

OPİAT RESEPTÖRLERİ

Şükran Atamer-Şimşek

Marmara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi

GİRİŞ:

Putperestlerin totemlerinde somatlaştırdıkları ağrı ve ağrının giderilmesine yönelik dürtüler insanlık tarihi kadar eskidir. Mitolojide ve ilk tıp kaynaklarında opioid kullanımının yaygın olduğu anlaşılmaktadır. Opioid kullanımıyla birlikte tolerans ve bağımlılık sorununun da ortaya çıkması, bağımlılık oluşturmeyen analjeziklerin aranmasına neden olmuş ve çok sayıda yeni opioid analjeziğin sentezi yapılmıştır. Ancak agonistlerin farklı etkilerinin gözlenmesi opiat reseptörlerinin tek bir reseptör olmadığını, farklı alt tipleri olduğu düşüncesini doğurmuş ve yapılan çalışmalarla bu görüş kanıtlanmıştır. Mu, delta, kappa, sigma ve epsilon olarak belirlenen opiat reseptörlerinin beraberinde endojen ligandlarının da bulunması bu konuda çok sayıda çalışmaya ışık tutmuştur. Yapılan çalışmalarda morfin ve agonistlerinin analjezik etkileri yanında diğer santral ve periferik etkileri ve etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Opioidlerin santral ve özellikle psikomimetik etkilerinin ve nörotransmitterlerle etkileşimlerinin açıklanması bazı psikiyatrik olgularda opioid aktivite değişikliği olabileceğini düşündürmüştür. Başta şizofreni olmak üzere, depresyon, otizm, Alzheimer hastalığı gibi birçok psikiyatrik bozukluğun temelinde opioid aktivitenin olası rollerine ilişkin görüşler öne sürülmüş, ancak henüz bu varsayımlara bir açıklık getirilememiştir.

Opiat Reseptörleri:

1971 de Goldstein ve arkadaşları beyinde opiat bağlanmasının ölçülebileceğini ve nalokson için spesifik bağlanma değerinin % 2 oranında olduğu bildirmiştir(1). Sonraki çalışmalarda nonspesifik bağlanmaya neden olan faktörlerin elimine edilmesiyle spesifik bağlanmanın ayırdedilebileceği ve nalokson bağlanmasının doyurabilir olduğu ve bağlanma oranının önceki bulguların çok üstünde, % 40 dolaylarında olduğu ve hatta bu değer 18 gramlık doku için 1.6x10⁸ mg nalokson gerektirdiği bildirilmiştir(2,3,4,5,6,7,8,9). Bu bulgular konunun derinliğine araştırılmasına olanak sağlamış ve veriler doğrultusunda benimsenen sonuçlar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1- Opiat reseptörleri tek bir reseptör birimi değildir, en azından 5 ayrı tipi bulunmaktadır. Mu, delta, kappa, sigma ve epsilon olarak belirlenen opiat reseptörlerinden mu reseptörlerinin mu₁ ve mu₂, kappa reseptörlerinin ise, Kappa 1,2,3 gibi ayrımsan tiplerleri de yapılmıştır. Tablo 1 (2,7,8,10,11,12,13).

2- Otoradyografik yöntemle yapılan çalışmalarda radyoaktif opiat bağlanmasının sıçan ve fare beyinde caudate putamen, amigdala, hipotalamus, periventricüler bölge ve habenulada yüksek oranda olduğu ve ayrıca dopaminin zengin substantia nigra ve noradre'alinden zengin locus coeruleus ve spinal kordun dorsal boynuzlarında da yüksek oranda bağlanmanın olduğu gösterilmiştir. Yapılan otopsi çalışmalarıyla insan beyinde de yüksek afiniteli yerlerin benzer dağılım gösterdiği bildirilmiştir (4,8,13,14,15,16,17). Kobay., tavşan ve fare vas deferensinde de yine yüksek afiniteli bağlanma yerleri bulunmaktadır(2,8,9,15).

