

Een mogelijke rol van endorfinen in de pathofysiologie van psychogene pijn en andere neurotische stoornissen

door J.J. van Egmond

Toinette: Il marche, dort, mange et boit tout comme les autres; mais cela n'empêche pas qu'il ne soit fort malade.

Molière, Le malade imaginaire

Es musste auch seinen guten Grund haben, dass die echten, spontanen Neurosen mit keiner Krankheitsgruppe so viel Ähnlichkeit zeigen wie mit den Intoxikations- und Abstinenzerscheinungen, ...

Freud, Selbstdarstellung

Het doel van dit artikel is de speculatieve beantwoording van de vraag of toekomstige ontwikkelingen in het endorfinen-onderzoek een biologisch correlaat voor neurotische stoornissen zullen opleveren. Aan de hand van een bespreking van enkele aspecten van de endorfinen-research zal deze vraag in eerste instantie worden beantwoord voor één neurotische stoornis, nl. die van de psychogene pijn. Aan het einde van de verhandeling wordt dan getracht dit antwoord door te trekken naar neurotische stoornissen in het algemeen.

Psychogene pijn

Een uitstekend overzicht over feiten en meningen betreffende psychogene pijn is te vinden in een recent artikel van Van Houdenhove (1980). Hier zullen we ons alleen bezig houden met de afgrenzing ten opzichte van somatische pijn enerzijds en simulatie anderzijds. Een in de pijnliteratuur populaire definitie van psychogene pijn is die van Sternbach (1974), welke luidt: '... als lichamelijk ervaren pijn, die beter in psychologische dan fysiologische termen kan worden begrepen'. Een analoge definitie van somatische pijn zou kunnen luiden: ... als lichamelijk ervaren pijn, die beter in fysiologische dan psychologische termen kan worden begrepen. Uit deze analogie zal duidelijk zijn dat we bij de definitie van Sternbach formeel met een tautologie te maken hebben. Daarmee behoeft de intentie van Sternbach's omschrijving nog niet onjuist te zijn. Wie zijn werk kent, weet dat hij in zijn definitie de volgende propositie

tot uitdrukking heeft willen brengen: De pijnervaring op zich verschilt bij psychogene en somatische pijn niet. Naar mijn ervaring is deze stelling niet in overeenstemming met de klinische werkelijkheid. In ieder geval is het zo, dat psychogene pijn een ander cachet heeft dan somatische pijn. Iets wat reeds Molière goed bekend was. Weliswaar is dit verschil in cachet of psychoplastiek betrekkelijk, daar een groot deel van lijders aan chronisch-organische pijn na enige tijd neigen tot neurotisering met betrekking tot hun pijn (Castelnuovo-Tedesco e.a., 1970; Sternbach, e.a., 1973b; Woodforde, e.a., 1972).

Een ander aspect van de definitie van Sternbach is zijn impliciete ethiek. Ze drukt de idee uit dat patiënten met psychogene pijn werkelijk lijden en dat deze vorm van leed daarom niet verward mag worden met simulatie of aggraviatie. Overigens zijn er klinici van naam, die het bestaan van een onderscheid tussen simulatie en psychogene pijn ontkennen (Adams en Victor, 1977).

Belangrijker dan het zoeken naar nosologische grenzen is de vraag of psychogene pijn een eigen pathofysiologie heeft en of deze van andere aard is dan bij somatische pijn.

Pathofysiologie van psychogene pijn

Psychogene pijn wordt in de literatuur gewoonlijk gesteld tegenover chronisch-organische pijn. Dit vindt zijn grond in de moeite die de clinicus zich dagelijks moet getroosten om beide te onderscheiden. Wanneer nu tussen deze twee soorten pijn een klinisch meetbaar verschil in (patho-)fysiologie zou bestaan, zou dat de taak van het z.g. uitsluiten van organiciteit kunnen verlichten. Enkele pogingen om tot een meetbaar onderscheid te komen zullen hier nu kort worden besproken.

Allereerst is er de proef van Mannkopf. Deze proef maakt gebruik van de polsversnelling welke bij het opwekken van pijn optreedt. Deze polsversnelling zou niet plaatsvinden bij pijnklachten van neurotische aard. Gebleken is echter dat psychogene pijn dezelfde responsen van de kant van het autonome zenuwstelsel vertoont als organische pijn (Sternbach, 1974). Mogelijk differentieert deze test wel tussen gesimuleerde en niet-gesimuleerde pijn.

