

BARBARA NOWAK<sup>1</sup>, RAFAŁ OBUCHOWICZ<sup>2</sup>

## Włókna czuciowe typu C – znaczenie w fizjologii oraz patologii błony śluzowej jamy ustnej

### Sensory C Fibers – Role in the Physiology and Importance in Pathological Insults of Oral Mucosa

<sup>1</sup> Pracownia Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją Instytutu Stomatologii CM UJ

<sup>2</sup> Katedra Fizjologii CM UJ

#### Streszczenie

Błona śluzowa jamy ustnej pełni istotną rolę jako bariera zabezpieczająca przed oddziaływaniem potencjalnie szkodliwych czynników egzogennych wprowadzanych codziennie wraz z pokarmem. Zakończenia włókien czuciowych, umiejscowione pod powierzchnią błony śluzowej, pełnią nie tylko rolę wyspecjalizowanych receptorów pozwalających ocenić jakość pokarmu i jego przydatność do spożycia. Ich aktywność uruchamia neuropochodne reakcje obronne pozwalające chronić błonę śluzową przed czynnikami uszkadzającymi dostarczonymi z pokarmem, a także uszkodzeniami indukowanymi w warunkach doświadczalnych. Zarówno bodźce fizjologiczne oddziałujące na receptory podśluzowe różnego typu, jak i selektywna względem włókien czuciowych neurotoksyna – kapsaicyna prowadzą do uwolnienia neuropeptydów z żyłakowatości włókien czuciowych. Jest to głównie substancja P (SP), neurokinina A (NKA) oraz B (NKB), a także peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP). Są one zdolne oddziaływać za pomocą swoistych receptorów – neurokininowych oraz dla CGRP, umiejscowionych w obrębie komórek mięśni gładkich, śródbłonna naczyniowego, a także innych efektorów. Wzrost przepływu zwiększający oksygenację tkanek, a także wzmożone wydzielanie mają kluczowe znaczenie dla ochrony tkanki przed czynnikami uszkadzającymi, co pozwala na podtrzymanie jej żywotności zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w stanach patologii (**Dent. Med. Probl. 2005, 42, 3, 489–496**).

**Słowa kluczowe:** włókna czuciowe, neuropeptydy, błona śluzowa jamy ustnej, kapsaicyna.

#### Abstract

Mucosa of the oral cavity plays important role as barrier against vast majority of potentially noxious substances which day to day are introduced to this first part of digestive tract during food intake. Sensory fibers placed underneath the buccal epithelium play a role not only as a sensor of food quality and stimulate local secretion of mucus and enzymes. The arch of axon reflex induces complex reactions associated with protection of the mucosa and underneath tissue if exposed to hazardous factors introduced with food or experimentally applied. Physiological activation of axon reflex by variety of mucosal receptors or neurotoxin selective to sensory fibers – capsaicin, results in neuropeptide release from their varicose endings. High affinity neurokinine and CGRP receptors for most common released neuropeptides – substance P (SP), neurokinine A and B (NKA, NKB) and calcitonin gene related peptide (CGRP) are localized on smooth muscle cells, vascular epithelium, cells involved in secretion and other effectors. Vasodilatation and blood flow increase results in improved tissue oxygenation and enhances, mucus secretion. These phenomena play a key role in the local response to physiological stimuli and support the tissue in the challenge with debilitating stimuli (**Dent. Med. Probl. 2005, 42, 3, 489–496**).

**Key words:** sensory fibers, neuropeptides, oral mucosa, capsaicin.

Przyjmowanie pokarmu jest związane z oddziaływaniem na błonę śluzową jamy ustnej bodźców chemicznych, termicznych i mechanicznych, co wyzwała odpowiedź dostosowaną do ich natu-

ry i siły. Dlatego unerwienie tego obszaru ma szczególne znaczenie nie tylko ze względu na percepcję smakową przyjmowanego pokarmu, ale także ochronę błony śluzowej, narażonej na czyn-

