



Nerw trójdzielny – budowa i funkcje

The trigeminal nerve – structure and function

EWA BAŁKOWIEC-ISKRA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie roli nerwu trójdzielnego w przekazywaniu informacji czuciowych, w tym bólowych z obszaru opon mózgowo-rdzeniowych, stawu skroniowo-żuchwowego oraz zębów.

Poglądy. Jak dotychczas, molekularne mechanizmy przekaźnictwa czuciowego w układzie trójdzielny nie zostały w pełni zidentyfikowane. Postuluje się, że poza aktywnością neuronalną istotną rolę odgrywają peptyd pochodny genu kalcytoninowego (CGRP) oraz czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF).

Wnioski. Zbadanie ich udziału w modyfikowaniu funkcji neuronów nerwu trójdzielnego może pomóc w ustaleniu nowych schematów leczenia m.in. neuralgii nerwu trójdzielnego.

SUMMARY

Objectives. To present the role of the trigeminal nerve in sensory information (including pain sensation) transmission from the meninges of the brain and spinal cord, the temporomandibular joint, and teeth.

Review. The molecular mechanisms of sensory transmission in the trigeminal system have not been fully identified so far. Apart from the neuronal activity also the calcitonin gene-related peptide (CGRP) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are hypothesized to play a significant role in this respect.

Conclusion. Research into the role of the latter factors in modulation of the trigeminal nerve function may contribute to the development of new treatment paradigms for trigeminal neuralgia, among other conditions.

Słowa kluczowe: czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF) / peptyd pochodny genu kalcytoninowego (CGRP) / migrena / nerw trójdzielny

Key words: brain-derived neurotrophic factor (BDNF) / calcitonin gene-related peptide (CGRP) / migraine, trigeminal nerve

ANATOMIA FUNKCJONALNA NERWU TRÓJDZIELNEGO

Nerw trójdzielny (V) jest największym nerwem czaszkowym, składającym się z części większej, zbudowanej z dośrodkowych włókien czuciowych oraz części mniejszej, stanowiącej odśrodkowe włókna ruchowe. W obrębie nerwu trójdzielnego wyróżnia się 3 gałęzie: nerw oczny (V1), nerw szczękowy (V2) oraz nerw żuchwowy (V3), które zaopatrują we włókna czuciowe większość tkanek głowy, w tym twarz, spojówki, gałki oczne, śluzówki zatok przynosowych, nosa oraz jamy ustnej, język, zęby, dziąsła, opony mózgowo-rdzeniowe, oraz część powierzchni skóry głowy. Dodatkowo, nerw żuchwowy (V3) zaopatruje we włókna ruchowe (motoryczne) mięśnie odpowiedzialne za przeżuwanie i kilka drobniejszych mięśni głowy [1].

CZĘŚĆ CZUCIOWA

Ciała komórkowe neuronów czuciowych pierwszorzędowych zlokalizowane są w zwoju półksiężycowatym nerwu trójdzielnego (Gassera) [2]. Budowa nerwu trójdzielnego

opisana została po raz pierwszy przez anatoma Antona B.R. Hirscha w 1765 roku, a zwój trójdzielny nazwany został na część jego mistrza, profesora Johanna Ludwiga Gassera. Zwój ten zlokalizowany jest na przedniej powierzchni piramidy (część skalista kości skroniowej). Prawie cały zwój nerwu trójdzielnego, wraz z trzema głównymi gałęziami, objęty jest blaszkami opony twardej, natomiast zazwojowa (centralna) część nerwu (pień nerwu trójdzielnego) okolo- na jest jeszcze wypustką przestrzeni podpajęczynówkowej, otoczoną przez oponę twardą, która nazywa się jamą nerwu trójdzielnego (Meckela) [1].

Komórki czuciowe nerwu trójdzielnego tworzą strukturę zbliżoną do zwojów rdzeniowych nerwów segmentalnych. Określane są one mianem pseudo-jednobiegunowych, ponieważ każdy z neuronów w zwoju oddaje tylko jedną wypustkę, która dzieli się w kształcie litery T na włókno dośrodkowe centralne oraz włókno dośrodkowe obwodowe [3].

