

Aus dem
Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Westdeutsche Kieferklinik
Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde
Direktor: Prof. Dr. W.H.-M. Raab

**Untersuchung der Odontoblastenfunktion
nach systemischer, neonataler
Capsaicinapplikation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Papenhoff

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Prof. Dr. B. Nürnberg
Dekan
Referent: Prof. Dr. W.H.-M. Raab
Korreferent: Prof. Dr. A. Hugger

In Dankbarkeit meinen
Eltern, Schwiegereltern und
meinem Mann gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

1.1	Allgemeine Einführung	1
1.1.1	Einführung in diese Studie	1
1.1.2	Pilotstudie zur Untersuchung der Dentinstruktur nach systemischer Desensibilisierung bei 120 Tage alten Ratten	3
1.2	Spezielle Einführung	5
1.2.1	Aufbau, Funktion und Physiologie des Dentin/Pulpakomplexes	5
1.2.2	Physiologie und Neurophysiologie des Nervensystems unter besonderer Berücksichtigung der pulpalen Innervation	8
1.2.3	Geschichte des Capsaicins	12
1.2.4	Chemie des Capsaicins	15
1.2.5	Pharmakologie des Capsaicins	17
1.2.6	Physiologische Wirkung des Capsaicins	20
1.2.6.1	Akute und Langzeiteffekte nach lokaler Capsaicinbehandlung	20
1.2.6.2	Physiologische, chronische Effekte nach systemischer Capsaicinbehandlung	22
1.3	Ziel der Studie	23

2. Material und Methode

2.1	Tierversuch	24
2.1.1	Neonatale Capsaicinapplikation	24
2.1.2	Intravitale Perfusion und Euthanasierung der Ratten	25
2.2	Präparation der Zähne	27
2.3	Mikroskopie	29
2.3.1	Rasterelektronenmikroskopie	29

3. Resultate

3.1	Dentinstruktur von Capsaicin –und Kontrolltieren unter dem Rasterelektronenmikroskop	30
3.2	Quantitative Analyse der Dentintubuliunterschiede	35

4. Diskussion

4.1	Physiologie und pathophysiologische Aspekte bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Bezug auf die Resultate	38
4.2	Vergleich des Dentins von den mit Capsaicin behandelten Tieren zur NOS-3 Knockout Maus unter Berücksichtigung physiologischer und pathophysiologischer Faktoren	40
4.3	Dentinentwicklung unter Berücksichtigung der zellulären Abläufe bei den mit Capsaicin behandelten Tieren im Vergleich zur NOS-3 Knockout Maus	42
4.4	Weiterführende Aspekte	45

5. Literaturverzeichnis	46
--------------------------------	-----------

6. Verzeichnis der Abbildungen	62
---------------------------------------	-----------

7. Zusammenfassung	63
---------------------------	-----------

8. Danksagung	64
----------------------	-----------

9. Lebenslauf	65
----------------------	-----------

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

1.1.1 Einführung in diese Studie

Dentin und Pulpa sind spezialisierte Gewebe ektodermaler bzw. mesodermaler Herkunft, die entwicklungsgeschichtlich von der Zahnpapille ab dem zweiten Embryonalmonat gebildet werden (Sturdevant et al. 1995). Da das Dentin und die Pulpa eine funktionelle Einheit darstellen, spricht man auch vom Dentin-Pulpa-Komplex (Sturdevant et al. 1995). Das Dentin ist unterteilt in Manteldentin, zirkumpulpaes und peritubuläres Dentin, intertubuläres- und Prädentin (Schumacher 1984). Das Manteldentin, welches an den Schmelz grenzt, wird von den Mesenchymzellen der Zahnpapille und nicht von den Odontoblasten gebildet (Schumacher 1984). Alle weiteren Schichten entstehen direkt oder indirekt durch die Odontoblasten bzw. ihre Fortsätze. Einen besonderen Bereich stellt das Prädentin dar, welches im pulpanahen Bereich liegt und einen nicht mineralisierten Bereich des Zahnbeins darstellt (Sato 1983). Strukturen des mineralisierten Dentins stellen die Dentinkanälchen, Interglobularräume und Tomes'sche Körnerschicht dar (Schumacher 1984). Die Dentinkanälchen bilden ein radiär verlaufendes Kanalsystem mit zahlreichen Seitenästen, das den ganzen Dentinmantel durchzieht und sich im Manteldentin verzweigt. In ihnen verlaufen Fortsätze der Odontoblasten, auch als Tomes'sche Fasern bezeichnet (Schumacher 1984). Es zeigt sich, dass die Odontoblasten im komplexen Ablauf der Dentinentstehung eine wichtige Position einnehmen und ihre Funktionen somit einen erheblichen Einfluss auf die Dentinentwicklung haben können, wobei sich diese Studie mit der Aufschlüsselung dieser Odontoblastenfunktionen beschäftigt, bzw. den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Odontoblastenfunktion untersucht, um diese komplexen Abläufe weiter aufzuschlüsseln.

Die Pulpa vervollständigt diesen Dentin-Pulpa-Komplex. Das Pulpagewebe besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, in der Zellen, Gefäße und Nerven eingelagert sind (Berkowitz et al. 1988; Leonhardt 1985; Schumacher 1984). Sie unterteilt sich ebenfalls in mehrere Zonen, die sich durch verschiedenste Zellanordnungen unterscheiden (Ten Cate 1980; Berkowitz et al. 1988; Schumacher 1984; Ketterl 1987). Eine klare Gliederung der Pulpa findet man nur im koronalen Anteil, weshalb der koronale Anteil, genauer der Bereich der Pulpenhörner, als Untersuchungsregion für diese Studie ausgewählt wurde, um die Odontoblastenfunktion zu untersuchen. Hierbei wurde zur Untersuchung der Odontoblastenfunktion als Studienmodell die neonatal mit Capsaicin desensibilisierten Ratten gewählt, da es nach systemischer Desensibilisierung mit Capsaicin bei neugeborenen Ratten zu einem Verlust von 85-90% der afferenten C-Fasern und 30% der A-Delta Fasern kommt (Nilsson J. et al. 1985).

1.1.2 Untersuchung der Dentinstruktur nach systemischer Desensibilisierung mit Capsaicin bei 120 Tage alten Ratten

Der Dentin-Pulpa-Komplex ist ein hochsensibles System, welches auf Veränderungen der neuronalen und vaskulären Strukturen mit einer veränderten Dentinstruktur reagiert, wie in vorherigen Studien (Raab et al. 1988) nachgewiesen wurde.

Bei der Untersuchung des Einflusses der neuronalen Komponente auf die Odontoblastenfunktion wurde in vorherigen Studien der Einfluss spezifischer Neurotransmitter, welche von C- und A-delta-Nervenfasern produziert werden, auf die Dentinentwicklung untersucht. Diese Interaktion zwischen Neurotransmittern und unterschiedlichen Zelltypen in der Pulpa zeigt die komplexe, physiologische Struktur der Pulpa auf, die aufzuschlüsseln in nachfolgenden Untersuchungen angestrebt wurde.

Ein Studienmodell zur isolierten Betrachtung der neuronalen physiologischen Komponente ist die Desensibilisierung neonataler Ratten mit Capsaicin.

Capsaicin ist ein Bestandteil verschiedener Paprikaarten, z.B. der roten Paprika und des spanischen Pfeffers, der ihnen den scharfen Geschmack verleiht (Buck and Burks 1986). Die erste chemische Analyse von Capsaicin fand Ende des 19. Jahrhunderts statt (Russel and Burchiel 1984; Lembeck 1987), und seitdem wurde das Capsaicin in der Forschung auch als Therapiemittel zur Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt. Besonders der Einfluss des Capsaicins für Forschungsprojekte ist wichtig, da es nach systemischer Desensibilisierung mit Capsaicin zu einem großen Verlust von C- und A-delta Fasern kommt. Daraus resultiert eine Kaskade von Reaktionen bis hin auf die zelluläre Ebene, welche es aufzuschlüsseln gilt.

In vorherigen Studien wurde die Dentinentwicklung nach neonataler Desensibilisierung mit Capsaicin bei 120 Tage alten Ratten untersucht (Krage et al. 1999). Bei diesen Tieren zeigten sich große, plaqueartige Dentindefekte mit Arealen fehlender und irregulär geformter Dentintubuli. Es liessen sich kraterartige Defekte beschreiben, die im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht aufgetreten sind. Wenn man das Dentin näher untersucht, zeigen sich Areale mit teilweise ganz fehlenden oder irregulär, inhomogen angeordneten Dentintubuli, jedoch auch Bereiche mit irregulär geformten Dentintubuli und unterschiedlich großen Dentintubuli, was ebenfalls bei der Kontrollgruppe nicht aufgezeigt werden konnte (Krage et al. 1999). Als Ursache dieser Defekte wurde die Inaktivierung der nozizeptiven Nervenfasern diskutiert, wobei mit dem Verlust des Schmerzfasersystems eine verminderte Freisetzung von Neuropeptiden, insbesondere Substance P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) einhergeht. Dies kann eine Vasokonstriktion der Gefäße zur Folge haben, da das Neuropeptid CGRP, ausgelöst durch eine Stimulation des Schmerzfasersystems, normalerweise ein Vasodilatator der umgebenden Gefäße ist (Krage et al. 1999). In weiterführenden Studien wurde untersucht, ob es aufgrund der Inaktivierung des nozizeptiven Schmerzfasersystems durch Capsaicin zu einer verminderten Neuropeptidfreisetzung und daraus resultierend zu einer Vasokonstriktion kommt, oder ob es unabhängig vom Verlust des Schmerzfasersystems nach systemischer Capsaicindesensibilisierung zu einer Vasokonstriktion kommt (Porszasz et al. 2002).

Daraus resultierend stellte sich nun die Frage, ob die Dentindefekte, die nach systemischer Desensibilisierung mit Capsaicin entstanden sind, von einer fehlenden Interaktion zwischen Odontoblast und sensorischen Nervenfasern oder von einer Reduktion der Mikrozirkulation, abhängig sind.

1.2 Spezielle Einführung

1.2.1 Aufbau, Funktion und Physiologie des Dentin/Pulpakomplexes

Entwicklungsgeschichtlich, biologisch und funktionell stellen die Pulpa und das Dentin eine Einheit dar, was sich daraus schlussfolgern lässt, dass das Dentin und die Pulpa mesodermalen Ursprungs sind und sich aus der Zahnpapille entwickeln (Schroeder 1987). Im Laufe der Umwandlung des im Inneren der Zahnpapille gelegenen Mesenchyms zum Pulpagewebe ist eine Abnahme der Zelldichte sowie gleichzeitig eine Zunahme der präkollagenen und kollagenen Fibrillen und der kollagenen Fasern zu beobachten (Schroeder 1987). Die undifferenzierten Mesenchymzellen der Papille differenzieren sich größtenteils zu Fibroblasten, welche zu diesem Zeitpunkt in einem hohen Maß fibrilläre Elemente synthetisieren. Mit dem Durchbruch des Zahnes ist die Umwandlung der Papille zur Pulpa abgeschlossen, wobei in der ausgereiften Pulpa ein Teil der mesenchymalen Zellen, die sich später zu Odontoblasten entwickeln, zunächst im undifferenzierten Zustand verbleibt (Schroeder 1987). In der Peripherie der Pulpa befindet sich diese später entwickelte, zunächst einlagige Odontoblastenzellschicht, die im reifen Zahn häufig mehrschichtig erscheint, da diese Zellen bei zunehmender Verkleinerung des Kavums zusammensinken und Formveränderungen erfahren (Schroeder 1987).

Lokalisiert ist diese Odontoblastenzellschicht am Prädentin, das an der Grenze zur Pulpa liegt und noch nicht vollständig mineralisiert ist. Sie ist mit diesem über Tight junctions verbunden (Hellwig et al. 1999). In ihrem Aufbau folgen die Odontoblasten einem regulären Zellaufbau mit einem säulenförmigen Zellkörper, einem basal zur Pulpa gelegenen Zellkern, und sie besitzen jeweils einen Zellfortsatz, der die zugehörigen Dentinkanälchen ausfüllt.

In der Wurzelpulpa ändert sich die Gestalt der Odontoblasten, die im mittleren Wurzeldrittel als kubische oder pyramidale Zellen erscheinen und im apikalen Bereich ganz fehlen können (Schäfer 2001). Anschließend an die Odontoblastenzellschicht findet sich in der Kronenpulpa eine zellarme Zone, die sogenannte Weil-Zone, die zahlreiche Fasern enthält, welche teilweise von den Odontoblasten sowie von den Fortsätzen der Fibroblasten aus der sich nach innen anschließenden zellreichen Schicht gebildet werden (Pilz et al. 1980).

Diese zellarme Zone findet sich nicht im mittleren und apikalen Drittel der Wurzelpulpa (Seltzer and Bender 1984).

Des Weiteren besteht die Pulpa zum größeren Teil aus Fibroblasten, die weniger differenziert sind und hauptsächlich Kollagen und Fibronektin produzieren und für den Umsatz der Interzellulärsubstanz verantwortlich sind, die mit Ausnahme der Weil-Zone in der gesamten Pulpa verteilt sind (Seltzer and Bender 1984).

Die Gefäßversorgung der stark vaskularisierten Pulpa erfolgt über das Foramen apicale, durch das die Arterien und Venen in die Pulpa ein- und austreten.

Die Arterien besitzen einen maximalen Durchmesser von 150 µm und ziehen in der Mitte der Wurzelpulpa oder entlang den Wurzelkanalwänden nach koronal, um sich dort zu verzweigen (Eifinger 1970). Der Blutfluss in der Pulpa ist relativ hoch, 40-50 ml/min/100g Pulpagewebe, so dass entsprechend zur Verteilung der Blutgefäße der Blutdurchfluss im koronalen Bereich etwa doppelt so hoch ist, wie im apikalen Bereich (Seltzer and Bender 1984). Weiterhin treten am Foramen apicale auch Nervenfasern ein, die aus dem N. trigeminus und dem autonomen Nervensystem stammen. Die parasympathischen Nervenfasern stammen aus dem N. facialis und N. glossopharyngeus, die sympathischen aus dem Halssympathikus.

Im Randbereich der Kronenpulpa verlieren die sensiblen Fasern ihre Myelinscheide und sind nur noch von Schwann-Zellen umgeben (Eifinger 1970; Miyoshi et al. 1966), wobei auch freie Nervenendigungen in der Pulpa beobachtet werden können (Harris and Griffin 1968). Den Anteil dieser sensiblen, marklosen Nervenfasern in der Kronenpulpa bilden zu etwa einem Drittel die C-Fasern und zu ungefähr zwei Drittel die A-Delta-Fasern (Seltzer and Bender 1984). In der Peripherie der Kronenpulpa fächern sich die Nervenfasern baumartig auf. Dieser Bereich weist etwa 1000 Nervenendigungen pro mm² auf. Endäste der Nervenfasern mit einem Durchmesser von 1µm oder weniger ziehen zwischen den Odontoblasten ins Prädentin und Dentin (Harris and Griffin 1968).

Die Pulpa und das Dentin stellen eine funktionelle Einheit dar, wobei der Pulpa die Aufgabe zukommt, die Odontoblasten mit Dentinliquor zu versorgen.

Das Primärdentin wird von den Odontoblasten gebildet, wobei sich diese während der Sekretion pulpawärts verlagern und es zuerst im koronalen Bereich gebildet wird und zum Schluss in der apikalen Region (Romagnoli et al. 1990; Sloan et al. 1998).

Bei normaler Pulpafunktion bilden die Odontoblasten nach Abschluss der Zahnentwicklung Sekundärdentin, welches das circumpulpale Orthodentin darstellt. Die Dentintubuli sind weitestgehend unterschiedlich im Vergleich zum Primärdentin, obwohl beide von denselben Odontoblasten gebildet werden (Hoffman and Schour 1940). Die Bildungsrate des sekundären Dentins variiert in verschiedenen Bereichen des Zahnes und ist ebenfalls altersabhängig, d.h. bei älteren Zähnen zeigt sich eine langsamere Rate, die bei jüngeren von 8% bis 25 % im Vergleich steigt (Hoffman and Schour 1940).

Bei dem Einfluss von äußeren Reizen, wie Karies, ein dentales Trauma oder andere Gewebsverletzungen kommt es zur Bildung von tertiärem Dentin (Kuttler 1959).

Diese Tertiärdentinbildung variiert von einer regulären, tubulären Matrix, die sich jedoch trotzdem von der Matrix des primären und sekundären Dentins unterscheidet, bis hin zu Bildung einer dysplastischen, atubulären Matrix (Lesot et al 1993; Smith et al. 1995). Tertiärdentin lässt sich in reaktionäres und reparatives Dentin klassifizieren. Reaktionäres Dentin wird bei leichteren äußeren Stimuli von den verbliebenen, postmitotischen Odontoblasten gebildet, die dann eine erhöhte Regulation der sekretorischen Aktivität zur Bildung des reaktionären Dentins aufweisen (Mjör 1983). Reparatives Dentin wird bei der Einwirkung stärkerer äußerer Stimuli von neu gebildeten odontoblastenähnlichen Zellen gebildet, nachdem die ursprünglichen, postmitotischen Odontoblasten, die für die Bildung von primärem und sekundärem Dentin zuständig waren, zerstört wurden. Die Matrix, die dabei gebildet wird, reicht von einer regulären, tubulären Matrix bis hin zu einer atubulären, dysplastischen Matrix (Ruch 1995).

Im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse produzieren die Odontoblasten peritubuläres Dentin, das hoch mineralisiert ist und das Lumen der Dentinkanälchen in zunehmenden Lebensabschnitt kontinuierlich verkleinert (Schäfer 2001).