niki potencjalnie szkodliwe. Percepcja cech fizycznych i chemicznych pokarmu, a także odnowa błony śluzowej w razie jej uszkodzenia zachodzi dzięki aktywności unerwienia czuciowego. Neurony odpowiedzialne za transmisję czuciową, wiódące impulsację z chemo-, mechano- oraz termoreceptorów błony śluzowej jamy ustnej, są szczególnie grupą komórek zarówno ze względów histologicznych, jak i czynnościowych. Cienkie neurony czuciowe (sensoryczne) charakteryzuje wolne przewodzenie dośrodkowych sygnałów (około 2 m/s), co jest związane z brakiem osłonek mielinowych oraz niewielką średnicą włókien (około 0,2  $\mu\text{m}$ ) [1]. Komórki te wyróżniają transbłonowe integralne receptory waniloidowe ( $\text{VR}_1$ ), których naturalnym ligandem jest 8-metyl-N-vanillyl-6-nonamid – kapsaicyna. Oddziaływanie tej substancji na neurony czuciowe za pośrednictwem receptorów  $\text{VR}_1$  jest bardzo silne i swoiste oraz wywołuje natychmiastowe wydzielanie mediatorów neuropeptydowych z ich zakończeń [2]. Następstwa oddziaływania neuropeptydów są różne, w zależności od ich rodzaju i profilu receptorowego komórek docelowych, który jest zróżnicowany w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego [3]. We wszystkich tkankach, w tym w obrębie struktur jamy ustnej, wywołują jednak określone skutki związane głównie z oddziaływaniem na efekторы ruchowe (mięśnie gładkie) i wydzielnicze (śródbłonek) naczyń krwionośnych [4]. Inny wpływ to modulacja aktywności skurczowej mięśni gładkich, gruczołów wydzielniczych oraz wpływ na komórki układu immunologicznego [5]. Oddziaływania te w dużym stopniu wpływają na czynność narządów i tkanek, zwłaszcza w obszarach, takich jak błona śluzowa, gdzie miejscowa odpowiedź na bodźce jest najważniejsza [6]. Silna miejscowa odpowiedź mediowana przez neuropeptydy wydzielane z zakończeń włókien czuciowych jest źródłem ich skutków protekcyjnych. Pozwala to na zachowanie integralności błony śluzowej poddanej oddziaływaniom czynników potencjalnie uszkadzających [7].

Celem pracy była charakterystyka neuronów czuciowych oraz przedstawienie znaczenia tej grupy komórek nerwowych.

## Umiejscowienie włókien czuciowych typu C

Dystalne zakończenia włókien czuciowych tworzą receptory umiejscowione w warstwie podśluzowej błony śluzowej jamy ustnej. Ich szczególnie wrażliwe zakończenia receptorowe penetrują do błony śluzowej, gdzie za pośrednictwem płynu zewnątrzkomórkowego uzyskują łączność

ze środowiskiem jamy ustnej. Zakończenia te są wrażliwe na różne rodzaje bodźców (mechaniczne, termiczne, chemiczne) i pełnią w ten sposób rolę mechano-, termo- i chemoreceptorów. Osobną grupą są mniej wyspecjalizowane zakończenia receptyjne, tzw. wolne zakończenia nerwowe, które mają pewną wrażliwość na wyżej wymienione rodzaje bodźców, a przede wszystkim na bodźce bólowe [8]. Włókna poszczególnych rodzajów znajdują się w obrębie błony śluzowej przyzębia, podniebienia miękkiego oraz twardego, policzków i języka. W obszarach tych stwierdza się także włókna czuciowe, które penetrują głębiej – do warstwy mięśniowej, często umiejscawiając się w pobliżu struktur naczyniowych [6].

Włókna czuciowe prowadzące informację dośrodkową (afferentną) przebiegają w nerwach czuciowych. W obrębie jamy ustnej cienkie, niezmielinizowane włókna nerwowe są typowo spotykane w gałęziach nerwu trójdzielnego (*nervus trigeminus*) oraz czuciowych nerwach rdzeniowych (*nerwi spinales*). Badania dróg czuciowych doprowadziły do odkrycia różnic charakteru przewodzonych bodźców między drogą trójdzielną i spinalną. Stwierdzono, że procentowa zawartość cienkich włókien czuciowych w nerwach rdzeniowych jest istotnie większa i wynosi 80%, w porównaniu z 50% w nerwie trójdzielnym [9]. Włókna te ponadto wykazują odmienny profil neuropeptydów wydzielanych ze swoich zakończeń: we włóknach nerwu trójdzielnego dominuje peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP – *calcitonine gene related peptide*) oraz substancja P (SP), w nerwach rdzeniowych zaś neurokinina A (NKA), neurokinina B (NKB) oraz SP [2, 10]. Obszar zaopatrywany przez włókna przypisane poszczególnym nerwom różni się, choć obszary te przenikają się wzajemnie. Neurony czuciowe nerwu trójdzielnego unerwiają głównie mięsień żuchwową, kubki smakowe, ślinianki podżuchwowe oraz obszar błony śluzowej w obrębie podniebienia [7, 5], włókna pochodzenia rdzeniowego natomiast zaopatrują błonę śluzową i podśluzową w obrębie policzków i przyzębia, kompleks błony podstawnej oraz obszar okołonaczyniowy w obrębie policzków i przyzębia [11]. Włókna należące do wyżej wymienionych dróg różnicuje także zdolność do pourazowej regeneracji, która jest silniej wyrażona w przypadku nerwów rdzeniowych [12]. Powyższe różnice odzwierciedlają różne pochodzenie ontogenetyczne poszczególnych nerwów (w rozwoju nerwu trójdzielnego zaznacza się udział plakod nerwowych) [6]. Dotychczasowy opis przebiegu poszczególnych rodzajów włókien czuciowych dotyczy włókien przewodzących impulsy dośrodkowo docierających do wyższych pięter o.u.n. Informacje te są uświadamiane w czu-

