

고전압맥동전류에 의한 일차 및 이차통각과민대의 RIII 반사의 변화

김수현·최석주·이정우
(동신대학교 대학원 물리치료학과)
정진규
(정 가정의학과의원 물리치료실)
김태열·김계엽
(동신대학교 물리치료학과)

Change of RIII Reflex of Primary and Secondary Hyperalgesia Site by High Voltage Pulsed Current

Kim Su-Hyon, P.T.·Choi Sug-Ju, P.T., Ph.D.
Lee Jung-Woo, P.T., M.P.T.
(Dept. of Physical Therapy, Graduate School, Dongshin University)
Jeong Jin-Gyu, P.T., Ph.D.
(Dept. of Physical Therapy, Jeong's FM Clinic)
Kim Tae-Youl, P.T., Ph.D.·Kim Gye-Yeop, D.V.M., Ph.D.
(Dept. of Physical Therapy, Dongshin University)

ABSTRACT

This study conducted RIII reflex measurement to examine degree of pain depending on polarity of high voltage pulsed current of primary and secondary hyperalgesia site in

hyperalgesia rat by local thermal injury.

Hind paw which was injury site was taken as primary hyperalgesia site, sole which was injury adjacent site was taken as secondary hyperalgesia site, and mechanical pain threshold, thermal pain threshold and root mean square of RIII reflex were measured.

This study was conducted with control group I of hyperalgesia rat at hind paw by thermal injury and experimental groups divided into cathodal high voltage treatment group II, anodal high voltage treatment group III and alternate high voltage treatment group IV, applied active electrode of high voltage pulsed current to hind paw directly, placed reference electrode on the sole of injury adjacent site and applied pulse frequency. It measured RIII reflex and obtained the following results: Root mean square of RIII reflex at primary hyperalgesia site was significantly reduced in group II after 2 days of hyperalgesia. Group II showed significant decrease after 5 and 6 days of hyperalgesia. Root mean square of RIII reflex at secondary hyperalgesia site showed significant reduction in group II after 6 days of hyperalgesia.

Consequently it was found that application of high voltage pulsed current of hyperalgesia site reduced RIII reflex at primary hyperalgesia site and secondary hyperalgesia site by electrical stimuli. Effects by polarity of high voltage pulsed current showed the greatest reduction of pain threshold when cathodal active electrode was used.

Key Words: High voltage pulsed current, Hyperalgesia, RIII reflex

I. 서론

통각과민(hyperalgesia)은 일차통각과민(primary hyperalgesia)과 이차통각과민(secondary hyperalgesia)으로 구분되며, 일차통각과민은 염증 유발물질의 유리와 부종으로 인한 말초 통각 수용기의 감각에 의해 유발되며 기계적 자극과 열 자극에 민감하게 반응한다(Treede 등, 1992). 이차통각과민대는 A δ 와 C 구심성 섬유의 말단에서 흥분성

aminoacid와 neuropeptide가 유리되어 척수 후각 세포의 흥분성을 증가시키게 되며(Wilson와 Kitchener, 1996), 기계적 자극에만 반응하여 touch-evoked pain이라 부르기도 한다. 열 손상에 의한 통각과민의 유발은 중추신경내의 흥분성 아미노산 수용체의 활성화에 의하며(Dickenson, 1990), NMDA 수용체, nitric oxide(NO), prostaglandin이 척수에서 통증 처리과정에 관여하여 중추감작(central sensitization)을 일으킨다(Malmberg와 Yaksh, 1993; Sorkin, 1993; Meller 등, 1996; Ferreira 등, 1999). 따라서 열 자극이

직접 적용된 일차통각과민대는 기계적 자극과 열 자극에 대해 민감성을 가지며, 손상부위와 근접한 이차통각과민대는 기계적 자극에 민감성을 가진다(Raja 등, 1984).

