



Υπεύθυνος έκδοσης:

Α. Γεωργίου

Συντακτική Επιτροπή:

Ε. Αργύρα

Ε. Ευτυχίδου

Α. Καστροινάκη

Α. Μπαϊρακτάρη

Σ. Χονδρέλη

Κ. Βαγδατλή

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Μετάφραση - Επιμέλεια:

Παπαστάμον Μαρία Ανααισθησιολόγος
Δρ. Κουρούκλη Ειρήνη Ανααισθησιολόγος

«What causes Cancer Pain?»

Gudarz Davar, MD

PAIN-Clinical Updates. Vol. X, No 2, June 2002

Το πρόβλημα στην κλινική πράξη

Πάνω από 9 εκατομμύρια ασθενείς σε όλο τον κόσμο βιώνουν πόνο που οφείλεται στην παρουσία νεοπλασματος ή στη θεραπεία του. Η σχέση του πόνου του καρκινοπαθούς με τον όγκο μπορεί να είναι άμεση ή έμμεση. Σε παρουσία μεταστάσεων στα οστά^{1,2,3} ή προχωρημένης νόσου, η συχνότητα του πόνου μπορεί να ξεπεράσει το 75% των ασθενών.^{4,5}

Πρόσφατες μελέτες που αφορούσαν τη διερεύνηση των μηχανισμών του οστικού πόνου καταλήγουν ότι χημικά ή μηχανικά ερεθίσματα από τα κύτταρα του όγκου διεγείρουν τους αλγαισθητικούς υποδοχείς των οστών και του περιόστεου⁶⁻¹⁰. Εξίσου προβληματική είναι η παρουσία πόνου που οφείλεται σε επέκταση και διείσδυση του όγκου στις αισθητικές νευρικές ίνες¹¹. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελούν οι ασθενείς με μεταστάσεις στη σπονδυλική στήλη από πρωτοπαθή εστία στον προστάτη ή στο μαστό οι οποίοι συχνά βιώνουν οξύ πόνο με αντανάκλαση σε άλλο σημείο οφειλόμενο σε διέγερση των νωτιαίων νευρικών ριζών¹².

Οστικές καταστροφές με μικροκατάγματα και συμμετοχή του περιόστεου, διήθηση των νευρών και ενεργοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων από ουσίες προερχόμενες από τον όγκο αποτελούν τις πιθανές αιτίες του οξέος καρκινικού πόνου. Όσο η νόσος εξελίσσεται παρατηρείται επιπλέον ευαισθητοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων με αυξημένη ανταπόκριση τόσο στα βλαπτικά όσο και στα μη βλαπτικά ερεθίσματα. Έτσι δικαι-

ολογείται η παρουσία επίμονου πόνου. Η ευαισθητοποίηση αυτή μπορεί να προέρχεται είτε από την περιφέρεια είτε από κεντρικές δομές (β τάξης αισθητικός νευρώνας). Φυσιολογικά οι μη αλγαισθητικές αισθητικές ίνες ή άλλες ίνες που ενεργοποιούνται κάτω από παθολογικές συνθήκες (σιωπηλοί αλγαισθητικοί υποδοχείς) συμβάλλουν επίσης στη διατήρηση οξέος επίμονου καρκινικού πόνου^{13,14}.

Ο καρκινικός πόνος σε πειραματόζωα

Η κατανόηση του μηχανισμού πρόκλησης πόνου που οφείλεται σε οστικές μεταστάσεις είναι περιορισμένη εξαιτίας της έλλειψης γνώσης σχετικά με τη νευροβιολογία του⁶⁻¹⁰.