Alexander (1962) publiceerde over zijn bevindingen dat de elektrische huidweerstand bij chronische pijnpatiënten onderscheidend lager lag dan bij psychogene pijnpatiënten. De galvanic skin response is echter een specifieke methode die voor velerlei doeleinden van nut is geacht; onder andere heeft het meten van de elektrische huidweerstand opgang gemaakt als leugendetector. Als zodanig is hij nog steeds in gebruik bij de scientology-beweging. Recent hoopte hier te lande Buikhuisen met deze methode toekomstige criminelen van niet-criminelen te kunnen onderscheiden.

Shenkin c.s. (1964) beschreven hun bevindingen betreffende de plasmacortisolspiegels bij psychoneurotische en organische pijn. Afwijkende cortisolspiegels werden gevonden bij 85% van de orga-

nische pijnpatiënten. Patiënten met psychoneurotische pijnklachten onderscheiden zich daarentegen niet van normalen. De bevindingen van dit onderzoek zijn tegengesproken door andere onderzoekers (Sternbach, e.a., 1973a).

Met de opkomst van het endorfinenonderzoek in de tweede helft van de zeventiger jaren ontdekten Terenius c.s. een verschil in endorfinen-activiteit van een bepaalde liquorfactor, de z.g. fractie I. De activiteit van deze fractie zou bij chronisch-somatische pijn verlaagd, bij psychogene pijn daarentegen verhoogd zijn. Om de bevindingen van Terenius c.s. naar waarde te kunnen schatten is een korte inleiding in de materie van de endorfinen noodzakelijk.

Endogene opiaten

Exogene opiaten zijn reeds millennia bekend om hun pijnstillende en euphoriserende werking. Morfine werd voor het eerst geïsoleerd in 1803 door Sertürner. Een groot aantal halfsynthetische en synthetische analogen met verschillend werkingsspectrum werd sindsdien ontwikkeld. In de jaren veertig werd de antagonist nalorphine ontdekt, gevolgd door andere antagonisten, alsmede analogen met zowel agonistische als antagonistische werking. De stereochemische overeenkomst van opiaatagonisten en -antagonisten, alsmede het feit dat alleen de linksdraaiende optische isomeren biologisch actief zijn, deed vermoeden dat er specifieke opiaatreceptoren moesten zijn en derhalve daarbij behorende endogene opiaten.

In 1971 slaagde Goldstein c.s. erin specifieke opiaatreceptoren in hersenhomogenaten aan te tonen. De logische volgende stap was het met gemerkte morfine autoradiografisch lokaliseren van deze opiaatreceptoren. Opiatreceptie bleek in hoge mate voor te komen in de substantia gelatinosa, de substantia grisea centralis van het mesencephalon, enkele kernen van de thalamus, de hypothalamus, het striatum en het limbisch systeem (Kuhar, e.a., 1979; Snyder, 1978). Deze lokalisatie komt goed overeen met het morfine-werkingsspectrum (zie figuur 1).

Figuur 1: Lokalisatie en functie van opiaatreceptie

lokalisatie van opiaatreceptie	morfine-achtige werking
substantia gelatinosa, substantia grisea centralis mesencephali, periventriculaire thalamuskernen	analgesie
nucleus tractus solitarii, nucleus ambiguus	ademhalingsdepressie, onderdrukking van hoest- prikkel
area postrema	nausea en braken
area pretectalis	miosis
limbisch systeem	euphorie, dysphorie
striatum	motorische rigiditeit (bij knaagdieren)

In 1975 werden door Hughes c.s. voor het eerst bijpassende endogene opiaten uit hersenweefsel geëxtraheerd (Hughes, 1975; Hughes, e.a., 1975). Het betrof twee pentapeptiden. Zij noemden deze enkephalinen; het leucine-enkephaline en het methionine-enkephaline. In zijn publikaties wees Hughes erop dat de aminozuursequentie van het methionine-enkephaline ook voorkomt in een sinds 1964 bekend, uit de hypofyse geïsoleerd hormoon, het β -lipotropine. Tot de ontdekking van de enkephalinen was van dit β -lipotropine niet meer bekend dan dat het enige invloed had op de vetstofwisseling. Kort na de ontdekking van de pentapeptiden werd bekend dat ook andere fragmenten van het β -lipotropine een opiaatachtige werking bezitten, met name het C-fragment of β -endorphine, voorts het α - en γ -endorphine (zie figuur 2). Voorwaarde voor de opioïde werking van deze fragmenten is kennelijk de eindstandige aanwezigheid van de methionine-enkephaline aminozuurvolgorde. Zo heeft het destyrosine- γ -endorphine geen morfine-eigenschappen meer.

