

## SISTEMA NO ADRENERGICO-NO COLINERGICO: SU IMPORTANCIA EN LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Prof. Dr. Víctor H. Croce\* - Dra. Gladi P. de Barrionuevo\* - Dr. Luis A. Giraudó\*  
Dr. Luis M. Cibils\* - Dr. Ricardo Saranz\*\*

### INTRODUCCION

El pulmón es un órgano de extrema complejidad, en tal medida que muchos de sus aspectos funcionales y fisiopatológicos no se hallan aún explicados.

Desde hace varios siglos se ha reconocido que la vía aérea se halla inervada. Las ramas nerviosas que llegan a los bronquios fueron descritas por Bartholinus en el siglo XVII. Desde entonces se han contemplado muchas especulaciones en cuanto a su importancia en el control del calibre de la vía aérea, e incluso se postuló que la función de esas vías nerviosas puede estar alterada en el asma bronquial.<sup>(1)</sup> Hasta hace poco tiempo se creyó que el control autonómico se hallaba exclusivamente a cargo de los mecanismos adrenérgicos y colinérgicos, pero, a partir de los trabajos de Campbell<sup>(2)</sup> y Richardson,<sup>(3-4)</sup> se sabe que la inervación autonómica de la vía aérea es más compleja que lo reportado previamente. Es así como se postula la existencia de un tercer sistema nervioso en el pulmón, denominado *Sistema No Adrenérgico No Colinérgico (NANC)*, que regula el tono del músculo liso bronquial y otros aspectos de la fisiología pulmonar. Esto ha provisto de nuevas perspectivas para la comprensión de la fisiopatología del asma y otras enfermedades obstructivas crónicas en las que las bases de la hiperreactividad bronquial no se hallan totalmente dilucidadas.

### ANTECEDENTES FILOGENICOS

La existencia del sistema NANC ha sido demostrada previamente en el tracto gastrointestinal de los vertebrados primitivos, controlando las secreciones, la actividad de esfínteres y su motilidad.<sup>(5,6)</sup> La presencia en esos vertebrados primitivos, como el pez, hace suponer que este sistema nervioso tiene un desarrollo temprano en la evolución de las especies. Además, se asegura su presencia actual en el tracto urogenital, el ojo, el aparato cardiovascular y el cerebro.<sup>(7)</sup>

Dado que el pulmón comienza a desarrollarse como un divertículo ventral desde el intestino anterior durante la cuarta semana de gestación, bien puede decirse que su existencia tiene una clara justificación embriológica.<sup>(8,9)</sup>

### CONSTITUCION

El sistema NANC se halla constituido por células neuroendocrinas, fibras nerviosas y sustancias mediadoras. Burnstock<sup>(1)</sup> propuso inicialmente que las últimas podían ser nucleótidos purínicos; estudios más recientes lograron aclarar que pueden ser péptidos, formados por uniones de diversos aminoácidos, por lo que se los denominó *péptidos reguladores* o *neuropéptidos*. Su presencia ha sido asegurada hoy por minuciosos estudios inmunocitoquímicos con microscopía electrónica que denuncian su existencia en densas vesículas ase-

mejando gránulos neurosecretorios en el sistema nervioso central y en los sitios anatómicos periféricos antes mencionados.<sup>(10)</sup> Numerosos péptidos reguladores han sido identificados por radioinmunoensayo en tejido pulmonar de varias especies, incluso en el ser humano.<sup>(11,12)</sup>

### ROL DEL SISTEMA NANC EN LA REGULACION AUTONOMICA DE LA VIA AEREA

El patrón de inervación de la vía aérea humana fue descrito con anterioridad.<sup>(13-14)</sup> Numerosos estudios posteriores completan el panorama actualmente conocido.