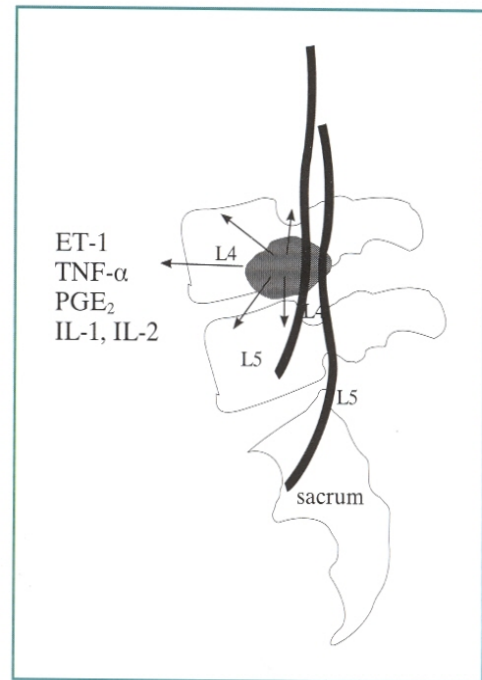
Οι Shuei και συνεργάτες⁶ απέδειξαν ότι η εμφύτευση κυττάρων σαρκώματος στο μηριαίο οστό ποντικών προκαλεί προοδευτική οστική καταστροφή κατά μήκος του οστού με αυτόματο πόνο που ανταποκρίνεται στις υψηλές δόσεις συστηματικής χορήγησης μορφίνης. Σ' αυτό το μοντέλο οι πρωτοπαθείς κεντρομόλες ίνες ευαισθητοποιούνται από την οστική καταστροφή που προκαλείται.¹⁵⁻¹⁹ Στα τμήματα του νωτιαίου μυελού που προσλαμβάνουν τα κεντρομόλα ερεθίσματα από τα διηθημένα οστά, και μόνο σε αυτά, διαπιστώνεται υπερτροφία αστροκυττάρων χωρίς απώλεια νευρώνων και αυξημένη έκφραση δυνορφίνης, ενός πεπτιδίου που συμβάλει στην εμφάνιση υπεραλγησίας.

Οι Honoge και συν.^{20,21} πρόσφατα υπέθεσαν ότι η σοβαρότητα της περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης που παρατηρείται στο μοντέλο αυτό συσχετίζεται με το βαθμό της οστικής καταστροφής. Αν είναι έτσι, τότε αναστολή της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες πιθανά θα αποτελούσε μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του πόνου των οστικών μεταστάσεων²⁰. Οι ερευνητές εστιάζουν στην οστεοπροτεγερίνη (OPG) η οποία αλληλεπιδρά με τους οστεοβλάστες που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση με τη διακοπή της ωρίμανσης και ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. Όταν χορηγείται 5 ημέρες μετά την εμφύτευση των καρκινικών κυττάρων, ακριβώς με την έναρξη της οστικής καταστροφής, μειώνεται ο αυτόματος και ο προκλητός πόνος και αποτρέπεται η αναδιοργάνωση του νωτιαίου μυελού. Η θεραπεία με οστεοπροτεγερίνη (OPG) μειώνει ακόμη και την προχωρημένη οστική καταστροφή.

Επειδή η θεραπεία με οστεοπροτεγερίνη (OPG) δεν εξαλείφει πλήρως τον πόνο στα πειραματόζωα, άλλοι παράγοντες, μη έχοντας σχέση με την οστική καταστροφή από τους οστεοκλάστες μπορούν να παίζουν κάποιο ρόλο. Τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν προσταγλανδίνες, κυτοκίνες, επιδερμικό αυξητικό παράγοντα, μεταρρεπτικό αυξητικό παράγοντα καθώς και αυξητικό παράγοντα προερχόμενο από τα αιμοπετάλια. Οι ουσίες αυτές μπορούν να διεγείρουν τους αλγαισθητικούς υποδοχείς των κεντρομόλων ινών²²⁻²⁹. Τα μακροφάγα που αποτελούν το 20-30% των κυττάρων του όγκου³⁰, παράγουν ουσίες που αναφέρεται ότι έχουν επίσης διεγερτική δράση στους ανωτέρω υποδοχείς, όπως ο παράγοντας TNF (tumor necrosis factor) και η ιντερλευκίνη -1.^{25,26,29, 31.}

