

## بررسی نقش فیبرهای آوران C و پایانه‌های عصبی کولینرژیک در التهاب حاد حاصل از کاتولین در مفصل زانوی خرگوش

رکسانا کرباسچی<sup>۱</sup>، دکتر علی خوش‌باطن<sup>۲</sup> و دکتر علیرضا عسگری<sup>۲</sup>

### خلاصه

بیماری‌های التهابی نظیر آرتريت روماتوئید موجب افزایش جریان خون در مفاصل می‌شوند. کاتولین یکی از ترکیباتی است که به منظور ایجاد التهاب حاد به صورت تجربی، در مفصل تزریق می‌شود. با توجه به وجود شواهدی از نقش سیستم عصبی در پروسه التهاب هدف از این تحقیق بررسی نقش اعصاب در این مدل التهابی در خرگوش بود. از روش آبی ایوانز (evans blue) جهت ارزیابی میزان التهاب استفاده گردید. نتایج به دست آمده نشان داد که بیشترین میزان التهاب مفصلی پس از گذشت چهار ساعت از زمان تزریق کاتولین ۴٪ ایجاد می‌شود و پس از این مدت شدت التهاب کاهش می‌یابد. تزریق داخل مفصلی کاپسایسین و آنتاگونیست ماده P میزان التهاب را به ترتیب ۳۹٪ و ۱۵٪ کاهش داد. بنابراین به نظر می‌رسد فیبرهای آوران C نقش مهمی در این مدل التهابی داشته باشند و ماده P به عنوان یک میانجی احتمالی در این مدل التهابی عمل می‌نماید. به منظور بررسی نقش فیبرهای عصبی سمپاتوکولینرژیک در این مدل التهابی، سولفات آتروپین نیز به صورت موضعی مورد استفاده قرار گرفت. تزریق این ماده به حفره مفصل زانو اثر معنی‌داری بر التهاب ناشی از کاتولین نشان نداد. بنابراین به نظر می‌رسد فیبرهای عصبی سمپاتوکولینرژیک در این مدل التهابی نقشی برعهده نداشته باشند.

واژه‌های کلیدی: مفصل زانو، التهاب حاد، کاتولین، اعصاب آوران C، اعصاب کولینرژیک

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی، بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۲- دانشیار فیزیولوژی، بخش فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عم)

## مقدمه

تنظیم جریان خون مفصلی اهمیت ویژه‌ای در تثبیت و ابقای محیط داخل مفصلی دارد. پژوهشگران نشان داده‌اند که تنظیم قطر عروق در بسترهای عروقی مختلف، تحت کنترل عوامل هورمال و عصبی صورت می‌گیرد. عروق خونی مفصل زانوی خرگوش نسبت به محرک‌های عصبی و هورمال پاسخ می‌دهند (۱،۴). آرتريت روماتوئید یک سندرم کلینیکی شایع است که در آن اغلب مفاصل محیطی به طور قرینه دچار التهاب می‌شوند و این امر موجب آسیب دیدگی بافت مفصل می‌گردد. ۱/۵ درصد جمعیت جهان دچار التهاب مفاصل هستند (۱۱). تنها یکی از عوارض در بیماری فوق، ایجاد درد در مفصل است و درمان آرتريت روماتوئید فواید بسیار بیشتری از تسکین درد به همراه دارد (۱۵).