La inervación parasimpática o colinérgica llega a la vía aérea desde el núcleo vagal del cerebro, haciendo directa sinapsis en los ganglios nerviosos de la pared bronquial (fibras preganglionares), de los que emergen fibras posganglionares excitatorias que, al actuar sobre receptores muscarínicos específicos, producen contracción del músculo liso e hipersecreción de las glándulas submucosas.<sup>(14-15)</sup>

En contraste con la rica inervación parasimpática, la simpática o adrenérgica es muy escasa y existen considerables diferencias entre las especies.<sup>(16)</sup> Los nervios simpáticos del pulmón tienen su origen en el sexto segmento torácico superior de la médula espinal y sus fibras emergentes hacen sinapsis en los ganglios cervicales medio e inferior y en el cuarto torácico superior. Las fibras posganglionares se dirigen al pulmón, donde se encuentran fibras adrenérgicas en estrecha relación con glándulas submucosas y arterias bronquiales, pero en escasa cantidad, con el músculo liso de las vías aéreas intrapulmonares.<sup>(17-18)</sup> La mayor parte de las mismas establecen sinapsis en las células ganglionares de los ganglios nerviosos diseminados en la pared bronquial.

Estudios realizados en humanos<sup>(19-20)</sup> demostraron que el bloqueo colinérgico disminuye el efecto contráctil sobre el músculo liso, pero el bloqueo adrenérgico no anula la respuesta inhibitoria; ello indica que no existe inervación funcional simpática en el músculo liso de la vía aérea humana y que, por consiguiente, los nervios inhibitorios son de otra naturaleza, no adrenérgicos. Tal ausencia ha sido corroborada por estudios histológicos y funcionales<sup>(21-22)</sup> y todo sugiere que los receptores adrenérgicos localizados en el músculo liso se hallan regulados e influenciados por la adrenalina circulante, de origen suprarrenal, induciendo efecto broncodilatador.<sup>(23)</sup>

Es así que aparece un tercer sistema nervioso (cuadro I y figura 1) con una parte eferente que discurre entre las fibras eferentes colinérgicas, de efecto broncoinhibidor,<sup>(24)</sup> que, a través de su principal neuromediador, el Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP), actúa sobre receptores específicos localizados en las diferentes estructuras de la vía aérea. Esta se erige como la

\* Departamento de Inmunología. Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

\*\* Sección Neumonología. CEPAL (Centro Pediátrico de Alergia e Inmunología).

única vía nerviosa funcional directa inhibitoria en el músculo liso de la vía aérea humana desde la tráquea hasta los bronquios de menor calibre, y por ello reviste hoy un particular interés en su rol fisiológico de regulación.

El sistema NANC se completa con un componente excitatorio no colinérgico formado por fibras colaterales de nervios aferentes que sustentan como principal neurotransmisor a la sustancia P y cuyo efecto sobre receptores específicos produce broncoconstricción.<sup>25</sup>