στην εμφάνιση επίμονου πόνου στα πειραματόζωα ή στους ασθενείς με καρκίνο.^{10,36,37}

Πολλά είναι τα δεδομένα τα οποία συνηγορούν ότι η ET-1 παίζει ρόλο σε ποικίλες επώδυνες καρκινικές καταστάσεις στα πειραματόζωα και στους ανθρώπους.^{35,36,38-44} Η ET-1 βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις τόσο στους νευρώνες του γαγγλίου της οπίσθιας ρίζας (DRG) όσο και στα δορυφορικά κύτταρά του, τα οποία μπορεί να έχουν είτε εξωκρινείς είτε ενδοκρινείς λειτουργίες.⁴⁷



Εικόνα 1

Εκτεταμένος μεταστατικός όγκος των σπονδυλικών σωμάτων των O₄ και O₅ κατάλαμβάνει και πιθανά διηθεί την O₄ νευρική ρίζα. Πολλές ουσίες-μεσολαβητές, προϊόντα του όγκου, προκαλούν τοπικό πόνο στις νευρικές ρίζες και τις νευρικές ίνες ή ευαισθητοποιούν τις ίνες αυτές στα βλαπτικά και μη βλαπτικά ερεθίσματα.

Στα πειραματόζωα η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ET-1 με τη δράση του μεσολαβητή ενδοθηλίνη-A (ETA)-υποδοχέα προκαλεί εντονότατα κοιλιακά άλγη, ενώ η ενδαρθρική χορήγηση της ET-1 μέσω του ETA - υποδοχέα προκαλεί πόνο.

Η ET-1 ενισχύει την αλγαισθησία που προκαλείται σε διάφορα πειραματικά μοντέλα είτε χημικά είτε λόγω οξείας φλεγμονής.^{36,38,40,42} Στους ανθρώπους η ενδαρθρική χορήγηση της ET-1 προκαλεί σοβαρό πόνο και παρατεταμένη αλλοδυνία με την επαφή στο σύστημα μέλος.⁵⁰

Ο Carducci και συν.⁵¹ έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των ETA-υποδοχών μπορεί να μειώσουν τον πόνο σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.

Σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι η εφαρμογή της ET-1 στο ισχιακό νεύρο αρουραίου προκαλεί επαναλαμβανόμενες κινήσεις απόσυρσης του πέλματος οι οποίες αποκλείονται με τη συστηματική χορήγηση μορφίνης ή με την τοπική χορήγηση εκλεκτικού ανταγωνιστή της ETA.^{35,44} Παρ' ότι ο μηχανισμός δράσης της ET-1 στα πει-

Ενδοθηλίνη -1 και άλλα παράγωγα του όγκου ως μεσολαβητές του πόνου

Η έρευνα για τον καρκινικό πόνο έχει συμπεριλάβει στις στρατηγικές της τη μελέτη των ιδιοτήτων των αλγογόνων ουσιών που παράγονται από τον ίδιο τον όγκο.

Οι Wacnik, Eikmeier και συν.,¹⁰ μετά από εμφύτευση κυττάρων ινοσαρκώματος στην πτέρνα ποντικών, συγκέντρωσαν διηθητικά κύτταρα από τον όγκο, αρχικά 7 ημέρες μετά την εμφύτευση και ακολούθως για 5 ημέρες. Τα επίπεδα της ενδοθηλίνης - 1(ET-1), που ενοχοποιείται ότι εμπλέκεται στην αίσθηση του πόνου (βλ. παρακάτω), ήταν αυξημένα σε ποντικούς των οποίων η συμπεριφορά έδειχνε ότι πονούσαν, ενώ δεν ήταν αυξημένα σε ποντικούς στους οποίους είχαν εμφυτευτεί άλλοι τύποι κυττάρων (προϊόντα όγκου) και τα οποία δεν προκαλούσαν πόνο.