3-Opiat reseptörlerin ilk endojen ligandı olarak bulunan enkefalinlerin keşfi,endorfin ve dinorfinlerin keşfi izlemiştir. Özellikle enkefalinlerin mu ve delta reseptörlerinin her ikisine birden afinite göstermeleri sonucu farklı bir opiat reseptörünün ligandı olabileceği düşünülmüş, fakat yapılan çalışmalarda yüksek afinite gösterdiği delta reseptörlerinin doğal ligandı olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir. Endojen ligandlarının bulunması yanında çok sayıda opiat agonist ve antagonistlerinin de sentezi yapılmıştır, Tablo 1 (1,8,15,18,19,20,21).

4- Opiat agonistlerinin reseptörlerine bağlanma afiniteleri ile analjezik etkileri ya da farmakolojik profilleri arasında yakın ilişki bulunmuştur (5,10,22).

5- Narkotik bağlanmanın esas olarak sinaptozomal fraksiyon membranında lokalize olduğu ve bu bağlanma yerlerinin lipoprotein yapısında olduğu, gerek santral sinir sisteminde gerekse periferde opiat reseptörlerinin dağılımlarının farklı olduğu ve türler arası opioid ve nonopioid etki farklılıklarının bu dağılım farklılıklarından kaynaklandığı sanılmaktadır. Ayrıca proopiomelanokortin sistemi ile dağılım benzerliklerinin olduğu da bulgular arasındadır (3,13,23).

6-Opiat bağlanma yerlerinin bazı iyonlar, enzim ya da reaktiflere de ilgi duyduğu gösterilmiştir. Özellikle sodyum ve lityum iyonlarının agonist bağlanmasını azaltırken, antagonist bağlanmasını artırdığı, manganez ve magnezyum iyonlarının ise karşıt etkileri oluşturduğu gösterilmiştir. Tripsin, kemotripsin, fosfolipaz A gibi enzimler, sülfid ril ajanları ve diğer bazı reaktiflerin ve guanin nükleotidlerin ise agonist bağlanmasında sodyum ve lityum benzeri etkileri olduğu, antagonist bağlanmasında önemli değişiklikler oluşturmadıkları bildirilmiştir, Tablo I (8,9,11,22,23).

7- Opiat bağlanmasında levo izomerlerinin dekstro izomerlerinden daha aktif olması ilginçtir. Sadece sigma için dekstro izomerlerinin daha aktif olduğu gösterilmiştir. Bağlanmada moleküler özelliklerin önemi de vurgulanmıştır (8,9,12,13).

8- Endorfinlerin biyotimlerinin olduğu ve ağrı eşliğinde büyük bir olasılıkla endorfin biyotimine koşutluk gösterdiği, öğleden sonra geç saatlerde ve akşamın erken saatlerinde düşük olduğu gösterilmiştir(24,25). Günümüzde oldukça selektif reseptör agonistlerinin ve antagonistlerinin sentezleri yapılmıştır ve bu maddelerin farmakolojik profillerinden yararlanılarak opiat reseptörlerinin özellikleri açıklanmaya çalışılmıştır. Opiat reseptörlerinin alt tiplerinin bireysel özelliklerini açıklamaya yönelik bu bulgulara göre:

Mu reseptörlerinin aktivasyonunun adenilat siklazi inhibe ettiği, sıklık Amp düzeylerini düşürdüğü ve potasyum kanallarını açarak nöronların hiperpolarizasyonuna neden olduğu ve aksiyon potansiyelini düşürücü etkileri ile kalsiyum akışı-

ni engelledikleri ve nörotransmitter salınımı üzerine inhibitör etkilerini de bu mekanizma ile oluşturdukları öne sürülmüş-tür (9,11,12,19,26,27,28). Mu 1 reseptörlerinin supraspinal analjezide rol alan yapılar da bulunması, analjeziden sorumlu tip-i-nin mu 1 reseptörü olduğunu düşündürmekte, solunum depresyonu ve konstipasyon oluşturuca etkiden de mu2 reseptörle-rinin sorumlu olduğu sanılmaktadır(9,29).