CUADRO I  
Control neurohumoral de la vía aérea humana

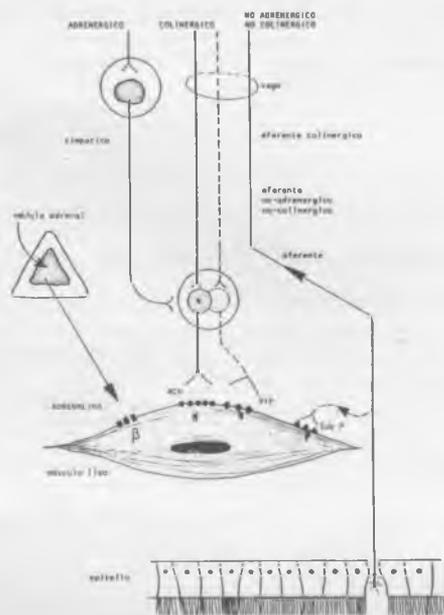
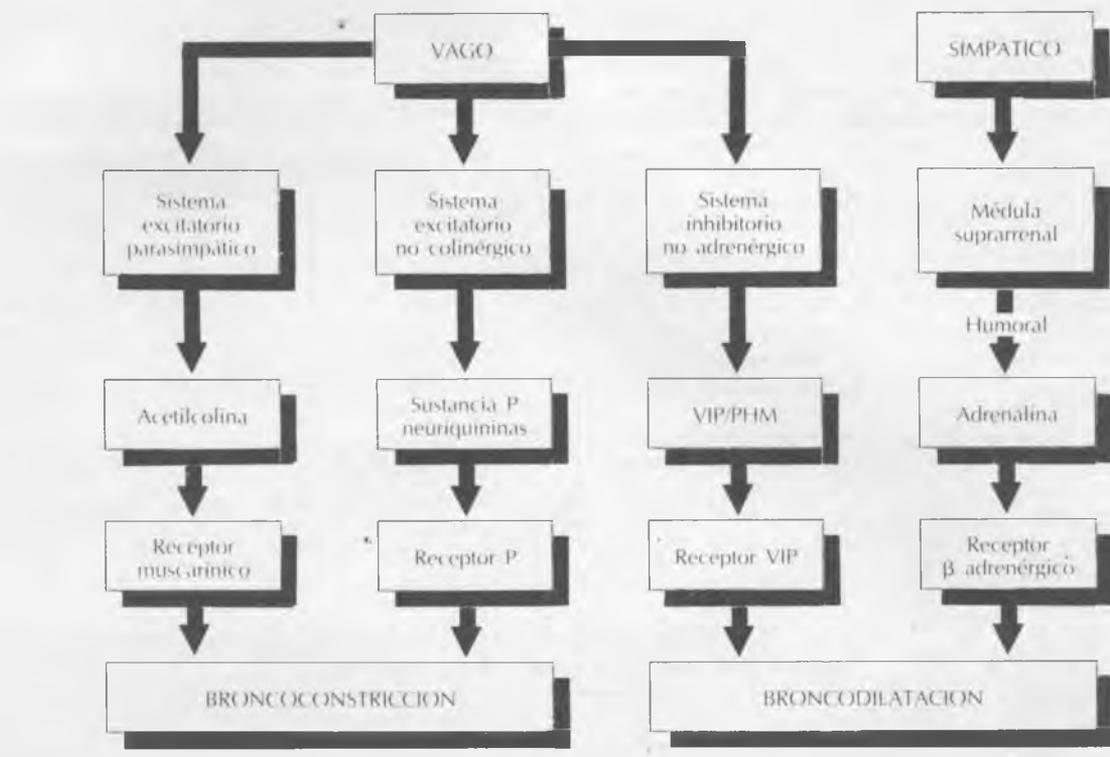


Figura 1. Inervación del músculo liso en la vía aérea humana: los tres componentes del sistema nervioso autónomo. (Adaptado de Barnes P. J.: *Thorax*, 39:562, 1984.)

### NEUROPEPTIDOS DEL PULMÓN

Han sido identificados numerosos péptidos reguladores dentro de la inervación autonómica del pulmón, tanto en sus fibras nerviosas, neuromedadores, como en las células neuroendocrinas que se encuentran en el epitelio respiratorio de numerosas especies, predominantes en el pulmón fetal y neonatal.<sup>26</sup> Estas últimas van disminuyendo en cantidad con la maduración pulmonar y tienen estrecha relación con aferentes nerviosos donde funcionan como neurotransmisores. En el cuadro II se mencionan los neuropeptidos conocidos hasta la actualidad.

CUADRO II  
Neuropeptidos del pulmón

Nervios	Celulas neuroendocrinas
Péptido vasoactivo intestinal	Bombesina
Péptido histidina isoleucina	Encéfalinas
Sustancia P	Katocalcín
Neuroquininas	CGRP
Neuropeptido Y	
Galanina	
Péptido liberador de gastrina	
Colecistoquinina	
Somatostatina	

### Sistema Inhibidor No Adrenérgico (SINA) y VIP

Existen claras evidencias de que el Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP) es el principal neurotransmisor del SINA.<sup>(28-29)</sup> Es un péptido de 28 aminoácidos con una amplia localización a nivel pulmonar. Produce una broncorrelajación potente y prolongada, siendo cincuenta veces más potente que el isoproterenol, efecto no modificado por el bloqueo adrenérgico y colinérgico.<sup>(30, 31)</sup> Constituye el broncodilatador endógeno más potente conocido hasta el presente. Esta respuesta es consistente con la distribución de sus receptores específicos, que son observados en el músculo liso bronquial, pero no en el bronquiolar.<sup>(32, 33)</sup>

Los nervios vipérgicos se hallan en estrecha relación con las glándulas submucosas, siendo un potente estimulador de la secreción mucosa rica en glicoproteínas *in vitro*.<sup>(34)</sup> En apariencia, no sería igual el efecto en la vía aérea humana.<sup>(35)</sup>

El VIP es un potente vasodilatador de la circulación pulmonar por efecto directo de receptores ubicados en el músculo liso de la pared vascular.<sup>(36)</sup> Se observa similar efecto sobre los vasos bronquiales regulando el flujo sanguíneo de la vía aérea.