RIII 반사는 유해성 반사(nociceptive reflex)로 통증자극을 통하여 회피반응을 일으키는 다연접반사(polysynaptic reflex)로 사람 또는 동물의 모델에서 통증반응을 측정하기 위한 방법으로 많이 사용되고 있다(Mazarío 등, 1999; Adrendt-nielsen 등, 2000; Schomburg 등, 2000; Carins 등, 2001; Clarke와 Harris, 2001; Skljarevski와 Ramadan, 2002). 자극에 대한 반응증가현상(wind-up)은 공간가중보다 척수에서의 RIII 반사의 조절에 A- β , δ 섬유와 C섬유의 입력을 모두 받아들이는 척수후각의 wide-dynamic-range neuron(WDRn)이 중요한 역할을 한다(Laird와 Bennett, 1992; Laird와 Bennett, 1993). 유해성 반사의 반응은 잠복시가 짧은 RII와 잠복시가 긴 RIII의 두 부분으로 구성되어지는데, RII는 직경이 크고 역치가 낮은 감각신경섬유의 자극에 의한 것이고, RIII는 직경이 가늘고 역치가 높은 감각신경섬유의 자극에 의해 유발되어진다(Guieu와 Serratrice, 1992). 따라서 RII, RIII 등의 전기생리학적 측정방법들이 지금까지 통증연구에 주로 사용해 오던 정량적 감각검사(quantitative sensory test), 시각상사척도(visual analog scale) 등을 보완하는 객관성을 갖는 정량적 방법으로 인정되고 있으나 이에 대한 연구가 국내에서는 매우 미흡한 실정이다.

임상에서 조직손상과 관련하여 유발된 통각과민 및 통증조절을 위해 다양한 방식의 물리치료를 적용하고 있다. 특히 전기진통

(electroanalgesia) 방법으로 경피신경전기자극(transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS)이 가장 많이 사용되고 있는데, Gopalkrishnan와 Sluka 등(2000)은 고빈도 경피신경전기자극이 carrageenan 유발 관절염 백서의 일차통각과민을 감소시킨다 하였으며, Ellen 등(2001)은 경피신경전기자극의 빈도와 강도에 따른 기계적 자극에 대한 이차통각과민 연구에서 고빈도(100Hz)와 저빈도(4Hz) 모두통각과민을 감소시키는 것으로 보고하였다. 그러나 대부분의 전기자극기는 저전압 맥동전류를 사용하기 때문에 피부의 가장 바깥층에 있는 건조한 각질층에서 전류 흐름에 대한 저항을 증가시켜 장벽역할을 하게 된다. 따라서 낮은 주파수일수록 피부의 저항은 증가하며, 반대로 높은 주파수일수록 피부의 저항은 낮아지게 된다(Palmer 등, 1999; Low와 Reed, 2000). 또한 전압이 높아지면 조직저항을 감소시키게 되는데, 고전압맥동전류(high voltage pulsed current; HVPC)는 짝 정점파 단상 맥동전류의 형태로 정점의 폭은 500 V 이상이며 맥동기간은 50~200 μ s이고 초당 1~120 pps의 주파수 비를 가진 전류로써 매우 부드러운 자극감과 심부투과에 있어서 저전압 맥동전류를 이용하는 경피신경전기자극에 비해 효과적이다(Blinder, 1981). 또한 고전압맥동전류는 다른 전류와는 다르게 고전압(high voltage)을 사용하여 매우 짧은 맥동기간을 사용하는 정-전압 전기자극(constant-voltage stimulator)이다. 정-전압자극기는 변화되지 않는 전압이 생성되며 저항의 변화에 따라 전류 출력이 증가 또는 감소되기 때문에 조직저항이 증가되면 전류수준이 감소되므로 불쾌감이나 조직 손상을 방지 할 수 있

다(김태열과 김계엽, 2001). 그러므로 고전압 맥동전류는 급성염증이나 창상치유에 효과적으로 사용되는데, Cruz등(1989)은 화상에 의한 창상의 감소율을 유의하게 촉진시킨다고 하였고, Doran 등(2003)은 120 pps의 음극을 활성전극으로 한 고전압맥동전류가 염증부위의 용적을 감소시키는데 이것은 부종과 염증의 감소를 의미 한다고 하였다.

