

## 통증의 기억과 선행진통

영남대학교 의과대학 마취과학교실

송 선 옥

### Memory of Pain and Preemptive Analgesia

Sun Ok Song

*Department of Anesthesiology  
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

#### - Abstract -

The memory of pain can be more damaging than its initial experience. Several factors are related the directions of pain memory: current pain intensity, emotion, expectation of pain, and peak intensity of previous pain. The possible mechanisms behind the memory of pain are neuroplastic changes of nervous system via peripheral and central sensitization. Peripheral sensitization is induced by neurohumoral alterations at the site of injury and nearby. Biochemicals such as K<sup>+</sup>, prostaglandins, bradykinin, substance P, histamine and serotonin, increase transduction and produce continuous nociceptive input. Central sensitization takes place within the dorsal horn of spinal cord and amplifies the nociceptive input from the periphery. The mechanisms of central sensitization involve a variety of transmitters and postsynaptic mechanisms resulting from the activations of NMDA receptors by glutamate, and activation of NK-1 tachykinin receptors by substance-P and neurokinnin. The clinical result of peripheral and central sensitization is hyperalgesia, allodynia, spontaneous pain, referred pain, or sympathetically maintained pain. These persistent sensory responses to noxious stimuli are a form of memory.

The hypothesis of preemptive analgesia is that analgesia administered before the painful stimulus will prevent or reduce subsequent pain and analgesic requirements in comparison to the identical analgesic intervention administered after the painful stimulus, by preventing or reducing the memory of pain in the nervous system.

Conventionally, pain management was initiated following noxious stimuli such as surgery. More recently, however many have endorsed preemptive analgesia initiated before surgery. Treatments to control postsurgical pain are often best started before injury activates peripheral nociceptors and triggers central sensitization. Such preemption is not achieved solely by regional anesthesia and drug therapy but also requires behavioral interventions to

decrease anxiety or stress. Although the benefit of preemptive analgesia may not be obvious in every circumstance, and in many cases may not sufficient to abolish central sensitization, it is an appropriate and human goal of clinical practice.

**Key Words:** Central sensitization, Memory of pain, Preemptive analgesia

## 서 론

통증에 대한 연구와 이해가 증진되면서 통증 경험의 기억이 초기 손상보다 때로는 우리에게 더욱 손상을 줄 수 있다는 생각을 갖게 된다. 통증을 진료하는 의료인들이 아주 사소한 외상을 입은 후 대수롭지 않게 생각했던 상처로 인하여 만성적으로 격심한 통증을 경험하는 환자들을 진료하게 된다. 본 지면에서는 통증과 기억에 관한 임상적 연관성과 통증이 말초조직과 중추신경에서 증폭되는 과정, 즉 통증의 기억 과정을 요약하고 통증의 기억을 줄일 수 있는지에 대한 논란이 되고 있는 선행진통(preemptive analgesia)에 대해 간략히 정리하고자 한다.

### 통증의 기억: 임상적 연관성과 기전

국제통증연구학회(International Association for the Study of Pain: IASP)에서는 통증을 실제적 혹은 잠재된 조직손상이나 이와 관련된 손상으로 동반되는 불유쾌한 감각적 또는 정서적 체험으로 정의하고 있다(Merskey와 Bogduk, 1994). 이 정의에서는 통증의 기억에 대해서는 언급하고 있지 않지만 때로는 통증의 기억이 통증의 병태생리나 인간의 고통에 많은 영향을 주어 초기 손상의 정도를 변화시킬 수 있다. 이러한 관점으로 임상에서는 통증의 경험과 지속되는 통증을 둔화시키거나 통증에 대한 기억을 감소시키기 위한 접근이 세계적으로 시도되고 있다(Carr, 1998).

