

NALOXON ÉS  
N-CYCLOPROPYLMETILNORAZIDO-  
DIHIDROIZOMORFIN (CAM)  
ANTAGONISTA HATÁSÁNAK KVANTITATÍV  
VIZSGÁLATA\*

FÜRST ZSUZSANNA, az orvostudományok kandidátusa  
és KNOLL JÓZSEF, az MTA rendes tagja

Közlésre érkezett: 1982. I. 27.

Az opiát receptorok heterogén természetét feltételező hipotézisek száma és a bizonyítékok mennyisége nő. *Martin* és mts. (1976) krónikus spinális kutyán különböző opiátok eltérő hatásspektruma alapján — háromféle opiát receptort (OR) különböztettek meg:  $\mu$ -,  $K$ - és szigma-receptorokat, melyeken a morfin, a ketocyclazocin, ill. a N-allylnorphenazocin fejt ki tipikus agonista hatásokat. Közös ezekben a receptorális hatásokban, hogy naloxonnal valamennyit — bár különböző mértékben — antagonizálni lehet. Az endogén opioid peptidek felfedezése után *Lord* (1977) egy újabb, általa deltának nevezett receptortípust különböztetett meg. *Knoll* (1976) izolált nyúlful artériában egy opiát inszenzitív, enkephalinerg receptort ismert fel.

1977-ben a CAM egy új típusú opiát antagonistá bevezetésével (*Knoll* 1977; *Knoll, Fürst és Makleit* 1977) lehetőség nyílt az opiát receptorok természetének funkcionális szempontból való elemzésére (*Knoll* 1977; *Knoll*, 1978).

Mi kísérleteinkben a *Schild*-féle koncepció (1947) alapján kidolgozott „látszólagos”  $pA_2$  értékek (*Smits és Takemori* 1970) *in vivo* meghatározásával kívántuk megkülönböztetni az opiát-receptorokat (OR). Az antinociceptív hatás kimutatására különböző fájdalmas stimulusokat (hő, kémiai, mechanikai vagy sebészeti) választottunk. A mellékhatásokban szerepet játszó receptorokat a narkózis potencírozó hatás értékelése útján próbáltuk identifikálni.

### Módszerek

#### 1. Fájdalomcsillapító hatás mérése

##### 1.1. Meleg lemez (hot plate) teszt

*Wolf és McDonald* (1944) eredeti módszerét *Pórszász és Herr* (1950) módosításában alkalmaztuk patkányon. 120—150 gr súlyú, mindkét nemű CF-Y

\* A Magyar és Lengyel Farmakológiai Társaság 1981. október 3-i (Zakopane) „Peptides and their receptors in the central nervous system” című 5. együttes szimposiumán elhangzott előadás nyomán.

patkányok 10 tagból álló csoportjain dolgoztunk. A méréseket önkontrollhoz viszonyítottuk és a 2,5-szeres alapérték megnyúlást tekintettük 100%-nak.

*Algolytikus teszt.* Knoll (1967) módszerét alkalmaztuk mindkét nemű, 120—150 gr súlyú CF-Y patkányok 10 tagból álló csoportjain. A módszer lényegében a humán műtéti fájdalom modellje, melynek egyes fázisaiban a fájdalomérzést, valamint az azt kísérő jelenségeket (feszítés, műtét utáni viselkedés) önkéntes munkaegységekben fejezzük ki. Csak kábító fájdalomcsillapítók hatásának kimutatására alkalmas.

### 1.2. *Ecetsavas vonaglási teszt.* (Writhing-teszt)

*Hendershot és Forsaith* (1959) módszerének módosított változatát alkalmaztuk. 20—25 gr súlyú mindkét nemű egerek 10 tagból álló csoportjain dolgoztunk. 0,6%-os ecetsav (60 mg/kg) intraperitoneális beadása után átlátszó konténerekbe helyezve az állatokat a vonaglások számát kvantitatíve értékeljük az ecetsav beadását követő 5 percen át, majd a gátló hatást %-ban az alábbi képlet segítségével adjuk meg:

$$\text{fájdalomcsillapító hatás \%} = 100 - \frac{S_x}{S_c}(100),$$

ahol  $S_x$  = vonaglások száma összesen per 10 egér a teszt csoportban

$S_c$  = vonaglások száma összesen per 10 egér a kontroll csoportban.

Kísérleteinkben a vonaglások száma a kontroll csoportban:  $30,43 \pm 1,71$  ( $n = 160$ ).

## 2. *Narkózipotenciórozó hatás*

Mindkét nemű, 120—150 gr súlyú CF-Y patkányok 10 tagból álló csoportjain dolgoztunk.

Bázisnarkotikumként 35 mg/kg Inactint (ethyl-buthyl-thiobarbiturat-Na, Venobarbital) adtunk intravénásan. Az oldalrafordulási reflex elvesztése és visszanyerése közötti időtartamot tekintettük alvásnak és regisztráltuk. Kontroll alvásidő:  $425,48 \pm 34,2$  sec ( $n = 120$ ).