Delta reseptörlerinin endojen ligandları olan enkefalinlerin mu reseptörlerine de afinitelerinin bulunması, bu reseptörün ayrı bir reseptör olarak kabul edilmesini geciktirmiştir. Ancak oldukça spesifik agonistlerinin sentezlerinin yapılma-sıyla mu reseptörlerinden farklı etkileri gösterilmiştir. Bu farklılıklar arasında bazı spesifik agonistlerinin pozitif pekiştiriy-e neden olmamaları ve peristaltizmi önemli derecede etkilemedikleri sayılabilir (12,30,31, 32,33).

Kappa reseptörünün gerek mu ve delta reseptörlerinden çok daha az oranda bulunmaları ve gerekse kappa anta-gonizması için yüksek doz naloksan kullanıma gerekliliği, bu reseptörlerin farklı opioid ve nonopioid etkilerini açıklayabi-leceğini düşündürmektedir. Bu reseptörlerin nörotransmitter salınımı üzerine inhibitör etkilerini kalsiyum kanallarının inhi-bisyonu ile oluşturdukları ve bu etkilerinin mu ve delta reseptörlerinden farklı olduğu bildirilmiştir (2,8,17,34,35,36). Bu farklı etkilerin başında kappa agonistlerinin pozitif pekiştiri yerine kaçış yanıtı oluşturmaları, eksitator nitelikli bazı motor etkileri ve peristaltizm üzerine önemli etkilerinin olmaması sayılabilir. Ayrıca kappa agonistlerinin morfinin bazı etkilerini baskıladıkları ya da antagonize ettikleri de gösterilmiştir. Bu nedenle kappa 1,2,3 gibi tiplerini yapılmış-tır(9,23,27,29,33,37,38,39,40,41).

Martin ve arkadaşlarının SKF 1047nin farmakolojik etkilerini açıklamasıyla opioidlerin psikometrik ve halüsinojenik etkilerinden sigma reseptörlerinin sorumluluğu bildirilmiştir. Ancak sigma reseptörlerinin fensiklidin reseptörleri-ne de afinite göstermeleri, sigmanın gerçek bir opioid reseptörü olup olmadığı konusunda kuşku uyandırmıştır. Bu reseptör-nün naloksonla bloke edilememesinin de bu kuşku da payı olmuştur (8,35,42,43).

Epsilon reseptörleri ise endorfinler için spesifik bağlanma yerleri olarak düşünülmüş, ancak endorfinlerin mu ve delta afinitelerinin gösterilmesi spesifik epsilon ligandı özelliklerine gölge düşürmüştür. Spesifik agonist ve antagonistleri-nin bulunması bu reseptörler hakkındaki bilgilerin yetersiz kalmasına neden olmuştur (8).

Fizyolojik Olaylara Katılımları:

Endorfinlerin biyoritm gösterdiklerine ilişkin bulgular, kortizol salınımı ile ilişkisinin araştırılmasına neden olmuş ve beta endorfinlerin ve kappa agonistlerinin akut uygulanmalarının kortizol salınımını azalttığı, kronik uygulanmalarında ise artışa neden olduğu, mu agonistlerinden naltrindole'un de kortizol salınımının düzenlenmesinde rolü olduğu bildirilmiş-tir (25,44,45).

Mu ve delta agonistlerinin asetilkolin ve noradrenalin salınımı üzerine inhibitör etkilerinin bazı koşullarda benzer nitelikte olduğu, kappa agonistlerinin ise bu etkileri farklı mekanizmalar aracılığı ile oluşturdukları ve farklı nitelikte oluş-turdıkları düşünülmektedir (9,27,40).

Dopamin salınımı üzerine benzer etkileri gösterilen mu ve delta agonistlerinin bu etkilerinin kappa agonistleri tara-fından antagonize edildiği, bu etkileşimin esas olarak dopaminerjik D 1 reseptörleri üzerinden olduğu ve etkilerin oluşu-munda dopaminerjik yolğun öncelikle kappa reseptörleri aracılığı ile düzenlendiği öne sürülmüş-tür(20,26,27,30,31,35,41,43,46,47).