90년 전 Crile(1910)은 어떤 사람이 발가락을 뺏을 때 나타내는 반응이 개인적인 경험이나 종족에 따라 다르다고 하였다. 종족에 따른 차이는 개인의 과거 경험과 관계없이 급성 통증이 유발될 때 나타내는 정상적인 반사와 감정이다. Walters(1992)는 신경계의 손상후감작(postinjury sensitization)

이 척추동물 이하의 하등동물에서부터 오랫동안 진화해 왔을 것이라는 증거를 제시하였다. 그는 척추동물의 신경계에서 침해성(nociceptive) 자극에 의해 가동되는 많은 신경기전들(neural mechanisms)이 연체동물의 신경에서도 발견되었다고 하였다. 연체동물에서 하루 전날 충격을 가한 장소에 전기충격을 반복하는 경우 과민반응을 나타내는데 여기에는 이들의 신경기전들(이온 통로, 이차신경전달물질, 유전자 표현 등)이 관여한다고 하였다. 연체동물과 척추동물은 6억 년 전 같은 조상에서 진화했다. 그래서 지속적인 침해자극에 대한 과민반응은 적어도 같은 시대의 생물학적 진실을 반영하는 듯하다. 미미한 유해자극에 대해 신경계가 적은 자극을 크게 감각(sensitization)된 것으로 증폭시키는 경향은 오랫동안 보존되어 온 신경계의 타고난 불안정성의 한 형태로 볼 수 있다(Carr와 Cousins, 1998). 그러므로 임상에서는 신경계의 감각으로 증폭이 발생되면 돌이키는 것이 얼마나 어려운 것인가를 짐작할 수 있어야 하고 증폭되는 기전을 예방하는 데 관심을 가져야 한다.

#### 1. 통증 기억의 임상적 연관성

통증을 동반하는 시술에 대한 환자의 기억 정도는 통증을 포함한 시술의 여러 요소에 의해 영향을 받는다. Redelmeier와 Kahneman(1996)은 통증을 동반한 시술에 대한 환자의 회상이 종종 정확하지 않다는 것을 보고하면서 통증에 대한 환자의 판단은 통증의 최고 강도(intensity)와 밀접한 관계가 있고 통증 기간과는 관련이 적다고 하였다. Tasmuth 등(1995)은 유방암을 위한 유방절제술 환자에서 만성 통증 발생에 대한 위험인자를 조사했다. 가장 유력한 위험인자는 급성 술후 통증의 강도였다. 전향적 연구에서도 Tasmuth 등(1996)은 급성통증과 만성 통증 사이의 관계를 관찰하여 통증 강도에 대한 기억은 증가되거나 감소될 수 있다는 것을 보고했다.

Kalso(1997)는 통증을 기억하게 되는 몇 가지 요소들로 현재의 통증 강도와 감정, 통증에 대한 예측 및 과거 통증의 최고 강도 등이 관여한다고 하였다. 이러한 보고들은 통증의 기억이 통증이 일어난 시기에 느꼈던 통증 강도와 밀접한 관련이 있음을 말해준다.

급성 통증의 경험이 만성통증 발생에 중요함을 시사하는 또 다른 보고들은 급성통증의 정도가 만성통증의 발생에 영향을 미친다고 한다(Arnstein, 1997; Sherman, 1997; Wilkins 등, 1998). Wilkins 등(1998)은 선천적 사지결핍증(congenital limb deficiency)과 수술이나 손상으로 인해 절단한 60명의 소아와 청소년에서 환상현상과 환지통(phantom pain)을 비교하였다. 선천적인 경우 7.4%에서, 수술의 경우 69.7%에서 환상현상이 나타나 통증 경험이 만성통증 발생에 중요한 요인임을 강조하였다. Sherman(1997)은 수 차례의 연구로 얻은 자료에서,

존재하던 사지의 절단은 사지가 선천적으로 없는 경우보다 환상현상이 10배나 많다는 것을 보고했다. Arnstein(1997)은 만약 심한 통증이 24시간 이상 지속되면 난치성 만성통증증후군의 발생과 관련이 있는 뚜렷한 신경성형변화(neuroplastic change)가 발생된다고 보고했다. 신경성형(neuroplasticity)은 신경이 내부 또는 외부 자극에 대해 구조와 기능 면에서 변할 수 있는 능력으로, 어떤 자극에 대한 반응 관계를 새롭게 형성한다. 급성 손상 후 만성통증의 발생에 관여하는 신경성형변화는 급성통증 뿐만 아니라 정신적 손상 후에도 발생한다. 많은 문헌들이 정상적이고 일상적인 수술도 외상 후 스트레스장애를 유발하고 있으며 또한 정신적 치료들이 수술 후 회복을 촉진한다는 것을 보고하고 있다(Kiccolt-Glaser 등, 1998). Crile(1910)도 그가 전쟁 중 접전하는 분대에서 수술환자들 중 살아남는 환자들을 보면서 정신적 치료의 중요함을 체험하였다고 하였다.