1.2.2 Physiologie und Neurophysiologie des Nervensystems unter besonderer Berücksichtigung der pulpalen Innervation

Der Begriff des Nozizeptors leitet sich vom lateinischen Begriff „noxius“- schädlich, verletzend ab und wurde Anfang des 20. Jahrhunderts geprägt (Sherrington 1906). Im Lichtmikroskop stellt sich die morphologische Grundstruktur des Nozizeptors als Nervenendigung dar, die aus dünnen, myelinisierten A-Delta-Fasern/Gruppe III (Leitgeschwindigkeiten zwischen 2 und 30 m/s) und unmyelinisierten C-Fasern/Gruppe IV (Leitgeschwindigkeiten zwischen 0,5 und 2 m/s) bestehen (Meßlinger 1997). Die A-Delta-Fasern sind einzeln von Myelinscheiden umgeben, die von Schwann-Zellen gebildet werden, während die C-Fasern gruppenweise in die Schwann-Zellen eingelagert sind, was auch als Remak-Bündel bezeichnet wird (Meßlinger 1997). Die C-Fasern sind im peripheren Nerven häufiger als die A-Delta Fasern (Scadding 1980). Die C-Fasern haben neben ihren afferenten auch lokale efferente Funktionen, wie Vasodilatation, Plasmaextravasation und die Modulation neuronaler Aktivität (Sann and Pierau 1998). Die Pulpa wird innerviert von einem großen Anteil sensorischer Nervenfasern, hauptsächlich C- und A-Delta Fasern (Byers 1984).

Die C- und A-Delta Fasern stellen die Nozizeptoren in der Pulpa dar und reagieren auf bestimmte Reize bzw. Noxen mit der Freisetzung von Neuropeptiden und einer damit beginnenden Kaskade von Reaktionen zum Schutz dieser vor äußeren Reizen. Bisher konnte eine Reihe von Neuropeptiden nachgewiesen werden, nämlich Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP), Neuropeptid Y, VIP und Substance P (Olgart et al. 1977; Silverman and Kruger 1987).

Bei der Modulation neuronaler Aktivität kommt es zur Freisetzung von Neuropeptiden, Substance P und Calcitonin-gene-related-peptide, die in den Zellkörpern der C-Fasern gebildet werden, durch den axoplasmatischen Transport zu den zentralen und peripheren Nervenendigungen transportiert werden und dort bei Depolarisation freigesetzt werden (Gamse et al. 1980; Harmar and Keen 1982).

Die C- und A-Delta Fasern stellen einerseits afferente Nachrichtenkanäle dar, andererseits können aus ihren Nervenendigungen oben genannte Neuropeptide freigesetzt werden, wenn das Neuron aktiviert wird. Sie lösen eine entzündungsfördernde Gefäßreaktion aus und scheinen die Wirkung der lokalen Entzündungsmediatoren zu erhöhen und damit den Entzündungsverlauf entscheidend zu beeinflussen. Diese Reaktionen tragen als neurogene Komponente zur lokalen Entzündungsreaktion als Antwort auf noxische Reize bei (Schaible and Schmidt 1997). Beim Auftreten von Schmerz kommt es zur Freisetzung von körpereigenen, schmerzerzeugenden Mediatoren, u.a. Histamin, Serotonin, Prostaglandin und Bradykinin (Beck and Handwerker 1974). Es konnte nachgewiesen werden, dass Prostaglandine der Gruppe E die Bradykininwirkung auf die Nozizeptoren verstärken (Handwerker 1976a), was die Wirkung der peripher wirkenden Analgetika, z.B. Acetylsalicylsäure, erklärt, die als Prostaglandinsynthesehemmer dort einwirken. Prostaglandin führt über die Sensibilisierung der für die Schmerzempfindung verantwortlichen Nozizeptoren zu einer vermehrten Ausschüttung von CGRP und Substance P, was an den Endigungen der C-Fasern im Hinterhorn des Rückenmarks wirkt (Lembeck et al. 1980; Nicoll et al. 1980), jedoch die Nozizeptoren nicht direkt erregen kann (Kumazawa and Mizumura 1979). Dies bewirkt die Degranulation von Mastzellen, die mit der Freisetzung von Histamin und Serotonin verbunden ist (Fruhstorfer 1990). Histamin verursacht ebenso wie Bradykinin neben einer Vasodilatation eine Steigerung der Kapillarpermeabilität (Kellet 1986), was zu einer Beeinflussung der Mikrozirkulation führt.

Für die pulpale, neurogene Reaktion spielen die Neuropeptide Substance P und CGRP eine besonders wichtige Rolle (Berggreen et al. 1998). Eine hohe Dichte der sensorischen Nervenfasern konnte besonders in der Pulpa nachgewiesen werden, dort genauer in den Wänden der Blutgefäße.

Ein subodontoblastisches Netzwerk von Nervenfasern, die im Zusammenhang mit der Entzündungsreaktion und den Neuropeptiden Substance P und CGRP stehen, wurde ausschließlich in den koronalen Pulpaanteilen in den Prämolaren und Molaren nachgewiesen (Berggreen et al. 1998). Bei temperaturabhängiger Veränderung reagiert die Pulpa anders als die Haut (Raab 1992). Auf kleine Temperaturveränderungen zeigt die Pulpa keine mikrozirkulatorische Reaktion. Erst ab Temperaturen von 43° C und mehr, was dann schon als Noxe gilt, zeigt sich ein erhöhter Blutfluss (Raab 1992). Dies konnte auch schon in früheren elektrophysiologischen Studien nachgewiesen werden (Matthews 1977; Nöhri et al. 1982). In weiterführenden Studien wurde die Entwicklung der CGRP1 und NK1 Rezeptoren im pulpalen Gewebe bei Ratten postnatal untersucht (Vandevska-Radunovic et al. 2003).

Bei den frühen Entwicklungsstadien konnten nur wenige Rezeptoren gefunden werden. Mit Beginn der Kronen- und Wurzelentwicklung zeigte sich eine höhere Rate von CGRP1 und NK1 Rezeptoren im umgebenden Zahngewebe (Vandevska-Radunovic et al. 2003). Nervenfasern, die durch die Neuropeptide CGRP und Substance P beeinflusst werden, sind an der Innervation der Zähne beteiligt (Heyeraas et al. 1993; Silverman et al. 1987), regulieren den parodontalen und pulpalen Blutfluss (Jacobsen and Heyeraas 1997; Vandevska-Radunovic et al. 1998) und beteiligen sich an der Zellproliferation (Bongenhielm et al. 1995). Die biologische Aktivität beider Neuropeptide zeigte, dass sie jeweils auf spezifische Rezeptoren reagieren. CGRP zeigte eine hohe Affinität zum CGRP1 Rezeptor (Wimalawansa 1992) und Substance P zum NK1 Rezeptor (Vigna et al. 1994).

Die Darstellung der CGRP1 und NK1 Rezeptoren in der Nähe der Zellen, die den Alveolarknochen, das Wurzeldentin und der Zement-bildenden Zellen lässt den Schluss zu, dass die Neuropeptide die Aktivität der das Hartgewebe bildenden Zellen entscheidend beeinflussen (Vandevska-Radunovic et al. 2003).

Die NK1 Rezeptoren wurden in der Pulpa von Ratten, die sich in der Entwicklung befanden und die CGRP1 Rezeptoren m-RNA in der Pulpa von Menschen nachgewiesen (Fristad et al. 1999; Uddman et al. 1999).

Weiterhin konnte ein Vorkommen des NK1 Rezeptors an den großen Blutgefäßen nachgewiesen werden und zeigte eine neuronale Kontrolle des Blutflusses in der Pulpa und des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks (Vandevska-Radunovic et al. 1998). Bei Blutgefäßen der gingivalen Lamina propria und den Epithelzellen lag ein erhöhtes Vorkommen des NK1 Rezeptors im immunohistologischen Nachweis vor (Vandevska-Radunovic et al. 2003). Mit dem Elektronenmikroskop wurde das Vorkommen des NK1 Rezeptors in der Umgebung der Tight junctions im Epithel, der neutrophilen Granulozyten, der Makrophagen und der epithelialen Zellen im gingivalen Gewebe bei Ratten nachgewiesen (Goto et al. 2001). Darauf stellten die Autoren die These auf, dass das Binden von Substance P an den NK1 Rezeptor einen bedeutenden Einfluss auf die zelluläre Entwicklung des Zahnhartgewebes hat (Goto et al. 2001). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die NK1 und CGRP1 Rezeptoren zu einem späteren Zeitpunkt in der dentalen Entwicklung bereits nachgewiesen werden konnten. Ihre Lokalisation auf verschiedenen Typen von Hartgewebe-bildenden Zellen, als auch ihr Vorkommen auf den Zellen der gingivalen Lamina propria und den Tight junctions des Epithels, belegt, dass diese Gewebe durch die Neuropeptide, die sie umgeben und die dort gebunden werden, einen Einfluss auf die späteren Stadien bzw. Entwicklung der Kronen- und Wurzelpulpa hat (Vandevska-Radunovic et al. 2003).

1.2.3 Geschichte des Capsaicins

Capsaicin ist ein Wirkstoff, der sich hauptsächlich in spanischem Pfeffer- bzw. Chili-Pflanzen der Gattung *Capsicum* wiederfindet, ihnen den scharfen Geschmack verleiht (Buck and Burks 1986) und außerdem der Gruppe der Vanilloiden zuzuordnen ist (Tresh 1846; Nelson 1919). Chilis stammen ursprünglich aus Süd- und Mittelamerika, wobei das Tepin bzw. Chilitepin als Ursprungsform der Chilis angesehen wird.

Vor tausenden von Jahren wurden Chilis von Südamerikas Ureinwohnern zunächst in den Wäldern gesammelt, später dann durch Auslese gezüchtet, um den Ertrag zu steigern. Die Mayas, Inkas, Azteken nutzten schon früh Chilis um ihre Speisen zu würzen, wobei die Azteken der Pflanze den Namen Chili gaben (Alte Aztekenmanuskripte, Tlacuilos; <http://mexicanfood.tqn.com/msubhis.html>). Die amerikanischen Ureinwohner verwendeten die *Capsicum* Pflanze als erstes Mittel gegen Zahnschmerzen oder arthritische Gelenkschmerzen (Turnbull 1850).

Christoph Columbus brachte die in Amerika neuentdeckten Chilis im 15. Jahrhundert mit nach Europa, genauer nach Spanien. Von dort aus verbreiteten sie sich nach Portugal, weiter nach Afrika und Indien, bis sie später den ganzen asiatischen Raum erschlossen. Im 16. und 17. Jahrhundert sorgten die Türken für eine Verbreitung in den osteuropäischen Raum (Szallasi and Blumberg 1999). Auf diese Weise fanden das Chili und seine Verwandten Einzug in fast alle Länder und Kulturen der Welt.

Der lateinische Name der Pflanze wurde von dem französischen Botaniker Tournefort entwickelt und lässt zwei Theorien zur Namensentstehung zu, nämlich zum einen eine Ableitung des griechischen Wortes „kapto“ (beißen) und zum anderen des lateinischen Wortes „capsa“ (Kapsel), in Anlehnung an die kapselähnliche Frucht, in der die Pfefferkörner liegen (Maga 1975; Naj 1992).

Das Capsaicin wurde 1846 zum ersten Mal isoliert und benannt, wobei die chemische Struktur erst 1919 aufgeklärt wurde und erst im Jahre 1930 eine Synthese des Capsaicins gelang (Spath and Darling 1930).

Im Jahre 1928 gelang es, das Capsaicin zusammen mit den pflanzlichen Extrakten aus Arnica und Belladonna in einem Heilpflaster gegen rheumatische Beschwerden zu verarbeiten (http://www.hansaplast.de/med_abc/geschichte_abc.asp).

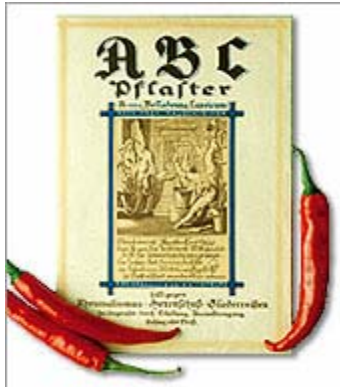


Abb.1: Historischer Druck eines ABC-Pflasters von 1928

Aus: http://www.hansaplast.de/med_abc/geschichte_abc.asp

Mittlerweile werden Capsaicin-haltige Salben erfolgreich unter anderem gegen Hexenschuss, Migräne, Gürtelrose, diabetische Neuropathie, postherpetische und trigeminale Neuralgie eingesetzt, und laufend stößt die Forschung auf neue Erkenntnisse und Einsatzmöglichkeiten (Sawynok 2003).

Daran anknüpfend fanden weitere Studien statt. So untersuchte 1940 Nicholas Jancso, ein ungarischer Pharmakologe, die pharmakologischen Effekte von Capsaicin und ihren Einfluss auf sensorische Prozesse im Nervensystem (Buck and Burks 1986).

Diese Untersuchungen wurden 1966 von Janos Szolcsanyi, Gabor Jansco und Aurelia Jansco-Garbor nach Nicholas Janscos Tod fortgeführt. Sie haben gezeigt, dass die Effekte, die das Capsaicin hervorruft, auf eine Erregung bestimmter sensorischer Neurone zurückzuführen ist (Jancso 1968; Szolcsanyi 1982; Virus and Gebhart 1979). 1964 wies Gasparovic erstmalig einen verminderten Substance P-Gehalt nach systemischer Desensibilisierung mit Capsaicin nach (Gasparovic et al. 1964).

1977 zeigte eine Studie von Jancso, dass es bei neonatal mit Capsaicin desensibilisierten Tieren zu einem Verlust der C-Fasern kommt (Jancso et al. 1977). Diese Erkenntnisse nutzte Leeman 1981 um den Bogen zu schließen und formulierte einen Zusammenhang zwischen dem Schmerzfasersystem, besonders den C-Fasern und dem Einfluss auf Substance P als Neurotransmitter (Leeman and Gamse 1981). Weitere Untersuchungen zum Capsaicin fanden zu Beginn der achtziger Jahre an der Universität in Graz von Lembeck statt. Dabei wurde unter anderem festgestellt, dass Neurotransmitter wie Substance P einen Einfluss auf die Mikrozirkulation haben und dass Capsaicin auch einen Einfluss auf einige endokrine Funktionen und auf biologische Membranen haben (Lembeck and Donnerer 1981; Lembeck and Donnerer 1983; Lembeck and Holzer 1979). Die analgetische Wirkung des Capsaicin beruht im Wesentlichen auf dem TRPV1-Rezeptor vermittelten Ca^{2+} -Einstrom.

Die hohe Ca^{2+} -Konzentration führt zur axonalen Degeneration der Schmerzneurone (Simone et al. 1998). Im Vergleich zu Resiniferatoxin (RTX; $\text{EC}_{50} = 7 \text{ nM}$) ist Capsaicin weniger potent ($\text{EC}_{50} = 70 \text{ nM}$), wird aber in der Regel als TRPV1-Referenz-Agonist verwendet (Smart et al. 2000).

Seitdem wird das Capsaicin von vielen Anatomen, Medizinern und Pharmakologen als wirksames Hilfsmittel zur Untersuchung des Schmerzfasersystems, bzw. zur biologischen Funktion der C-Fasern herangezogen. So wird es u.a. auch in der Zahnmedizin verwendet, um den Einfluss des Schmerzfasersystems auf die Dentinentwicklung zu untersuchen.

1.2.4 Chemie des Capsaicins

Capsaicin ist ein Bestandteil verschiedener Paprikaarten und des Chilis, der ihnen den scharfen Geschmack verleiht (Buck and Burks 1986). Chemisch sind dafür eine Reihe von Verbindungen verantwortlich, die abgeleitet vom botanischen Oberbegriff Capsicu als Capsaicinoide bezeichnet werden. Die Hautkomponente bildet das Alkaloid Capsaicin, welches man auch als Vanillyl-amid der 8-Methylnon-6-ensäure bezeichnet, mit der Formel $C_{18}H_{27}NO_3$ (Buck and Burks 1986).

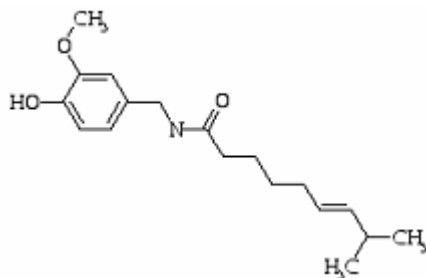


Abb. 2: Strukturformel des Capsaicin

Es ist der wirksamste Bestandteil einer Gruppe von Derivaten der Homovanillinsäure, zu der auch Piperin, der Wirkstoff des schwarzen Pfeffers und Zingerone, der des Ingwers, gehört (Szolcsanyi et al 1975).

Die diversen Chilisorten und die daraus hergestellten Produkte zeichnen sich durch unterschiedliche Schärfe aus, je nach Capsaicingehalt, was in der sogenannten Scoville-Einheit gemessen wird (Scoville 1912). Um nun für medizinische Präparate eine genaue Capsaicindosierung zu erreichen, entwickelte der Pharmawissenschaftler Wilbur L. Scoville 1912 eine Art Thermometerskala für die „Hitze“ der diversen Chilisorten. Nach ihm wurde dann auch die Maßeinheit Scoville-Einheit benannt, abgekürzt SHU. Diese Möglichkeit der Messung wurde heute abgelöst von der HPLC-Methode (High Performance Lipid Chromatography).

Dabei misst ein hochempfindliches Gerät das jeder chemischen Verbindung eigene Lichtspektrum und errechnet daraus die Konzentration in mg/kg. Mit 15 multipliziert ergibt sich daraus dann der Scoville-Wert.