Włókna dośrodkowe centralne tworzą część większą pnia nerwu trójdzielnego, wnikają do mózgowia na przednio-bocznej powierzchni mostu, przyśrodkowo do konara środkowego mózdzku i kończą się na neuronach drugorzędowych zlokalizowanych w kompleksie jąder czuciowych nerwu trójdzielnego (*trigeminal sensory nuclear complex*, TSNC) poło-

zonych w pniu mózgu i górnych segmentach odcinka szyjnego rdzenia kręgowego. Wśród podjednostek TSNC wyróżnia się jądro śródmózgowiowe (*nucleus mesencephalicus n. trigemini*), jądro czuciowe główne, zwane też mostowym (*nucleus principalis n. trigemini*, V_p) oraz jądro rdzeniowe (pasma rdzeniowego) (*nucleus spinalis n. trigemini*, V_{sp}). Jądro rdzeniowe jest z kolei dzielone na części: dolną (*pars caudalis* V_c), pośrednią (*pars interporalis*; V_i) oraz górną (*pars oralis*; V_o) [4]. Większość włókien z TSNC przewodzi informację do jądra brzuszno-tylno-przyśrodkowego wzgórze (*ventral postero-medial nucleus*, VPM) [5].

Włókna dośrodkowe obwodowe wychodzą z bocznej części zwoju trójdzielnego i dzieli się na trzy wielkie gałęzie czuciowe nerwu trójdzielnego: 1) nerw oczny (V1), wstępujący przez szczelinę oczodołową górną do oczodołu, 2) nerw szczękowy (V2) wchodzący przez otwór okrągły do dołu skrzydło-podniebienne, i 3) nerw żuchwowy (V3), przechodzący przez otwór owalny do dołu podskroniowego. Wszystkie gałęzie nerwu trójdzielnego łączą się ze zwojami układu autonomicznego: nerw oczny (V1) ze zwojem rzęskowym, nerw szczękowy (V2) ze zwojem skrzydło-podniebieniem, nerw żuchwowy (V3) ze zwojami usznym, podżuchwowym i podjęzykowym. W konsekwencji, przywspółczulne włókna zazwojowe przebiegają w gałęziach nerwu trójdzielnego. Każda z głównych gałęzi nerwu trójdzielnego dzieli się na trzy: nerw oczny (V1) na nerw czołowy, łzowy i nosowo-rzęskowy; nerw szczękowy (V2) na nerw podoczodołowy, jarzmowy i skrzydło-podniebienne; nerw żuchwowy (V3) na nerw językowy dolny i ruchowe nerwy żwaczowe [3].

Nerw trójdzielny zapewnia unerwienie czuciowe skóry i błon śluzowych twarzy, tkanek głowy oraz opon mózgowia. Obszar unerwienia czuciowego skóry ograniczony jest tzw. linią szczytowo-uszno-bródkową, przebiegającą od wierzchołka głowy ku dołowi do otworu słuchowego zewnętrznego oraz wzdłuż dolnego brzegu żuchwy do wyniosłości bródkowej. Unerwia również czuciowo skórę głowy położoną do przodu od tej linii, z wyjątkiem małżowiny usznej, zaopatrywanej przez nerwy szyjne i nerw błędny (X) oraz zaopatruje błony śluzowe jamy ustnej i jamy nosowej wraz z zatokami przynosowymi i spojówką oka. Nerw sitowy przedni stanowiący gałąź nerwu ocznego (V1) zaopatruje przednią część jamy nosowej oraz przednio-górny odcinek przegrody nosa. Nerw podoczodołowy, gałąź nerwu szczękowego (V2), unerwia przednią część dna jamy nosowej oraz błonę śluzową wargi górnej i dziąsła szczęki, a nerw nosowo-podniebienne zaopatruje podniebienie wraz z językiem do łuków podniebienne-językowych, ku tyłowi do nozdrzy tylnych oraz górną część gardła i część błony śluzowej przegrody nosa. Nerw bródkowy, gałąź nerwu żuchwowego (V3), unerwia powierzchnię wewnętrzną wargi dolnej i dziąsła żuchwy, błonę śluzową dna jamy ustnej i języka. Nerw policzkowy zaopatruje większą część błony śluzowej policzka.