Kappa agonistlerinin P maddesi, GABA ve Dopaminerjik yolakla etkileşimlerinin farklı olduğunun gösterilmesi kapa-pa analjezisinin mu ve delta analjezisinden farklı olduğu ve kappa agonistlerinin norfine karşı gelişen tolerans ve bağımlılı-ğı da baskılayabileceği bildirilmiştir(36,38,48,49). Ayrıca mu agonistleri ile ortaya çıkan konstipan etkinin bazı delta ago-nistleri (DPDPE) ve kappa agonistleri (ZT 52656A,E 2078) ile görülmediği de bilinmektedir(10,29,37,38,40,49,50,51,52). Bu nedenle anılan bu agonistlerin opioid analjezisinde önemli yer tutacakları düşünülmektedir. Opioidlerin analjezik etki-lerinin yanında, kalsitonin ve alfa 2 adrenerjik reseptör agonistlerinin analjezik etkilerini, opiat reseptörlerine duyarlılık artışına neden olarak oluşturdıklarını öne sürenler de olmuştur (37,56)

Opioidlerin kardiyovasküler etkilerini mu, delta ve sigma reseptörleri aracılığı ile oluşturdukları, kappa reseptörleri-nin kardiyovasküler aktiviteden yoksun ol duğu öne sürülmüş, ancak kappa agonistlerinden dinorfin I-13'ün hipotansör et-kisini kappa reseptör aktivasyonuna bağlayanlar da olmuştur (34,42,53,54,55). Enkefalinaz inhibitörlerinin ise atrial natriü-retik faktörün yıkımını azaltarak, plazma seviyesini artırdığı ve tipik natriüretik faktör benzeri aktivite gösterdikleri bildiril-miştir (14,54). Alfa 2 reseptör agonistlerinin hipotansör ve bradikardik etkilerinin enkefalinler olduğu ya da beta endor-fin salınımını artırarak oluşturdıkları öne sürülmüştür(53,55). Nora drenalin lokalizasyonu ile enkefalinler dağılımın, kar-diyovasküler etkiden sorumlu bölgelerde koşutluk gösterdiklerine ilişkin bulgular da bu savı desteklemektedir (31,52). Ek olarak opioidlerin elektrolit dengesine ve su alımı ile yeme isteği üzerine etkilerinin de kardiyovasküler etkiye payları oldu-ğu düşünülmektedir (8,34).

Gerek sigma reseptörlerinin halüsinojenik ve psikojenik etkilerinden sorumlu tutulması, gerekse klasik nöroleptik-lerden haloperidolün bilinen etkilerini dopaminerjik sistem yanında sigma reseptörleriyle de etkileşerek oluşturduğunun öne sürülmesi, opioidlerin şizofreninin sağaltımında kullanılmalarına neden olmuş, ancak sadece şizofreninin bazı alt tiplerinde ya da remisyon döneminde yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Bazı araştırmacılar ise karşıt yaklaşımla şizofrenide opioid aktivitede artış olduğunu savunmuş ve opioid antagonistleriyle başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (26,31,34,35,46,57).

Opioidlerin ps i kopatolojideki rollerine ilişkin çalışmalarda, bazı psikiyatrik hastalıkların opioid aktivitede artış ya da düşüşle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle otistik çocuklarda ve mental retardasyonlu olgularda, kendine zarar verme davranışında acı ve ağrı duyumsanmamasının temelinde opioid aktivite artışının olduğu düşünülmektedir. Alzheimer hastalığı, depresyon, parkinson ve epilepsi gibi psikiyatri ve nörolojik bozukluklarda da yine opioid aktivite değişimle-

Tablo 1: Opioid reseptörler ve endojen ligandları, agonist ve antagonistleri.

