

**Aus dem Institut für Komplementärmedizin, Universität Bern**

**Direktorium:** Prof. Dr. med. Lorenz Fischer, Dr. med. Johannes Fleckenstein,  
Dr. med. Martin Frei-Erb, Prof. Dr. med. Ursula Wolf

**Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. Lorenz Fischer**

**Dauerhaftes Sistieren  
einer schweren Symptomatik  
von „Chronic Pelvic Pain Syndrome“/  
Chronisch abakterieller Prostatitis  
nach Injektion von Procain (Neuraltherapie)  
an den Plexus vesicoprostaticus.**

**Fallbericht und Literaturreview mit Beschreibung möglicher  
Wirkmechanismen**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Humanmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bern**

**vorgelegt von**

**Kronenberg Regula Monika**

**von Eschenbach LU**

Originaldokument gespeichert auf dem Webserver der Universitätsbibliothek Bern



Dieses Werk ist unter einem  
Creative Commons Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5  
Schweiz Lizenzvertrag lizenziert. Um die Lizenz anzusehen, gehen Sie bitte zu  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/> oder schicken Sie einen Brief an Crea-  
tive Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California 94105, USA.

## Urheberrechtlicher Hinweis

Dieses Dokument steht unter einer Lizenz der Creative Commons Namensnennung-Keine kommerzielle Nutzung-Keine Bearbeitung 2.5 Schweiz.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/>

Sie dürfen:



dieses Werk vervielfältigen, verbreiten und öffentlich zugänglich machen

Zu den folgenden Bedingungen:



**Namensnennung.** Sie müssen den Namen des Autors/Rechteinhabers in der von ihm festgelegten Weise nennen (wodurch aber nicht der Eindruck entstehen darf, Sie oder die Nutzung des Werkes durch Sie würden entlohnt).



**Keine kommerzielle Nutzung.** Dieses Werk darf nicht für kommerzielle Zwecke verwendet werden.



**Keine Bearbeitung.** Dieses Werk darf nicht bearbeitet oder in anderer Weise verändert werden.

Im Falle einer Verbreitung müssen Sie anderen die Lizenzbedingungen, unter welche dieses Werk fällt, mitteilen.

Jede der vorgenannten Bedingungen kann aufgehoben werden, sofern Sie die Einwilligung des Rechteinhabers dazu erhalten.

Diese Lizenz lässt die Urheberpersönlichkeitsrechte nach Schweizer Recht unberührt.

Eine ausführliche Fassung des Lizenzvertrags befindet sich unter <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/ch/legalcode.de>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einführung: Chronic pelvic pain syndrome (CPPS)</b> .....	<b>4</b>
1.1. Epidemiologie.....	4
1.2. Klassifikation des National Institute of Health (NIH) .....	4
1.3. Definition und Klinik.....	4
1.4. Aetiologie .....	5
1.5. Therapiestrategien.....	5
1.6. Vorwort.....	6
<b>2. Methode</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Fallbericht</b> .....	<b>7</b>
3.1. Anamnese und Befunde .....	7
3.2. Diagnose .....	8
3.3. Behandlung, Injektionstechnik und weiterer Verlauf.....	8
3.4. Nebenwirkungen .....	9
<b>4. Mögliche Pathomechanismen</b> .....	<b>9</b>
4.1. Allgemeine Überlegungen .....	9
4.2. Anatomie des vegetativen Nervensystems im kleinen Becken beim Mann – Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems bei nozizeptiven Vorgängen ....	10
4.3. Neuroimmunologische Interaktion .....	13
4.3.1. Neurogene Entzündung.....	13
4.3.2. Periphere Sensibilisierung, primäre Hyperalgesie .....	15
4.3.3. Organ cross-talk.....	16
4.4. Sympathoafferente Kopplung und sympathetic sprouting .....	16
4.5. Neuroplastizität: Aktivierung stiller Nozizeptoren, Phänotypen-Switch, Innervationsdichte, Aß-sprouting .....	17
4.6. Synaptische Potenzierung und Schmerzengrammierung.....	18
4.7. Wind-up: Zentrale Sensibilisierung von Rückenmarks-Neuronen .....	19
4.8. Gate Control Theory, supraspinale Zentren, Emotionen und spinale Disinhibition ..	19
<b>5. Mögliche Wirkmechanismen der Procain-Injektionen</b> .....	<b>20</b>
5.1. Inhibition neuronaler Erregung.....	20
5.2. Blockade sympathischer Reflexaktivierung – Verminderung der Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems bei nozizeptiven Vorgängen.....	21
5.3. Antiinflammatorische Effekte .....	21
5.3.1. Regulation proinflammatorischer Durchblungsverhältnisse .....	21
5.3.2. Reduktion der neurogenen Entzündung .....	21
5.3.3. Antiinflammatorische Modulation des Immunsystems .....	21
5.4. Antimikrobielle Wirkung .....	22
5.5. Hemmung sympathischen Aussprossens .....	23
5.6. Aktivierung schmerzhemmender Systeme.....	23
5.7. Gate-Control-Theory und Präsynaptische Inhibition.....	23
5.8. Verhinderung einer Schmerzgedächtnisbildung.....	24
5.9. Zusätzliche Wirkung durch Metaboliten .....	24
5.9.1. p-Aminobenzoesäure (p-ABA).....	24
5.9.2. Diethylaminoethylat (DEAE) .....	24
5.10. Durchbrechung von Circuli vitiosi.....	25
5.11. Vorteile von Procain .....	26
<b>6. Schlussfolgerung</b> .....	<b>27</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>28</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>52</b>

# **Dauerhaftes Sistieren einer schweren Symptomatik von „Chronic Pelvic Pain Syndrome“/ Chronisch abakterieller Prostatitis nach Injektion von Procain (Neuraltherapie) an den Plexus vesicoprostaticus.**

## **Fallbericht und Literaturreview mit Beschreibung möglicher Wirkmechanismen**

### **1. Einführung: Chronic pelvic pain syndrome (CPPS)**

#### **1.1. Epidemiologie**

Chronic pelvic pain syndrome (CPPS) – bei Männern auch Chronische (abakterielle) Prostatitis (CP) genannt – ist ein häufiges klinisches Syndrom mit einer maximalen Prävalenz von 13% in der fünften Lebensdekade [155, 232].

Vermutlich haben die meisten Männer mit der Diagnose ‚Prostatitis‘ eher ein CPPS als eine akute oder chronisch bakterielle Prostatitis [154].

#### **1.2. Klassifikation des National Institute of Health (NIH) [154]**

Das NIH ordnet das CPPS der Kategorie III der ‚Prostatitiden‘ zu.

I. entspricht der akuten, II. der chronisch bakteriellen, IV. der asymptomatischen entzündlichen Prostatitis. Zu Forschungszwecken wird das CPPS weiter unterteilt in A) entzündlich vs. B) nicht-entzündlich. Bezüglich Symptomatik oder Therapieansprechen fehlt jedoch die Evidenz für Unterschiede zwischen den Patienten der beiden Gruppen.

#### **1.3. Definition und Klinik**

Es handelt sich beim CPPS um eine Ausschlussdiagnose, wobei allerdings kein allgemein anerkanntes, international standardisiertes Vorgehen bei der Diagnostik existiert [201].

Die Klinik ist geprägt von Schmerzen und funktionellen Beschwerden. Typischerweise treten Schmerzen im tiefen Abdomen, im Perineum, in den Hoden und im Penis auf [232, 269].

Charakteristisch sind zudem Irritationen der Blase mit Dysurie, Restharngefühl und permanentem Harndrang mit Pollakisurie. Es kommt zu Nykturie, Blasenobstruktion mit Entleerungsstörungen wie schwachem Harnstrahl sowie pathologischem Stuhldrang beziehungsweise Fremdkörpergefühl im After [25, 232, 269]. Diese Symptome sind weit verbreitet und die Betroffenen können stark darunter leiden. Dabei wirken sich die funktionellen Beschwerden stärker negativ auf die Lebensqualität aus als die Schmerzen [307]. Typischerweise verstärkt Stress die Symptome [199].

Ein definiertes klinisches Verlaufsmuster des CPPS – mit oder ohne Behandlung – existiert nicht [60]. In der Regel verlaufen die Beschwerden schubförmig und verbessern sich (re-

lapsing-remitting Muster), wobei die Schwere und Häufigkeit der Schübe gewöhnlich über viele Monate abnimmt [232].

CPPS zeigt Überlappungen mit den Syndromen der Interstitiellen Zystitis, dem painful bladder syndrome und der überaktiven Blase [232]. Zudem existiert eine Assoziation von CPPS mit erektiler Dysfunktion und Ejakulationsschmerz [25, 279] sowie mit anderen Schmerzsyndromen wie beispielsweise dem *irritable bowel syndrome IBS*, *chronic fatigue syndrome* oder *Fibromyalgie* [251].

Wegweisend für die Diagnose CPPS sind die Anamnese und klinische Untersuchung. Zu den Diagnosen, die ausgeschlossen werden müssen, gehören unter anderem die Chronische bakterielle Prostatitis, Urethritis, urogenitales Malignom, Urethristriktur sowie neurologische Erkrankungen mit Beeinträchtigung der Blasenfunktion wie Rückenmarksverletzungen und Spinalkanalstenose [232].

CPPS und chronisch bakterielle Prostatitis können sich klinisch identisch zeigen. Patienten mit chronisch bakterieller Prostatitis können zusätzlich leichtes Fieber haben und die Rektalpalpation kann eine hypertrophe, druckempfindliche und ödematöse Prostata zeigen [232]. Beim CPPS ist die Prostata in der Regel weich, manchmal leicht empfindlich [232]. Zur Diagnostik gehört darüber hinaus eine psychologische Beurteilung, ein Differenzialblutbild, der Ausschluss einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* oder *Neisseria gonorrhoeae*, eine Urinanalyse und Urinkultur (im Falle einer Hämaturie eine Urinzytologie, Zystoskopie und eventuell eine Bildgebung des oberen Harntrakts), ein gastroenterologisches Konsil mit Fokus auf *Irritable bowel syndrome* sowie der Beizug eines Urologen mit der Suche eines *Painful bladder syndromes* und Störungen des Ureters [232].

Bei begleitenden abdominalen Schmerzen erfolgt ein CT, bei vorhandenem Hodenschmerz eine Sonographie des Skrotums, bei Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung eine Blasenultraschalluntersuchung oder Katheterisierung und urodynamische Untersuchungen, bei auf eine Radikulopathie hinweisenden Symptomen eine MRT [232].

## 1.4. Aetiologie

Die Aetiologie des CPPS ist unbekannt. Die meisten Experten gehen davon aus, dass das inflammatorische und nicht-inflammatorische CPPS beide nicht-infektiöser Genese sind [153, 232, 264].

Es besteht keine Korrelation zwischen den Beschwerden des CPPS und histologischen Zeichen von Entzündung der Prostata [207, 232].

## 1.5. Therapiestrategien

Es fehlt ein internationaler Konsens bezüglich Therapiestrategie bei Patienten mit CPPS [232].

In der Praxis erhalten die meisten Patienten aufgrund des Verdachts auf eine akute oder chronische bakterielle Prostatitis eine empirische Antibiotikatherapie mit beispielsweise *Ciprofloxacin*. Die Diagnose CPPS wird bei mangelndem Therapieerfolg oder einem Rückfall gestellt [232].

Nebst dem Versuch mit Antibiotika erfolgt oft auch eine Behandlung mit Alphablockern. In bestimmten Fällen von CPPS werden zudem Physiotherapie und psychologische Betreuung angewandt [232].

Weitere verbreitete Behandlungsmethoden sind Hitzetherapie, NSAIDs, Opiode, Antidepressiva wie Amitriptylin oder Nortriptylin, Antikonvulsiva wie Gabapentin, präsakrale Neurektomie, sakrale Neuromodulation oder Narkotika [56, 232].

Metaanalysen von *Anothaisintawee T et al.* 2011 und *Cohen JM* 2012 zeigten eine mangelnde Wirksamkeit konventioneller Therapien (Antibiotika, Antiinflammatorische Substanzen, Muskelrelaxantien) bei CPPS verglichen mit Placebo [4, 6, 40, 206, 209, 234, 263]. Keine einzige bestimmte Therapie zeigt signifikante klinische Wirksamkeit, um sie als Monotherapie für CP/CPPS zu empfehlen [6, 40, 201, 209].

Auch bezüglich Wirksamkeit der sakralen Neuromodulation bei CPPS mangelt es gemäss PubMed-Analyse von *Marcelissen T et al.* von 1990-2010 an Evidenz [181].

## 1.6. Vorwort

In meiner Masterarbeit (Kronenberg Regula, 2015) habe ich einen besonders schweren Fall eines vom CPPS betroffenen Patienten beschrieben, der von Prof. Dr. med. Lorenz Fischer mittels wiederholter Injektion einprozentiger Procainlösung an den Plexus vesicoprostaticus erfolgreich behandelt worden ist. Den Fallbericht finden Sie nachfolgend unter 3.1.

Zudem habe ich in der Masterarbeit erweiternde Mechanismen angedeutet, die zum aktuell vorherrschenden pathophysiologischen Verständnis des CPPS hinzukommen. Mittels umfassender Literaturrecherche habe ich diesbezüglich weitere Erkenntnisse gewonnen, die ich im Kapitel 3.2. präsentiere. Im Kapitel 3.3. gehe ich auf das breite Spektrum an in der Literatur beschriebenen Wirkmechanismen des Procains ein. Damit ist ein Überblick und Versuch zur Erklärung der positiven Einflussnahme mittels Neuraltherapie auf das CPPS und damit die Beschwerden der Betroffenen entstanden. Die vorliegende Dissertation soll der kritischen Auseinandersetzung mit den Pathomechanismen des CPPS und daraus ergebenden möglichen Behandlungsoptionen dienen.

In den folgenden Kapiteln wird klar, dass entsprechende Procaininjektionen eine sinnvolle Therapiemethode darstellen, was die Propagation von Studien impliziert.

## 2. Methode

Den im Kapitel 3 geschilderten Fallbericht übernahm ich aus meiner Masterarbeit (Kronenberg 2015). Dieser entstand mit Daten in anonymisierter Form, die mir Prof. Dr. med. Lorenz Fischer freundlicherweise zur Verfügung stellte.

Im Rahmen der Masterarbeit konnte ich mir mittels eingehender Lektüre neuester schmerzphysiologischer Bücher und wissenschaftlicher Artikel das nötige Grundwissen über CPPS, mögliche Pathomechanismen und Wirkmechanismen entsprechender Procaininjektionen aneignen. Darauf aufbauend vertiefte ich im Rahmen meiner Dissertation dieses Wissen mit weiterer Lektüre und durchsuchte ausgiebig die Literatur mit Hilfe der Datenbank von PubMed.gov und weiterführenden Publikationen. Dabei bin ich auf neue pathophysiologische Aspekte gestossen, denen ich ebenfalls nachgegangen bin.

Die aus der Literaturrecherche vertieften und neu gewonnenen Erkenntnisse über teilweise neue Mechanismen einer möglichen Pathophysiologie des CPPS versuchte ich, zu einem Ganzen zusammen zu fügen. In den Kapiteln 4 und 5 stelle ich meine Resultate dar und zeige die möglichen relevanten Zusammenhänge auf.

## 3. Fallbericht

Der in der Folge in *kursiv* und anderer Schriftart geschriebene Text habe ich wie oben erwähnt aus meiner Mastearbeit zitiert (Kronenberg 2015).

