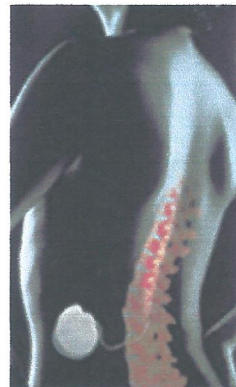
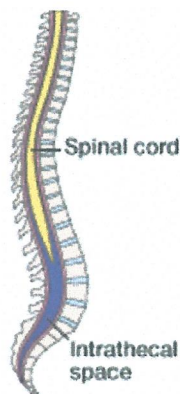


Appendice - Pompe impiantabili per l'infusione programmabile

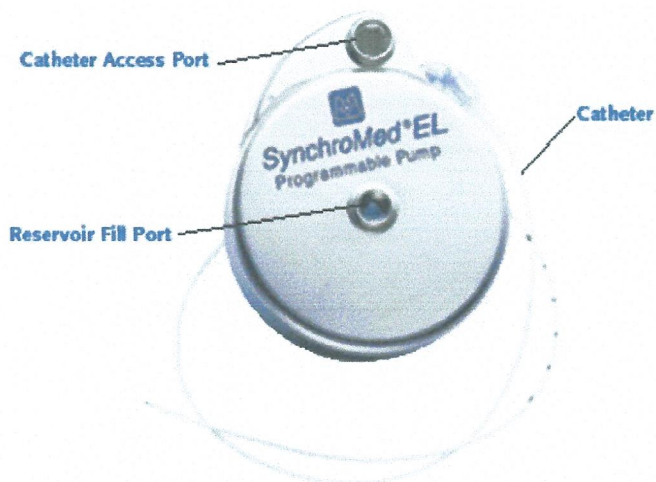


Le pompe d'infusione programmabili sono utilizzate nel trattamento del dolore cronico da cancro e di origine non maligna con somministrazione intratecale, permettendo la somministrazione del farmaco con semplicità e autonomia. Grazie ai loro sistemi di controllo elettronici e meccanici che permettono di associare precisione, affidabilità e facilità d'uso, consentono l'infusione di liquidi al paziente per periodi che possono variare da alcune ore a giorni o addirittura mesi, durante i quali è indispensabile un rigoroso controllo delle quantità infuse. In questo modo la terapia con queste pompe permette la somministrazione solo quando necessario per il paziente, mantenendo l'ammontare del farmaco entro limiti prescritti.

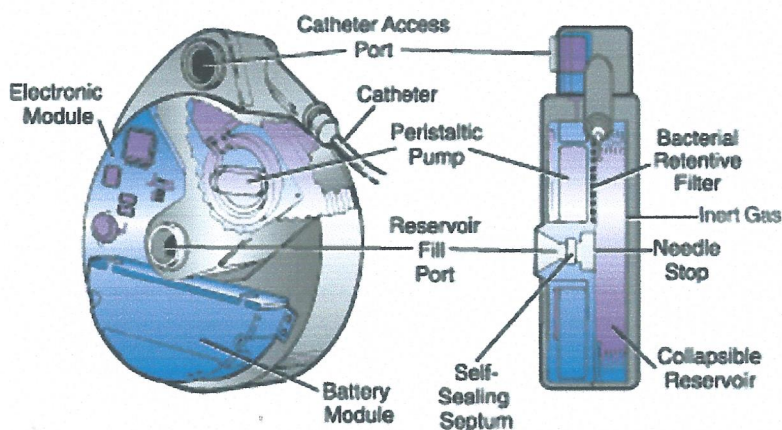
Tutti i sistemi d'infusione sono costituiti da due parti: un meccanismo di erogazione del fluido e un sistema di controllo della velocità d'infusione. Il meccanismo di controllo può essere a *circuito aperto* dove la velocità d'infusione è selezionata a priori dal personale, o a *circuito chiuso*, in cui la risposta del paziente è utilizzata per regolare automaticamente la velocità d'infusione.

Grazie ad un'operazione chirurgica vengono impiantati nel corpo una pompa programmabile ed un catetere.

Cuore del sistema infusionale, che viene comunemente chiamato pompa, è un disco metallico del diametro di 7 cm e dello spessore di 3 cm (peso 180 gr.) realizzato interamente in titanio e silicone, materiali scelti per la loro alta biocompatibilità. La pompa è provvista di un filtro antibatterico e di un punto d'accesso secondario, che permette un accesso diretto al catetere e di conseguenza allo spazio ove questo termina.