تزریق کاتولین به حفره مفصل زانوی حیوانات آزمایشگاهی موجب ایجاد التهاب حاد در همان ساعات اولیه پس از تزریق می‌شود (۱۱). دخالت سیستم عصبی در این نوع التهاب به اثبات رسیده است (۱،۱۳). تجربیات نشان می‌دهند که فیبرهای آوران C نقش مهمی در فرایند التهاب در مفصل بر عهده دارند (۱۴،۲۲). آزاد شدن میانجی‌های التهابی از پایانه‌های محیطی فیبرهای آوران اولیه ثابت شده است (۱۷). نرون‌های آوران C دارای دو عمل متفاوت می‌باشند:

۱) موج عصبی را به سمت مرکز هدایت می‌کنند.  
۲) در اثر آسیب بافتی، میانجی‌های عصبی را در بافت آسیب دیده رها می‌سازند (۵،۲۲). فعالیت عصبی این فیبرها در مفاصل ملتهب افزایش می‌یابد (۱۰،۱۹). این پرسش که آیا فیبرهای عصبی حسی در مدل‌های حاد فرایند التهابی دخالت دارند یا خیر در سال‌های اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است.

ماده P موجود در فیبرهای حسی C در مفصل و نیز در پوست نقش مهمی در آنچه که التهاب با منشأ عصبی خوانده می‌شود، دارد (۵،۷،۱۰). پاسخ اتساعی عروق مفصل زانو در پی آزاد شدن ماده P از انتهای این فیبرهای عصبی ایجاد می‌شود (۲۲) و با تزریق داخل مفصلی آنتاگونیست ماده P، این اثر مهار می‌شود (۵). این پاسخ اتساعی می‌تواند به علت آزاد شدن بیشتر ماده P از این اعصاب و یا افزایش حساسیت گیرنده‌های ماده P باشد (۱۸،۲۰).

شواهد نشان می‌دهند که رشته‌های عصبی وایران سمپاتیک نیز در بعضی مدل‌های التهابی موجب افزایش آسیب مفصلی می‌شوند (۱۶). در پی تحریک گیرنده‌های درد و فعال شدن رفلکس‌های نخاعی، فعالیت رشته‌های وایران سمپاتیک افزایش

می‌یابد (۲۱). به علاوه اثر متقابلی بین فیبرهای آوران اولیه و وایران سمپاتیک گزارش شده که تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از التهاب را بوجود می‌آورد (۱).

با توجه به شواهد موجود مبنی بر دخالت فیبرهای آوران اولیه C و وایران سمپاتوکولینرژیک در ایجاد التهاب، این پژوهش نقش مکانیسم‌های عصبی مذکور را بر التهاب حاد حاصل از تزریق کاتولین در مفصل زانوی خرگوش مورد بررسی قرار می‌دهد.

## روش کار

آزمایش بر روی خرگوش‌های نر در محدوده وزنی ۱ الی ۲ کیلوگرم انجام شد. روش مورد استفاده برای اندازه‌گیری میزان التهاب، تزریق داخل وریدی ماده رنگی آبی ایوانز (evans blue) بود که در شرایط طبیعی قادر به خروج از رگ‌های خونی نیست. اندازه‌گیری این ماده رنگی در بافت ملتهب شاخصی از میزان افزایش تراوایی جدار مویرگ‌ها است که خود از اولین علائم التهاب و بنابراین شاخصی از آن است.

آبی ایوانز با دوز ۷۰mg/kg به ورید مارژینال گوش تزریق شد. آزمایش‌ها در چهار مرحله انجام شد. در مرحله اول که بر روی پنج گروه خرگوش انجام شد، هدف، یافتن مدت زمانی بود که پس از تزریق ماده التهاب‌زای کاتولین، بیشترین میزان التهاب در مفصل بوجود می‌آید. در این مرحله پس از بیهوش کردن حیوان با سدیم پنتوباریتال (۴۰mg/kg)، یک میلی‌لیتر محلول کاتولین ۴٪ به حفره مفصلی از ناحیه جلویی زانو تزریق شد. پس از آن با فواصل زمانی ۶، ۴، ۲، ۰ و ۸ ساعت حیوانات راکشته و کپسول‌های جلویی و پشتی زانو برداشته و میزان ماده آبی ایوانز در آنها اندازه‌گیری گردید. نتیجه به دست آمده از این مرحله دارای اهمیت فراوان بود؛ چرا که زمان به دست آمده به عنوان ملاک زمانی برای حداکثر التهاب در مراحل بعدی آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. بیشترین میزان التهاب در ساعت چهارم پس از تزریق ایجاد شد (نمودار ۱ در بخش نتایج).