Zęby szczęki oraz powierzchnia policzkowa i wargowa dziąseł szczęki unerwiona jest przez odcinki końcowe nerwów żębodołowych górnych, pochodzących od nerwu podoczodołowego, który jest gałęzią nerwu szczękowego (V2). Nerw podniebienne i nerw przysieczny zaopatrują błonę śluzową i okostną podniebienia. Zęby żuchwy i dziąsła żuchwy zaopatrywane są przez odcinki końcowe nerwu

zębodołowego dolnego oraz gałązki nerwu policzkowego, które pochodzą z nerwu żuchwowego (V3) [3].

Wszystkie trzy gałęzie nerwu trójdzielnego zaopatrują we włókna czuciowe oponę twardą mózgowia. Gałąź namiotu nerwu ocznego (V1) zapewnia unerwienie namiotu mózdzku. Gałąź oponowa nerwu szczękowego (V2) zaopatruje dół przedni czaszki i przednią część środkowego dołu, natomiast gałąź oponowa nerwu żuchwowego (V3) zaopatruje główną część dołu środkowego. Włókna czuciowe unerwiają jedynie opony i nie występują w wewnątrzmożgowych naczyniach ani samym mózgu. Dlatego też uważa się, że ból głowy towarzyszący takim chorobom jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guz mózgu, czy krwawienie podpajęczynówkowe spowodowany jest stymulacją zakończeń nerwowych w oponach [6].

CZEŚĆ RUCHOWA

Komórki ruchowe nerwu trójdzielnego tworzą jądro początkowe, położone w części środkowej mostu. Jądro to nazywane jest jądrem żwaczowym, ponieważ wychodzące z niego włókna odśrodkowe zaopatrują głównie mięśnie żwaczowe. Włókna odśrodkowe wychodzą z mózgowia na przednio-bocznej powierzchni mostu, przyśrodkowo do konara środkowego mózdzku. Przebiegają one w bezpośrednim sąsiedztwie (bocznie do) części większej pnia nerwu trójdzielnego utworzonej przez włókna dośrodkowe centralne [3].

Następnie, włókna odśrodkowe biegną przez przestrzeń podpajęczynówkową w kierunku wierzchołka części skalistej kości skroniowej i zespala się z nerwem żuchwowym (V3). Nerw trójdzielny zaopatruje we włókna ruchowe mięśnie żwaczowe (mięśnie: żwacz, skroniowy, skrzydłowy boczny i skrzydłowy przyśrodkowy) oraz mięśnie dna jamy ustnej (mięsień żuchwowo-gnykowy oraz brzusiec przedni mięśnia dwubrzuścowego). Część ruchowa nerwu żuchwowego (V3) zaopatruje też mięsień napinacz błony bębenkowej oraz najprawdopodobniej mięsień napinacz podniebienia miękkiego.

FUNKCJE NERWU TRÓJDZIELNEGO. PRZEKAZYWANIE SYGNAŁU W UKŁADZIE TRÓJDZIELNYM

Rolą części czuciowej nerwu trójdzielnego jest przekazywanie pobudzeń mechanicznych, termicznych i bólowych z obrębu tkanek i narządów głowy do mózgu. Aferentna część nerwu trójdzielnego przewodzi informację czuciową z mechanoreceptorów, receptorów temperatury, receptorów ucisku, bólowych (nocyceptorów) i proprioceptorów.

Miazgę zębów, rogówkę i opony mózgowo-rdzeniowe unerwiają głównie, jeśli nie wyłącznie, włókna małych rozmiarów, przewodzące informację bólową [7]. W obrębie miazgi zęba znajdują się dwa specyficzne typy receptorów czuciowych, przekazujących jedynie informację bólową. Receptory te są wolnymi zakończeniami włókien zmielinizowanych typu A Δ i niezmielinizowanych włókien C. Badania Silverman i Kruger (1985) wykazały, że włókna te przewodzą nie tylko informację dotyczącą patologii, lecz dzięki wysokiemu stężeniu peptydu pochodnego genu kalcytoninowego