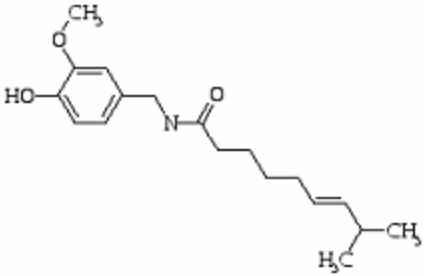
Strukturformel	
	
Allgemeines	
Name	Capsaicin
Andere Namen	8-Methyl-trans-6-nonensäure - (4-hydroxy-3-methoxybenzylamin)
Summenformel	$C_{18}H_{27}NO_3$
CAS-Nummer	404-86-4
Kurzbeschreibung	Farblose Kristalle
Eigenschaften	
Molmasse	305,40 g/mol
Aggregatzustand	fest
Schmelzpunkt	65 °C
Siedepunkt	210–220 °C (0,013 mbar)
Löslichkeit	Löslich in organischen Lösemitteln; kaum löslich in Wasser

Abb. 3: Übersicht der chemischen Eigenschaften des Capsaicin

Aus: <http://de.wikipedia.org/wiki/Capsaicin>

1.2.5 Pharmakologie des Capsaicins

Capsaicin führt nach Aufnahme von scharfen Speisen zu einer lang anhaltenden Desensibilisierung von Nervenendigungen in der Mundhöhle, allerdings nicht der Geschmacksnerven. Dies führt dazu, dass regelmäßige Konsumenten schärfere Speisen besser vertragen als andere (Kirschbaum 2003; McGee 1984).

Die Rezeptoren, über die das Capsaicin seine Wirkung entfaltet, gehören der Gruppe der Hitze-Vanilloid-Rezeptoren an, und hier sind dies im Besonderen der VR1, der TRPV1 und der SIC. Der TRPV1-Rezeptor war der erste Thermokanal, der kloniert wurde (Caterina et al. 1997). Chemische Reize, wie unter anderem das Capsaicin, aktivieren ihn (Tominaga et al. 1998). Des Weiteren wird der TRPV1 von endogenen Substanzen, wie das Anandamid (ANA), das Arachidonoyl-Dopamin (NADA) und das N-Oleoyldopamin aktiviert (Di Marzo et al. 2001; Huang et al. 2002; Chu et al. 2003), jedoch auch durch das inflammatorische Peptid Bradykinin und durch den Nerve Growth Factor (Chuang et al. 2001). Das Bradykinin und der Nerve Growth Factor koppeln den TRPV1 an das IP_3 , das heißt sie aktivieren die Phospholipase C, die ihrerseits IP_3 bildet, welches den TRPV1 phosphoryliert und aktiviert. Ein weiterer Rezeptor, über den das Capsaicin seine Wirkung entfaltet, ist der VR1, der als molekularer Integrator von schmerzhaften chemischen und physikalischen Stimuli, Hitze über 48° C oder niedriger pH-Wert, funktioniert. Bei Wirkung des Capsaicins auf diesen Rezeptor senkt das Capsaicin die Rezeptorschwelle, so dass es zu leichter Aktivierung dieses durch die entsprechenden Stimuli kommen kann. In diesem Fall reicht Raumtemperatur aus, um den Kanal zu öffnen (Tominaga et al. 1998; Welch et al. 2000).

Ein weiterer Vanilloid-Rezeptor ist der SIC (stretch-inactivated ion channel). Dieser Rezeptor konnte ebenfalls kloniert werden und besitzt große strukturelle Homologie mit dem VR1, wird jedoch von einem anderen Gen kodiert (Xue et al. 2001).

Über die pharmakologische Wirkung von Capsaicin gab es in den letzten Jahren einige Ausführungen (Berstein 1989, Berstein 1991, Cordell and Araujo 1993, Dray 1992, Lynn 1991, Rumsfield and West 1991). Capsaicin führt zur selektiven Erregung unmyelinisierter C-Fasern, was bereits bei niedrigen Dosen zu einer Freisetzung von Substance P und CGRP führt (Szallasi and Blumberg 1994).

Klinisch zeigt sich diese Freisetzung in Form einer initialen Vasodilatation, einer Hyperalgesie gegenüber Druck und Hitze sowie einem Brennen auf der Haut. Die unangenehmeren Wirkungen schwächen sich bei fortgesetzter Anwendung zunehmend ab (Craft and Porreca 1992). Es kommt zu einer Desensibilisierung gegenüber Hitzereizen, aber nicht zu einer Beeinträchtigung der Sensibilität oder Sensorik. Die Wirkungen sind dosisabhängig. Eine Applikation höherer Konzentrationen führt zu einer schnelleren Desensibilisierung, aber auch zu einem stärkeren Brennen (Craft and Porreca 1992). Vielfach wird empfohlen, Capsaicin initial mit einer lokalanästhetisch wirksamen Creme anzuwenden, um die Nebenwirkungen zu mindern (Bernstein 1989; Watson et al. 1993). Als Indikation für eine lokale Capsaicintherapie galten bisher neuropathische Schmerzen z.B. postzosterische Neuralgie, aber auch entzündliche Gelenkschmerzen. Positive Effekte wurden dabei zum einen durch eine Desensibilisierung hypersensitiver Nozizeptoren sowie durch eine Modulation eines veränderten zentralen Inputs erklärt (Dubner 1991).

In den letzten Jahren konnte mittels eines ultrapotenten Capsaicinanalogs, dem Diterpen Resiniferatoxin (RTX) sowie der kompetitiven Capsaicinantagonisten Capsazepin und Ruthenium Red ein capsaicinspezifischer Rezeptor isoliert werden (Griffiths et al. 1996; Walpole et al. 1994). Es wurden zwei verschiedene Rezeptorsubtypen, ein 58-kD-Vanilloidrezeptor (VN 1) und 42-kD-Vanilloidrezeptor (VN 2), isoliert, die mit ähnlicher Wirksamkeit unterschiedlich in den sensorischen Ganglien, peripheren Nerven, dem Rückenmark und in den verschiedenen Regionen im Zentralnervensystem exprimiert werden (Acs et al. 1995; Chard et al. 1995; Dray 1992; Klopman and Li 1995).

Topisch angewendet, diffundiert Capsaicin schnell zu den Vanilloidrezeptoren, die auf der Oberfläche der freien Nervenendigungen lokalisiert sind und öffnet selektiv kalziumspezifische Ionenkanäle.

Es folgt ein intrazellulärer Ca^{2+} -Anstieg, der zu einer Depolarisation der Nervenfasern und einer Exozytose intrazellulärer Vesikel, die Neuropeptide enthalten, führt (Chard et al. 1995; Dray 1992; Dray et al. 1990; Fitzgerald and Woolf 1984; Fox 1995). Nachfolgend kommt es zur Freisetzung von Substance P, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) und Neurokinin A (NKA), die nach Abdiffusion enzymatisch gespalten werden (Munn et al. 1997; Saria 1992). Des Weiteren hemmt Capsaicin über eine Unterdrückung des „Nerve growth factor“ den axonalen Transport neu gebildeter Neurotransmitter von Spinalganglionnähe zur Peripherie, was die Auffüllung des Depots verzögert (Fitzgerald and Woolf 1984; Fox 1995; Neeck et al. 1987). Die depletierten Neurotransmitter setzen Histamin aus den dermalen Mastzellen frei (Berstein et al. 1981). In der initialen Phase kommt es nach Anwendung von Capsaicin durch eine Vasodilatation zu einer Rötung, einer gesteigerten Wärmeempfindung und einem Brennen der Haut. Diese sogenannte neurogene Entzündung setzt 10-20 min nach Capsaicinanwendung ein und hält 30-60 min an (Jancso et al. 1967). Bei kontinuierlicher Capsaicinanwendung ist nach 24-72 h keine neurogene Entzündung mehr auslösbar (Wallengren and Hakanson 1992). Die vollständige Depletion der Neurotransmitter verursacht eine Unterbrechung der Schmerz- und Juckreizempfindungen. Wenn die Capsaicinzufuhr unterbrochen wird, füllen sich die Neurotransmitterdepots in 10-18 Tagen (Lotti et al. 1994). Zunächst sind die Nervenfasern gegenüber nozizeptiven Stimuli noch refraktär, später werden dann jedoch alle sensorischen Reize wahrgenommen (Klopman and Li 1995).

Aufgrund seiner spezifischen Wirkung auf periphere Nervenendigung findet topisch appliziertes Capsaicin Verwendung als Analgetikum bei rheumatischen, neuropathischen oder neurologischen Schmerzformen (Cordell and Araujo 1993). Aufgrund der Freisetzung von Histamin aus den dermalen Mastzellen, sprechen bestimmte Urtikariaformen auf eine Capsaicinbehandlung an (Ebertz et al. 1987).

In weiteren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass topisch appliziertes Capsaicin durch seine direkte Wirkung auf die polymodalen Nervenfasern im Gegensatz zu Antihistaminika, auch bei nicht histamininduziertem Juckreiz wirksam ist (Reimann et al. 2000).

1.2.6 Physiologische Wirkung des Capsaicins

1.2.6.1 Akute und Langzeiteffekte nach lokaler Capsaicinbehandlung

Eine lokale Capsaicinapplikation auf der unverletzten Haut führt zu einer brennenden Schmerzempfindung und zeigt eine lokale Desensibilisierung dieses Hautbezirkes, die sich nach einigen Tagen wieder regeneriert (Porszasz and Jancso 1959; Maggi 1991), was auf eine Erregung der polymodalen (MH-) Nozizeptoren und Wärmerezeptoren zurückzuführen ist. Das Capsaicin diffundiert schnell zu den Vanilloidrezeptoren, die auf der Oberfläche der freien Nervenendigungen lokalisiert sind und öffnet selektiv kalziumspezifische Ionenkanäle. Der nachfolgende intrazelluläre Ca^{2+} - Anstieg führt neben einer Depolarisation der Nervenfasern zu einer Exozytose intrazellulärer Vesikel, die Neuropeptide enthalten (Chard et al. 1995; Dray 1992; Fitzgerald and Woolf 1984; Fox 1995; Holzer 1991; Yeats et al. 1992). Dabei werden vorwiegend Substance P, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Calcitonin-gene-related-Peptid (CGRP) und Neurokinin A (NKA) freigesetzt und nach Abdiffusion enzymatisch gespalten (Munn et al. 1997; Saria 1992).

Des Weiteren hemmt Capsaicin über eine Unterdrückung des „nerve growth factor“ den axonalen Transport neu gebildeter Neurotransmitter vom Spinalganglion zur Peripherie hin, was die Wiederauffüllung des Depots verzögert (Fitzgerald and Woolf 1984; Fox 1995; Neeck et al. 1987). Die depletierten Neurotransmitter setzen Histamin aus den dermalen Mastzellen frei (Bernstein et al. 1981; Cappugi et al. 1992; Ebertz et al. 1987; Fox 1995; Hägermark et al. 1978; Jancso et al. 1967; Munn et al. 1997; Reynier-Rebuffel et al. 1994). In der initialen Phase der topischen Anwendung von Capsaicin kommt es durch Vasodilatation zu einer Rötung, gesteigerter Wärmeempfindung und Brennen der Haut, besonders aber verstärken sich Schmerz- und Juckreizempfindung. Diese sogenannte neurogene Entzündung setzt 10-20 min nach topischer Capsaicinanwendung ein und hält für 30-60 min an (Jancso et al. 1967; Shuster 1995; Wallengren and Hakanson 1992).

Bei kontinuierlicher Capsaicinanwendung ist nach 24-72 h keine neurogene Entzündung mehr auslösbar, da die daraus resultierende vollständige Depletion der Neurotransmitter eine Unterbrechung der Schmerz- und Juckreizempfindungen verursacht (Bernstein et al. 1981; Wallengren and Möller 1986; Wallengren and Hakanson 1992; Yeats et al. 1992).

Es stellt sich eine Desensibilisierung der Nozizeptoren dar, was sich in einer erhöhten Schmerzschwelle gegenüber Hitzereizen äußert (Carpenter and Lynn 1981). So lässt sich einige Tage nach lokaler Capsaicinbehandlung der Haut keine Rötung mehr auslösen. Neben einer geringeren thermischen Empfindlichkeit steht die Desensibilisierung der Nozizeptoren gegenüber chemischen Schmerzreizen im Vordergrund. Bei Ratten führt die Behandlung mit Capsaicin von Axonen im peripheren Nerven zu einer lang anhaltenden Erhöhung der thermischen Schmerzschwelle, was sich in einer signifikant verlängerten Latenzzeit der Schmerzreaktion im „Hot Plate test“ nachweisen lässt (Jancso et al. 1980; Fitzgerald and Woolf 1982). Die anfangs akut erregende Wirkung von Capsaicin wird nach einigen Tagen von einer langanhaltenden Desensibilisierung abgelöst. Wenn die Capsaicinzufuhr unterbrochen wird, füllen sich die Neurotransmitterdepots innerhalb von 10-18 Tagen wieder auf (Lotti et al. 1994). Zunächst sind die Nervenfasern dann allerdings noch gegenüber nozizeptiven und pruritogenen Stimuli refraktär, später werden aber wieder alle sensorischen Reize wahrgenommen (Bernstein et al. 1981; Klopman and Li 1995). Aufgrund seiner spezifischen Wirkung auf periphere Nervenendigungen findet topisch appliziertes Capsaicin Verwendung als Analgetikum bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder bei neuropathischen und anderen neurologischen Schmerzformen (Cordell and Araujo 1993; Epstein and Marcoe 1994; Paul et al. 1993; Watson et al., 1988), wird aber auch zur Therapie bei der hyperreflektorischen, vasomotorischen Rhinopathie eingesetzt (Eberle and Glück 1994; Paul et al. 1993; Philip et al. 1994; Wolf et al. 1995). Da Substance P an der Freisetzung von Histamin aus dermalen Mastzellen beteiligt ist, sprechen bestimmte Formen der Urtikaria auch auf eine Capsaicinbehandlung an (Ebertz et al. 1987; Toth-Kasa et al. 1983).

1.2.6.2 Physiologische, chronische Effekte nach systemischer Capsaicinbehandlung

Während sich die lokale Behandlung mit Capsaicin am Ort der entsprechenden Rezeptoren abspielt und reversibel ist, führt die systemische Capsaicinbehandlung zu neurotoxischen Wirkungen des Capsaicins, die irreversibel sind. Darauf basierend kommt es bei einer systemischen Capsaicinbehandlung zu einer irreversiblen Desensibilisierung der C- und A-Delta-Fasern (Szolscanyi et al. 1990; Maggi 1991). Bei neonatal behandelten Ratten werden die afferenten C-Fasern um 80-90 % und die A-Delta Fasern um 30 % vermindert (Nilsson et al. 1985). Diese systemische Desensibilisierung wird über die Neuropeptide Substance P und Calcitonin-gene-related-peptide reguliert. Die irreversible Desensibilisierung führt zu einer verminderten Freisetzung dieser Neuropeptide, was die Summe der Aktionspotentiale in den C- und A-Delta - Fasern herabsetzt (Marsh et al. 1987; Taylor et al. 1985; Wood et al. 1988). Nach einem Funktionsverlust der nozizeptiven Fasern nach systemischer Capsaicinapplikation kommt es zu einer Reduktion der Neuropeptide Calcitonin-gene-related-peptide und Substance P, was begleitend zu einer verminderten Mikrozirkulation führt (Raab 1992). In vorherigen Studien wurde nachgewiesen, dass die Stimulation der sensorischen Nervenfasern in der Pulpa eine Vasodilatation hervorruft, die auf eine Freisetzung von Calcitonin-gene-related-factor zurückzuführen ist (Heyeraas et al. 1993). Auf zellulärer Ebene kommt es zu einer verminderten Neuropeptidfreisetzung, was einen erhöhten Kalziumeinstrom in die Nervenfasern zur Folge hat, der die Aktionspotentiale herabsetzt (Maggi 1991). In calciumfreier extrazellulärer Lösung sind die beobachteten ultrastrukturellen Veränderungen sensorischer Neurone im Capsaicin-haltigen Medium deutlich reduziert oder treten nicht auf (Marsh et al. 1987). Weitere Studien zeigten, dass der durch Capsaicin ausgelöste Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration zur Aktivierung von calciumabhängigen Proteasen führt, die für den Zelltod verantwortlich sind (Chard et al. 1995).

1.3 Ziel der Studie

Die Pulpa stellt ein komplexes, physiologisches System mit verschiedenen Zelltypen dar, die an den pulpal ablaufenden Prozessen beteiligt sind, wobei die nozizeptive Innervation einen signifikanten Einfluss auf die pulpalen Abläufe hat.

Hierbei kommt dem Einfluss der Neuropeptide eine Schlüsselrolle zu. Weiterhin stellt das Nichtvorhandensein der Neuropeptide einen wichtigen Einfluss auf die Dentinentwicklung dar. Es wird ein direkter und indirekter Einfluss der Neuropeptide auf die Dentinentwicklung diskutiert. Diese Studie soll aufzeigen, welche Anordnung das Dentin bei Veränderung der neuronalen Komponente zeigt, d.h. wie es sich auf die Odontoblastenfunktion auswirkt. Hier wurde als Studienmodell die systemisch mit Capsaicin desensibilisierten 60 Tage alten Ratten gewählt

2. Material und Methode

2.1 Tierversuch

2.1.1 Neonatale Capsaicinapplikation

Die irreversible Desensibilisierung der C- und A-delta-Fasern wird bei den Versuchsratten durch eine Capsaicinapplikation am ersten postnatalen Tag hervorgerufen, da das Nervensystem zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig entwickelt ist. Erhielten die Versuchstiere eine Capsaicinapplikation nach Abschluß der Entwicklung des Nervensystems, käme es nur zu einer reversiblen Desensibilisierung, die in unserem Versuch nicht erwünscht war.