Figuur 2

<u>β-lipotropine</u>	tyr-gly-phe-gly-meth	76	77	91
	61 meth-enkephaline	65		
	61 γ -endorphine	76		
	61 α -endorphine	77		
	61 β -endorphine			91

Een voorspelbaar vervolg op het isoleren van endogene opiaten was door middel van immunohistochemisch onderzoek na te gaan waar deze opiaten in de hersenen voorkomen. Hierbij bleek dat het vooral de enkephalinen zijn die in hoge concentraties voorkomen in die gebieden waar eerder opiaatreceptoren waren aangetoond (Kuhar, e.a. 1979; Snyder, 1978). Met name komen deze enkephalinen ook voor in gebieden die direct betrokken zijn bij het opwekken van analgesie, nl. de substantia gelatinosa, zowel spinaal als in de trigeminuskern, de raphe-kernen en de centrale grijze stof rond het aquaduct (Hökfelt, e.a., 1977). Recent is aangetoond dat ook β -endorphine in aanmerkelijke concentraties voorkomt in de grijze stof rond het aquaduct (Przewlocki, e.a., 1980). Enkephalinen en β -endorphinen zijn immunohistochemisch uitsluitend intracellulair, zowel in perikarya als in axonen en zenuweindigingen, aantoonbaar. Alhoewel verre van bewezen, lijkt de veronderstelling dat enkephalinen en β -endorphinen een rol als neurotransmitter of -modulator hebben, gerechtvaardigd.

In hoeverre er naast een transmitterfunctie in het CZS, ook voor het door de hypofyse gesecerneerde β -endorphine en eventuele degradatieprodukten een neurohormonale functie, dus een werking op afstand, is weggelegd, is nog een open vraag. Passage van de bloed-hersenbarrière is aangetoond (Rapoport, 1980; Rossier, e.a., 1979), maar niet duidelijk is of dit in fysiologische omstandigheden een rol speelt.

Endorphenenverhoging bij neurotische stoornissen

Terenius c.s. vonden, zoals boven vermeld, dat de opiaat-activiteit van de z.g. fractie I van de lumbale liquor bij chronisch-organische pijnpatiënten significant lager lag dan bij normalen (Sjölund, e.a., 1977; Terenius, e.a., 1975). Later toonden zij aan dat de opioïde activiteit van deze fractie bij patiënten met psychogene pijn significant verhoogd was ten opzichte van normalen (Almay, e.a., 1978). Deze fractie I is één van de twee na ultrafiltratie verkregen fracties met opiaatactiviteit. Deze activiteit wordt gemeten door middel van een radio-receptor-assay. De endorphenen, die in fractie I voorkomen, zijn nog niet geïdentificeerd. Zij behoren, in tegenstelling tot de endorphenen in de andere fractie, fractie II, niet tot de tot nu toe bekende endorphenen. Overigens zij vermeld dat Akil c.s. (1978a, 1978b) een verlaging van juist de bekende (in fractie II voorkomende) endorphenen, het methionine-enkephaline en β -endorphine, in de ventriculaire liquor van chronische pijnpatiënten vonden. Een bevinding die echter niet door andere onderzoekers wordt gedeeld (Clement-Jones e.a., 1980).

De bevindingen bij psychogene pijn staan niet op zichzelf. Verhoging van fractie I is ook gevonden bij depressie (Terenius, e.a., 1977). Voorts vonden Johansson et al. (1979) bij 40 patiënten met chronisch-organische pijn een sterk positieve correlatie tussen de neuroticisme-score op de Eysenk personality inventory en de opioïde activiteit van fractie I in de liquor.

Ook al gaat het hier om schaars onderzoek, toch lijkt de vraag gerechtvaardigd of angst, depressie, psychogene pijn en neurotische stoornissen in het algemeen in een verhoogde endorphenenproductie een gemeenschappelijke pathofysiologie zouden kunnen hebben. Gezien de aard van de stoffen lijkt het voor de hand te liggen te trachten deze pathofysiologie binnen het paradigma van de verslaving te plaatsen. Alvorens hierover te kunnen speculeren en wegen tot experimentele toetsing te kunnen aangeven moet nog een aspect van het endorphenenonderzoek worden besproken en wel de rol die endorphenen mogelijk spelen als natuurlijk tranquillizers en als analgeticum.

