

## اثر عصاره بابونه بر علائم قطع مصرف مرفین در موش سوری

دکتر محمدحسین اسماعیلی\* فاطمه هنروان\*\* دکتر مهناز کسمتی\*\*\* دکتر حسن جهانی هاشمی\*\*\*\*  
حسین جعفری\*\*\*\*\* اسماعیل عباسی\*\*\*\*\*

### Effects of Matricaria Chamomilla extract on morphine withdrawal syndrome in mice

MH Esmaeili❖ F Honarvaran M Kesmati H JahaniHashemi H Jaafari E Abbasi

دریافت: ۸۴/۱۲/۱۵ پذیرش: ۸۵/۱۱/۱۷

#### \*Abstract

**Background:** Matricaria chamomilla (MC) contains flavonoids, which exert benzodiazepine-like activity and so it may be helpful in morphine withdrawal syndrome (MWS) treatment.

**Objective:** To determine the effects of MC extract on morphine withdrawal syndrome signs in adult male mice.

**Methods:** This was an experimental study carried out in two steps at the department of physiology, Qazvin School of medicine (Iran), in 2005. Step 1: 3 adult male mice (n=6) were originally divided into 2 groups marked as saline (control) & morphine (case) groups. The morphine group were injected by increasing doses of morphine (10, 20, 40 mg/kg, s.c), 3 times daily, for a total duration of 4 days and were further divided into 4 subgroups as morphine group and 3 MC extract groups receiving one dose of MC extract (10, 20 or 30 mg/kg I.P) at day 4, 30 min before naloxone injection. At the end of training day (4<sup>th</sup> days) all groups were injected by naloxone (5mg/kg I.P) and MWS was studied for 30 minutes. Step 2: another 30 adult male mice (n=6) were injected by saline, morphine and MC extracts as above except for morphine and naloxone which were injected as one single dose (50 mg/kg). Naloxone was injected 3hr after the last injection of morphine and the frequencies of withdrawal behaviors (jumping, climbing) were assessed later.

**Findings:** The results of the present study showed that the acute and chronic administration of MC at doses used in our experiment significantly abolished the morphine withdrawal syndrome signs (jumping, climbing, writhing, weight loss) compared with morphine group.

**Conclusion:** Our data suggest that the MC can attenuate the expression of withdrawal behaviors in male mice.

**Keywords:** Morphine, Medical Plants, Chamomilla

#### \* چکیده

**زمینه:** گیاه بابونه ماده فلاونوئید دارد که اثرات شبه بنزودیازپینی از خود نشان می‌دهد؛ بنابراین ممکن است در درمان علائم ترک اعتیاد مؤثر باشد.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین اثر عصاره بابونه بر علائم قطع مصرف مرفین در موش سوری انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تجربی دو مرحله‌ای در سال ۱۳۸۴ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. ۳۰ رأس موش سوری نر به دو گروه سالین (شاهد) و مرفین تقسیم شدند. گروه مرفین با تزریق زیر جلدی مرفین به مدت ۴ روز (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) معتاد شدند. سپس به ۴ زیرگروه تقسیم شدند. یک گروه فقط مرفین دریافت کردند به سه گروه دیگر (گروه بابونه) در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان عصاره بابونه (۱۰، ۲۰ یا ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد و علائم ترک اعتیاد برای ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مطالعه شد. در مرحله دوم ۳۰ رأس موش دیگر مشابه مرحله اول سالین، مرفین و عصاره بابونه دریافت کردند منتهی مرفین و نالوکسان دریافتی یک دوز منفرد ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. در تمام گروه‌ها ۳ ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین، نالوکسان تزریق شد و علائم ترک به مدت ۳۰ دقیقه مطالعه شد.

**یافته‌ها:** تجویز بابونه در هر سه دوز توانست علائم ترک اعتیاد (تعداد پرش، صعود کردن، ایستادن روی دوپا و کاهش وزن) را در هر دو حالت مصرف حاد و مزمن مرفین به طور معنی‌داری نسبت به گروه مرفین کاهش دهد.