따라서 본 연구에서는 열 손상에 의해 족저부에 통각과민을 유발한 백서에서 고전압 맥동전류가 일차 및 이차통각과민대의 RIII 반사에 미치는 효과와 극성에 다른 차이를 알아보기 위하여 실험하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

본 연구에서는 체중이 262±43 g의 8주령 Sprague-Dawley계 백서 32마리를 사용하였으며, 사육실의 온도는 22±1℃, 습도 55±10%를 유지 하였으며 명암은 12시간 주기로 하였으며 고형사료와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

실험동물에 열 손상을 유발시킨 후 통각과민 대조군인 I군, 음극 고전압맥동전류 치료군인 II군, 양극 고전압맥동전류 치료군인 III군, 음극과 양극을 교대 고전압맥동전류 치료군인 IV군으로 구분하여 각 군에 무작위로 8마리씩을 할당하였다.

2. 실험 방법

1) 통각과민 유발

백서의 족저부의 열 손상에 의한 통각과민을 유발하기 위하여 ether로 흡입마취 시켰다. 마취된 백서의 족저부에 Thermo Mode (Quck-Korea704D, Quick Electronic Equipment Factory, Korea)를 사용하여 Raja 등(1984)의 방법을 참고하여 Thermo probe의 온도를 53℃에 고정하여 45초간 족저부에 적용하였으며, 직접 열 손상을 일으킨 부위를 일차 통각과민대로 하고, 주변부위를 이차 통각과민대로 하였다.

2) 고전압맥동전류 자극

대조군인 I군은 통각과민 유발 후 아무런 처치를 하지 않고 그대로 유지하였으며, 고전압맥동전류 치료군인 II군, III군, IV군은 고전압맥동자극기인 dyn 38S. (Ever-med, Germany)와 직경 5mm의 디스크 전극을 이용하였다. 전기자극 시 움직임을 통제하기 위하여 ether로 흡입마취 하여 진정시킨 다음에 디스크 전극에 전도 겔을 충분히 바른 후, 활성전극은 족저부의 손상부위에 직접 적용하였고 분산전극은 손상 주변부위에 배치하고 하여 고전압맥동전류를 적용하였다. 고전압맥동전류의 치료 조건은 맥동빈도 100 pps, 맥동기간 65 μ s, 자극강도 50 V로 하였다. II군은 음극(negative pole)을 활성전극으로 하여 매일 30분간 적용하였고, III군은 양극(positive pole)을 활성전극으로 하여 매일 30분간 적용하였으며, IV군은 음극과 양극을 교대로 활성전극으로 하여 15분 간 씩 총 30분간 적용하였다. 치료는 통각과민 유발 직후,

유발 후 1일, 유발 후 2일, 유발 후 3일, 유발 후 4일, 유발 후 5일에 측정 후에 1일 1회씩 실시하였다.

3) RIII 반사의 측정

RIII 반사의 기록은 urethane(Sigma aldrich, U-2500, USA)을 1g/kg농도로 복강 내 주사하여 진정시킨 후 시행하였다. MP150 system(BIOPACK Systems, Inc. USA)를 이용하여 통각과민을 유발한 동측의 대퇴이두근(biceps femoris)으로부터 비복신경(sural nerve)의 감각영역을 STIM100C Stimulator module (BIOPACK Systems, Inc. USA)과 STMISOC(BIOPACK Systems, Inc. USA) 자극기로 전기자극하여 C-섬유에 의해 유발된 반사 활동을 EMG100C Amplifier module (BIOPACK Systems, Inc. USA)을 통하여 기록하였다. 자극은 한 쌍의 침 전극을 통각과민 유발 부위인 일차 통각과민대에 직접 삽입하여 통각역치의 1.5의 강도로 자극하였고, 이차 통각과민대는 내측은 네 번째 발가락에 외측은 다섯 번째 발가락에 삽입하여 자극하였다. RIII 반사 활동전위 반응은 한 쌍의 EL450(BIOPACK Systems, Inc. USA) 침 전극을 대퇴이두근의 피부로부터 1 cm 깊이로 삽입하여 기록하였다. 활동전위를 기록하기 위한 조건은 sample rate 1,000, gain 1,000, high pass filter 10 Hz, low pass filter 500 Hz로 하였고, 소음수준(noise voltage)은 0.2 μ V 이었고 60 Hz의 notch-filter를 사용하였다. 검사자극은 단일 사각형파로 1 ms 맥동기간으로 하였다. RIII 반사의 분석은 C-섬유에 의해 유발된 반사활동반응의 실효치 진폭을 구하여 실시하였다. 반응의 크기는 RMS(root