آزمایش‌های مرحله دوم به منظور بررسی نقش فیبرهای عصبی آوران C در التهاب حاد حاصل از کاتولین انجام شد. برای این منظور از محلول کاپسایسین (تخلیه‌کننده نرون‌های آوران C) استفاده گردید. ۱ میلی‌لیتر محلول کاپسایسین ۱٪ (شامل ۰/۰۲g کاپسایسین محلول در ۰/۱ میلی‌لیتر کرم‌موفور، ۰/۱ میلی‌لیتر الکل مطلق و ۱/۸ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی) به مفصل زانوی راست و همین حجم حامل به حفره مفصل زانوی چپ حیوان تحت بی‌هوشی با سدیم پنتوباریتال (۴۵ mg/kg داخل صفاقی) تزریق

میلی گرم بافت مفصل به دست آمد. مقادیر به دست آمده به عنوان شاخص میزان التهاب منظور گردید.

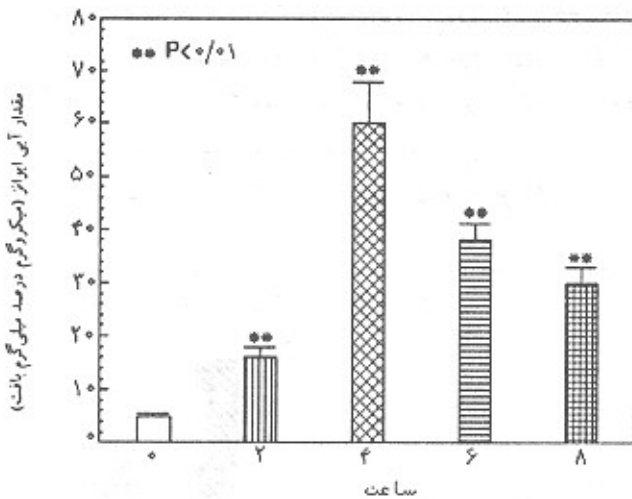
نتایج آزمایش‌های مرحله اول به کمک Groups t-test مورد بررسی آماری قرار گرفت. نتایج به دست آمده در مراحل دوم، سوم و چهارم با استفاده از آزمون oneway anova مورد مقایسه قرار گرفتند. مقادیر روی شکل‌ها میانگین  $\pm$  خطای معیار بوده و با  $P < 0/05$  اختلاف معنی دار منظور گردید.

### نتایج

در این بخش، نتایج حاصل از تزریق کائولین در ایجاد التهاب در زمان‌های مختلف و نیز در حضور داروهای مختلف بررسی می‌شود.

تأثیر گذشت زمان بر میزان التهاب حاد حاصل از کائولین در کپسول‌های مفصلی زانو

همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، میزان التهاب حاصل از کائولین پس از چهار ساعت نسبت به گروه‌های دیگر (۲، ۶ و ۸ ساعت پس از تزریق) اختلاف معنی داری نشان می‌دهد.



نمودار ۱: اثر گذشت زمان بر میزان خروج ماده رنگی آبی ایوانز از عروق به بافت مفصلی پس از تزریق کائولین ( $n=5$ ).

تأثیر کاپسایسین بر میزان التهاب حاد

میزان التهاب حاد در گروه دریافت‌کننده کائولین و در گروه دریافت‌کننده کاپسایسین و کائولین در کپسول‌های مفصلی زانو با هم مقایسه شدند. همان‌گونه که در نمودار ۲ نشان داده شده در ساعت چهارم پس از تزریق کائولین به فضای مفصلی، کاهش

شد. پس از ده روز دوره بهبودی، ابتدا تزریق داخل وریدی آبی ایوانز و پس از آن ۱ میلی لیتر محلول کائولین ۴٪ به هر دو زانوی آزمایش و شاهد تزریق شد. پس از طی چهار ساعت (زمان به دست آمده از آزمایش‌های مرحله اول) عمل جراحی مفصل زانو انجام شد.