Endorphenen als natuurlijk analgeticum

Vanzelfsprekend zijn klinisch werkzame vormen van pijnbestrijding in verband gebracht met stimulering van de endogene opiaatproductie. Een dergelijk verband kan klinisch op twee wijzen aannemelijk worden gemaakt: in de eerste plaats door aan te tonen dat de bereikte pijnvermindering omkeerbaar is door het toedienen van naloxone; in de tweede plaats door aan te tonen dat er na een succesvolle behandeling een stijging van de liquor-endorphenenspiegel is opgetreden. Methoden van pijnbestrijding die op deze wijze zijn onderzocht zijn acupunctuur, transcutane elektrische stimulatie, hypnose, placebo-toediening en de elektrostimulatie van de grijze stof rond het aquaduct.

Acupunctuur-analgesie is naloxone-omkeerbaar (Mayer, e.a., 1977; Sjölund, e.a., 1976) en doet het liquor-dorphinegehalte stijgen (Sjölund, e.a., 1977). Het zou hier gaan om een stijging van het β -endorphine en niet van het methionine-enkephaline (Clement-Jones, e.a., 1980).

Door transcutane elektrostimulatie verkregen analgesie is niet naloxone-omkeerbaar (Terenius, 1978). Deze transcutane elektrostimulatie heeft inderdaad een snel effect, terwijl het endorphinen-systeem een zekere traagheid lijkt te hebben.

Levin c.s. (1978a, 1978b) onderzochten het effect van naloxone op placebo-pijnbestrijding na kiesextractie. Bij patiënten die goed op placebo reageerden in de zin van een vermindering van de aanwezige pijn ontstond na naloxone-toediening weer een verergering van de pijn. Bij degenen die niet op placebo reageerden had naloxone geen effect op de pijnbeleving.

Analgesie door hypnotische suggestie is beschreven naloxone-omkeerbaar te zijn (Stephenson, 1978). Ander onderzoek spreekt dit tegen (Goldstein, e.a., 1975).

In 1977 beschreven Richardson en Akil elektrostimulatie van de grijze stof rond het aquaduct en 3e ventrikel via stereotactisch ingebrachte elektroden bij enkele patiënten met onbehandelbare pijn. In latere onderzoeken beschrijven zij het verschijnen van voor de behandeling niet aantoonbare β -endorphine immunoreactiviteit in de ventriculaire liquor (Akil, 1978a) en eveneens verhoogde met-enkephalineachtig opioïde activiteit in de liquor (Akil, 1978b). Terenius (1979) vond bij een aantal met elektrostimulatie behandelde patiënten verhoging van fractie I en/of naloxone-omkeerbaarheid. Naloxone-omkeerbaarheid bij elektrostimulatie was eerder beschreven door Adams (1976).

Endorphinen als natuurlijk tranquillizer

Endorphinen lijken ook betrokken te zijn bij stress-reacties. Zo worden β -endorphine en ACTH door de hypofyse in equimolaire hoeveelheden gesecerneerd bij verschillende vormen van stress (Guillemin, e.a., 1977; Rossier, e.a., 1977). Zoals hierboven besproken is echter nog niet duidelijk wat nu precies de rol van het hypofysaire β -endorphine is.

Een andere bevinding die pleit voor een rol van endorphinen bij stress-reacties is het fenomeen van de stress-induced analgesia. Herhaalde toediening van elektrische schokken ter plaatse van de poot van de rat heeft een analgetisch effect dat uren kan aanhouden. Deze zgn. stress-induced analgesia is gedeeltelijk naloxone-omkeerbaar en verhoogt de opioïde activiteit van hersenextracten (Akil, e.a., 1976). Een specifieke verhoging van een bekend endorphine, met-enkephaline of β -endorphine, is bij stress-induced analgesia niet aangetoond (Johansson, e.a., 1979; Rossier, e.a., 1977). Een indirecte meting van de cerebrale opioïde activiteit bij stress is die door middel van de prolactine-release. Prolactine-secretie door de hypofyse wordt deels gemedieerd via een hypothalamair