Este péptido se halla localizado en los nervios que rodean a los ganglios de la vía aérea, sugiriendo un efecto neuromodulador y de cotransmisión con la neurotransmisión colinérgica.<sup>(37-38)</sup>

El Péptido Histidina Isoleucina (PHI) y el Péptido Histidina Metionina (PHM) son también reconocidos como neurotransmisores del SINA, con una distribución similar al VIP, pero cuantitativamente menores y con efectos similares, pero no tan poderosos<sup>(3)</sup> (cuadro III).

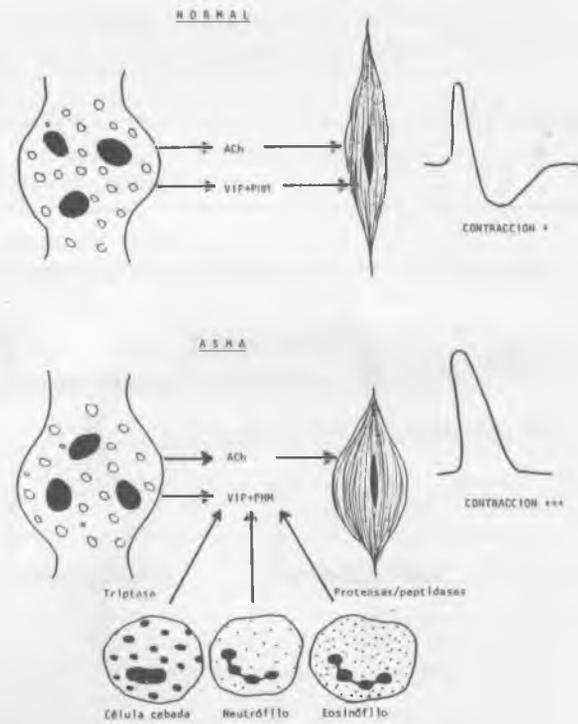


Figura 2. Participación del Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP) en la fisiopatología del asma bronquial. (Adaptado de Barnes, P. J.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 79:290, 1987.)

CUADRO III  
Aspectos fisiológicos de los neuropéptidos en pulmón

	Neuro-péptido	Localización	EFECTOS			
			Músculo liso vía aérea	Secreción vía aérea	Vasos broncopulmonares	Otros
S I N A	VIP	Músculo liso vía aérea Vasos broncopulmonares Glándulas submucosas Ganglios vía aérea	Relajación (++++)	Estimulante (++++)	Vasodilatador (++++)	Cotransmisión ACh. Neuromodulador
	PHI/PHM	Músculo liso vía aérea Vasos broncopulmonares Glándulas submucosas Ganglios vía aérea	Relajación (++++)	(?)	Vasodilatador (++)	—
S E N C	Sustancia P	Músculo liso vía aérea Vasos broncopulmonares Epitelio vía aérea Nervios aferentes	Contracción Relajación	Estimulante (+++)	Efecto difásico	↓ Quimiotaxis ↓ Liberación histamina
	CGRP	Nervios aferentes	Contracción (++++)	—	—	↓ Liberación histamina
O t r o s	NPY	Músculo liso vía aérea Vasos broncopulmonares	Poca influencia	—	Vasoconstrictor (++++)	—
	GALANINA GRP	Posible colocalización con VIP-Ach.	(?)	(?)	(?)	—

### Sistema Excitador No Colinérgico (SENC) y sustancia P

Es un polipéptido de 11 aminoácidos existente en los nervios aferentes de la vía aérea de numerosas especies, incluso el ser humano.<sup>(11, 40)</sup> Las fibras nerviosas que la contienen han sido encontradas en el epitelio respiratorio, alrededor de los vasos sanguíneos y en el músculo liso de la vía aérea. *In vivo*, produce broncoconstricción en animales, que puede ser bloqueada por la atropina,<sup>(41)</sup> lo que sugiere que puede ser mediada por acetilcolina;<sup>(42)</sup> en seres humanos el efecto sobre el músculo liso es difásico, dependiendo de la dosis infundida.<sup>(43)</sup> *In vitro*, la sustancia P tiene un efecto claramente contráctil sobre el músculo liso bronquial, inclusive en el hombre.<sup>(44)</sup>

Este polipéptido produce edema de la mucosa respiratoria por aumento de la permeabilidad microvascular y es un potente estimulador de la secreción mucosa.<sup>(45)</sup> Muestra un efecto difásico sobre la resistencia de los vasos broncopulmonares y es un potente vasodilatador periférico en humanos.