## 3. *A „látszólagos” $pA_2$ érték számítása*

Először meghatároztuk a vizsgálandó vegyületek ED 50 értékeit antagonistá nélkül, majd antagonistá (naloxon,  $Nx$ , ill. CAM) jelenlétében, és kiszámítottuk a dózisarányokat (DR)

$$DR = \frac{ED\ 50\ (\text{antagonista jelenlétében})}{ED\ 50\ \text{kontroll}}$$

Koordináta-rendszerben az abszcisszán az antagonistá dózisának (mol/kg) negatív logaritmusát, az ordinátán pedig a (DR-1) érték logaritmusát ábrázoljuk. A  $pA_2$ -érték leolvasása a görbe és a 0 vonal metszéspontjából történik, *Smits* és *Takemori* (1970) szerint.

### Eredmények

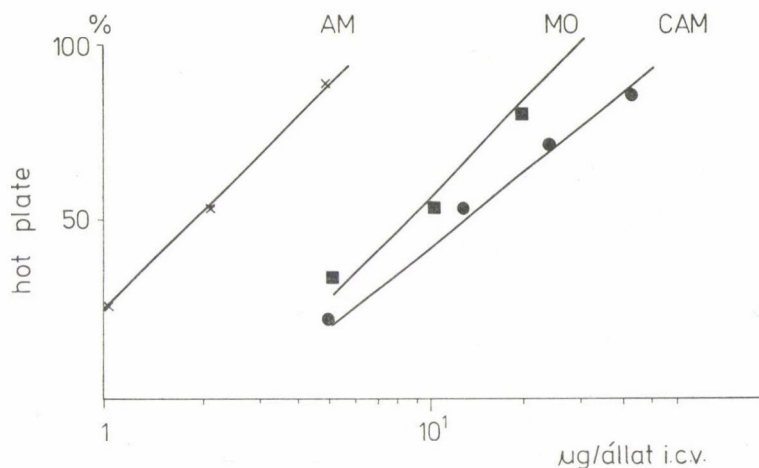
#### 1. Meleg lemez teszt

Az 1. ábrán dózis-hatásgörbéket mutatunk be, intracerebroventrikulárisan (i. c. v.) adagolva különböző opiátokat: azidomorfin, (AM) morfin, (MO) és az azidomorfin-származék antagonistát, CAM-ot. Az 1. táblázat demonst-

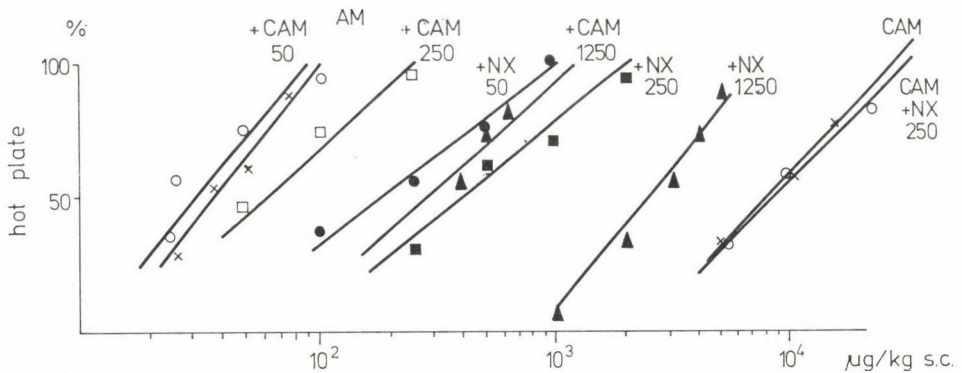
1. táblázat

Különböző opiátok analgetikus hatásának összehasonlítása (ED 50, 95% megbízhatósági intervallum) i. c. v. és s. c. adagolás esetén a meleg lemez teszten, patkányon

Vegyület	ED 50 (95%-os megbízhatósági int.)	
	i. c. v. ( $\mu\text{g}/\text{patkány}$ )	s. c. ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
Morfin	9,5 (5,6 — 16,2)	3700,0 (2200 — 6100)
Azidomorfin	1,9 (1,1 — 3,1)	36,0 ( 13 — 60)
CAM	13,2 (6,2 — 27,7)	8100,0 (4200 — 5300)
Nalorfin	>200,0	>50,000



1. ábra. A morfin (MO) az azidomorfin (AM) és a N-cyclopropilmetilnorazidohidroizomorfin (CAM) hatása patkányon, a meleg lemez teszten. Az opiátokat intracerebroventrikulárisan (i. c. v.) adtuk, 20 perccel a beadás után végeztük a mérést. A dózis-hatásgörbéket alkotó pontok legkevesebb 10 állat átlageredményéből származnak. Ordinata: latenciaidő megnyúlása %-ban, abszcissza: dózis logaritmikus léptékben,  $\mu\text{g}/\text{állat}$ , i. c. v.