Zehn Wistarratten erhalten intraperitoneal eine Capsaicinapplikation von 50 mg/kg (600 Scoville-Einheiten) am dritten postnatalen Tag. Es handelt sich dabei um 60 % reines Capsaicin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH (M3403), Taufkirchen, Deutschland) mit 10% Ethanol und 10% Tween 80 in Kochsalz gelöst. Nach Capsaicinapplikation resultierte eine 30 % Todesrate dieser Tiere, die auf Asthma zurückzuführen war. Um diese Todesrate zu minimieren, wurde den Versuchstieren nach Capsaicinapplikation ein Asthmaspray, Aarane N, verabreicht. Dieses Asthmaspray ist ein Kombinationspräparat aus antiinflammatorisch wirkendem Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz (DNCG) und dem β 2-Bronchospasmolytikum Reproterolhydrochlorid zur Verhütung und Behandlung von allergischem und nicht-allergischem Asthma sowie Anstrengungsasthma und durch Stress und Infekt ausgelöste Asthmaformen der Stufe I (intermittierendes Asthma) und der Stufe II (persistierendes leichtes Asthma).

Fünf Wistarratten mit postnataler Capsaicinapplikation bildeten die Versuchsgruppe, während weitere fünf Wistarratten ohne postnatale Capsaicinapplikation als Kontrollgruppe gewertet wurden. Nach 60 Tagen wurde bei der Versuchsgruppe die Pupillenreaktion getestet, um die globalen zerebralen Funktionen zu überprüfen. Das Schmerzfasersystem wurde durch die Capsaicinapplikation bereits inaktiviert.

2.1.2 Intravitale Perfusion und Euthanisierung der Ratten

Für diese Studie wurden jeweils nur eine Kieferhälfte einer 60 Tage alten Ratte verwendet, was als Teilstudie im Rahmen der gesamten immunhistologischen Untersuchung erachtet werden kann. Somit wurden das restliche Tier, entsprechend die anderen Kieferhälften, das Gehirn, die Zunge und die Augen zur immunhistologischen Untersuchung herangezogen, die eine intravitale Perfusion, bzw. Fixierung der Gewebe voraussetzt.

Es erfolgte anfänglich eine Gewichtsdocumentation einer jeden Ratte.

Anhand der nachfolgenden Formeln wurde die Anästhesiemenge an Ketavet (Parke-Davis, Berlin, Deutschland) und Rampun (Parke-Davis, Berlin, Deutschland), was als Narkosemittel verwendet wurde, individuell für jedes Tier bestimmt.

Ketavet: Injektionsmenge 100mg/kg KG

Rompun: Injektionsmenge 5mg/kg KG

Injektionsmenge Ketavet in mg = Gewicht des Tieres in g x 100mg/1000g

Injektionsmenge Rampun in mg = Gewicht des Tieres in g x 5mg/1000g

Injektionsmenge in ml = Injektionsmenge in g/100mg

Anfänglich erfolgte eine kurze Betäubung mittels Kohlendioxid und die entsprechende Menge an Ketavet und Rampun wurde dem Tier injiziert. Nach Wirkungseintritt und Überprüfung der Anästhesietiefe erfolgte die Fixierung des Tieres mittels Kanülen auf einem Korkbrett. Nach Eröffnung des Thorax und Entfernung der Costae und des Sternums wurde eine stumpfe Kanüle in den linken Ventrikel geschoben, über die der Phosphatpuffer einlaufen konnte. Desweiteren wurde das rechte Auricula atrii eingeschnitten. Nach 1-2 Minuten wurde der Phosphatpufferzugang geschlossen, und die Fixierung mit Zamboni-Fixans, bestehend aus 4% Paraformaldehyd und 0,2% Pikrinsäure erfolgte anschließend. Die Fixierung gelangte nun über das arterielle System und weiterhin über die paarigen Arterien, die A. carotides internae und die A. vertebrales in das Gehirn, da dieses ausschließlich über diese Arterien perfundiert wird. Die Aa. vertebrales treten über das Foramen magnum in die Schädelbasis ein, wo sie sich zur A. basilaris verbinden und die medialen und basalen Anteile der Hemisphären versorgen.

Die Aa. carotides internae treten über das Foramen lacerum in den Schädel ein und teilen sich in die Aa. cerebri anteriores, die die medialen Anteile der Hemisphären versorgen und in die Aa. cerebri mediae auf, die ihrerseits die temporalen und frontalen Anteile versorgen (Paxinos 1995). Durch Anastomosen zwischen den Aa. cerebri anteriores und der Aa. cerebri posterior, die aus der A. basilaris abgehen, bildet sich der Circulus arteriosus Willisii, der einen wichtigen Kollateralkreislauf für die Fixierung darstellte (Liebman 1993).

Aufgrund einer starken Durchblutung dieser Region gelangte die Fixierung innerhalb von wenigen Sekunden ins Gehirn.

Es erfolgte eine schnelle Ausbreitung des Fixans aufgrund der oben dargestellten Kollateralkreisläufe, was zum Zusammenbruch wichtiger metabolischer Funktionen führte und das Tier starb (Drummond and Shapiro 1994; Dirnagl and Meisel 1999). Eine gute Fixierung lässt sich anhand gelber Zunge, Augen, Nase und Ohren nachweisen.

2.2 Präparation der Zähne

Es wurde jeweils der IV. Quadrant einer jeden Ratte, sowohl der nach 60 Tagen mit Capsaicin desensibilisierten, als auch der 60 Tage alten Kontrollgruppe, herauspräpariert und die restlichen Kiefer und Gewebe, wie oben beschrieben, einer weiteren Aufbereitung für die immunhistologische Untersuchung zugeführt.

Sämtliches Weichgewebe, Muskeln, Bändern, Sehnen, Nerven, wurde entfernt.

Anschließend wurden kleine Kunststoffblöcke mit dem Dentalkunststoff Paladur (Heraeus Kulzer, Hanau, Deutschland) angefertigt, auf die jede Kieferhälfte einzeln aufgebracht wurde. Die einzelnen Blöcke dienten dabei zur Fixierung der Kieferhälften und für ein besseres Handling beim Aufschleifen der Pulpahöhle.

Dabei war zu beachten, dass der Kunststoff zähflüssig sein musste, bevor man die Kieferhälften darauf fixierte, damit sie nicht in den Kunststoff einsinken, was zur Unbrauchbarkeit dieser Kieferhälfte geführt hätte. Sie sollten idealerweise auf dem Kunststoff aufliegen. Nun wurde jede Kieferhälfte bzw. die Zähne, in der Regel drei Stück in jedem Quadranten, sagittal mit einer feindiamantierten Schleifscheibe (Komet, Gebr. Brasseler, Lemgo, Deutschland) mit dem Durchmesser 0,5 cm aufgeschliffen, bis man die Pulpahöhle erreichte.

Während des Beschleifens wurden die Dentin-und Knochenspäne mit Aqua dest. ausgewaschen. Desweiteren kontrollierte man während des Aufschleifens der Pulpahöhle, ob man sie schon mindestens bis zur Hälfte aufgeschliffen hatte, mit einem Lichtmikroskop Leitz Laborlux D (Wetzlar, Deutschland), was dann ausreichend war (Abb. 4).



Abb. 4: Kunststoffblock mit aufgebrachtem IV. Quadranten einer Ratte nach dem Aufschleifen der Pulpahöhle

Nach dem Aufschleifen der Pulpahöhle erfolgte die Entfernung des Weichgewebes mit 0,2%igem Trypsin. Diese Behandlung erfolgte über fünf Tage bei täglicher Kontrolle unter dem Lichtmikroskop Leitz Laborlux D (Wetzlar, Deutschland) und Austausch des Trypsins.

2.3 Mikroskopie

2.3.1 Rasterelektronenmikroskopie

Nach der Präparation und der Entfernung der Weichgewebe in der Pulpa erfolgte die Probenvorbereitung für die Rasterelektronenmikroskopie. Die Proben müssen verschiedenen Bedingungen erfüllen, um im Rasterelektronenmikroskop untersucht werden zu können. Die Größe der Proben muss der Probenhalterung angepasst werden, die Proben müssen wasserfrei sein, die Oberfläche der Proben muss elektrisch leitend sein und sollte eine möglichst große Sekundärelektronenausbeute liefern und frei von störenden Auflagerungen sein. Es wurden jeweils vier Kunststoffblöcke mit Heißkleber auf Messingträgern befestigt und anschließend die Wände der Blöcke und der Messingträger mit Leitsilber für das spätere Sputtern mit Gold versehen, um eine bessere elektrische Leitung zu ermöglichen. Die Probentrocknung erfolgte mit einem Leybold-Heraeus-Gefriertrockner GT 001 (Leybold, Köln, Deutschland), wobei die Proben zusätzlich über Nacht bei 10^2 Torr über Phosphorpentoxid getrocknet wurden. Das Sputtern mit Gold erfolgt 20 min lang bei 10 Torr und 25 mA in einem Polaron SEM Coater (Gala Instrumente GmbH, Bad Schwalbach, Deutschland) unter Argoneinstrom. Anschließend wurde das Präparat mit Gold besputtert, wobei wir Schichtdicken von 20-35 nm wählten. Mit goldbesputterte Proben lassen sich hochvergrößernde Aufnahmen erzielen, die bei guter Geräteeinstellung und geeignetem Probenmaterial bis 50000fach reichen können. Die mit Gold beschichteten Präparate sollten bis zur Verwendung im Rasterelektronenmikroskop in einem feuchtigkeitsgeschütztem Exsikkator aufbewahrt werden. Anschließend wurden die Proben in einem JEOL JSM 35 CF Rasterelektronenmikroskop (Jeol, Eching, Deutschland) bei 15 kV untersucht, genauer die pulpalen Hörner im koronalen Anteil, mit jeweils 1100facher, 4000facher und 5400facher Vergrößerung. Es wurde das erste Pulpahorn des ersten Molaren einer jeden Ratte untersucht.

3. Resultate

3.1 Dentinstruktur von Capsaicin- und Kontrolltieren unter dem Rasterelektronenmikroskop

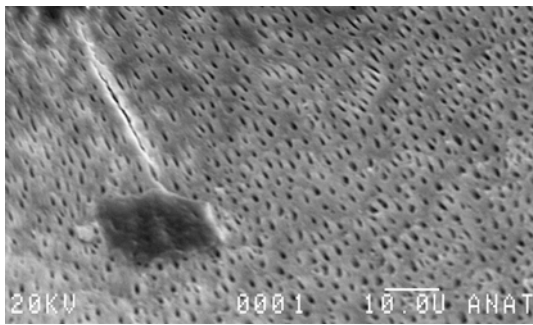
Die Auswertung der rasterelektronenmikroskopischen Bilder der mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte bereits bei 1100facher Vergrößerung plaqueartige, inhomogene Dentinbereiche, die sich deutlich von anderen Dentinbezirken abheben und die bei der Kontrollgruppe nicht nachweisbar waren.

Zur Auswertung wurden fünf Dentinbereiche jeweils unterschiedlicher Tiere herangezogen, bei denen allen eine Signifikanz für die plaqueartig veränderten Dentinbereiche vorlag, wobei im Vergleich fünf Dentinbereiche jeweils unterschiedlicher Kontrollratten herangezogen wurden.

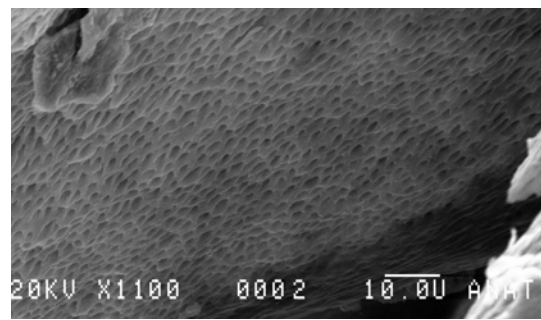
Es zeigten sich keine regelmäßige Anordnung von Dentintubuli bei diesen plaqueartigen Dentindefekte bei ausführlicher Untersuchung der koronalen Pulpenanteile aller Zähne, jedoch waren bei allen Zähnen verschiedener Ratten diese Dentindefekte nachweisbar.

Bei genauerer Betrachtung dieser Dentindefekte der mit Capsaicin desensibilisierten Ratten traten Bereiche auf, in denen die Dentintubuli ganz fehlten, jedoch auch solche, wo Dentintubuli sichtbar waren, die jedoch keine gleichmäßigen Durchmesser aufweisen, sondern irregulär geformt waren, was bei weiterer Vergrößerung noch genauer dargestellt wurde.

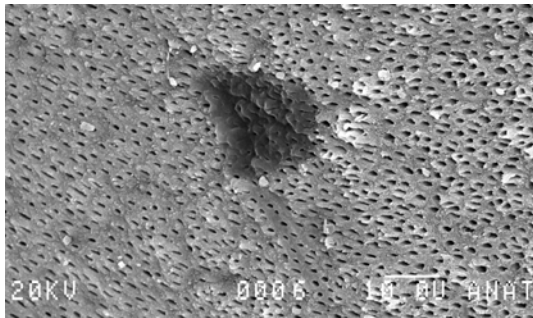
Bei 4000facher Vergrößerung liessen sich dieselben plaqueartigen Dentinveränderungen noch genauer beschreiben. Innerhalb dieser Defekte zeigte sich einerseits eine hohe Irregularität von Dentintubuli, andererseits ein inhomogenes Aussehen dieser im Vergleich zur Kontrollgruppe.



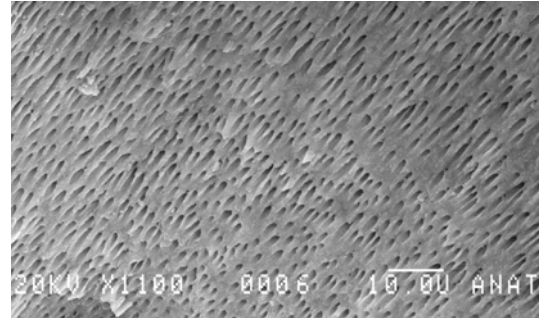
Ratte 1



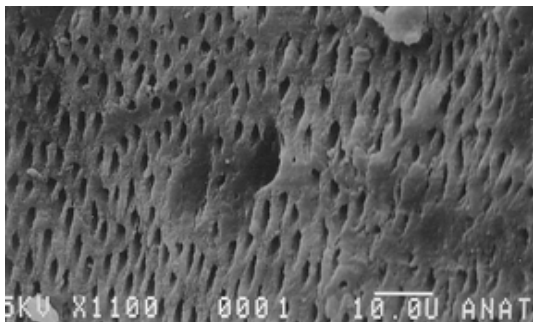
Ratte 1



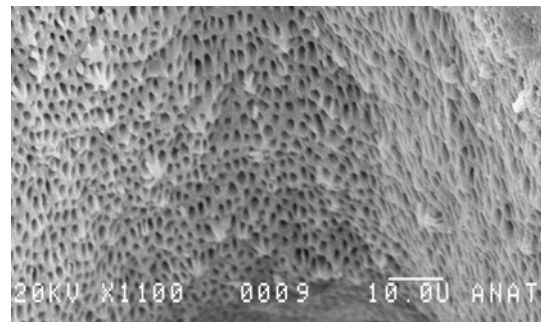
Ratte 2



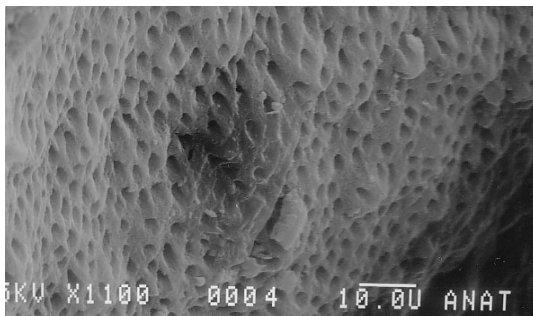
Ratte 2



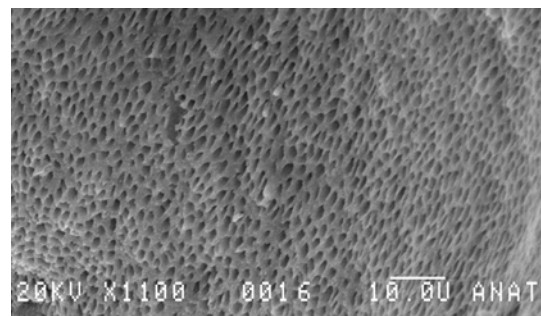
Ratte 3



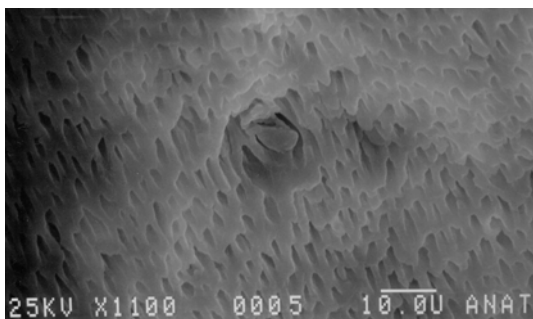
Ratte 3



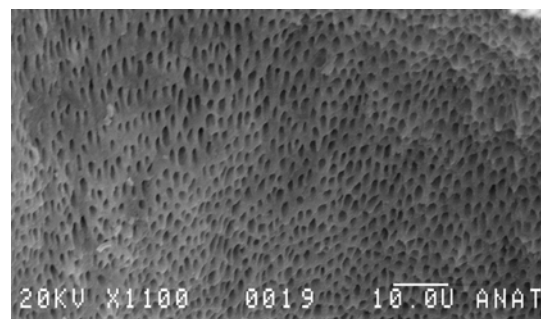
Ratte 4



Ratte 4

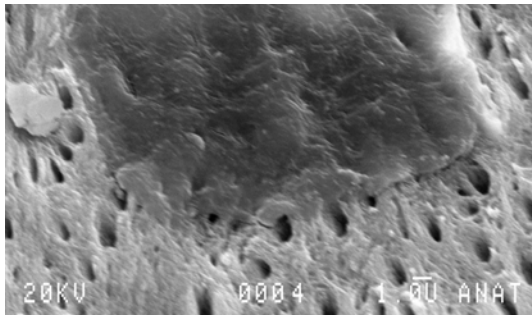


Ratte 5

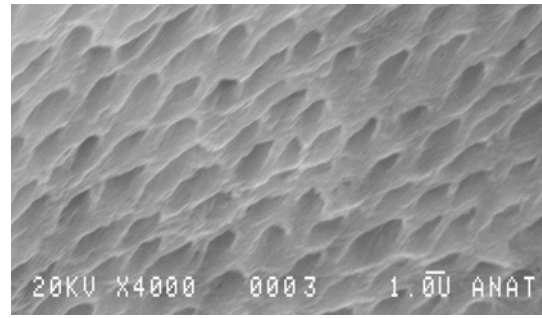


Ratte 5

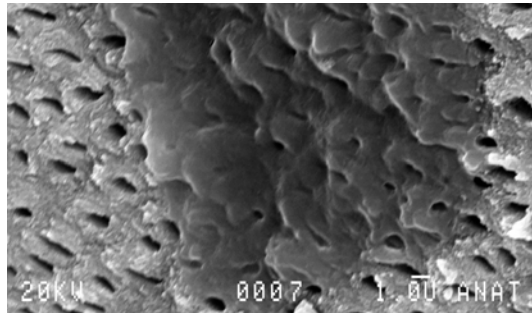
Abb. 5: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Dentindefekte der Capsaicintiere im Vergleich zum uniformen Dentin der Kontrolle bei 1100facher Vergrößerung