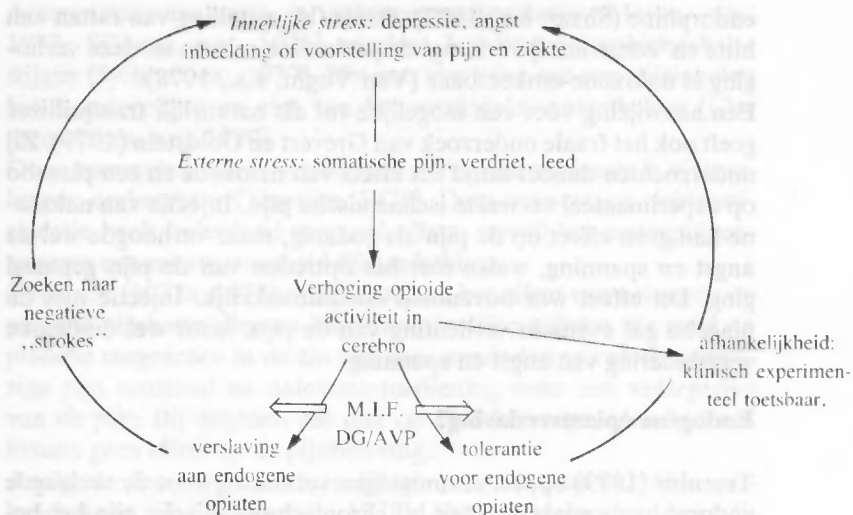
endorphine (Shaar, e.a., 1977). Stress (blootstelling van ratten aan hitte en 'constraint') verhoogt de prolactine-release en deze verhoging is naloxone-omkeerbaar (Van Vught, e.a., 1978).

Een aanwijzing voor een mogelijke rol als natuurlijk tranquillizer geeft ook het fraaie onderzoek van Grevert en Goldstein (1979). Zij onderzochten dubbel-blind het effect van naloxone en een placebo op experimenteel verwekte ischaemische pijn. Injectie van naloxone had geen effect op de pijn als zodanig, maar verhoogde wel de angst en spanning, welke met het optreden van de pijn gepaard ging. Dit effect was bovendien dosisafhankelijk. Injectie met de placebo gaf evenmin verlichting van de pijn, maar wel duidelijke vermindering van angst en spanning.

Endogene opiaatverslaving?

Terenius (1979) oppert als mogelijke verklaring voor de verlaagde endorfinen-opiaatactiviteit bij chronisch-organische pijn het bestaan van een terugkoppelingsmechanisme, dat ervoor zorgt dat de tonus van de endorfinenproductie in het centraal zenuwstelsel verlaagd wordt, zodra endorfinen-productie-stimulerende omstandigheden, zoals (de stress van) het pijnlijden, een zekere tijds-limiet overschrijden. Zo'n terugkoppelingsmechanisme zou dienen om verslaving aan eigen opiaten te voorkomen.

Op deze hypothese van Terenius voortbordurend zou men kunnen veronderstellen dat bij patiënten met psychogene pijn (of meer algemeen bij patiënten met neurotische stoornissen) dit terugkoppelingsmechanisme heeft gefaald, waardoor er een toestand van verslaving aan eigen opiaten is ontstaan. Deze veronderstelling wacht nog een klinisch-experimentele toetsing. We kunnen echter wel op voorhand bezien of gedragsaspecten van psychogene pijn en neurotische stoornissen in het algemeen in het paradigma van de verslaving zijn te passen. In figuur 3 is hiertoe een poging gedaan. Stress van innerlijke of externe aard leidt tot een verhoging van de cerebrale opioïde activiteit. Chronisch verhoogde opioïde activiteit kan leiden tot verslaving, tolerantie en afhankelijkheid. Tolerantie voor de natuurlijke tranquillizer leidt op zijn beurt tot verminderde stress-resistentie, dit is tot een neurotisch kernmerk. Verslaving voert tot het zoeken van die condities die de gewenste 'drug' opleveren, in dit geval tot het zoeken naar de stress van de neurotische lotgevallen. Dit laatste lijkt wellicht gekunsteld maar is in overeenstemming met de klinische beschrijving van het neurotisch handelen. Zo beschrijft Berne neurotische stoornissen als het zoeken naar negatieve 'strokes' door het uitlokken van externe of aanwakkeren van innerlijke conflicten. Freud zoekt het motief van de neurose in de masochistische behoefte, dit is het zoeken naar en ondergaan van leed en pijn. Neemt men dus aan dat angst, depressie, hypochondrie, maar ook door omstandigheden opgelegde stress, zoals chronisch-organische pijn, de tonus van het endorphine-productie-systeem verhoogt, dan is de mogelijkheid van zichzelf in stand houdende neurotische stoornissen gegeven. Om evidente re-



Figuur 3

denen moeten er ook remmende factoren op dit zichzelf genere-
rende systeem zijn. In de eerste plaats decompenseert niet iedereen
onder chronische pijn, angst of leed. In de tweede plaats is de neu-
rose over het algemeen een self-limiting, zij het chronische aan-
doening.