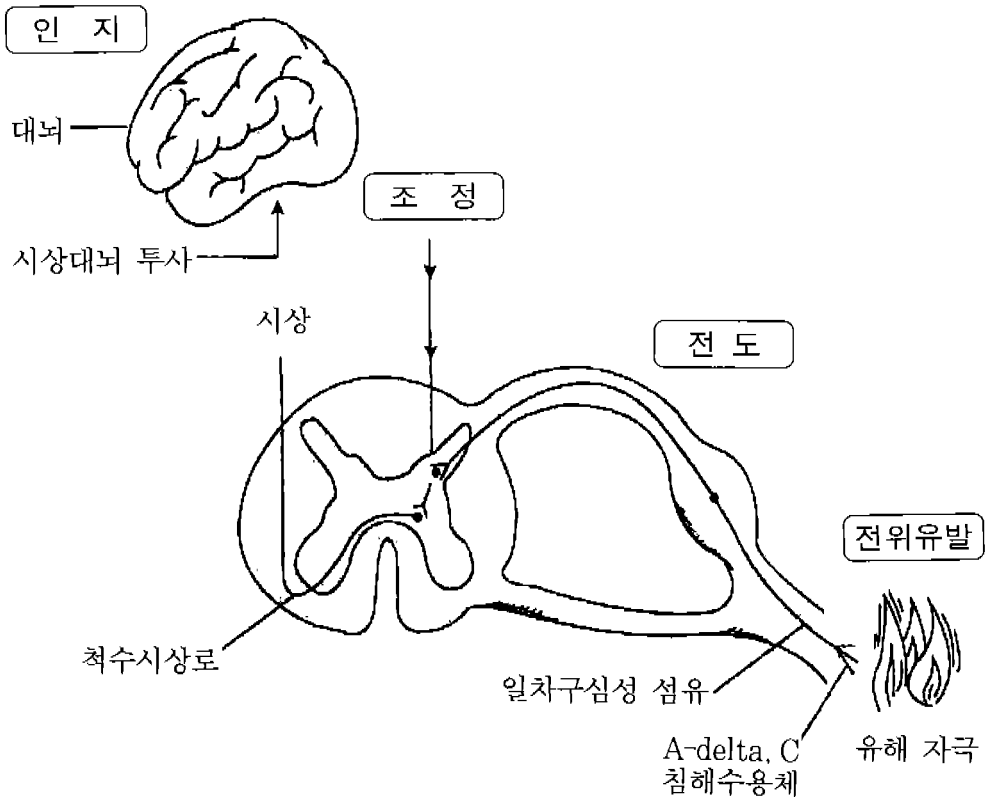


그림 1. 통증전달 경로

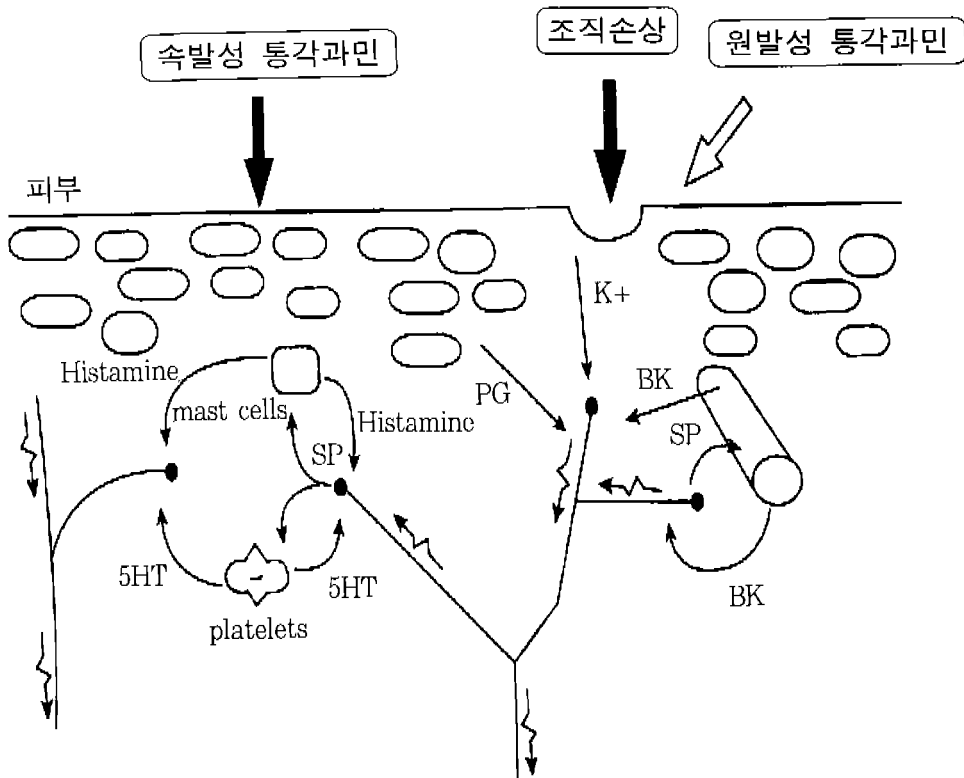


그림 2. 말초감작과 통각과민

## 2. 통증 기억의 기전: 말초감작과 중추감작

말초에서 가해진 유해한 자극이 뇌에서 통증으로 받아들여지는 데는 전위유발(transduction), 전도(transmission), 조정(modulation), 인지(perception) 등의 단계를 거치게 되는데(그림 1, Ferrante와 VandeBoucour, 1993; 송선옥, 2000), 본 지면에서는 기본적인 통증전달 경로에 대한 언급은 생략한다.

십년 전 연체동물 *Aplysia*의 기억에 대한 연구 중 자극된 신경 내에 oncogenes(암을 유발할 수 있는 바이러스 연구 중에 처음으로 확인된 물질)을 확인했다(Goolet 등, 1986). 이 유전자는 정상적으로 존재하는 본질적인 것이므로 *c-fos*라고 부른다. 