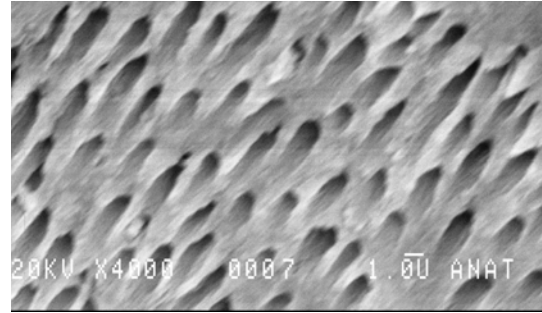
Ratte 1



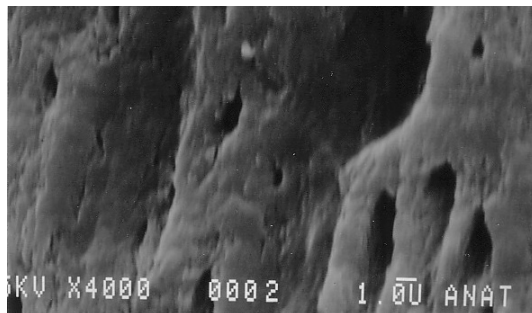
Ratte 1



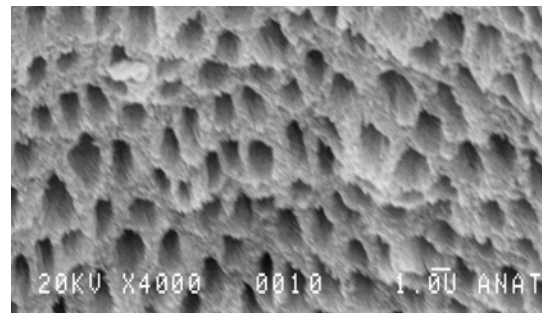
Ratte 2



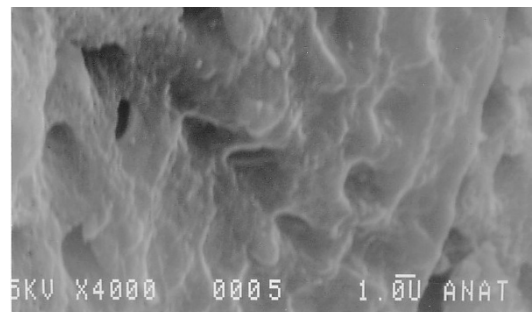
Ratte 2



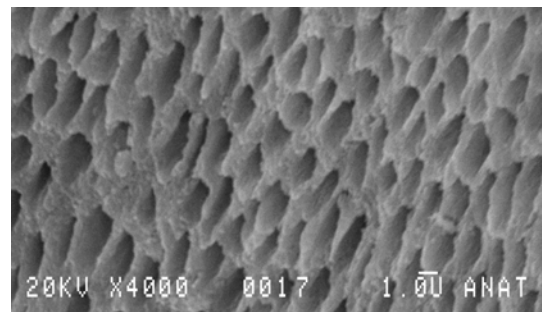
Ratte 3



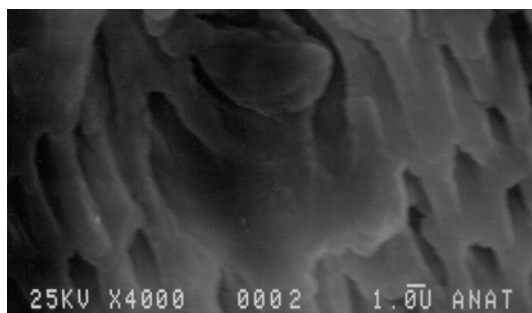
Ratte 3



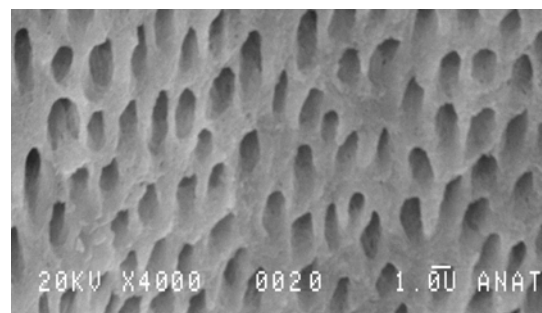
Ratte 4



Ratte 4



Ratte 5

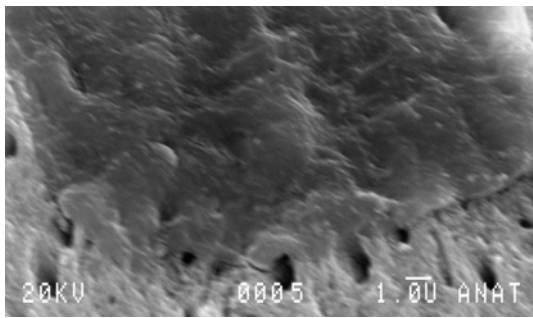


Ratte 5

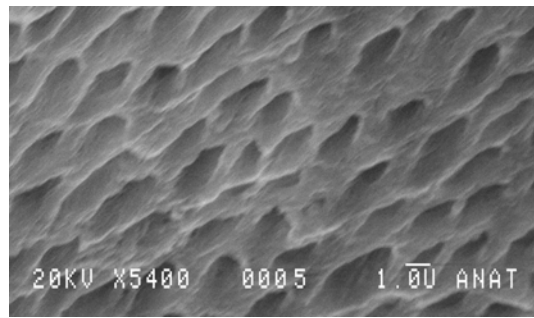
Abb. 6: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Dentindefekte im Vergleich zur Kontrolle bei 4000facher Vergrößerung

Bei noch höherer Vergrößerung, 5400fach, liessen sich die vorher erwähnten Unterschiede in der Dentinstruktur noch genauer darstellen. Es zeigte sich bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten eine erhöhte Irregularität der Anordnung von Dentintubuli, besonders innerhalb der plaqueartigen Dentindefekte, erkennen, was bis hin zu Bereichen ohne Tubuli führen konnte.

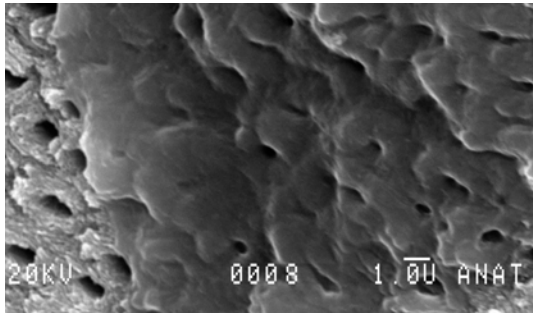
Ebenfalls kann man bei weiterer Detailvergrößerung deutliche Unterschiede in der Größe der Dentintubuli erkennen. Während die Kontrollgruppe eine uniforme Größe der Dentintubuli zeigte, liessen sich bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten erhebliche Größenunterschiede erkennen, die von 10 – 60 µm der sporadisch ausgewählten und ausgemessenen Dentintubuli reichten.



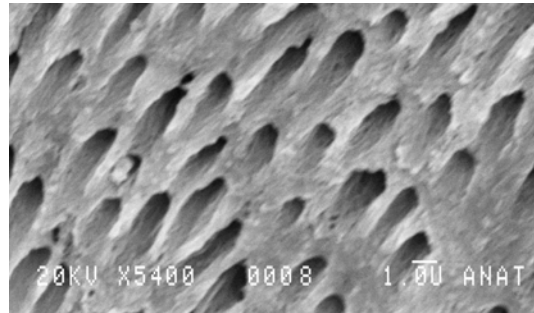
Ratte 1



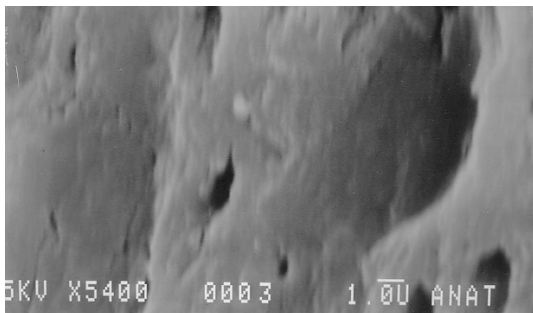
Ratte 1



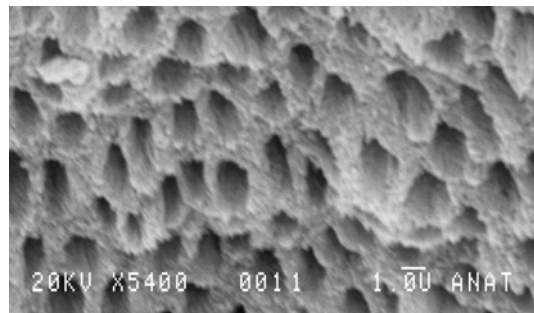
Ratte 2



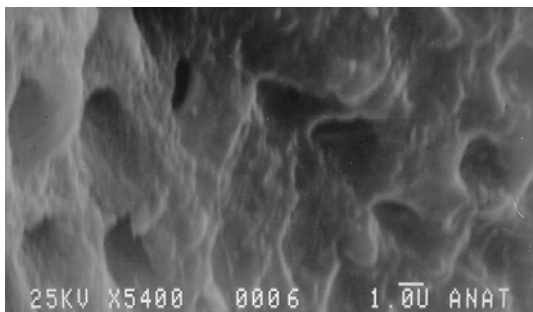
Ratte 2



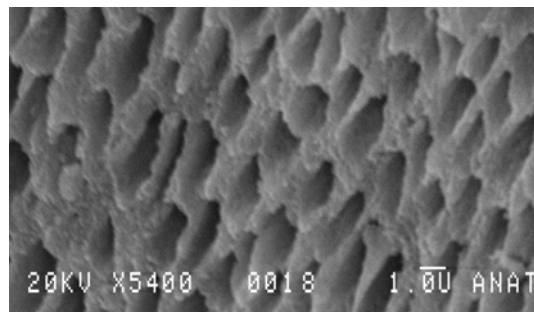
Ratte 3



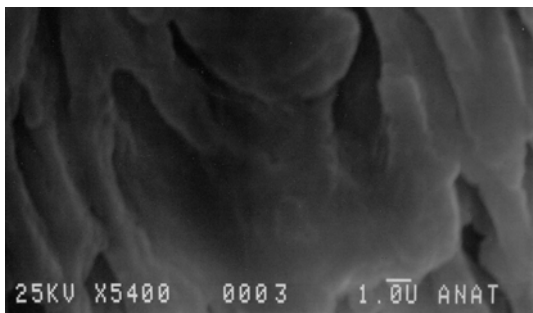
Ratte 3



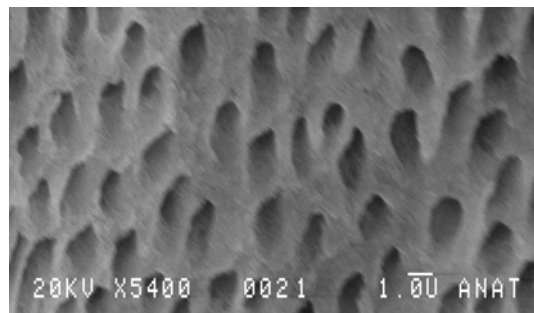
Ratte 4



Ratte 4



Ratte 5



Ratte 5

Abb. 7: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Dentindefekte im Vergleich zur Kontrolle bei 5400facher Vergrößerung

3.2 Quantitative Analyse der Dentintubuliunterschiede

Zur quantitativen Auswertung der Anzahl und Form der Dentintubuli wurden Bilder mit 1100facher Vergrößerung in ihrer Originalgröße mit einem Raster des Microsoft Office PowerPoint 2003 mit der Skalierung 6x5 belegt. Hierbei schloss das Raster bündig mit der Bildgrenze ab. Die Auszählung erfolgte in zwei Feldern des Rasters in jedem Bild (Feld 3/3 und Feld 4/4). Die Anzahl der Dentintubuli der mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Vergleich zur Kontrolle wurde mit dem Programm Microsoft Excel 2003 graphisch dargestellt. Es wurde jeder Dentintubuli gezählt, auch solche die genau auf der Feldgrenze lagen. Die unterschiedliche Größe der Dentintubuli wurde ebenfalls in oben angegebenen Feldern gezählt und auch mit dem Programm Microsoft Excel 2003 graphisch dargestellt. Auch hier wurden unterschiedlich geformte Dentintubuli, die auf der Feldgrenze lagen, mitgezählt.

Es erfolgte keine statistische Auswertung, da die Tierzahl dieser Versuchsgruppe für eine Statistik zu gering war.

Durch Auswertung der rasterelektronischen Bilder konnte bereits vermutet werden, dass besonders im Bereich der plaqueartigen Dentindefekte der mit Capsaicin desensibilisierten Ratten eine verminderte Anzahl von Dentintubuli, zudem noch irregulär angeordnet, vorherrschte.

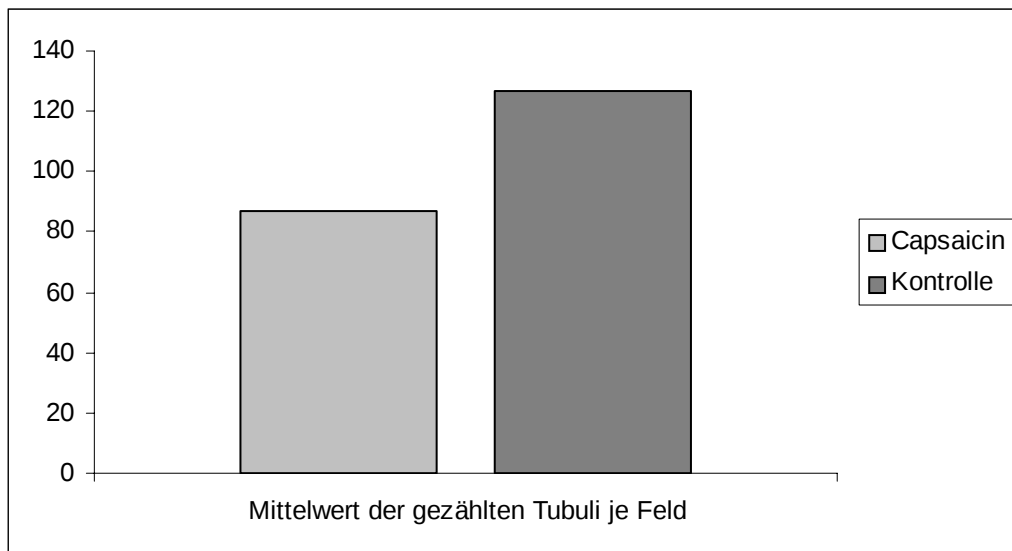


Abb. 8: Graphische Darstellung der Anzahl der Dentintubuli zwischen den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten und der Kontrollgruppe

Die Abbildung 8 stellt graphisch eine verminderte Dentintubulianzahl bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe dar.

Es zeigt sich eine deutlich verminderte Anzahl der Dentintubuli um 31,7 %.

