok a TRPV1 perifériás idegvégződés hőküszöbében betöltött szerepét illetően utánozza az emberi bőr termonociceptorainak a viselkedését.

Hivatkozott irodalom:

- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816–824, 1997.
- Coderre TJ, Melzack R. Increased pain sensitivity following heat injury involves a central mechanism. *Behav Brain Res* 15:259–262, 1985.
- Coderre TJ, Melzack R. Cutaneous hyperalgesia: contributions of the peripheral and central nervous systems to the increase in pain sensitivity after injury. *Brain Res* 404:95–106, 1987.
- Duggan AW, Hope PJ, Jarrott B, Schaible HG, Fleetwood-Walker SM. Release, spread and persistence of immunoreactive neurokinin A in the dorsal horn of the cat following noxious cutaneous stimulation. *Studies with antibody microprobes. Neuroscience* 35:195–202, 1990.
- Dux M, Sann H, Schemann M, Jancsó G. Changes in fibre populations of the rat hairy skin following selective chemodenervation by capsaicin. *Cell Tissue Res* 296:471–477, 1999.
- Hope PJ, Jarrott B, Schaible HG, Clarke RW, Duggan AW. Release and spread of immunoreactive neurokinin A in the cat spinal cord in a model of acute arthritis. *Brain Res* 533:292–299, 1990.
- Jancsó N, Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 31:138–151, 1967.

- Liang YF, Haake B, Reeh PW. Sustained sensitization and recruitment of rat cutaneous nociceptors by bradykinin and a novel theory of its excitatory action. *J Physiol (Lond.)* 532:229–239, 2001.
- Liu L, Oortgiesen M, Li L, Simon SA. Capsaicin inhibits activation of voltage-gated sodium currents in capsaicin-sensitive trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol* 85:745–758, 2001.
- Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 81:135–145, 1999.
- Reeh PW. Sensory receptors in mammalian skin in an in vitro preparation. *Neurosci Lett* 66:141–146, 1986.
- Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci* 18:8947–8959, 1998.
- Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A, Joó F. Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect of capsaicin. *N-S Arch Pharmacol* 287:157–169, 1975.
- Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, Flockerzi V, Nilius B. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. *Nature* 430:748–754, 2004.
- Wu ZZ, Chen SR, Pan HL. Transient receptor potential vanilloid type 1 activation down-regulates voltage-gated calcium channels through calcium-dependent calcineurin in sensory neurons. *J Biol Chem* 280:18142–18151, 2005.

Ismételten köszönöm Professzor Úrnak a kérdéseket és kritikai megjegyzéseket, és kérem azokra adott válaszaim elfogadását.

Pécs, 2018. augusztus 10.

Dr. Pethő Gábor
egyetemi tanár