(calcitonin gene-related peptide, CGRP), odgrywają również rolę w kontroli średnicy naczyń krwionośnych w przypadku toczącej się reakcji zapalnej w miazdze zęba [8]. Uważa się, że CGRP może również odgrywać rolę immunomodulującą. Jak opisano powyżej pobudzenia przekazywane są włóknami aferentnymi do neuronów drugorzędowych znajdujących się w jądrach nerwu trójdzielnego w pniu mózgu i górnych segmentach odcinka szyjnego rdzenia kręgowego. W przypadku obecności stanów patologicznych (np. zapalnych) przebiegających z bólem rogówki, opon mózgowo-rdzeniowych, zębów, stawu skroniowo-żuchwowego (TMJ), impulsy odbierane są głównie przez neurony zlokalizowane w części dolnej jądra rdzeniowego (V_c). Aferenty miazgi zębowej stanowią grupę włókien nocycceptorowych łączących się również z głowową częścią kompleksu jąder czuciowych nerwu trójdzielnego (środkowo-grzbietową V_p i V_o), co potwierdza rolę tej części w bólu pochodzącym z tkanek twarzoczaszki [9]. W obrębie neuronów drugorzędowych wykryto obecność różnorodnych znaczników neurochemicznych, wiele z nich związanych z przetwarzaniem informacji z nocycceptorów. Barwienia immunohistochemiczne jąder V_p , V_o i V_c potwierdziły m.in. obecność izolektyny (IB4), SP [10], TRPV1 [11], CGRP [12], receptora ATP $P2X_2$ [13], receptora dla NGF TrkA [14], BDNF [15] oraz Trk B [16].

Wykazano, że neuropeptydem odgrywającym główną rolę w reakcji bólowej w układzie trójdzielnym jest CGRP.

CGRP

CGRP jest 37-aminokwasowym peptydem, produkowanym w tkance nerwowej [17]. Występuje w dwóch formach: CGRP I (zwanej też CGRP α) oraz CGRP II (CGRP β). Obie formy wykazują 90% podobieństwo strukturalne. Obecność CGRP stwierdza się zarówno w obrębie PNS jak i CNS. Występowanie CGRP potwierdzono w obrębie prążkowie, jądra migdałowatego, wzgórków czworaczych pokrywy i mózdzku. Jednakże najwyższą ekspresję CGRP stwierdza się w obrębie włókien czuciowych (głównie włókien C). Neurony zawierające CGRP stanowią ok. 40% neuronów ludzkiego zwoju trójdzielnego, podczas gdy neurony zawierające SP tylko 18% [18]. Stwierdzono, że u kotów i szczurów stosunek komórek CGRP-immunoreaktywnych do SP-immunoreaktywnych jest zbliżony i wynosi 3:1 [19]. U chorych cierpiących na migrenę i zespół Reynauda wykazano podwyższenie stężenia CGRP w surowicy [20]. Stwierdzono, że podanie dożylnie niskiej dawki CGRP powoduje zaczerwienienie twarzy, wyższe dawki natomiast wywołują spadek ciśnienia krwi [17].

Po uwolnieniu z komórki, CGRP wiąże się z receptorem na komórce docelowej, co powoduje aktywację cykazy adenylowej. Receptory dla CGRP stwierdzono m.in. na powierzchni neuronów czuciowych, komórkach śródbłonna oraz komórkach mięśni gładkich [21]. W badaniach klinicznych wykazano podwyższenie stężenia CGRP w żyłach zewnętrznych w trakcie napadu migreny [22]. CGRP aktywuje receptory na komórkach mięśni gładkich naczyń wewnątrzczaszkowych, co powoduje rozkurcz naczyń, uważany za główną przyczynę bólu głowy w trakcie napadu migreny.