Bei weiterer qualitativer Auswertung der rasterelektronenmikroskopischen Bilder fiel eine deutliche Irregularität in der Form der Dentintubuli auf zwischen den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

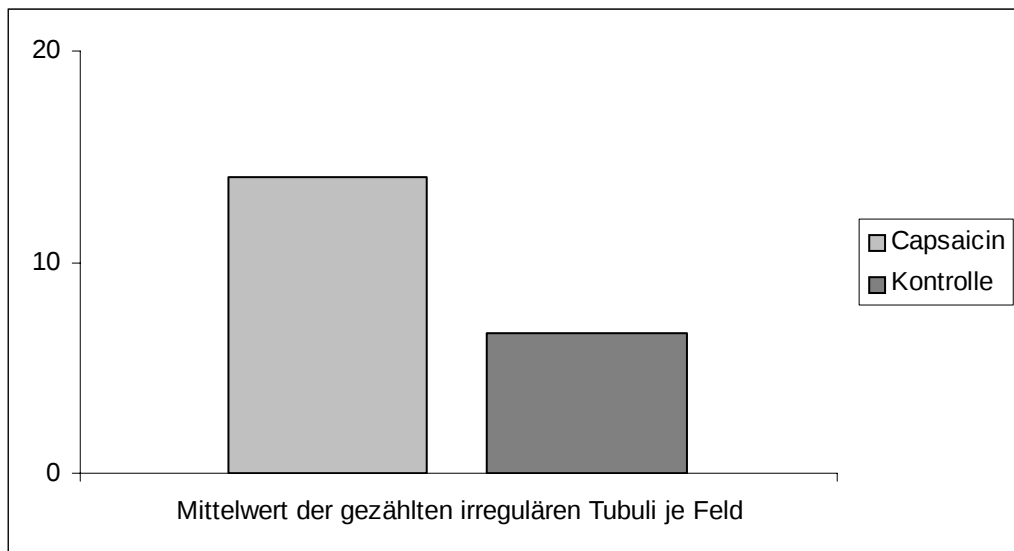


Abb. 9: Graphische Darstellung der irregulär geformten Dentintubuli der mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Abbildung 9 zeigt graphisch bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten eine absolut gesehen 6,6mal höhere Anzahl an irregulär bzw. unterschiedlich geformten Dentintubuli.

Der relative Anteil von irregulär geformten Tubuli stieg dabei von 5 % bei der Kontrollgruppe auf 50 % bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten.

4. Diskussion

4.1 Physiologie und pathophysiologische Aspekte bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Bezug auf die Resultate

Frühere Studien zeigten einen großen Einfluss der neonatalen Desensibilisierung mit Capsaicin auf die Odontoblastenfunktion bei 120 Tage alten adulten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Raab et al. 1996; Krage et al. 2002). Dort wurden kraterähnliche Defekte aufgezeigt, die als Fehlen ganzer Gruppen von Odontoblasten bzw. als deren Fehlfunktion diskutiert wurden. Eine histologische Untersuchung des Dentins zeigte eine homogene Odontoblastenschicht. Daraus kann man schließen, dass diese Krater nicht durch ein Fehlen von Odontoblasten zustande kamen, sondern dass der Einfluss des Capsaicins einen Stimulus darstellt, der in seiner Folge zum Verlust der sensorischen Fasern in der Pulpa führt. Daraus resultiert der Untergang von originalen postmitotischen Odontoblasten, die wiederum von neugebildeten odontoblastenähnlichen Zellen abgelöst werden, die dann ihrerseits für die Bildung von Reparaturdentin zuständig sind. Die Dentinmatrix, die dabei gebildet wird, reicht von einer regulären, tubulären Matrix bis hin zu einer atubulären, dysplastischen Matrix (Ruch 1995).

Die Resultate dieser Studie zeigen ebenfalls auch bei den 60 Tage alten Jungratten, dass der Einfluss der neuronalen Komponente durch den Verlust des Schmerzfasersystems eine wichtige Rolle auf die Dentinentwicklung spielt.

Diese Dentindefekte wurden ausschließlich im koronalen Anteil der Zähne beobachtet, ebenso auch bei den adulten 120 Tage alten Ratten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein subodontoblastisches Netzwerk von Nervenfasern, die im Zusammenhang mit der Entzündungsreaktion stehen, in den koronalen Pulpaanteilen der Prämolaren und Molaren nachgewiesen wurde (Berggreen et al. 1998).

Die Dentindefekte bei den mit Capsaicin desensibilisierten 60 Tage alten Ratten befinden sich noch in der Entwicklung und weisen im Vergleich zu den 120 Tagen alten Tieren eine deutlich erhöhte Rate von CGRP1 und NK1 Rezeptoren auf. CGRP1 und NK1 Rezeptoren sind für die Entzündungsreaktion und die damit verbundenen Dentindefekte verantwortlich (Vandevska-Radunovic et al. 2003).

Mit Beginn der Kronen- und Wurzelentwicklung zeigt sich eine deutlich erhöhte Rate der CGRP1 und NK1 Rezeptoren (Vandevska-Radunovic et al. 2003). Auch bei den 60 Tage alten Ratten kann man bereits plaqueartige, inhomogene Bereiche im koronalen Dentinanteil erkennen, mit inhomogener, jedoch auch vorhandener Anordnung von Odontoblasten bzw. ihren Fortsätzen in den Dentintubuli.

Es stellt sich nun die Frage, warum es zu einer Funktionsänderung der Odontoblasten kommt. Dabei ist es von entscheidender Bedeutung, welchen physiologischen Einfluss die nozizeptiven Innervation auf die Pulpaphysiologie hat.

In früheren Studien wurde bereits nachgewiesen, dass die nozizeptive Innervation eine wichtige Basis in kutaner Zellfunktion und Wachstum darstellt (Holzer 1988; Holzer and Maggi 1998; Sann and Pierau 1998). Auch wurde gezeigt, dass die sensorischen Neuropeptide die Aktivierung der sensorischen Nerven in der Wundheilung vermitteln, wobei eine exogene Applikation die Wundheilung fördert (Engin 1998; Kjartansson and Dalsgaard 1987). Somit konnte angenommen werden, dass die Neuropeptide, die durch das Schmerzfasersystem freigesetzt werden, einen bedeutenden Einfluss auf die Wundheilung haben.

Weiterhin wurde gezeigt, dass lokal appliziertes Capsaicin die Magenmukosa vor experimentellen Verletzungen schützt (Kang et al. 1996).

Es kann zusammengefasst werden, dass sich der lokale und der systemische Effekt von Capsaicin physiologisch unterschiedlich darstellt.

4.2 Vergleich des Dentins von den mit Capsaicin behandelten Tieren zur NOS-3 Knockout Maus unter Berücksichtigung physiologischer und pathophysiologischer Faktoren

Mit der Auswahl dieser Studienmodelle wird die Bedeutung beider physiologisch unterschiedlicher Systeme auf die pulpale Entwicklung dargestellt: zum einen die pulpale Mikrozirkulation und zum anderen die pulpale, nozizeptive Innervation.

In vorherigen Studien wurde die Dentinentwicklung nach neonataler Desensibilisierung mit Capsaicin bei 120 Tage alten Ratten untersucht (Krage et al. 1999), bei der erhebliche Dentindefekte nachgewiesen werden konnten.

Als Ursache dieser Defekte wird die Inaktivierung der nozizeptiven Nervenfasern diskutiert, wobei mit dem Verlust des Schmerzfasersystems eine verminderte Freisetzung von Neuropeptiden wie Substance P und Calcitonin gene-related peptide (CGRP) einhergeht. Dies hat eine Vasokonstriktion der Gefäße zur Folge, da der Verlust an Neuropeptid CGRP, ausgelöst durch eine Stimulation des Schmerzfasersystems, eine verminderte Vasodilatation der umgebenden Gefäße hervorruft (Krage et al. 2001).

In weiterführenden Studien wurde untersucht, ob es aufgrund der Inaktivierung des nozizeptiven Schmerzfasersystems durch Capsaicin zu einer verminderten Neuropeptidfreisetzung und aufgrund dessen zu einer Vasokonstriktion kommt, oder ob es unabhängig vom Verlust des Schmerzfasersystems nach systemischer Capsaicindesensibilisierung zu einer Vasokonstriktion kommt (Porszasz et al. 2002).

Es wurde nachgewiesen, dass der Verlust der sensorischen Nervenfasern keinen Einfluss auf die vaskulären Effekte, wie die durch Capsaicin hervorgerufene Vasokonstriktion hat (Porszasz et al. 2002).

Hier erhebt sich nun die Frage, ob die Dentindefekte, die nach systemischer Desensibilisierung mit Capsaicin entstanden sind, von einer fehlenden Interaktion zwischen Odontoblast und sensorischen Nervenfasern oder von einer Reduktion der Mikrozirkulation, abhängig sind.

Um eine Abhängigkeit bzw. Unabhängigkeit der isolierten Reduktion der Mikrozirkulation ohne Verlust des Schmerzfasersystems auf die Dentinentwicklung nachweisen zu können, wird eine unveröffentlichte Studie derselben Arbeitsgruppe angeschlossen. Hierbei wird als Studienmodell die NOS-3 „knockout“ Maus ausgewählt, wo das Gen der NOS-3, die Isoform der Stickstoffoxidsynthase ausgeschaltet wurde.

Die NOS-3 ist eine Isoform der Stickstoffoxidsynthase, die im Endothel etabliert bzw. produziert wird und für eine Vasodilatation von Arterien und Arteriolen verantwortlich ist, da es zu einer Relaxierung der vaskulären, glatten Gefäßmuskulatur führt (Mombouli et al. 1999).

Diese Isoform ist bei der eNOS-Knockout-Maus genetisch entfernt worden, was zu einer Vasokonstriktion führt.

Die unveröffentlichten Resultate dieser zusätzlichen Studie zeigen nur geringgradige Veränderungen des Dentins der NOS-3 Knockout Maus im Vergleich zum Wildtyp, jedoch eine erhöhte Anzahl an Dentintubuli, die an ein Honigwabenmuster erinnert (Krage et al. 2001). Bei der NOS-3 Knockout Maus zeigen sich zudem teilweise unterschiedliche Durchmesser der Dentintubuli im Vergleich zum Wildtyp, jedoch deutlich weniger als bei den mit Capsaicin desensibilisierten Tieren. Zudem lassen sich keine inhomogenen, kraterartigen Bereiche mit teilweise fehlenden Dentintubuli nachweisen, wie das ebenfalls bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten auftritt.

Diese Unterschiede in der Dentinentwicklung bei der NOS-3 Knockout Maus im Vergleich zu den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten lassen den Schluss zu, dass der Verlust der sensorischen Nervenfasern in der Pulpa einen größeren Einfluss bzw. einen von der Reduktion der Mikrozirkulation unabhängigen Einfluss auf die Dentinentwicklung und die Odontoblastenfunktion hat (Krage et al. 2002).

Mit diesen Resultaten zeigte sich nun der Einfluss den die Mikrozirkulation und die pulpale, nozizeptive Innervation auf die Odontoblastenfunktion hat. Weitere Untersuchungen müssen klären, warum sie die zelluläre Funktion beeinflussen können, da keine direkte, synaptische Verbindung zwischen Odontoblast und Nervenfasern existiert (Norlin et al 1999).

4.3 Dentinentwicklung unter Berücksichtigung der zellulären Abläufe bei mit Capsaicin behandelten Tieren im Vergleich zur NOS-3 Knockout Maus

In mehreren Studien wurden biologische Produkte nachgewiesen, die in der Forschung eingesetzt werden, um Zellabläufe im Körper nachzuvollziehen (Biro et al. 1997). Die Hautgruppe bilden die Vanilloide, 4-hydroxy-3-methoxybenzyl, zu denen u.a. auch Capsaicin gehört, aber auch Resiniferatoxin (Hail 2003).

In Anbindung an ihre wichtige Rolle in der Pharmakologie, sind Vanilloide Neurotoxine, die eine Apoptose und Nekrose in sensorischen Nervenfasern hervorrufen können, nachdem sie injiziert wurden (Sugimoto et al. 1998; Sugimoto et al. 1999; Huiru et al. 2002). Apoptose, der programmierte Zelltod, wurde erstmalig von Kerr, Wyllie und Currie 1960 untersucht, wobei zwischen Apoptose und Nekrose differenziert wurde (Kerr et al. 1972). Bei der Apoptose kommt es zur Polarisierung des Chromatins. Dies führt zur Veränderung bzw. Auflösung der Membranen, was dann zum Untergang der Zelle führt und manchmal sogenannte apoptotische Zellkörper hinterlässt, die von Makrophagen entsorgt werden (Boehringer Mannheim 1998).

Es ist ein linearer Prozess, bestehend aus verschiedenen Phasen. In der Anfangsphase kommt es zum oxidativen Stress, zur DNA Schädigung und Ionenfluktuation. Dann folgt eine Aktivierung katabolischer Enzyme, Proteasen und Nukleasen, die letztendlich zur Apoptose führen (Kroemer et al. 1995). In weiteren Studien konnten jedoch weitere die Apoptose stimulierende Faktoren nachgewiesen werden, die die Permeabilität der Mitochondrienmembran verändern (Green and Kroemer 1998; Costantini et al. 2000). Dies ist von der Aktivität pro-apoptotischer Bcl-2 zugeordneter Moleküle und der Induktion des MPT „mitochondrial permeability transition“, was ein Prozess ist, der zur Öffnung der nichtspezifischen Proteinporen führt, abhängig. Es führt dann zur veränderten Permeabilität auch der inneren Membran des Mitochondriums (Kroemer and Reed 2000).

Dies führt zur Zerstörung der mitochondrialen Membranen und zur Freisetzung von Cytochrom C, AIF (Apoptose-Induktions-Faktor) und der Endonuklease G (Liu et al. 1996; Li et al. 2001).

Der Verlust von Cytochrom C im Mitochondrium und die Induktion von MTP haben einen großen Einfluss auf diese Zellen, deren Verlust bzw. Aktivierung zur bioenergetischen Katastrophe führt (Kroemer et al. 1995; Skulachev 1996; Skulachev 1999).

Die Veränderung der Permeabilität der Mitochondrienmembranen stellt einen wichtigen Regulierungspunkt für den programmierten Zelltod dar (Green and Kroemer 1998).

Von Interesse war hier, ob bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten überhaupt eine Apoptoserate nachgewiesen werden konnte, die dort zum Zelltod der afferenten Neurone führt.

In einer Studie von Hiura et al. 2002 konnte nachgewiesen werden, dass zwischen 24 und 48 h nach Capsaicindesensibilisierung die Apoptoserate am höchsten war im Vergleich zur Kontrollgruppe, während nach 72 h die Apoptoserate nach Capsaicindesensibilisierung keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufwies (Hiura et al. 2002).

Sugimoto et al. (1998, 1999) stellte die Apoptoserate des trigeminalen Ganglions bei Ratten nach neonataler Capsaicindesensibilisierung dar, wobei die TUNEL-Methode angewendet wurde. Die Apoptoserate lag bei insgesamt 19,8 % und zeigte sich zwischen 12 bis 36 h, mit einem Gipfel von 10,4 % nach 24 h (Sugimoto et al. 1998).

Kai-Kai et al. 1995 untersucht ebenfalls die Apoptoserate im trigeminalen Ganglion und in den Ganglien des lumbalen DRG („dorsal root ganglion“) bei Ratten, die neonatal mit Capsaicin desensibilisiert wurden, wobei sich ebenfalls eine erhöhte Apoptoserate im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte.

Schon Sugimoto zeigte in einer 1999 veröffentlichten Studie verschiedene Details der Apoptose auf, die mit Veränderungen in weiten intranuklearen Teilen einhergeht, dann auf das Cytoplasma übergeht und in der Kondensation von Cytoplasma und später der Fragmentation endet, was zu den apoptotischen Zellkörpern führt.

Die Untersuchungen bezüglich der Apoptose nach Capsaicindesensibilisierung bezog sich auf den programmierten Zelltod von Ganglienzellen, wobei sich die Frage stellte, was passiert im pulpalen Gewebe, bzw. wie lassen sich die Veränderungen in der Odontoblastenfunktion erklären.

Es konnte mittels der TdT-abhängigen X-dUTP-nick-end-labeling (TUNEL)-Reaktion eine erhöhte TUNEL-positive Zellreaktion in den pulpalen Fibroblasten und in der Odontoblasten-Zellschicht bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Krage 2002b). In einer weiteren Untersuchung zeigte sich jedoch, dass keine finalen Stadien der Apoptose bei den Odontoblasten der mit Capsaicin desensibilisierten Ratten aufzufinden waren, was den Schluss nahe legt, dass die Odontoblasten keiner normalen Zellproliferation und Zellzirkulation unterliegen, wie die Fibroblasten (Krage 2002b). Im Vergleich zeigte sich bei der eNOS-Knockout-Maus zum Wildtyp eine erhöhte TUNEL-positive Zellreaktionsrate, jedoch konnte im Vergleich zum Wildtyp keine Erhöhung in der TUNEL-Zellreaktionsrate in der Odontoblastenzellschicht nachgewiesen werden, sondern nur in den pulpalen Fibroblasten (Krage 2002b). Zur Kontrolle wurden Untersuchungen der Gewebe mit dem Transmissionselektronenmikroskop herangezogen, die Anzeichen von Apoptose auf zellulärer Ebene in den TUNEL-positiven Fibroblasten beider Gewebe nachweisen konnte. In den TUNEL-positiven Odontoblasten der CapsaicinGruppe konnte ein DNA Einzelstrangbruch nachgewiesen werden, der jedoch nicht zu finalen Apoptosestadien führte (Krage 2002b). Dies lässt nun den Schluss zu, dass ein spezielles Signalsystem zwischen den Neuronen und den Odontoblasten besteht, was dazu führt, dass es letztendlich nicht zu den finalen Apoptosestadien und damit zum Zelluntergang kommt, sondern dass vorher den weiteren apoptotischen Verlauf abbricht. Aufgrund dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass der Verlust des Schmerzfasersystems bei den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten ein zusätzliches Modell darstellt, was zwar die TUNEL-positive Zellreaktionsrate in der Odontoblastenzellschicht aufweist, es jedoch nicht zu den finalen Apoptosestadien und damit zum Untergang kommt. Dies zeigt, dass das nozizeptive System und die Mikrozirkulation in der Pulpa wichtige physiologische Systeme sind, die einen erheblichen Bestandteil in der zellulären Interaktion mit der pulpalen Umgebung darstellen.

4.4 Weiterführende Aspekte

Nach neonataler Desensibilisierung mit Capsaicin lässt sich zusammenfassend eine qualitative und quantitative Veränderung der Odontoblasten darstellen.