ciowej korze mózgowej jako precyzyjne – dobrze umiejscowione lub nieprecyzyjne, trudno definiowalne sensacje czuciowe. Te pierwsze są charakterystyczne dla nerwu trójdzielnego, drugie natomiast są wiedzione przez drogi rdzeniowo-wzgórzowe. Można więc stwierdzić, iż przebieg włókien czuciowych jest zróżnicowany w zależności od zakresu fizjologicznego oddziaływania mediowanych przez nie bodźców. Zależność ta jest szczególnie wyraźna w przypadku włókien sensorycznych, odpowiedzialnych za mediację krótkich odruchów krążeniowych i wydzielniczych, tworzących miejscowe łuki odruchowe za morfologicznym pośrednictwem swoistych wypustek zwanych kolateralami. Struktury te odchodzą bocznie na przebiegu neuronów czuciowych i charakteryzuje je zdolność wydzielania neuropeptydów z kolbowato rozszerzonych dystalnych zakończeń. Pobudzony neuron jest więc sam zdolny stać się efekтором wydzielniczym przez egzocytózę wysoko reaktywnych mediatorów ze swoich zakończeń. Oddziaływanie takie jest ograniczone zakresem działania neuropeptydów i wyzwala odpowiedź opartą na miejscowych reakcjach naczyniowych, takich jak wzrost przepływu i przepuszczalności naczyniowej oraz związane z nią reakcje immunologiczne [13, 14].

## Mechanizmy i znaczenie neurotransmisji sensorycznej

Charakterystyczną cechą włókien czuciowych jest wydzielanie mediatorów peptyderygicznych. Są to krótkie polipeptydy (najdłuższy ma 37 aminokwasów) określane również mianem neuropeptydów. Ich wydzielanie z zakończeń włókien czuciowych jest cechą tak charakterystyczną, że uznano je za marker ich aktywności. Pośród neurotransmiterów peptyderygicznych najbardziej rozpowszechniona jest rodzina tachykinin. Tachykininy charakteryzuje sekwencja Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> (w obrębie C-końca). Do mediatorów tego typu należą: substancja P, neurokinina A, neurokinina B oraz neuropeptyd K (NPK) [7, 15]. Substancje te, wydzielone z zakończeń włókien czuciowych, odpowiadają za indukcję procesów odpowiedzi naczyniowej, które składają się na obraz tzw. zapalenia neurogennego [16]. Ich wpływ jest ponadto istotny dla procesu transmisji bólowej, wydzielania gruczołowego, a także aktywności motorycznej mięśni gładkich. Mimo że tachykininy są jednorodną grupą substancji, z powodu różnego powinowactwa do poszczególnych receptorów mają działanie zróżnicowane. Stąd ich aktywacja jest źródłem zróżnicowanych efektów śródkomórkowych. SP, NKA oraz NKB są umiej-

scowione przede wszystkim w cienkich włóknach typu B wchodzących w skład nerwów rdzeniowych, gdzie pełnią rolę mediatorów impulsacji dośrodkowej. Mogą być również wydzielane z kolateral włókien czuciowych [10].

Dla zrozumienia znaczenia i sposobu działania neurokinin jest niezbędne poznanie efektów rozbudzenia receptorów neurokininowych (NKR). Ze względu na różne umiejscowienie anatomiczne receptory podzielono na trzy rodzaje: NK1, NK2 oraz NK3. Sposób oddziaływania na komórki docelowe oraz morfologia tych receptorów jest podobna [17]. Ze względów morfologicznych NKR są zaliczane do grupy receptorów serpentynowych (mają strukturę łańcucha polipeptydowego, który siedmiokrotnie przebiega dwuwarstwę lipidową, stanowiąc integralne białko błonowe). Receptory te wywierają efekty śródkomórkowe za pośrednictwem trimerycznego, tzw. dużego białka G. Pobudzenie tej molekuly aktywuje fosfolipazę C, a tym samym metabolizm fosfatydyłotrójfosforanu inozytolu (PIP<sub>2</sub>), którego rozkład jest źródłem diacylglicerolu (DAG) oraz trójfosforanu inozytolu (IP<sub>3</sub>). Metabolity te, oddziałując za pośrednictwem receptorów śródkomórkowych, prowadzą do wzrostu śródkomórkowego stężenia jonów wapnia (co między innymi dobrze tłumaczy ich znaczący wpływ na kurczliwość miocytów gładkich). Powodują również aktywację kinaz białkowych (przede wszystkim typu B oraz C), co prowadzi do fosforyzacji białek regulatorowych w obrębie jądra komórkowego [3].

W obrębie tkanek jamy ustnej, w tym miocytów gładkich ścian naczyń krwionośnych oraz komórek wydzielniczych występujących w obrębie błony śluzowej, najbardziej rozpowszechniony jest receptor NK2. Agonistą o największej swoistości tego receptora jest neurokinina A. Neurokinina B pobudza najsilniej receptory NK3, substancja P zaś jest swoista dla receptorów NK1, które w obrębie jamy ustnej odpowiadają za stymulację komórek wydzielniczych [15].