### 3.1. Anamnese und Befunde [157]

*Bei der ersten Konsultation berichtete der 55jährige Mann von Beschwerden, die vor 35 Jahren an einem Fest in einem feuchten Keller begonnen hätten. Nach dem Urinieren verspürte er ständigen Harndrang und litt auch tags darauf noch an Pollakisurie und Dysurie. Es entwickelten sich zudem stechende Schmerzen im After, ein Dauerschmerz perineal, welche sich bei Stress verstärkten. Nach einer Konsultation beim Hausarzt folgten verschiedene urologische – auch universitäre – Begutachtungen verbunden mit mehreren Behandlungsversuchen mit verschiedenen empirischen Antibiotikatherapien und Analgetika. Dazu kamen eine Nervenstimulationstherapie, die operative Entfernung beider Samenblasen (Vesiculae seminales) und eine Erweiterungsoperation am After.*

*Keine der Massnahmen führte zu einer Verbesserung der Schmerzen und Symptome – auch nicht vorübergehend.*

*Der Patient berichtete über ein weiterhin seit 35 Jahren bestehendes schmerzhaftes Fremdkörpergefühl im Bereich der Prostata, des Afters und perineal, verbunden mit einem Einengungsgefühl und Brennen in der Harnröhre sowie leicht vermindertem Urinstrahl. Die Dauerschmerzen würden sich „ohne System“ periodisch noch verstärken, sowohl bei Hitze als auch bei Kälte, tagsüber oder nachts, insbesondere beim Sitzen auf kalter Unterlage. Die Phasen von zusätzlichen – auf den Dauerschmerz*

*aufgepfropften – Schmerzen dauerten jeweils über mehrere Wochen bis Monate, während derer sich auch die Nykturie steigerte (mit bis 10maligem Wasserlösen nachts). Zudem wechselte die Schmerzlokalisation ohne spezifisches Verlaufsmuster. Oft verspürte der Patient auch einen Schmerz im Leisten-/Adduktorenbereich.*

*Der Stuhlgang war normal mit etwas Tendenz zur Obstipation. Der Patient beklagte keine Kreuzschmerzen.*

*Die Schmerzen und Beschwerden verhielten sich insgesamt bei wechselndem Verlauf progredient, entsprechend fühlte sich der Patient hoffnungslos und verzweifelt.*

*Bei der Erstkonsultation befand sich der Patient in einer besonders starken Schmerzphase. Er nahm bereits seit neun Jahren das Neuroleptikum Neurontin ein, zudem das nicht steroidale Antiphlogistikum Arthrotec, das Opioid Oxycotin und das schmerzmodulierend wirksame trizyklische Antidepressivum Saroten.*

*Die aktuellen Befunde waren wie folgt:*

*Das Abdomen präsentierte sich weich und indolent, die Nierenlogen indolent und das Genitale unauffällig. Bei der Rektalpalpation zeigte sich ein insgesamt dolentes kleines Becken – nicht spezifisch auf die Prostata beschränkt. Die Prostata war palpatorisch nicht suspekt.*

*Sonographisch stellten sich beide Nieren unauffällig dar – ohne Ektasien, Konkremente oder Raumforderungen. Postmiktionell verblieben 50ml Restharn in der Harnblase. Die Prostata liess sich gut abgrenzen, war irrelevant vergrößert, zeigte einzelne kleine Verkalkungen und es waren keine verdächtigen peripheren hypoechogenen Bezirke zu erkennen. Der PSA-Wert lag mit 04 ng/ml im Normbereich.*

### **3.2. Diagnose [157]**

*Chronisches Pelvic pain Syndrom/ chronische abakterielle Prostatitis.*

### **3.3. Behandlung, Injektionstechnik und weiterer Verlauf [157]**

*Die neuraltherapeutische Behandlung erfolgte mittels wiederholter – insgesamt siebenmaliger – suprapubischer Injektion von Procain 1% (ohne Zusätze) mit Umflutung des Plexus vesicoprostaticus.*

*Beim Patienten mit entleerter Harnblase in Rückenlage begann Prof. Dr. med. Lorenz Fischer mit einer langen, dünnen Nadel (80 x 0.6mm) knapp kranial des Pecten ossis pubis, 3,5 Querfinger lateral der Mittellinie mit der Injektion und schob die Nadel von hier aus unter ständiger Infiltration in mediokaudaler Richtung vor (gedachte Stichrichtung vom Einstichpunkt zum After)[69]. Nach 6.5 cm liegt die Nadel nahe der Prostata und der Harnblase im extraperitoneal gelegenen Bauchgewebe, welches die Fasern des Plexus vesicoprostaticus enthält [69]. Dabei verspürte der Patient einen kurzdauernden Schmerz in der Glans penis [69].*



*Bereits wenige Minuten nach der ersten Injektionsbehandlung reduzierten sich die Schmerzen und die Pollakisurie anhaltend.*

*Zwei Wochen später, anlässlich der zweiten Konsultation berichtete der Patient über eine anhaltende deutliche Verminderung aller Symptome, wie er es seit Jahren nicht mehr konnte. Es erfolgte die erneute Injektion. Dieselbe Behandlung erfolgte insgesamt weitere fünf Mal im Abstand von jeweils einem Monat.*

*Mit jeder Injektion reduzierten sich die Beschwerden. Wenn noch Rückfälle auftraten, waren diese in der Intensität deutlich geringer und die Dauer mit meistens drei Tagen deutlich kürzer als zuvor. Es traten nun beschwerdefreie Intervalle auf, welche immer länger wurden. Nach jeder Injektion konnte der Patient Arthrotec und Oxycontin selbständig reduzieren und stoppte diese schliesslich vollständig nach fünf Konsultationen (respektive drei Monaten). Nach sieben Behandlungen konnte er auch Neurontin und Saroten stoppen.*

*Die Heilung der Beschwerden des Chronic Pelvic Pain Syndromes brachte dem Patienten seine verlorene Lebensqualität zurück. Das Wegfallen seiner Leiden wirkt positiv auf die psychische und soziale Integrität. Entsprechend zufrieden zeigte sich der Patient mit der Behandlung und dem Resultat.“*

### **3.4. Nebenwirkungen [157]**

*Der Patient hatte von den Injektionen keinerlei Nebenwirkungen.*

## **4. Mögliche Pathomechanismen**

### **4.1. Allgemeine Überlegungen**

Unser Organismus verfügt über Mechanismen der Allostase, das heisst langfristige Kompensationsmechanismen an chronische Belastungen, die im Dienste der Homöostase stehen [186, 187, 282] (das heisst im Dienste der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts unseres Körpers als *offenes dissipatives System* [210]). (Zu) langes Anhalten eines Stressors, zu starke oder wiederholte Stressoren können dazu führen, dass die Allostase die Ressourcen schneller und stärker verbraucht als entsprechende Regeneration möglich ist – es kommt zur allostatischen Belastung mit dem Potenzial zur Entwicklung einer Dysregulation mit Manifestation als Dysfunktion und schlussendlich strukturellem Schaden oder manifester Krankheit [65, 185 – 187, 210, 235, 282, 283].

Auch lokale krankhafte Zustände (*neuromodulatorische Trigger*) können den gesamten Organismus in eine länger anhaltende allostatische Situation bringen im Sinne eines tonischen Prozesses [68, 219] (ein tonischer Prozess liegt dann vor, wenn bestimmte Faktoren lang anhaltend auf ein System wirken und dieses zu einer ständig anhaltenden Reaktion oder Änderung seines Antwortverhaltens zwingen). Es entsteht dadurch ein „fruchtbarer Boden“

für Krankheit; kommen passende phasische Prozesse (kurzfristige Einwirkungen bzw. dynamische Systemveränderungen) wie situative kognitive, emotionale und physische Faktoren hinzu, kann das System infolge pathologischer, positiver Rückkoppelungen analog der Chaostheorie dekompensieren [19, 65, 68, 90, 132, 174, 175, 217, 219, 231]. Es kann in der Folge zur plötzlichen Manifestation, Progression oder zu einem Rückfall einer Krankheit kommen [33]. Die Gefahr zur Dekompensation erhöht sich zusätzlich bei mangelhaften Bewältigungsressourcen („Coping“) oder insuffizienten Strategien und Fähigkeiten zur Selbstregulation („Stressmanagement“) [33, 164].

Das Bewusstsein für diese Vorgänge ist essentiell für das Verständnis einer möglichen Pathophysiologie des CPPS generell und damit auch der Krankheitsgeschichte unseres Patienten. Ein grundsätzlich harmloses Ereignis bringt eine ganze Kette von krankhaften Prozessen in Gang und führt schliesslich zur Manifestation von Symptomen und einer Krankheit – ein häufig zu beobachtendes Phänomen.

Es kann sich insbesondere dann ein ‚Schmerz-/Krankheits-Gedächtnis‘ entwickeln, wenn auf entsprechende Vorbedingungen ein auslösendes Ereignis trifft, welches „das Fass zum Überlaufen“ bringt und Prozesse der Engrammierung anstösst (siehe 3.2.1.) [65, 280, 329]. Der Patient entwickelt vorerst Symptome einer (interstitiellen) Zystitis mit Dysurie, anhaltendem Harndrang und Pollakisurie. Aus einer Vielzahl zusammenspielender Mechanismen ergeben sich zahlreiche positive Rückkopplungskreise im Sinne von ‚*Teufelskreisen*‘/ *Circuli vitiosi*, die gemeinsam ein hochkomplexes System bilden, das zu wechselnder, insgesamt progredienter Symptomatik führt [65, 174, 231]. Die Dynamik ist in jedem Falle (PatientIn) einmalig und kaum vorherzusehen [65] (vgl. dynamische Systeme, Chaostheorie [19, 90, 132, 174, 175, 231]).

Die in der Literatur beschriebenen Mechanismen beinhalten unter anderem die Mitbeteiligung verschiedenster proinflammatorischer und pronozizeptiver Faktoren, Zellen des Immunsystems, die afferente und efferente (!) Funktion sensorischer Neuronen, die Nervenfasern des Sympathikus, die Gliazellen, spinale Vorgänge sowie supraspinale kognitive und emotionale Einflüsse.

Diese zahlreichen Mediatoren und neuronalen Verbindungen bieten gleichzeitig Ansatzpunkte für verschiedenste Wirkmechanismen des Procains und der Procaininjektionen, sodass letztere eine sinnvolle Behandlungsoption darstellen können (vgl. 3.3.).

## **4.2. Anatomie des vegetativen Nervensystems im kleinen Becken beim Mann – Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems bei nozizeptiven Vorgängen [124, 271, 272]**

Die Innervation der Ureteren, der Harnblase, der Samenblase und der Prostata erfolgt

hauptsächlich durch das parasympathische und sympathische Nervensystem. Diese beiden Anteile des vegetativen Nervensystems bilden in den Organen eine enge strukturelle und funktionelle Einheit [271, 272].

Somatische Fasern des *Nervus pudendus* innervieren motorisch den quergestreiften *Musculus sphincter urethrae externus* sowie sensible Teile der Urethra [271, 272].

Die sympathischen Nervenfasern für die Beckenorgane haben ihren Zellkörper im Seitenhorn des Lumbalmarks (L1-2), ziehen mit ihrem Axon durch die *Radix ventralis* aus dem Rückenmark und über den myelinisierten *Ramus communicans albus* in das Grenzstrangganglion des *Truncus sympathicus*, wo sie nicht umgeschaltet werden. Sie bilden die *Nervi splanchnici lumbales* und *Nervi splanchnici sacrales*, die im *Ganglion mesentericum inferius* oder in Ganglien des *Plexus hypogastricus inferior* auf das zweite Neuron umgeschaltet werden [271, 272].

Die parasympathischen Nervenfasern für die Beckenorgane haben ihren Zellkörper im Sakralmark (S2-S4), ziehen mit den *Radices ventrales* der Segmente S2-4 aus den *Foramina sacralia anteriora* und formieren sich zu den *Nervi splanchnici pelvici (Nn erigentes)*. Ihre Umschaltung erfolgt in organnahen Ganglien im *Plexus hypogastricus inferior* oder in den Organen selbst (*intramural*) [271, 272].

Die sympathischen und parasympathischen Fasern durchmischen sich im *Plexus hypogastricus inferior*. Die Fasern für die Prostata und die Harnblase bilden organnah die eng assoziierten *Plexus vesicalis* und *prostaticus* („Plexus vesicoprostaticus“) sowie für die Ureteren den *Plexus uretericus* und den *Plexus rectalis medius* für die Innervation des Rektums [271, 272].

Die viszeroeffferenten Fasern des Sympathikus und Parasympathikus für die Harnblase kontrollieren die Kontinenz und Miktion. Mehrheitlich parallel zu den Axonen der Viszeroeffferenzen verlaufen auch Axone von Schmerzafferenzen (vorwiegend Sympathikus). Viele dieser Fasern sind im Normalfall inaktiv und werden beispielsweise bei Läsionen oder Entzündungen in den betreffenden Organen aktiv [124].

Das Perikaryon dieser pseudounipolaren, noziafferenten Neuronen liegt im Spinalganglion der lumbalen bzw sakralen Spinalnerven. Sie verlaufen mit den *Nervi splanchnici* und ziehen via *Radix posterior* in das Hinterhorn des Rückenmarks, wo sie umgeschaltet werden und nach zentral weitergeleitet werden und parallel via Interneurone in einen Reflexbogen integriert werden [124, 271, 272].

Man geht davon aus, dass Noziafferenzen aus inneren Organen („viszerale Schmerzen“) und Schmerzen aus Dermatomen („somatische Schmerzen“) an denselben multirezeptiven Hinterhornneuronen (= Wide dynamic range neurons, WDR) in der Lamina V und I des Rückenmarks enden (**Konvergenz**) [329, 331].

Der Cortex ordnet aufgrund dieser Konvergenz schmerzhaft-nozizeptive Impulse aufgrund Affektion eines bestimmten inneren Organs immer auf fest definierte Hautareale zu, die **Head-Zonen**; das Phänomen des weitergeleiteten Schmerzes beziehungsweise **Referred pain** [79, 329].

Von den WDR-Neuronen aus erfolgt eine indirekte (via Interneuronen) oder direkte Umschaltung in drei mögliche Richtungen = **Divergenz**:

- zum *Tractus spinothalamicus* zum Thalamus und anschliessend zum Cortex,
- zu motorischen *Vorderhornzellen* (somatische Motoneuronen) im gleichen Segment für Schutzreflexe und viszero-motorische Reflexe
- sowie zu vegetativen beziehungsweise sympathischen Nervenfasern desselben Segments mit konsekutiven Reflexantworten wie vegetativen Schmerzreaktionen [79, 329, 331] und Zirkulationsveränderungen [65, 66, 69, 93, 252, 303].

Nozizeptive Vorgänge, welche zur Schmerzwahrnehmung führen können, sind ohne entsprechende Mitbeteiligung des Sympathikus nicht möglich [69]! Es kommt dabei zur Reflexaktivierung sympathischer Efferenzen an alle drei Systeme (viszeral, kutan und muskulär) [93, 302] mit nachfolgender Kontraktion glatter Muskulatur und Katecholaminsekretion im entsprechenden Segment (= **Segmentreflektorik**) [65, 66, 93, 252, 303]. Konsekutiv führt dies in bestimmten Projektionszonen (u.a. 'Head-Zonen') zu Durchblutungsveränderungen, erhöhtem Hautturgor, Hyperalgesie bestimmter Hautbezirke (bei unserem Patienten insbesondere perineal, inguinal, Adduktorenbereich), Dysregulation des metamer zugehörigen inneren Organs (in diesem Falle hauptsächlich der Blase, der Prostata und des Afters) sowie eine Erhöhung des Muskeltonus, oft mit Triggerpunkten [65, 66, 68, 69, 126].

Der Sympathikus kann so eine Dysregulation beziehungsweise Funktionsstörung der Haut, Muskulatur und innerer Organe sowie verstärkten Schmerz verursachen [68]. Dies erhöht wiederum die Sympathikusaktivität – womit eine positive Rückkopplung im Gange ist.

Eine pathologische sympathische Aktivität wirkt sowohl indirekt proinflammatorisch via Veränderung der Zirkulation [13, 247, 281] als auch direkt infolge neuroimmunologischer Interaktion. Damit kann das sympathische Nervensystem eine Entzündung verursachen und/oder verstärken.

Die Funktion des Sympathikus und Parasympathikus wird auf verschiedenen Ebenen beeinflusst. Die oberste Ebene ist das limbische System, das über Zentren in Hypothalamus, Medulla oblongata und Rückenmark efferent die peripheren Erfolgsorgane (z.B. auch den Sympathikotonus für die Regulation der Hautdurchblutung) beeinflusst [126]. Umgekehrt erhalten die Einflussebenen bis hin zum limbischen System afferente Informationen aus den Erfolgsorganen im Sinne einer Rückkopplung [126, 127].

Jede zusätzliche Aktivierung des Sympathikus (beispielsweise Emotionen oder zusätzliche periphere Reizung) kann in die Schmerzmechanismen einfließen und Schmerzen verstärken [14, 69, 138].

Das sympathische Nervensystem beeinflusst Schmerz- und Entzündungsmechanismen nicht nur via die oben erwähnten anatomischen Gegebenheiten, sondern weitere Faktoren spielen dabei eine Rolle, wie sie in den Kapiteln 4.4., 4.5. und 4.6. erklärt werden.

### **4.3. Neuroimmunologische Interaktion**

Die Interaktion zwischen dem Nervensystem und immunologischen Komponenten ist bidirektional. Immunantworten und Entzündung beeinflussen einerseits neuronale Funktionen, andererseits wirken afferente Neuronen selbst auch efferent indem sie Zytokine und Neuropeptide sezernieren, welche die Entzündungs- und Immunprozesse modifizieren [27, 28, 215, 297].

#### **4.3.1. Neurogene Entzündung**

Via Adrenozeptoren der Immunzellen – insbesondere Lymphozyten und Makrophagen – beeinflusst das sympathische Nervensystem alle Ebenen der Immunantwort (Initiation, Lymphozytenproliferation, Zytokinsynthese, Antikörpersekretion) [86, 159, 180].

Der sympathische Neurotransmitter Noradrenalin inhibiert unter normalen Bedingungen via  $\beta_2$ -Adrenozeptoren die Produktion und Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und INF $\gamma$  aus Immunzellen [59, 82, 119, 124, 126]. Proinflammatorische Zytokine können unter bestimmten Bedingungen allerdings die Expression von  $\alpha_{1A}$ -Adrenozeptoren auf Immunzellen induzieren [99, 100, 226, 253]. Via Letzterer steigert Noradrenalin die Immunantwort beziehungsweise induziert vor allem eine erhöhte Produktion von IL-6, IL-1, TNF $\alpha$  und IL-8, steigert dadurch die Neutrophilenakkumulation und stimuliert eine spezifische humorale Immunantwort [59].

Postganglionäre sympathische Axone co-sezernieren nebst Noradrenalin das Neuropeptid Substanz P (SP) [126] sowie ATP [222], Prostaglandin E2 und I2 (Prostacyclin) [81] sowie in Entzündungsgebieten zudem CRH (,Immune-CRH') [58, 296].

Nebst postganglionären sympathischen Neuronen sezernieren auch afferente nozizeptive C-Fasern peripher SP [126, 167, 176, 211, 227] und andere Neuropeptide wie Neurokinin A (NKA), Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) [126] und Somatostatin (Axon-Reflex-Mechanismus [95]) [197, 260].

Diese Neuropeptide bewirken eine Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität mit Plasmaextravasation [26, 29, 62, 115, 167, 227, 261, 277], modulieren die neuronale Aktivität, regulieren den Tonus glatter Muskelzellen [227] und wirken auf die Rekrutierung von

Leukozyten [115, 197, 249, 260, 273]. SP induziert zudem direkt die Zytokinsynthese in *Astrozyten* [171].

Die Vasodilatation, erhöhte Gefäßpermeabilität und Plasmaextravasation verursacht konsekutiv eine neurogene Ödembildung und via Austritt proinflammatorischer Mediatoren ins Gewebe eine Inflammation [128, 197, 252, 265, 310], also eine sympathisch- und/oder Nozizeptor-induzierte und –unterhaltene Entzündung.

Überdies potenziert CRH die Entzündung und das Gewebsödem, indem es Mastzellen der Haut aktiviert, was deren Degranulation auslöst und insbesondere Histamin-vermittelte Vasodilatation und erhöhte vaskuläre Permeabilität zur Folge hat [58, 141, 296].