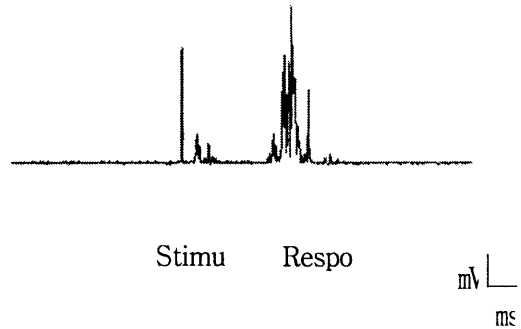


Figure 1. RMS transformation EMG signal of RIII reflex

mean square, mV)로 구하였다. RIII 반사의 기록과 분석은 Acqknowledge 3. 8. 1 software program 을 이용하였다.

측정은 통각과민 유발 전, 유발 후, 유발 후 1일, 유발 후 2일, 유발 후 3일, 유발 후 4일, 유발 후 5일, 유발 후 6일에 실시하였다.

3. 통계방법

본 연구의 모든 통계는 SPSS/PC12.0을 이용하여 처리하였다. RIII 반사의 측정시기별 군 간 차이를 알아보기 위하여 먼저 각 측정 항목의 정규분포 유·무를 Kolmogrov-Smirnov 검정을 실시하였다. 분석 결과 정규분포가 인정되어 측정시기에 따른 군 간의 차이를 확인하기 위하여 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을 하였고, 사후검정(post hoc)으로 Tukey HSDa를 실시하였고, 분산분석의 동질성에 위배된 측정시기별 군 간 차이를 알아보기 위해 Dunnett T3로 분석하였다. 분석시 유의 수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하였다.

III. 결과

1. RIII반사의 잠복시 변화

일차 및 이차통각과민대의 RIII 반사의 잠복시의 변화에 대한 일원 분산분석에서는 모든 측정시기에 따른 군 간의 차이가 없었다.

2. RIII반사의 반응시간 변화

일차 및 이차통각과민대의 RIII 반사의 반응시간의 변화에 대한 일원 분산분석에서는 모든 측정시기에 따른 군 간의 차이가 없었다.

3. RIII반사의 실효치 진폭 변화

1) 일차통각과민대의 변화

일차통각과민대의 유해성 굴곡반사의 변화는 Figure 2와 같다. 일차통각과민대의 의 실효치 진폭의 변화에 대한 일원 분산분석에서 유발전과 유발 직후, 유발 후 1일에는 군 간의 차이는 없었으나 유발 후 2일($p<.05$), 유발 후 3일($p<.01$), 유발 후 4일($p<.01$), 유발 후 5일($p<.001$), 유발 후 6일($p<.001$)에서 군 간에 유의한 차이가 있었다. 사후검정에서 유발 후 2일에는 I군과 II군 사이에서, 유발 후 3일에 I군과 II군 사이에서, 유발 후 4일에 I군과 II군 사이에서, 유발 후 5일에서 I군과 II군, I군과 III군 사이에서 유발 후 6일에서 I군과 II군, I군과 III군 사이에서 차이가 있었다.