Innym ważnym mediatorem włókien czuciowych, równorzędnym w stosunku do grupy tachykinin, jest peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP – *calcitonine gene related peptide*). Jest to 37 aminokwasowy polipeptyd, będący produktem alternatywnego składania transkrybtu genu dla kalcytoniny [18]. CGRP jest wydzielany przez małe neurony typu B i C [19]. Włókna CGRP reaktywne występują przede wszystkim w obrębie nerwów czaszkowych, zwłaszcza gałęzi nerwu trójdzielnego, zaopatrujących w największym stopniu miazgę zębową, gruczoły ślinowe, grzbietową część języka, w tym kubki smakowe, błonę śluzową podniebienia oraz ślinianki podżuchowe [5]. W obrębie struktur jamy ustnej CGRP od-

działa wyłącznie na receptor CGRP1, który podobnie jak receptory neurokininowe jest polipeptydowym integralnym receptorem transmembranowym. Efekty śródkomórkowe receptora CGRP1 są wywierane za pośrednictwem dużego białka G – pobudzającego (Gs), które w tym przypadku prowadzi do aktywacji cyklicznej adenylanowej (indukującej śródkomórkowy wzrost cAMP).

Następstwa aktywacji receptorów CGRP1 są różne i obejmują procesy wydzielnicze, immunologiczne i zachodzące w obrębie układu krążenia [20]. Z czynnościowego punktu widzenia najważniejsze jest oddziaływanie CGRP na układ naczyniowy. Pod jego wpływem następuje relaksacja naczyń oporowych, a także zwieraczy prekapilarnych w obrębie jednostek mikrokrażenia i znamiennego wzrostu gęstości kapilarnej oraz powierzchni wymiany. Działanie to prowadzi nie tylko do miejscowego zwiększenia przepływu w obrębie błony śluzowej i podśluzowej, ale także zwiększenia podaży tlenu oraz substancji odżywczych do komórek. Powyższe zmiany są istotne w warunkach fizjologicznego drażnienia przez pokarm. Dochodzi wówczas do przekrwienia reaktywnego, które jest wyrazem odpowiedzi układu naczyniowego na wzmożone zapotrzebowanie metaboliczne, np. komórek wydzielniczych [21, 22]. Zmiany te są istotne także w warunkach patologii, kiedy uszkodzenie wzmacnia aktywność metaboliczną, a to decyduje o procesach naprawczych błon śluzowych. Są ponadto znane liczne swoiste następstwa oddziaływania CGRP, np. w obrębie miazgi zębowej, gdzie peptyd ten stanowi ważny czynnik współuczestniczący w procesach transmisji bólowej, oraz w śliniankach, gdzie jest jednym z czynników wzmagających wydzielanie surowicze [23].

## **Znaczenie kapsaicyny w indukcji odruchu włókienkowego**

Jak już wspomniano, neuropeptydy są wydzielane z zakończeń czuciowych do tkanek efektorowych jamy ustnej, na skutek aktywności krótkich oraz długich pętli łuków odruchowych. Wywoływane odruchy mają różne łuki odruchowe. Czynnikiem aktywującym jest w obu przypadkach drażnienie receptorów błony śluzowej. Odmienne jest natomiast umiejscowienie synaps łączących włókna prowadzące impulsację dośrodkową oraz odśrodkową. W pierwszym przypadku są to zwykle zwoje czuciowe (w tym nerwów czaszkowych), w drugim zaś – ośrodki rdzeniowe. Substancją pochodzenia egzogenego, miejscowo ak-

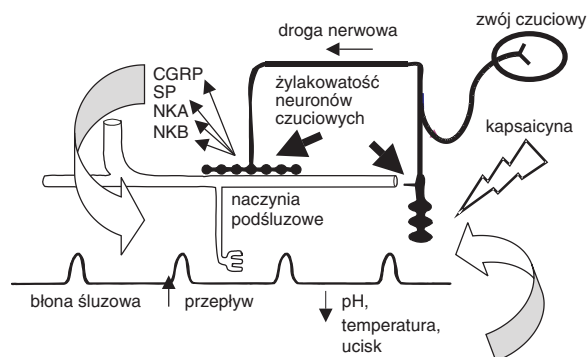
tywującą wydzielanie neuropeptydów z zakończeń włókien czuciowych, a tym samym zdolną indukować ich aktywność, jest kapsaicyna (8-metyl-N-vanillyl-6-nonamid). Jej wpływ jest ograniczony do cienkich włókien czuciowych. Pozwala to na ich identyfikację i jest ważnym narzędziem farmakologicznym służącym badaniu ich funkcji. Kapsaicyna, pierwotnie uzyskiwana z pieprzu i ostrej papryki rodzaju *capsacium* (odpowiada za ostry smak tych przypraw), obecnie jest otrzymywana także za pomocą syntezy chemicznej. Oddziałuje na włókna sensoryczne za pośrednictwem receptorów waniloidowych (VR<sub>1</sub>) [24]. Jak już wspomniano receptory te są charakterystyczne dla cienkich włókien czuciowych, a ich immunoreaktywność względem receptora VR<sub>1</sub> jest uważana za ważny marker peptydergicznych włókien sensorycznych [1]. Receptory te znajdują się zarówno w obrębie włókien czuciowych wchodzących w skład nerwów rdzeniowych, jak i gałęzi nerwu trójdzielnego. Ich aktywacji towarzyszy wydzielanie nie tylko CGRP i SP, ale także innych neurokinin [2].

