

## AĞRI MEDIATÖRLERİ\*

Şükrü Kaymakçalan\*\*

Ağrı mediyatörleri, vücutta ağrı hissinin doğmasında ve santral sinir sisteminde iletilmesinde rol alan kimyasal maddeler anlamına gelir. Gerek vejetatif sinir sisteminden innerve olan düz adale ve glandlarda, gerekse iradi sinir sisteminden innerve olan çizgili adelelerde merkezden gelen efferent impulsların nöromediatör adı verilen kimyasal maddeler aracılığı ile okduğu bilinmektedir. Her iki sistemin periferideki duraklama yerleri olan ganglionlarda ve santral sinir sistemindeki sinapslarda da muhtelif nöromediatörlerin görev aldığı kabul edilir. Bunun gibi periferiden merkeze giden afferent sinirlerdeki iletimde de kimyasal maddelerin aracılık yapması beklenirse de bu husus henüz tam olarak aydınlanmış değildir. Görme, işitme, koku, tad ve temas duyguları ile çevreden gelen diğer çeşitli stimullara ait hislerin santral sinir sistemine hangi kimyasal maddeler aracılığı ile ulaştığı henüz kesinlikle bilinmemektedir. Diğer taraftan şu husus ta unutulmamalıdır ki vücutta mevcut bütün sinir hücreleri göz önüne alındığında, halen hangi kimyasal aracı (transmitter) yı kullandığı kesinlikle bilinen nöron sayısı, bütün nöronların % 10 undan bile azdır (9).

Sensitif ve sensoriyel sinirlerin uyarılması ve uyarının iletimi alanında en fazla çalışma ağrı hissi ile ilgili olarak yapılmıştır. Bunun nedeni vücut dokularında mevcut olduğu bilinen bazı endojen maddelerin hariçten vücuda tatbiklerinde ağrı husule getirmelerinin saptanması olmuştur. Ayrıca son zamanlarda izole edilen bazı endojen peptidlerin ağrı hissinin etkiledikleri, ağrı hissinin iletiminde transmitter veya modülatör olabileceği anlaşılmıştır. Bu nedenle ağrı mediyatörü olabilecek maddeleri ağrı hissinin doğuran ve ağrı hissinin iletimini etkileyen endojen maddeler olarak 2 grupta gözden geçirmek uygun olur.

### I.) Endojen aljezik maddeler :

İnsanda ağrı husule getirdiği saptanan endojen maddelerin çoğu aynı zamanda iltihapla ilgili olarak açığa çıkan maddeler olduğundan, bunların bir kısmının iltihap ağrısında rol oynaması mümkün görülmektedir.

\* 24 Ocak 1980 günü Farmakoloji Kürsüsünde konferans olarak taktim edilmiştir.

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Kürsü Başkanı

İnsanda ağrı husule getiren maddelerin araştırılmasında çok kullanılan bir metod, cilde kantaridin yakısı tatbiki ile husule getirilen yara sathıdır. Bu metodla insanda asetilkolin, potasyum iyonları, hidrojen iyonları ( $PH < 3$ ) olacak şekilde klorhidrik veya laktik asid), histamin, serotonin ve bradikinin'in hepsinin ağrı husule getirdiği saptanmıştır. Bunlar arasında bradikinin ve serotonin en fazla potent bulunmuştur. Her ikisi de  $10^{-7}$  Molar konsantrasyonda ağrı husule getirmişlerdir. Histamin'in husule getirdiği ağrıyı ise kaşınma takip etmiştir. Isırgan otunun cilde teması ile husule gelen ağrı ve kaşıntının da histamin'den ileri geldiği kabul edilir.

İnsanda cilt içine tatbik ile histamin, serotonin, potasyum ve hidrojen iyonları ağrı husule getirir. (Serotonin'in bu şekilde tatbiki eşek arısı sokmasından duyulan ağrıya tekabül eder. Bu arının salyasında serotonin mevcudiyeti gösterilmiştir). Cilt içine zerkedilen asetilkolin tek başına ağrı yapmadığı halde, histaminle birlikte olduğu takdirde ağrı husule getirmektedir. Cilt içine zerkedilen bradikinin'in ağrı husule getirip, getirmediği konusu tartışmalıdır.

Prostaglandin  $E_1$ , yara yüzeyinde ağrı husule getirmediği halde, yüksek dozda ( $10^{-3}M$ ) cilt içine zerkedildiği takdirde ağrıyı mucip olmuştur ve bu ağrı asetilkolin, bradikinin ve histamin'inkinden uzun süreli olmuştur.

Yukarıda adı geçen kimyasal maddelerin ciltten daha derin dokulara ve damara verilmeleri ile de ağrı husule gelip, gelmediği araştırılmıştır. Adale veya damara zerkedilen potasyum ağrı yapar ve ilginç olarak bu ağrı, işemik kondisyonlarda adale ekzersizinde duyulan ağrıya benzemektedir. Histamin ve serotonin'in damara zerki ağrı yapmaz. Ancak histamin zerkinin başağrısı takip eder. Asetilkolin intraarteriyel tatbik edilecek olursa şiddetli fakat kısa süreli ağrı yapar. Bradikinin'in cilt altına, adale içine ve intravenöz tatbiki ağrı yapmaz. Bradikinin'in intraarteriyel tatbikininin ağrı husule getirdiği bildirilmiş ise de, başka bir araştırmada bu ağrının diğer vazodilatatör maddelerin etkisinden farklı olmadığı ileri sürülmüştür. Buna mukabil intraperitoneal zerkedilen bradikinin'in çok küçük dozlarda dahi ağrı yaptığı bilinmektedir.

Prostaglandinlerin i.v. tatbiki ağrı husule getirir. İnsanda ağrı husule getirdiği saptanan maddelerin hemen hepsinin deney hayvanlarında nosiseptiv etki yaptığı gösterilmiştir. Bu maddelerin hissi sınırları uyarmasının objektif bir delili de ekserisinin kedi cildindeki afferent sinir ünitelerini tenbih ettiklerinin gösterilmiş olmasıdır. Bradikinin'in cilt sınırlarına olan etkisi ile ilgili çalışmalar biraz çelişkilidir. Diğer taraftan Prostaglandin  $E_1$  cilt afferent sınırları üzerine bir etkisi olmadığı halde intraarteriyel enfüzyondan 10 dakika sonra bradikinin bu nahiyelerdeki cilt sınırlarını uyarmıştır.

Yukarıda adı geçen endojen aljezik maddelerden hangisinin en önemli ağrı mediatörü olduğu hakkında kesin bir şey söylenemez. Belki de farklı dokularda,

farklı maddeler ağrı husulünde rol oynayabilir ve hatta aynı hissi sinirin ucunda farklı endojen maddeler için çeşitli reseptörler bulunabildiği düşünülebilir. Ancak genel bir değerlendirme yapılacak olursa, asetilkolinin, hidrojen ve potasyum iyonlarının yeterli konsantrasyonlarda uygulandıkları takdirde tatbik edildikleri bütün dokularda ağrı husule getirebilirler. Histamin ve serotonin, bilhassa somatik dokularda kısa ağrı husule getirirler. Serotoninin bir ağrı mediyatörü olabilmesi aleyhinde bir husus ta ağrı meydana getiren etkisine karşı kısa zamanda taşıflaksi husule gelebilmesidir. Prostaglandinler de belki de kendi başlarına ağrı mediatörü olmayıp, diğer maddelerin tesirini potansiyalize ederler ve bradikininin aljezik etkisi esas itibarile bu potansiyalizasyona dayanır. Bu bakımdan belki de aspirin'in analjezik etkisinde direkt bir antibradikinin etkiden başka, prostaglandin sentezi inhibisyonunun da rolü vardır.

## II. Ağrı hissin iletimini etkileyen endojen maddeler :

Bu guruptaki maddeler peptid yapısında olup, bunların en önemlilerini opioid peptidlerle P maddesi teşkil etmektedir.

### A.) Opioid peptidler

Opioid peptidlerin genel özelliklerinden daha önce başka bir yazımızda bahsedilmişti (5). Burada bazı yeni görüş ve buluşlara değinilecek ve bilhassa adı geçen peptidlerin ağrı ile olan ilişkisi üzerinde durulacaktır.

Kosterlitz'e göre (7) belki de birbiri ile ilgili olmayan 2 peptiderjik sistem mevcuttur. Birincisine metionin-enkefalin ve lösin-enkefalin gibi kısa zincirli peptidler ( $\beta$ -lipotropin 61-65) dahil olup, gayrimuntazam bir şekilde beyin, medulla spinalis ve otonom sinir sisteminde dağılım gösterirler. İkinci sistem uzun zincirli bir polipeptid olan  $\beta$ -endorfin ( $\beta$ -lipotropin 61-91) ihtiva eder ve hipotalamus-hipofiz eksenini etrafında yer alıp, diensefalon ve ön-pons'un orta hatlarına doğru uzanır.

Yine Kosterlitz'e göre (6) endorfin ve enkefalinlere «endojen analjezik sistem» adı vermek doğru değildir. Belki doğum ağrısı hariç, ağrıyı ve dolayısıyla analjeziyi açlık ve tokluk hissi hibi fizyolojik bir olay olarak kabul etmek doğru değildir. Bu sistemin belki ağrıdan başka fizyolojik rolü olabilir. En iyisi «opioid-peptiderjik» sistem adı verilmelidir. Total beyin enkefalin miktarı (300-400 Pmol/g),  $\beta$ -endorfin miktarının (30 Pmol/g) on misli kadardır (4).

$\beta$ -endorfinin tesiri uzun sürer ve peptidazlarla parçalanmaya direnç gösterir. Diğer taraftan enkefalinlerin parçalanması molekülden tirozin'in ayrılması ile olur ve geriye kalan tetrapeptid (Gly-Gly-Phe-Met) etkisizdir. Filhakika tirozin molekülündeki fenolik OH gurubu, benzen halkası ve muayyen aralıktaki serbest  $NH_2$  gurubu opiatlarda ki strükture benzemektedir. Enkefalinlerin çabucak enzimatik parçalanmaya uğrayışı asetilkolin'e benzemektedir. Kateşolaminlerden farklı ola-

Enkefalinlerin sinir ucunda sentezi veya nörona geri alınması bahis konusu değildir (4). Enkefalinlerin ağrı ile ilgili inhibitör bir nörotransmitter veya modülatör olmaları ihtimali daha fazladır.

Enkefalinlerin beynin muhtelif kısımlarındaki nöronlara iyontoforetik olarak tatbiki ile buralardaki elektriksel faaliyet (firing rate) te azalma oluşu, enkefalinlerin daha ziyade inhibitör bir rol oynadığını gösterir. Ayrıca enkefalinlerin de, aynen morfinde olduğu gibi miyenterik pleksüsten asetilkolin açığa çıkmasını, vas deferens'ten norepinefrin açığa çıkmasını ve dorsal trigeminus çekirdeği dilimlerinden P maddesinin açığa çıkmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (3).

Opiat reseptörlerinin in situ olarak lokalizasyonunu tespit için deney hayvanlarına i.v. zerkedilen <sup>3</sup>H-diprenorfin (çok potent bir spesifik antagonist) den faydalanılmakta ve reseptörlerin bulunduğu yerler ışık mikroskoplarında otoradiografik olarak meydana çıkarılmaktadır. Enkefaline karşı antikor elde etmek sureti ile de immünofluoresan teknikle, enkefalinin ihtiva eden sinirlerin dağılımı saptanabilmektedir. Beyinde ve medulla spinaliste opiat reseptörleri ile enkefalinler birbirlerine çok yakın ve benzer bir dağılım göstermektedir (8). Enkefalinerjik sinirlerin gastrointestinal kanalda da bulunduğu gösterilmiştir.

Şimdiye kadar elde edilen bir çok direkt ve indirekt deliller opioid peptidlerin ve bilhassa enkefalinlerin analjezide rol oynamalarını düşündürmektedir :

a.) Bu maddelerin bir çok farmakolojik özellikleri opiatlara benzemektedir. Yukarıda bildirilen miyenterik pleksüs ve vas deferens'teki etkilerinden başka, sebro-ventriküler sisteme veya beynin muayyen yerlerine tatbiki ile aynen morfinde olduğu gibi analjezi husule gelmektedir.

b.) Opioid peptidlerin, opiat reseptörlere afinitelerinden başka, bilhassa substantia gelatinosa da enkefalinerjik nöronların dağılımı, ağrı yolları ile büyük bir yakınlık göstermektedir.

c.) Santral sinir sisteminin muhtelif yerlerinin elektrikle stimülasyonu ile analjezi husule gelebilmesi son zamanlarda pratik önem kazanmıştır. Filhakika daha eski Yunanlılar ve Romalılar elektrik balığını analjezik olarak kullanmışlardır. Halen başka vasıtalarla tedavi edilemeyen ağrılarda vücudun muhtelif yerlerine implante edilen stimülatörlerle hasta kendisi medulla spinalis veya beyinde paraventricüler sahaları stimüle ederek ağrıyı geçirebilmektedir. İşte bu tip analjezide de opioid peptidlerinin rol oynadığını 2 bulgu telkin etmektedir: 1) Elektrik stimülasyonu ile elde edilen ağrıyı nalokson kaldıracabilmektedir. 2) Stimülasyondan sonra likuorda opioid peptidler artmaktadır (1).

d.) Medulla spinalis'te arka kök ganglion hücrelerinin terminalleri, enkefalinerjik ara nöronların bulunduğu substantia gelatinosada sonlanır ve opioid peptidler burada arka kök terminallerinden P maddesinin açığa çıkmasını önler.

**B.) P maddesi :**

P maddesine bu ismin verilisinin çok defa ağrı (pain) kelimesi ile ilgili olduğu zannedilir. Halbuki böyle bir maddenin mevcudiyetini ilk olarak ortaya atan Von Euler ve Gaddum beyin ve barsak ekstrelerinden elde ettikleri toz halindeki bir preparasyonda (powder preparation) bu maddeye ait farmakolojik özellikleri saptadıklarından P maddesi adını kullanmışlardır. Von Euler ve Gaddum 1931 yılında adı geçen ekstrelerde P maddesi olarak adlandırdıkları asetilkoline benzer bir maddenin kan basıncını düşürdüğünü ve barsağı kastiğini, fakat bu etkilerin atropinle önlenemediğini ortaya koymuşlardır (9). P maddesinin sonradan saptanan asetilkoline benzer başka bir etkisinin de tükürük salgısını arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür.

Her ne kadar Von Euler ve Gaddum P maddesinin peptid yapısında olduğunu bildirmişlerse de kesin yapısı ancak 1970 de Chang ve Leeman tarafından aydınlatılmıştır (2).

P maddesi bir undekapeptid yapısında olup, ihtiva ettiği 11 amino asidin sıralanışı aşağıdaki şekildedir :

Arg-Pro-Lsy-Pro-Glu-Glu-Phe-Phe-Gly-Leu-Met

Görüldüğü üzere NH<sub>2</sub>-terminal arginin'e aittir. İlginç olarak tabiatta mevcut diğer iki peptid fizalemin ve eledoisin'de 11 aminoasid'den yapılmış olup, her üçünde C terminale ait 4 amino asid aynı bulunmaktadır. Her üç peptidin de kurbağa medulla spinalisinde eksitan bir etkiye sahip olduğu ve ön köklerden kaydedilen membran potansiyeli aracılığıyla bu peptidlerin ön boynuz motor hücrelerinde kuvvetli bir depolarizasyona yol açtığı saptanmıştır.

P maddesinin kimyasal strüktürünün kesin olarak aydınlanması sentez yolu ile saf bir şekilde elde edilmesine olanak sağladı. Böylece radyoimmünoeseyde kullanılmak üzere spesifik antikörlerin hazırlanması da mümkün oldu.

Bilindiği üzere medulla spinaliste ön kökler hemen, hemen yalnız kolinerjik liflerden teşekkül eder ve ön köklerde asetilkolin konsantrasyonu arka köklerin takriben 200 mislidir. Diğer taraftan arka kökler hissi liflerden oluşur ve bunların uçlarındaki transmitter'in intraspinal sinapsları uyarması ve konsantrasyonunun da arka köklerde, ön köklerden fazla olması gerekir. Daha 1950 lerde Hellaner ve Lembeck, sığır arka köklerinde ön köklere nazaran çok daha fazla miktarda P maddesinin farmakolojik özelliklerini taşıyan aktif bir madde ihtiva ettiğini bildirmişlerdi. Filhakika daha sonraları bioesey (kobay barsağında kasılma) ve radyoimmünoesey metodları ile kedi ve sığır medulla spinalisinde arka köklerdeki P maddesi yoğunluğunun ön köklerdekinin takriben 27 misli bulunmuştur. Otsuka ve arkadaşları kedi medulla spinalisinin lumbosakral bölgesinde P maddesinin dağılımını araştırmışlardır. P maddesi konsantrasyonu gri maddede beyaz maddeden

daha yüksek olup, en yüksek arka boynuzların arka kısımlarında bulunmuştur ki bu kısım primer afferent liflerin akson terminallerine tekabül etmektedir. P maddesine otonom sinir sistemi nöronlarında miyenterik pleksüste de rastlanılmıştır. Belki de periferiden barsaklara stimuluslar P maddesi aracılığı ile taşınmaktadır. P maddesinin halen en iyi bilinen fonksiyonu medulla spinalisteki dağılımı ile ilgilidir. Kedide medulla spinaliste arka köklerin kesilmesi ile arka köklerdeki P maddesi miktarının önemli miktarda azaldığı saptanmıştır. Halbuki aynı deneylerde GABA ve L-Glutamat miktarlarında önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Medulla spinaliste hissi yollarla ilgili bulunan P maddesinin özellikle ağrı impulslarını taşıyan liflerle ilgili olduğu kabul edilmektedir. Dış pulpasından ağrı hissini taşıyan liflerde P maddesinin bulunduğu immünoflüoresan metodla histokimyasal olarak kesinlikle gösterildiği gibi (10), Karolinska Enstitüsündeki araştırmacılar arka boynuzlarda bulunan ve ağrı iletiminde görev aldığı kabul edilen küçük çaplı sinir liflerinin de P maddesi içerdiğini göstermişlerdir.

Macaristanda yetişen kırmızı biberlerden (capsicum) izole edilmiş kapsaisin (capsaicin) maddesi ile yapılan deneyler de P maddesi ihtiva eden nöronların ağrı sinirleri olduğunu telkin etmektedir. Kapsaisin maddesi gerek insan, gerekse hayvanlarda şiddetli ağrı husule getirir (12). Fakat uzun müddet tatbiki ağrıya karşı duyarsızlık doğurur. Lembeck ve arkadaşları kapsaisin'in arka boynuzlarda P maddesi açığa çıkardığını ve ilk duyulan ağrının bununla ilgili olduğunu ve fakat kronik tatbikten sonra P maddesinin tamamen tükenişinin husule gelen analjezi halini doğurduğunu ileri sürdüler.

Her ne kadar nörotransmitter'lerin sinir uçlarında bulunması gerekirse de, peptid cinsinden kimyasal maddelerin bizzat hücrede (nüveyi ihtiva eden kısımda) sentez edildikleri kabul edilmektedir. Filhakika P maddesinin de hücreden sinir terminallerine doğru böyle bir transporta uğradığı gösterilmiştir. Örneğin arka köklerin kesilmesinden veya bağlanması sonras arka boynuzlarda P maddesinin azalmasına mukabil, spinal ganglionlardaki P maddesi miktarı çoğalır.

P maddesinin nörotransmitter olabileceğine uyan diğer kriter, muayyen bir stimulusu takiben açığa çıkmasıdır. Filhakika Otsuka ve arkadaşlarının gösterdiğine göre arka kök sinirlerinin elektriks el stimülasyonu ile P maddesi medulla spinaliste açığa çıkmaktadır (11). Siyatik sinir tenbihi ile de medulla spinaliste P maddesinin açığa çıktığı gösterilmiştir. Fakat bu açığa çıkma olayı, stimulus ancak ağrı nöronlarını uyuracak şiddette olduğu takdirde vuku bulmaktadır.

P maddesinin nörotransmitter olarak kabulünün aleyhine en büyük delil, sinir hücrelerinde husule getirdiği stimülasyonun yavaş gelişmesi ve uzun süreli olmasıdır. Genellikle nörotransmitter'lerin yaptığı eksitasyon çabuk gelişir ve kısa sürer. Bununla beraber P maddesi nörotransmitter olmasa da bir nöromodülatör olabilir. Yani bizzat kendisi etkili olmasa da sinir hücrelerinin nörotransmitter'lere

cevabını değiştirebilir. Nörotransmitterler için gerekli bazı kriterlerin P maddesi için mevcut olduğu henüz gösterilmemiştir. Örneğin ağrı hissi ile ilgili nöronlarda P maddesinin sentez edildiği direkt olarak gösterilmediği gibi, tesirinin kalkması mekanizması tam olarak bilinmemektedir. P maddesinin, açığa çıkaran nöronlar tarafından geri alınmadığı (reuptake'e uğramadığı) bilinmektedir. Ayrıca P maddesi için özel reseptörlerin bulunduğu da gösterilememiştir. P maddesi için herhangi bir inhibitör veya bloke edici madde de henüz bulunamamıştır.

Bazı kriterlerin eksikliğine rağmen, bir çok araştırmacı P maddesini ağrı için bir nörotransmitter olarak kabul etmek eğilimindedir.

Yukarıda da değinildiği gibi P maddesi ile yapılan araştırmalar endorfinlerin analjezik mekanizmasını aydınlatmaya da yarayabilir. Beyin sapında bulunan nucleus trigeminus ağrı liflerinin terminallerini ihtiva eder ve P maddesi nöronlarından zengindir. İzole nucleus trigeminus preparasyonlarından Met-enkefalin'in P maddesinin açığa çıkmasını önlediği ve Met-enkefalin'in bu etkisinin nalokson ile bloke edildiği gösterilmiştir. Şu halde endorfinlerin analjezik etkisinin, P maddesinin açığa çıkmasını önlemek sureti ile olduğu düşünülebilir. Böyle bir varsayıma uyan bazı bulgular mevcuttur. Örneğin medulla spinaliste endorfinlerin, P maddesi ihtiva eden nöronlarla aynı bölgelerde bulunduğu ve ayrıca P maddesi nöronlarının opiat reseptörleri ihtiva ettikleri gösterilmiştir. Medulla spinalise gelen hissi yollar kesildiğinde P maddeleri ihtiva eden nöronlar dejenere olduğu gibi, enkefalin reseptörleri de kaybolur.

Beyinde medulla spinalise inen bazı nöronların da stimülasyonu analjezi husule getirir ve bu etki naloksonla önlenebilir. Endorfin açığa çıkarttığı düşünülen bu nöronlarda esas nörotransmitter'in serotonin olduğu bilinmektedir. Medulla spinalisteki bu serotonin nöronlarının aynı zamanda P maddesi içerdiği de gösterilmiştir. Son zamanlarda aynı sinir hücrelerinin birden fazla nörotransmitter ihtiva edebileceği hakkındaki görüşler kuvvetlidir.

### KAYNAKLAR

1. Akil, H, Richardson, DE, and Barchas, JD Pain Control by Focal Brain Stimulation in Man : Relationship to Enkephalins and Endorphins. In : Editors Roland F. Beers and Edward G. Bassett, Mechanism of Pain and Analgesic Compounds, s : 239, Raven Press, New York, 1979
2. Chang, M.M. and Leeman, S.E. Isolation of a Sialogogic Peptide from Bovine Hypothalamic Tissue and Its Characterization as Substance P.J. Biol. Chem. 245 : 478, 1970
3. Goldstein A : Endorphins : Physiology and Clinical Implications Ann N Y Acad Sci 311 : 49, 1978

4. Hughes J : Release, Biosynthesis, and Metabolism of the Enkefalins. In : Editors Roland F. Beers and Edward G. Bassett, Mechanism of Pain and Analgesic Compounds, s. 215, Raven Press, New York, 1979
5. Kaymakçalan Ş : Vücutta Teşekkül Eden Morfin Benzeri Maddeler : Endorfinler. Tıp Dünyası 50 : 387, 1977
6. Kosterlitz HW : Introduction to Section C : Endogenous Substances Having Analgesic Action. In : Editors Roland F. Beers, Jr. and Edward G. Bassett, Mechanism of Pain and Analgesic Compounds, s. 205-206, Raven Press, New York, 1979
7. Kosterlitz HW : Possible Physiological Significance of Multiple Endogenous Opioids Agonists. In : Editors Roland F. Beers and Edward G. Bassett, Mechanism of Pain and Analgesic Compounds, s. 207, Raven Press, New York, 1979
8. Kuhar, MJ : Opiate Receptors : Some Anatomical and Physiological Aspects, Ann N Y Acad Sci 311 : 35, 1978
9. Marx JL : Brain Peptides : Is Substance P a Transmitter of Pain Signals, Science 205 : 886, 1979
10. Olgart L : Local Mechanisms in Dental Pain. In : Editors Roland F. Beers and Edward G. Bassett, Mechanism of Pain and Analgesic Compounds, s. 285, Raven Press, New York, 1979
11. Otsuka M, Konishi J, Takahashi T : Hypothalamic substance P as a candidate for transmitter of primary afferent neurons, Fed Proc 34 : 1922. 1975
12. Virus RM, Gebhardt GF : Pharmacologic Actions of Capsaicin. Apparent Involvement of Substance P and Serotonin, Life Sciences 25 : 1273, 1979