Die Neuropeptide wirken ausserdem selbst direkt proinflammatorisch, aktivierend und modulierend auf Endothelzellen (→ Leukozytenadhäsion) [285 – 287, 330], Lymphozyten [161, 188, 212] (B-Zell-Aktivierung/ ↑ Immunglobulinproduktion [24, 306], T-Zell-Stimulation [224], Chemotaxis [270], Zytokinsynthese [32, 239], Adhäsion u.a.), Granulozyten (→ Oxidative burst/ Enzymrelease/ Aktivierung [188, 246, 273, 292], Eosinophilen-Degranulation [57, 118, 156, 214], Basophile-Degranulation [20], Chemotaxis [188, 214, 270, 330], Adhäsion [11, 330], Phagozytose-Aktivität [20, 188], Proliferation/ Differenzierung [240]), Monozyten/ Makrophagen (↑ Phagozytoseaktivität [12, 20], ROI-Produktion/ Oxidative burst [22, 203], ↑ Zytokinproduktion &/oder –sekretion [48, 148, 149, 163, 171, 176, 182], Chemotaxis [255, 311]), Mastzellen (→Aktivierung [158, 202, 216, 296], Degranulation [20, 44, 49, 53, 61, 64, 87, 97, 129, 134, 136, 137, 167, 168, 177, 287], Zytokinproduktion &/o. –sekretion [7, 188]), Thrombozyten [83] und Fibroblasten (Chemoattraktion [142, 221], Proliferation [213, 326, 327]).

Lymphozyten (insbesondere aktivierte) und Makrophagen produzieren und sezernieren selbst ebenfalls SP [23, 47, 139, 146, 161, 223], wodurch sich eine positive Rückkopplung ergibt.

Interleukin-1 $\beta$  induziert darüber hinaus in sympathischen Ganglien eine Erhöhung der SP-Synthese [71, 94] und stimuliert die SP-Sekretion aus peripheren afferenten Nervenendigungen [117], wodurch weitere positive Rückkopplungsschleifen entstehen.

Entzündungsmediatoren wie Bradykinin und PAF wirken selbst ebenfalls auf die Gefässe und potenzieren die neurogene Ödembildung [29].

Über diese indirekt und direkt proinflammatorischen Effekte tragen Neuropeptide wie SP zur Entwicklung inflammatorischer Hyperalgesie bei (vgl. 3.2.3.2.) [29, 252, 298].

SP steigert ausserdem direkt – zusammen mit anderen proinflammatorischen Faktoren synergetisch – die Antwort polymodaler C-Fasern auf Entzündungsmediatoren und führt zur Nozizeptor-Sensibilisierung [260] (vgl. 3.2.3.2.). Auch das co-sezernierte ATP bewirkt eine

Hyperexzitabilität beziehungsweise Sensibilisierung sensorischer Neuronen via Aktivierung von Adenosine-A<sub>2</sub>-Rezeptoren [169].

Die Nozizeptor-Sensibilisierung führt zur verstärkten Schmerzempfindung (= ‚primäre Hyperalgesie‘) [252], wie sie unter 3.2.3.2. beschrieben wird.

Da die postganglionären sympathischen Nervenfasern die gesamte Grundsubstanz durchziehen [101, 102, 229] und ihre Neurotransmitter an varikösen Erweiterungen in die extrazelluläre Matrix sezernieren, tragen sie effizient zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungs- und Schmerzmechanismen bei [13, 119 – 124, 237, 275]. Kinine (wie Bradykinin) wiederum stimulieren postganglionäre sympathische Neuronen [91], was eine weitere Potenzierung der inflammatorischen Prozesse ergibt.

SP-sezernierende sensorische Neuronen bilden überdies einerseits periphere Kollateralen, die eng mit *Gefäßen, Schweißdrüsen, Haarfollikeln* und *Mastzellen* der Haut assoziiert sind sowie andererseits Kollateralen zu paravertebralen Ganglien [252]. Dadurch wirken die Neuropeptide einerseits effizienter und andererseits stimuliert SP paravertebrale Ganglien [252].

Die proinflammatorischen Einflüsse des sympathischen und des sensorischen Nervensystems wirken sich gegenseitig verstärkend. Beide haben zum Teil identische und sich überlappende Effekte und Auswirkungen des einen Systems wirken auf die des andern. Gegenseitig verstärken sie synergetisch somit die Entzündungsprozesse und die Sensibilisierung nozizeptiver Afferenzen [125].

#### **4.3.2. Periphere Sensibilisierung, primäre Hyperalgesie**

Die *periphere Sensibilisierung* entspricht einer erhöhten Erregbarkeit afferenter C-Fasern. Dabei ist das Schwellenpotenzial des Nozizeptors reduziert, die „Feuer-Frequenz“ auf dieselbe Stimulusintensität erhöht, die Antwortlatenz erniedrigt und es kommt zu ektopen Entladungen und spontanem Feuern auch nach Ende des Stimulus (anhaltende Entladung).

Dies ist das zelluläre Korrelat zum klinischen *Spontanschmerz* [197, 230].

Zelluläres Korrelat [mechanischer] *primärer Hyperalgesie* (Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren führt zu verstärkter Schmerzempfindung [252]) ist die Potentierung der Nachentladung als Antwort auf noxische Stimulation [197, 230].

Proinflammatorische und pronozizeptive Substanzen wie *Serotonin* (5-Hydroxytryptamin), *Prostaglandin E<sub>2</sub>*, *Interleukin-1 $\beta$* , *Stickoxid (NO)*, *Protonen (H<sup>+</sup>)*, *Bradykinin*, *Histamin* (insbesondere aus Mastzellen), *Adenosin*, *NGF* und Zytokine der T-2-Helfer-Lymphozyten (*Interleukin-3, -4, -5* und *-13*) führen zur *peripheren Sensibilisierung* [145], indem sie metabolische Signalkaskaden aktivieren, welche eine Veränderung der Genexpression und damit ein Wechsel des funktionellen Phänotyps afferenter C-Fasern zur Folge haben [17, 77, 130, 131, 190, 197, 204, 230, 242, 243, 300].

Somit führt beispielsweise eine länger dauernde Entzündung zur Bildung neuer Bradykininrezeptoren auf der Nozizeptormembran [151].

Überdies aktivieren *Bradykinin*, *Serotonin*, *Prostaglandin E<sub>2</sub>* (PGE<sub>2</sub>), *Adenosintriphosphat* (ATP), *Protonen*, *Interleukin-1 $\beta$* , *Stickoxid (NO)* und *Histamin* sowie *Nerve Growth Factor* (NGF) direkt spezifische Rezeptoren an den Nozizeptorendigungen [16, 72, 115, 145, 190, 197, 242, 248, 315], was Spontanschmerz auslösen kann [197, 315].

### 4.3.3. Organ cross-talk

Bei fokalen akuten oder chronischen pathologischen Prozessen im Becken können afferente Fasern und Neuronen des Sympathikus via konvergente und antidrome Reflexwege sowie durch die Übertragung der neurogenen Entzündung auf andere Organe bidirektional eine Kreuz-Sensibilisierung oder generalisierte Beckensensibilisierung hervorrufen. Eine Entzündung im einen Organ kann eine neurogene Entzündung und Sensibilisierung in einem anderen Organ auslösen, was eine „**Organ-Cross-talk-Symptomatik**“ respektive das „Vollbild“ des CPPS zur Folge hat [300 – 302].

Bezogen auf unseren Patienten ist somit erklärbar, dass er nebst Beschwerden einer Zystitis nun auch (sekundär, ‚neurogen‘) stechende Schmerzen im After, einen perinealen Dauerschmerz, ein Fremdkörpergefühl im Prostata- und Afterbereich sowie perineal, verbunden mit einem „Einengungsgefühl“ und Brennen in der Harnröhre verspürt. Zudem leidet er unter einem vermindertem Harnstrahl und Schmerzen in der Leiste beziehungsweise im Adduktorenbereich. Bei der Untersuchung zeigt sich ein insgesamt dolentes kleines Becken (generalisierte Beckensensibilisierung mit *Hyperalgesie* (verstärkte Antwort auf einen noxischen Input) und *Allodynie* (ein normalerweise nicht noxischer Reiz (beispielsweise leichte Berührung) wird als Schmerz empfunden) [198]).

## 4.4. Sympathoafferente Kopplung und sympathetic sprouting

Die afferenten Schmerzfasern bilden zusammen mit den efferenten sympathischen Axonen sowie segmental regulatorischen Komplexen einen *Circulus vitiosus* mit konsekutiver Schmerzverstärkung [65, 69, 125, 127].

Unter inflammatorischen Bedingungen sensibilisiert und erregt Noradrenalin nozizeptive Afferenzen wahrscheinlich via  $\alpha$ -Adrenozeptoren auf deren Membranoberfläche [250, 275, 322]. Zudem können sympathische Efferenzen im Hinterhorn WDR-Neuronen aktivieren, so dass Impulse über den efferenten (!) Sympathikus Schmerzen erzeugen! Es entsteht eine kurzschlussartige funktionelle Kopplung zwischen dem sympathischen Nervensystem und nozizeptiven Afferenzen [13, 120, 121, 123, 237].

Noradrenalin beziehungsweise die Aktivität des efferenten (!) Sympathikus verstärkt somit auch im Rahmen des CPPS Schmerzen, bewirkt verstärkte Reflexaktivität der Blase,



Urothel-Ausdünnung und Apoptose des Blasenepithels via erhöhte Immunreaktivität der Caspase 3 und von Bax [37, 225].

Stark verstärkt wird die funktionelle sympathoafferente Kopplung strukturell durch das extensive Aussprossen sympathischer Fasern (*Sympathetic sprouting*), welche um die Spinalganglien (DRG-Neuronen) entsprechender nozizeptiver Afferenzen Korb-ähnliche Strukturen bilden ("baskets") [39, 189, 238]. Ursachen dafür sind indirekt die erhöhte Spontanaktivität der A- und C-Fasern und/oder direkt Entzündungsmediatoren wie IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 und MCP-1 [317] sowie Gliazellen mit Expression von Neurotrophinen wie NGF und wachstumsfördernden Zelloberflächenmolekülen [275, 324, 325].

Die betroffenen Spinalganglien sind verstärkt aktiv. Zwischen deren (Spontan)Aktivität und dem Aussprossen sympathischer Fasern besteht eine hohe lokale Korrelation. Die sympathischen Neuronen haben lokal exzitatorische Effekte und umgekehrt induziert Spontanaktivität afferenter Neuronen das sympathische Aussprossen [318, 319], was eine positive Rückkopplung ergibt.

Ausserdem kann sich in entzündetem Gewebe die sympathische Innervationsdichte erhöhen, was zur verstärkten sympathoafferenten Kopplung beiträgt [189, 238]. So konnte beispielsweise auch bei Patienten mit Symptomen einer Zystitis (wie bei Patienten mit CPPS) eine erhöhte sympathische Innervationsdichte und erhöhter Noradrenalin Spiegel im Urin festgestellt werden [37, 225].

#### **4.5. Neuroplastizität: Aktivierung stiller Nozizeptoren, Phänotypen-Switch, Innervationsdichte, A $\beta$ -sprouting**

Abhängig von der neuronalen Aktivität aber auch durch spezifische proinflammatorische Mediatoren kommt es zur Veränderung der Genexpression und damit des neuronalen Phänotyps. Insbesondere akquirieren einige der myelinisierten A $\beta$ -Fasern für nicht-myelinisierte nozizeptive C-Fasern typische neurochemische Eigenschaften – insbesondere die Expression von Substanz P und dessen Sekretion [13, 178, 205, 230, 266, 268, 315, 316]. Hauptsächlich kommt es wahrscheinlich zur Umverteilung von Natriumkanälen mit folgender ektooper Aktivität und konsekutiv Spontanentladungen von Hinterhornneuronen [230].

Zudem expandieren die zentralen Endigungen der A $\beta$ -Fasern im Hinterhorn in die Lamina II (normalerweise enden sie in der Lamina III, IV und V), wo normalerweise nur die unmyelinisierten nozizeptiven C-Fasern enden [13, 220, 230, 314]. A $\beta$ -Fasern tragen schliesslich zur Erregbarkeit von Rückenmarksneuronen bei, „schalten“ auf das nozizeptive System und vermitteln Schmerz [13, 230, 314]!

Es werden überdies „schlafende/ stille“ Nozizeptoreinheiten aktiviert, sodass nun beispielsweise auch vorher nicht-mechanosensitive Einheiten unmyelinisierter viszeraler Afferenzen

nun mechanosensitiv werden beziehungsweise auf Erhöhung des intravesikalen Drucks antworten [85, 122].

In Gewebe mit chronischer Entzündung ist als Folge davon die Innervationsdichte freier Nervenendigungen, die SP exprimieren, erhöht. Ein schmerzhafter Stimulus aktiviert mehr Nozizeptoren und löst mehr Schmerz aus im Sinne der *Hyperalgesie* [197, 244].

Diese strukturellen Veränderungen, die funktionelle Veränderungen aufrechterhalten, treten in der Entwicklung von Schmerzstörungen sehr früh auf [197]. Sie stellen den letzten Schritt im Übergang von akutem zu chronischem Schmerz dar. Klinisch zeigt sich das in permanenter Hyperalgesie sowie *sekundärer Hyperalgesie* (infolge *zentraler Sensibilisierung* [151, 329], vgl. Kapitel 3.2.7.) mit Allodynie infolge der Schmerzausbreitung [220].

#### **4.6. Synaptische Potenzierung und Schmerzengrammierung**

Durch die vermehrte Aktivität und damit verbundene erhöhte Sekretion exzitatorischer Substanzen wie Glutamat und SP kommt es auf Rückenmarksebene zur synaptischen Langzeitpotenzierung (LTP) [5, 258, 259]. Dabei spielen zum Teil identische Prozesse eine wichtige Rolle wie bei der LTP im Rahmen der Gedächtnisbildung [218] (vgl. Cajal 1902 und Donald Hebb 1949 [98]).

Auf eine kurze, über Minuten bis Stunden anhaltende, von der Proteinsynthese unabhängige Phase (Early LTP) [21, 51, 84, 151, 170, 295] folgt eine lange, über Tage bis Wochen anhaltende, proteinsyntheseabhängige Phase (Late LTP [46, 143, 312, 320]). [18, 245]

Die Extrazelluläre Signal Regulierte Kinase/ extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) spielt eine zentrale Rolle beim Übergang von der Early zur Late LTP [46, 143, 312, 320] und wird durch intensive Stimulierung von C-Fasern aktiviert [133].

Als Folge der synaptischen Plastizität kommt es zur Engrammierung, es bildet sich ein „*Schmerzgedächtnis*“, das auch nach Wegfall der Schmerzursache aktiv bleiben oder reaktiviert werden kann; Neuronen „erinnern“ sich und reagieren entsprechend überschüssend auf einen folgenden Reiz [15, 247, 329].

Wahrscheinlich spielen die LTP auch peripher eine wesentliche Rolle in der Schmerzengrammierung.

LTP findet man ausserdem peripher in sympathischen Ganglien, wie es an Ratten experimentell nachgewiesen werden konnte [5, 54]. Damit wird die postsynaptische Antwort auf gleichbleibende präsynaptische Stimulation potenziert und kann längere Zeit anhalten – entsprechend einem Lern- und Gedächtnisvorgang [54].

Bereits 1924 zeigte Ricker tierexperimentell die engrammatische Speicherung pathologischer Informationen als Folge wiederholter Reizung des Sympathikus. Daraus ergab sich eine pathologische (überschüssende) Antwort auf physiologische Reize [247].

## 4.7. Wind-up: Zentrale Sensibilisierung von Rückenmarks-Neuronen

Multirezeptive Hinterhornneuronen (WDR) entwickeln durch neuroplastische Veränderungen eine erhöhte Erregbarkeit, erhöhte Entladungsfrequenz auf denselben repetitiven Stimulus, prolongierte Entladung (auch wenn der afferente Input sistiert hat) und erhöhte Spontanaktivität, sie rekrutieren neue Inputqualitäten und ihre rezeptiven Felder expandieren [313, 314]. Aufgrund Letzterem werden durch einen bestimmten eingehenden Stimulus mehr Hinterhornneuronen erregt als vor der Expansion [51, 197]. Dies führt zur Schmerzausbreitung respektive zur Entwicklung *sekundärer Hyperalgesie* und *Allodynie* [41].

Ursächlich für die Prozesse des Wind-ups ist eine erhöhte neuronale Aktivität der afferenten peripheren Fasern, wie beispielsweise im Rahmen des CPPS durch die chronische Entzündung und Schmerzen, mit konsekutiver Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und Veränderung der Genexpression in den Spinalganglien peripherer Afferenzen und in den WDR-Neuronen. In den Spinalganglien kommt es so zur Heraufregulierung zentral wirkender Neuromodulatoren wie SP und CGRP und gleichzeitig im Hinterhorn zur Heraufregulierung derer Rezeptoren. Dies erhöht die Antwort auf Reize, woraus die Hyperexzitabilität der WDR-Neuronen folgt, was zur Reiz-Hypersensitivität führt [51, 73, 184, 315].

Nebst Substanz P und CGRP sind insbesondere L-Glutamat, L-Aspartat, Vasoactive intestinal peptide (VIP), Cholecystinin (CCK), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [144], Angiotensin und Galanin wichtig [205, 252]. Die Mechanismen der zentralen Sensibilisierung zeigen eindeutige Parallelen mit der Lagzeitpotenzierung im Zusammenhang mit dem Gedächtnis und Lernen und stellt eine Form der synaptischen Plastizität dar [218, 258, 259]. Möglicherweise kann es in allen Teilen des ZNS, die mit der Schmerzperzeption und –verarbeitung zu tun haben zu Prozessen der zentralen Sensibilisierung kommen – nicht nur im Rückenmark [217, 218, 313].