Kapsaicyna podana w pobliżu włókien sensorycznych powoduje nagłe masowe wydzielenie neuropeptydów, co indukuje reakcje związane z ich oddziaływaniem, takie jak: ból, wzrost przepływu i przepuszczalności naczyniowej, wzrost aktywności wydzielniczej oraz obrzęk (ryc. 1, 2). To oddziaływanie określa się mianem zapalenia neurogennego, a jego objawy, ze względu na znaczną swoistość i powtarzalność, stosuje się do określania wpływu kapsaicyny na tkanki docelowe. Znaczna swoistość kapsaicyny względem receptorów VR<sub>1</sub> i ich umiejscowienie ograniczone do obszaru włókien czuciowych, była punktem wyjścia dla wykorzystania jej jako narzędzia farmakologicznego używanego w badaniach włókien tego typu. Powtarzane oddziaływanie kapsaicyny stosowanej w dużych dawkach na włókna czuciowe powoduje selektywną ich degenerację (do 60%) u zwierząt doświadczalnych [25].

## **Rola odruchów z udziałem włókien czuciowych**

Działanie włókien czuciowych na tkanki docelowe ogranicza się do wyżej opisanych wpływów wywieranych przez neuropeptydy wydzielane z ich zakończeń. Włókna czuciowe aktywowane za pośrednictwem ultrakrótkich łuków odruchowych (często ograniczonych do samej błony śluzowej, gdzie receptorem jest wolne zakończenie czuciowe) prowadzą do miejscowej egocytozy neuromediatora z kolateral, co wyzwała



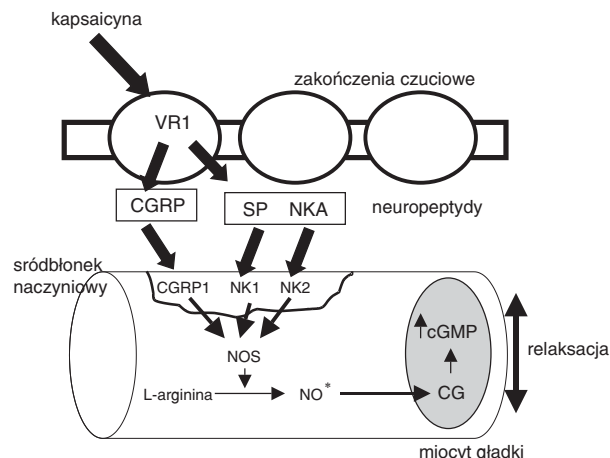


**Ryc. 1.** Łuk odruchu włóknikowego odpowiedzialnego za wazodilatację będącą następstwem oddziaływania kapsaicyny. Odruch prowadzi do wydzielania neuropeptydów w odpowiedzi na działanie różnych bodźców. Neuropeptydy, oddziałując miejscowo na śródbłonek, a także mięśniówkę naczyń, prowadzą do jej relaksacji i zwiększenia przepływu. Włókna czuciowe docierające do rdzenia są źródłem uświadamianych w korze mózgowej bodźców bólowych

**Fig. 1.** Sensory reflex evoked by different stimuli (including neurotoxin capsaicin). As effect of the reflex arch activation, neuropeptides are released what causes relaxation and subsequent dilation of submucosal blood vessels what elevating mucosal blood flow. Apart from local effects, by means of sensory fibers stimuli are lead to cerebral cortex what produces sensation of pain

wyżej wspomniane skutki naczyniowe [22]. Odruchy takie mają podstawowe znaczenie dla stymulacji komórek wydzielniczych błony śluzowej drażnionej przez bodźce związane z przyjmowaniem pokarmu. Na podobnej zasadzie oparte są działania odruchów, w których pobudzenie zakończeń w obrębie miazgi zębowej powoduje wydzielanie neuropeptydów z zakończeń kolateral umiejscowionych w obrębie błony śluzowej otaczającej ząb, co może być przyczyną objawów zapalenia neurogennego niekorzystnych dla funkcjonowania błony śluzowej przyzębia [5]. Istnieją dowody doświadczalne i kliniczne na znaczenie nikotyny wprowadzanej na powierzchnię błony śluzowej jamy ustnej wraz z dymem tytoniowym, która ma zdolność indukowania objawów zapalenia neurogennego, powodując wydzielanie CGRP oraz neuropeptydów z zakończeń cienkich włókien czuciowych. Podobny wpływ w modelach doświadczalnych wykazano dla czynników działających nieswoiście, takich jak: toksyny bakteryjne, wysoka temperatura i czynniki chemiczne [26].