	Mu	Reseptörler		Sigma
		Delta	kappa	
Endojen Agonist	beta-endorfin metorfanid enkefalinler	Met-enkefalin Leu-enkefalin beta-endorfin	Dinorfin Al-13 Dinorfin Al-6 Dinorfin B	
Sentezik Agonist	Morfin DAGO PL 017	DPDPE DADLE DSTLET BUBU	U 50488 H Bremazosin Trifluadom RP 60180 ZT 52656A Pentazosin	SKF 10-047 Pentazosin DPPP
Antagonistler	Nalokson	ICI 174864 Nalokson	BR 2266 Nalokson	RimCazol BNY 14802
Periferel dokuda lokalizasy.	Kobay ileumu Fare vas def.	Fare vas def. Diğer kemirici vas def.	Kobay ileumu Fare vas def. Tavşan vas def.	
Nötral endopeptidaz inhibitörleri	SCH-34826 EE 36B Quadrazosine			

Tablo 2 : Agonist ve Antagonist Bağlanması Arasındaki Farklar

Uygulama	Agonist Bağlanması	Antagonist Bağlanması
<u>İyonlar</u>		
Bir Değerli		
Sodyum	Azalma	Artma
Potasyum	Hafif azalma	Hafif azalma
Lityum	Azalma	Artma
İki Değerli		
Maçnezyum	Artma	Hafif değişim
Manganez	Artma	Hafif değişim
Kalsiyum	Hafif değişim	Hafif değişim
<u>Enzimler</u>		
Tripsin	Azalma	Hafif değişim
Kimotripsin	Azalma	Hafif değişim
Fosfolipaz A	Azalma	Hafif değişim
<u>Reaktifler</u>		
N-etilmaleimid	Azalma	Hafif değişim
İyodoasetamid	Azalma	Hafif değişim
Merküriasetat	Azalma	Hafif değişim
Mersalil asid	Azalma	Hafif değişim
<u>Nükleotidler</u>		
GTP	Azalma	Hafif değişim

rinin olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca migren, doğum olayı, strese bağlı davranış modellerinde, seksüel davranış, premenstürel sendrom, motor aktivite, öğrenme ve hafıza, diyabet, kanser, renal fonksiyonlarda ve alkol ve lityumun etkilerinin yine opioidlerin olası rollerine ilişkin varsayımlar yapılmıştır. Ancak bazı araştırmacılar bazı psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların opioid aktivite değişimleriyle mi ortaya çıktığını, yoksa bu bozukluklar nedeniyle opioid aktivitenin mi değiştiğini tartışılması gerektiğini de vurgulamışlardır (8,25,31,34,35,39,42,44,45,45,46,52,57,58,59).

Sonuç olarak normalde tek bir nörotransmitter için birden fazla reseptör altı tiplemesi yapılırken, opioid reseptörlerinin birden fazla ligandlarının bulunması nedeniyle, birçok madde için opioid reseptörlerinin sınıflandırılmasına gidilmiştir. Bu çeşitliliğin de doğal olarak opioid reseptörlerinin işlevlerinin anlaşılmasını zorlaştırdığı ve bu amaçla yapılan çalışmalarını yavaşlattığı açıktır. Ancak günümüzde insan yaşamında pek çok fizyolojik olayda önemli rolleri olduğu ve santral ve periferel etkilerinin yadsınmayacağı da açıktır.

KAYNAKLAR:

- 1- Goldstein, A.L., Lowney, I., and Pal, B.K. : Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 68, 1742-1747, 1971.
- 2- Akil, H. and Mayer, D.J. : Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthetic inhibitor. *Brain Res.* 44, 692-697, 1972.
- 3- Terenius, L. : Characteristics of the receptor for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 33, 377-384, 1973.
- 4- Kuhar, M.J., Pert, C.B., and Snyder, S.H. : Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature*, 245, 447-450, 1973.
- 5- Simon, E.J., Hiller, J.M., and Edelman, I. : Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (H-3) etorphine to rat brain homogenate. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 70, 1947-1949, 1973.
- 6- Pert, C.B., and Snyder, S.H. : Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Sci.* 179, 1011-1014, 1973.
- 7- Akil, H. : Enkephalin : Physiological implications. eds. Usdin, E., Hanburg, D.A., Barchas, J.D. *Neuroregulators and psychiatric disorders*, Oxford Univ. Press, New York, 319-328, 1977.
- 8- Pasternak, G.W. : Opioid receptors. ed. Meltzer, H.Y., *Psychopharmacology*, Raven Press Book Ltd. New York, 281-288, 1987.
- 9- Dickenson, A.H. : Opioid receptors. eds. Webster, R.A., Jordan, C.C. : *Neurotransmitters, drugs and disease*. Blackwell Sci. Pub. Oxford, 265-271, 1989.
- 10- Creese, I., and Snyder, S.H. : Receptor binding and pharmacological activity of opiate in the guinea pig intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 194, 205-219, 1975.
- 11- Feldman, R.S., Quenzer, L.F. : *Fundamentals of neuropsychopharmacology*. Sinauer Assoc. Inc. Sunderland, 399-431, 1984.
- 12- Borsodi, A., Öktem, H.A., Bennyhe, S., Varga, E., Moitra, J., Takacs, J. and Lajtha, A. : Affinity labelling of mu opioid receptors. *Eur. J. Pharm.* 183:6, 2075-2076, 1990.
- 13- Pert, C.B., Kuhar, M.J., and Snyder, S.H. : Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. *Life Sci.* 16, 1849-1954, 1975.
- 14- Schubert, P., Hölt, V.E., and Herz, A. : Autoradiographic evaluation of the intracerebral distribution of (H 3) etorphine in the mouse brain. *Life Sci.* 18, 1855-1856, 1975.
- 15- Kosterlitz, H.W. : Opioid peptides and their receptors. *Proc. Roy. Soc. London Ser. B.* 225, 27-40, 1985.
- 16- Lombarda Besse, D., Chen, Y.L. and Besson, J.M. : Mu-opioid receptors in the superficial dorsal horn in an experimental model of peripheral neuropathy in the rat. *Eur. J. Pharm.* 183:6, 2308, 1990.
- 17- Oka, T., and Liux, F. : Effects of exposure on opioid binding sites in neonatal rat brain. *Eur. J. Pharm.* 183:6, 2303, 1990.
- 18- Hughes, J., Smith, T., Morgan, B., and Fothergill, L. : Purification and properties of enkephalin-the possible endogenous ligand for the morphine receptor. *Life Sci.* 16, 1753-1758, 1975.
- 19- Terenius, L., and Wahstrom, A. : Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sci.* 16, 1759-1764, 1975.
- 20- Terenius, L., and Wahstrom, A. : Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. *Acta Physiol. Scand.* 94, 74-81, 1975.
- 21- Hughes, J. and Kosterlitz, H.W. : The enkephalines: Endogenous peptides with opiate receptor agonist activity. eds. Usdin, E., Hanburg, D.A., Barchas, J.D. : *Neuroregulators and psychiatric disorders*, Oxford Univ. Press. 329-336, 1977.
- 22- Pert, C.B., and Snyder, S.H. : Opiate receptor binding of antagonistic and agonistic affected differentially by sodium. *Mol. Pharmacol.* 10, 868-879, 1974.
- 23- Pasternak, G.W., Wilson, H.A., and Snyder, S.H. : Differential effects of protein modifying reagents on receptor binding of opiate agonists and antagonists. *Mol. Pharmacol.* 11, 340-351, 1975.
- 24- Procacci, P., Buzelli, G., Passerini, I., Sassi, R., Voegelin, M.R., and Zoppi, M. : Studies on the cutaneous pricking-pain threshold in man: circadian and circatrigintan changes. *Res. Clin. Stud. Headache* 3, 260-276, 1972.
- 25- Markoff, R.A., Ryan, P. and Young, T. : Endorphins and mood changes in long-distance running. *Med. Sci. in Sports and Exercise*, 14:1, 11-15, 1982.
- 26- Guidotti, A., Moroni, F., Gale, K., and Kumakura, K. : Opiate receptor stimulation blocks the activation of stratal tyrosine hydroxylase (TH) induced by haloperidol. eds. Usdin, E., Kopin, I.J., Barchas, J.D. : *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*. Bergamon press, Oxford, 1035-1037, 1979.