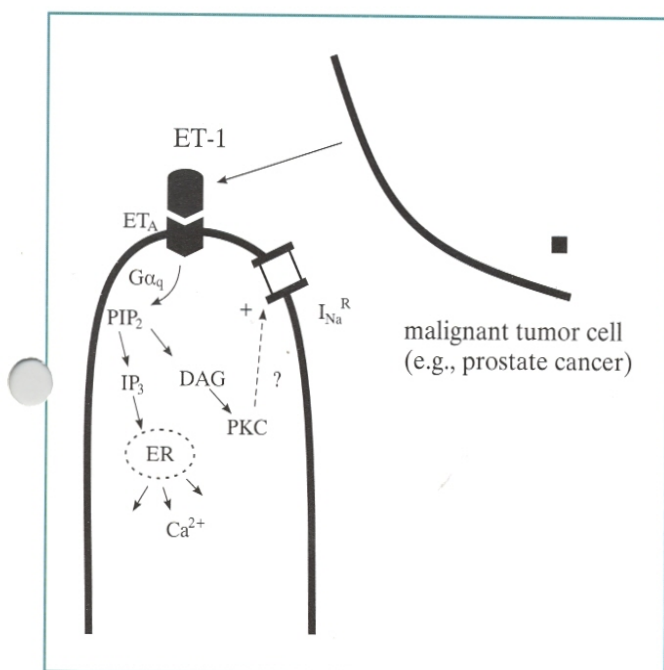
Ο παράγοντας TNFα ο οποίος προκαλεί νέκρωση του όγκου και είναι ένας χημικός μεσολαβητής που εκκρίνεται από ποικίλους τύπους όγκων, όταν ενίεται εντός ή επί του ισχιακού νεύρου προκαλεί τόσο αλλοδυνία όσο και έκτοπες «πυροδοτήσεις» στις αισθητικές κεντρομόλες ίνες³¹. Η ET-1, εκκρίνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις από μεταστατικά κύτταρα προστατικού καρκίνου ή καρκίνου του μαστού και μπορεί να μεσολαβεί στην αύξηση του όγκου και των μεταστάσεων.³²⁻³⁵ Έχει άμεσο διεγερτικό αποτέλεσμα στις κεντρομόλες αλγαισθητικές ίνες (Εικ. 1), ενισχύει τις απαντήσεις στο βλαπτικό ερέθισμα και έτσι μπορεί να συμβάλλει

ραματόζωα ή στους ανθρώπους δεν έχει εδραιωθεί, οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο πόνος ο οποίος προκαλείται από την ET-1 μπορεί να οφείλεται στην άμεση διέγερση των αισθητικών ινών.^{35,52} Η εφαρμογή της ET-1 στο ισχιακό νεύρο αρουραίου προκαλεί πόνο, ενώ η ακριβώς ίδια εφαρμογή ισοδύναμου αγγειοσυσπαστικού⁵³ όπως η επινεφρίνη δεν προκαλεί πόνο.³⁵ Η υποδοχέας έγχυση της ET-1 στο πέλμα αρουραίου προκαλεί πόνο και διεγείρει άμεσα και εκλεκτικά τις C και Ad ίνες (πόνος) αλλά όχι τις Αβ.⁵²

Η διέγερση των αισθητικών νευρώνων⁵⁴ μέσω του ETA – υποδοχέα καθώς και η ταυτοποίηση των ETA – υποδοχέων (αλλά όχι των ETB) στους μικρού διαμέτρου DRG νευρώνες και τους νευράξονές τους,⁵⁵ ενισχύει τη σπουδαιότητα των ET-1 και ETA υποδοχέων στην παθογένεια του πόνου.