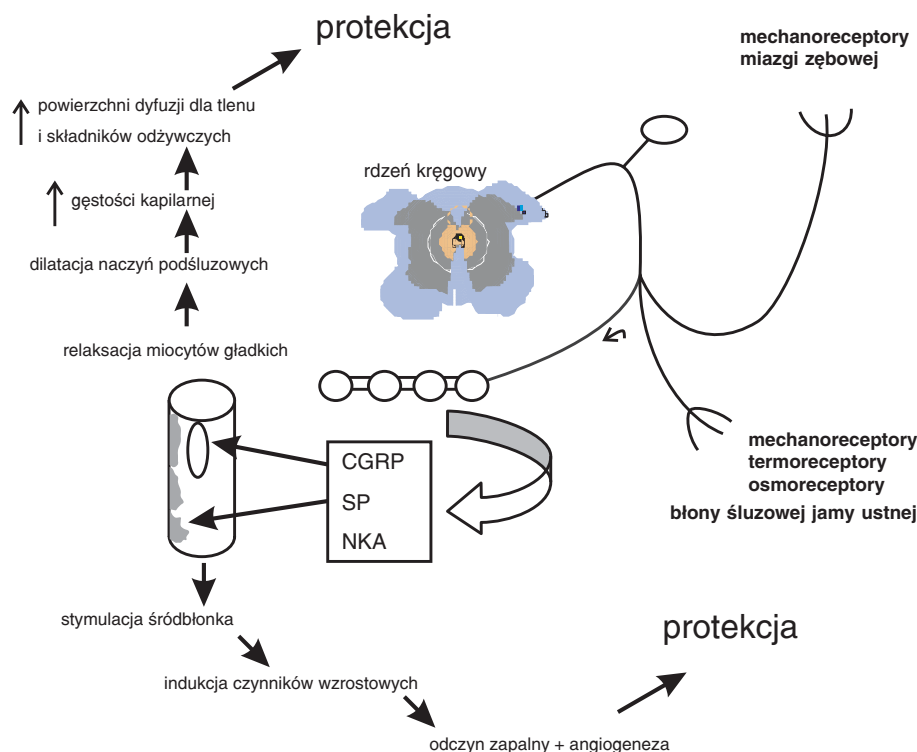
Znane są także skutki działania odruchów długich, w których często uczestniczą aferentne oraz eferentne neurony układu autonomicznego. Ze względu na budowę łuku odruchowego są wtedy określane jako odruchy somatoautonomiczne. Przykładem takich zjawisk są skutki drażnienia błony śluzowej jamy ustnej czynnikami chemicz-



**Ryc. 2.** Mechanizm rozszerzającego naczynia działania kapsaicyny. Pobudzone za pośrednictwem receptora waniloidowego ( $VR_1$ ) włókna czuciowe uwalniają neuropeptydy (CGRP, NKA, NKB, SP) ze swoich zakończeń. Aktywacja śródbłonkowych receptorów neuropeptydów oraz receptora dla CGRP ( $CGRP_1$ ) wzmacnia ekspresję jednej z izoform syntezy dla tlenku azotu (NOS). Mediator gazowy (NO) oddziałuje na mięśniówkę gładką miocytów, gdzie wzmożona synteza cyklicznego guanozylu monofosforanu prowadzi do ich relaksacji, a tym samym zmniejszenia oporu naczyniowego dla przepływającej krwi

**Fig. 2.** Mechanism of the vasodilatory action of capsaicin.  $VR_1$  receptor activation by its high affinity ligand – capsaicin causes mass neuropeptide release from sensory C fibers endings. Neuropeptides act on neuropeptide and  $CGRP_1$  receptors present on vascular epithelium, capable to increase nitric oxide (NO) synthase level. Paracrine stimulation of vascular smooth muscle cells by gas mediator (NO) results in elevation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ratio, what by modification of ion channels activity (not showed) causes relaxation of the smooth muscle tone and decrease of vascular resistance

nymi lub mechanicznymi. Wraz ze wzrostem aktywności włókien czuciowych dochodzi do nasilenia przepływu w skórze twarzoczaszki, śliniankach podżuchwowych oraz gruczołach łzowych, a także zwiększenia przepływu i wydzielania w błonie śluzowej podniebienia. Synapsy takich odruchów są umiejscowione w jądrach układu parasympatycznego w obrębie pnia mózgu, gdzie informacja wstępująca dociera za pośrednictwem włókien wchodzących w skład gałęzi nerwu trójdzielnego. Obserwowane następstwa są przypisywane aktywności włókien zstępujących, immunoreaktywnych dla CGRP, wiedzionych przez nerw językowo-gardłowy. Odruchy tego typu wydają się odgrywać rolę w indukcji napadów, niemigrenowych bólów głowy. W modelach doświadczalnych wzrost poziomu CGRP wydzielanego z zakończeń nerwu trójdzielnego towarzyszył pobudzeniu błony śluzowej jamy ustnej [3, 27].