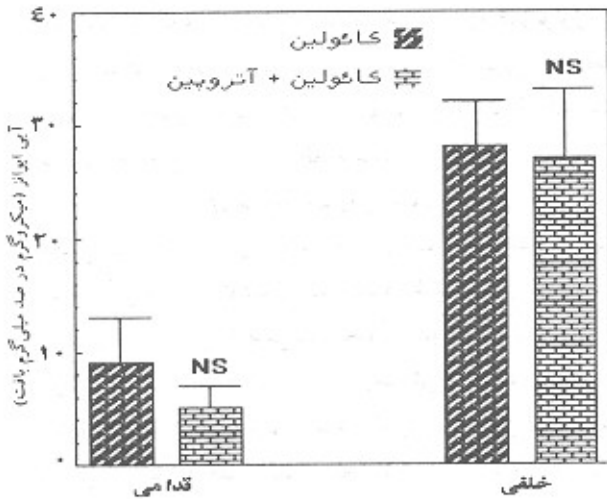
جهت بررسی نقش ماده P در التهاب حاد حاصل از کائولین، آزمایش‌های مرحله سوم طرح‌ریزی و اجرا شد. در این مرحله پس از تزریق آبی ایوانز، ۰/۱ میلی گرم آتاگونست ماده P در حجم ۱ میلی لیتر به زانوی آزمایش و همین حجم سرم فیزیولوژی به زانوی شاهد تزریق شد. پس از ۱۵ دقیقه ۱ میلی لیتر محلول کائولین به حفره مفصلی هر دو زانو تزریق و پس از گذشت ۴ ساعت، جراحی مفصل زانو انجام شد.

در آزمایش‌های مرحله چهارم به منظور بررسی نقش سیستم عصبی کولینرژیک در التهاب حاد از سولفات آتروپین برای انسداد گیرنده‌های کولینرژیک استفاده شد. پس از تزریق داخل وریدی آبی ایوانز، ۱ میلی لیتر محلول سولفات آتروپین  $10^{-3}$  مولار، به حفره مفصلی زانوی آزمایش و همین حجم سرم فیزیولوژی استریل به زانوی شاهد تزریق شد. پس از ۱۵ دقیقه، تزریق کائولین به حفره مفصلی انجام شد. هر ساعت ۰/۱ میلی لیتر سولفات آتروپین به زانوی آزمایش و همین حجم سرم فیزیولوژی به زانوی کنترل تزریق شد و پس از گذشت ۴ ساعت از زمان تزریق کائولین، جراحی مفصل انجام گرفت.

برای جدا نمودن مفاصل زانو، ابتدا بوسیله تیغ جراحی عروق خونی ناحیه گردن حیوان قطع شده، سپس به وسیله جراحی بافت مفاصل جلویی و عقبی زانو جدا شد. بافت‌های مفصلی جلویی و پشتی به طور جداگانه قطعه‌قطعه و توزین گردید و در محلول‌های از پیش تهیه شده (محتوی ۱۴ میلی لیتر استون و ۶ میلی لیتر سولفات سدیم ۱٪ برای هر مفصل) قرار داده شدند. محلول‌های محتوی بافت‌های مفصلی بر روی دستگاه تکان دهنده با حرکت یکنواخت و درجه متوسط قرار داده شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت محلول‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. آنگاه با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر جذب نوری محلول‌های بدست آمده از زانوهای شاهد و آزمایش در طول موج ۶۲۰ نانومتر اندازه‌گیری و ثبت شد.