예를 들면 *v-fos*(virus-induced feline osteosarcoma)와 같은 유전자는 일시적 자극 후 영구적 신경변화를 유발하는데 기여한다. Hunt 등(1987)은 유해자극이 척수후각(dorsal horn)에서 *c-fos*를 유도한다

는 것을 발견하여 기초 통증연구에서 놀랄만한 새로운 장을 열었다. *c-fos*와 *c-jun* 같은 기타 조기발현 유전자들(immediate-early genes: IEG)은 다양한 활동세포들의 핵에 있는 조절장소(regulatory site)에 결합한다. Curran과 Franza(1988)는 Fos와 Jun(*c-fos*와 *c-jun*의 단백 생성물)이 원초적 신호체계 혹은 삼차신경전달물질로서, 이온들이나 cyclic AMP와 같은 세포 내 다양한 이차신경전달물질에 의해 활성화되어 핵의 조절장소인 AP-1에 결합하는 것을 설명하였다. Draisci와 Iadarola(1989)는 말초 염증 시작 후 수분 내에 쥐의 척수후각에서 *c-fos*의 mRNA 유전자 발현이 증가되는 것을 보고하였다. 유해자극에 의한 *c-fos*와 *c-jun* 및 다른 유전자들의 발현은 척수후각에서 신경세포의 장기적인 구조 변화의 첫 단계이다.