Tętnica środkowa mózgu, główne naczynie zaopatrujące oponę twardą, unerwiona jest przez włókna czuciowe ze zwoju trójdzielnego, w obrębie którego potwierdzono obecność dużych ilości CGRP. Stymulacja zwoju trójdzielnego kota powoduje wzrost stężenia CGRP. Elektryczna stymulacja opony twardej u szczura wywołuje wzrost średnicy tętnicy środkowej mózgu, działanie to zablokowane może zostać antagonistą CGRP–CGRP (8-37) [23]. Podobnie, antagonistą ten blokuje, wywołany stymulacją zwoju trójdzielnego, wzrost przepływu krwi w twarzoczaszce u szczura [24]. Jeden z antagonistów receptora CGRP, BIBN4096BS hamuje neurogenny rozkurcz naczyń u gryzoni [25]. Uważa się że rozkurcz wewnątrzczaszkowych pozamózgowych naczyń krwionośnych zaopatrujących oponę twardą może wiązać się z wystąpieniem bólu głowy. Coraz więcej danych wskazuje jednak na pozanaczyniowe działanie CGRP. Wykazano, że CGRP może wpływać na aktywność neuronów czuciowych, bezpośrednio regulując reakcję bólową w przebiegu napadu migreny. Elektryczna stymulacja zwoju trójdzielnego u marmozety wywoływała podobne działanie, które mogło być blokowane podaniem BIBN4096BS, nie-białkowego antagonisty CGRP. BIBN4096BS, antagonistą CGRP, pomyślnie przeszedł II fazę badań klinicznych w leczeniu ostrych napadów migreny [26]. Uważa się, że niektóre z objawów towarzyszących napadom migreny, takie jak ból pozaczaszkowy i allodynia twarzy, mogą być rezultatem uwrażliwienia neuronów zwoju trójdzielnego [27]. Wydaje się, że antagoniści CGRP mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu takich chorób, jak migrena i klastrowy ból głowy [28], przewlekły napięciowy ból głowy [29]; ból oka [30], ból zębów [31], zaburzenia naczyniowe przebiegające z komponentem zapalnym [32], uderzenia gorąca [33] czy alergiczne zapalenie skóry [34]. Najprawdopodobniej jednak, głównym wskazaniem do stosowania antagonistów CGRP będą zapobieganie oraz leczenie ostrych napadów migreny i klastrowych bólów głowy.

PODSUMOWANIE

Zmiany patologiczne w transmisji nocycceptorowej w układzie trójdzielnym obserwowane są w przebiegu zaburzeń funkcji stawu skroniowo-żuchwowego, neuralgii nerwu trójdzielnego, migrenowych bólów głowy, bólów zębów i stanowią istotną przyczynę przewlekłych dolegliwości z obrębem twarzoczaszki. Pomimo, że nieznanym jest dokładny mechanizm powstawania bólu czaszkowo-twarzowego, w patogenezie większości z nich podkreślany jest udział obwodowej sensytyzacji zakończeń nerwowych oraz obecność reakcji zapalnej. W przypadku neuralgii nerwu trójdzielnego za jedną z przyczyn uznaje się konflikt naczyniowo-mózgowy, powodowany przez ucisk naczyń tętnicznych lub żylnych na włókna nerwu V w tylnym dole czaszki. Ze względu na brak dobrych modeli zwierzęcych, nie ma danych dotyczących patofizjologii stanów bólowych twarzoczaszki. Do pełnego zbadania funkcjonowania neuronów układu trójdzielnego wymagane są kompleksowe badania obejmujące czynniki immunologiczne, wpływające modulująco na funkcjonowanie neuronów, z uwzględnieniem najnowszych postępów genetyki molekularnej zastosowanej *in vivo* i *in vitro*.