میزان جذب نوری نشان دهنده غلظت آبی ایوانز در محلول است. از پیش منحنی استاندارد براساس میزان جذب نور در طول موج ۶۲۰ نانومتر در غلظت‌های معین آبی ایوانز رسم شد (۱۱). با توجه به شیب این منحنی، میزان جذب نور و وزن بافت، وزن ماده رنگی موجود در بافت برحسب میکروگرم در ۱۰۰

**تأثیر سولفات آتروپین بر میزان التهاب حاد مفصلی**  
میزان التهاب در گروه دریافت کننده سولفات آتروپین و کائولین نسبت به گروه دریافت کننده کائولین در کپسول‌های مفصلی زانو، در ساعت چهارم از زمان تزریق مقایسه شد. نمودار ۴ نمایانگر عدم اختلاف معنی‌دار بین دو گروه می‌باشد و نشان می‌دهد که گیرنده‌های کولینرژیک تأثیری بر التهاب حاد ناشی از کائولین ندارند.



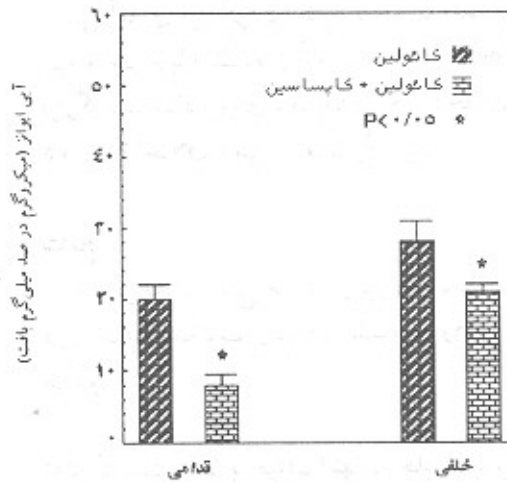
نمودار ۴: تأثیر سولفات آتروپین بر میزان خروج آبی ایوانز حاصل از تزریق داخل مفصلی کائولین. NS نشان‌دهنده عدم اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شاهد است (n=6).

### بحث و نتیجه‌گیری

بیماری‌های التهابی نظیر آرتریت روماتوئید موجب افزایش جریان خون در مفاصل می‌شوند. مطالعات انجام شده دخالت سیستم عصبی را در این امر به اثبات رسانده است (۱،۱۳). در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید دیده شده که اعصاب ناحیه سطحی سینویوم تخلیه می‌شوند (۱۹). اتساع عروق و خروج پلاسما در شرایط التهابی از علایم مهم التهاب حاد به شمار می‌روند (۲،۵). افزایش خروج پلاسما موجب کاهش آسیب بافتی و ترمیم بافت ملتهب می‌شود (۲).

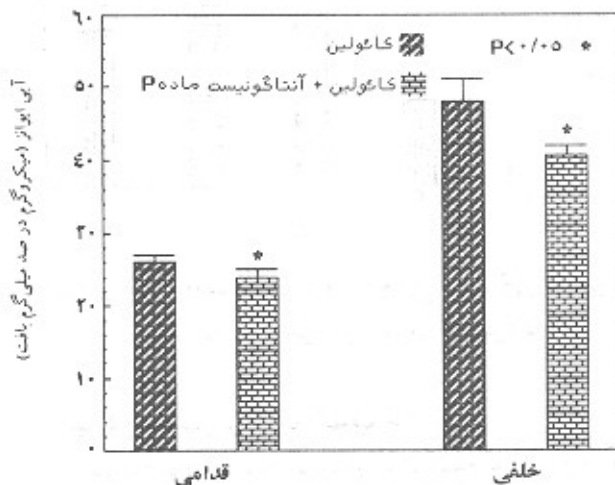
از ترکیبات متنوعی به منظور ایجاد التهاب حاد در مفصل استفاده می‌شود. کائولین یکی از ترکیباتی است که تزریق آن به حفره مفصل زانو موجب ایجاد التهاب حاد در این عضو می‌شود (۱۱،۱۳). یکی از اهداف این تحقیق که از روش مذکور برای ایجاد التهاب حاد در آن استفاده شد، تعیین مدت زمانی بود که پس از تزریق، حداکثر میزان التهاب مشاهده می‌گردد. همان‌گونه

میزان التهاب در گروه دریافت کننده کاپسایسین و کائولین نسبت به گروه دریافت کننده کائولین معنی‌دار است.