이러한 척수후각에서의 신경세포의 구조 변화는 말초자극에 의한 말초조직 손상부위에서 일어나는

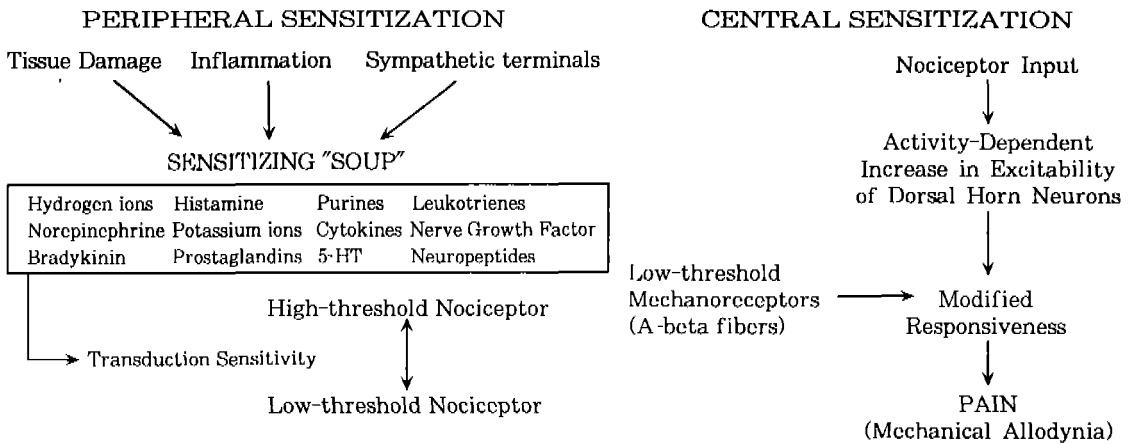


그림 3. 말초감작(peripheral sensitization)과 중추감작(central sensitization)

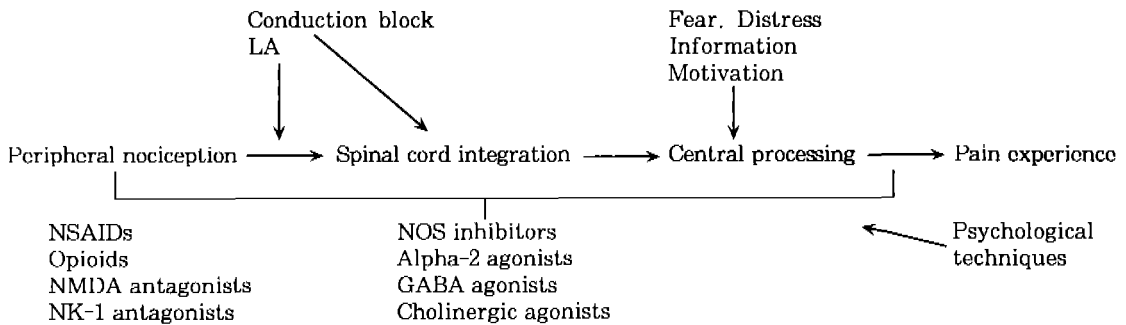


그림 4. 통증을 관리하는 방법들

말초감작(peripheral sensitization)과 말초 자극에 의해 척수후각에서 통증 정보를 증폭시키는 중추감작(central sensitization)에 의해 발생된다.

(1) 말초감작(peripheral sensitization): 말초감작은 조직이 손상되면 손상부위와 그 주변에서 신경계의 변화에 의해 유발된다(그림 2, 송선옥, 2000) (그림 3, Woolf와 Chong, 1993; Song과 Carr, 1999). 조직 손상에 의해 분비되는 생화학물질들( $K^+$ , prostaglandins, bradykinin 등)은 침해수용체를 자극하거나 손상부위를 민감하게 한다(원발성 통각과민: primary hyperalgesia). 신경축삭(axon) 반사에 의해 분비되는 substance P는 혈관확장과 비만세포(mast cell) 탈과립을 야기하

여 결과적으로 히스타민과 세로토닌을 분비한다. 이러한 염증전구물질들은 주위조직의 A- $\delta$ 와 C 침해수용체를 자극한다(속발성 통각과민). 침해수용체의 지속적 자극으로 발생하는 증가된 전위유발은 이질통과 원발성 통각과민 및 속발성 통각과민을 유발할 수 있는 지속적인 침해수용체 유입을 유발한다.

(2) 중추감작(central sensitization): 중추감작은 척수후각에 나타나는 신경원(neuron)의 과민반응으로, 조직 손상시 척수후각이 A-delta와 C 신경섬유에 의해 전달된(input) 통증정보보다 통증의 강도나 기간 면에서 훨씬 증폭된 정보를 투사하여(output) 가해진 자극에 비해 훨씬 심한 통증을 인지하게 된다. 즉, 침해성 전도가 척수후각을 지속적