Van enkele neuropeptiden, vasopressine (Van Ree, 1979) en
melanocytes-stimulating-hormone-inhibiting-factor (Ritzman, e.a.,
1980), is aangetoond dat zij het ontstaan van verslaving en afhan-
kelijkheid remmen. Ontwikkelingen in dit onderzoek zouden ons
wellicht meer kunnen leren over de vatbaarheid voor neurotische
stoornissen.

De veronderstelling nu dat de mate van afhankelijkheid van endo-
gene opiaten correleert met de mate van neuroticisme lijkt toets-
baar, nl. door het opwekken van onthoudingsverschijnselen. Mor-
fine-antagonisten wekken bij normale proefpersonen geen objectie-
ve – dat wil zeggen lichamelijke – maar wel subjectieve onthou-
dingsverschijnselen op, zoals irritatie, rusteloosheid, nausea, ver-
minderde eetlust e.d. (Jones, e.a., 1979). Klinisch-experimenteel
onderzoek naar het bestaan van endorfinen-afhankelijkheid bij
neurotische stoornissen zal zich dus wat betreft de afhankelijke va-
riabele moeten beperken tot het meten van deze subjectieve symp-
tomatologie. Dit maakt het onderzoek moeilijk, maar het is, zoals
het hier gerefereerde onderzoek van Grevert en Goldstein laat zien,
zeker uitvoerbaar. Tot dergelijk onderzoek is verricht valt er niet
meer te zeggen dan dat de opioïde activiteit van de liquor mogelijk
een biologische parameter is voor de mate van neurotisch leed.

Literatuur

- Adams, J. E. (1976), Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimu-
lation in the human. *Pain* 2, 161-162.

- Adams, R. D. and M. Victor (1977), *Principles of neurology*. McGraw Hill Book Company, New York.
- Akil, H. et al. (1976), Stress-induced increase in endogenous opiate peptides: concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone. In: H. W. Kosterlitz (ed.), *Opiates and endogenous opioid peptides*. Elsevier, Amsterdam.
- Akil, H. et al. (1978a), Appearance of β -endorphin-like immunoreactivity in human ventricular CSF upon analgesic electrical stimulation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 75, 5170-72.
- Akil, H. et al. (1978b), Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation.
- Alexander, L. (1962), Differential diagnosis between psychogenic and physical pain. The conditional psychogalvanic reflex as an aid. *J.A.M.A.* 181, 855-861.
- Almay, B. G. L. et al. (1978), Endorphins in chronic pain. I. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. *Pain* 5, 153-162.
- Castelnuovo-Tedesco, P., B. M. Kraut (1970), Psychosomatic aspects of chronic pelvic pain. *Intern. J. Psychiatry in Medicine* 1, 109-126.
- Clement-Jones, V. et al. (1980), Increased β -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet* II, 946-948.
- Fratta, W. et al. (1977), Stability of Met⁵-enkephalin content in brain structures of morphine-dependent or foot-shock stressed rats. *Nature* 268, 452-453.
- Goldstein, A. et al. (1971), Stereospecific and non-specific interaction of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of the mouse brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 68, 1742-1747.
- Goldstein, A., E. R. Hilgard (1975), Failure of opiate antagonist naloxone to modify hypnotic analgesia. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 72, 2041-43.
- Grevert, P., A. Goldstein (1979), Effects of naloxone on experimentally induced ischemic pain and on mood in human subjects. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 74, 1291-1294.
- Guillemin, R. et al. (1977), β -endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 197, 1367-1369.
- Houdenhoven, B. van (1980), Over psychogene pijn. *T. Psychiat.* 22, 254-266.
- Hökfelt, T. et al. (1977), Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia. Enkephalin and substance P. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 74, 3081-3085.
- Hughes, J. T. (1975), Isolation of an endogenous compound from the brain with the pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* 88 295-308.
- Hughes, J. T. et al. (1975), Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258, 577-579.
- Johansson, F. et al. (1979), Personality traits in chronic pain patients related to endorphin levels in CSF. *Psychiatry Res.* 1, 231-239.
- Jones, R. T. and R. I. Herning (1979), Naloxone-induced mood and physiologic changes in normal volunteers. In: E. Usdin, W. Bunney and N. Kline (Ed.), *Endorphins in mental health research*. MacMillan Press, London.
- Kuhar, M. J., G. R. Uhl (1979), Histochemical localization of opiate receptors and the enkephalins. In: H. H. Loh and P. H. Ross (Ed.), *Neurochemical mechanisms of opiates and endorphins*. *Adv. Biochem Pharmacol.* 20, 53-68. Raven Press, New York.