نمودار ۲: تأثیر کاپسایسین بر میزان خروج آبی ایوانز در کپسول‌های مفصلی زانو در ساعت چهارم پس از تزریق کائولین (n=6). فدامی = کپسول مفصلی جلویی زانو، خلفی = کپسول مفصلی خلفی زانو

تأثیر آنتاگونیست ماده P بر میزان التهاب حاد مفصلی  
میزان التهاب در کپسول‌های مفصلی در گروه دریافت کننده کائولین و آنتاگونیست ماده P نسبت به گروه دریافت کننده کائولین در نمودار ۳ نشان داده شده است. میزان التهاب در گروه دریافت کننده آنتاگونیست ماده P و کائولین نسبت به گروه دریافت کننده کائولین کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد.



نمودار ۳: تأثیر آنتاگونیست ماده P بر میزان خروج آبی ایوانز حاصل از کائولین در کپسول‌های مفصلی زانو (n=6).

ماده P، نروپتید اصلی فیبرهای آوران C است (۱۰، ۱۷). این ماده موجب بروز التهاب در مفاصل می‌گردد و از گشادکننده‌های قوی عروق خونی به شمار می‌رود (۸). افزایش میزان ماده P در عصب سیاتیک، اعصاب محیطی، عقده‌های نخاعی، شاخ‌های پشتی و بخش پشتی طناب نخاعی در خوکیچه هندی مبتلا به آرتریت نشان داده شده است (۱۸).

در تحقیقات انجام شده دیگر پژوهشگران گزارش شده که تزریق داخل مفصلی ماده P موجب خروج پلازما از عروق خونی به داخل کپسول مفصلی می‌شود و کاپسایسین تقریباً به طور کامل التهاب حاصل را مهار می‌کند (۱۲). در آزمایش‌های ما نیز تزریق آنتاگونیست ماده P به مفصل زانو شدت التهاب را کاهش داد؛ بنابراین ماده P می‌تواند به عنوان یک میانجی اصلی در این مدل التهابی مطرح شود.

رهاشدن استیل کولین از پایانه‌های اعصاب سمپاتوکولینرژیک که عروق پیش‌مویرگی ماهیچه اسکلتی را در گربه عصب‌دهی می‌کنند، موجب اتساع عروق خونی شده است (۶). استیل کولین بر روی مفصل زانوی خرگوش نیز همین اثر را داشت (۴). برخلاف یافته‌های بالا، قطع اعصاب سمپاتیک به طریق شیمیایی یا با عمل جراحی توانست شدت التهاب را در مدل التهابی ناشی از کائولین و کاراگنین کاهش دهد (۲۳). نتایج به دست آمده از آزمایش‌های ما نیز نشان دادند که آتروپین اثر معنی‌داری بر التهاب ناشی از کائولین ندارد. این نتایج موافق با یافته دیگران است که در آن عدم تأثیر استعمال رزپین (به منظور تخریب و تخلیه فیبرهای پس‌عقدی و ابران سمپاتیک)، بر التهاب حاد حاصل از کاراگنین در مفصل زانوی Rat نشان داده شده است (۱۳). بنابراین به نظر می‌رسد اعصاب سمپاتوکولینرژیک در التهاب حاد حاصل از کائولین در مفصل زانوی خرگوش نقش مهمی بر عهده نداشته باشند.