La pompa comprende 3 camere sigillate: una contiene il propellente del serbatoio, la seconda un modulo elettronico ibrido e la batteria e la terza contiene una pompa peristaltica e il serbatoio per il farmaco.



La pompa peristaltica spinge il farmaco attraverso un connettore elastomerico dal serbatoio ad un catetere e quindi fino al sito di somministrazione.

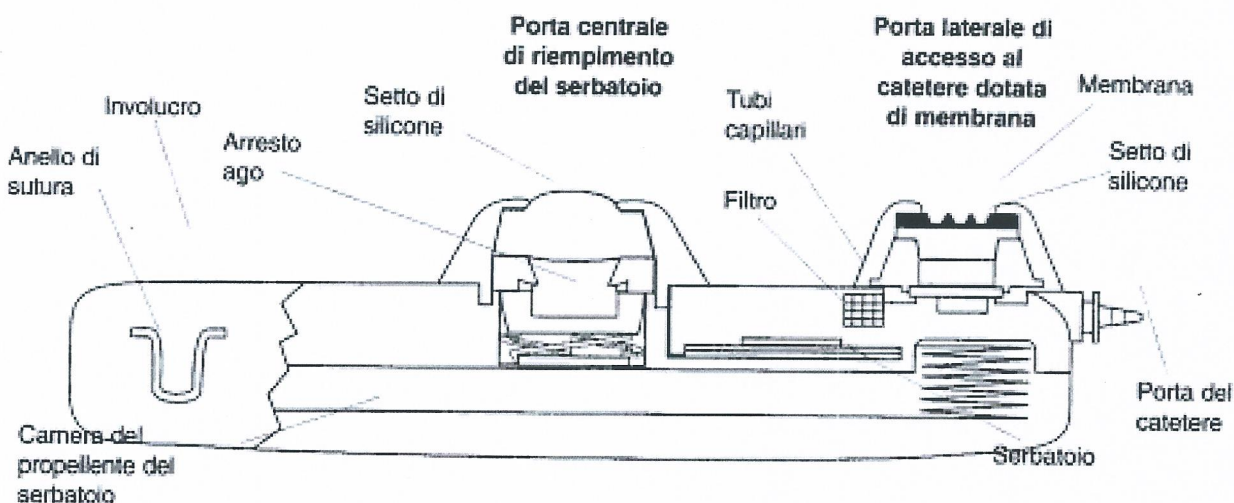
I circuiti elettronici controllano il funzionamento della pompa, mentre la valvola del serbatoio è importante perché impedisce l'ulteriore introduzione di fluido nel serbatoio, una volta raggiunta la sua piena capacità. Una pompa di questo genere è affidabile e maggiormente sicura rispetto ad altri sistemi con propulsore unicamente a gas, poiché non viene influenzata da variazioni di temperatura o pressione, assicurando un accurato controllo della quantità da infondere.

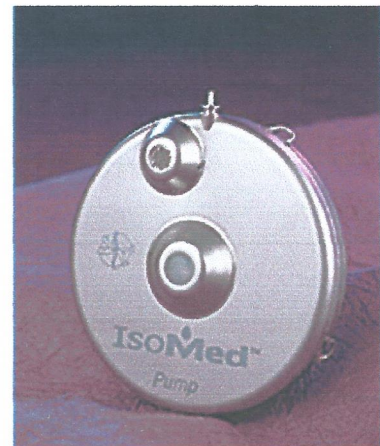
Nella parte posteriore la struttura presenta il serbatoio per il farmaco della capacità di 18 ml, realizzato in lamelle di titanio.

Nella metà superiore si trova la parte elettronica costituita da:

- una batteria al litio-tionil cloruro con 44 mesi di autonomia ad un flusso continuo di 0.5 ml/die;
- un'antenna che stabilisce un contatto con l'operatore.

Il modulo elettronico costituisce la memoria del sistema, dove sono conservati tutti i dati del farmaco quali concentrazione, quantità residua, unità di misura e dati relativi allo schema infusoriale (quantità e tempi).