- Levine, J. D. et al (1978a), The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* II, 654-657.
- Levine, J. D. et al. (1978b), The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Science* 272, 826-827.
- Mayer, D. J. et al. (1977), Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.* 121, 368-372.
- Przewlocki, C. H. et al. (1980), The distribution and release of β -endorphin in relation to certain possible functions. In: C. Ajmone Marsan and W. Z. Traczyk (Ed.), *Neuropeptides and neural transmission*. Raven Press, New York.
- Rapoport, S. I. (1980), Entry of opioid peptides into the central nervous system. *Science* 207, 84-86.
- Ree, J. M. van (1979), Neuropeptiden en verslaving. *Ned. T. Geneesk.* 123, 1595-1596.
- Richardson, D. E., H. Akil (1977), Pain reduction by electrical brain stimulation in man. *J. Neurosurg.* 47, 178-183.
- Rossier, J. et al. (1977), Footshock-induced stress increases β -endorphin in rat blood but not brain. *Nature* 270, 618-20.
- Rossier, J., F. Bloom (1979), Central neuropharmacology of endorphins. In: H. H. Loh and D. H. Ross (Ed.), *Neurochemical mechanisms of Opiates and Endorphins*. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 20, 165-185. Raven Press, New York.
- Ritzman, R. F. et al. (1980), The inhibition of the development of tolerance to and physical dependence on morphine peptides. In: C. Ajmone Marsan and W. Z. Traczyk (Ed.), *Neuropeptides and neural transmission*. Raven Press, New York.
- Shaar, C. J. et al. (1977), Enkephalin analogues and naloxone modulate the release of growth hormone and prolactin. Evidence for regulation by an endogenous opioid peptide in brain. *Life Sci.* 21, 853-860.
- Shenkin, H. A. (1964), The effect of pain on the diurnal pattern of plasma corticoid levels. *Neurology* 14, 1112-1117.
- Sjölund, B., M. Erikssen (1976), Electroacupuncture and endogenous morphines. *Lancet* I, 10, 85-86.
- Sjölund, B. et al. (1977), Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture. *Acta Physiol. Scand.* 100, 382-384.
- Snyder, S. H. (1978), The opiate receptor and morphin-like peptides in the brain. *Am. J. Psych.* 135, 6, 645-652.
- Stephenson, J. B. P. (1978), Reversal of hypnosis-induced analgesia by naloxone. *Lancet* II, 991-992.
- Sternbach, R. A. et al. (1973a), Aspects of chronic low back pain. *Psychosomatics* 14, 52-56.
- Sternbach, R. A. et al. (1973b), Traits of painpatients: The low-back 'loser'. *Psychosomatics* 14, 226-229.
- Sternbach, R. A. (1974), *Painpatients, traits and treatment*. Academic Press, New York.
- Terenius, L., A. Wahlström (1975), Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sci.* 16, 1759-1764.
- Terenius, L. et al. (1977), Naloxone treatment in depression: clinical observations and effects on CSF endorphin and monoamine metabolites. *Psychopharmacology* 54, 31-33.
- Terenius, L. (1978), Endogenous peptides and analgesia. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18, 189-204.
- Terenius, L. (1979), Endorphins in endorphin-endogenous antinociception. In: E. Costa and M. Trabucchi (Ed.), *The Endorphins*. *Adv. Biochem.*

- Psychopharmacol.* 18, 321-332. Raven Press, New York.
- Vught, D. A. van et al. (1978), Naloxone inhibition of stress-induced increase in prolactin secretion. *Life Sci.* 22, 85-90.
- Woodforde, J. M., H. Merskey (1972), Personality traits of patients with chronic pain. *J. Psychosom. Res.* 16, 167-172.