Resulta importante destacar su efecto modulador de la hipersensibilidad inmediata, puesto que su inyección intradérmica ocasiona una pápula con enrojecimiento por aparente liberación de histamina desde los mastocitos;<sup>(46)</sup> ello sugiere, si bien no existe evidencia directa, que puede ser capaz de liberar histamina en la vía aérea. Además, se ha sugerido un importante rol como sustancia moduladora de la inmunidad, dado que puede amplificar la respuesta de neutrófilos y eosinófilos a agentes quimiotácticos, pudiendo magnificar la respuesta inflamatoria en la vía aérea.<sup>(47)</sup>

En todos los casos su efecto resulta de la acción directa sobre receptores específicos identificados por estudios autorradiográficos.<sup>(48)</sup>

Del resto de los neuropéptidos identificados en el pulmón humano aun no se tiene un conocimiento claro del papel funcional que les corresponde (cuadro III).

### SIGNIFICADO CLINICO DEL SISTEMA NO ADRENERGICO NO COLINERGICO

El conocimiento de la inervación NANC en el pulmón tiene importantes implicancias clínicas y en el futuro podrá tener derivaciones para el entendimiento de numerosas enfermedades pulmonares y sus aspectos terapéuticos. Los estudios han coincidido en otorgarle un rol fundamental en la explicación de la hiperreactividad bronquial, proceso fisiopatogénico básico del asma, dado que, si bien han sido demostrados otros trastornos en los mecanismos autonómicos clásicos, no parecerían ser suficientes para explicarla.<sup>(49)</sup>

Existen otras enfermedades en las que se ha demostrado un defecto análogo al asma bronquial que radica en una anomalía en el control del tono del músculo liso y en las que se encontraron anomalías en el sistema peptidérgico, tal como sucede en la enfermedad de Hirschprung y en la vejiga inestable.<sup>(50)</sup>

### Posibles anomalías en el asma bronquial

Si bien resulta difícil asegurar el rol fisiopatogénico de los neuropéptidos en el desarrollo de hiperreactividad bronquial por no haberse hallado hasta el presente antagonistas específicos para el desarrollo de estudios más precisos, se han propuesto algunas teorías que podrían explicar su participación en la génesis del asma.

Sería improbable un defecto primario en el contenido de VIP, su neurotransmisión o en sus receptores específicos, pero es posible que pueda influir sobre el mismo un defecto secundario y contribuir a la producción de hiperreactividad bronquial. Las células inflamatorias, mastocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos pueden liberar peptidasas que aumentan la degradación del VIP y PHI disminuyendo el efecto frenador sobre el estímulo colinérgico, lo que llevaría a aumentar el efecto broncoconstrictor mediado por acetilcolina<sup>(43, 51)</sup> (ver figura 2).

Recientemente, Barnes<sup>(52)</sup> postuló su hipótesis en la que considera al asma como probable consecuencia de la estimulación de un reflejo axónico. La lesión en el epitelio de la vía aérea por las proteínas básica mayor y catiónica del eosinófilo, el ozono, dióxido de sulfuro y, tal vez, infecciones virales pueden exponer las terminaciones nerviosas aferentes; la estimulación de las fibras C por bradiquinina y otros mediadores del proceso inflamatorio desencadenan un reflejo broncoconstrictor vía colinérgica y/o un reflejo axónico local con liberación de neuropéptidos sensoriales desde las fibras colaterales. La liberación de sustancia P y neuroquininas condiciona la contracción del músculo liso, la hipersecreción mucosa y edema por extravasación microvascular, hechos por demás conocidos en la fisiopatología del asma (figura 3).