으로 자극하여 척수의 감수야(receptive field)가 확장되며 통증의 역치(threshold)가 감소되고 반응기간이 연장되게 된다. 이러한 반응은 척수후각뿐만 아니라 뇌간과 뇌에서도 일어난다. 척수에서 침해 자극 정보의 증폭은 손상된 상처 주위에 속발성 통각과민(secondary hyperalgesia)을 야기한다. 중추감각 후에 나타나는 기계적 과민반응과 이질통(allodynia)은 병적이다. 왜냐하면 가벼운 접촉과 같은 자극은 A- $\beta$ 와 같이 역치가 낮은 기계수용체에서 전달되어 정상적으로는 통증을 유발하지 않으나 중추감각 후에는 통증으로 나타난다(Draisci와 Iadarola, 1989). 말초감각은 낮은 강도의 자극도 A- $\delta$ 와 C 침해수용체(nociceptor)를 활성화함으로써 통증을 유발하도록 한다. 중추감각은 척수에서 나타나는 신경전달과정의 변화로, 정상적으로는 통증을 초래하지 않는 낮은 역치의 A- $\beta$  기계적 수용체에도 통증을 유발하게 한다(그림 3).

중추감각의 기전은 여러 신경전달물질(neurotransmitter)과 시냅스후기전(postsynaptic mechanism)에 의해 유발된다(Basbaum, 1999). 중추감각은 A- $\delta$ 와 C 섬유가 척수후각에서 유발하는 느린 시냅스전위(slow synaptic potential)에 의해서 시작된다. 이것은 약 20초 정도 지속되는데 이는 A- $\beta$  섬유에 의해 발생하는 빠른 시냅스전위(fast synaptic potential)의 약 2000배이다. 이 느린 전위(slow potential)가 오래 유지되면 반복적인 침해수용체 유입으로 전위는 더해지고(summation) 따라서 척수후각에서 더 강하고 오래 지속되는 탈분극을 초래하게 된다. 수초 동안의 C 섬유 자극이 수분의 시냅스 후 탈분극을 야기한다. 이와 같은 축적된 탈분극은 glutamate에 의한 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 수용체의 활성화와 substance P와 neurokinin A에 의한 NK-1 tachykinin 수용체의 활성화에 의해 야기된다(Basbaum, 1999). 이들 수용체의 활성화는 ligand와 voltage-gated ion channel을 통한 칼슘 유입과 GTP 결합단백의 활성화를 야기한다. 이 이차신경전달물질은 protein kinase C를 활성화하고 이것은 이온통로의 기능과 phosphorylating protein에 의한 세포내 효소기능을 향상시킨다. 이차신경전달물질은 조기발현유전자(IEG) 생성물의 활성화를 조절함으로써 간접적으로

단백질을 변형시킨다(Draisci와 Iadarola, 1989). Substance P와 neurokinin A는 척수후각의 표재층에서 분비되어 잘 확산된다(Duggan 등, 1990).

중추감각에 대한 glutamate, substance P 그리고 neurokinin A의 중요성은 NMDA와 tachykinin 수용체 길항제들(antagonists)이 중추감각을 예방하는 능력으로 입증되었다(Duggan 등, 1990; Niv와 Devor, 1998). Protein kinase C의 동형체에 대한 유전자가 없는 쥐는 좌골신경 손상 후 정상적인 급성통증은 나타내지만 이질통은 적게 나타난다(Malmberg 등, 1997). 중추감각의 또 다른 기전은 세포 내 산화질소(nitric oxide: NO)의 생성과 관련이 있다. NMDA 수용체의 활성화가 칼슘이온 유입을 일으키고 이것이 산화질소 합성효소를 자극한다고 추측된다. 세포 내 산화질소의 유출은 protein kinase C의 전위유발(transduction)을 자극하고 glutamate의 효과를 증강시키고 억제신경원으로부터 억제성 신경전달물질의 분비를 방해한다(Abram, 1996; Carr와 Cousins, 1998; Basbaum, 1999). 그러므로 산화질소의 길항제는 중추감각을 방해하는 또 다른 전략이다.

말초감각과 중추감각 동안에 척수후각의 수용영역은 손상부위뿐만 아니라 주위의 손상되지 않은 조직까지 확대된다(그림 2). 상기의 기술된 말초감각과 중추감각으로 인한 신경계 변화의 임상적 결과로는 통각과민, 이질통, 자발통, 연관통 또는 교감신경의존성 통증 등이 나타난다. 유해한 자극에 대한 이러한 지속적인 감각반응들은 기억의 한 형태로 나타나는 것이며, 실제로 인간이 진화되어온 원시동물에서는 침해자극에 대한 기억이 환경의 위협으로부터 도피하는데 도움이 되고 있다.