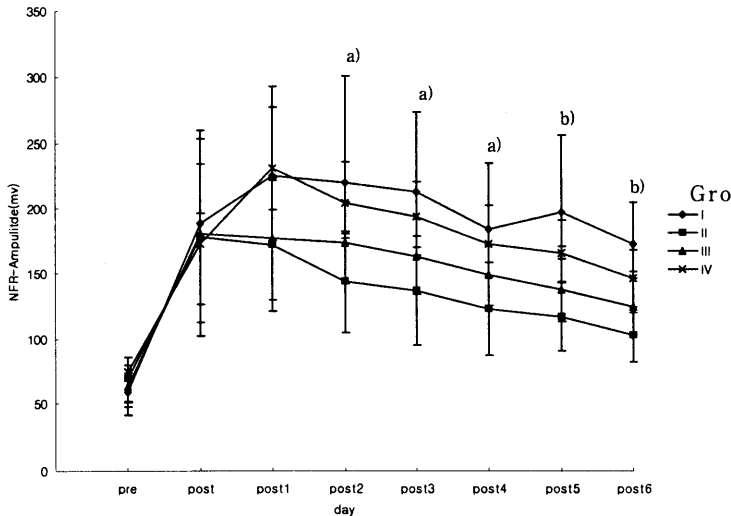


Figure 2. The changes of RMS of primary hyperalgesia site

a) ; significantly different between I and II

b) ; significantly different between I and II, I and III

I : control group

II : cathodal high voltage pulsed current treatment group

III : anodal high voltage pulsed current treatment group

IV : alternate high voltage pulsed current treatment group

2) 이차통각과민대의 변화

이차통각과민대의 유해성굴곡반사의 변화는 Figure 3과 같다. 이차통각과민대의 유해성굴곡반사의 실효치 진폭의 변화에 대한 일원 분산분석에서 유발전과 유발 직후, 유발

후 1일, 유발 후 2일, 유발 후 3일, 유발 후 4일, 유발 후 5일에는 군 간의 차이는 없었으나, 유발 후 6일($p < .05$)에서 군 간에 유의한 차이가 있었다. 사후검정에서 유발 후 6일에는 I군과 II군 사이에서 차이가 있었다.

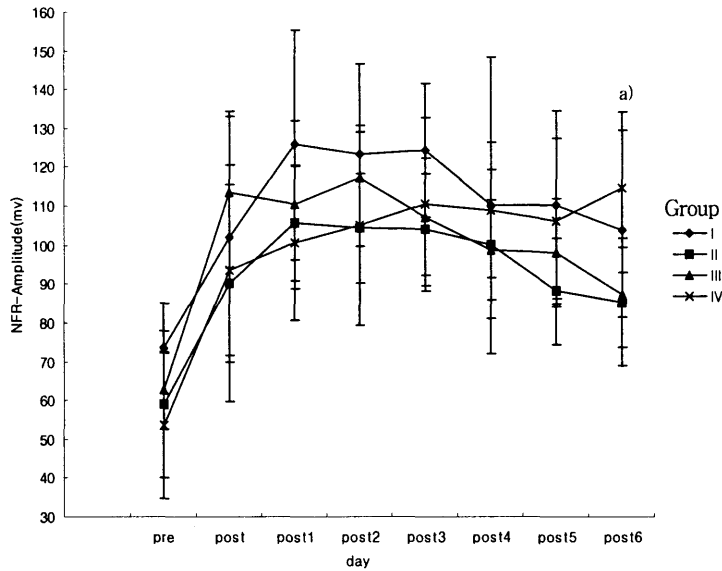


Figure 3. The changes of RMS of secondary hyperalgesia site

a); significantly different between I and II

I : control group

II : cathodal high voltage pulsed current treatment group

III : anodal high voltage pulsed current treatment group

IV : alternate high voltage pulsed current treatment group

Ⅳ. 고 찰

임상적으로 통증을 관리하기 위하여 여러 형태의 전기치료 방법이 사용되고 있는데, 그 이유는 치료의 위험성이 거의 없고, 약물치료나 수술은 많은 부작용을 일으키는데 반해