## 4.8. Gate Control Theory, supraspinale Zentren, Emotionen und spinale Disinhibition [157]

Die in der Folge *kursiv* und in anderer Schriftart eschriebenen Textteile, sind Zitate aus meiner Masterarbeit (Kronenberg 2015 [157]).

*Die Weiterleitung der von peripher eintretenden nozizeptiver Reize im Hinterhorn kann moduliert werden, wie es Melzack und Wall in ihrer Gate Control Theory erstmals 1965 beschrieben haben [192]. Sie hängt davon ab, ob das „Gate“ offen oder geschlossen ist.*

*Periphere und zentrale Inputs modulieren das „Gate“ respektive die Reizübertragung im Hinterhorn. So blockiert die Aktivität dicker Fasern via inhibitorische Interneuronen das „Gate“ respektive „schliesst“ das Gate und hemmt damit die Überleitung zwischen den peripheren nozizeptiven Affe-*

renzen und den Hinterhornneuronen. Die Kollateralen dünner Fasern hingegen disinhibieren diese präsynaptische Hemmung, was das Gate öffnet, sodass nozizeptive Reize ungehindert weitergeleitet werden [69, 192].

Supraspinale Zentren wie der präfrontale Kortex, Teile des limbischen Systems, der Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, die periaquäduktale graue Substanz in der Pons, die Formatio reticularis im Pons und die Medulla oblongata kommunizieren untereinander und wirken via monoaminerge descendierende Bahnen auf die Hinterhornneuronen im Sinne einer präsynaptischen Hemmung – und können damit das „Gate“ schliessen [192 – 196].

Negative Emotionen können die descendierende Hemmung inhibieren, was eine spinale Disinhibition und damit Öffnung des Gates mit vermehrter Weiterleitung nozizeptiver Signale in das Gehirn zur Folge hat [68]. Die Beschwerden im Rahmen des CPPS wie chronische Schmerzen und insbesondere Miktionsbeschwerden, Störungen der Erektionsfähigkeit und der Sexualität stellen eine starke psychische Belastung dar. Es entsteht ein Circulus vitiosus aus negativen Emotionen und körperlichen Symptomen [65].

Diese Disinhibition im Rückenmark aufgrund verminderter descendierender Hemmung und reduzierter Aktivität inhibitorischer Interneuronen ist ein allgemeines Merkmal entzündlicher Schmerzzustände [9, 73, 106, 197, 200, 323]. Daraus resultiert eine Hyperexzitabilität der Hinterhornneuronen und vermehrte Weiterleitung nozizeptiver Signale nach zentral, was zur Entwicklung von Allodynie und Hyperalgesie beiträgt.

## 5. Mögliche Wirkmechanismen der Procain-Injektionen

Aus den im Kapitel 3.2. beschriebenen Mechanismen ergeben sich zusammenfassend mehrere positive Rückkopplungen im Sinne von *Circuli vitiosi* (Iterationen analog der Chaostheorie), die ineinander übergreifen und sich gegenseitig verstärken.

Die Neuraltherapie beziehungsweise Injektion von Lokalanästhetika an definierten Stellen zielt darauf ab, diese inflammatorischen und nozizeptiven *Circuli vitiosi* an mehreren Stellen zu unterbrechen und dem System damit einen „Reset“ und eine nachfolgende Neuorganisation zu ermöglichen.

Eine Injektion und Umflutung des *Plexus vesicoprostaticus* mit 1%iger Procainlösung setzt dabei an mehreren Orten im Schmerz- und Entzündungsgeschehen an. Aus den aktuell gültigen Erkenntnissen können folgende Wirkmechanismen zusammengefasst werden:

### 5.1. Inhibition neuronaler Erregung

Der am frühesten entdeckte und bekannteste Mechanismus aller Lokalanästhetika – und damit auch Procain – ist die Blockade spannungsgesteuerte Natriumkanäle und damit Inhibi-

tion der neuronalen Erregungsleitung (im Falle von Procain circa 20 Minuten andauernd) [70]. Procain wirkt dadurch antinozizeptiv und antiarrhythmisch und hemmt die Spontan- und Überaktivität sowohl sensibilisierter afferenter Neuronen als auch sympathischer Neuronen [70, 318].

## **5.2. Blockade sympathischer Reflexaktivierung – Verminderung der Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems bei nozizeptiven Vorgängen**

Die Inhibition neuronaler Erregung verhindert sowohl die Reizleitung via nozizeptive als auch via sympathische Neuronen. Damit wirkt Procain regulierend auf die sympathisch vermittelte Durchblutungsstörung, den Hautturgor, die sympathisch induzierte Hyperalgesie – hier der Hautbezirke des Perineums, der Leiste und des Adduktorenbereichs – , die Dysregulation der metamer zugehörigen Blase, Prostata und des Enddarms sowie den Muskeltonus zugehöriger Muskulatur. Dies kann als eine Art Unterbrechung im Schmerz- und Entzündungs-geschehen wirken, einen kurzen „Reset“ herbeiführen und dem System die Chance zur Neuorganisation hin zu einem kompensierten, physiologischen Gleichgewicht geben.

## **5.3. Antiinflammatorische Effekte**

### **5.3.1. Regulation proinflammatorischer Durchblutungsverhältnisse**

Zitat aus meiner Masterarbeit (Kronenberg 2015 [157]):

*Procain wirkt durch die Blockade sympathischer Reizleitung und die dadurch vermittelte Beeinflussung der sympathisch vermittelten proinflammatorischen Durchblutungsverhältnisse indirekt antiinflammatorisch. [68, 69]*

### **5.3.2. Reduktion der neurogenen Entzündung**

Die Blockade der neuronalen Reizleitung und Spontanaktivität inhibiert möglicherweise auch die sympathische und nozizeptive Sekretion pronozizeptiver und proinflammatorischer Substanzen wie ATP, „Immun-CRH“, Substanz P, CGRP und Neurokinin A und wirkt damit via Reduktion der neurogenen Entzündung antiinflammatorisch [52, 69].

### **5.3.3. Antiinflammatorische Modulation des Immunsystems**

Die Wirkung von Procain erfolgt nicht nur durch die Beeinflussung von Neuronen, sondern auch Natriumkanal-unabhängig durch direkte Modulation des Immunsystems [35, 220], was Procain zu einem potenten antiinflammatorischen Wirkstoff macht. *Die Procain-Metaboliten p-Aminobenzoessäure (p-ABA) und Diethylaminoethylat/ Diethylaminoäthanol (DEAE) tragen zur antiinflammatorischen Gesamtwirkung bei* [80, 104, 157].

Mit der Inhibition der pankreatischen Phospholipase A<sub>2</sub> hemmt Procain die Freisetzung von Arachidonsäure aus Membranphospholipiden, damit die Prostaglandin-, Leukotrien- und

Thromboxan-Synthese sowie die Thromboxan-induzierte Thrombozytenaggregation [76, 105, 116, 173].

Lokalanästhetika inhibieren die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B und damit die Sekretion der proinflammatorischen Interleukine 8 und 1 $\beta$  [160, 162]. Zudem stimulieren sie via Regulation der Transkription die Sekretion des antiinflammatorischen IL-1-Rezeptor-Antagonisten [160].

Procain hemmt die Migration der Leukozyten [107, 152, 262] und beeinflusst verschiedene Funktionen der T-Lymphozyten positiv [180].

Lokalanästhetika inhibieren die Adhäsion der Neutrophilen Granulozyten am Endothel [10], was wahrscheinlich auch für den Wirkstoff Procain gilt.

Procain inhibiert zudem das Priming der *Neutrophilen Granulozyten* [110, 290] via selektive Blockade der Funktion des Pertussistoxin-insensitiven G $\alpha$ q-Proteins an der Innenseite der Zellmembran der Neutrophilen Granulozyten [108 – 114] (es ist bei verschiedenen inflammatorischen und hämostaseologischen Signalübertragungswegen entscheidend beteiligt) und hemmt damit die Produktion freier Sauerstoffradikale, das *Respiratory Bursting* [36, 45, 89], die Sekretion lysosomaler Enzyme [78, 262], die Phagosom-Lysosom-Fusion und die Phagozytoseaktivität der Neutrophilen Granulozyten [45].

Überdies stabilisiert der Procain-Metabolit *p-Aminobenzoessäure* die Mastzellen und wirkt damit antihistaminisch (vgl. Kapitel 3.2.6.1.) [50, 284].

## 5.4. Antimikrobielle Wirkung

Procain wirkt antimikrobiell [35] sowohl gegen Bakterien als auch Viren und Pilze.

Via verschiedene Mechanismen wirkt Procain bakteriostatisch und bakterizid [1, 30, 35, 42, 63, 135, 150, 236, 241, 267, 276, 293, 309]. Interaktionen mit der Zellwand [267] oder mit Makromolekülen an der Bakterienoberfläche [63] verändern die Funktion von Membranproteinen [30, 236] und reduzieren die Membranfluidität [293]. Dadurch werden wahrscheinlich Membran- und Zellfunktionen inhibiert [42] wie die Aktivität der Membran-gebundenen ATPase [1] & DNA-bindende Zelleigenschaften [241].

Lokalanästhetika inklusive Procain wirken zudem antiviral [34, 233], fungostatisch und fungizid [150, 228, 309].

Damit beeinflusst eine Procaininjektion auch mögliche für das CPPS mitursächliche mikrobielle Faktoren günstig – jedoch gibt es wie oben beschrieben meistens keinen Infektfokus. Die antimikrobielle und damit desinfizierende Wirkung ist vordergründig wichtig für die Sicherheit beziehungsweise die Risikoreduktion einer Infektion durch den Nadelstich. [80]

## 5.5. Hemmung sympathischen Aussprossens

Prinzipiell konnte *Zieglgänsberger* nachweisen, dass neuroplastische Veränderungen rückgängig gemacht werden können [328]. Die klinische Beobachtung zeigt, dass sich auch die strukturelle sympathoafferente Kopplung lösen beziehungsweise sich die dieser zugrunde liegenden neuroplastischen Veränderungen wieder zurückbilden können [68].

Via Inhibition der NGF-stimulierten Autophosphorylation der Tyrosinkinase A reduziert Procain ausserdem das Aussprossen sympathischer Nervenfasern (sympathetic sprouting) um Spinalganglien mit erhöhter Spontanaktivität [289, 321].

## 5.6. Aktivierung schmerzinhibitorischer Systeme

Die Procaininjektionen aktivieren schmerzinhibitorische Systeme [218]. Nebst der Aktivierung der DNIC-Mechanismen (**Diffuse Schmerz-inhibierende Kontroll-Mechanismen**) [165, 304] und der **deszendierenden schmerzinhibitorischen Systeme** [75, 256, 257, 288] könnte die Injektion im Sinne einer stressinduzierten Analgesie als akuter Stressreiz das anti-analgetische System hemmen [2, 96, 220, 294].

## 5.7. Gate-Control-Theory und Präsynaptische Inhibition [220]

Mithilfe der Erkenntnisse aus der Gate-Control-Theory [192, 193] lässt sich die präsynaptische Inhibition von Schmerzimpulsen durch die Procaininjektion erklären.

Die relative Aktivität der dicken sensorischen A $\beta$ - zu den dünneren A $\delta$ - und C-Fasern beeinflusst die Überleitung zwischen den peripheren Afferenzen und den Hinterhornneuronen im Rückenmark. Aktivität dicker Fasern blockiert das „Gate“ respektive inhibiert die Weiterleitung, dagegen öffnet die Aktivität dünner Fasern das Gate und ermöglicht damit die Impulsweitergabe im Rückenmark.

Durch den Stich werden zunächst die A $\beta$ -, dann die A $\delta$ -Fasern aktiviert (verglichen mit den C-Fasern dickkalibrig). Die A $\delta$ -Fasern leiten schnell, aktivieren als erste die Spinalganglienzellen und „schliessen“ das Gate für die Impulse der C-Fasern. Es kommt damit zur präsynaptischen Inhibition der Schmerzimpulse.

Zusätzlich schliesst Procain selbst das Gate, indem es zuerst die Reizleitung der dünnen C-Fasern blockiert und erst später die der A $\delta$ -Fasern.

Synergetisch reduzieren die Wirkungen des Stichts und des Procains die Erregung der Hinterhornneuronen und „schliessen“ das Gate. Dies resultiert in einer Unterbrechung der Schmerzempfindung, die – wie bei unserem Patienten – meist deutlich länger als der pharmakologische Effekt des Lokalanästhetikums auf den Natriumionenkanal anhält.

Darüber hinaus können, soweit anatomisch möglich, Procaininjektion eine gestörte Motorik normalisieren, sodass die dickkalibrigen II-Fasern der Muskelspindeln wieder maximal feuern und das Gate für die Weitergabe von Schmerzimpulsen auf Segmentebene schliessen kön-

nen [217-220]. Gleichzeitig hemmt die gesteigerte Aktivität der Pyramidenbahn die Hinterhornneurone. In der Pyramidenbahn verlaufen die kortikospinalen hemmenden deszendierenden Bahnen [295] (mit Ihrem Ursprung im primären (S I) und sekundären (S II) somatosensorischen Kortex [220]), deren Aktivität die WDR-Neuronen im Rückenmark hemmt [92].

## 5.8. Verhinderung einer Schmerzgedächtnisbildung

Die Aktivierung der schmerzinhibitorischen Systeme [75, 256, 257, 288] mittels Procaininjektion verhindert zusammen mit der direkt inhibierenden Wirkung auf die ERK-Aktivität [5, 140, 166, 291] (und damit Inhibition des Übergang von der Early LTP zur Late LTP) die Induktion der LTP sowohl auf Rückenmarksebene als auch in sympathischen Ganglien. Dadurch wird die Engrammierung pathologischer Information beziehungsweise die Bildung eines Schmerzgedächtnisses umgangen [5].

Die klinische Erfahrung – illustriert durch unser Fallbeispiel – zeigt, dass damit auch das Löschen von bereits entstandenen Schmerzengrammen möglich ist [68]. Ricker konnte bereits 1924 tierexperimentell zeigen, dass die engrammatische Speicherung pathologischer Informationen im sympathischen Nervensystem durch wiederholte Anwendung von Lokalanästhetika rückgängig gemacht werden kann [54, 247].

## 5.9. Zusätzliche Wirkung durch Metaboliten

Die ubiquitär vorkommende Cholinesterase hydrolysiert Procain direkt am Ort der Injektion zu *p-Aminobenzoessäure* (p-ABA) und *Diethylaminoethylat/ Diethylaminoäthanol* (DEAE) mit einer kurzen Halbwertszeit von circa 15 Minuten. Es entstehen keine weiteren Metaboliten und der Stoffwechsel wird kaum belastet [80, 104].

p-ABA und DEAE tragen zur Gesamtwirkung des Procains bei und besitzen kaum Nebenwirkungen [104].

### 5.9.1. p-Aminobenzoessäure (p-ABA)

p-ABA wirkt als **Antihistaminikum** membranstabilisierend und kapillarabdichtend und damit mikrozirkulationsfördernd [50, 284]. Mit Ceramid, das unter entzündlichen Bedingungen aus Membransphingomyelin der Endothelzellen und Gefäßwandmyozyten freigesetzt wird, bildet p-ABA unschädliche Esterverbindungen und verhindert dadurch die durch Ceramid vermittelte Schädigung von Mitochondrien und konsekutive Zellnekrosen [103].

### 5.9.2. Diethylaminoethylat (DEAE)

DEAE erhöht die Konzentration der **Endocannabinoide**, was antiinflammatorische und antinozizeptive Effekte hat [179]. Bei entzündlichen Prozessen werden langkettige ungesättigte Fettsäuren (UFS) aus den Zellmembranen freigesetzt. DEAE bindet diese UFS und blockiert damit deren inflammatorische Wirkung [31, 101, 179]. Die Verbindungen aus DEAE und



UFS (F-DEAE-Moleküle) hemmen die axonständige Fettsäureamidhydrolase (FAAH), die Endocannabinoide abbaut [31, 101, 179]. Dies erhöht die lokale Endocannabinoidkonzentration und steigert damit deren analgetische und antiinflammatorische Wirkung; es kommt zur verminderten Freisetzung nozizeptiver Neurotransmitter im peripheren Gewebe und im Bereich der Hinterhornneurone, zur Herabregulierung des Sympathikus und damit zur Entzündungshemmung und Analgesie sowie zur lokalen Modulation des Immunsystems und der Mikrozirkulation [104].

Ausserdem wirkt DEAE direkt vasodilatierend, wodurch es zur Hyperämie und damit zu einer raschen Normalisierung einer gestörten Gewebetrophik kommt [103].

## 5.10. Durchbrechung von *Circuli vitiosi*

Diese vielfältigen Wirkmechanismen machen das Potenzial von Procaininjektionen für die Durchbrechung verschiedenster positiver Rückkopplungen beziehungsweise *Circuli vitiosi* deutlich – sowohl auf peripherer wie auch auf spinaler und supraspinaler Ebene [8, 55, 65, 69, 127, 191, 220]. Dies erlaubt dem (selbstorganisierenden) System eine Neuorganisation hin zu einem physiologischen Gleichgewicht [65, 210] (vgl. Chaostheorie [19, 132, 174, 175, 231], vgl. Kapitel 3.2.1.).

Die Erfahrung mit Procaininjektionen zeigt, dass Beschwerden, die durch *Procain* gelindert werden, häufig nach Abklingen der Anästhesie nur verzögert, in verminderter Intensität oder gar nicht wieder auftreten [68, 220]. Selbst Dauerheilungen können resultieren [220], wie es bei unserem Patienten der Fall war.