### 선행진통(Preemptive analgesia)

전통적으로, 통증관리는 수술 같은 유해한 자극이 끝난 후에 시작되었다. 최근에는 많은 통증관련 의료인들이 통증관리(제통) 방법을 수술 시작 전에 시행하여 수술 후 통증을 조절하는 선행진통(preemptive analgesia)에 찬성한다. 동물연구에서는 유해한 자극이나 손상을 가하기 전에 제통방법

을 시작하는 것이 자극 후에 시작하는 것보다 중추 감각을 피하는데 더 효과적이라는 것이 밝혀져 있다. 선행진통의 핵심 개념은 통증성 자극이 통증을 기억하게 한다는 것이다.

선행진통에 대한 임상적 관심은 Wall(1988)의 논설에 의해 가속화되었는데 여기서 그는 동물실험 연구들과 슬후 통증관리에 대한 임상 가능성을 연관 지었다. 선행진통의 가설은 통증성 자극 이전에 시행된 제통이 신경계에서 통증의 기억을 예방하거나 감소시킴으로써, 같은 제통이 자극 후에 시행되는 것보다 통증이 적고 진통제 요구량도 감소될 것이라는 것이다. 한번 과도한 흥분이 생기면 그것을 억제 하는데 많은 양의 진통제가 필요하다(Wall, 1988). 예를 들면 Dickenson과 Sullivan(1987)은 조직에 주사되면 염증반응을 일으키는 formalin을 흰쥐 피부 내에 주사하기 전에 지주막하 아편양제제를 투여 하면 formalin주사 후 투여한 경우보다 효과적으로 중추감각을 막을 수 있다는 것을 보고하였다. 또 다른 전기생리학적 연구에서, Woolf(1983)는 흰쥐에서 비복근-가자미근(gastrocnemius-soleus) 신경에 짧고 유효한 자극을 가하기 전에 투여하여 중추감각을 예방할 수 있는 전신적 몰핀의 농도가 중추성 과 흥분이 발생된 후 증가된 활성도를 없애는데 요구되는 몰핀 용량의 십분의 일이라는 것을 증명했다. 저자도 흰쥐 발바닥에 염증성 통증을 유발하는 formalin을 주사하기 전과 후에 국소마취제 lidocaine을 formalin 주사부위에 침윤하여, formalin 주사 후 나타나는 흰쥐 뒷다리의 통증 반응(flinch)을 관찰한 결과, formalin 주사 전에 국소마취제를 침윤한 군(선행진통군)이 formalin 주사 후에 침윤한 군에 비해 통증 반응이 유의하게 적게 나타나 통증 자극이 가해지기 전에 투여한 제통 방법이 자극 후에 투여한 방법보다 효과적임을 확인할 수 있었다(송선옥 등, 1995).

중추감각을 예방하는 선행진통에 대한 증거는 동물실험에서는 비교적 명백하나 임상 연구에서의 결과는 논란이 많다(Niv와 Devor, 1998). 이러한 논란으로 선행진통에 대한 많은 임상 연구가 계속 시도되고 있다. 향후 수술 전후의 전 기간 동안 효과적으로 구심성 차단을 나타내고 그것을 증명할 수 있는 더 세심하게 계획된 연구들이 시행될 때에 임

상에서도 선행진통의 존재를 반박하기 어려울 것이다(Carr, 1998).

## 결 론

선행진통에 대한 임상 결과가 동물실험에서와 같이 명백하지 않더라도 대부분의 임상자들은 통증을 동반하는 시술 시 통증관리 방법을 시술 전부터 시행하여 선행진통에 의한 통증 강도의 감소로 불필요한 통증은 피해야 한다는 인식을 가져야 한다. 이러한 선행진통의 필요성은 수술실 내에만 국한된 것이 아니고 통증을 동반하는 시술 시에는 항상 고려해야 할 사항이다.

선행진통의 방법은 단지 국소마취제에 의한 신경 차단이나 약물투여에만 의존하는 것이 아니라 그림 4(Song과 Carr, 1999)와 같이 걱정과 스트레스를 감소시키는 행위 중재도 선행진통의 중요한 수단이 될 수 있다. 특히 수술 후에는 명백한 조직 손상이 동반되므로 조직 손상이 말초 침해수용체를 자극하여 중추감각이 유발되기 전에, 즉 수술 시작 전부터 수술 후 통증관리를 위한 방법이 시행되어야 한다. 비록 선행진통의 이점이 모든 환자에서 명백하지 않거나 또한 중추감각을 예방하는데 충분하지 않더라도 임상에 있어서 선행진통의 시행은 임상으로서 환자의 통증을 관리하려는 자세의 표현으로 적절하고 자비로운 행위로 보여질 것이다.