조직에 유해하지 않은 장점을 가지고 있어 급성 및 만성 통증의 조절을 위해 사용되고 있다(Long, 1983). 그러나 전류가 지속적으로 한 방향으로 흐르는 직류전류는 조직에서 전기화학적 반응을 일으켜 피부자극 및 화상을 일으킬 수 있다(Newton and Karslis, 1983). 하지만 전류의 흐르는 방향이 주기적

으로 변화하는 맥동전류는 전기화학적 반응을 일으키지 않고 조직을 자극할 수 있다 (Reich and Tarjan, 1990). 그러나 경피전기자극(transcutaneous electrical stimulation) 방식으로 적용되고 있는 대부분의 전기자극기는 정-전류자극기(constant-current stimulator)로 자극부위에서 생리적 반응을 충분히 유발시킬 수 있다는 장점은 있으나 전류량이 증가 되면 자극감이 불쾌하고 조직손상의 위험이 높아진다. 이에 반하여 고전압맥동전류자극기와 같은 정-전압자극기는 조직저항에 따라 통전되는 전류량이 변하기 때문에 통각과민이 유발된 손상부위에 비교적 안락하게 직접 적용할 수 있다는 장점을 가지고 있어 점차 임상적용이 증가하는 추세이다.

고전압맥동전류는 주로 창상치유에 대한 효과나 기전에 연구의 초점이 맞추어지고 있다. 그러나 임상적으로 고전압맥동전류는 창상치유보다는 염증 및 통증조절, 부종억제 등에 더 많이 적용되어지고 있으며, 이에 대한 동물모델을 이용한 연구나 임상연구는 매우 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 국소적인 열 손상에 의한 통각과민 백서에서 일차 및 이차 통각과민대의 통증반응의 변화에 대한 고전압맥동전류의 효과를 알아보기 위하여 백서의 족저부에 열 손상에 의한 통각과민을 유발하고 직접 손상부를 일차통각과민대, 손상 주변부위를 이차통각과민대로 하여 RIII 반사의 잠복시, 반응기간, 실효치 진폭을 측정하였다.

본 연구에서 RIII 반사의 잠복시와 반응기간은 군 간에 유의한 차이가 없었으나 진폭에서는 차이가 있었다. 일차통각과민대의 RIII 반사의 실효치 진폭은 통각과민 유발 2일후

에서부터 II군이 유의하게 감소하였으며, III군에서는 유발 후 5일, 6일에 유의하게 감소하였다. 이차통각과민대의 RIII 반사의 실효치 진폭은 통각과민 유발 6일후에 II군에서 유의하게 감소하였다. 따라서 Andersen 등 (1996)의 보고에서 열 손상과 유사한 반응을 보이는 capsaicin에 의해 유도된 일차 및 이차 통각과민대에서 NMDA-길항제인 케타민의 효과를 알아보기 위하여 전기적 통각역치와 유해성굴곡반사를 측정한 결과 실효치 진폭에서는 차이가 있었으나 잠복시와 반응기간에서는 차이가 없어 본 연구의 결과와 비슷하였다. 또한 Sluka와 Chandran(2002)는 경피신경전기자극을 이용하여 염증 백서의 일차통각과민에서 감소를 보고 하였으며, Sluka 등(1998)은 경피신경전기자극이 무릎에 관절염이 유도된 백서의 이차 통각과민대에서 감소를 보고하였다. 또한 II군에서는 유발 2일후에서 통각역치가 차이가 있었으나, 전체적으로 일차 통각과민대에서는 유발 후 5일, 6일에, 이차 통각과민대에서는 유발 후 6일에만 통각역치의 감소를 보여 Jian 등(1999)의 carrageenan에 의한 통각과민이 유발된 백서에 전기자극을 하여 급성기에서는 통각역치를 감소시켰으며, 3일 후부터는 통각역치가 증가하였다고 한 연구와 유사한 결과를 나타내었다.