2. ábra. Azidomorfin (AM) hatása a meleg lemez teszten, patkányon, önmagában és naloxon (NX), ill. CAM különböző dózisaival kombinálva. A vegyületeket subcutan (s. c.) adtuk be, 30 perccel a mérés előtt. A dózis-hatásgörbéket alkotó pontok legkevesebb 10 állat átlageredményéből származnak. Ordínata: latenciaidő megnyúlása %-ban, abszcissza: dózis logaritmikus léptékben,  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , s. c.

rálja, hogy subcután (s. c.) adva a CAM 225-szor gyengébb, mint az AM, míg i. c. v. ez a különbség mindössze 6,9-szeres. A CAM-nak ez a hatása naloxon inszenzitív, ami opiát receptorialis hatás ellen szól.

A 2. ábrán feltüntettük az AM dózis-hatásgörbe eltolódását az antagonisták (CAM, ill. Nx) különböző adagjainak hatására a meleg lemez teszten.

Az Nx hatékonyabban gátolja az AM hatását, mint a CAM, ezen a teszten. A naloxonnal ekvipotensnek bizonyult azonban a CAM antagonistá hatása az algolytikus teszten, akár morfint (3a, b,) akár AM-t (3c, d ábra) alkalmaztunk agonistaként.

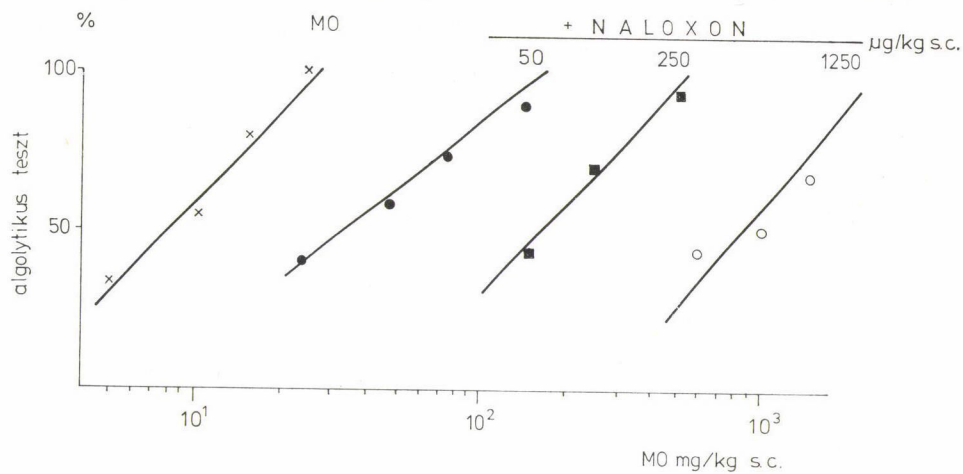
## 2. Ecetsavas vonaglási teszt

A 2. táblázat mutatja a három vizsgált opiát antinociceptív hatását s. c. adagolás mellett. A leghatékonyabb az AM, megközelíti a CAM, míg a morfin kb. 40-szer gyengébb.

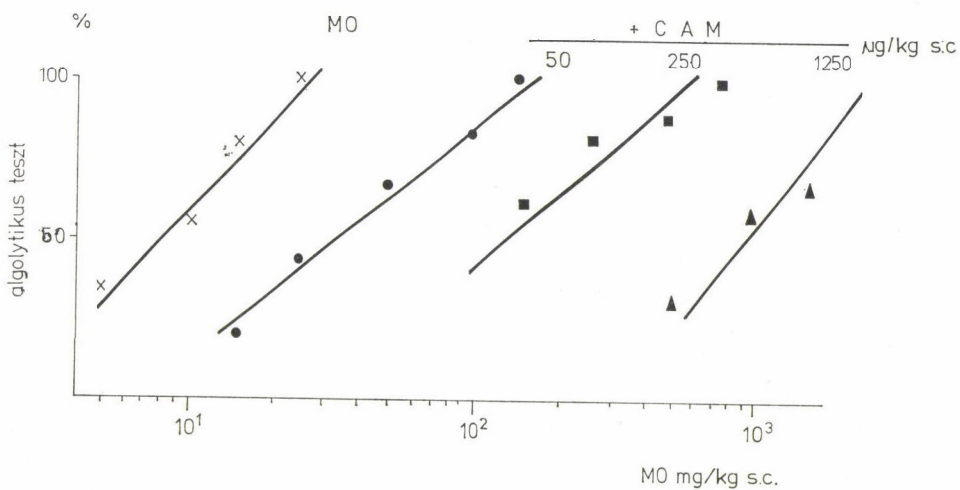
2. táblázat

Különböző opiátok analgetikus hatásának összehasonlítása (ED 50, 95%-os megbízhatósági intervallum), ecetsavas vonaglási teszten, egéren