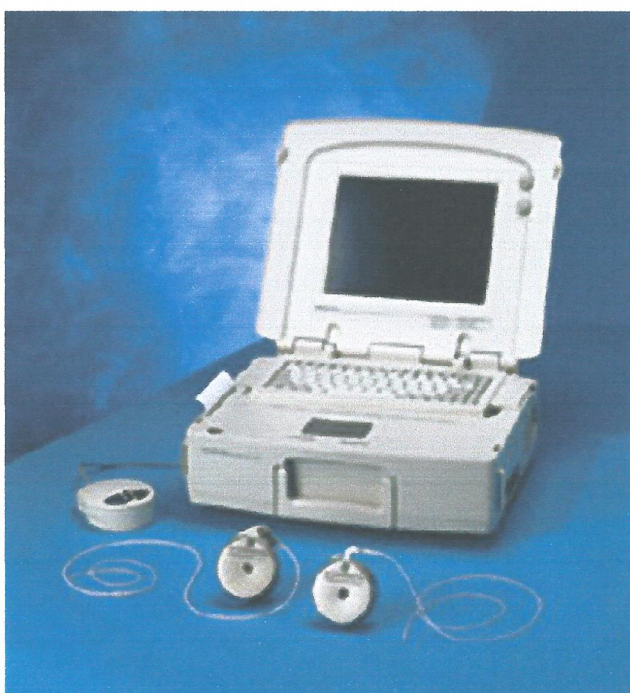


Durante i periodi di riposo dal farmaco, la pompa viene riempita con soluzione fisiologica consentendo così un continuo lavaggio del catetere, come prevenzione del rischio di occlusione derivante dalla risalita del sangue, nel caso il catetere rimanga vuoto per lungo tempo.

Le operazioni di rifornimento nella fase post-impianto si limitano alla puntura, attraverso la cute con un ago Huber, del setto autosigillante la cui porta è in leggero rilievo così da essere localizzato per palpazione dal medico.



Un programmatore interagisce con la pompa stabilendo un contatto in radiofrequenza grazie al quale è possibile ottenere un rapporto dei parametri di programmazione e della prescrizione di farmaco (quantità e tempi d'infusione). Con un solo programmatore è possibile seguire tutti i pazienti per controlli periodici e per le emergenze.



Parametri programmabili:

- data e ora di inserimento della prescrizione in corso;
- identificazione del paziente, nome e concentrazione del farmaco;
- modo d'infusione, dosaggio del farmaco e velocità di somministrazione;
- volume del serbatoio e impostazione allarme esaurimento serbatoio;
- controllo allarme esaurimento batteria (acustico).

Le pompe sono provviste di sistemi d'allarme acustici che entrano in funzione in caso di:

- farmaco in esaurimento (scende al di sotto del livello di riserva);
- batteria in esaurimento;
- alterazioni della memoria di programmazione.

Ogni allarme entra in funzione ad intervalli specifici (tra 4 e 16 secondi) finché non viene disattivato dal programmatore mediante telemetria.

Il sistema d'allarme ha una componente acustica di tipo elettronico intermittente con intensità tale da poter essere avvertita dal paziente e una componente visiva che viene evidenziata sullo schermo del programmatore.

Vantaggi

- La pompa è programmata per somministrare il farmaco nei momenti e nelle quantità determinate dal medico e nella zona del corpo dove ha la massima efficacia, al fine di rispondere al meglio ai bisogni del paziente.
- Effetto ottimale con dosaggi di farmaci estremamente ridotto, anche 1/400 o 1/1000 rispetto alla somministrazione parenterale.
- Facile variazione della quantità di farmaco somministrata agendo direttamente con il programmatore senza dover modificare la concentrazione della soluzione contenuta nel serbatoio.
- Il paziente non dovrà sottoporsi ad iniezioni di farmaco frequenti. L'iniezione è necessaria soltanto per il rifornimento periodico della pompa.
- Assenza o scarsa incidenza degli effetti collaterali.
- Miglioramento della qualità di vita del paziente.
- Diminuzione delle infezioni.
- Somministrazione del farmaco secondo lo schema più appropriato per il paziente.
- Differenti modalità d'infusione: di un singolo bolo a tempo determinato, di boli discreti ad intervalli determinati, continua.

Rischi potenziali

- Come per qualsiasi intervento chirurgico, vi è un leggero rischio di infezione al punto di impianto.
- Il catetere potrebbe ostruirsi o aggrovigliarsi , o spostarsi.
- La batteria che alimenta la pompa può iniziare ad esaurirsi, oppure un componente del dispositivo può guastarsi, rendendo necessaria la sostituzione della pompa.

Se dovesse verificarsi uno degli eventi citati l'équipe medica dovrà intervenire prontamente a salvaguardia della salute del paziente.