Πράγματι, οι Wasnik και συν.¹⁰ βρήκαν ότι σε μοντέλο υπεραλγησίας με όγκο, η ενδοπελματιαία έγχυση ενός ανταγωνιστή του ETA υποδοχέα, ο οποίος φαίνεται να μεσολαβεί στην πρόκληση πόνου από τη δράση της ET-1,³⁵ περιορίζει μερικώς την υπεραλγησία που συνοδεύει τον όγκο.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η διέγερση των αισθητικών ινών από την ET-1 φαίνεται ότι διευκολύνεται από τους ETA-υποδοχείς τους συνδεδεμένους με την G-πρωτεΐνη, συνδέεται με τις κατιούσες οδούς μετάδοσης του ερεθίσματος, την αποπόλωση των αισθητικών νευρώνων, ίσως μέσω της δράσης των ανθεκτικών στην τετροδοξίνη διαύλων του Na⁺. (Εικ. 2)



Εικόνα 2

Απελευθέρωση της ET-1 από μεταστατικά καρκινικά κύτταρα και ταυτόχρονη δράση των ETA-υποδοχέων μεσο-πλαβητών στους υποδοχείς των βλαπτικών ερεθισμάτων με απελευθέρωση του ενδοκυτταρικού K⁺ και αύξηση των ανθεκτικών στην τετροδοξίνη διαύλων του Na⁺ (INaR).⁷¹

Οι από την G-πρωτεΐνη δεσμευόμενοι δύο ET υποδοχείς (ETA και ETB) οι οποίοι διευκολύνουν τη δράση της ET-1 έχουν κλωνοποι-

ηθεί και έχει μελετηθεί εκτενώς η φαρμακολογική τους δράση στον αγγειακό ιστό,^{56,57} στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Στο εγκεφαλικό αγγειακό ενδοθήλιο, η ET-1 δραστηριοποιεί τους ETA υποδοχείς, οδηγεί έτσι σε καταστολή της σύνθεσης της αδενύκλυσης.⁶¹ Στα τριχοειδή αγγεία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, τοπική εφαρμογή της ET-1 προκαλεί αγγειόσπασμο και μειώνει την αιματική ροή^{60,62,63} που διευκολύνεται από τους ETA υποδοχείς.⁵⁷

■ Σχέση αντινεοπλασματικής θεραπείας και πόνου

Στους ανθρώπους τα αλκαλοειδή είναι ικανά να προκαλέσουν παραισθησία, δυσαισθησία και αλλοδυνία.⁶⁴ Ενώ ο μηχανισμός της δράσης για αυτό το αποτέλεσμα δεν έχει προσδιοριστεί, αξίζει να σημειωθεί ότι η δοσοεξαρτώμενη απτική αλλοδυνία που παρατηρείται στα πειραματόζωα μπορεί να είναι σχετική με τη χορήγηση αλκαλοειδών.

Στα παιδιά, πειραματική χημειοθεραπεία για νευροβλάστωμα με αντισώματα κατευθυνόμενα κατά της γαγγλιόσίδης GD2 προκαλεί αυτόματο πόνο και αλλοδυνία σε όλο το σώμα η οποία αρχίζει μέσα σε 1 ώρα από τη χορήγηση.⁶⁸ Η συστηματική χορήγηση GD2 αντισωμάτων σε ποντικούς προκαλεί επίσης μηχανική αλλοδυνία σε ολόκληρο το σώμα καθώς και αύξηση της αυτόματης πυροδότησης των C ινών.⁶⁹