Verschiedene Studien zeigten entsprechende Effekte mit der Anwendung von Lidocain. So konnte bei Studien mit Lidocain-Installation in die Blase bei Patienten mit chronischer interstitieller Zystitis eine anhaltende Schmerzreduktion erzielt werden [74, 208]. Weitere Studien zeigten vielversprechende Erfolge mit der Lidocain-Injektion in die Prostata bei Patienten mit CPPS [172, 254, 308]. Kim D. S. et al. beschrieben 2013 eine anhaltende Schmerzreduktion bei Patienten mit CPPS durch Lokalanästhetikainjektionen in myofasziale Triggerpunkte des Musculus iliopsoas, der Adduktorenmuskulatur und der tiefen Muskeln des Abdomens [147]. Ob Gleiches auch für Procaininjektionen zutrifft, wurde aufgrund unserer Recherche bisher noch nicht untersucht.

Die Erfahrung zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Behandlung umso grösser ist, je früher die Injektionen von Lokalanästhetika erfolgen – im Idealfall bevor zentrale spinale und supraspinale strukturelle Veränderungen abgelaufen sind. Ist es bereits zu entsprechender Umorganisation gekommen, wird es schwieriger, die Beschwerden zu lindern oder die Patienten zu heilen. Allerdings zeigt die langjährige klinische Erfahrung, dass sogar in solchen Fällen Procaininjektionen bereits entstandene Schmerzengramme löschen

[68, 69], eine sympathoaffere Kopplung lösen und zentrale neuroplastische Veränderungen zurückbilden können [54, 68].

## 5.11. Vorteile von Procain

Procain besitzt verschiedenste vorteilhafte Eigenschaften, weshalb wir den Wirkstoff als erste Wahl vor anderen Lokalanästhetika für die Injektionen empfehlen.

[157] Procain wird seit mehr als hundert Jahren mit weiter Verbreitung angewendet, sodass eine grosse langjährige Erfahrung mit dem Wirkstoff besteht. In all den Jahren konnten keine langfristigen Nebenwirkungen beobachtet werden [67, 80].

Durch die geringe Diffusionskapazität des Procains ist dessen Wirkung lokal beschränkt und damit besser steuerbar [35, 88]. Der Abbau erfolgt lokal durch die Cholinesterase, was den Stoffwechsel kaum belastet [80, 104]. Nur 5% des Procains wird über die Leber oder Nieren eliminiert [80]. Zudem verstärken die Metaboliten p-ABA und DEAE die Gesamtwirkung des Procains [104].

Mit der kurzen Halbwertszeit von ungefähr 15 Minuten besitzt Procain die kürzestmögliche lokalanästhetische Wirkdauer. Dies ist wichtig, um eine möglichst frühe Eigenregulation des Organismus zu erreichen. Eine lang anhaltende Blockade der Reizleitung macht keinen Sinn, weil einerseits während der anästhesiologischen Blockade auch die vegetative Regulation am Ort der Injektion unterbrochen ist [80] und da andererseits die therapeutische Wirkung der Lokalanästhetika im Rahmen der Neuraltherapie nicht von der Anästhesiedauer abhängt [67, 80]. Überdies weisen die neu synthetisierten langwirksamen Lokalanästhetika (Ropivacain, Bupivacain) ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil auf [80].

Procain und Lidocain sind die Lokalanästhetika mit der grössten therapeutischen Breite [80]. Die systemische Toxizität [38] und die Myotoxizität [43, 299] sind bei Procain geringer als bei den anderen verfügbaren Lokalanästhetika.

Auch die allergische Potenz ist gering [80]. Im Gegenteil; Procain kann sogar bei Allergien eingesetzt werden, da es indirekt via p-ABA antihistaminisch wirkt [50, 284].

Eine Allergie vom Soforttyp lässt sich mit einem einfachen Intrakutantest (Quaddel) ausschliessen [80].

Die bei Aldrete und Johnson 1970 beschriebenen allergischen Reaktionen [3] stellten sich als Hautrötungen infolge der vasodilatierenden und dadurch hyperämisierenden Wirkung von Procain heraus. Die tägliche Erfahrung vieler erfahrener Anwender und eine Metaanalyse der bis 2010 verfügbaren Literatur widerlegen die Auffassung von Aldrete und Johnson [67, 80, 88].

In den vergangenen 100 Jahren konnten keine kanzerogenen Effekte beobachtet werden [67, 80].

Procain wirkt *in vitro* sogar DNA-demethylierend und kann damit die Deaktivierung von Tumorsuppressorgenen durch DNA-Methylierung, ein früher Prozess der Tumortransformation, rückgängig machen [305].

Überdies zeigten sich bisher keine teratogenen Effekte des Procains [67, 80], sodass Schwangerschaft keine Kontraindikation für Procaininjektionen darstellt.

## 6. Schlussfolgerung

Die aus unseren Erkenntnissen resultierende mögliche, zum Teil „neue“ Pathophysiologie des Chronic Pelvic Pain Syndromes bildet zahlreiche Circuli vitiosi mit gleichzeitigen Ansatzpunkten für die Wirkmechanismen des Procains.

Procain hat zudem, wie unter 3.3.2. beschrieben, vielfältige Vorteile.

Somit verfügen gezielte Procaininjektionen über ein grosses Potenzial, die insbesondere sympathisch aufrechterhaltenen Entzündungs- und Schmerzmechanismen (sympathetically mediated pain and inflammation) zu unterbrechen und konsekutiv die damit verbundenen Beschwerden des CPPS nachhaltig zu lindern.

Diese Erkenntnisse zusammen mit den vielzähligen bisherigen klinischen Beobachtungen lassen einen grossen potenziellen Nutzen entsprechender Procaininjektionen für Patienten mit CPPS erwarten. Dies impliziert die Propagation klinischer Studien, bei denen Procaininjektionen mit Umflutung des *Plexus vesicoprostaticus* bei CPPS frühzeitig adjuvant oder als primäre Therapie eingesetzt werden.

Die Komplexität des Menschen und damit auch der Pathomechanismen des CPPS erlauben keine vollständige und abschliessende Betrachtungsweise und Aufschlüsselung. Die vorliegende Arbeit soll allerdings auf Basis des aktuellen Wissensstandes eine mögliche Erklärung der Vorgänge beim CPPS und deren Beeinflussung mittels gezielter Procaininjektionen liefern. Wir hoffen, dass daraus weitere pathophysiologische, diagnostische und therapeutische Überlegungen resultieren.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Agarwal N, Kalra VK (1984) *Studies on the mechanism of action of local anesthetics on proton translocating ATPase from Mycobacterium phlei*. *Biochimica et Biophysica Acta* 764: 316-23
2. Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM (1984) *Endogenous opioids: Biology and function*. *Annu Rev Neurosci* 7: 223-255
3. Aldrete JA, Johnson DA (1970) *Evaluation of intracutaneous testing for investigation of allergy to local anesthetic agents*. *Anesth Analg* 49: 173-183
4. Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, Pontari MA, McNaughton-Collins M, Shoskes DA, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE, Nadler RB, Zeitlin SI, Knauss JS, Wang Y, Kusek JW, Nyberg LM, Litwin MS (2004) *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network: Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial*. *Ann Intern Med* 141(8):581-9
5. Alkadhi KA, Alzoubi KH and Aleisa AM (2005) *Plasticity of synaptic transmission in autonomic ganglia*. *Prog Neurobiol* 75(2): 83-108
6. Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, Thakkinstian A (2011) *Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis*. *JAMA* 305(1):78-86.  
doi:10.1001/jama20101913
7. Ansel JC, Brown JR, Payan DG, Brown MA (1993) *Substance-P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells*. *J Immunol* 150:4478-4485
8. Arnér S, Lindblom U, Meyerson BA, Molander C (1990) *Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks A call for further experimental and systematic clinical studies*. *Pain* 43: 287-297
9. Azkue JJ, Zimmermann M, Hsieh TF, Herdegen T (1998) *Peripheral nerve insult induces NMDA receptor-mediated, delayed degeneration in spinal neurons*. *Eur J Neurosci* 10(6):2204-6
10. Azuma Y, Shinohara M, Wang PL, Suese Y, Yasuda H, Ohura K (2000) *Comparison of inhibitory effects of local anesthetics on immune functions of neutrophils*. *Int J Immunopharmacol* 22: 789-96
11. Baluk P, Bertrand C, Geppetti P, McDonald DM, Nadel JA (1995) *NK1 receptors mediate leukocyte adhesion in neurogenic inflammation in the rat trachea*. *Am J Physiol* 268(2 Pt 1):L263-9
12. Bar-shavit Z, Goldman R, Stabinsky Y, Gottlieb PA, Fridkin M, Teichberg VI (1980) *Enhancement of phagocytosis: a newly found activity of substance P residing in its N-terminal tetrapeptide sequence*. *Biochem Biophys Res Commun* 94:1445-1451

13. Baron R, Jänig W (1998) *Schmerzsyndrome mit kausaler Beteiligung des Sympathikus*  
*Pain syndromes with causal participation of the sympathetic nervous system.*  
Der Anästhesist 47(1): 4-23
14. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G (2002) *Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study.* Lancet 359: 1655-1660
15. Barop Hans (1996) *Lehrbuch und Atlas der Neuraltherapie nach Huneke.*  
Stuttgart: Hippokrates
16. Beck PW, Handwerker HO (1974) *Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibres.* Pflügers Archiv Volume 347, Issue 3, pp 209-222
17. Bennett DL, Koltzenburg M, Priestley JV, Shelton DL, McMahon SB (1998) *Endogenous nerve growth factor regulates the sensitivity of nociceptors in the adult rat.*  
The European Journal of Neuroscience 10(4):1282-1291 Department of Physiology and Biochemistry, UMDS, London, UK
18. Birbaumer N, Schmidt RF (2005) *Lernen und Gedächtnis.* In: Schmidt RF, Lang F, Thew G (eds): *Physiologie des Menschen.* 29 Aufl Springer, Heidelberg
19. Birkhoff GD (1966) *Dynamical Systems.* Rev. Ed.. AMS, Providence, RI
20. Blalock JE (1989) *A Molecular Basis for Bidirectional Communication Between the Immune and Neuroendocrine Systems.* Physiological Reviews, ©The American Physiological Society Vol 69, No 1
21. Bliss TVP, Collingridge GL (1993) *A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus.* Nature 361(6407), 31-39. doi:101038/361031a0 T V P Bliss is at the Division of Neurophysiology and Neuropharmacology, National Institute of Medical Research, Mill Hill, London NW71AA, UK
22. Boichot E, Lagente V, Paubertbraquet M, Frossard N (1993) *Inhaled substance-P induces activation of alveolar macrophages and increases airway responses in the guinea-pig.* Neuropeptides 25:307 313
23. Bost KL, Breeding SA, Pascual DW (1992) *Modulation of the mRNAs encoding substance P and its receptor in rat macrophages by LPS.* Reg Immunol 4(2):105-12
24. Bost KL, Pascual DW (1992) *Substance P: A late-acting B lymphocyte differentiation co-factor.* Am J Physiol 262(3 Pt 1):C537–C545
25. Brähler E, Deinhart M, Weidner W (2001) *Krankheitsverlauf bei der chronischen Prostatitis – Eine 5-Jahres-Katamnese.* In: E. Brähler, J Kupfer (Hrsg.). *Mann und Medizin. Jahrbuch der Medizinischen Psychologie 19.* Göttingen; Hogrefe-Verlag: 223-33
26. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I (1985) *Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator.* Nature 313(5997):54-6
27. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB (1988) *Interleukin-1 immunoreactive innervation of*

- the human hypothalamus*. Science 240, 321-324
28. Breder CD, Hazuka C, Ghayur T, Klug C, Huginin M, Yasuda K, Teng M, Saper CB (1994) *Regional induction of tumor necrosis factor  $\alpha$  expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 91(24):11393-11397
  29. Buckley TL, Brain SD, Rampart M, Williams TJ (1991) *Time-dependent synergistic interactions between the vasodilator neuropeptide, calcitonin gene-related peptide (CGRP) and mediators of inflammation*. Br J Pharmacol 103(2):1515-9
  30. Burke PV, Kanki R, Wang HH (1985) *Effect of positively charged local anesthetics on a membrane-bound phosphatase in Acholeplasma laidlawii*. Biochem Pharmacol 34: 1917-24
  31. Caliginano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D (1998) *Control of pain initiation by endogenous cannabinoids*. Nature 394(6690):277-81
  32. Calvo CF, Chavanel G, Senik A (1992) *Substance P enhances IL-2 expression in activated human T cells*. J Immunol 148:3498-3504
  33. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK (1989): *Assessing coping strategies: A theoretically based approach*. Journal of Personality and Social Psychology, 56, 267-283
  34. Cassuto J (1989) *Topical Local Anaesthetics and Herpes Simplex*. The Lancet, Vol 333, Issue 8629, pp 100-101
  35. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M (2006) *Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, Volume 50, Issue 3, pages 265-282. First published online 14 Feb 2006
  36. Cederholm I, Briheim G, Rutberg H, Dahlgren C (1994) *Effects of five amino-amide local anaesthetic agents on human polymorphonuclear leukocytes measured by chemiluminescence*. Acta Anaesthesiol Scand 38: 704-10
  37. Charrua A, Pinto R, Taylor A, Canelas A, Ribeiro-da-Silva A, Cruz CD, Birder LA, Cruz F (2013) *Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis?* Neurourol Urodyn. doi: 10.1002/nau22542
  38. Chernick WS (1971) *Local anesthetics*. In: DiPalma JR: *Drill's Pharmacology in Medicine*, pp 190-193, 196-199 Mc-Graw-Hill, New York
  39. Chung K., Kim H.J., Na H.S., Park M.J., Chung J.M. (1993) *Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain*. Neurosci Lett. 162(1-2):85-8.
  40. Cohen JM, Fagin AP, Hariton E, Niska JR, Pierce MW, Kuriyama A, Whelan JS, Jackson JL, Dimitrakoff JD (2012) *Therapeutic intervention for chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2012;7(8):e41941. doi: 10.1371/journal.pone.0041941

41. Cohen SP, Mao J (2014) *Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications*. Clinical Review, State of the Art BMJ 348:f7656
42. Collura V, Letellier L (1990) *Mechanism of penetration and of action of local anesthetics in Escherichia coli cells*. Biochim Biophys Acta 1027: 238-44
43. Covino BG (1972) *Local anesthesia*. New Engl J Med 286: 975-983, 1035-1042
44. Cross LJ, Heaney LG, Ennis M (1996) *Further characterisation of substance P induced histamine release from human bronchoalveolar lavage mast cells*. Inflamm Res 45:S11 S12
45. Cullen BF, Haschke RH (1974) *Local anesthetic inhibition of phagocytosis and metabolism of human leukocytes*. Anesthesiology 40: 142-6
46. Davis S, Vanhoutte P, Pages C, Caboche J, Laroche S (2000) *The MAPK/ERK cascade targets both Elk-1 and cAMP Response Element Binding Protein to control Long-Term-Potential-Dependent Gene Expression in the Dentate Gyrus in vivo*. J Neuroscience 20(12): 4563-4572
47. De Giorio R, Tazzari PL, Barbara G, Stanghellini V, Corinaldesi R (1998) *Detection of substance P immunoreactivity in human peripheral leukocytes*. J Neuroimmunol 82(2):175-181
48. Derocq JM, Ségui M, Blazy C, Emonds-Alt X, Le Fur G, Brelire JC, Casellas P (1996) *Effect of substance P on cytokine production by human astrocytic cells and blood mononuclear cells: characterization of novel tachykinin receptor antagonist*. FEBS Lett 399(3):321-325
49. Devillier P, Renoux M, Giroud JP, Regoli D (1985) *Peptides and histamine release from rat peritoneal mast cells*. European Journal of Pharmacology, Vol 117, Issue 1, pp 89-96
50. Dosch P (1989) *Lehrbuch der Neuraltherapie nach Huneke*. 13. Auflage Haug, Heidelberg
51. Dubner R, Ruda MA (1992) *Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation*. Trends in Neurosciences 15 (3): 96-103
52. Dux M, Jancsó G, Sann H, Pierau FK (1996) *Inhibition of the neurogenic inflammatory response by lidocaine in rat skin*. Inflammation Research, Vol 45, Issue 1, pp 10-13
53. Ebertz JM, Hirshman CA, Kettelkamp NS, Uno H, Hanifin JM (1987) *Substance P-induced histamine release in human cutaneous mast cells*. J Invest Dermatol 88(6):682-5
54. Eggli P, Fischer L (2011) *Vegetatives Nervensystem (Neuroanatomische und neurophysiologische Grundlagen)*. In: Fischer, Lorenz; Peuker, Elmar T. (eds.) *Lehrbuch der integrativen Schmerztherapie*. Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage: Stuttgart, pp. 17-26
55. Eichholtz F (1947) *Lehrbuch der Pharmakologie*. 5. Auflage, Berlin und Heidelberg, Springer Verlag

56. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB (2005) *Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA 293(24):3043
57. El-shazly AE, Masuyama K, Eura M, Ishikawa T (1996) *Immunoregulatory effect of substance P in human eosinophil migratory function*. Immunol Invest 25:191-201
58. Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP (1999) *Stress, Corticotropin-Releasing Hormone, Glucocorticoids and the Immune/Inflammatory Response: Acute and Chronic Effects*. Annals of the New York Academy of Science (876):1-11
59. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES (2000) *The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system*. Pharmacol Rev 52(4):595-638
60. Erickson BA, Schaeffer AJ, Van Le B (2008) *Chronic prostatitis*. Clin Evid (Online). Department of Urology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA
61. Erjavec F, Lembeck F, Florajanc-Irman T, Skofitsch G, Donnerer J, Saria A, Holzer P (1981) *Release of histamine by substance P*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 317,67-70
62. Escott KJ, Brain SD (1993) *Effect of a calcitonin gene-related peptide antagonist (CGRP8-37) on skin vasodilatation and oedema induced by stimulation of the rat saphenous nerve*. Br J Pharmacol 110(2):772-6
63. Fazly Bazaz BS, Salt WG (1983) *Local anaesthetics as antimicrobial agents: Structure-action considerations*. Microbios 37:45-64
64. Fewtrell CMS, Foreman JC, Jordan CC, Oehme P, Renner H, Stewart JM (1982) *The effect of substance P on histamine and 5-hydroxytryptamine release in the rat*. J Physiol, (in press) 330:393-411
65. Fischer Lorenz (1998) *Neuraltherapie nach Huneke. Neurophysiologie, Injektionstechnik und Therapievorschläge*. 1. Auflage, Stuttgart: Hippokrates
66. Fischer Lorenz (2003) *Pathophysiologie des Schmerzes und Neuraltherapie*. Praxis 92: 2051-2059
67. Fischer Lorenz, Barop Hans, Maxison-Bergemann S (2005). *Health Technology Assessment Neuraltherapie nach Huneke*. PEK des Schweizerischen Bundesamtes für Gesundheit
68. Fischer Lorenz (2010) *Reflexmechanismen, Schmerzgedächtnis und Neuraltherapie*. In: Weinschenk S (Hrsg) *Handbuch Neuraltherapie – Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier, pp 66-72
69. Fischer Lorenz (2014) *Neuraltherapie – Neurophysiologie, Injektionstechnik und Therapievorschläge*. 4. vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart; MSV: 2014