이상의 결과에서 열 손상에 의한 통각과민 백서에서 고전압맥동전류치료가 일차 및 이차통각과민대의 RIII 반사를 감소시키는데 효과가 있었으며, 음극을 활성전극으로 한 고전압맥동전류치료 군에서 가장 큰 효과를 나타내었는데, 이것은 음극 전류의 효과인 교감신경성 혈관수축의 예방, 손상전압의 변동에 따

른 상대극성의 적용, 살균효과 등에 의한 것으로 생각된다.

V. 결론

열 손상에 의해 족저부에 통각과민을 유발한 백서에서 대조군인 I군과 음극 고전압맥동전류 치료군인 II군, 양극 고전압맥동전류 치료군인 III군, 교대로 극성을 적용한 고전압맥동전류 치료군인 IV군에서 일차 및 이차통각과민대의 RIII 반사를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 일차통각과민대의 RIII 반사의 실효치 진폭은 유발 2일후에서부터 II군에서 유의하게 감소하였다. III군에서는 유발 후 5일, 6일에 유의한 감소를 보였다.

3. 이차통각과민대의 RIII 반사의 실효치 진폭은 유발 6일후 II군에서 유의하게 감소하였다.

이상의 결과에서 열 손상에 의한 통각과민 백서에서 고전압맥동전류치료가 일차 및 이차통각과민대의 RIII 반사를 억제시키는데 효과가 있었으며, 특히 음극을 활성화전극으로 한 고전압맥동전류치료 군에서 가장 큰 효과를 나타내었다.

참고문헌

김태열, 김계엽 : 임상전기생리학. 현문사. 2001.

Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L et al : The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin-a double-blind, placebo- controlled, humane experimental study. Pain. 66;51-62, 1996.

Arendt-Nielsen L, Sonnenborg FA, Andersen OK : Facilitation of the withdrawal reflex by repeated transcutaneous electrical stimulation: an experimental study on central integration in humans. Eur J Appl. 81;165-173, 2000.

Blinder SA : Applications of low and high voltage electrotherapeutic currents. In Wolf S ed : Electrotherapy Newyok, NY, Churchill Livingstone Inc. 1-24, 1981.

Cairns BE, Hu JW, Arendt-Nielsen L et al : Sex-related differences in human pain and rat afferent discharge evoked by injection of glutamate into the masseter muscle. J Neurophysiol. 86;165-173, 2001.

Chung K, Kim HJ, Na HS et al : Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Lett. 162;58-88, 1993.

Clarke RW, Harris J : The spatial organization of central sensitization of hind limb flexor reflexes in the decerebrated,