Dadurch wird gezeigt, dass die nozizeptive Funktion in der Pulpa einen Einfluss auf den Odontoblasten hat.

In weiteren Studien muss die Physiologie zwischen den in der Pulpa freigesetzten Neuropeptiden und deren Einwirkung auf die Odontoblastenfunktion geklärt werden.

Es stellt sich weiterführend die Frage, ob es weitere Einflüsse gibt, die auf die Odontoblastenfunktion einwirken.

Diese Fragen müssen beantwortet werden, um letztendlich die Physiologie des Odontoblasten und seine Funktion zu verstehen und weiter aufzuschlüsseln.

Um diese Fragen zu beantworten, muss ein Studienmodell entwickelt werden, wo jedes individuelle, physiologische System einzeln untersucht werden kann, ihren Einfluss einzeln auf die Odontoblastenfunktion nachzuweisen.

5. Literaturliste

Acs G., Lee J., Marquez V.E., Wang S., Milne G.W., Du L., Lewin N.E., Blumberg P.M.

Resiniferatoxin-amide and analogues as ligands for protein kinase C and vanilloid receptors and determination of their biological activities as vanilloids
J Neurochem. 1995; 65(1):301-18

Beck P.W.; Handwerker H.O.

Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibres
Pflügers Archiv 1974; 347: 209-222

Berggreen E., Fristad I., Heyeraas K.J.

Nerve fibers immunoreactive to calcitonin gene-related peptide, substance P, neuropeptide Y, and dopamin β -hydroxylase in innervated and denervated oral tissue in ferrets

Acta Odontologica Scandinavica 1998, 56(4):220-228

Berkowitz B.K., Boyde A., Frank R.M., Höhlig H.J., Nalbundian J., Tonge C.H.

Handbook of Microscopic Anatomy Vol 6

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1988, S. 249-299

Berstein J.E.

Capsaicin in postherpetic neuralgia

Med Times 1989; 117:113-116

Berstein J.E.

Capsaicin and Substance P

Clin Dermatol. 1991; 94:497-503

Bernstein J.E., Swift R.M., Soltani K., Lorincz A.L.

Inhibition of axon reflex vasodilatation by topical applied capsaicin

J Invest Dermatol. 1981; 76:394-395

Biro T., Acs G., Molarres S., Blumbag P.M.

Recent advances in understanding of vanilloid receptors: A therapeutic target of Pain and inflammation in skin

J Invest Dermatol Symp Proc. 1997; 2:56-60

Boehringer Mannheim

Apoptosis and cell proliferation 2nd Edition

Germany, Boehringer Mannheim GmbH, Biochemica 1998 :2-31

Bogenhielm A., Haegerstrand A., Theodorsson E., Fried K.

Effects of neuropeptides on growth of cultivated rat molar pulp fibroblasts

Regul Pept. 1995; 60:91-98

Buck S.H., Burks T.F.

The neuropharmacology of capsaicin: Review of some recent observation
Pharmacological reviews 1986, Vol 38, No 3

Byers M.R,

Dental sensory receptors

Int Rev Neurobiol. 1984; 25:39-94

Cappugi P., Tsampau D., Lotti T.

Substance P provokes cutaneous erythema and edema through a histamine-independent pathway

Int J Dermatol. 1992; 31:206-209

Carpenter S.E., Lynn B.

Vascular and sensory responses of human skin to mild injury after topical treatment with capsaicin

Br J Pharmacol. 1981; 73(3):755-8

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

Chard P.S., Bleakman D., Savidge J.R., Miller R.J.

Capsaicin-induced neurotoxicity in cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of calcium-activated proteases

Neuroscience 1995; 65:1099-1108

Chu C.J., Huang S.M., De Petrocellis L., Bisogno T., Ewing S.A., Miller J.D., Zipkin R.E., Daddario N., Appendino G., Di Marzo V., Walker J.M.

Noleoyldopamine, a novel endogenous capsaicin-like lipid that produces hyperalgesia

J Biol Chem. 2003; 278:13633-9

Chuang H.H., Prescott E.D., Kong H., Shields S., Jordt S.E., Basbaum A., Chao M.V., Julius D.

Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P₂-mediated inhibition

Nature 2001; 411(6840):957-62

Constantini P., Jocotot E., Decaudin D. Kroemer G.

Mitochondrion as a novel target of anticancer chemotherapy

J Natl Cancer Inst. 2000; 92:1042-1053

Cordell G.A., Araujo O.E.

Capsaicin: identification, nomenclature and pharmacotherapy

Ann Pharmacother 1993; 27:330-336

Craft R.M., Porreca F.

Treatment parameters of desensitization to capsaicin

Life Sci. 1992; 51:1767-1775

Di Marzo V., Bisogno T., De Petrocellis L.
Anandamide: some like it hot
Trends Pharmacol Sci. 2001; 227:346-9

Dirnagl U., Meisel A.
Zerebrale Ischämie
In: Handbuch der molekularen Medizin Band 5, Ganten A. (Hrsg.), Springer Verlag
Berlin 1999, 510-533

Dray A.
Neuropharmacological mechanisms of capsaicin and related substances
Biochem Pharmacol. 1992; 44:611-615

Dray A., Forbes C.A., Burgess G.M.
Ruthenium red blocks the capsaicin-induced increase in intracellular calcium and
activation of membrane currents in sensory neurones as well as the activation of
peripheral nociceptors in vitro
Neurosci Lett. 1990; 110(1-2):52-9

Drummond J.C., Shapiro H.M.,
Cerebral Physiology
In: R.J. Miller (Ed), Anesthesia, Churchill Livingstone, New York, 1994, 689-729

Dubner R.
Topical capsaicin for neuropathic pain-editorial
Pain 1991; 47:247-248

Eberle L., Glück U.
Klinische Erfahrung mit lokaler Capsaicinbehandlung bei chronischer Rinopathie
HNO 1994; 42:665-669

Ebertz M.J., Hirshman C.A., Kettelkamp N.S., Uno H., Hanifin J.M.
Substance P-induced histamine release in human cutaneous mast cell
J Invest Dermatol. 1987; 88:682-685

Eifinger F.F.
Die Mikromorphologie der menschlichen Zahnpulpa
Hanser, München 1970

Engin C.
Delayed effect of denervation on wound contraction in rat skin
Plast Reconstr Surg. 1998; 98(6):1063-1067

Epstein J.B.; Marcoe J.H.
Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal
neuralgia
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994; 77:135-140

Fitzgerald M, Woolf C.J.

The time course and specificity of the changes in the behavioural and dorsal horn cell responses to noxious stimuli following peripheral nerve capsaicin treatment in the rat
Neuroscience 1982; 7(9):2051-6

Fitzgerald M., Woolf C.J.

Axon transport and sensory C-fibre function

In: Chahl L.A., Szolcsanyi J., Lambeck F. (eds) Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation

Akademiai Kiado, Budapest 1984, pp 119-137

Fox A.J.

Mechanisms and modulation of capsaicin activity on airway afferent nerves

Pulm Pharmacol. 1995; 8(4-5):207-15

Fristad I., Vandevaska-Radunovic V., Hals Kvinnsland I.

Neurokinin-1 receptor expression in the mature dental pulp of rats

Archives of Oral Biology 1999; 44:191-195

Fruhstorfer H.

Nozizeption und postoperativer Schmerz

In: Lehmann KA, editor. Der postoperative Schmerz

Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1990:21-30

Fox A.J.

Mechanisms and modulation of capsaicin activity on airway afferent nerves

Pulm Pharmacol. 1995; 8:207-215

Gamse R. Holzer P., Lembeck F.

Decrease of substance P in primary afferent neurones and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin

British Journal of Pharmacology 1980, 68:207-13

Gasparovic I., Hadzovic S., Hukovic S., Stern P.

Contribution to the theory that substance P has a transmitter role in sensitive pathway

Med. Exp. Int. J. Exp. Med. 1964; 10:303-6

Gödecke A., Decking K.M., Ding Z., Hirchenhain J., Bidmon H.J., Gödecke S. Schrader J.

Coronary hemodynamics in endothelial NO synthase knockout mice

Circ. Res. 1998; 82:186-194

Goto T., Kido M.A., Yamaza T., Tanaka T.

Substance P and substance P receptors in bone and gingival tissue

Med Electron Microsc. 2001; 34:77-85

Green D., Kroemer G.

The central executioners of apoptosis: Caspases or Mitochondria
Trends Cell Biol. 1998; 8:267-271

Griffiths C.D., Eldershaw T.P.D., Geraghty D.P., Hall J.L., Colquhoun E.Q.
Capsaicin-induced biphasic oxygen uptake in rat muscle: antagonism by capsazepine and ruthenium red provides further evidence for peripheral vanilloid receptor subtypes(VN₁/VN₂)
Life Sci. 1996; 58:105-117

Hägermark Ö., Hökfelt T., Pernow B.
Flare and itch induced by Substance P in human skin
J Invest Dermatol. 1978; 71:233-235

Hail N.
Mechanisms of vanilloid-induced apoptosis
Apoptosis 2003; 8:251-262

Harris R., Griffin C.J.
Fine structure of nerve endings in the human dental pulp
Archs Oral Biol. 13, 773 (1968)

Hellwig E., Klimek J., Attin T.
Einführung in die Zahnerhaltung 2. Auflage
Urban & Fischer, München-Jena, 1999, Seite 8

Heyeraas K.J., Kvinnsland I. Byers M.R., Jacobsen E.B.
Nerve fibres immunoreactive to protein gene product 9.5, calcitonin gene-related peptide, substance P and neuropeptide Y in the dental pulp, periodontal ligament and gingiva in cats
Acta Odontologica Scandinavica 1993; 51:207-221

Hiura A., Nakae Y., Nakagawa H.
Cell death of primary afferent nerve cells in neonatal mice treated with capsaicin
Anat Sci Int. 2002 ; 77 :47-50

Hoffman M.M., Schour I.
Quantitative studies in the development of the rat molar, I. The growth pattern of the primary and secondary dentin (from birth to 500 days of age)
Anat Rec. 1940; 78:233

Holzer P.
Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides
Neuroscience 1988; 3: 739-768

Holzer P.
Capsaicin: cellular targets mechanism of action and selectivity for thin sensory neurons
Pharmacol Rev. 1991; 43:143-201

Holzer P., Maggi C.A.
Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons
Neuroscience 1998; 86(2): 389-398

Huang S.M., Bisogno T., Trevisani M., Al-Hayani A., De Petrocellis L., Fezza F., Tognetto M., Petros T.J., Krey J.F., Chu C.J., Miller J.D., Davies S.N., Gepetti P., Walker J.M., Di Marzo V.
An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors
Proc Natl Acad Sci. USA 2002; 99:8400-5h

Jancso N., Jancso-Gabor A., Szolcsanyi J.
Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin
Br J Pharmacol. 1967; 31:138-151

Jancso N.
Desensitization with capsaicin and related acylamides as a tool for studying the function of pain receptors
Proceedings of the third Int. Pharmacological Meeting, Pharmacology of Pain (Editor, R.K.S. Lim, 9:33-55, Pergamon Press, Oxford, England 1968)

Jancso G., Kiraly E., Jancso-Gabor A.
Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurons
Nature (London) 1977;270:741-742

Jansco G. Kiraly E., Jansco-Gabor A.
Direct evidence for an axonal site of action of capsaicin
Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1980; 313(1):91-4

Kai-Kai M.A., Che Y.M.
Distribution of arginine-vasopressin in the trigeminal, dorsal root ganglia and spinal cord of the rat; depletion by capsaicin
Comp Biochem Physiol A Physiol. 1995; 110(1):71-8

Kang J.Y., Teng C.H., Chen F.C.
Effect of capsaicin and cimetidine on the healing of acetic acid induced gastric ulceration in the rat
Gut 1996; 38(6):832-6

Kellett J.
Acute soft tissue injuries-a review of the literature
Med Sci Sports Exerc. 1986; 18(5):489-599

Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R.
Apoptosis: a basic phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics
Br J Cancer 1972; 26:239-257

- Ketterl W.
Endodontie in: Praxis der Zahnheilkunde Band 3
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1987, 2. Auflage, S. 3-18
- Kirschbaum P.
Capsaicinoide in frischem und verarbeitetem Gewürzpaprika
Aus:<http://elpup.bib.uni-wuppertal.de/edocs/dokumente/fb09/diss2002/kirschbaum;internal&action=buildframes.action>, 2003-10-04
- Kjartansson J., Dalsgaard C.J.
Calcitonin gene-related peptide increases survival of a musculocutaneous critical flap in the rat
Eur J Pharmacol. 1987; 142(3): 355-358
- Klopman G., Li J.Y.
Quantitative structure-agonist activity relationship of capsaicin analogues
J Comput Aided Mol Des. 1995; 9:283-294
- Krage T., Stiefel A., Raab W.H.-M. (1999)
Changes in dentinal and predentinal development after desensitization with Capsaicin
J Dental Res. 78 (IADR Abstracts): # 277
- Krage T., Zanger K., Raab W. H.-M. (2001)
SEM study of dentinal development in the NOS-3 knockout mouse
J Dent. Res. 80 (IADR Abstracts) : # 1424
- Krage T., Lambrichts I., Zanger K., Raab W. H.-M. (2002a)
Capsaicin-treated animals vs. NO-knockout mouse: a SEM and TEM comparison
Proceedings to the International conference on dentin/pulp complex 2001
Quintessence Publishing Editor: Ishikawa et al., Tokyo: 187-189
- Krage T., Lambrichts I., Vandenabeele F., Goedecke A., Raab W.H.-M. (2002b)
Apoptosis in pulpal tissue of the NOS-3 Knockout mouse
J Dent Res. CED/PAN Meeting, Cardiff, Wales:#448
- Kroemer G., Petit P., Zamgami N., Vayssiere J.-L.
The biochemistry of programmed cell death
FASEB J. 1995; 9:1277-1287
- Kroemer G., Reed J.C.
Mitochondrial control of cell death
Nat Med. 2000; 6:513-519
- Kumazawa T., Mizumura K.
Effects of synthetic substance P on unit-discharges of testicular nociceptors of dogs
Brain Research 1979; 170: 553-557

- Kuttler Y.
Classification of dentin into primary, secondary and tertiary
Oral Surg. 1959; 12:996
- Leeman S.E., Gamse R.
Substance P in sensory neurons
Trends Pharmacol Sci. 2:119-121, 1981
- Lembeck F.
Columbus, capsaicum and capsaicin : past, present and future
Acta Physiol Hung. 1987; 69:265-273
- Lembeck F., Donnerer J.
Postocclusive cutaneous vasodilatation mediated by Substance P
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1981; 316:165-171
- Lembeck F., Donnerer J.
Time course of capsaicin-induced functional impairments in comparison with changes in neuronal Substance P content
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1981; 316:240-243
- Lembeck F., Donnerer J.
Reflex fall in blood pressure mediated by capsaicin-sensitive afferent fibres of the rat splanchnic nerve
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1983; 322:286-289
- Lembeck F., Gamse R., Holzer P., Melnar A.
Substance P and chemosensitive neurones
Neuropeptides and Neural Transmissions 1980; 51-72
- Lembeck F., Holzer P.
Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilatation and neurogenic plasma extravasation
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1979; 310:176-183
- Leonhardt H.
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen
Thieme Verlag Stuttgart, 1985, 7. Auflage, S.376h
- Liebman M.
Basiswissen Neuroanatomie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993
- Liu X., Kim C.N., Yang J., Jemmerson R., Wang X.
Induction of apoptotic program in cell-free extracts: Requirement for dATP and Cytochrom c
Cell 1996; 86:147-157

Liu L.Y., Lou X., Wang X.

Endonuclease G is an apoptotic Dnase when released from mitochondria
Nature 2001; 412:95-99

Lotti T., Teofoli P., Tsampau D.

Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream
J Am Acad Dermatol. 1994; 30:232-235

Lynn B.

Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential
Pain 1991; 41:61-69

Maga J.A.

Capsicum

CRC Crit Rev Food Scie Nutr. 1975; 7: 177-199

Maggi, C.A.

Capsaicin and primary afferent neurons: from basic science to human therapy?
Journal of autonomic nervous system 1991; 33:1-14

Marsh S.J., Stansfeld C.E., Brown D.A., Davey R., McCarthy D.

The mechanism of action capsaicin on sensory C-type neurons and their axons in vitro

Neuroscience 1987; 23:275-289

Matthews B.

Responses of intradental nerves to electrical and thermal stimulation of teeth in dogs
Journal of Physiology 1977; 264:641-64

McGee H.

On Food and Cooking

Charles Scribener's Sons, New York, 1984, 136, 212

Meßlinger K.

Was ist ein Nozizeptor?

Der Anaesthesist 1997; 46: 142-153

Miyoshi S., Nishijima S., Imanishi I.

Electron microscopy of myelinated and unmyelinated nerve fibres in human dental pulp

Arch Oral Biol. 1966; 11(8):845-6

Mjör I.A.