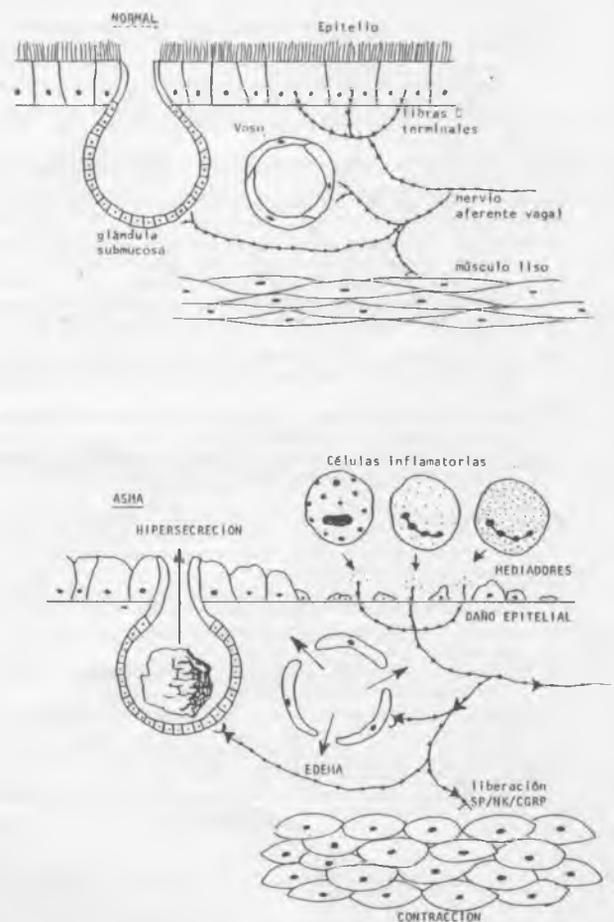


Figura 3. Mecanismo axón-reflejo en asma bronquial. (Adaptado de Barnes, P. J.: *Lancet*, 1:244, 1986.)

## CONCLUSIONES

A la luz de los conocimientos expresados en la presente revisión es evidente que este tercer sistema nervioso autónomo puede tener importancia para explicar el complejo tema de la hiperreactividad bronquial. Si bien los neuropéptidos descubiertos en el pulmón hasta el presente han sido numerosos, queda aún mucho por conocer en cuanto a sus mecanismos de acción. Proba-