**نتیجه‌گیری:** عصاره بابونه می‌تواند بسیاری از علائم سندرم ترک اعتیاد به مرفین را در موش سوری نر کاهش دهد.

**کلیدواژه‌ها:** مرفین، گیاهان شفابخش، بابونه

\* کارشناس ارشد فیزیولوژی آموزش و پرورش قزوین

\* استادیار فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\*\*\*\*\* استادیار گروه آمار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\*\*\*\*\* استادیار فیزیولوژی دانشگاه شهید چمران اهواز

\*\*\*\*\* کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

\*\*\*\*\* مربی گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس مکاتبه: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن ۴-۳۳۲۶۰۰۱

## \*مقدمه:

امروزه اعتیاد مشکل بزرگ جوامع است و یکی از مهم‌ترین مسائل موجود، عوارض و مشکلاتی است که در هنگام قطع مصرف مواد مخدر و انجام ترک بروز می‌کند. علائمی همچون دردهای عضلانی، تحریک‌پذیری شدید عصبی، خصومت، تشنج، اسهال و اضطراب به قدری رنج‌آور و غیرقابل تحمل هستند که در بسیاری موارد، معنادین دوباره به مصرف مواد مخدر روی می‌آورند.<sup>(۱ و ۲)</sup>

مکانیسم پیچیده اعتیاد باعث شده که اکثر درمان‌های ضد اعتیاد مؤثر نباشند و خطر بازگشت به سمت این مواد حتی سال‌ها پس از ترک آنها همچنان وجود داشته باشد. در سال‌های اخیر به دلیل تأثیر بهتر و عوارض کم‌تر گیاهان دارویی، گرایش جدیدی به سمت آنها ایجاد شده است.<sup>(۳ و ۴)</sup> در این میان گیاه بابونه به دلیل خواص تسکینی و آرام‌بخشی خود مورد توجه ویژه قرار دارد، این گیاه که در طب سنتی نیز به صورت گسترده استفاده می‌شده است، خواص ضددردی قوی از خود نشان می‌دهد که برای درمان علائم سندرم ترک بسیار ضروری است، به عنوان مثال اثر ضددردی این عصاره در آزمون صفحه داغ و همچنین آزمون فرمالین اثبات شده است.<sup>(۵ و ۶)</sup> همچنین خاصیت ضداضطرابی و آرام‌بخشی سیستم عصبی آن که به کمک ماز (نوع مرتفع) مشخص شده است، برای مهار یا کاهش رفتارهای ناشی از اضطراب در هنگام ترک اعتیاد بسیار مفید و کارآمد خواهد بود.<sup>(۷ و ۸)</sup> برخی منابع خاصیت شبه بنزودیازپینی برای بابونه قائل شده‌اند. از آنجا که اثر تسکینی بنزودیازپین‌ها بر علائم سندرم ترک نشان داده شده است،<sup>(۹ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۳)</sup> این مطالعه با هدف تعیین اثر گیاه بابونه بر علائم قطع مصرف حاد و مزمن مرفین انجام شد.

## \* مواد و روش‌ها:

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۴ در بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی قزوین بر روی ۶۰ موش سوری نر بالغ

نژاد ان ماری با محدوده وزنی ۳۰ گرم انجام شد. موش‌ها به دو گروه مصرف حاد و مزمن مرفین و هر گروه به ۵ زیرگروه ۶ تایی تقسیم شدند و در حیوان‌خانه با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگاه‌داری شدند. در این مدت آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داشت و دما نیز در حد ۲۳ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود.