PIŚMIENNICTWO

1. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part I: An over-view. *Cranio*. 2000; 18: 238-248.
2. Linden RW. Properties of intraoral mechanoreceptors represented in the mesencephalic nucleus of the fifth nerve in the cat. *J Physiol*. 1978; 279: 395-408.
3. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. Tom V. W: Łasiński W. red. Układ nerwowy obwodowy. Układ nerwowy autonomiczny. Powłoka wspólna. Narządy zmysłów. Warszawa: PZWŁ; 1989. s. 181-211.
4. Olszewski J. On the anatomical and functional organization of the trigeminal nucleus. *J Comp Neurol*. 1950; 92: 401-413.
5. Mantle-St JLA, Tracey DJ. Somatosensory nuclei in the brainstem of the rat: independent projections to the thalamus and cerebellum. *J Comp Neurol*. 1987; 255: 259-271.
6. Strassman AA, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol*. 2006; 95: 1298-1306.
7. Trowbridge HO, Franks M, Korostoff E, Emling R. Sensory response to thermal stimulation in human teeth. *J Endodont*. 1980; 6: 405-412.
8. Silvermann JD, Kruger L. Projections of the rat trigeminal sensory nuclear complex demonstrated by multiple fluorescent dye retrograde transport. *Brain Res*. 1985; 361: 383-388.
9. Marfurt CF, Turner DF. The central projections of tooth pulp afferent neurons in the rat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*. 1984; 223: 535-547.
10. Sugimoto T, Fujuyoshi Y, He YF, Xiao C, Ichikawa H. Central projection of CGRP and substance P (SP) -immunoreactive trigeminal primary neurons in the rat. *J Comp Neurol*. 1997; 378: 425-442.
11. Bae YC, Ihn HJ, Park MJ, Ottersen OP, Moritani M, Yoshida A and Shigenaga Y. Identification of signal substances in synapses made between primary afferents and their associated axon terminals in the rat trigeminal sensory nuclei. *J Comp Neurol*. 2000; 418: 299-309.
12. Kruger L, Halata Z. Structure of nociceptor „endings”. W: Belmonte C, Cervero F. red. *Neurobiology of nociceptors*. Oxford: University Press; 1996. s. 37-71.
13. Kanjhan R, Housley GD, Burton LD, Christie DL, Kippenberger A, Thorne PR, Luo L, Ryan AF. Distribution of the P2X2 receptor subunit of the ATP-gated ion channels in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1999; 407: 11-32.
14. Piore EP, Cuello AC. Distribution of nerve growth factor receptor-like immunoreactivity in the adult rat central nervous system. Effect of colchicine and correlation with the cholinergic system – II. Brainstem, cerebellum and spinal cord. *Neuroscience*. 1990; 34: 89-110.
15. Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci*. 1997; 17: 2295-2313.
16. Yan Q, Rosenfeld RD, Matheson CR, Hawkins N, Lopez, OT, Bennett L, Welcher AA. Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience*. 1997; 78: 431-448.
17. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonine-gene related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev*. 2004; 84: 903-934.
18. Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*. 2002; 59: S2-S7.
19. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia*. 1994; 14: 320-327.
20. Brain SD, Cox HM. Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. *Brit J Pharmacol*. 2006; 147: S202-S211.
21. Cottrell GS, Roosterman D, Marvizon JC, Song B, Wick E, Pikiros S, Wong H, Bertheliet C, Tang Y, Sternini C, Bunnett NW, Grady EF. Localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity modifying protein 1 in enteric neurons, dorsal root ganglia, and the spinal cord of the rat. *J Comp Neurol*. 2005; 490: 239-255.
22. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminal system. *Ann Neurol*. 1988; 28: 193-196.
23. Williamson, DJ; Hargreaves, RJ; Hill, RG; Shepherd, SL. Sumatriptan inhibits neurogenic vasodilation of dural blood vessels in the anaesthetized rat-intravital microscope studies. *Cephalalgia*. 1997; 17: 525-531.
24. Escott KJ, Beattie DT, Connor HE and Brain SD. Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide. *Brain Res*. 1995; 669: 93-99.
25. Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, Eberlein W. Pharmacological profile of BIBN4096BS the first selective small molecule CGRP antagonist. *Brit J Pharmacol*. 2000; 129: 420-423.
26. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *New Engl J Med*. 2004; 350: 1104-1110.
27. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil B, Bajwa Z. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000; 47: 614-624.
28. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol*. 2005; 58: 698-705.
29. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Jansen-Olesen I, Olesen J. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology*. 2000; 54: 1335-1340.
30. May A, Gamulescu MA, Bogdahn U, Lohmann CP. Intractable eye pain: indication for triptans. *Cephalalgia*. 2002; 22: 195-196.
31. Awawdeh L, Lundy FT, Shaw C, Lamey PJ, Linden GJ, Kennedy JG. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *Int Endod J*. 2002; 35: 30-36.
32. Zhang L, Hoff A, Wimalawansa SJ, Cote GJ, Gagel RF, Westlund. Arthritic calcitonin/α calcitonin gene-related peptide knockout mice have reduced nociceptive hypersensitivity. *Pain*. 2001; 89: 265-273.
33. Spetz AC, Pettersson B, Verenhorst E, Theodorsson E, Thorell LH, Hammar M. Momentary increase in plasma calcitonin gene-related peptide is involved in hot flashes in men treated with castration for carcinoma of the prostate. *J Urology*. 2001; 166: 1720-1723.
34. Wallengren J. Dual effects of CGRP-antagonist on allergic contact dermatitis in human skin. *Contact Dermatitis*. 2000; 43: 137-143.

Wpłynęło: 28.04.2010. Zrecenzowano: 20.05.2010. Przyjęto: 28.09.2010.

Adres: Dr Ewa Balkowiec-Iskra, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa, tel./fax: 22-826-21-16, e-mail: ebalkowiec@wum.edu.pl