■ Βήματα προς την εξέλιξη της αναλγησίας

Οι ακριβείς μηχανισμοί του καρκινικού πόνου παραμένουν άγνωστοι και για πολλούς λόγους στερούμαστε μιας ολοκληρωμένης και αποτελεσματικής θεραπείας. Πρώτον η παραδοσιακή ομαδοποίηση η οποία στηρίζεται στα συμπτώματα, δεν στηρίζεται στους ακριβείς μηχανισμούς. Δεύτερον οι υπάρχουσες θεραπείες όπως τα οπιοειδή και οι νεώτερες όπως τα διφωσφονικά και η θεραπεία με ραδιενεργά νουκλεοτίδια είναι μερικώς αποτελεσματικές προφανώς εξαιτίας του ότι δεν γνωρίζουμε «γιατί» μεταξύ των ασθενών με τον ίδιο τύπο καρκίνου μερικοί πονούν και μερικοί όχι. Εάν δεν γνωρίζουμε τι προκαλεί τον πόνο είναι δύσκολο να τον θεραπεύσουμε. Αυτή η ελλιπής γνώση ευθύνεται επίσης για την αλληλοεπικάλυψη μεταξύ παραγόντων που εφαρμόζονται κυρίως για τον έλεγχο του καρκινικού πόνου (NSAIDs και οπιοειδή) και που χρησιμοποιούνται «γενικώς» για την αντιμετώπιση του πόνου οποιασδήποτε προέλευσης και σε οποιαδήποτε θέση.⁷⁰