در روش حاد مصرف مرفین، به ۲۴ رأس از موش‌ها یک دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم مرفین تزریق شد و سپس به ۴ زیر گروه مرفین و بابونه تقسیم شدند. در گروه شاهد، هم حجم محلول مرفین، سالیین به صورت زیرجلدی تزریق شد.<sup>(۱۴)</sup>

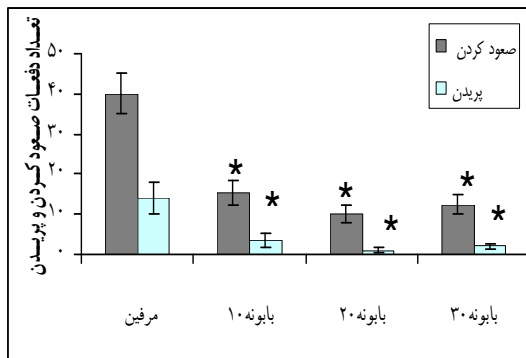
در روش مزمن مصرف مرفین به ۲۴ رأس موش دیگر به مدت ۴ روز و هر روز سه نوبت دوزهای افزایش‌یابنده‌ای از مرفین (۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد. در روز چهارم فقط یک دوز منفرد ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مرفین به موش‌ها تزریق شد. گروه شاهد نیز طی ۴ روز تزریق‌های مشابهی از سالیین دریافت کرد.<sup>(۱۴)</sup>

۳ گروه از گروه‌های مرفین حاد و ۳ تا از گروه‌های مرفین مزمن ۳۰ دقیقه قبل از دریافت نالوکسان، یک دوز بابونه (۱۰، ۲۰ یا ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت درون صفاقی دریافت کردند. این دوزها نیز با حل کردن مقدار مناسب از عصاره هیدروالکلی بابونه (که به روش سوکسله از سرشاخه‌های خشک گل بابونه تهیه شده بود) در سالیین به صورت روزانه تهیه و به موش‌ها تزریق می‌شد.

دوز مصرفی نالوکسان در گروه مرفین حاد ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه مرفین مزمن ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به صورت داخل صفاقی سه ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین بود.<sup>(۱۳ و ۱۴)</sup>

هر موش بلافاصله پس از دریافت نالوکسان در یک استوانه شیشه‌ای قرار داده شد و به مدت نیم ساعت

نمودار ۲- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه (۱۰، ۲۰ یا ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات پرش و صعود کردن در هنگام قطع مصرف حاد مرفین



### \* بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که عصاره بابونه می تواند از بروز بسیاری از علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش سوری جلوگیری کند و با نتایج تحقیقی که در سال ۲۰۰۳ بر روی موش های رت نر انجام شد، مطابقت دارد. در آن پژوهش تزریق یک دوز بابونه در روز هفتم اعتیاد، نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، به موش های رت نر معتاد باعث شد تا رفتارهای سندرم ترک در این گروه به شدت از گروه شاهد کمتر باشد.<sup>(۱۴)</sup>

در برخی مطالعه ها، همچنین تک دوز بابونه باعث مهار کاهش وزن القایی توسط نالوکسان شده است، هر چند این مهار چندان واضح نیست.<sup>(۱۲)</sup> در مطالعه دیگری نیز تزریق تک دوز بابونه، نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان به موش های سوری نر معتاد، علائمی همچون پرش و دفع مدفوع را کاهش داد.<sup>(۱۶)</sup>

برخی منابع برای بابونه یا برخی از ترکیب های آن خاصیت شبه بنزودیازپینی قائلند.<sup>(۱۳و۱۰)</sup> بنزودیازپین ها داروهایی هستند که به طور گسترده برای درمان اضطراب و بی خوابی به کار می روند؛ چون با کاهش شلیک نورونی، باعث ایجاد تسکین و آرامش می شوند.<sup>(۱۲و۱۱)</sup>

در واقع به کارگیری توأم دیازیپام به عنوان یک بنزودیازپین به همراه مرفین ممکن است از برخی

علائم ترک اعتیاد از قبیل پرش، بالا رفتن از دیواره استوانه، ایستادن روی دو پا و کاهش وزن برای آن موش شمارش و ثبت شد.<sup>(۱۵)</sup>

داده ها با آزمون های آماری واریانس یک طرفه و ANOVA تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### \* یافته ها:

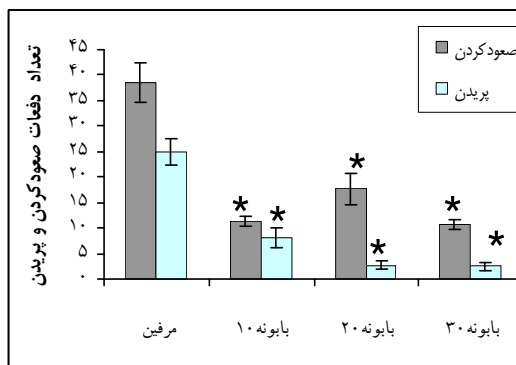
در هر دو حالت مصرف حاد و مزمن مرفین علائم ترک بین گروه دریافت کننده مرفین و گروه شاهد تفاوت معنی داری داشت. این امر بدین معنی است که دریافت تک دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم مرفین و همچنین دوزهای افزایشنده مرفین طی ۴ روز باعث ایجاد نوعی وابستگی و اعتیاد به مرفین در موش ها شد.

هر سه دوز عصاره بابونه در حالت مصرف حاد و مزمن مرفین، تعداد پرش و بالا رفتن از دیواره استوانه را کاهش داد ( $p < 0.001$ ) (نمودارهای شماره ۱ و ۲). لازم به ذکر است که در هنگام قطع مصرف مزمن مرفین علائمی همچون ایستادن روی دو پا و کاهش وزن و در هنگام قطع مصرف حاد مرفین علائمی همچون ایستادن روی دو پا و لرزش نیز به وسیله عصاره بابونه کاهش معنی داری یافت. این نتایج جهت رعایت اختصار در نمودارها نشان داده نشده است.

نمودار ۱- اثر تزریق دوزهای مختلف عصاره بابونه

(۱۰، ۲۰ یا ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر تعداد دفعات

پرش و صعود کردن در هنگام قطع مصرف مزمن مرفین



تغییرهای نوروشیمیایی که در کورتکس صورت می‌گیرد، جلوگیری کند و از این طریق میزان وابستگی به مرفین را کاهش دهد.<sup>(۱۷)</sup> برخی محققین معتقدند که بنزودیازپین‌ها، تغییرات سازشی که طی اعتیاد مزمن در سطح cAMP و متانکفالین صورت می‌گیرد را مهار می‌کنند که این کار باعث کاهش وابستگی به مرفین می‌شود.<sup>(۱۸ و ۱۹ و ۲۰)</sup> بنابراین اگر بابونه یا اجزایی از آن نیز دارای خصوصیت بنزودیازپینی باشند، می‌توانند اثرات مشابهی را به وجود آورند. نتایج این تحقیق نیز بر همین اساس قابل توجیه خواهد بود یعنی بابونه به کمک ترکیب‌های شبه بنزودیازپینی خود از طریق ایجاد تسکین و آرامش یا جلوگیری از تغییرات نوروشیمیایی در کورتکس مغز از وابستگی به مرفین و به دنبال آن از بروز علائم ترک جلوگیری می‌کند.

برخی منابع اعتقاد دارند بابونه دارای فلاونوئیدهایی است که از خود فعالیت شبه بنزودیازپینی نشان می‌دهند.<sup>(۲۱ و ۲۰)</sup> در حالی که منابع دیگر اظهار می‌کنند که گیرنده‌های بنزودیازپینی در مورد اثر تسکینی آپی‌ژنین به عنوان یکی از فلاونوئیدهای موجود در بابونه نقشی ندارند؛ چرا که تمایل آپی‌ژنین به این گیرنده‌ها بسیار پایین است و اثر تسکینی آن به وسیله آنتاگونیست ویژه گیرنده بنزودیازپینی بلوکه نمی‌شود.<sup>(۲۲ و ۲۱)</sup>