## 참 고 문 헌

- 송선옥, 박대팔, 김홍내, 구분업, 서일숙, 김세연, 지대림 등: Lidocaine의 예방적 침윤이 흰쥐 formalin test 통증 반응에 미치는 영향. 대한마취과학회지 29(6): 790-797, 1995.
- 송선옥: 급성통증. 대한통증학회 편: 통증의학. 들녘판, 군자출판사, 서울, 2000, pp 255-265.
- Abram SE: Pharmacology of pain control. In Brown DL: Regional anesthesia and analgesia. WB Saunders, Philadelphia, 1996, pp 671-681.
- Arnstein PM: The neuroplastic phenomenon: a physiologic link between chronic pain a

- learning. *J Neurosci Nurs* 29(3): 179-186, 1997.
- Basbaum AI: Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 24(1): 59-67, 1999.
- Carr DB, Cousins MJ: Spinal route of analgesia: opioids and future options. *In Cousins MJ, Bridenbaugh PO: Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, pp 915-984.
- Carr DB: Preempting the memory of pain. *JAMA* 279(14): 1114-1115, 1998.
- Crile G: Phylogenetic association in relation to certain medical problems. *Boston Med Surg J* 163: 893-904, 1910. Cited from Carr DB: Preempting the memory of pain. *JAMA* 279(14): 1114-1115, 1998.
- Curran T, Franza BR: Fos and jun: the AP-1 connection. *Cell* 55(3): 395-397, 1988.
- Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurons in the rat: differential responses to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 30(3): 349-360, 1987.
- Draisci G, Iadarola MJ: Temporal analysis of increases in c-fos, preprodynorphin and preproenkephalin mRNAs in rat spinal cord. *Brain Res Mol Brain Res* 6(1): 31-37, 1989.
- Duggan AW, Hope PJ, Jarrott B, Schaible HG, Fleetwood-Walker SM: Release, spread and persistence of immunoreactive neurokinin A in the dorsal horn of the cat, following noxious cutaneous stimulation. Studies with antibody microprobes. *Neuroscience* 35(1): 195-202, 1990.
- Ferrante FN, VandeBoncour TR: Postoperative pain management. Churchill Livingstone, New York, 1993, pp 17-67.
- Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER: The long and the short of long-term memory: a molecular framework. *Nature* 322(6078): 419-422, 1986.
- Hunt SP, Pini A, Evan G: Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 328(6131): 632-634, 1987.
- Kalso E: Memory for pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 110: 129-130, 1997.
- Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R: Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol* 53(11): 1209-1218, 1998.
- Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI: Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC $\gamma$ . *Science* 278(5336): 279-283, 1997.
- Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. IASP Press, Seattle, 1994, p 210.
- Niv D, Devor M: Transition from acute to chronic pain. *In Aronoff GM: Evaluation and treatment of chronic pain*, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998, pp 128-145.
- Redelmeier DA, Kahneman D: Patient's memories of painful medical treatments: real-time and retrospective evaluations of two minimally invasive procedures. *Pain* 66(1): 3-8, 1996.
- Sherman RA: Phantom pain. Plenum Press, New York, 1997, pp 4-5.
- Song SO, Carr DB: Pain and memory. *IASP PAIN: Clinical Updates* 7(1): 1-4, 1999.
- Tasmuth T, Von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E: Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 6(5): 453-459, 1995.
- Tasmuth T, Estlander AM, Kalso E: Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 68(2-3): 343-347, 1996.
- Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 33(3): 289-290, 1988.
- Walters ET: Possible clues about the evolution of hyperalgesia from mechanisms of nociceptive sensitization in Aplysia. *In Willis W: Hyperalgesia and allodynia*. Raven Press, New York, 1992, pp 45-58.
- Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA, Katz J: Phantom limb sensations and phantom limb



- pain in child and adolescent amputees. *Pain* 78(1): 7-12, 1998.
- Woolf CJ: Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306(5944): 686-688, 1983.
- Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77(2): 362-379, 1993.