- 27-De Vries,T.J.,Hogenboom,F.,Mulder,A.H.,and Schoffmeier,A.N.M.:Ontogeny of opioid receptors mediating inhibition of adenylate cyclase activity and neurotransmitter release in rat brain. *Eur.J.Pharm.*183:6,2305-2306,1990.
- 28- Van Viet,B.J.,Mulder,A.H.I.,and Schoffmeier, A.N.M.:Mu-opioid receptor mediated inhibition of D-1 dopamine receptor stimulated adenylated cyclase in primary cultures of rat neostriatal neurons. *Eur.J.P.harm.*183:6,2320-2321,1990.
- 29- Burks,T.F.,Peterson,J.M.,Hruby,V.J.,and Kramer,T.H.:Differential effects of intracerebroventricular mu and delta selective opioids on small and large intestinal motility and transit in the rat. *Eur. J. Pharm.* 183:6,2335-2336,1990
- 30-Heijna,M.H.;Hogenboom,F.,Schoffmeier,A.N.M.,and Mulder,A.H.:Opioid receptor-mediated inhibition of dopamine release from rat basal hypothalamus slices:involvement of both mu and kappa receptors.*Eur.J.P.harm.*183:6,2334-2335,1990.
- 31-Hermann,Z.S.,Huzarska,M.,Kmieciak-Kolada,K.,and Kowalski,J.:Metabolism of enkephalins in rat brain after chronic administration of neuroleptics. *Eur.J.Pharm.*183:6,2318,1990.
- 32-Frankhuijzen,A.L.,Wardeh,G.W.,şMulder,A.H.,and Schoffmeier,A.N.M.: Non competitive interaction between mu and delta opioid receptor binding sites in homogenates from the rat neocortex .*Eur.J.Pharm.*1183:6,2307,1990.
- 33-Bamonde,A.,Dauge,V.,Gacel,G.,Noble,F.,Feger,J.,and Roquez,B.P.:Behavioral and analgesic effects of BUBU, a highly selective delta opioid agonist after peripheral administration. *Eur.J.Pharm.*183:6,2324-2325,1990.
- 34-Olson,G.A ,Olson,R.D.,and Kastin,A.J.: Endogenous opiates. Peptides, 6,907-933,1986.
- 35-Borison,R.L., Dren,A.T.,and Diamond,B.I.:Sigma receptor antagonism and antipsychiatric actions in schizophrenic patients.*Eur. IJ.Pharm.*183:6,2323,1990.
- 36-Herz,A.,Bals-Kubik,R., andShippenberg,T.:Neurochemical aspects of opioid addiction. *keur.J.P.harm.*183:1,140,1990. 37-Nakazawa,T.,Furuya,Y.,Kaneko,T.,and Ymatsu,K.:Spinal Kappa receptor mediated analgesia of E-2078,a systematically active dynorphin analogue .*Efer.Ö.Pharm.*183:6,2329,1990.
- 38-Nasita,M.Suzuki ,T.,Misawa M.,and Hagasa,H.: Effects of kappa opioids on the morphine-induced pharmacological actions. *Eur.J.Pharm.*183:6,2331,1990.
- 39-Reibaud,M.,Stutzmann,J.M.,Böhme,G.a.,Laffargue,J.,Garret,C.,and Laduron,P.M.:Electrocorticographic profile and discriminative stimulus properties of RP 60180,a new kappa agonist. *Eur.J.Pharm.*183:6,2331,1990.
- 40-Taniyana, K.Matsuyama, S.,Nakayama, S., and Tanaka, C.: Mechanism of stimulation and inhibition of intestinal contractility via enteric mu-opioid receptors. *Eur.J.Pharm.* 183:6, 2074-2075, 1990.
- 41-Boireau,A.,Dubedat,P.,Laduron,P.,Blanchard,J.C.,Doble,A.,and Garret,C.: Effects of RP 60180, a kappa-receptor agonist, on dopamine metabolism and utilization in rat and guinea-pig brain. *Eur.J.Pharm.*183:6,2330, 1990.