blemente, con el desarrollo de antagonistas específicos que faciliten los estudios en modelos animales, en la vía aérea humana *in vitro* y en pacientes con enfermedades afines, se pueda comprender su verdadero rol fisiopatológico. El desarrollo de agentes farmacológicos que interactúen con los péptidos reguladores pudiendo afectar su producción, liberación y/o su acción sobre receptores específicos, podrá brindarnos nuevas armas terapéuticas en el tratamiento del asma bronquial.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 WILLIS, T.: *Pharmaceutice Rationalis*. Vol. 2; Dring, Harper, Leigh, Londres, 1679.
- 2 CAMPBELL, G.: Autonomic innervation of the lung musculature of a toad (*Ibufo marinus*). *Comp. Gen. Pharmacol.*, 2:281-286, 1971.
- 3 RICHARDSON, J. B.: Nerve supply to the lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119:785-802, 1979.
- 4 RICHARDSON, J. B.: Nonadrenergic inhibitory innervation of the lung. *Lung*, 159:315-322, 1981.
- 5 BURNSTOCK, G.: Purinergic nerves. *Pharm. Rev.*, 24:509-581, 1972.
- 6 COSTA, M.; FURNESS, J. B.: Neuronal peptides in the intestine. *Br. Med. Bull.*, 38:247-252, 1982.
- 7 BURNSTOCK, G.: Comparative studies of purinergic nerves. *J. Exp. Zool.*, 194:103-134, 1975.
- 8 FRASER, R. G.; PARE, J. A. P.: Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 2ª edición, W. B. Saunders Co., Filadelfia, 1982; vol. 1, 110-114.
- 9 INSELMAN, L. S.; MELLINS, R. B.: Growth and development of the lung. *J. Pediatr.*, 98:1-15, 1981.
- 10 BAUMGARTEN, H. G.; HOLSTEIN, A. F.; OWMAN, C. T. I.: Auerbach's plexus of mammals and man—electron microscopical identification of three different types of neuronal processes in myenteric ganglia of the large intestine from rhesus monkeys, guinea pigs and man. *Z. Zellforsch.*, 106:376-397, 1970.
- 11 POLAK, J. M.; BLOOM, S. R.: Regulatory peptides in the respiratory tract of man and other animals. *Exp. Lung Res.*, 3:313-328, 1982.
- 12 HAKANSON, R.; SUNDLER, F.; MOGNIMZADEH, E.; LEANDER, S.: Peptide containing nerve fibres in the airways: distribution and functional implications. *Eur. J. Resp. Dis.*, 64 (suppl.), 131:115-146, 1983.
- 13 LARSELL, G.; DOW, L. S.: The innervation of the human lung. *Am. J. Anat.*, 152:125-146, 1933.
- 14 GAYLOR, J. B.: The intrinsic nervous mechanism of the human lung. *Brain*, 57:143-160, 1934.
- 15 SPENCER, H.; LEOF, D.: The innervation of the human lung. *J. Anat.*, 98:599-609, 1964.
- 16 DOIDGE, J. M.; SATCHELL, D. G.: Adrenergic and non-adrenergic inhibitory nerves in mammalian airways. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 5:83-99, 1982.
- 17 SHEPPARD, M. M.; KURIAN, S. S.; HENZEN LOGMANS, S. C., y col.: Neuron specific enolase and 5-100. New markers for delineating the innervation of the respiratory tract in man and other animals. *Thorax*, 38:333-340, 1983.
- 18 PACK, R. J.; RICHARDSON, P. S.: The aminergic innervation of the human bronchus: a light and electron microscopic study. *J. Anat.*, 138:493-502, 1984.
- 19 RICHARDSON, J. B.; BELAND, J.: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J. Appl. Physiol.*, 41:764-771, 1976.
- 20 DAVIS, C.; KANNAN, M. S.; JONES, T.R.; DANIEL, E. E.: Control of human airway smooth muscle: in vitro studies. *J. Appl. Physiol.*, 53:1080-1087, 1982.
- 21 ZAAGSMA, J.; VANDER HEIJDEN, P. J. C. M.; VANDER SCHAAR, M. W. G.; BANK, C. M. C.: Comparison of functional beta adrenoceptor heterogeneity in central and peripheral airway smooth muscle of guinea pig and man. *J. Recept. Res.*, 3:89-106, 1983.
- 22 IND, P. W.; SCRIVEN, A. J. I.; DOLLERY, C. T.: Use of tyramine to probe pulmonary noradrenaline release in asthma. *Clin. Sci.*, 64:9 P, 1983.
- 23 BARNES, P. J.: Endogenous plasma adrenaline in asthma. *Eur. J. Respir. Dis.*, 64:559-563, 1983.
- 24 DIAMOND, L.; O'DONNELL, M.: A non-adrenergic vagal inhibitory pathway to feline airways. *Science*, 208:185-188, 1980.
- 25 BARNES, P. J.: The third nervous system in the lung: physiology and clinical perspectives. *Thorax*, 39:561-567, 1984.
- 26 LAUWERYS, J. M.; GODDEERIS, P.: Neuroepithelial bodies in human child and adult dog. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111:469-476, 1975.