Dentin and pulp

In: Mjör I.A. (ed). Reaction Patterns in Human Teeth

Boca Raton: CRC Press, 1983:63

- Mombouli J., Vanhoutte P.
Endothelial dysfunction: From physiology to therapy
J Mol Cell Cardiol. 1999; 31:61-74
- Morrow W.
Chilepfefferenzyklopädie 1999
- Munn S.E., Burrows N.P., Abadia-Molina F., Springall D.R., Polak J.M.,
Russel Jones R.
The effect of topical capsaicin on substance P immunoreactivity: a clinical trial and
immuno-histochemical analysis
Acta Derm Venerol Stockh. 1997; 77:158-159
- Närhi M.V.O., Jyväsjärvi E., Hirvonen T., Huopaniemi T.
Activation of heat-sensitive nerve fibres in the dental pulp of the cat
Pain 1982; 14:317-26
- Naj A.
Peppers. A story of hot pursuits
Alfred A Knopf. New York. 1992
- Nelson E.K.
The constitution of capsaicin-the pungent principle of capsicum
J Am Chem Soc. 1919; 41: 1115-17
- Nicoll R.A., Schenker C., Leemann S.E.
Substance P as a transmitter candidate
Ann Rev Neuroscience 1980; 3: 227-268
- Nilsson J., von Euler A.M., Dalsgaard C.J.
Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K
Nature 1985; 315(6014):61-3
- Norlin T., Hilliges M., Brodin L.
Immunohistological demonstration of exocytosis regulating proteins within rat molar
dentinal tubules
Arch Oral Biol. 1999; 44(3):223-231
- Olgart L., Hokfelt T., Nilsson G., Pernow B.
Localization of substance P-like immunoreactivity in nerves in the tooth pulp
Pain 1977; 4(2):153-9
- Paul C., Chosidow O., Frances C.
La capsaicine en dermatologie
Ann Dermatol Venerol. 1993 ; 120 :563-570
- Paxinos G.
The Rat Nervous System
Second E York, Academic Press, 1995

Philip G., Baroody F.M., Proud D., Naclerio R.M., Togias A.G.
The human nasal response to capsaicin
J All Clin Immunol. 1994; 94:1035-1045

Pilz W., Plathner C.H., Taatz H.
Grundlagen der Kariologie und Endodontie
Hanser, München-Wien 1980

Porszasz J., Jancso N.
Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicine
Acta Physiol Sci Hung. 1959; 16:299-306

Porszasz R., Perkolab A., Ferencz A., Pataki T., Szilvassy Z., Szolcsanyi J.
Capsaicin-induced nonneural vasoconstriction in canine mesenteric arteries
European Journal of pharmacology 2002; 441:173-175

Raab W.H.-M., Magerl W., Muller H.
Changes in dental blood flow following electrical tooth pulp stimulation-influences of capsaicin and guanethidine
Agents Actions 1988; 25(3-4):237-9

Raab W.H.-M.
Temperature related changes in pulpal microcirculation
Proc Finn Dent Soc. 1992; 88(1): 469-479

Raab W.H.-M., Stiefel A., Müller-Raab K.
Changes in the formation of dental hard tissues after desensitization with capsaicin
Proceedings to the International Conference on Dentin/pulp Complex 1995
Quintessence Publishing, Editor: Shimono et al., Tokyo 1996: 90-92

Reimann S., Luger T., Metze D.
Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz
Hautarzt 2000; 51:164-172

Reynier-Rebuffel A.M., Mathiau P., Callebert J., Dimitriadou V., Farjaudon N.
Substance P, calcitonin gene-related peptide, and capsaicin release serotonin from cerebrovascular mast cells
Am J Physiol. 1994; 267:R1421-1429

Romagnoli P., Mancini G., Galeotti F., Franchi E., Piereoni P.
The crown odontoblasts of rat molars from primary dentinogenesis to complete eruption
Journal of dental research 1990; 69:1857-1862

- Ruch J.V.
Tooth crown morphogenesis and cytodifferentiations: candid questions and critical comments
Connect Tissue Res. 1995; 32(1-4):1-8
- Rumsfield J.A., West D.P.
Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders
DICP 1991; 25:381-387
- Russel L.C.; Burchiel K.J.
Neurophysiological effects of capsaicin
Brain Res Rev. 1984; 8:165-176
- Sann H., Pierau F.K.
Efferent functions of C-fiber nociceptors
Zeitschrift für Rheumatologie 1998; 57(2):8-13
- Saria A.
Neuropeptide
Hautarzt 1992; 43:745-750
- Sato K.
Relation between acid dissolution and histological alteration of heated tooth enamel
Caries Res. 1983; 17:490-495
- Sawynok J.
Topical and peripherally acting analgesics
Pharmacol Rev. 2003; 55:1-20
- Scadding J.W.
The permanent anatomical effects of neonatal capsaicin on somatosensory nerves
J Anat. 1980; 131(Pt 3):471-82
- Schäfer E.
Struktur der Pulpa und ihre Erkrankungsformen
In: Endodontie Seite 5-7
Hrsg Heidemann D.
4. Auflage Urban und Fischer, München-Jena 2001
- Schaible H.-G., Schmidt R.F.
Nozizeption und Schmerz Seite 242
In: Physiologie des Menschen
Hrsg: Schmidt R.F., Thews G.
27. Auflage, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1997
- Schroeder H.E.
Pathobiologie oraler Strukturen
Thieme, Stuttgart-New York 1987

- Schumacher G.H.
Anatomie für Stomatologen, Lehrbuch und Atlas 1.Teil
Barth Verlag Leipzig 1984
- Scoville W.L.
Scoville Scale
The Journal of the American Pharmacists Association 1912; 1:453-4
- Seltzer S., Bender I.B.
The dental pulp
3rd ed., Lippincott, Philadelphia 1984
- Sherrington C.S.
The integrative action of the nervous system
Yale Univ. Press, New Heaven 1906
- Shuster S.
Capsaicin and the cause of causalgia
Lancet 1995; 345:160-161
- Silverman J.D., Kruger L.
An interpretation of dental innervation based upon the pattern of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive thin sensory neurons
Somatosensory Research 1987, 5:157-75
- Simone D.A., Nolano M., Johnson T., Wendelschafer-Crabb G., Kennedy W.R.
Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibres: correlation with sensory function
J Neurosci. 1998; 18:8947-59
- Skulachev V.P.
Why are mitochondria involved in apoptosis?
FEBS Lett. 1996; 397:7-10
- Skulachev V.P.
Mitochondrial physiology and pathology: Concepts of programmed cell death of Organelles, cells and organisms
Mol Aspects Med. 1999; 20:139-184
- Smart D., Gunthorpe M.J., Jerman J.C., Nasir S., Gray J., Muir A.I., Chambers J.K., Randall A.D., Davis J.B.
The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1)
Br J Pharmacol. 2000; 129:227-30
- Spath E., Darling S.F.
Synthesis of Capsaicin
Ber Chem Ges. 1930, 63B:737-740

Smith A.J., Cassidy N., Perry H., Begue-Kirn C., Ruch J.V., Lesot H.
Reactionary dentinogenesis
Int J Dev Biol. 1995; 39: 273

Sturdevant C.M., Roberson T.M., Heymann H.O., Sturdevant J.R.
The Art and Science of operative dentistry
Mosby Verlag St. Louis, Baltimore, Berlin, 3.Auflage, 1995, S.20

Sugimoto T., Xiao C., Ichikawa H.
Neonatal primary neuronal death included by capsaicin and axotomy involves an
Apoptotic mechanism
Brain research 1998; 807:147-154

Sugimoto T., Takeyama A., Xiao C., Takano-Yamamoto T., Ichikawa H.
Electron microscopic determination of nick end-labeled DNA fragments during
capsaicin-induced apoptosis of trigeminal primary neurons in neonatal rats
Brain research 1999; 818:147-152

Surh Y.J.
More than spice: capsaicin in hot chili peppers makes tumor cells commit suicide
J Natl Cancer Inst. 2002; 94(17): 1263-1265

Szallasi A., Blumberg P.M.
Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms
Pharmacol. Rev. 1999; 51(2):159-212

Szolcsanyi J.
Pungent agents producing pyrexia
Handbook of experimental pharmacology, pyretics and antipyretics, ed. By A.S.
Milton, Springer Verlag Berlin 1982; 60:437-478

Szolcsanyi J., Jancso-Gabor A., Joo F.
Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect
of capsaicin
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1975; 287(2):157-69

Szolcsanyi J., Szallasi A., Szallasi Z., Joo F., Blumberg P.M.
Resiniferatoxin: an ultrapotent selective modulator of capsaicin-sensitive primary
afferent neurons
J Pharmacol Exp Ther. 1990; 255(2):923-8

Taylor D.C., Pierau F.K., Szolcsanyi J.
Capsaicin-induced inhibition of axoplasmic transport is prevented by nerve growth
factor
Cell Tissue Res. 1985; 240(3):569-73

Ten Cate
Oral Histology: Development, structure and function
Mosby, St. Louis, 1.Auflage, 1980, S.449

Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg A.B., Rosen T.A., Gilbert H., Skinner K., Raumann B.E., Basbaum A.I., Julius D.
The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli
Neuron 1998; 21:531-543

Toth-Kasa I., Jancso G., Obal F., Husz S., Simon N.
Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria
J Invest Dermatol. 1983; 80:34-36

Tresh L.T.
Isolation of capsaicin
Pharm J. 1846; 6: 941

Turnbull A.
Tincture of capsaicin as a remedy of chilblains and toothache
Dublin Free Press 1850; 1: 95-96

Uddman R., Kato J., Lindgren P., Sundler F., Edvinsson L.
Expression of calcitonin gene-related peptide-1 receptor mRNA in human tooth pulp and trigeminal ganglion
Archives of Oral Biology 1999; 44:1-6

Vandevska-Radunovic V., Fristad I., Wimalawansa S.J., Hals Kvinnsland I.
CGRP1 and NK1 receptors in postnatal, developing rat dental tissue
European Journal of Oral Science Vol 111 Issue 6 Page 497 – Dec. 2003

Vandevska-Radunovic V., Hals Kvinnsland I., Kvinnsland S.
Effect of inferior alveolar nerve axotomy on periodontal and pulpal blood flow subsequent to experimental tooth movement in rats
Acta Odontologica Scandinavia 1998; 56:57-64

Vigna S.R., Bowden J.J., McDonald D.M., Fisher J., Okamoto A., McVey D.C., Payan D.G., Bunnett N.W.
Characterization of antibodies to the rat substance P (NK-1) receptor and to a chimeric substance P receptor expressed in mammalian cells
Journal of Neuroscience 1994; 14:834-845

Virus R.M., Gebhart G.F.
Pharmacologic actions of capsaicin: apparent involvement of substance P and serotonin
Life Sci. 1979; 25:1273-1285

Wallengren J., Möller H.
The effect of capsaicin on some experimental inflammations in human skin
Acta Derm Venerol. 1986; 66:375-380

Wallengren J., Hakanson R.
Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E₂ in the human skin
Br J Dermatol. 1992; 126:111-117

Walpole C.S., Bevan S., Bovermann G., Boelsterli J.J., Breckenridge R., Davies J.W., Hughes G.A., James I., Oberer L., Winter J. et al.
The discovery of capsazepine, the first competitive antagonist of the sensory neuron excitants capsaicin and resiniferatoxin
J Med Chem. 1994; 37(13):1942-54

Watson C.P., Evans R.J., Watt V.R.
Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin
Pain 1988; 33(3):333-40

Watson C.P., Tyler K., Bickers D.R., Millikan L.E., Smith S., Coleman E.A.
Randomized, vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia
Clin Ther. 1993; 15:511-520

Welch J.M., Simon S.A., Reinhart P.H.
The activation mechanism of rat vanilloid receptor 1 by capsaicin involves the pore domain and differs from the activation by either acid or heat
Proc Natl Acad Sci. USA 2000; 97:13889-13894

Wimalawansa S.J.,
Isolation, purification and biological characterization of calcitonin gene-related peptide receptors
Ann N Y Acad Sci. 1992; 657:70-87

Wolf G., Anderhuber W., Hauser-Kronenberger C., Saria A.
Die Behandlung der unspezifischen hyperreflektorischen Rhinopathie (vasomotorische Rhinitis) mit Capsaicin
Laryngo Rhino Otol. 1995; 74:289-293

Wood J.N., Winter J., James I.F., Rang H.P., Yeats J., Bevan S.
Capsaicin-induced ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture
J Neurosci 1988; 8(9):3208-20

Xue Q., Yu Y., Trilk S.L., Jong B.E., Schumacher M.A.
The genomic organization of the gene encoding the vanilloid receptor: evidence for multiple splice variants
Genomics 2001; 76:14-20

Yeats J.C., Docherty R.J., Bevan S.
Calcium-dependant and independent desensitization of capsaicin-evoked responses in voltage-clamped adult rat dorsal root ganglion (DRG) neurones in culture
J Physiol. 1992; 446:390P

6. Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1 Historischer Druck eines ABC-Pflasters von 1928
Aus:http://www.hansaplast.de/med_abc/geschichte_abc.asp
- Abbildung 2 Strukturformel des Capsaicin
- Abbildung 3 Übersicht der chemischen Eigenschaften des Capsaicin
Aus:<http://de.wikipedia.org/wiki/Capsaicin>
- Abbildung 4 Kunststoffblock mit aufgebrachtem IV. Quadranten einer Ratte nach dem Aufschleifen der Pulpahöhle
- Abbildung 5 Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Dentindefekte der Capsaicintiere im Vergleich zum uniformen Dentin der Kontrolle bei 1100facher Vergrößerung
- Abbildung 6 Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Dentindefekte im Vergleich zur Kontrolle bei 4000facher Vergrößerung
- Abbildung 7 Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Dentindefekte im Vergleich zur Kontrolle bei 5400x Vergrößerung
- Abbildung 8 Graphische Darstellung der Anzahl der Dentintubuli zwischen den mit Capsaicin desensibilisierten Ratten und der Kontrollgruppe
- Abbildung 9 Graphische Darstellung der irregulär geformten Dentintubuli der mit Capsaicin desensibilisierten Ratten im Vergleich zur Kontrollgruppe

7. Zusammenfassung

Untersuchung der Odontoblastenfunktion nach systemischer neonataler Capsaicinapplikation

Julia Papenhoff

Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde

In vorherigen Studien wurden Dentindefekte bei 120 Tage alten mit Capsaicin desensibilisierten Ratten gefunden, wobei diskutiert wurde, ob diese Defekte auf eine Reduktion der Mikrozirkulation oder auf eine fehlende Interaktion zwischen Odontoblast und nozizeptive Innervation zurückzuführen ist.

Zur Untersuchung werden Tierstudienmodelle herangezogen, bei denen selektiv spezifische physiologische Faktoren ausgeschaltet werden, um den Zusammenhang zwischen der Auswirkung dieser Komponenten auf die Odontoblastenfunktion darzustellen. Die neonatale Behandlung mit Capsaicin erzeugt bei Ratten ein Tiermodell, das eine selektive Inaktivierung des nozizeptiven Systems zeigt.

Ziel dieser Studie ist das Ausmaß des neuronalen Einfluss auf die Dentinentwicklung bei 60 Tage alten mit Capsaicin desensibilisierten Ratten darzustellen.

Dazu erhalten 10 Wistarratten am ersten postnatalen Tag eine Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht an Capsaicin systemisch, wobei eine 30% Todesrate dieser Tiere einer Studiengruppe von fünf Tieren resultierte. Fünf weitere Tiere ohne Capsaicindesensibilisierung dienten als Kontrollgruppe. Alle Tiere erhielten nach 60 Tagen eine intravitale Perfusion über die Vena jugularis mit Zamboni Solution, nachdem sie vorher anästhesiert wurde, Dann wurden die Kiefer präpariert und mit einem Rasterelektronenmikroskop wurde die Dentinentwicklung untersucht.

Es zeigten sich beginnende, plaqueartige Defekte, die bei der Kontrollgruppe nicht gefunden werden konnten. Innerhalb dieser Bereiche zeigte sich eine inhomogene, nicht gleichmäßige Anordnung der Dentintubuli, die jedoch noch vorhanden waren.

Unsere Resultate zeigen, dass die nozizeptiven Veränderungen in der Pulpa einen Einfluss auf die Odontoblastenfunktion haben. Es gilt die Physiologie dieses Komplexes weiter aufzuschlüsseln

Zusammenfassend ist die Pulpa ein komplexes, physiologisches System, was auf Veränderungen selektiv spezifischer physiologischer Faktoren in ihrer Umgebung, hochsensibel mit Veränderung bis hin auf die zellulären Ebene reagiert.

Unterschrift des Referenten Prof. Dr. W. H.-M. Raab

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. H.-M. Raab für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Dissertation in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventiven Zahnheilkunde der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

Besonders danke ich Frau Dr. Tracy Krage für die Betreuung dieser Arbeit und für ihre ständige Hilfe und Unterstützung.

Außerdem danke ich Frau Judith Hahner und Herrn Dr. Klaus Zanger aus dem Zentrum für Anatomie für ihren unermüdlichen Einsatz und die ununterbrochene Bereitschaft zur Unterstützung.

Weiterhin danke ich Herrn Kurt Schneider für die sehr schnelle Korrektur dieser Arbeit.

Desweiteren geht mein Dank an alle Mitarbeiter der Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde der Heinrich-Heine-Universität für ihre Ratschläge und Hilfestellung.

Außerdem danke ich allen außerhalb dieses Institutes, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite standen, insbesondere meinen Freunden und meiner Familie, die mich immer unterstützt haben.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Julia Papenhoff, geb. Machon
Adresse: Düsseldorfer Str. 140
40545 Düsseldorf
Geburtsdatum/Ort: 16. Oktober 1976, Neuss

Schul Ausbildung

1983 – 1987 Katholische Grundschule Neuss-Hoisten

1987 – 1996 Nelly-Sachs Gymnasium Neuss

Juni 1996 Abitur

Berufsausbildung

Okt ´96 – Juli ´97 Vorklinisches Zahnmedizinstudium an der Universität Rostock

Juli 1997 Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Rostock

Okt ´97 – Nov ´02 Zahnmedizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

März 1999 Zahnärztliche Vorprüfung an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

November 2002 Staatsexamen (Note: „Gut“) und Approbation zur Zahnärztin

Beruf

Seit Dez 2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Poliklinik für Zahnärztliche
Prothetik der Westdeutschen Kieferklinik, Düsseldorf