که نتایج نشان داده‌اند، بیشترین میزان التهاب پس از گذشت ۴ ساعت از زمان تزریق کائولین ایجاد شد و بعد از این مدت تا ۸ ساعت شدت التهاب کاهش یافت. در آزمایش‌هایی که همکاران ما انجام داده‌اند، میزان التهاب تا ۲۴ ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شده است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که کاهش شدت التهاب تا این زمان نیز ادامه داشت؛ به عبارت دیگر میزان نفوذپذیری عروق در پایان ساعت چهارم به حداکثر رسیده، پس از آن کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد غلظت میانجی‌های التهابی در حفره مفصلی در این زمان به حداکثر رسیده و موجب خروج پلازما و بروز پاسخ التهابی شده است (۲۲).

تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند که سیستم عصبی در ایجاد التهاب و بیماری‌های التهابی مفصل دخیل می‌باشد (۱، ۱۳). در این میان فیبرهای آوران C از اهمیت زیادی برخوردارند (۱۴، ۲۲). تحریک خلاف جهت این فیبرهای عصبی در پوست (۷، ۱۰) و مفصل (۵) موجب اتساع عروق و خروج پلازما از رگ‌های خونی ناحیه عصب‌دهی شده می‌شود. اتساع عروق و خروج پلازما به بافت ملتئب، که همگی حاصل التهاب با منشأ عصبی هستند، نتیجه فعالیت فیبرهای آوران بدون میلین و رهایش میانجی‌های عصبی از این پایانه‌ها می‌باشند.

تزریق موضعی کاپسایسین، موجب تخلیه و تخریب فیبرهای آوران بدون میلین می‌شود (۱۲، ۱۹). در صورتی که کائولین از طریق این فیبرها عمل کند انتظار می‌رود استعمال کاپسایسین اثر التهابی کائولین را کاهش دهد. کاهش التهاب حاد مشاهده شده در این پژوهش پس از تزریق داخل مفصلی کاپسایسین، با نتایج حاصل از سایر تحقیقات انجام شده موافق است (۱۲، ۱۹). سلوکا (Sluka) و همکارانش نشان دادند که با قطع ریشه پشتی نخاع میزان التهاب مفصل زانو در موش صحرایی کاهش می‌یابد (۲۳). بنابراین به نظر می‌رسد فیبرهای آوران C نقش مهمی در التهاب ناشی از تزریق کائولین در مفصل زانوی خرگوش داشته باشند.

## Summary

Study of the Role of Afferent C Fibers and Cholinergic Nerve Endings in Acute Joint Inflammation Induced by Kaolin in Rabbit

R. Karbaschi MS<sup>1</sup>; A. Khoshbaten PhD<sup>2</sup>; and AR. Asgari PhD<sup>2</sup>

1. Department of Physiology, University of Tarbiat Modarres, Tehran, Iran

2. Associate Professor, Department of Physiology and Biophysics, Baghiyatollah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Inflammatory diseases such as rheumatoid artheritis increase blood flow to joints. Kaolin is one of*



substances injected into the joints in order to induce experimental acute joint inflammation. The aim of this study was to determine the role played by nervous system in this model of acute inflammation, in the rabbit. Evans blue technique was used to assess articular inflammation. The results indicated that: 1) Maximum inflammation occurred after 4 hours of 4% kaolin injection, and after this period the intensity of the inflammation was reduced. 2) Injection of capsaicin and substance P antagonist inside the joint reduced the inflammatory response by 39% and 15% respectively. Therefore it can be suggested that afferent C fibers may play a major role in inflammatory process induced by kaolin, and substance P can be the mediator of the inflammation. In order to determine the role of sympathocholinergic fibers in this inflammatory model, sulfate atropin was used locally. Injection of this substance did not show a significant effect on inflammatory response induced by kaolin. Therefore sympathocholinergic system does not seem to be involved in this model of acute inflammation.