70. Fleckenstein A (1950) *Die periphere Schmerzauslösung und Schmerzausschaltung*. Wiss Forschungsberichte 58 Steinkopff, Frankfurt
71. Freidin M and Kessler JA (1991) *Cytokine regulation of substance P expression in sympathetic neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A. 88(8): 3200–3203.
72. Fukuoka H, Kawatani M, Hisamitsu T, Takeshige C (1994) *Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1 $\beta$  in the rat*. Brain Res 657: 133-140
73. Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E, Miki K, Tachibana T, Noguchi K (1998) *Change in mRNAs for neuropeptides and the GABA<sub>A</sub> receptor in dorsal root ganglion neurons in a rat experimental neuropathic pain model*. Pain Vol 78, Issue 1, Pages 13-26
74. Giannakopoulos X, Champilomatos P (1992) *Chronic interstitial cystitis Successful treatment with intravesical lidocaine*. Arch Ital Urol Nefrol Androl 64(4):337-9
75. Gjerstad J, Tjølsen A, Hole K (2001) *Induction of long term potentiation of single wide dynamic range neurons in the dorsal horn is inhibited by descending pathways*. Pain 91: 263-268
76. Goel RK, Tavares IA, Nellgård P, Jönsson A, Cassuto J, Bennett A (1994) *Effect of lignocaine on eicosanoid synthesis by pieces of human gastric mucosa*. J Pharm Pharmacol 46: 319-20
77. Gold MS, Reichling DB, Shuster MJ, Levine JD (1996) *Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> current in nociceptors*. Proc Natl Acad Sci USA 93: 1108-1112
78. Goldstein IM, Lind S, Hoffstein S, Weissmann G (1977) *Influence of local anesthetics upon human polymorphonuclear leukocyte function in vitro. Reduction of lysosomal enzyme release and superoxide anion production*. J Exp Med. 146(2):483-94
79. Gold-Szklarski K (2010) *Diagnostik über hyperalgetische Zonen*. In: Weinschenk S (Hrsg) *Handbuch Neuraltherapie – Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier, pp 296-300
80. Gold-Szklarski K und Weinschenk S (2010) *Procain oder Lidocain? Die Verwendung von ester- oder amidstrukturierten Lokalanästhetika*. In: Weinschenk S (Hrsg) *Handbuch Neuraltherapie – Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier, pp 103-111
81. Gonzales R, Goldyne ME, Taiwo YO, Levine JD (1989) *Production of hyperalgesic prostaglandins by sympathetic postganglionic neurons*. J Neurochem 53(5):1595-8
82. Goyarts E, Matsui M, Mammone T, Bender AM, Wagner JA, Maes D, Granstein RD (2008) *Norepinephrine modulates human dendritic cell activation by altering cytokine release*. Experimental Dermatology (Impact Factor: 358) 17(3):188-96
83. Graham GJ, Stevens JM, Page NM, Grant AD, Brain SD, Lowry PJ, Gibbins JM (2004) *Tachykinins regulate the function of platelets*. Blood 104(4):1058-65
84. Greenstein B, Greenstein A (2000) *Color Atlas of Neuroscience*. Thieme, Stuttgart

85. Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M (1990) *Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat.*  
J Physiol 425: 545-562
86. Hadden JW, Hadden EM, Middleton E (1970) *Lymphocyte blast transformation. I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes.*  
Cell Immunol. 1(6):583-95
87. Hagermark O, Hokfelt T, Pernow B (1978) *Flare and itch induced by substance P in human skin.* J Invest Dermatol. 71(4):233-235
88. Hahn-Godeffroy JD (1993) *Procain in der Neuraltherapie nach Huneke.*  
Allgemeinarzt 15: 876-883
89. Haines KA, Reibman J, Callegari PE, Abramson SB, Philips MR, Weissmann G (1990) *Cocaine and its derivatives blunt neutrophil functions without influencing phosphorylation of a 47-kilodalton component of the reduced nicotinamideadenine dinucleotide phosphate oxidase.* J Immunol 144: 4757-64
90. Haken H (2006) *Information and Self-Organization: a macroscopic approach to complex systems.* Springer, 3. Auflage (Springer Series in Synergetics)
91. Hall JM, Geppetti P (1995) *Kinins and kinin receptors in the nervous system.* Neurochemistry International 26: 17-26
92. Hammond DL (1986) *Control systems for nociceptive afferent processing: the descending inhibitory pathways.* In: Yaksh TL (ed): *Spinal Afferent Processing*, pp 363-390.  
Plenum Press, New York
93. Handwerker HO (1999) *Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes.* Springer, Berlin-Heidelberg-New York
94. Hart RP, Shadiack AM, Jonakait GM (1991) *Substance P gene expression is regulated by interleukin-1 in cultured sympathetic ganglia.* Journal of Neuroscience Research, Vol 29, Issue 3, pp 282-291
95. Hartung HP, Toyka KV (1989) *Substance P, the Immune System and Inflammation.* Int Rev Immunol. 4(3):229-249
96. Hayes RL, Bennett GJ, Newlon P, Mayer DJ (1976) *Analgesic effects of certain noxious and stressful manipulations in the rat.* Soc Neurosci 1976; Abstr 2: 1350
97. Heaney LG, Cross LJM, Stanford CF, Ennis M (1995) *Substance-P induces histamine-release from human pulmonary mast-cells.* Clin Exp Allergy 25:179 186
98. Hebb DO (1949) *The organization of behavior: a neuropsychological theory*  
Willey, New York
99. Heijnen CJ, Rouppe van der Voort C, Wulfraat N, van der Net J, Kuis W, Kavelaars A (1996) *Functional alpha 1-adrenergic receptors on leukocytes of patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.* J Neuroimmunol 71: 223-226

100. Heijnen CJ, Rouppe van der Voort C, van de Pol M, Kavelaars A (2002) *Cytokines regulate alpha(1)-adrenergic receptor mRNA expression in human monocytic cells and endothelial cells.* J Neuroimmunol. 125(1-2):66-72.
101. Heine H (2003) *Wirkt Neuraltherapie nach Huneke über das periphere Endocannabinoidsystem?* Ärztes Naturheilverf 44: 212-220
102. Heine H (2004) *Grundregulation – eine Synthese medizinischen Denkens.* Dtsch Z Akupunktur 47: 6-19
103. Heine H (2006) *Neuraltherapie nach Huneke Zur Molekularbiologie von Procain* Ärztes Naturheilverf 47: 601-605
104. Heine H (2010) *Pharmakologie der Spaltprodukte von Procain und das Endocannabinoidsystem.* In: Weinschenk S (Hrsg) *Handbuch Neuraltherapie – Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika.* München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier, pp 99-102
105. Hendrickson HS, van Dam-Mieras MC (1976) *Local anesthetic inhibition of pancreatic phospholipase A2 action on lecithin monolayers.* J Lipid Res 17: 399-405
106. Hervey RJ, Depner UB, Wässle H, Ahmadi S, Heindl C, Reinold H, Smart TG, Harvey K, Schütz B, Abo-Salem OM, Zimmer A, Poisbeau P, Welzl H, Wolfer DP, Betz H, Zeilhofer HU, Müller U (2004) *GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization.* Science 304(5672):884-7
107. Hollmann MW, Durieux ME (2000) *Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication?* Anesthesiology 93: 858-875
108. Hollmann MW, DiFazio CA, Durieux ME (2001a) *Ca-signaling G-protein-coupled receptors A new site of local anesthetic action?* Reg Anesth Pain Med 26: 565-571
109. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME (2001b) *Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils* Anesthesiology 95: 113-122
110. Hollmann MW, Ritter CH, Henle P, de Klaver M, Kamatchi GL, Durieux ME (2001c) *Inhibition of m3 muscarinic acetylcholine receptors by local anesthetics.* Br J Pharmacol; 133: 207-216
111. Hollmann MW, Wiczorek KS; Berger A, Durieux ME (2001d) *Local anesthetic inhibition of G protein-coupled receptor signaling by interference with Gαq protein function.* Mol Pharmacol 59: 294-301
112. Hollmann MW, McIntire WE, Garrison JC, Durieux ME (2002) *Inhibition of mammalian Gq protein function by local anesthetics* Anesthesiology 97: 1451-1457
113. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, Hoenemann CW, Struemper D, Hahnenkamp K, Durieux ME (2004) *Time-dependent inhibition of G protein-coupled receptor signaling by local anesthetics* Anesthesiology 100: 852-860
114. Hollmann MW, Struemper D, Herroeder S, Durieux ME (2005) *Receptors, G Proteins, and their Interactions* Anesthesiology 103: 1066-1078

115. Holzer P (1998) *Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin*.  
General Pharmacology: The Vascular System, Vol 30, Issue 1, pp 5-11
116. Horrobin DF, Mankau MS (1977) *Roles of prostaglandins suggested by the prostaglandin agonist/antagonist actions of local anesthetic, anti-arrhythmic, anti-malarial, tricyclic antidepressant and methyl xanthine compounds, effects on membranes and on nucleic acid function*. Med Hypotheses 3: 71-86
117. Inoue A, Ikoma K, Morioka N, Kumagai K, Hashimoto T, Hide I, Nakata Y (1999) *Interleukin-1 $\beta$  induces Substance P Release from Primary Afferent Neurons Through the Cyclooxygenase-2 System*. Journal of Neurochemistry, Vol 73, Issue 5, pp 2206-2213
118. Iwamoto I, Nakagawa N, Yamazaki H, Kimura A, Tomioka H, Yoshida S (1993) *Mechanism for substance-P-induced activation of human neutrophils and eosinophils*. Regul Pept 46:228-330
119. Jänig W (1985) *Systemic and specific autonomic reactions in pain: efferent, afferent and endocrine components*. European Journal of Anaesthesiology 2(4):319-346
120. Jänig W, Koltzenburg M (1991) *Plasticity of sympathetic reflex organisation following cross-union of inappropriate nerves in the adult cat*. J Physiol Lond 436: 309-323
121. Jänig W, Koltzenburg M (1992) *Possible ways of sympathetic afferent interaction*. In: Jänig W, Schmidt RF (eds): *Reflex sympathetic dystrophia. Pathophysiological mechanisms and clinical implications*. VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim, New York
122. Jänig W, Koltzenburg M (1993). *Pain arising from the urogenital tract*. In: Maggi CA, editor. *Nervous control of the urogenital system*. Chur: Harwood academic; p. 525–78.
123. Jänig W, Mc Lachlan EM (1994) *The role of modifications in noradrenergic peripheral pathways after nerve lesions in the generation of pain*. In: Fields HL, Liebeskind JC (eds): *Pharmacological approaches to the treatment of pain: new concepts and critical issues*. Progress in Pain Research and Management, Vol 1 IASP Press, Seattle
124. Jänig W (1995) *Visceral afferent neurones: Neuroanatomy and functions, organ regulations and sensations*. In: Vaitl, D, R Schandry (eds): *From the heart to the brain* Peter Lang, Frankfurt am Main, pp 5-34
125. Jänig W, Levine JD, Michaelis M (1996) *Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma*.  
Progress in Brain Research, 113:161-184
126. Jänig W (2006) *The integrative action of the autonomic nervous system*.  
Cambridge University Press, Cambridge
127. Jänig W (2011) *Rolle von motorischen Rückkopplungsmechanismen in der Erzeugung von Schmerzen*. In: Fischer, Lorenz; Peuker, Elmar T. (eds.) *Lehrbuch der integrativen Schmerztherapie*. Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage: Stuttgart, pp. 81-89
128. Jänig W, Green PG (2014) *Acute inflammation in the joint: Its control by the sympa-*

- thetic nervous system and by neuroendocrine systems. Auton Neurosci.* 182:42-54.  
doi: 10.1016/j.autneu.2014.01.001.
129. Janiszewski J, Bienenstock J, Blennerhassett MG (1994) *Picomolar doses of substance P trigger electrical responses in mast cells without degranulation.*  
*Am J Physiol* 267(11):C138-45
130. Jankowski MP, Koerber HR (2010) *Neurotrophic Factors and Nociceptor Sensitization.* In: Kruger L, Light AR (eds) *Translational Pain Research: From Mouse to Man.* Boca Raton, FL: CRC Press Chapter 2. *Frontiers in Neuroscience*
131. Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, Laduron PM (1995) *Interleukin-1 $\beta$  induces long-term increase of axonally transported opiate receptors and substance P.*  
*Neuroscience* 68(1):151-157
132. Jetschke G (1989) *Mathematik der Selbstorganisation.*  
Harri-Deutsch-Verlag, Frankfurt/Main
133. Ji RR, Baba H, Brenner GJ, Woolf CJ (1999) *Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity.* *Nat Neurosci* 2(12):1114-9
134. Johnson AR, Erdos ER (1972) *Release of histamine from mast cells by vasoactive peptides.* *Proc Soc exp Biol Med*, 142,1252-1256
135. Jonnesco T (1909) *Remarks on general spinal analgesia.* *Br Med J*; 2: 1396-401
136. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA (2000) *Role of tachykinins in asthma.*  
*Allergy*, Vol. 55, Issue 4, pp 321-337
137. Joos GF, Lefebvre RA, Bullock G, Pauwels RA (1997) *Role of 5-hydroxytryptamine and mast cells in the tachykinin-induced contraction of rat trachea in vitro.*  
*Eur J Pharmacol* 338(3):259-268
138. Kakuyama M, Toda H, Osawa M, Fukuda K (2000) *The bilateral effect of stellate ganglion block on the facial skin blood flow.* *Reg Anaesth Pain Med* 25 (4) 389-392
139. Kaltreider HB, Ichikawa S, Byrd PK, Ingram DA, Kishiyama JL, Sreedharan SP, Warnock ML, Beck JM, Goetzl EJ (1997) *Upregulation of neuropeptides and neuropeptide receptors in a murine model of immune inflammation in lung parenchyma.*  
*Am J Respir Cell Mol Biol* 16(2):133-144
140. Kansha M, Nagata T, Irita K, Takahashi S (1999) *Dibucaine and Tetracaine Inhibit the Activation of Mitogen-activated Protein Kinase Mediated by L-type Calcium Channels in PC12 Cells.* *Anesthesiology*, 91(6):1798-806
141. Karalis K, Sano H, Redwine J. et al. (1991) *Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo.* *Science*. 254:421-423
142. K hler CM, Sitte BA, Reinisch N, Wiedermann CJ (1993) *Stimulation of the chemotactic migration on human fibroblasts by substance P.*  
*Eur J Pharmacol* 249(3):281-286

143. Kelleher RJ, Govindarajan A, Tonegawa S (2004) *Translational regulatory mechanisms in persistent form of synaptic plasticity*. Neuron 44(1):59-73
144. Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DLH, Trivedi PM, Dassan P, French J, Shelton DB, McMahon SB, Thompson SWN (1999) *Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulates Nociceptive Sensory Inputs and NMDA-Evoked Responses in the Rat Spinal Cord*. The Journal of Neuroscience, 19(12):5138-5148
145. Kessler W, Kirchhoff C, Reeh PW, Handwerker HO (1992) *Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P*. Exp Brain Res 91: 467-476
146. Killingsworth CR, Shore SA, Alessandrini F, Dey RD, Paulauskis JD (1997) *Rat alveolar macrophages express preprotachykinin gene-1 mRNA-encoding tachykinins*. Am J Physiol 273(5 Pt 1): L1073–L1081
147. Kim DS, Jeong TY, Kim YK, Chang WH, Yoon JG, Lee SC (2013) *Usefulness of a myofascial trigger point injection for groin pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a pilot study*. Arch Phys Med Rehabil 94(5):930-6  
Epub 2012 Dec 21
148. Kimball ES, Persico FJ, Vaught JL (1988) *Substance P, neurokinin A, and neurokinin B induce generation of IL-1 like activity in P388D1 cells*. J Immunol 141:3564-3569
149. Kincy-cain T & Bost KL (1997) *Substance P-induced IL-12 production by murine macrophages*. J Immunol 158:2334-2339
150. Kleinfeld J, Ellis PP (1966) *Effects of topical anesthetics on growth of microorganisms*. Arch Ophthalmol 76: 712-5
151. Koltzenburg M (1995) *Stability and plasticity of nociceptor function and their relationship to provoked and ongoing pain*. Neurosciences 7: 199-210
152. Kouno M (1999) *Effects of local anesthetics on rat leukocyte functions*. Nippon Yaku-rigaku Zasshi 113: 357-66
153. Krieger JN, Egan KJ (1991) *Comprehensive evaluation and treatment of 75 men referred to chronic prostatitis clinic*. Urology 38(1):11 Department of Urology, University of Washington School of Medicine, Seattle
154. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC (1999) *NIH consensus definition and classification of prostatitis*. JAMA Vol 282, No 3, p 236
155. Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liong ML, Yuen KH (2003) *Epidemiology of prostatitis: new evidence for a world-wide problem*. World journal of urology, 21 (2), 70-74
156. Kroegel C, Giembycz MA, Barnes PJ (1990) *Characterization of eosinophil cell activation by peptides: differential effects of substance P, melittin, and FMET-Leu-Phe*. J Immunol 145:25X1-2587
157. Kronenberg Regula (2015) *Dauerhaftes Sistieren einer schweren Symptomatik von*