**Ryc. 3.** Następstwa oddziaływania neuropeptydów na tkanki jamy ustnej z uwzględnieniem interakcji z naczyniami podśluzowymi. Neuropeptydy uwalniane z zakończeń włókien czuciowych oddziałują na efekторы wydzielnicze – śródbłonek oraz ruchowe – miocyty gładkie ścian naczyń krwionośnych. Wzrost oksygenacji tkanek oraz uwolnienie czynników wzrostowych pozwala na obronę przed czynnikami szkodliwymi, których działanie uruchamia odruch

**Fig. 3.** Selected local effects of sensory fibers stimulation. Release of neuropeptides from sensory fibers causes complex response involving vascular effectors (epithelium and smooth muscle cells). Due to increased tissue oxygenation and stimulation of growth factors resistance against potentially noxious influences factors is elevated

Ze względu na działanie pobudzające metabolizm błony śluzowej jamy ustnej, przez zwiększanie przepływu w warstwach podśluzowych, włókna czuciowe oraz neuropeptydy uwalniane z ich zakończeń są jednym z czynników regulujących ich potencjał regeneracyjny (ryc. 3) [7, 28]. Fizjologiczna aktywacja krótkich odruchów przez oddziaływanie cech fizycznych, chemicznych oraz mechanicznych pokarmu wyzwała aktywność zakończeń penetrujących do warstwy podśluzowej i mięśniowej, co wydaje się mieć duże znaczenie troficzne dla błony śluzowej ścian jamy ustnej oraz struktur przyzębia. Poznanie powyższych zależności stwarza nadzieję na kliniczne wykorzystanie prawdopodobnego potencjału terapeutycznego substancji swoiście oddziałujących na nerwy czuciowe i modulujące ich aktywność. Wstępne próby obejmujące zastosowanie miejscowo oddziałujących małych dawek kapsaicyny podawanej na podłożu w formie cukierka były stosowane jako próby opanowania idiopatycznych stanów bólowych jamy ustnej [29].

## Podsumowanie

Badanie znaczenia unerwienia czuciowego błon śluzowych jamy ustnej pozwala lepiej zrozumieć fizjologię tego odcinka przewodu pokarmowego, a także otwiera drogę dla nowych metod terapeutycznych neuropochodnych schorzeń zapalnych. Znaczna bolesność w zespołach zapalenia neurogennego jest dodatkowym czynnikiem kierującym zainteresowanie w stronę kontroli poszczególnych składowych unerwienia czuciowego jako działania pozwalającego ograniczyć cierpienie pacjentów.

Dalsze badania nad włóknami peptydergicznymi oraz poznanie udziału neuromediatorów, uwalnianych z ich zakończeń, w kontroli przepływu krwi w kapilarach warstwy podśluzowej stwarza nadzieję na wypracowanie metod skutecznej farmakologicznej ingerencji w tlenozależne procesy gojenia i odnowy błony śluzowej jamy ustnej.