از طرف دیگر یکی از پیامدهای مصرف مرفین، کاهش اپیوئیدهای درون‌زا از جمله متانکفالین است که این امر در هنگام قطع مصرف مرفین و تزریق نالوکسان، خود را به صورت پردردی نشان می‌دهد، حال آن که بنزودیازپین‌ها این کاهش را مهار می‌کنند و همچنین باعث جلوگیری از بیان پروتئین‌های G و ترکیب‌های پروتئینی مسیر cAMP می‌شوند که این امر در کاهش وابستگی بسیار اهمیت دارد.<sup>(۱۸ و ۱۹ و ۲۰)</sup> به این ترتیب بنزودیازپین‌ها هم از بروز درد زیاد در هنگام ترک جلوگیری می‌کنند و شدت و سختی سندرم ترک را کاهش می‌دهند و هم مکانیسم‌های دخیل در ایجاد تحمل و وابستگی را که cAMP در آن نقش مهم و

اساسی دارد، تا حدی مهار می‌کنند. با قبول دیدگاه افرادی که برای فلاونوئیدهای بابونه فعالیت شبه بنزودیازپینی قائل هستند می‌توان کاهش علائم ترک اعتیاد به مرفین را نیز در همین راستا توجیه کرد.

همچنین از آنجا که اثر ضددردی یکی از بارزترین اثرات مصرف حاد مرفین است، طبیعی است که استفاده از آنتاگونیست اپیوئیدی همچون نالوکسان می‌تواند سبب ایجاد درد شود. در چنین حالتی استفاده از ماده‌ای همچون عصاره بابونه که بنا به تحقیقات متعدد از جمله آزمون صفحه داغ و فرمالین ویژگی‌های ضددردی آن اثبات شده است، می‌تواند توجیه‌گر کاهش چشم‌گیر علائم سندرم ترک باشد.<sup>(۲۳)</sup> همچنین مصرف مرفین باعث اثرات خواب‌آور و سرخوشی‌آور آن می‌شود و برعکس مصرف نالوکسان می‌تواند حالتی از بی‌قراری و ناآرامی را ایجاد کند. با توجه به نقش ضداضطرابی بابونه که به شواهد آن اشاره کردیم،<sup>(۲۴)</sup> می‌توان کاهش بعضی از نشانه‌های سندرم ترک از جمله اضطراب، بی‌قراری و تحریک‌پذیری را در مورد بابونه شاهد بود و آن را بر همین اساس قابل توجیه دانست. در هر حال نتایج این مطالعه با مطالعه‌هایی که برای بابونه یا برخی ترکیب‌های آن فعالیت شبه بنزودیازپینی قائلند، هماهنگی دارد و نیز نتایج این تحقیق با کلیه شواهدی که نشان می‌دهد بابونه می‌تواند علائم سندرم ترک و تحمل و وابستگی به مرفین را کاهش دهد همخوانی دارد.<sup>(۱۲ و ۱۶ و ۲۳)</sup>

در مجموع به نظر می‌رسد عصاره بابونه دارای توانایی ارزشمند کاهش علائم رنج‌آور سندرم ترک است. با این وجود از آنجا که عصاره بابونه خاصیت فیتواستروژنی دارد و در پدیده‌هایی چون درد و اضطراب وابسته به جنس عمل می‌کند ضروری است که تحقیقات بیش‌تری با در نظر گرفتن نقش هورمون‌های جنسی و تفاوت‌های دو جنس نر و ماده در این زمینه انجام شود.<sup>(۱۵ و ۹)</sup>