- spinalized rabbit. *Eur J Pain.* 5;175-185, 2001.
- Cruz NI, Bayron FE, Saurez AJ : Accelerated healing of full-thickness burns by the use of high voltage pulsed galvanic stimulation in the pig. *Ann. plast. Surg.* 23;49-55, 1989.
- Devor M : The pathophysiology of damage peripheral nerve. In Wall PD, Melzack R, eds : *Textbook of pain.* 2nd ed. London, Churchill Livingstone. 63-81, 1989.
- Devor M, Rappaport ZH : Pain and the pathophysiology of damaged nerve. In Fields H, ed, *Pain syndromes in neurology.* London, Butterworths. 47-81, 1990.
- Doran MG, Mychaskiw AM, Mendel FC : Cool-Water immersion and high-voltage electric stimulation curb edema formation in rats. *J Athl Train.* 38(3);225-230, 2003.
- Dickenson AH Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth.* 75;193-200, 1995.
- Ferreira J, Santos AR, Calixto JB : The role of systemic spinal and supraspinal L-arginine-nitric oxide- cGMP pathway in thermal hyperalgesia caused by intrathecal injection of glutamate in mice. *Neuropharmacology.* 38(6);385-842, 1999.
- Gopalkrishnan P, Sluka KA : Effect of varying frequency, intensity, and pulse duration of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary hyperalgesia in inflamed rats. *Arch Phys Med Rehabil.* 81;984-990, 2000.
- Guieu R, Serratrice G : Identifying the afferents involved in movement- induced pain alleviation in man. *Brain.* 115;1073-1079, 1992.
- Jiang MC, Gebhart GF : Development of mustard oil-induced hyperalgesia in rat. *Pain.* 77;305-313, 1998.
- Jian-Guo C, Bjorn A, Meyerson L et al. : Opposite effects of spinal cord stimulation in different phases of carrageenan-induced hyperalgesia. *European. J. Pain.* 3;365-374, 1999.
- King EW, Sluka KA : The effect of varying frequency and intensity of transcutaneous electrical nerve stimulation on secondary mechanical hyperalgesia in an animal model of inflammation. *J. Pain.* 2(2); 128-133, 2001.
- Laird JMA, Bennett GJ : Dorsal root potentials and afferent input to the spinal cord in rats with an experimental peripheral neuropathy. *Brain Res.* 584;181-190, 1992.
- Laird JMA, Bennett GJ : An electrophysiological study of dorsal horn neuron in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J. Neurophysiol.* 69;2072-2085, 1993.
- Long DM : Stimulation of the peripheral nervous system for pain control. *Clin. Neurosurg.* 31;323-343, 1983.
- Low J, Reed A : *Electrotherapy explained.* 3rd ed, Butterworth- Heinemann, Oxford. 2000.

- Malmberg AB, Yaksh TL : Spinal nitric oxide synthase inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin test in rats. *Pain*. 54;291-300, 1993.
- Mzario J, Roza C, Herrero JF : The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as μ -opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflex in normal rat. *Brain Res*. 816;512-517, 1999.
- Meller ST, Dykstra C, Gebhart GF : Acute thermal hyperalgesia in the rat is produced by activation of N-Methyl-D-Aspartate receptors and protein kinase C and production of nitric oxide. *Neuroscience*. 71(2);327-335, 1996.
- Newton RA, Karselis TC : Skin pH following high voltage pulsed galvanic stimulation. *Phys. Ther.* 63;1593-1596, 1983.
- Palmer ST, Martin DJ, Steedman WM : Alteration of interferential current and transcutaneous electrical nerve stimulation frequency: effects on nerve excitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 80(9);1065-1071, 1999.
- Raja SN, Campbell JN, Meyer RA : Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain*. 107(4);1179-1188, 1984.
- Reich JD, Tarjan PP : Electrical stimulation of skin. *Int. J. Dermatol*. 29;395-400, 1990.
- Schomburg ED, Steffens H, Mense S : Contribution of TTX-resistant C fibers and A δ -fibers to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats. *Neurosci Res*. 37;277-287, 2000.
- Skljarevski V, Ramadan NM : The nociceptive flexion reflex in humans-review article. 96;3-8, 2002.
- Sluka KA, Bailey K, Bougsh J et al. : Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. *Pain*. 77;97-102, 1998.
- Sluka KA, Chandran P : Enhanced reduction in hyperalgesia by combined administration of clonidine and TENS. *Pain*. 100;183-190, 2002.
- Sorkin LS : IT ketorolac blocks NMDA-evoked spinal release of prostaglandin E₂(PGE₂) and thromboxane B₂(TBXN₂). *Anesthesiology*. 79;908, 1993.
- Taguchi NN, Yaksh TL : A novel model of primary and secondary hyperalgesia after mild thermal injury in the rat. 254;25-28, 1998.
- Treed RD, Meyer R, Raja SN et al : Peripheral and central mechanism of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 38;397-421, 1992.
- Warncke R, Brennum J, Arendt-Nielsen L et al : Effect of local and systemic ibuprofen on primary and secondary hyperalgesia in man. *Current Therapeutic Research*. 57(12);937-949, 1996.

Wilson P, Kitchener PD : Plasticity of
cutaneous primary afferent projections to

the spinal dorsal horn. Progress in
Neurobiology. 48;105-129, 1996.