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1997; 4(1): 1-7*

**Key Words:** Knee joint, Acute inflammation, Kaolin, Afferent C fibers, Cholinergic system

### References

1. Basbaum AI and Levine JD. The contribution of the nervous system to inflammation and inflammatory disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69(5): 647-651.
2. Coderre TJ, Chan AK, Helms C, Basbaum AI and Levine JD. Increasing sympathetic nerve terminal dependent plasma extravasation correlates with decreased arthritic joint injury in rats. *Neuroscience* 1991; 40(1): 185-189.
3. Coggeshall RE, Hong KA, Langford LA, Schaible HG and Schmidt RF. Discharge characteristics of fine medical articular afferents at rest and during passive movements of inflamed knee joints. *Brain Res* 1983; 272(1): 185-188.
4. Ferrell WR and Khoshbaten A. The role of the endothelium in mediating the actions of ATP, adenosine and acetylcholine on flow through blood vessels in the rabbit knee joint *Br J Pharmacol* 1990; 99(2): 379-383.
5. Ferrell WR and Russell NJ. Extravasation in the knee induced by antidromic stimulation of articular C fibre afferents of the anaesthetized cat. *J Physiol (Lond)* 1986; 379: 407-417.
6. Furchgott RF. The requirement for endothelial cells in the relaxation of arteries by acetylcholine and some other vasodilators *Trends Pharmacol Sci* 1981; 2: 173-176.
7. Gasser H. Unmyelinated fibers originating in dorsal root ganglia. *J Gen Physiol* 1950; 33: 651-690.
8. Grice CA, Lam FY and Ferrell WR. Response of knee joint blood vessels to neurokinin receptor agonists in anesthetised rats. *J Physiol* 1990; 429: p75.
9. Guilbaud G, Iggo A and Tegner R. Sensory receptors in ankle joint capsules of normal and arthritic rats. *Exp Brain Res* 1985; 58(1): 29-40.
10. Jancso N, Jancso-Gabor A and Szolcsanyi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 1967; 31(1): 138-151.
11. Khoshbaten A and Ferrell WR. Responses of blood vessels in the rabbit knee to acute joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 1990; 46(7): 540-544.
12. Lam FY and Ferrell WR. Capsaicin suppresses substance P-induced joint inflammation in the rat. *Neurosci Lett* 1989; 105(1-2): 155-158.
13. Lam FY and Ferrell WR. Neurogenic component of different models of acute inflammation in the rat knee joint. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(11): 747-751.

14. Lam FY and Ferrell WR. Mediators of Substance P-induced inflammation in the rat knee joint. *Agents and Actions* 1990; 31: 298-307.
15. Landis CA, Robinson CR and Levine JD. Sleep fragmentation in the arthritic rat. *Pain* 1988; 34(1): 93-99.
16. Levine JD, Dardick SJ, Roizen MF, Helms C and Basbaum AI. Contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis. *J neurosci* 1986; 6(12): 3423-3429.
17. Lewis T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. *Clin Sci* 1936; 2: 373-417.
18. Lundberg JM, Brodin E, Hua X and Saria A. Vascular permeability changes and smooth muscle contraction in relation to capsaicin-sensitive substance P afferents in the guinea-pig. *Acta Physiol Scand* 1984; 120(2): 217-227.
19. Lotz M, Carson DA and Vaughan JH. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science* 1987; 235(4791): 893-895.
20. McMahon SB and Koltzenburg M. Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. *Trends Neurosci* 1990; 13(6): 199-201.
21. Ropes MW, Bonnet GA, Cobb S, Jacox RF and Jessor RA. Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958; 9: 175-176.
22. Scott DT, Lam FY and Ferrell WR. Acute inflammation enhances substance P-induced plasma protein extravasation in the rat knee joint. *Regul Pep* 1992; 39(2-3): 227-235.
23. Sluka KA, Lawand NB and Westlund KN. Joint inflammation is reduced by dorsal rhizotomy and not by sympathectomy or spinal cord transection. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(5): 309-314.