Bibliografia

1. Paice JA et al. Clinical realities and economic considerations: efficacy of intrathecal pain therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14 (Suppl.):S14-S26.
2. Niles R. Pharmacologic management of cancer pain. *Nurs Clin North Am* 1995;30:745-763.
3. Staats PS. Cancer pain: beyond the ladder. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 1998;10:69-80.
4. Bonica JJ. Cancer pain. In: Bonica JJ, ed. *The Management of Pain*. 2nd ed. Philadelphia/London: Lea and Febiger; 1990:400-460.
5. Piovezan AP et al. Endothelin-1-induced ET(A) receptor-mediated nociception, hyperalgesia and oedema in the mouse hind-paw: modulation by simultaneous ET(B) receptor activation. *Br J Pharmacol* 2000;129:961-968.
6. Jarvis MF et al. ABT-627, an endothelin ET(A) receptor-selective antagonist, attenuates tactile allodynia in a diabetic rat model of neuropathic pain. *J Pharmacol* 2000;388:29-35.
7. Fareed MU et al. *J Pain* 1999;1:46-53.
8. Giaid A et al. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(19):7634-7638.
9. Kar S et al. Quantitative autoradiographic localisation of [125I] endothelin-1 binding sites in spinal cord and dorsal root ganglia of the rat. *Neurosci Lett* 1991;133(1):117-120.
10. Wacnik PW et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: morphology, algogen identification, and behavioral characterization of a new murine model of cancer pain. *J Neurosci* 2001;21:9355-9366.
11. Dahlof B et al. Regional haemodynamic effects of endothelin-1 in rat and man: unexpected adverse reaction. *J Hypertension* 1990;8:811-818.
12. Carducci MA et al. Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2171-2180.
13. Davar G et al. Behavioral signs of acute pain produced by application of endothelin-1 to rat sciatic nerve. *NeuroReport* 1998;9:2279-2283.
14. Gokin AP et al. Local injection of endothelin-1 produces pain-like behavior and excitation of nociceptors in rats. *J Neurosci* 2001;21(14):5358-5366.

15. McGuire DB. Cancer pain: pathophysiology of pain in cancer. *Cancer Nurs* 1989;12:310-315.
16. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-1031.
17. Grossman SA et al. Current management of pain in patients with cancer. *Oncol* 1994;8:93-107.
18. Krames ES, Olson K. Clinical realities and economic considerations: patient selection in intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14 (Suppl.): S3-S13.
19. Latham J, Davis BD. The socioeconomic impact of chronic pain. *Disabil Rehabil* 1994;16:39-44.
20. Brattberg G et al. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain* 1989;37:215-222.
21. Gureje O et al. Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280:147-151.
22. Leitmann R et al. National Pain Survey. New York: Louis, Harris and Associates, 1994.
23. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva, Switzerland: WHO, 1986.
24. Marshall KA. Managing cancer pain: basic principles and invasive treatments. *Mayo Clin Proc* 1996;71: 472-477.
25. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132.
26. Foley KM. Controversies in cancer pain. Medical perspectives. *Cancer* 1989;63:2257-2265.
27. Stjernsward J, Teoh N. The scope of the cancer pain problem. In: Foley KM, ed. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, Ltd. 1990; 7-12, 16.
28. Schug SA, Zech D, Don U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:27-32.
29. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65- 76.
30. Catala E. Intrathecal administration of opiates in cancer patients. Paper presented at a satellite symposium of the European Federation of IASP Chapters Second Congress; September 22-23, 1997; Barcelona, Spain.

31. Wang JF, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-151.
32. Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MS, Pageau MG, Leith MG, Schaiberger C. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. *Lancet* 1981; 2: 425-426.
33. Kwan JW. Use of infusion devices for epidural or intrathecal administration of spinal opioids. *Am J Hosp Pharm* 1990;47 (Suppl. 1):S18-S23.
34. Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc* 1994;69:473-480.
35. Krames ES. Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11 :333-352.
36. Portenoy RK. Clinical realities and economic considerations: Introduction. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14 (Suppl.):SI-S2.
37. Task Force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). Neuromodulation of pain: a consensus statement prepared in Brussels 16-18 January. *Eur J Pain* 1998;2:203-209.
38. Onofrio BM. and Yaksh TL. Long-term pain relief produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients. *J Neurosurg* 1990;72:200-209.
39. Follett KA et al. Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine: a retrospective study. *Pain* 1992;49:21-25.
40. Chambers FA, MacSullivan R. Intrathecal morphine in the treatment of chronic intractable pain. *Ir J Med Sci* 1994;163:318-321.
41. Erdine Söztakçin S, Yucel A. Intrathecal morphine delivered by implanted manual pump for cancer pain. *Pain Digest* 1996;6:161-165.
42. Rauck RL et al. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *The Journal of Pain* 2003;4(8):441-447.
43. Berde CB et al. Subarachnoid bupivacaine analgesia for seven months for a patient with a spinal cord tumor, *Anesthesiology* 1990;72:1094-1096.
44. Sjöberg M et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in "refractory" cancer pain. I. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:30-43.
45. Sjöberg M et al. Neuropathologic findings after long-term intrathecal infusion of morphine for pain treatment in cancer patients. *Anesthesiology* 1992; 76:173-186.