## \* مراجع:

1. Kest B, Palmese CA, Hopkines E, et al. Assesment of acute and chronic morphine dependence in male and female mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2001 Sep; 70(1): 149-56
2. Mamiya T, Noda Y, Ren X, et al. Involvement of cyclic AMP systems in morphine physical dependence in mice: prevention of development of morphine dependence by rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitors. *Br J Pharmacol* 2001 Mar; 132(5): 1111-7
3. Sheu MJ, Sribanditmongkol P, Santosa D, Tejwani GA. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam and its relation to cyclic AMP levels in discrete rat brain regions and spinal cord. *Brain Res* 1995 Mar 27; 675(1-2): 31-7
4. Shoji Y, Delfs J, Williams JT. Presynaptic inhibition of GABA<sub>B</sub>-mediated synaptic potentials in the Ventral Tegmental Area during morphine withdrawal. *J Neurosci* 1999 Mar 15; 19(6): 2347-55
5. Zarrindast MR, Mousa-Ahmadi E. Effects of GABAergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 1999 Sep 24; 381(2-3): 129-33
۶. ایزدی ل. بررسی و مقایسه اثر ضداضطرابی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در دو مدل مختلف اضطراب سنجی در موش‌های سوری نر و ماده بالغ. پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز، بهمن ۱۳۸۲
۷. جعفری ح، واعظ مهدوی م، قره باغی ر. بررسی میزان کفایت تحریکات الکتریکی زیرجلدی و استرس متناوب آب سرد در مقابله با وابستگی به مرفین در موش صحرائی و مقایسه این دو روش. *مجله دانشور، آبان ۱۳۷۹*؛ سال ۸ (۲۹): ۴-۱۰
۸. اسپراف گ. هورمون‌شناسی بالینی زنان و سترونی. بهادری ر، آرین د. چاپ اول. انتشارات مرکز نشر دانشگاهی؛ ۱۳۶۶. ۱-۲۷
۹. برفی نژاد ن. بررسی اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در موش سوری نر و ماده در حضور و عدم حضور هورمون‌های جنسی. پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز، شهریور ۱۳۸۳
10. Avallone R, Zanolli P, Corsil L, et al. Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower head of *matricaria chamomilla*. *Phytother Res*. 1996; 10: s177-9
11. Avallone R, Zanolli P, Puia G, et al. Pharmacological profile of apigenine, a flavonoid isolated from *matricaria chamomilla*. *Biochem pharmacol* 2000 Jun 1; 59(11): 1387-94
12. Clement Y, Chapouthier G. Biological basis of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 1998 Sep; 22(5): 623-33
13. Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia* 2000 Aug; 71 Suppl 1: S117-23
14. Gomaa A, Hashem T, Mohamed M Ashry E. *Matricaria chamomilla* extract inhibits both development of morphine dependence and expression of abstinence syndrome in rats. *J Pharmacol Sci* 2003 May; 92(1): 50-5
۱۵. پورمهدی گ. بررسی اثر ضد اضطرابی عصاره هیدروالکلی گل بابونه در موش سوری نر و ماده در حضور و عدم حضور هورمون‌های جنسی. پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز، خرداد ۱۳۸۳

20. Suzuki T, Tsuda M, Narita M et al. Diazepam pretreatment suppresses morphine withdrawal signs in the mouse. *Life Sci* 1996; 58(4): 349-57

21. Tejwani GA, Sribanditmongkol P, Sheu MJ. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam. *Regul Pept* 1994; 50: S207-8

22. Viola H, Wolfman C, Marder M, et al. 6-Chloro-3'-nitroflavon is a potent ligand for the benzodiazepine binding site of the GABA<sub>A</sub> receptor devoid of intrinsic activity. *Pharmacol Biochem Behav* 2000 Feb; 65(2): 313-20

23. Capasso A, Piacente S, Pizza C, Sorrentino L. Flavonoids reduce morphine withdrawal in vitro. *J Pharm pharmacol* 1998 may; 50(5): 561-4

۱۶. وحیدی ع ا، دشتی م، جمال الدینی س. اثر عصاره بابونه بر کاهش درد در موش سفید آزمایشگاهی. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۱۳۸۰؛ شماره دوم، ۵-۶۰

17. Sribanditmongkol P, Sheu MJ, Tejwani GA. Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam and its relation to the CNS met-enkephalin levels. *Brain Res* 1994 May; 645(1-2): 1-12

18. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001 Feb; 2(2): 119-28

19. Smart D, Lamber DG. The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. *Trends Pharmacol Sci* 1996 Jul; 17(7): 264-9