- „Chronic Pelvic Pain Syndrome“/ Chronisch abakterieller Prostatitis nach suprapubischer Injektion von Procain (Neuraltherapie) an den Plexus vesicoprostaticus. Fallbericht mit Beschreibung möglicher Wirkmechanismen. Mai 2015, Universität Bern
158. Krumins SA, Broomfield CA (1993) *C-terminal substance-P fragments elicit histamine release from a murine mast cell line*. *Neuropeptides* 24(1):5-10
159. Kurz B, Feindt J, von Gaudecker B, Kranz A, Loppnow H, Mentlein R (1997) *Beta-adrenoceptor-mediated effects in rat cultured thymic epithelial cells*. *Br J Pharmacol.* 120(8):1401-8
160. Lahav M, Levite M, Bassani L, Lang A, Fidler H, Tal R, Barmeir S, Mayer L, Chowers Y (2002) *Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1 $\beta$  and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells*. *Clin Exp Immunol.* 127(2):226-233. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01747.x
161. Lai JP, Douglas SD, Ho WZ (1998) *Human lymphocytes express substance P and its receptor*. *Journal of Neuroimmunology*, Vol 86, Issue 1, pp 80-86
162. Lang A, Horin SB, Picard O, Fudim E, Amariglio N, Chowers Y (2010) *Lidocaine inhibits epithelial chemokine secretion via inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B activation*. *Immunobiology* 215(4):304-313. doi:10.1016/j.imbio.2009.05.006
163. Laurenzi MA, Persson MAA, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A (1990) *The Neuropeptide Substance P Stimulates Production of Interleukin 1 in Human Blood Monocytes: Activated Cells are Preferentially Influenced by the Neuropeptide*. *Scandinavian Journal of Immunology*, Vol 31, Issue 4, pp 529-533
164. Lazarus RS, Launier R (1981) *Stressbezogene Transaktionen zwischen Person und Umwelt*. In: J Nitsch (Hrsg): *Stress Theorien Untersuchungen, Maßnahmen*. Huber-Verlag, Bern
165. LeBars D (2002) *The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones*. *Brain Res Rev* 40: 29-44
166. Lee PY, Tsai PS, Huang YH, Huang CJ (2008) *Inhibition of toll-like receptor-4, nuclear factor-kappaB and mitogen-activated protein kinase by lignocaine may involve voltage-sensitive sodium channels*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 35(9):1052-8
167. Lembeck F, Holzer P (1979) *Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation*. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 3010(2):175-83
168. Levi-Schaffer F, Shalit M (1989) *Differential Release of Histamine and Prostaglandin D<sub>2</sub> in Rat Peritoneal Mast Cells Activated with Peptides*. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 90(4):352-357. doi:101159/000235052
169. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI (1993) *Peptides and the primary afferent nociceptor*. *Journal of Neuroscience*; 13(6):2273-2286

170. Li P, Kerchner GA, Sala C, Wei F, Huettner JE, Sheng M, Zhuo M (1999) *AMPA receptor–PDZ interactions in facilitation of spinal sensory synapses*. *Nature Neuroscience* 2, 972-977. doi:101038/14771
171. Lieb K, Fiebich BL, Busse-grawitz M, Hüll M, Berger M, Bauer J (1996) *Effects of substance P and selected other neuropeptides on the synthesis of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in human monocytes: a re-examination*. *Journal of Neuroimmunology*, Vol 67, Issue 2, pp 77-81
172. Liu ZT, Liao HQ, Yang JY, Yang LY, Yang JR, Zhao XK, Liu R (2005) *The efficacy and safety in the treatment of chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome after intraprostatic injection of Chuanshentong* [Article in Chinese]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 11(9):705-7
173. Lo B, Hönemann CW, Kohrs R, Hollmann MW, Polanowska-Grabowska RK, Gear AR, Durieux ME (2001) *Local anesthetic actions on thromboxane-induced platelet aggregation*. *Anesth Analg* 93: 1240-5
174. Lorenz EN (1963) *Deterministic Nonperiodic Flow*. In: *Journal of the Atmospheric Sciences*. Vol. 20, Issue 2. doi:10.1175/1520-0469(1963)020<0130:DNF>2.0.CO;2, S.130-141
175. Lorenz EN (1993) *The Essence of Chaos*. University of Washington Press, Seattle, 227 pp.
176. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA (1988) *Effects of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes*. *Science* 241(4870):1218-21
177. Lowman MA, Benyon RCh, Church MK (1988) *Characterization of neuropeptide-induced histamine release from human dispersed skin mast cells*. *British Journal of Pharmacology* Vol 95, Issue 1, pp 121-130
178. Ma Q-P, Woolf CJ (1996) *Progressive tactile hypersensitivity: an inflammation-induced incremental increase in the excitability of the spinal cord*. *Pain* 67(1):97-106
179. Maccarone M, De Petrocellis L, Bari M, Fezza F, Salvati S, Di Marzo V, Finazzi-Agrò A (2001) *Lipopolysaccharide downregulates fatty acid amid hydrolase expression and increases anandamide levels in human peripheral lymphocytes*. *Arch Biochem Biophys* 393: 321-328
180. Madden KS, Sanders VM, Felten DL (1995) *Catecholamine Influences and Sympathetic Neural Modulation of Immune Responsiveness*. *Annual Reviews Pharmacol Toxicol* 35:417-48
181. Marcelissen T, Jacobs R, van Kerrebroeck P, de Wachter S (2011) *Sacral neuromodulation as a treatment for chronic pelvic pain*. *J Urol* 186(2):387-93  
doi: 101016/j.juro.2011.02.2694
182. Martin FC, Anton PA, Gornbein JA, Shanahan F, Merrill JE (1993) *Production of inter-*



- leukin-1 by microglia in response to substance P: role for a non-classical NK-1 receptor.*  
Journal of Neuroimmunology, Vol 42, Issue 1, pp 53-60
183. (Mayersak JS (1998) *Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome A report of a 5 year clinical study of 75 patients.* Int Surg 83(4):347-9)
  184. McCarson KE, Krause JE (1994) *NK-1 and NK-3 type tachykinin receptor mRNA expression in the rat spinal cord dorsal horn is increased during adjuvant or formalin-induced nociception.* J Neurosci 14(2):712-20
  185. McEwen BS (1998a) *Protective and Damaging Effects of Stress Mediators.* N Engl J Med 338(3):171–9 doi:101056/NEJM199801153380307 PMID 9428819
  186. McEwen BS (1998b) *Stress, Adaptation, and Disease: Allostasis and Allostatic Load.* Ann N Y Acad Sci 840: 33-44. doi:101111/j1749-66321998tb09546x PMID 9629234
  187. McEwen BS; Wingfield JC (2003) *The concept of allostasis in biology and biomedicine.* Horm Behav. 43 (1): 2-15 doi:101016/S0018-506X(02)00024-7 ISSN 0018-506X
  188. McGillis JP, Organist ML, Payan DG (1987) *Substance P and immunoregulation.* Federation Proceedings 46(1):196-199
  189. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M (1993) *Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia.* Nature 363
  190. McMahan SB (1996) *NGF as a mediator of inflammatory pain.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351:431–440
  191. McQuay HJ, Moore RA (1999) *Local anesthetics and epidurals.* In: Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of Pain.* 4 Ed Churchill Livingstone
  192. Melzack R, Wall PD (1965): *Pain Mechanisms: a new theory.* Science 150: 971
  193. Melzack R, Casey KL (1968) *Sensory, motivational, and central control determinants of pain.* In: Kenshalo DR (ed): *The Skin Senses* Pp 423-439 Thomas, Springfield, IL
  194. Melzack R, Wall PD (1996): *The challenge of pain.* 2 Ed Penguin Books, London
  195. Melzack R (1999) *From the gate to the neuromatrix.* Pain Suppl 6: S121-S 126. Department of Psychology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada
  196. Melzack R (2001) *Pain and the neuromatrix in the brain.* J Dent Educ 65(12):1378-82
  197. Mense S (2001) *Pathophysiology of low back pain and the transition to the chronic state - experimental data and new concepts.* Schmerz 15(6):413-7
  198. Merskey H, Bogduk N (1994) *Classification of Chronic Pain.* 2nd ed, IASP Press, Seattle
  199. Miller HC (1988) *Stress prostatitis.* Urology 32(6):507-10
  200. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ (2002) *Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord.* J Neurosci 22(15):6724-31

201. Moormann O, Gralow I (2014) *Chronic pelvic pain* [Article in German]. *Schmerz* 28(3):305-10 doi: 101007/s00482-014-1409-3
202. Mousli M, Bueb J-L, Bronner C, Rouot B, Landry Y (1992) *G-protein activation: a receptor-independent mode of action for cationic amphiphilic neuropeptides and venom peptides*. *Trends Pharmacol Sci* 11:358-362
203. Murriss-Espin M, Pinelli E, Pipy B, Leophonte P, Didier A (1995) *Substance P and alveolar macrophages: Effects on oxidative metabolism and eicosanoid production*. *Allergy*, 50(4):334–339
204. Nakano T, Taira N (1976) *5-Hydroxytryptamine as a sensitizer of somatic nociceptors for pain-producing substances*. *Eur J Pharmacol* 38(1):23-9
205. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ (1996) *Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons*. *Nature* 384(6607):360-4
206. Nickel JC, Downey J, Clark J, Casey RW, Pommerville PJ, Barkin J, Steinhoff G, Brock G, Patrick AB, Flax S, Goldfarb B, Palmer BW, Zadra J (2003) *Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial*. *Urology* 62(4):614-7
207. Nickel JC, Roehrborn CG, O'leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS (2007) *Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histological inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial* *J Urol.* 178(3 Pt 1):896-900; discussion 900-1. Epub 2007 Jul 16.
208. Nickel JC, Moldwin R, Lee S, Davis EL, Henry RA, Wyllie MG (2009) *Intravesical alkalized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome*. *BJU Int.* Apr;103(7):910-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08162.x. Epub 2008 Nov 13.
209. Nickel JC, Shoskes DA, Wagenlehner FM (2013) *Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/ CPPS): the studies, the evidence, and the impact*. *World J Urol* 31(4):747-53
210. Nicolis G and Prigogine I (1977) *Self-Organization in Nonequilibrium Systems*. Wiley-Interscience, New York
211. Nilsson J, von Euler AM, Dalsgaard CJ (1985) *Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K*. *Nature* 315(6014):61-3
212. Nio DA, Moylan RN, Roche JK (1993) *Modulation of T lymphocyte function by neuropeptides – evidence for their role as local immunoregulatory elements*. *J Immunol.* 150:5281-5288
213. Noveral JP, Grunstein MM (1995) *Tachykinin regulation of airway smooth muscle cell proliferation*. *Am J Physiol* 269:L339-L343

214. Numao T, Agrawal DK (1992) *Neuropeptides modulate human eosinophil chemotaxis*. J Immunol 149:3309-3315
215. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F (2004) *The Role of Substance P in Inflammatory Disease*. J Cell Physiol. 201(2):167-80
216. Okada T, Hirayama Y, Kishi S, Miyayasu K, Hiroi J, Fujii T (1999) *Functional neurokinin NK-1 receptor expression in rat peritoneal mast cells*. Inflamm Res 48:274-279
217. Papathanasiou G (2006) *Neuraltherapie: Von der Gate Control Theorie zur Neuromatrix*. In: Ganzheitsmedizin - Zeitschrift für Neuraltherapie und Regulationsforschung, Jg. 19, Heft 3, S. 33, Wien, Facultas
218. Papathanasiou G (2010) *Molekulare Mechanismen der zentralen Modulation von Schmerz*. In: Weinschenk S (Hrsg) *Handbuch Neuraltherapie – Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier, pp 51-56
219. Papathanasiou G: *Das Störfeld als peripherer neuro-immunoinflammatorischer Stressor – Ist die Stunde der Akzeptanz der Neuraltherapie durch die Universitätsmedizin näher gekommen?* In: Ganzheitsmedizin - Zeitschrift für Neuraltherapie und Regulationsforschung, Heft 4, Jahrgang 26, Dezember 2013, Wien, Facultas
220. Papathanasiou G, Weinschenk S (2010) *Periphere und spinale Modulation von Schmerz*. In: Weinschenk S (Hrsg) *Handbuch Neuraltherapie – Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier, pp 57-66
221. Parenti A, Amerini S, Ledda F, Maggi CA, Ziche M (1996) *The tachykinin NK1 receptor mediates the migration-promoting effect of substance P on human skin fibroblasts in culture*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 353(5):475-81
222. Park SK, Chung K, Chung JM (2000) *Effects of purinergic and adrenergic antagonists in a rat model of painful peripheral neuropathy*. Pain 87(2):171-9
223. Pascual DW, Bost KL (1990) *Substance P production by P388D1 macrophages: a possible autocrine function for this neuropeptide*. Immunology; 71(1): 52-56
224. Payan DG, Brewster DR, Goetzl EJ (1983) *Specific stimulation of human T lymphocytes by substance P*. J Immunol. 131(4):1613-5
225. Peeker R, Aldenborg F, Dahlström A, Johansson SL, Li JY, Fall M (2000) *Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in bladder tissue from patients with classic and nonulcer interstitial cystitis*. J Urol 163:1112-5
226. Perez DM, Papay RS, Shi T (2009) *Alpha1-Adrenergic receptor stimulates interleukin-6 expression and secretion through both mRNA stability and transcriptional regulation: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB*. Mol Pharmacol. 76(1):144-52. doi: 10.1124/mol.108.054320. Epub 2009 Apr 10
227. Pernow B (1985) *Role of tachykinins in neurogenic inflammation*. J Immunol 135(2 Suppl):812s-815s

228. Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F, Martinez-De-Oliveira J, Fonseca AF, Mardh PA (2000) *Antifungal activity of local anesthetics against Candida species*. Infect Dis Obstet Gynecol 8: 124-37
229. Pischinger A (1990) *Das System der Grundregulation*. 8 Aufl Haug, Heidelberg
230. Pitcher GM, Henry JL (2000) *Cellular mechanisms of hyperalgesia and spontaneous pain in a spinalized rat model of peripheral neuropathy: changes in myelinated afferent inputs implicated*. Eur J Neurosci 12(6):2006-20
231. Poincaré H (1889) Brief an Lars Phragmén, erstes Beispiel von Chaos in einem dynamischen System.
232. Pontari M (Author), O'Leary MP (section editor), Park L (deputy editor) (2014) *Chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome*. UpToDate
233. Poste G, Reeve P (1972) *Inhibition of virus-induced cell fusion by local anaesthetics and phenothiazine tranquilizers*. J General Virol 16: 21-8
234. Potts JM (2005) *Therapeutic options for chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome*. Curr Urol Rep 6(4):313-7
235. Prigogine I, Stengers I (1981) *Dialog mit der Natur. Neue Wege naturwissenschaftlichen Denkens*. München: Piper
236. Raina JL (1983) *Local anesthetics block transient expression of inducible functions for transformation in Streptococcus sanguis*. J Bacteriol 156: 450-4
237. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN (1999) *Peripheral neural mechanisms of nociception*. In: Wall PD, Melzack R (eds.): *Textbook of pain*. 4th ed., pp 11-57. Edinburgh: Churchill Livingstone
238. Ramer MS, Bisby MA (1997) *Rapid sprouting of sympathetic axons in dorsal root ganglia of rats with a chronic constriction injury*. Pain. 70(2-3):237-44
239. Rameshwar P, Gascon P, Ganea D (1993) *Stimulation of IL-2 production in murine lymphocytes by substance-P and related tachykinins*. J Immunol 151(5):2484-2496
240. Rameshwar P, Gascon P (1997) *Hematopoietic Modulation by the Tachykinins*. Acta Haematol. 98(2):59-64
241. Rampersaud A, Inouye M (1991) *Procaine, a local anesthetic, signals through the EnvZ receptor to change the DNA binding affinity of the transcriptional activator protein OmpR*. J Bacteriol 173(21): 6882-8
242. Rang HP, Bevan SJ, Dray A (1994) *Nociceptive peripheral neurones: Cellular properties*. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. 3<sup>rd</sup> ed. pp. 57-78. Edinburgh: Churchill Livingstone
243. Reichardt LF (2006) *Neurotrophin-regulated signalling pathways*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361(1473):1545-64
244. Reinert A, Kaske A, Mense S (1998) *Inflammation-induced increase in the density of*

- neuropeptide-immunoreactive nerve endings in rat skeletal muscle*. Experimental Brain Research, Volume 121, Issue 2, pp 174-180
245. Reymann KG, Frey JU (2007) *The late maintenance of hippocampal LTP: requirements, phases, synaptic tagging, late associativity and implications*. Neuropharmacology 52 (1): 24-40
246. Richter J, Andersson R, Edvinsson L, Gullberg U (1992) *Calcitonin gene-related peptide (CGRP) activates human neutrophils--inhibition by chemotactic peptide antagonist BOC-MLP*. Immunology 77(3):416-21
247. Ricker G (1924) *Pathologie als Naturwissenschaft – Relationspathologie*. Berlin: J. Springer
248. Rittner HL, Machelska H, Stein C (2005) *Leukocytes in the regulation of pain and analgesia*. Journal of Leukocyte Biology 78(6):1215-22. Epub 2005 Oct 4
249. Rittner HL, Brack A, Stein C (2008) *Pain and the immune system*. Br J Anaesth 101(1): 40-44. doi: 101093/bja/aen078
250. Roberts WJ, Foglesong ME (1988) *Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain*. Pain, 34, 289-304, Elsevier Science Publishers BV
251. Rodríguez MA, Afari N, Buchwald DS (2009) *Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Urological Chronic Pelvic Pain J Urol 182(5):2123
252. Rosenquist RW, Vrooman BM (2013) *Chronic Pain Management*. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD (eds) Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology (5th ed) McGraw-Hill Medical, New York, Chapter 47
253. Rouppe van der Voort J, Van der Vossen E, Bakker E, Overmars H, van Zandvoort P, Hutten RCB, Klein-Lankhorst R, Bakker J (2000) *Two additive QTLs conferring broad-spectrum resistance in potato to Globodera pallida are localized on resistance gene clusters*. Theor Appl Genet 101:1122–1130
254. Rudick CN, Schaeffer AJ, Thumbikat P (2008) *Experimental autoimmune prostatitis induces chronic pelvic pain*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 294(4):R1268-75
255. Ruff MR, Wahl SM, Pert CB (1985) *Substance P mediated chemotaxis of human monocytes*. Peptides 6:107 111
256. Ryg LJ, Svendsen F, Fiskå A, Haugan F, Hole K, Tjølsen A (2005) *Long term potentiation in spinal nociceptive systems-how acute pain may become chronic*. Psycho-endocrinology 30 (10): 959-964
257. Sandkühler J, Liu X (1998) *Induction of long term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury*. Eur J Neuroscience 10(7): 2476-2480