- 27 CUTZ, E.: Neuroendocrine cells of the lung. An overview of morphologic characteristics and development. *Exp. Lung Res.*, 3:185-208, 1982.
- 28 SAID, S. I.; MUTT, V.: Long acting vasodilatador peptide from lung tissue. *Nature*, 224:699-700, 1969.
- 29 SAID, S. I.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP): current status. *Peptides*, 5:143-150, 1984.
- 30 ITO, Y.; TAQUEDA, K.: Non adrenergic inhibitory nerves and putative transmitters in the smooth muscle of cat trachea. *J. Physiol.*, 330:497-511, 1982.
- 31 CAMERON, A. C.; JOHNSON, C. F.; KIRKPATRICK, C. T.; KIRKPATRICK, M. C.: The quest for the inhibitory neurotransmitter in bovine tracheal smooth muscle. *Q. J. Exp. Physiol.*, 68:413-426, 1983.
- 32 CARTSTAIRS, J. R.; BARNES, P. J.: Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 239:249-255, 1986.
- 33 LEROUX, P.; VAUDRY, H.; FOURNIER, A.; ST. PIERRE, S.; PELLETIER, G.: Characterization and localization of vasoactive intestinal peptide receptors in the rat lung. *Endocrinology*, 114:1506-1512, 1984.
- 34 PEATFIELD, A. C.; BARNES, P. J.; BRATCHER, C.; NADEL, J. A.; DAVIS, B.: Vasoactive intestinal peptide stimulates tracheal submucosa gland secretion in ferret. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 128:89-93, 1983.
- 35 COLES, S. J.; SAID, S. I.; REID, L. M.: Inhibition by vasoactive intestinal peptide of glycoconjugate and lysozyme secretion by human airways in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 124:531-536, 1981.
- 36 GREEMBERG, B.; RHODEN, K.; BARNES, P. J.: Characteristics of VIP and PHI relaxation of bovine and human pulmonary artery. *Thorax*, 40:715-716, 1985.
- 37 PALMER, J. B.; SAMPSON, A. P.; BARNES, P. J.: Cholinergic and nonadrenergic inhibitory responses in bovine airways: distribution and functional association (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131:A 282, 1985.
- 38 LAITINEN, A.; PARTANEN, M.; HERVONEN, A.; PETOHUIKKO, M.; LAITINEN, L. A.: Vip like immunoreactive nerves in human respiratory tract: Light and electron microscopic study. *Histochemistry*, 82:313-319, 1985.
- 39 CHRISTOFIDES, N. D.; YANGOU, Y.; PIPER, P. J., y col.: Distribution of peptide histidine isoleucine in the mammalian respiratory tract and some aspects of its pharmacology. *Endocrinology*, 115:1958-1963, 1984.
- 40 PERNOW, B.: Substance P. *Pharm. Rev.*, 35:85-141, 1983.
- 41 ANDERSSON, P.; PERSSON, H.: Effect of substance P on pulmonary resistance and dynamic pulmonary compliance in the anaesthetized cat and guinea pig. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 41:444-448, 1977.
- 42 TANAKA, D. T.; GRUNSTEIN, M. M.: Mechanisms of substance P-induced contraction of rabbit airway smooth muscle. *J. Appl. Physiol.*, 57:1551-1557, 1984.
- 43 BARNES, P. J.: Neuropeptides in the lung: localization, function and pathophysiological implications. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 79:285-295, 1987.
- 44 LUNDBERG, J. M.; MARTLING, C. R.; SARAIA, A.: Substance P and capsaicin-induced contraction of human bronchi. *Acta Physiol. Scand.*, 119:49-53, 1983.
- 45 COLES, S. J.; NEILL, K. H.; REID, L. M.: Stimulation of glycoprotein secretion in canine trachea by substance P. *J. Appl. Physiol.*, 57:1323-1327, 1984.
- 46 FOREMAN, J. C.; JORDAN, C. C.; OEHME, P.; RENNE, H.: Structure-activity relationships for some substance P related peptides that cause wheal and flare reaction in human skin. *J. Physiol.*, 335:449-465, 1983.
- 47 PAYAN, G. P.; LEVINE, J. D.; GOETZL, E. J.: Modulation of immunity and "hypersensitivity" by sensory neuropeptides. *J. Immunol.*, 132:1601-1604, 1984.
- 48 CARSTAIRS, J. R.; BARNES, P. J.: Autoradiographic mapping of substance P receptors in lung. *Eur. J. Pharmacol.*, 127:295-296, 1986.
- 49 HARGREAVE, F. E.; DOLOVICH, J.; O'BYRNE, P. M.; RAMSDALE, E. H.; DANIEL, E. E.: The origin of airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 78:825-832, 1986.
- 50 POLAK, J. M.; BLOOM, S. R.: Regulatory peptides: key factors in the control of bodily functions. *Br. Med. J.*, 286:1461-1466, 1983.
- 51 BARNES, P. J.: Neural control of human airways in health and disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1134:1289-1314, 1986.
- 52 BARNES, P. J.: Asthma as an axon reflex. *Lancet*, 1:242-245, 1986.