## Piśmiennictwo

- [1] HOLZER P.: Capsaicin as a tool for studying neuron functions. In: *Sensory nerves and neuropeptides in gastroenterology: from basis science to clinical perspectives*. Eds.: Costa M., Plenum Press, New York 1991, 3–16.
- [2] HOU M., UDDMAN R., TAJTI J., KANJE M., EDVINSSON L.: Capsaicin receptor immunoreactivity in the human trigeminal ganglion. *Neurosci. Lett.* 2002, 33, 223–226.
- [3] YAMADA T.: *Textbook of Gastroenterology*. 4<sup>th</sup> edition. W. Williams and Wilkins Philadelphia, Lippincott, 2003.
- [4] TERENCE G., ZHANG S.-O., UNGER W. G., POLAK J. M.: Morphological changes of sensory CGRP-immunoreactive and sympathetic nerves in peripheral tissues following chronic denervation. *Histochemistry* 1986, 86, 89–95.
- [5] FAZEKAS A., VINDISCH K., POSCH E., GYORFI A.: Experimentally-induced neurogenic inflammation in the rat oral mucosa. *J. Periodont. Res.* 1990, 25, 276–282.
- [6] FLORES C. M., LEONG A. S., DUSSOR G. O., HARDING-ROSE C., HARGREAVES K. M., KILO S.: Capsaicin-evoked CGRP release from rat buccal mucosa: development of a model system for studying trigeminal mechanisms of neurogenic inflammation. *Eur. J. Neurosci.* 2001, 14, 1113–1120.
- [7] GYORFI A., FAZEKAS A., ROSIVALL L.: Neurogenic inflammation and the oral mucosa. *J. Clin. Periodontol.* 1992, 19, 731–736.
- [8] HOLZER P.: Local effector function of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988, 24, 739–768.
- [9] LIGH A. R.: The initial processing of pain and its descending control: spinal and trigeminal system. In: *Pain and Headache*. Eds.: Gildenberg P. L., Karger, Basel, New York, 1992, 12, 51–74.
- [10] GOTO T., KIDO M. M., YAMAZA T., TANAKA T.: Substance P and substance P receptors in bone and gingival tissues. *Med. Electron. Microsc.* 2001, 34, 77–85.
- [11] HILLIGES M., HELLMAN M., AHLSTROM U., JOHANSON O.: Immunohistochemical studies of neurochemical markers in normal human buccal mucosa. *Neuroscience* 1994, 101, 235–244.
- [12] BONGENHIELM U., BOISSONADE F. M., WESTERMARK A., ROBINSON P. P., FRIED K.: Sympathetic nerve sprouting fails to occur in the trigeminal ganglion after peripheral nerve injury in the rat. *Pain* 1999, 82, 183–288.
- [13] KRAMMER H. I., WEDEL T., BREHMER A., STACH W., KUHNEL W., SINGER M. V.: The enteric nervous system-what can we learn from morphology? *Gastroenterology* 1997 (Supl. 2), 5–13.
- [14] BROOKES S.J.H.: Retrograde tracing of enteric neuronal pathways. *Neurogastroenterol. Motil.* 2001, 13, 1–18.
- [15] HOKFELT T., PERNOW B., WAHREN J.: SUBSTANCE P: A pioneer amongst neuropeptides. *J. Intern. Med.* 2001, 249, 1–27.
- [16] JANCZO N., JANCZO-GABOR A., SZOLCSANYI J.: Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicine. *Br. J. Pharmacol.* 1967, 31, 138–151.
- [17] LORDAL M., HALLGREN A., NYLANDER O., HELLSTROM P. M.: Tachykinins increase vascular permeability in the gastrointestinal tract of the rat. *Acta. Physiol. Scand.* 1996, 156, 489–494.
- [18] DONOSO M.W., FOURNIER A., ST-PIERRE S., HUIDOBRO-TORO P.J.: Pharmacological characterization of CGRP1 receptor subtype in the vascular system of the rat: studies with hCGRP fragments and analogs. *Peptides* 1990, 11, 885–889.
- [19] MORI H., ISHIDA-YAMAMOTO A., SENBA E., UEDA Y., TOHYAMA M.: Calcitonin gene-related peptide containing sensory neurons innervating tooth pulp and buccal mucosa of the rat: an immunohistochemical analysis. *J. Chem. Neuroanat.* 1990, 3, 155–163.
- [20] FRISTAD I., VANDEVSKA-RADUNOVIC V., FJED K., WIMALAWANSA S. J., HALS KVINNSLAND I.: NK1, NK2, NK3 and CGRP1 receptors identified in rat oral tissues, and in bone and dental hard tissue cells. *Cell Tissue Res.* 2003, 311, 383–391.
- [21] HOTTENSTEIN O. D., PAWLIK W. W., REMAK G., JACOBSON E. D.: Capsaicin-sensitive nerves modulate reactive hyperemia in rat gut. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992, 199, 311–320.
- [22] PAWLIK W. W., SENDUR R.: Mechanizmy kontroli krążenia krezkowego przez nerwy czuciowe. *Kardiolog. Pol.* 1998, 48, 102–105.
- [23] EKSTROM J., EKMAN R., HAKANSON R., SJOGREN S., SUNDLER F.: Calcitonine-gene related peptide in rat salivary glands: neuronal localization, depletion upon nerve stimulation and effects on salivation in relation to substance P. *Neurosci.* 1988, 26, 933–949.
- [24] CATERINA M. J., SCHUMACHER M. A., TOMINAGA M., ROSEN T. A., LEVINE J. D., JULIUS D.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997, 389, 816–824.
- [25] JANCZO G., KIRALY E., SUCK G., JOO F., NAGY A.: Neurotoxic effect of capsaicin in mammals. *Acta Physiol. Hung.* 1987, 69, 295–313.
- [26] DUSSOR G. O., LEONG A. S., GRACIA N. B., KILO S., PRICE T. J., HARGEAVES K. M., FLORES C. M.: Potentiation of evoked calcitonin gene related peptide release from oral mucosa: a potential basis for the pro-inflammatory effects of nicotine. *Eur. J. Neurosci.* 2003, 18, 2515–2526.
- [27] GOTTSSELIG R., MESSLINGER K.: Noxious chemical stimulation of rat facial mucosa increases intracranial blood flow through a trigemino-parasympathetic reflex-an experimental model for vascular dysfunctions in cluster headache. *Cephalalgia* 2004, 24, 206–212.
- [28] FAZEKAS A., GYORFI A., POSCH E., JAKAB G., BARTFAI Z., ROSIVALL L.: Effect of denervation on the neurogenic inflammation of the rat mandibular mucosa. *Naunyn Schmiedelbergs Arch. Pharmacol.* 1991, 343, 393–398.
- [29] NADOOLMAN W., DUFFY V. B., BERGER A. M., BARTOSHUK L. M.: Successive desensitization: a low pain/high dose technique for oral capsaicin delivery. *Chem. Senses* 1994, 19, 494–510.

**Adres do korespondencji:**

Barbara Nowak  
Pracownia Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją  
Instytut Stomatologii CM UJ  
ul. Montelupich 4  
31-155 Kraków  
tel. +4812 632 05 86

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.05.2005 r.  
Po recenzji: 7.06.2005 r.  
Zaakceptowano do druku: 7.06.2005 r.

Received: 5.05.2005  
Revised: 7.06.2005  
Accepted: 7.06.2005