- 42-Levant,B.,and Nemeroff,C.B.: Effects of sigma receptor blockade on regional brain neurotensin concentrations.*Eur.J.Pharm.*183:6,2323-2324,1990.
- 43-Iyengar,S.,Contreras,P.,Mick,S.,Dilworth,V.,Farah,J.,Rao,T.S.,and Wood,P.L.: Neurochemical pathways modulated by sigma receptors: Evidence for subtypes, in vivo. *Eur.J.Pharm.*183:6,2336-2337,1990.
- 44-Kitchen,I.,and Kennedy, A.: Effects of the delta-opioid receptor antagonist naltrindole on opioid induced in vivo release of corticosterone. *Eur.J.Pharm.*183:6,2321,2322,1990.
- 45-Vargas,M.L.,Gozaluez,M.L.,and Milanes,M.V.:Effects of U-50488H on plasma levels of beta-endorphine and cortisol in the rat.*Eur.J.Pharm.*183:6,2332-2333,1990.
- 46-Moril,M.,Louis,R.,and Davis,T.P.:Haloperidol, chlorpromazine and apomorphine alter central regional neuro-peptidase activity.*Eur.J.Pharm.*183:6,2318-2319,1990.
- 47-Coltro Campi,C.,and Clark,G.D.:ZT 52656A:EEG spectral analysis in freely-moving rats, *Eur.J.P.harm.*183:6,2326,1990.
- 48-Gebhart,G.F.:Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons: Relevance to nociception and antinociceptive mechanisms.*Pain*,12,93-140,1982.
- 49-Funada, M.,Narita,M.,Suzuki,T.,and Misawa ,M.:A new opioid analgesic KO90: Analgesia and dependence liability. *Eur.J.Pharm.*183:6,2327,1990.
- 50-Jovanovic-Micic,D., Terzic, B. Samardzic,R.,and Beleslin,D.B.:Peristaltic reflex: an inhibitory role of methionine-enkephalin. *Eur.J.Pharm.*183:6,2198-2199,1990.
- 51- Clarke,G.D.,Sbacchi,M.,and Misiano,P.:ZT-52656A:A new highly selective kappa opioid agonist. *Eur.J.P.harm.*183:6,2325-2326,1990.
- 52-Woods J.H.,Fran e,C.P.,Walker,E.,Bertalmio , A., Winger,G.D. :Narcotics. *Eur.J.Pharm.*183:1,37,1990.
- 53-Rhee ,H.M.: Inhibition of sympathetic out flow by methionine enkephalin as a mechanism of central opioid action. *Eur. J.Pharm.*183:1,7,1990.
- 54-Sinha J.N ,Nath,R.,Mukerjee,D. Gurtu ,S.,Dhawan, K.N. and Eupta, G.P.: Characterization of opioid receptors of spinal autonomic loci concerned with cardiovascular reflexion. *Eur.J.Pharm.*183:6,2306-2307,1990.
- 55-Kunos,G.,Mastianni,J.K.k,Palkovits,M.,and Mosqueda-Garcia,R.:Brain stem endorphineric mechanism in the reflexion of blood pressure and heart rate. *Eur.J.Pharm.*183:1,7,1990.
- 56-Martin,M.I.,Colado,M.I.,Alfaro,M.J.:Interaction of calcitonin and opioid receptor in guinea pig ileum. *Eur.JK.P.harm.*1183:6,2423,1990.
- 57-Berger ,P.A.,Akil,H. Barchas ,J.D.:Behavioral Pharmacology of the endorphins. *Ann.Rev. Med.* 33,397-415,1982.
- 58-Amir,S.and Bernstein ,M.: Endogenous opioids interact in stress-induced Hyperglycemia in mice,*Physiol. Be-*

hav.28:575-577,1982.

59-Post , R.M.,Gold,P.,Rubinow,D.R.,Bellenger,J.C.,Bunney,W.E.,Foodwin, An aproach to central nervous system peptide function. Life Sci.31:1,1-5,1982.