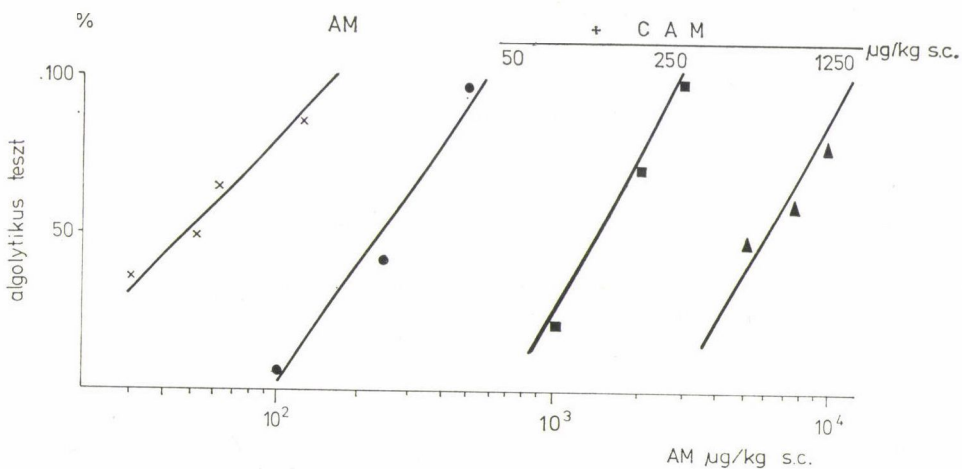
Vegyület	ED 50 mg/kg s.c. (95%-os megbízhatósági intervallum)
Morfin	0,43 (0,2 — 0,9)
Azidomorfin	0,01 (0,0045 — 0,022)
CAM	0,015 (0,0075 — 0,028)
Nalorfin	1,25 (0,400 — 1,625)



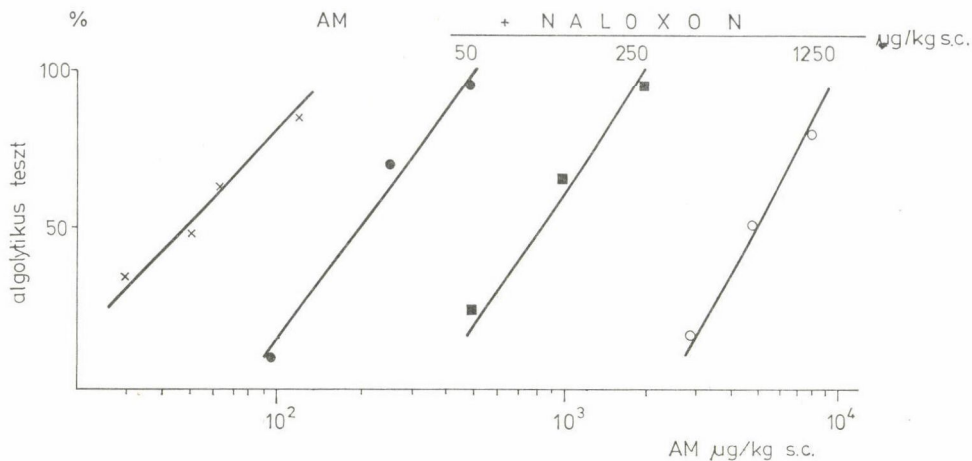
3/a. ábra



3/b. ábra

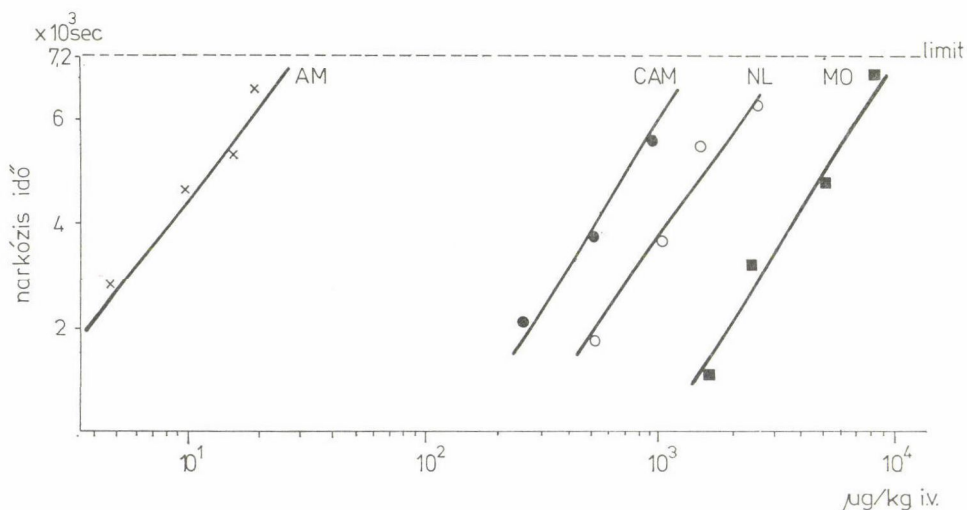


3/c. ábra



3/d. ábra

3. ábra. Morfin (MO) és azidmorfin (AM) fájdalomcsillapító hatása az algolytikus teszten, patkányon. A morfin dózis-hatásgörbéjének eltolódását naloxonnal (a), ill. CAM-mal (b), valamint az azidmorfin dózis-hatásgörbéjének eltolódását naloxonnal (c), ill. CAM-mal (d) mutatjuk be. A dózis-hatásgörbéket alkotó pontok legalább 10 állat átlageredményéből származnak. *Ordinata*: fájdalomcsillapító hatás %-ban, *abszcissa*: dózis logaritmikus léptékben, s. c. A vegyületeket 30 perccel a műtét előtt adtuk be



4 ábra. Az azidmorfin (AM), CAM, morfin (MO), nalorfin (NL) hatása az Inactin 35 mg/kg i. v. adagjával kiváltott narkózis időtartamára. A szaggatott vonal jelzi az általunk alkalmazott önkéntes 2 órás alvás limitet. A dózis-hatásgörbéket alkotó pontok legalább 20 patkány átlag alvásidejéből származnak. *Ordinata*: narkózisidő (sec) *abszcissa*: dózis logaritmikus léptékben µg/kg, intravénásan (i. v.)

### 3. Narkózis potenciózó hatás

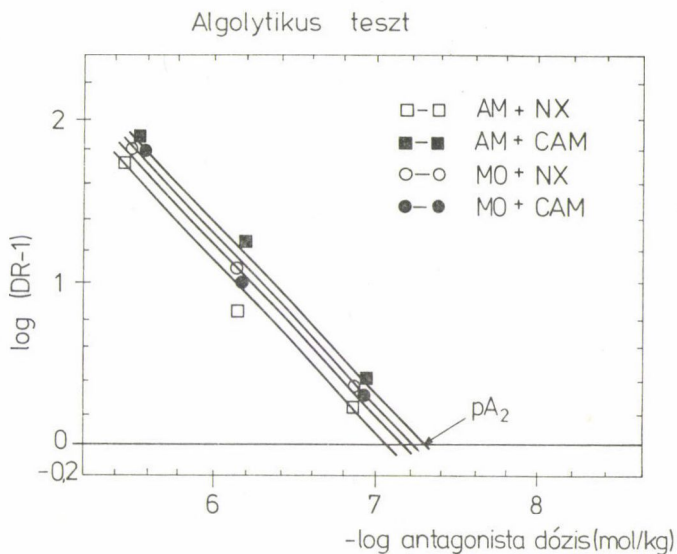
A 4. ábra mutatja, hogy a morfinszerű vegyületek dóziszfüggően megnyújtják a barbiturát-narkózis időtartamát. A leghatékonyabbnak az AM bizonyult, míg a parciális agonista-antagonisták — a CAM és a nalorfin —, bár gyengébben, mint az AM, a morfinnál erősebben hatnak. A Nx a tiszta opiát antagonistá, amint azt korábban kimutattuk (Fürst és mts. 1977; Fürst 1980) — rövidíti a pentobarbital narkózist és csökkenti toxicitását.

### 4. Antagonizmus vizsgálata

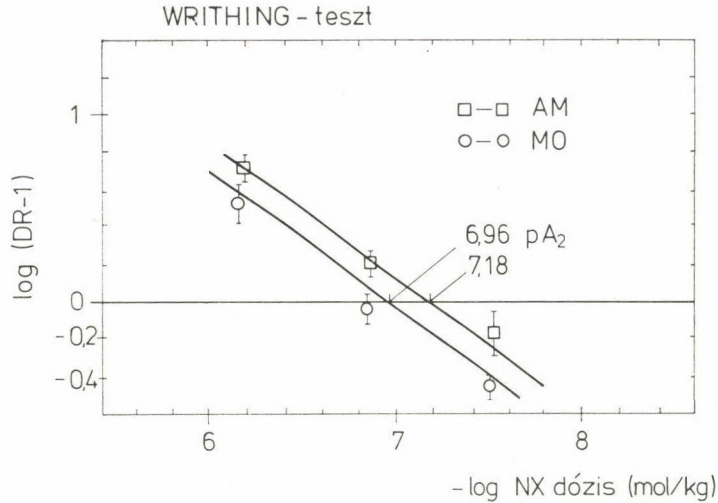
Az 5. és 6. ábra mutatja az algolytikus, ill. az ecetsavas teszten meghatározott antagonizmus mértékét a  $pA_2$  ábrázolás szerint, Nx-t, ill. CAM-t alkalmazva antagonistaként.

A 3. és a 4. táblázatban foglaltuk össze kísérleteink eredményét. A 3. táblázat mutatja, hogy a morfin analgetikus ED 50 értéke a legmagasabb az algolytikus teszten (8,1 mg/kg), a legalacsonyabb az ecetsavas vonaglási teszten (0,43 mg/kg), míg a meleg lemezen mért aktivitás a kettő között van (3,7 mg/kg).

Lényegében hasonló sorrendet állapíthatunk meg az AM hatékonyságára vonatkozóan is. Ha összehasonlítjuk az egyes vegyületek aktivitási spektrumát



5. ábra. A naloxon (NX) és a CAM antagonisták aktivitásának meghatározása az algolytikus teszten, azidmorfin (AM), ill. morfin (MO) ellen. A  $pA_2$  *in vivo* ekvivalens meghatározása. **Ordinata:** dozis arány (DR-1) logaritmus, **abszcissza:** az antagonisták dózisének (mol/kg) negatív logaritmus. A vegyületeket s. c. adtuk, 30 perccel a műtét előtt. A  $pA_2$  leolvasása a görbék 0 vonallal való metszéspontjából történik. (Részleteket illetően I. Módszerek c. fejezetet)



6. ábra. A naloxon (NX) antagonista hatásának meghatározása a vonaglási teszten, egéren, morfin (MO), ill. azidmorfin (AM) ellen. A  $pA_2$  meghatározása. *Ordinata*: a dózis arány (DR-1) logaritmus, *abszcissza*: a naloxon (NX) dózisának (mol/kg) negatív logaritmus. A  $pA_2$  leolvásása a görbék 0 vonallal való metszéspontjából történik. A vegyületeket s. c. adtuk, 30 perccel a mérés előtt

a különböző teszteken, jelentős különbségeket észlelünk: az algolytikus teszt/vonaglási teszt arány a Mo, ill. AM esetében 18,8, ill. 5,1, kisebb az eltérés a két analgetikum, hot plate/vonaglási teszten mért aktivitásában, 8,6, ill. 3,6, míg a legnagyobb hányadost a CAM meleg lemez/vonaglási teszt hatékonysági aránya adja: 540.

A jelentős aktivitásbeli különbségek ellenére azonban, amit az egyes kísérletes teszteken észleltünk, a számított  $pA_2$  értékek — azaz az antagonizmus mértéke — hasonló volt, hogy ha naloxont alkalmaztunk antagonista-ként (3. táblázat, ill. 5. és 6. ábra). Ugyanakkor a CAM-mal, mint antagonista-  
tával kapott „látszólagos”  $pA_2$  értékek nem különböztek szignifikánsan a naloxontól, akkor, ha az algolytikus tesztet alkalmaztuk a fájdalomcsillapító hatás vizsgálatára. Nem antagonizálta azonban a CAM a morfin fájdalomcsillapító hatását, amikor a meleg lemez vagy vonaglási teszten mértük, vagy a narkózis potencírozó hatását vizsgáltuk (3. táblázat).

### Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, az irodalmi adatokkal egybehangzóan, hogy az opiát receptor interakció jól jellemezhető a kompetitív opiát antagonisták affinitási konstansával, azaz az eredeti *Schild* koncepció *in vivo* körülményekre alkalmazott változata szerint kiszámított  $pA_2$  értékekkel. *Schild* szerint (1947),



## 3. táblázat

Morfin hatékonyságának, ill. antagonizálhatóságának ( $pA_2$ ) összehasonlítása különböző állatkísérletes teszteken

Módszer	Antagonista	mg/kg s.c.	ED <sub>50</sub> morfin (mg/kg)	DR*	„Látszólagos” $pA_2$	
Meleg lemez (patkány)	NX	—	3,7	—	7,23	
		0,05	12,1	3,18		
		0,25	29,0	7,84		
		1,25	135,0	36,49		
	CAM	1,25	8,8	1,65		—
		—	—	—		—
Algolytikus teszt (patkány)	NX	—	8,1	—	7,32	
		0,05	36,0	4,4		
		0,25	65,0	20,3		
		1,25	820,0	101,23		
	CAM	0,05	33,0	4,07		7,42
		0,25	135,0	16,6		
		1,25	900,0	111,1		
		—	—	—		
Ecetsavas vonaglasi teszt (egér)	NX	—	0,430	—	6,96	
		0,01	0,590	1,37		
		0,05	0,800	1,9		
		0,25	1,900	4,4		
	CAM	0,01	0,410	0,9		—
		—	—	—		
		—	—	—		
		—	—	—		
Narkozis potencirozás (patkány)	NX	—	2,4	—	7,1	
		0,5	3,3	1,4		
		1,25	10,5	4,4		
	CAM	0,150	2,1	—		—
		—	—	—		
		—	—	—		

\* Lásd: „Módszerek” fejezet.

## 4. táblázat

Opiátok aktivitás-spektrumának összehasonlítása az egyes állatkísérletes teszteken mért hatékonyságuk (ED 50) alapján

Vegyület	Algolytikus teszt	Meleg lemez	Algolytikus teszt
	Meleg lemez	Vonaglasi teszt	Vonaglasi teszt
Morfin	2,1	8,6	18,8
Azidomorfin	1,4	3,6	5,1
CAM	∅	540,0	∅
Nalorfin	∅	∅	∅

∅ nem mérhető

hogyha ugyanazt az agonista-antagonista kombinációt alkalmazzuk — azonos receptorokkal való interakció esetén, a számított  $pA_2$  értékeknek is hasonlóaknak kell lenniük, még akkor is, ha különböző állatkísérletes tesztekkel használunk.

Jelen kísérleti eredményeink azt mutatják, hogy a fájdalomcsillapító hatást mérő eljárások közül egyedül az algolytikus teszt (Knoll 1967) az, amely valódi fájdalomérzést (műtéti, sebészi beavatkozás) mér, míg a többi eljárásokban, ahol különféle nociceptív stimulusokat alkalmazunk (hő, kémiai anyagok) a fájdalomérzés keveredik különféle, reflexaktivitást, központi idegrendszeri tevékenységet befolyásoló érzéskvalitásokkal. Éppen ezért a meleg lemez teszten vagy az egér vonaglási teszten, a leghatékonyabb „fájdalomcsillapító” az LSD vagy az aktedron lehetne. Az algolytikus teszten az említett két centrális stimulánshoz hasonló vagy centrális depressziót, ill. egyéb központi idegrendszeri zavart okozó vegyületek hatástalanok. Ezért igen alkalmas experimentális eszköz a szelektív fájdalomcsillapító hatás mérésére. Az ún. parciális opiát agonista-antagonista típusú vegyületek mint pl. nalorfin, pentazocin — sem fejtenek ki számottevő hatást, a műtéti fájdalomra, jelezve azt, hogy ezeknek az anyagoknak más teszteken tapasztalt analgetikus hatása egyéb, centrális hatáskomponenseken alapul. Az általunk leírt új típusú morfin-antagonista a CAM, szintén nem befolyásolja a műtéti fájdalomérzést, viszont igen erősen antagonizálja az opiátok analgetikus hatását. Ennek az antagonizmusnak a mértéke és jellege az ismert tiszta opiát antagonista naloxonéval egyezik meg, mindkét esetben függetlenül attól, hogy milyen opiát agonistát alkalmaztunk kísérleteinkben. Így a *Smits és Takemori* (1970) szerint meghatározott antagonizmus mértéke, morfin-naloxon, azidmorfin-naloxon, ill. morfin-CAM és azidmorfin-CAM agonista-antagonista kombinációkat alkalmazva azonos nagyságrendű, ha az algolytikus teszten vizsgáljuk (3a, b, c, d ábra). Ugyanakkor sem a meleg lemez, sem a vonaglási teszten nem lehetséges a  $pA_2$  érték meghatározása, hogyha a CAM-ot alkalmazzuk antagonistaként. Ennek egyrészt az a magyarázata, hogy a CAM bizonyos hatással maga is rendelkezik ezeken a teszteken, amely feltehetően nem specifikus, mert naloxonnal egyáltalán nem (meleg lemez teszt) vagy igen gyengén (vonaglási teszt) antagonizálható. Így eredményeink alapján arra gondolhatunk, hogy experimentálisan csak az algolytikus teszt alkalmazásakor, azaz sebészi beavatkozáskor stimulálunk olyan opiát receptorokat, melyek elsődleges szerepet játszanak a fájdalomérzés modulálásában. Mivel azonban a többi teszteken, beleértve a narkózis potenciózást is, a naloxonnal mindkét agonista esetben teljes antagonizmust lehet mérni (azonos  $pA_2$  értékek), míg a CAM-mal csak bizonyos teszteken, önként adódik az a feltételezés, hogy más receptorokról van szó. Ugyanakkor egyes *in vitro* teszteken, pl. az analgetikus receptor ekvivalensnek tartott hosszanti simaizom-Auerbach plexus készítményen — a CAM erős morfinszerű hatását naloxon kompetitíve gátolja (*Knoll és mtsai*

1977). Ezért *Knoll*, a CAM mint experimentális eszköz segítségével opiát A és B receptorokat különböztetett meg azon az alapon, hogy a CAM agonistaként vagy antagonistaként viselkedik. A hipotézist továbbfejlesztve funkcionális alapon is szétválasztotta az opiát receptorokat: az A receptorok kolinerg, míg a B receptorok adrenerg neurotranszmissziós areákban funkcionálnak.

Jelen kísérletsorozatunkban a vonaglási teszten kapott CAM hatás jó korrelációban van az A receptorok kolinerg hipotézisével, mivel közismert, hogy ezen a kémiai irritációs teszten a kolinomimetikumok (physostigmin, oxotremorin) jelentős hatást fejtenek ki (Dewey és mtsai 1971; Pleuvry és Tobias 1971). Sőt, nem régen *Bartolini* és mtsai (1978) találtak egy olyan physostigmin származékot, amely minden bizonnyal opiát receptoron hat: az eserolin-t, melynek opiát-szerű hatásai naloxonnal antagonizálhatók. Így nem lehet véletlen, hogy a vonaglási reakcióban nagyobb szerepet játszanak az opiát A, mint a B receptorok, hasonlóan a narkózispotenciózó hatáshoz (2. táblázat), amely utóbbiért a morfin központi idegrendszeri zavarokat, szedációt okozó hatása lehet a felelős, és receptora nem ekvivalens az analgetikus receptorral. Az analgészia, feltételezésünk szerint opiát B receptorokon keresztül valósul meg, amelyet jól modellál a tengeri malac bél hosszanti simaizompreparátum.

A CAM-nak a naloxontól eltérően agonista hatása van a narkózispotenciózó teszten (Fürst és mtsai 1977; Fürst 1980), így feltételezésünk szerint opiát A receptorok játszanak szerepet ebben a reakcióban. A kolinerg rendszer szerepét a narkózisban számos szerző dokumentálja (Mitchell 1963; Szerb 1963).

*Tyers* (1980) eredményei hő, ill. kémiai (ecetsav) ingerléses teszteken, jó összhangban vannak saját tapasztalatainkkal: a szerző kimutatta, hogy a K-receptor (Martin és mtsai 1976) agonisták — nalorfin-szerű vegyületek, parciális agonista-antagonisták — sokkal hatékonyabbak a kémiai inger okozta fájdalomban, mint a hővel kiváltott nocicepcióban. Lényegében ugyanezt állapítottuk meg a CAM-mal kapcsolatban is. Ha ehhez hozzávesszük, hogy a CAM agonista hatására szenzitív teszteken a naloxon antagonizmus nehezebben érvényesül, az opiát receptorok heterogén természetére vonatkozóan újabb bizonyítékokat nyerünk.

Kísérleteink további bizonyítékot szolgáltattak az opiát A és B receptorok teóriájához, de úgy érezzük, feltétlen szükség van annak tisztázására, hogy az opiát receptorok funkcionális felosztása és az irodalomban eléggé általánosan elfogadott, egyéb elvek alapján kidolgozott diszkriminációs rendszerek (Lord és mtsai 1977; Martin és mtsai 1976; Kosterlitz és Leslie 1978) között milyen összefüggés van.

## Összefoglalás

1. A CAM-az új típusú morfin antagonistá segítségével tanulmányoztuk azoknak az opiát receptoroknak a természetét, amelyek a különböző opiátok analgetikus, ill. narkózipotenciózó hatásában szerepet játszhatnak.

2. A pA<sub>2</sub> *in vivo* ekvivalensét meghatároztuk naloxonnal és CAM-mal morfin és azidmorfin ellen.

3. Megállapítottuk, hogy a pA<sub>2</sub> értékek nem különböztek az analgészia, ill. a narkózipotenciózó hatás esetén, hogy ha naloxon volt az antagonistá. A CAM antagonistá aktivitása a naloxonnal egyezett meg az algolytikus teszten, de eltérő hatást mutatott a meleg lemez és a vonaglási teszten, valamint a narkózipotenciózásban.

4. Kísérleteinkből azt a következtetést vontuk le, hogy a naloxon és a CAM azonos elsődleges fontosságú receptorokon hatnak, amikor az algolytikus tesztet alkalmazzuk, míg eltérő receptorok játszhatnak szerepet a meleg lemezen, ill. vonaglási teszten mért antinociceptív, valamint a narkózipotenciózó hatásban.

## IRODALOM

- Bartolini, A., Aiello-Malmberg, P., Bartolini, R., Galli, A. és Renzi, G. 7th Congr. of Pharm. Paris, Abstract, p. 169, (1978).
- Dewey, W. L., ChauPam, T. T. és Cocolas, G. C.: Elsevier North Holland Biomedical Press Amsterdam, (1971).
- Fürst, S., F. F. Földes és Knoll, J.: Life Sci. 20, 921 (1977).
- Fürst, S.: In: Adv. in Pharm. Research and Practice. Opiate receptors and the Neurochemical correlation of Pain. Pergamon Press. Ed.:S. Fürst. pp. 33–43, (1980).
- Hendershot, L. és Forsaith, J.: J. Pharmacol. exptl. Ther. 125, 237 (1959).
- Knoll, J.: In: Year Book Med. (Ed.: Siegler, P.) Chicago, pp. 305–321 (1967).
- Knoll, J., Fürst, S. és Kelemen, K.: J. Pharm. Pharmacol. 25, 929 (1973).
- Knoll, J.: Eur. J. Pharm. 39, 403 (1976).
- Knoll, J.: Polish J. Pharm. 29, 165 (1977).
- Knoll, J., Fürst, S. és Makleit, S.: Arch. int. Pharmacodyn. 228, 268 (1977).
- Knoll, J.: Orvostudomány, 29, 131 (1978).
- Kosterlitz, H. W. és Leslie, F. M.: Br. J. Pharm. 64, 607 (1978).
- Lord, J. A. H., Waterfield, A. A., Hughes, J. és Kosterlitz, H. W.: Nature, 267, (1977).
- Martin, W. R., Eades, C. G., Thompson, J. A., Huppler, R. E. és Gilbert, P. E.: J. Pharm. exptl. Ther. 197, 517 (1976).
- Mitchell, J.: J. Physiol. Lond. 165, 98 (1963).
- Pleuvry, B. J. és Tobias, M. A.: Br. J. Pharm. 43, 706 (1971).
- Porszász, J. és Herr, F.: Kísérl. Orvostud. 2, 295 (1950).
- Schild, O. H.: Br. J. Pharm. Chemother. 2, 189 (1948).
- Smits, S. E. és Takemori, A.: Br. J. Pharm. 39, 627 (1970).
- Szerb, J.: Nature, 197, 1016 (1963).
- Tyers, M. B.: Br. J. Pharm. 69, 503 (1980).
- Woolf G. és McDonald, A. D.: J. Pharm. exptl. Ther. 80, 300 (1944).