Η κατανόηση του ρόλου των παραγόμενων από τον όγκο ουσιών-μεσολαβητών όπως η ET-1 στον κλινικό μεταστατικό καρκινικό πόνο, μπορεί να μας επιτρέψει να παρέμβουμε στο μηχανισμό που προκαλεί τον πόνο αποφεύγοντας τη χορήγηση αναλγητικών (οπιοειδή, ΜΣΑΦ κ.λπ.) καθώς και τις παρενέργειες που τα συνοδεύουν. Οι νεώτερες έρευνες εστιάζονται στη μελέτη της ετερογένειας τόσο των χαρακτηριστικών του πόνου όσο και της ανταπόκρισης στα αναλγητικά, μεταξύ των ασθενών με καρκινικό πόνο. Έτσι αναμένεται να πετύχουμε πολύ καλύτερα αποτελέσματα όχι μόνο σε ότι αφορά τη θεραπεία του καρκινικού πόνου αλλά και στη θεραπεία του πόνου γενικότερα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Banning A, et al *Pain* 1991;47: 129-34.
2. Mercadante s. *Pain* 1997;69:1-18.
3. Reale C et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:1-11.
4. Bonica JJ. In Bonica JJ (Ed). *The management of Pain*, 2nd ed 1990. pp 400-460.
5. Foley KM. *Hosp Pract* 2000;35(4):101-108,111-112.
6. Schwel MJ, et al. *J Neurosci* 1999;19(24):10886-10897.
7. Honore P, et al *Nature Med* 2000a ;6(5) :521-528.
8. Honore P, et al *Neuroscience* 2000b ;98(3) :585-598.
9. Luger NM, et al *Cancer Res* 2001 ;61 :4038-4047.
10. Wacnik PW, et al *J Neurosci* 2001 ;21 :9355-9366.
11. Twycross RG, Fairfield S *Pain* 1982 ;14: 303-310.
12. Cherny N, Portneoy R. In Wall PD, Melzack R(Eds). *Textbook of Pain*, 3rd ed London:Churchill Livingstone, 1994, pp 787-823.
13. Neuman S, et al. *Nature* 1996;384:360-364.
14. Riviera L, et al *J Physiol* 2000;527 Pt 2:305-313.
15. Mantyh PW et al. *Science* 1995 ;268 :1629-1632.
16. Honore P, et al *Eur J Pharmacol* 1995 ;272 :249-259.
17. Abbadie C, et al *J Neurosci* 1997 ;17 :8049-60.
18. Honore P, et al *J Neurosci* 1999 ;19 :7670-7678.
19. Doyle CA, Hunt SP. *Neuroscience* 1999 ;89 :17-28.
20. Honore P, et al *Neuroscience* 2000a ;98(3) :585-598.
21. Honore P, et al *Nature Med.* 2000b ;6(5) :521-528.
22. Hingtgen CM, Vasko MR. *Br Res* 1994;655:51-60.
23. Suzuki K, Yamada S. *Bone Mineral* 1994 ;27 :219-233.
24. Vasko MR. Et al *J Neurosci* 1994 ;14 :4987-4997.
25. Watkins LR et al. *Br Res* 1994 ;654 :15-26.
26. Safieh-Garabedian B. et al *Br J Pharmacol* 1995 ;115 :1265-75.
27. Hingtgen CM, et al *J Neurosci* 1995 ;15 :5411-5419.
28. Vasko MR. *Prog Br Res* 1995;104:367-380.
29. Woolf CJ, et al *Br. J Pharmacol.* 1997 ;121 :417-424.
30. McBride WH. *Biochim Biophys Acta* 1986 ;865 :27-41.
31. Sorkin LS et al. *Neuroscience* 1997 ;81 :255-262.
32. Hickey KA, et al. *Am J Physiol* 1985; 248:C550-C556.
33. Yanagisawa M, et al. *Nature* 1988; 332:411-415. Prisca Honore, PhD.
34. Nelson J, et al. *Nature Med* 1995; 1(9):944-949. Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road.
35. Davar G, et al. *NeuroReport* 1998; 9:2279-2283. Abbott Park, IL 60064-6115, USA.
36. Piovezan AP, et al. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75(6):596-600. Email:marie.honore@ln.sswabbott.com.
37. Piovezan AP, et al. *Eur J Pharmacol* 1998; 351:15-22.
38. Ferreira SH, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 5): S220-S222.
39. Hammerman SI, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:280-285.
40. De-Melo JD, et al. *Pain* 1998; 77(3):261-269.
41. Graido-Gonzalez E, et al. *Blood* 1998; 92(7):2551-2555. International Association for the Study of Pain (IASP).
42. Piovezan AP, et al. *Br J Pharmacol* 2000; 129:961-968. 10th World Congress on Pain.
43. Jarvis MF, et al. *J Pharmacol* 2000; 388:29-35.
44. Fareed MU, et al. *J Pain* 1999; 1: 46-53. August 17-22, 2002.
45. Giaid A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(19):7634-7638. Raffa R, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1996a; 276:647-651.
50. Dahlof B, et al. *J Hypertension* 1990; 8:811-818. 9. Raffa R, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1996b; 278: 1-7.
51. Carducci MA, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2171-2180.
53. Zochodne DW, et al. *Diabetes* 1996; 45(5):627-632.
55. Pomonis JD, et al. *J Neurosci* 2001; 21:999-1006.
56. Randall MD. *Pharmacol Ther* 1991; 50:73-9357.
57. Rubanyi GM, Polokoff A. *Pharmacol Rev* 1994; 48(3):325-415.
59. Shigeno T, Mima T. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2:227-236.
60. Zochodne D, et al. *Am J Physiol* 1992; 263 (Heart Circ Physiol 32):H1806-H1810.
61. Ladoux A, Frelin C. *Res Commun* 1991; 180:169-173. London: Churchill Livingstone, 1994, pp 787-823.
62. Willette RN, et al. *Stroke* 1990; 21(3):451-458.
63. Willette RN, Sauermech CF. *Am J Physiol* 1990; 259(6 Pt 2): H1688-H1693.
64. Forman A. *Oncology (Huntingt)* 1990; 4:85-89.
65. Nozaki-Taguchi N, et al. *Pain* 2001; 93:69-76.
66. Authier N, et al. *Neuroreport* 1999; 10:965-968.
67. Aley KO, et al. *Neuroscience* 1996; 73:259-265.
68. Handgretinger R, et al. *Cancer Immunol Immunother* 1992; 39: 199-204.
69. Start R, et al. *Pain* 1997; 69:119-125.
70. Goudas L, et al. *AHRQ Evidence ReporUTechnology Assessment No. 35.*
71. Zhou Z, et al. *J Neurosci* 2002; in press.

Το ενημερωτικό δελτίο της ΕΕΠ εκδίδεται με την ευγενική χορηγία της



JANSSEN-CILAG