258. Sandkühler J (2000) *Learning and memory in pain pathways*. Pain. 88:113-118
259. Sandkühler J, Benrath J, Brechtel C, Ruscheweyh R, Heinke B (2000) CHAPTER 6 *Synaptic mechanisms of hyperalgesia*. In: Sandkühler J, Bromm B, Gebhart GF (Eds) *Progress in Brain Research*. Vol 129. Elsevier Science BV. Heidelberg, Germany
260. Sann H, Pierau FK (1998) *Efferent functions of C-fiber nociceptors*. Z Rheumatol 57 Suppl 2:8-13
261. Saria A, Lundberg JM, Skofitsch G, Lembeck F (1983) *Vascular protein leakage in various tissues induced by substance P, capsaicin, bradykinin, serotonin, histamine and by antigen challenge*. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 324(3):212-218
262. Sasagawa S (1991) *Inhibitory effects of local anesthetics on migration, extracellular release of lysosomal enzyme, and superoxide anion production in human polymorphonuclear leukocytes*. Immunopharmacol Immunotoxicol 13(4): 607-22
263. Schaeffer AJ, Datta NS, Fowler JE, Krieger JN, Litwin MS, Nadler RB, Nickel JC, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Hart C, Chronic Prostatitis Collaborative Research Network (2002) *Overview summary statement Diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)*. Urology 60(6 Suppl):1-4
264. Schaeffer AJ (2003) *Editorial: Emerging concepts in the management of prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. J Urol 169(2):597
265. Schlereth T, Drummiond PD, Birklein F (2014) *Inflammation in CRPS: role of the sympathetic supply*. Auton Neurosci 182:102-7 doi: 101016/jautneu201312011
266. Schmelz M, Schmidt R, Ringkamp M, Handwerker HO, Torbjörk HE (1994) *Sensitization of insensitive branches of C nociceptors in human skin*. J Physiol. 480 (Pt 2):389-94
267. Schmidt RM, Rosenkranz HS (1970) *Antimicrobial activity of local anesthetics: lidocaine and procaine*. J Infect Dis 121 (6): 597-607
268. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk HE, Handwerker HO (1994) *Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin*. Journal of Neuroscience (in the Press)
269. Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, Beutel M, Weidner W (2005) *Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome*. BJU Int 95(2):238-243.
270. Schratzberger P, Reinisch N, Prodinger WM, Kähler CM, Sitte BA, Bellmann R, Fischer-Colbrie R, Winkler H, Wiedermann CJ (1997) *Differential chemotactic activities of sensory neuropeptides for human peripheral blood mononuclear cells*. J Immunol 158(8):3895-3901
271. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2006a) *Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

272. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2006b) *Prometheus LernAtlas der Anatomie Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
273. Serra MC, Bazzoni F, Della Bianca V, Greskowiak M, Rossi F (1988) *Activation of human neutrophils by substance P. Effect on oxidative metabolism, exocytosis, cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration and inositol phosphate formation*. J Immunol. 141(6):2118-2124
274. Serra MC, Calzetti F, Ceska M, Cassatella MA (1994) *Effect of substance P on superoxide anion and IL-8 production by human PMNL*. Immunology 82(1): 63-69
275. Shinder V, Govrin-Lippmann R, Cohen S, Belenky M, Ilin P, Fried K, Wilkinson HA, Devor M (1999) *Structural basis of sympathetic-sensory coupling in rat and human dorsal root ganglia following peripheral nerve injury*. J Neurocytol 28: 743-761
276. Silva MT, Sousa JC, Polonia JJ, Macedo PM (1979) *Effects of local anesthetics on bacterial cells*. J Bacteriol 137(1): 461-468
277. Siney L, Brain SD (1996) *Involvement of sensory neuropeptides in the development of plasma extravasation in rat dorsal skin following thermal injury*. Br J Pharmacol. 117(6): 1065-1070
278. (Song B, Jiang C, Wang Y, Lu Y, Li L (2009) *Newly found prostate-bladder neural reflex in rats--possible mechanism for voiding dysfunction associated with prostatitis/pelvic pain*. Urology 74(6):1365-9)
279. Sönmez NC, Kiremit MC, Güney S, Arisan S, Akça O, DalkılıçA (2011) *Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients*. Int Urol Nephrol 2011;43(2):309
280. Speranski AD (1950) *Grundlage einer Theorie der Medizin*. Ins Deutsche übertragen von Roques KR. Berlin: Sängner
281. Spiess G (1906) *Die Bedeutung der Anästhesie in der Entzündungstherapie*. Münchn Med Wschr; 53: 347
282. Sterling P, Eyer J (1988) *Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology*. In Fisher, S; Reason, J T *Handbook of life stress, cognition, and health*. Chicester, NY: Wiley ISBN 9780471912699 OCLC 17234042
283. Sterling P (2004) *Chapter 1 Principles of Allostasis*. In: Schulkin J (Ed) *Allostasis, homeostasis, and the costs of physiological adaptation*. New York, NY: Cambridge University Press ISBN 9780521811415 OCLC 53331074
284. Stryer L (1988) *Biochemistry*. 3 Ed Freeman, New York
285. Sung CP, Arleth AJ, Feuerstein GZ (1991) *Neuropeptide Y upregulates the adhesiveness of human endothelial cells for leukocytes*. Circ Res 68(1):314-8
286. Sung CP, Arleth AJ, Aiyar N, Bhatnagar PK, Lysko PG, Feuerstein G (1992) *CGRP stimulates the adhesion of leukocytes to vascular endothelial cells*.

Peptides 13(3):429-34

287. Suzuki H, Miura S, Liu YY, Tsuchiya M, Ishii H (1995) *Substance P induces degranulation of mast cells and leukocyte adhesion to venular endothelium.* Peptides. 16(8):1447-52.
288. Svendsen F, Tjølsen A, Gjerstad J, Hole K (1999) *Long term potentiation of single WDR neurons in spinalized rats.* Brain Res 816(2): 487-492
289. Takatori M, Kuroda Y, Hirose M (2006) *Local Anesthetics Suppress Nerve Growth Factor-Mediated Neurite Outgrowth by Inhibition of Tyrosine Kinase Activity of TrkA.* Anesth Analg. 102(2):462-7
290. Tan Z, Dohi S, Ohguchi K, Nakashima S, Banno Y, Ono Y, Nozawa Y (1999a) *Effects of local anesthetics on phospholipase D activity in differentiated human promyelocytic leukemic HL60 cells.* Biochem Pharmacol; 58(12): 1881-9
291. Tan Z, Dohi S, Ohguchi K, Nakashima S, Nozawa Y (1999b) *Local anesthetics inhibit muscarinic receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinases in rat pheochromocytoma PC12 cells.* Anesthesiology 91(4):1014-24
292. Tanabe T, Otani H, Bao L, Mikami Y, Yasukura T, Niinomiya T, Ogawa R, Inagaki C (1996) *Intracellular signaling pathway of substance P-induced superoxide production in human neutrophils.* Eur J Pharmacol 299(1-3):187-195
293. Tanji K, Ohta Y, Kawato S, Mizushima T, Natori S, Sekimizu K (1992) *Decrease by psychotropic drugs and local anaesthetics of membrane fluidity measured by fluorescence anisotropy in Escherichia coli.* J Pharm Pharmacol 44(12): 1036-7
294. Terman GW, Lewis JW, Liebeskind JC (1986) *Two opioid forms of stress analgesia: studies of tolerance and cross tolerance.* Brain Res 368 (1): 101-106
295. Terman GW, Bonica JJ (2001) *Spinal mechanisms and their modulation.* In: Loeser JD, ed. *Bonica's Management of Pain*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins
296. Theoharides TC, Singh LK, Boucher W, Pang X, Letourneau R, Webster E, Chrousos G (1998) *Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects.* Endocrinology 139(1):403-13
297. Tracey KJ (2002) *The inflammatory reflex.* Nature. 26;420(6917):853-9
298. Traub RJ (1996) *The spinal contribution of substance P to the generation and maintenance of inflammatory hyperalgesia in the rat.* Pain 67(1):151-61
299. Travell JG, Simons DG (1982) *Myofascial pain and dysfunction: The Trigger Point Manual Vol I + II*, Williams & Wilkins, Baltimore
300. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA (2006) *Colonic irritation in the rat sensitizes urinary bladder afferents to mechanical and chemical stimuli: an afferent origin of pelvic*



- organ cross-sensitization*. Am J Physiol Renal Physiol 290(6):F1478-87
301. Ustinova EE, Gutkin DW, Pezzone MA (2007) *Sensitization of pelvic nerve afferents and mast cell infiltration in the urinary bladder following chronic colonic irritation is mediated by neuropeptides*. Am J Physiol Renal Physiol. 292(1):F123-30. Epub 2006 Aug 22. doi: 10.1152/ajprenal001622006
302. Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA (2010) *Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves*. Neurol Urodyn. 29(1):77-81 doi: 10.1002/nau20817. First published online 18 Dec 2009
303. Van der Zypen E (1977) *Anatomie des sympathischen Nervensystems*. VASA 6(2): 115-123
304. Villanueva L, Le Bars D (1995) *The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls*. Biol Res 28: 113-125
305. Villar-Garea A, Fraga MF, Espada J, Esteller M (2003) *Procaine is a DNA-demethylating agent with growth-inhibitory effects in human cancer cells*. Cancer Res. 63 (16): 4984-4989
306. Wagner F, Fink R, Hart R, Dancygier H (1987) *Substance P enhances interferon- $\gamma$  production by human peripheral blood mononuclear cells*. Regul Pept. 19(5-6):355-64
307. Walz J, Perrotte P, Hutterer G, Suardi N, Jeldres C, Bénard F, Valiquette L, Karakiewicz PI (2007) *Impact of chronic prostatitis-like symptoms on the quality of life in a large group of men*. BJU Int. 100(6):1307-11
308. Wang W, He H, Hu W, Zhang X, Wang Y (2004) *Efficacy and safety of intraprostatic injection of chuanshentong for chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome* [Article in Chinese]. Zhonghua Nan Ke Xue 10(3):182-4, 187
309. Weinstein MP, Maderazo E, Tilton R, Maggini G, Quintiliani R (1975) *Further observations on the antimicrobial effects of local anesthetic agents*. Curr Ther Res Clin Exp 17(4): 369-374
310. Wesselmann U (2001) *Neurogenic inflammation and chronic pelvic pain*. World J Urol. 19(3):180-185
311. Wiedermann FJ, Kahler CM, Reinisch N, Wiedermann CJ (1993) *Induction of normal human eosinophil migration in vitro by substance-P*. Acta Haematol 89(4):213-215
312. Winder DG, Martin KC, Muzzio IA, Rohrer D, Chruscinski A, Kobilka B, Kandel ER (1999) *ERK plays a regulatory role in induction of LTP by theta frequency stimulation and its modulation by beta-adrenergic receptors*. Neuron 24 (3): 715-726
313. Woolf CJ (1983) *Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity*. Nature 306(5944):686-688
314. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE (1992) *Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents*. Nature 2;355(6355):75-8

315. Woolf CJ, Costigan M (1999) *Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain*. Proc Natl Acad Sci USA 96(14):7723-30
316. Wyndaele JJ and Malaguti S (2013) *Neurophysiology of Pelvic Pain Mechanisms*. In: Nordling J, Wyndaele JJ, van de Merwe JP, Bouchelouche P, Cervigni M, Fall M (eds) *Bladder Pain Syndrome: A Guide for Clinicians*. © Springer Science+Business Media, New York, pp 87-102.
317. Xie WR, Deng H, Li H, Bowen TL, Strong JA, Zhang J-M (2006) *Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia*. Neuroscience 142(3):809-822
318. Xie WR, Strong JA, Li H, Zhang JM (2007) *Sympathetic sprouting near sensory neurons after nerve injury occurs preferentially on spontaneously active cells and is reduced by early nerve block*. J Neurophysiol 97(1):492-502. Epub 2006 Oct 25
319. Xie W, Strong JA, Mao J, Zhang JM (2011) *Highly localized interactions between sensory neurons and sprouting sympathetic fibers observed in a transgenic tyrosine hydroxylase reporter mouse*. Molecular Pain 7:53
320. Xin WJ, Gong QJ, Xu JT, Yang HW, Zang Y, Zhang T, Li YY, Liu XG (2006) *Role of phosphorylation of ERK in induction and maintenance of LTP of the C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn*. J Neurosci Res 84 (5): 934-943
321. Zhang JM, Li H, Munir MA (2004) *Decreasing sympathetic sprouting in pathologic sensory ganglia: a new mechanism for treating neuropathic pain using lidocaine*. Pain. 109(1-2):143-9
322. Zhang Q, Tan Y (2011) *Nerve growth factor augments neuronal responsiveness to noradrenaline in cultured dorsal root ganglion neurons of rats*. Neuroscience 193:72-9. doi: 101016/j.neuroscience201107027
323. Zhang W, Liu LY, Xu TL (2008) *Reduced potassium-chloride co-transporter expression in spinal cord dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity in rats*. Neuroscience 152(2):502-10
324. Zhou XF, Chie ET, Deng YS, Zhong JH, Xue Q, Rush RA, Xian CJ (1999) *Injured primary sensory neurons switch phenotype for brain-derived neurotrophic factor in the rat*. Neuroscience 92(3):841-53
325. Zhou XF, Deng YS, Chie E, Xue Q, Zhong JH, McLachlan EM, Rush RA, Xian CJ (1999) *Satellite-cell-derived nerve growth factor and neurotrophin-3 are involved in noradrenergic sprouting in the dorsal root ganglia following peripheral nerve injury in the rat*. Eur J Neurosci 11: 1711-1722
326. Ziche M, Morbidelli L, Pacini M, Dolara P, Maggi CA (1990) *NK1-receptors mediate the proliferative response of human fibroblasts to tachykinins*. Br J Pharmacol 100(1):11-14

327. Ziche M, Parenti A, Amerini S, Zawieja D, Maggi CA, Ledda F (1996) *Effect of the non-peptide blocker (+/-) CP 96,345 on the cellular mechanism involved in the response to NK1 receptor stimulation in human skin fibroblasts*. *Neuropeptides* 30(4):345-354
328. Zieglgänsberger W (2002) *Chronischer Schmerz: Physiologie, Pathophysiologie und Pharmakologie*. *Ganzheitsmed* 2002; 1 (15): 21-5.
329. Zieglgänsberger W (2010) Neuronale Plastizität, Schmerzgedächtnis und chronischer Schmerz. In: Weinschenk S (Hrsg) *Handbuch Neuraltherapie – Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. München, Jena: Urban & Fischer/Elsevier, pp 48-51
330. Zimmerman BJ, Anderson DC, Granger DN (1992) *Neuropeptides promote neutrophil adherence to endothelial cell monolayers*. *Am J Physiol* 263:G678 G682
331. Zimmermann M (1984) *Die Neuraltherapie im Licht neuerer Erkenntnisse der neurobiologischen Forschung*. In: Seithel R (Hrsg): *Neuraltherapie*, Bd 2 Hippokrates, Stuttgart

## 8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Lorenz Fischer danke ich herzlichst für die grosse Chance, die er mir mit der Arbeit unter ihm gegeben hat. Die lehrreiche Zusammenarbeit in den letzten drei Jahren war äusserst wertvoll. Die zahlreichen Ideen, die vielfältigen methodischen Hilfestellungen und Literaturhinweise, die nützlichen Rückmeldungen zu meinen Gedanken und Zwischenarbeiten sowie insbesondere die vielen inspirierenden Diskussionen haben wesentlich zur Entstehung meiner Dissertation beigetragen. Ihm gebührt grosser herzlicher Dank für die insgesamt wohlwollende und persönliche Betreuung sowie die viele Zeit und Energie, welche er in diese Arbeit mit mir investiert hat.

Meinen herzlichen Dank spreche ich auch an Frau Dr. med. Sabina Ludin aus. Sie hat mir jegliche benötigten Originalartikel innert kürzester Zeit zukommen lassen und war mir mit ihrer Fachkompetenz und grossem persönlichen Wohlwollen stets eine grosse Unterstützung.

Frau Doris Fischer gebührt mein Dank für ihre administrative Hilfe, die Koordination von Treffen mit Prof. Lorenz Fischer und Ihre grosse Unterstützung im Hintergrund, indem sie ihm den Rücken frei gehalten hat für die Betreuung meiner Arbeit.

Meinen Eltern, Monika und Markus Kronenberg-Schumacher, danke ich herzlichst – ihre umfassende Unterstützung verschiedener Art hat sowohl mein Medizinstudium als auch die Erstellung meiner Dissertation erst ermöglicht.

Meinem Partner, Mario Konrad, sowie meinen nahen Freundinnen danke ich von Herzen für die vielen inspirierenden Diskussionen und die grosse mentale Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit.