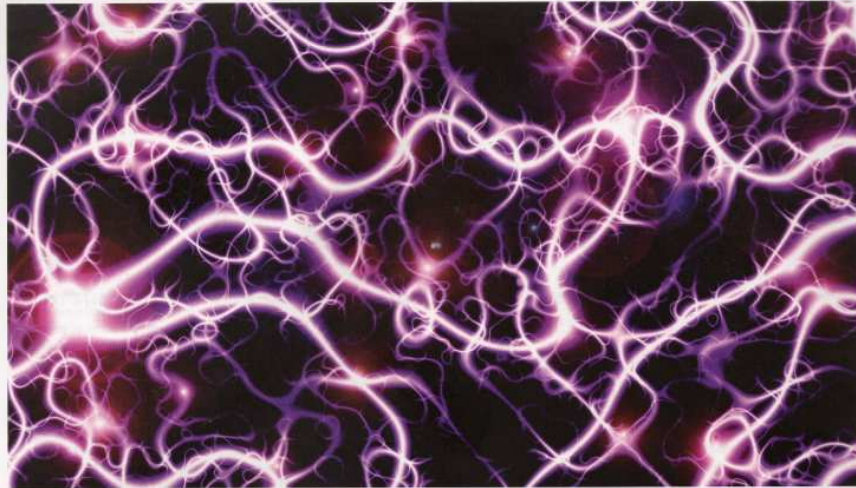


## Deel 1 Het endorfine herstelplan



## Het endorfinesysteem en ADHD

Na het DNA- en RNA-onderzoek behoren de artikelen over endorfine tot de meest geciteerde onderzoeken van de laatste vier decennia. Candace Pert, de Amerikaanse onderzoekster die in 1973 de endorfine receptor ontdekte, noemt endorfine de 'meestermolecule' in navolging van de talrijke functies van deze stof. Desondanks reikt de gemiddelde kennis bij de leek en de zorgverlener weinig verder dan het roesverwekkend en pijnstillend effect van dit eiwit.

**E**ndorfine vervult een centrale rol in de immuunmodulatie,<sup>1</sup> vruchtbaarheid,<sup>2</sup> thermoregulatie,<sup>3</sup> darmperistaltiek,<sup>4</sup> zichtvermogen,<sup>5</sup> anti-aging<sup>[6]</sup> en het opruimen van superoxides.<sup>7</sup> Het werkt als een natuurlijke pijnstiller,<sup>8</sup> maagzuurremmers,<sup>9</sup> bloeddrukverlager<sup>[10]</sup> en antidepressivum.<sup>11</sup> Endorfine is het snelst werkende antistresshormoon.<sup>12</sup> Het legt in minder dan 10 seconden de stresshormonen stil, in tegenstelling tot cortisol die hier 30 tot 60 minuten over doet.<sup>13</sup> Endorfine is betrokken bij meerdere herstelfuncties. Het werkt onder meer als een neurotrofine,<sup>14</sup> een stof die de overleving, het herstel en de functie van neuronen moduleert. Endorfine beschermt de huid tegen zonnestralen,<sup>15</sup> herstelt het DNA<sup>[16]</sup> en zorgt voor de wondheling.<sup>17</sup> Zo zorgt endorfine bij salamanders dat hun staart weer aangroeit na verlies.<sup>18</sup>

De reden waarom het endorfinesysteem zoveel verschillende functies heeft, is vanwege zijn betrokkenheid in de modulatie van andere eiwitten. Modulatie is te zien als: 'Het aansturen van de afgifte en gevoeligheid van andere signaalstoffen en genen'. Endorfine maakt deel uit van een

centraal opioïde modulatiesysteem dat we hier het endorfinesysteem noemen. Deze centrale modulatie komt tot stand door middel van oligomeren.<sup>19</sup> Dit is het assembleren van twee dezelfde receptoren (homodimeren) of van twee verschillende receptoren (heterodimeren) op de celwand.<sup>20</sup> Het zijn samenwerkingsverbanden tussen de receptoren van het endorfinesysteem en andere C-eiwitgekoppelde receptoren (GPCR). Hoewel vroeger werd gedacht dat GPCR's uitsluitend als monomeer op de celwand voorkwamen, zijn wetenschappers nu van mening dat de meerderheid van deze receptoren oligomeren vormen. De GPCR familie bevat meer dan duizend leden die betrokken zijn bij de signaalfunctie van neurotransmitters, hormonen, enzymen, antikankerstoffen en andere eiwitten. Een verstoring van het endorfinesysteem ontregelt de signaalfunctie van meerdere GPCR's. Vooral bij de psychische, chronische en degeneratieve aandoeningen kunnen de schijnbaar onsamenhangende comorbiditeiten en andere complexe symptoomclusters verklaard worden door een verstoring van de modulerende rol van het endorfinesysteem. Endorfine is de centrale activator van

Lucas Flamend  
orthomoleculair en psychotherapeut  
Age Smilde  
psychiater  
Jan Blaauw  
orthomoleculair therapeut

*Dit artikel maakt deel uit van een drietuit. In deze aflevering worden begrippen uitgelegd die het werkingmechanisme van het endorfinesysteem uitlegt en in verband brengt met gezondheid en ziekte.*

dopamine.<sup>19</sup> Zodra de gevoeligheid van endorfine afneemt, vermindert ook de afgifte van dopamine. Overstimulatie is de belangrijkste oorzaak van resistentie bij de CPRC's. Resistentie gaat gepaard met een vermindering van het aantal receptoren van een CPRC. Voeding speelt hierin een cruciale rol. Het excessief consumeren van troostvoeding (voedingstoffen met een endorfine-stimulerend effect) zoals exorfinen (opiaten uit gluten, caseïne, soja, spinazie en schimmels), smaakversterkers en suiker, heeft endorfinesistentie tot gevolg.<sup>20</sup> Andere factoren zijn stress, geneesmiddelen (Ritalin®, Perdolan®, morfine, etc.), bepaalde virussen (Epstein-Barrvirus),<sup>21</sup> nicotine, alcohol, drugs, duursporten<sup>22</sup> en dwangmatig gedrag (computerspelletjes, gokken, porno). Kort samengevat komt het hierop neer dat een chronische hyperactivatie van endorfine de ongevoeligheid van het endorfinesysteem in de hand werkt. Excessieve stimulatie leidt dus tot problemen met het ervaren van genot. Paul Verhaeghe, professor psychologie verbonden aan de universiteit van Gent schrijft: 'We genieten ons te pletter, maar niemand is tevreden'.

#### De drie receptoren van het endorfinesysteem

De receptoren die het endorfinesysteem aansturen zijn de MOR, DOR en KOR. De afkorting 'OR' staat voor 'opioïde receptor'. Deze afkorting wordt voorafgegaan door de naamgeving van de specifieke receptor. Endorfine heeft 100 % affiniteit voor de MOR (*mu*) en ongeveer 60 % voor de DOR (*delta*). De KOR's (*kappa*) fungeren als een MOR- en DOR-remmer. We bespreken hier voornamelijk de rol van voeding en dopamine-agonisten. Een van de talrijke functies van de MOR en DOR is het activeren van 'beloningsstoffen' zoals dopamine, serotonine, oxytocine, vasopressine, fenethylamine en noradrenaline. De KOR vermindert de MOR- en DOR-activiteit om op deze manier de opioïde homeostase te herstellen.

#### Receptoren en epigenetica

De receptoractiviteit omvat drie stadia: de normale activiteit, de hyperactiviteit en de hypoactiviteit. Deze laatste is het

gevolg van het langdurig hyperactiveren van de opioïde receptoren. Hiermee komen we op het domein van de epigenetica. Het humaan genoom omvat ca. 25.000 genen en heeft een dubbele reproductieve werking. Enerzijds het reproducere van het erfelijk materiaal via het DNA (genetica) en anderzijds het besturen van de reproductie van meer dan 100.000 eiwitten (epigenetica). Genen beschikken ruwweg over twee *data units*. De vaste hardware die we het DNA noemen. Ten tweede de adaptieve 'software' welke betrekking heeft op de werking van de genen en de invloed van de omgevingsfactoren. Ongeveer 0,5 % van de aandoeningen wordt veroorzaakt door fysieke afwijkingen in het DNA-materiaal (mutaties). Het overgrote deel van de aandoeningen heeft echter te maken met epigenetische verstoringen die veroorzaakt worden door ongunstige omgevingsfactoren (bv. voeding). Het afwijkend gedrag wordt – indien het langdurig aanwezig is – opgeslagen in het epigenetisch geheugen. Dit heeft dan tot gevolg dat de volgende generatie genen erft, die hoewel ze er normaal uitzien, abnormaal functioneren. Moeder ratten die uitsluitend werden gevoed met troostvoeding brachten nakomelingen op de wereld die, zodra ze drie maanden waren, 280 % minder endorfine-receptoren (MOR) aanmaakten.<sup>23</sup> Tevens nam de werking van dopamine af met 190 %. Troostvoeding heeft niet alleen een nadelig effect op de werking van neurotransmitters, dit effect wordt doorgegeven aan de volgende generatie. Reeds in 1982 bleek uit onderzoek dat het langdurig toedienen van morfine bij dieren ADHD-achtig gedrag veroorzaakte.<sup>24</sup> Het verband tussen lichaamsvreemde opiaten en AD(H)D is niet ver weg als men nagaat dat morphiceptin, een exorfine afkomstig van koemelk caseïne, in de hersenen van ratten een even krachtige affiniteit heeft als morfine.<sup>25</sup> Bèta-casomorfine-5, een andere caseïne-exorfine is tien keer krachtiger dan een gelijke hoeveelheid morfine.<sup>26</sup>

#### De drie stadia van de receptoren

**Normale werking** Onze genen hebben door de geschiedenis heen een epigenetisch werkgeheugen opgebouwd als reactie op de natuurlijke omgeving en voeding. Deze

werking kan men zien als het epigenetische equilibrium. De genen zullen alles in het werk stellen om dat evenwicht te herstellen.

**Hyperwerking** Het industrialiseren van de voeding en de veranderende voedingsgewoonten hebben verregaande gevolgen voor de genwerking en hun invloed op de functionaliteit van de receptoren. De moderne mens consumeert vooral troostvoeding. Deze voedingsstoffen veroorzaken in de eerste fase een hyperactivatie van de MOR en DOR van het endorfinesysteem met een dopaminetoename tot gevolg. Deze toestand ervaart men als prettig, waardoor de kans bestaat dat men alsmat meer troostvoeding consumeert.

**Hypowerking** Blijft deze hyper-toestand langdurig aanhouden, verminderen de genen het aantal receptoren (*downregulatie*) en/of neemt de gevoeligheid van de receptoren af (*desensitisatie*). Op deze manier proberen de genen het evenwicht van deze signaaleiwitten in de cellen te herstellen. Het gevolg is echter dat de gevoeligheid van endorfine, dopamine en insuline afneemt.

#### AD(H)D en het endorfinesysteem

**Insuline** De hersenen zijn voor hun energievoorziening grotendeels afhankelijk van de aanvoer van glucose. Volwassenen met AD(H)D hebben 8 % minder glucose-opname in de prefrontale cortex dan de controlegroep, wat gezien kan worden als een beginnende insulineresistentie.<sup>27</sup> Dit is een van de complicaties van een endorfine-resistentie.<sup>28</sup>

**Exorfinen** Exorfinen zijn opiaten uit caseïne, gluten, soja, spinazie en schimmels. Ze worden normaal gezien afgebroken door het DPP-IV-enzym, een enzym met meer dan 70 substraten met een belangrijke immunologische en anticarcinogene functie. Bij mensen met een DPP-IV-deficiëntie of bij excessieve consumptie van exorfinehoudende voedingsmiddelen, kan een exorfineopstapeling ontstaan. Exorfinen passeren de darmwand<sup>29</sup> en vinden hun weg naar de hersenen, een gebied dat een grote rol speelt in de aanmaak van dopamine en in stressverwerking. Exorfinen activeren de endorfine- en de dopaminereceptoren.<sup>30,31,32</sup> Het verband tussen voeding en AD(H)

... are unknown  
... involved, as conc  
... identical than fraterna  
... studies of ADHD children  
... adoptive parents are more likely  
... adoptive parents (Sm  
... we long

D werd reeds in 1993 aangetoond in een placebocontroleerde dubbelblinde studie. Hieruit bleek dat het weglaten van tarwe en zuivel – twee leveranciers van exorfinen – de AD(H)D problematiek aanzienlijk verbeterde.<sup>38</sup> De MOR en DOR activeren de dopamine-D<sub>2</sub>-receptoren.<sup>39</sup> Bij muizen blijkt dat een DOR downregulatie impulsiviteit veroorzaakt.<sup>39</sup> Caseïne- en soja-exorfinen activeren voornamelijk de MOR.<sup>38</sup> Glutenexorfinen hebben een voorkeur voor de DOR.<sup>34</sup> Nochtans is de MOR- en DOR-hyperactiviteit door exorfinen niet de enige verklaring voor de AD(H)D-problematiek. Een aantal van deze voedingsopslaten zijn antagonistisch. Bèta-casomorfine-7 (caseïne) is een serotonine-antagonist,<sup>37</sup> exorfine B<sub>5</sub><sup>38</sup> (gluten) is een dopamine-antagonist en exorfine C<sup>38</sup> (gluten) is een endorfin-antagonist. Patiënten met een serotonine-antagonist uit zuivel zullen amper gebaat zijn met een SSRI-antidepressivum. Daarentegen zullen mensen met AD(H)D zullen weinig baat hebben bij het gebruik van Ritalin<sup>®</sup> als ze een hoge exorfine-B<sub>5</sub>-belasting (gluten) hebben. De aanwezigheid van exorfinen kan men nagaan via een gespecialiseerd urineonderzoek, dat later in een ander deel aan de orde zal komen.

**KOR-problematiek** De MOR- en DOR-activiteit worden geremd door de KOR.<sup>40</sup> Hiermee wordt de activiteit van deze receptoren genormaliseerd. De KOR zijn dus een eerstelijnsmechanisme<sup>40</sup> om te voorkomen dat er een MOR- en DOR-hyperwerking optreedt.

#### 1. Hyperwerking van de KOR

De KOR vormt een heteromeer met de glutamaat-NMDA-receptor.<sup>41</sup> NMDA is een dopamine-antagonist.<sup>42</sup> Ritalin<sup>®</sup> en exorfinen veroorzaken hyperactiviteit van de MOR en DOR,<sup>34</sup> dat op zijn beurt de KOR/NMDA-route activeert.<sup>43</sup> Dit zou kunnen verklaren waarom Ritalin<sup>®</sup> na gemiddeld twee jaar is uitgewerkt.<sup>44</sup> Het ontwenen van opiaten (incl. exorfinen),<sup>45</sup> roken,<sup>46</sup> alcohol<sup>46</sup> en

drugs<sup>46</sup> heeft een forse toename van de KOR/NMDA-activiteit met onrust en prikkelbaarheid tot gevolg. Een lichte glutamaat-NMDA-remmer zoals N-acetylcysteïne (NAC) en magnesium kan hierbij rust en stabiliteit geven.<sup>51</sup> ATP is heel efficiënt in het verminderen van de NMDA-activiteit,<sup>52</sup> wat verklaart waarom sport (toename van de spiercellen die ATP produceren) gunstig is in de behandeling van stressstoornissen, depressie en verslavingen. Het belang van NMDA-antagonisten wordt duidelijk in een onderzoek van Zarate CA Jr. Hierbij werd ketamine gebruikt, een sterke NMDA-antagonist. Uit dit onderzoek bleek dat 79 % van deelnemers depressie-vrij was na veertig minuten en dit voor een periode van drie dagen.<sup>53</sup> De toename van de KOR-activiteit kan chronische en neuropatische pijn,<sup>54</sup> oorsuizen,<sup>55</sup> anhedonie,<sup>56</sup> depressie<sup>56</sup> en epilepsie<sup>57</sup> tot gevolg hebben.

#### 2. Hyperwerking van de KOR

Langdurige hyperactiviteit van de KOR heeft een vermindering van de gevoeligheid en/of het aantal KOR tot gevolg.<sup>58</sup> Hierdoor kunnen de MOR en DOR niet meer geremd worden en staat de weg open voor een epigenetische downregulatie van deze twee receptoren. Een complicatie die onder meer optreedt bij langdurige blootstelling aan opiaten (bv. exorfinen) en het gebruik van dopamine-agonisten, alcohol en drugs. Downregulatie en desensitisatie van de KOR komen voor bij ziektebeelden zoals bipolaire stoornis,<sup>59</sup> therapieresistente depressie,<sup>58</sup> CVS, fibromyalgie<sup>60</sup> en chronische pijn.<sup>59</sup> Uit onderzoek blijkt dat deze toestand zich ook voordoet bij het syndroom van Gilles de la Tourette,<sup>60</sup> chronische jeuk<sup>61</sup> en osteoporose.<sup>62</sup> Hoewel het op het eerste zicht contradictorisch lijkt, is het gebruik van natuurlijke NMDA-antagonisten aangewezen om niet alleen de activiteit van de MOR

en de DOR te herstellen, maar ook van de KOR.<sup>59</sup>

#### Reguliere en complementaire AD(H)D-behandeling

In relatie tot bovenstaande beschrijft psychiater Age Smilde hier in het kort zijn ervaring in de praktijk. Dextroamfetamine en methylfenidaat (Ritalin<sup>®</sup>) zijn dopamine-agonisten. Als symptoombestrijders kunnen ze in de praktijk voor enige tijd effectief zijn bij de behandeling van AD(H)D (\*). Dextroamfetamine en methylfenidaat kunnen worden ingezet in de eerste fase van de symptomatische behandeling bij patiënten, die moeite hebben met het volgen van een dieet. Na de eerste fase en zeker bij patiënten, die een anamnese hebben met intoleranties/allergieën of auto-immuunaandoeningen, lijkt een op de constitutie gerichte behandeling meer geïndiceerd. Een op de constitutie gerichte behandeling houdt globaal in het reduceren van de exorfinebelasting door een dieet en toediening van voedingssupplementen (o.a. DPP-IV-enzym). Om behandelresultaat te zien is gemiddeld meer tijd nodig dan met symptoombestrijders (medicatie) en de effecten bij volwassenen zijn eerst subtiel. Dit vergt wel enige uitleg aan de patiënt. Wel hebben veel patiënten in het begin al minder onrustige darmen. Daarna treedt vaak een verbetering op van de hele constitutie. ☺

#### REFERENTIES

<http://www.ata.nl/ata-14-1/endorfine-herstelplan>

## Referenties:

1. Navolotskaya EV. Et al. Effect of synthetic beta-endorphin-like peptide immunorphan on human T lymphocytes. *Biochemistry (Mosc)*. 2002 Mar;67(3):357-63.
2. Pu S, Horvath TL. Et al. Evidence showing that beta-endorphin regulates cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) efflux: anatomical and functional support for an interaction between opiates and nitric oxide. *Endocrinology*. 1997 Apr;138(4):1537-43.
3. Dilcle Balkanci. Et al. The role of endogenous opioids in the thermoregulation of aged rats. *Journal of Islamic Academy of Sciences* 2:3, 212-215, 1989
4. Shahbazian A. Involvement of mu- and kappa-, but not delta-, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *Br J Pharmacol*. 2002 Feb;135(3):741-50.
5. Li Y, He L. et al. Changes of micro-opioid receptors and GABA in visual cortex of chronic morphine treated rats. *Neurosci Lett*. 2007 Nov 20;428(1):11-6. Epub 2007 Sep 29.
6. D. Schmid, F. Züllli. Et al. Role of Beta-Endorphin in the Skin. *SÖFW-Journal* | 131 | 4-2005
7. Billert H. et al. Influence of beta-endorphin on the production of reactive oxygen and nitrogen intermediates by rabbit alveolar macrophages. *Gen Pharmacol*. 1998 Sep;31(3):393-7.
8. Budai D. et al. Endogenous opioid peptides acting at mu-opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons. *J Neurophysiol*. 1998 Feb;79(2):677-87.
9. Lenz HJ. Et al. Inhibition of gastric acid secretion by brain peptides. Role of the autonomic nervous system and gastrin. *Gastroenterology*. 1986 Oct;91(4):905-12.
10. Cozzolino D. et al. Acute pressor and hormonal effects of beta-endorphin at high doses in healthy and hypertensive subjects: role of opioid receptor agonism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5167-74. Epub 2005 Jun 14.
11. Gerner RH. Et al. beta-Endorphin. Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Jun;37(6):642-7.
12. Reyes BA. Et al. Ultrastructural evidence for co-localization of corticotropin-releasing factor receptor and mu-opioid receptor in the rat nucleus locus coeruleus. *Neurosci Lett*. 2007 Feb 21;413(3):216-21. Epub 2006 Dec 15.
13. John D. Guerry. Et al. In Search of HPA Axis Dysregulation in Child and Adolescent Depression. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011 June; 14(2): 135-160.
14. Simpkins CO. et al. Human neutrophil migration is enhanced by beta-endorphin. *Life Sci*. 1984 Jun 4;34(23):2251-5.
15. Kauser S. et al. Regulation of human epidermal melanocyte biology by beta-endorphin. *J Invest Dermatol*. 2003 Jun;120(6):1073-80.
16. Lorber BA. Et al. Effects of beta-endorphin on DNA synthesis in brain regions of preweanling rats. *Brain Res*. 1990 Oct 29;531(1-2):329-32.
17. P L Bigliardi. Et al. Different Expression of  $\mu$ -Opiate Receptor in Chronic and Acute Wounds and the Effect of  $\mu$ -Endorphin on Transforming Growth Factor Type II Receptor and Cytokeratin 16 Expression. *Journal of Investigative Dermatology* (2003) 120, 145-152; doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12018.x
18. Vethamany-Globus S. Et al. Hormone action in newt limb regeneration: insulin and endorphins. *Biochem Cell Biol*. 1987 Aug;65(8):730-8.
19. Hirose N. Et al. Interactions among mu- and delta-opioid receptors, especially putative delta1- and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2005;135(1):213-25.
20. He L, Fong J. Et al. Regulation of opioid receptor trafficking and morphine tolerance by receptor oligomerization. *Cell*. 2002 Jan 25;108(2):271-82.
21. Sarah J. Paulsen. Et al. Epstein-Barr Virus-Encoded BILF1 Is a Constitutively Active G Protein-Coupled Receptor. *JOURNAL OF VIROLOGY*, Jan. 2005, p. 536-546
22. Quock RM, Burkey TH. et al. The delta-opioid receptor: molecular pharmacology, signal

- transduction, and the determination of drug efficacy. *Pharmacol Rev.* 1999 Sep;51(3):503-32.
23. Ong ZY, Muhlhauser BS. Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J.* 2011 Jul;25(7):2167-79. doi: 10.1096/fj.10-178392. Epub 2011 Mar 22.
24. LaBella FS, Pinsky C. et al. Hyperactivity versus explosive motor behavior induced by opioids in the rat. Mechanisms elucidated with enkephalin-tyrosine-o-sulfate and morphine congeners. *Life Sci.* 1982 May 3;30(18):1565-71.
25. Bostock E, Dingledine R. et al. Mu opioid receptors participate in the excitatory effect of opiates in the hippocampal slice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 Dec;231(3):512-7.
26. Herrera-Marschitz M, Terenius L. et al. Rotational behaviour produced by intranigral injections of bovine and human beta-casomorphins in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99(3):357-61.
27. Zametkin AJ. Et al. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med.* 1990 Nov 15;323(20):1361-6.
28. C M Carter. Et al. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Child* 1993;69:564-568 doi:10.1136/adc.69.5.564.
29. Olmstead MC, Ouagazzal A-M, Kieffer BL (2009) Mu and Delta Opioid Receptors Oppositely Regulate Motor Impulsivity in the Signaled Nose Poke Task. *PLoS ONE* 4(2): e4410. doi:10.1371/journal.pone.0004410
30. Kloda A, Adenosine triphosphate acts as both a competitive antagonist and a positive allosteric modulator at recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *Mol Pharmacol.* 2004 Jun;65(6):1386-96.
31. Zarate CA Jr. et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry.* 2012 Jun 1;71(11):939-46. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010. Epub 2012 Jan 31.
32. Hirose N, Murakaw K. et al. Interactions among mu- and delta-opioid receptors, especially putative delta1- and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience.* 2005;135(1):213-25.
33. Liebmann C, Schnittler M. et al. Structure-activity studies of novel casomorphin analogues: binding profiles towards mu 1-, mu 2- and delta -opioid receptors. *Pharmazie.* 1991 May;46(5):345-8.
34. Fukudome S, Yoshikawa M. et al. Opioid peptides derived from wheat gluten: their isolation and characterization. *FEBS Lett.* 1992 Jan 13;296(1):107-11.
35. Iwan M. et al. Transport of micro-opioid receptor agonists and antagonist peptides across Caco-2 monolayer. *Peptides.* 2008 Jun;29(6):1042-7. doi: 10.1016/j.peptides.2008.01.018. Epub 2008 Feb 6.
36. Pasi A. et al. beta-Casomorphin-immunoreactivity in the brain stem of the human infant. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1993 Jun;80(3):305-22.
37. Sokolov OY. Et al. Reactions between beta-casomorphins-7 and 5-HT2-serotonin receptors. *Bull Exp Biol Med.* 2005 Nov;140(5):582-4.
38. Fanciulli G. et al. Gluten exorphin B5 stimulates prolactin secretion through opioid receptors located outside the blood-brain barrier. *Life Sci.* 2005 Feb 25;76(15):1713-9. Epub 2004 Dec 20.
39. Slusarenko J. Influence of food-derived opioid peptides on the level of defence motivation and learning ability of white rat pups. n FENS Forum Abstracts, vol.,2 2004.
40. Meunier JC. Et al. [Opioid receptors, tolerance and dependence]. *Therapie.* 1992 Nov;47(6):495-502.
41. Hamabe W. et al. Involvement of kappa opioid receptors in the inhibition of receptor desensitization and PKC activation induced by repeated morphine treatment. *J Pharm Pharmacol.* 2008 Sep;60(9):1183-8. doi: 10.1211/jpp.60.9.0010.
42. Svingos AL. Et al. Kappa-Opioid and NMDA glutamate receptors are differentially targeted within rat medial prefrontal cortex. *Brain Res.* 2002 Aug 16;946(2):262-71.
43. Stahl SM. Et al. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectr.* 2007 Apr;12(4):265-8.
44. Zhu J, Spencer TJ. Methylphenidate and  $\mu$  opioid receptor interactions: a pharmacological target for prevention of stimulant abuse. *Neuropharmacology.* 2011 Jul-Aug;61(1-2):283-92. doi:

- 10.1016/j.neuropharm.2011.04.015. Epub 2011 Apr 23.
45. Wiley MD, Poveromo LB. Et al. Kappa-opioid system regulates the long-lasting behavioral adaptations induced by early-life exposure to methylphenidate. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr;34(5):1339-50. doi: 10.1038/npp.2008.188. Epub 2008 Oct 15.
46. E.H. Nieweg. Is ADHD-medicatie na 2-3 jaar uitgewerkt? Over de verrassende, maar weinig bekende follow-up van het MTA-onderzoek. *Tijdschrift voor psychiatrie* 5 2 ( 2010) 4
47. Spanagel R. Et al. Endogenous kappa-opioid systems in opiate withdrawal: role in aversion and accompanying changes in mesolimbic dopamine release. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Jun;115(1-2):121-7.
48. Hadjiconstantinou M, Neff NH. Et. al. Nicotine and endogenous opioids: neurochemical and pharmacological evidence. *Neuropharmacology*. 2011 Jun;60(7-8):1209-20. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.11.010. Epub 2010 Nov 22.
49. Schank JR. Et al. The kappa opioid receptor antagonist JDtic attenuates alcohol seeking and withdrawal anxiety. *Addict Biol*. 2012 May;17(3):634-47. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00455.x.
50. Adrie W. Bruijnzeel. ET al. Kappa-opioid receptor signaling and brain reward function. *Brain Res Rev*. 2009 December 11; 62(1): 127-146.
51. Hardan AY. Et al. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1;71(11):956-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.014. Epub 2012 Feb.18
52. Kloda A. Adenosine triphosphate acts as both a competitive antagonist and a positive allosteric modulator at recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *Mol Pharmacol*. 2004 Jun;65(6):1386-96.
53. Zarate CA Jr. Et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1;71(11):939-46. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010. Epub 2012 Jan 31.
54. Altier C. Opioid, cheating on its receptors, exacerbates pain. *Nat Neurosci*. 2006 Dec;9(12):1465-7.
55. Sahley TL. Et al. Endogenous dynorphins: possible role in peripheral tinnitus. *Int Tinnitus J*. 1999;5(2):76-91.
56. Jackson KJ. Effect of the selective kappa-opioid receptor antagonist JDtic on nicotine antinociception, reward, and withdrawal in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Jun;210(2):285-94. doi: 10.1007/s00213-010-1803-1. Epub 2010 Mar 16.
57. Pirker S. Dynamic up-regulation of prodynorphin transcription in temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*. 2009 Nov;19(11):1051-4. doi: 10.1002/hipo.20633.
58. Xia YF, He L. Acute amphetamine exposure selectively desensitizes kappa-opioid receptors in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar;33(4):892-900. Epub 2007 Jun 6.
59. Thiago M Cunha. Stimulation of peripheral Kappa opioid receptors inhibits inflammatory hyperalgesia via activation of the PI3Ky/AKT/nNOS/NO signaling pathway. *Mol Pain*. 2012; 8: 10.
60. Haber SN. Et al. Gilles de la Tourette's syndrome. A postmortem neuropathological and immunohistochemical study. *J Neurol Sci*. 1986 Sep;75(2):225-41.
61. Phan NQ. Et al. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):555-60. doi: 10.2340/00015555-1353.
62. Baldock PA. et al. The endogenous opioid dynorphin is required for normal bone homeostasis in mice. *Neuropeptides*. 2012 Dec;46(6):383-94. doi: 10.1016/j.npep.2012.08.010. Epub 2012 Oct 9.
63. Kanwaljeet J. S. Anand. Et al. Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. *Pediatrics*. 2010 May; 125(5): e1208-e1225.
64. Stovolosov IS. ET al. Role of the brain dopaminergic and opioid system in the regulation of "child's" (maternal bonding) behavior of newborn albino rats. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Jan;150(3):281-5.
65. R  thrich HL. Et al. Influence of modified casomorphins on yawning behavior of rats. *Peptides*. 1992 Jan-Feb;13(1):69-72.
66. Rauca C, Matthies H. Et al. The effect of beta-casomorphins on the apomorphine- and amphetamine-induced turning after nigral lesions in rats. *Neuropharmacology*. 1986 Oct;25(10):1137-40.

67. Salemi S. Et al. Up-regulation of delta-opioid receptors and kappa-opioid receptors in the skin of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2464-6.
68. Bodkin JA. Et al. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1995 Feb;15(1):49-57.
69. de Oliveira MS. Et al. Acute and chronic exercise modulates the expression of MOR opioid receptors in the hippocampal formation of rats. *Brain Res Bull.* 2010 Oct 30;83(5):278-83. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.07.009. Epub 2010 Jul 23.