46. Van Dongen RTM et al. Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine/bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases. *Pain* 1993;55:107-111.

47. Sjöberg M et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in patients with refractory cancer pain. Results from a morphine: bupivacaine dose regimen of 0,5:4,75 mg/ml. *Anesthesiology* 1994;80:284-297.

48. Van Dongen RTM et al. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *The Clinical Journal of Pain* 1999;15:166-172.

49. Tumber PS, Fitzgibbon DR. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998;78:217-220.

50. Nitescu P et al. Epidural vs intrathecal morphine-bupivacaine: assessment of consecutive treatment in advanced cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:18-26.

51. Hassenbusch SJ et al. Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. *J Neurosurg* 1990;73:405-409.

52. Du Pen SL et al. Chronic epidural bupivacaine-opioid infusion in intractable cancer pain. *Pain* 1992; 49:293-300.

53. Manfredi PL et al. High-dose epidural infusion of opioids for cancer pain: cost issues. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:118-121.

54. Hassenbusch et al. Long-term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:527-543.

55. Tutak U, Doleys DM. Intrathecal infusion systems for treatment of chronic low back and leg pain of noncancer origin. *South Med J* 1996;89:295-300.

56. Winkelmuller M, Winkelmuller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85:458-467.

57. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine M. for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:71-80.

58. Van Buyten JP. Outcomes of intrathecal morphine. Presented at: Advanced Interventional Pain Therapies Meeting, European Continuing Medical Training (ECMT) Symposium; May 1998; Tenerife, Spain.

59. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-299.

60. Fairbank JCT, Davies JB, Mbaot JC, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66:271-273.

61. McDowell, Newell C. *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. New York: in Oxford University Press; 1987.
62. Schmidt AJM. Pijnmeting, capaciteitsgroep medische psychologie. Maastricht, The Netherlands: RU Limburg; 1982:242-246.
63. Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 1999;44(2):289-301.
64. Roberts LJ et al. Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. *European Journal of Pain* 2001;5(4):353-361.
65. Yoshida GM et al. Evaluation of continuous intraspinal narcotic analgesia for chronic pain from benign causes. *A J Orthop* 1996;693-694.
66. Doleys DM, Coletton M, Tutak U. Use of intraspinal infusion therapy with non-cancer pain patients: follow-up and comparison of worker's compensation vs. non-worker's compensation patients. *Neuromodulation* 1998;1(3):149-159.
67. Willis KD, Doleys DM. The effects of long-term intraspinal infusion therapy with non-cancer pain patients: evaluation of patients, significant-other and clinic staff appraisals. *Neuromodulation* 1999;2:241-253.
68. Brown J et al. Disease-specific and generic health outcomes: a model for the evaluation of long-term intrathecal opioid therapy in noncancer low back pain patients. *Clin J Pain* 1999;15(2):122-131.
69. Beck A et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:53-63.
70. Kaplan RM et al. The reliability, stability, and generalizability of a health status index. In: Proceedings of the Social Statistics Section. American Statistical Association, 1978:704-9.
71. Ware et al. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the medical outcomes study. *Med Care* 1998;33:AS264-79.
72. Krames E, Lanning RM. Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:539-548.
73. Franco Gay ML. Spinal morphine in nonmalignant chronic pain: a retrospective study in 39 patients. *Neuromodulation* 2002;5(3):150-159.
74. Hassenbusch et al. Sufentanil citrate and morphine/bupivacaine as alternative agents in chronic epidural infusions for intractable non-cancer pain. *Neurosurgery* 1991;29:76-82.

75. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;198(1):513-27.
76. Besedovsky HO et al. Immune-neuroendocrine interactions. *J Immunol* 1985;135:750-4.
77. Buzzetti R et al. A critical assessment of the interactions between the immune system and the hypothalamopituitary-adrenal axis. *J Endocrinol* 1989;120:183-9.
78. Di Stefano GB et al. Opioid and opiate immunoregulatory process. *Crit Rev Immunol* 1996;16:109-44.
79. Wybran J, Govaerts A. Suggestive evidence for morphine and methionine-enkephalin receptors-like on normal blood lymphocytes. *Immunol* 1979;123:1068-70.
80. Provinciali M, Raffaelli W. Evaluation of NK and LAK cell activities in neoplastic patients during treatment with morphine. *Intern J Neuroscience* 1991;59:127-33.
81. Shavit Y, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate with suppressive effects of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984;223:188-92.
82. Raffaelli W. Abstracts 6th INS World Congress 2003;21-22 (N. 35).
83. Bruni JF. Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone and growth hormone. *Life Sci* 1977;21:461-72.
84. Raffaelli W. Gli oppiacei nel dolore cronico non da cancro. Ruolo di buprenorfina transdermica. *Minerva Med* 2004;95(Suppl. 1 al N. 3):9-20.
85. Ovadia H. Opiate binding has been observed on NK cells. *J Neuroimmunol* 1989.
86. Taub DD. Immunomodulatory activity of u and k-selective opioid agonist. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:360-364.
87. Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Pharmacol* 1991 ;14:465-488.
88. Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surveys* 1995;21:49- 65.
89. Stinus L. Dépendance et tolérance aux opiacés; approche neurobiologique. In: La douleur chez l'enfant: échelles d'évaluation, traitements médicamenteux. A Gauvain-Piquard, I Murat, G Pons (eds). Springer-Verlag, Paris 1993:53-69.
90. Trujillo KA, Akil H. Opiate tolerance and dependence: recent findings and synthesis. *New Biologist* 1991;3:915-923.
91. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:170-176.

92. Harris GC, Aston-Jones G. Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature* 1994;371:155-7.
93. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci* 1993;16:506-10.
94. Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:465-88.
95. Crain SM, Shen KF. Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects on sensory neurons. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:77-81.
96. Shen KF, Crain SM. Antagonists at excitatory opioid receptors in sensory neurons in culture increase potency and specificity of opiate analgesics and attenuate development of tolerance/dependence. *Brain Res* 1994; 636:286-97.
97. Cruciani RA, Dvorkin B, Morris SA, Crain SM, Makman MH. Direct coupling of opioid receptors to both Gs and Gi proteins in F-11 neuroblastoma X sensory neuron hybrid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3019-23.
98. Crain SM, Shen KF, Chalazonitis A. Opioids excite rather than inhibit sensory neurons after chronic exposure of spinal cord-ganglion cultures. *Brain Res* 1988;455:99-109.
99. Gintzler AR, Chan W, Glass J. Evoked release of methionine enkephalin from tolerant/dependent enteric ganglia: paradoxical dependence on morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:2537-39.
100. Redmond DE, Krystal JH. Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs. *Ann Rev Neurosci* 1984;7:443-78.
101. Cesselin F. Opioid and anti-opioid peptides. *Fund Clin Pharmacol* 1995.
102. Sabbe MB, Yaksh TL. Pharmacology of spinal opioids. *J Pain Sympt Manage* 1990;5:191-203.
103. World Health Organization Programme on Cancer Control. Developing a global strategy for cancer. Editor: Karol Sikora, March 1998.
104. World Health Organization. Achieving balance in national opioids control policy: guidelines for assessment. Geneva, Switzerland: WHO, 2000.
105. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO expert committee (Technical Report Series 804). Geneva, Switzerland: WHO, 1990.
106. Mercadante S et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002.
107. Gardner-Nix J. Oral transmucosal fentanyl and sufentanyl for incident pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:627.

108. Muller-Schwefe G. Criteria for measuring outcomes of intrathecal therapy. Presented at 4th International Congress of the International Neuromodulation Society; September 20 1998; Lucerne, Switzerland.

109. Naumann et al. Eventi avversi farmacologici e complicazioni del sistema associati alla somministrazione intratecale di oppiacei per il trattamento del dolore: origine, identificazione, manifestazioni e gestione. *Neuromodulation* 1999 (edizione speciale di aprile):43-59.

110. Mueller-Schwefe G et al. Costo-efficacia della terapia intratecale per il trattamento del dolore. *Neuromodulation* 1999 (edizione speciale di aprile):27-35.

111. Eisenach J et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-399.

112. Yaksh T. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22:845-858.

113. Levy R et al. Analgesic action of acute and chronic intraspinaly administered opiate and alpha2 agonists in chronic neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:279-289.