

정상인에서 고빈도의 무통증성 경피적 신경자극이 RIII Nociceptive Flexion Reflex와 Temporal Summation에 미치는 영향

순천향대학병원 마취과학교실 및 *평택성심병원 마취과, †서인 통증클리닉

김용익 · 이장원* · 김정순† · 정진현 · 박 욱

= Abstract =

The Effects of High-frequency, Non-noxious TENS on RIII Nociceptive Flexion Reflex and Temporal Summation in Human Subjects

Yong Ik Kim, M.D., Jang Weon Lee, M.D.*, Jung Soon Kim, M.D.†
Jin Hun Chung, M.D., and Wook Park, M.D.

Department of Anesthesiology, Soonchunghyang University College of Medicine, Seoul,

*Department of Anesthesiology, Pyongtaek Sungsim Hospital,

†Seo-In Pain Clinic, Chungnam, Korea

Background: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has been used widely, but its effects are controversial. This is probably due to the varying intensity and type of pain. We designed a study to assess the effects of the TENS on the RIII nociceptive flexion reflex as the resting pain level and the temporal summation as a repeated, movement related pain in 7 normal volunteer subjects.

Methods: High frequency (80 Hz), non-noxious TENS was applied over the left popliteal fossa for 20 minutes. Ipsilateral RIII reflexes induced by single electrical stimulus and temporal summation of pain responses to repeated stimuli (five stimuli at 2 Hz) were recorded before, during (just before stopping), and subsequently at 20 minutes after TENS.

Results: R (III) nociceptive flexion reflex activity during and after TENS was more significantly decreased than before treatment. However, the temporal summation threshold was not changed.

Conclusions: We conclude that high frequency, non-noxious TENS could be effective on resting pain relief in the same segment but not on the movement related pain.

Key Words: Measurement, R (III) nociceptive flexion reflex, Temporal summation, TENS

서 론

1965년에 Melzack과 Wall이 관문조절설(gate con-

책임저자 : 김용익, 경기도 부천시 원미구 중동 1174번지
부천병원 마취과학교실, 우편번호: 420-020
Tel: 032-621-5324, Fax: 032-621-5016
E-mail: yikim@schbc.ac.kr

trol theory)을 소개한 이후로 전류에 의한 경피적 신경자극(Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS)은 만성통에서 중요한 치료 방법중의 하나가 되었으며 Hymes 등이¹⁾ 처음으로 보고한 이후로 수술 후 절개부위 통증의 치료에도 사용되고 있다.

하지만 통증의 다양함, 그리고 자극의 방법 즉 빈도 수와 자극의 세기의 차이, 자극의 지속 시간에 따라 효과가 다르게 나타날 수 있기 때문에 그 효과

및 그 기전에 대해서는 아직도 논란이 많다.

고빈도(high frequency)의 무통증성 자극이 상처 깊은 곳의 움직임과 관련된 통증을 제외하고는 수술 후 절개 부위의 통증을 완화시키는 효과가 있다는 연구에서 보는 바와 같이²⁾ 술 후 절개 부위의 통증은 휴식 시와 운동 시 서로 다르게 나타난다. Goodchild는³⁾ 그의 연구에서 복부 수술 후 움직임이나 기침에 의한 통증이 증가되는 경험과 다친 관절이나 뼈 주위의 근육 긴장 그리고 복막염과 관련된 복부 근육의 경직 등이 시간적 가중(temporal summation)과 관련이 있는 것이라고 하였다.

Arendt-Nielsen 등은⁴⁾ 정상인을 대상으로 실험적 통증 자극을 주고 여러 가지 치료방법의 효과를 보기 위한 실험에서 휴식시의 통증과 비슷한 기전의 통증을 만들기 위하여 전기적 단일 자극에 의한 RIII 침해 수용 굴곡 반사(nociceptive flexion reflex, 이하 R (III) 굴곡 반사)의 변화를 측정하였고 시간적 가중을 측정하기 위해서는 동일한 세기의 자극을 반복적으로 자극하는 방법을 사용하였다.

단일 자극에 대한 RIII 굴곡 반사에 대한 TENS의 효과에 대해서도 서로 다른 결과들을 보고되었으나 단일 자극에 의한 통증과는 다른 형태의 통증을 유발하는 연속되는 자극에 의한 시간적 가중에 대한 효과는 보고되지 않았다.

본 연구는 정상인 자원자에서 전통적인 고빈도(80 Hz)의 무통증성 경피적 신경자극이 RIII 굴곡 반사의 크기 및 반복적인 자극에 의한 시간적 가중의 역치에 미치는 효과를 측정하여 통증의 종류에 따른 TENS의 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

정상 성인 남자 자원자 7명을 대상으로 하였는데 평균 나이는 29.6세(범위 26-34), 평균 체중은 61.7 kg (범위 51-79 kg)이었다. 모든 자원자들에게 실험에 대한 설명을 하고 동의서를 얻었으며 임상 실험 위원회의 허가를 얻었다. 현재 통증을 동반하는 질환을 가지고 있거나 신경학적 혹은 근-골격계 장애를 가지고 있는 사람은 대상에서 제외하였고 모든 실험은 오후에 시행되었다.

방법

자원자들은 실험실 침대에 뒤로 반쯤 기댄 자세로 편안하게 앉도록 하였고 좌측 무릎 밑에 베개를 넣어 약 30도 정도 굴곡시켰고 발목의 자세는 중립으로 하였다.

RIII 굴곡 반사와 시간적 가중을 얻기 위한 전기 자극을 위하여 좌측 발바닥의 내측 족부 신경 영역을 알코올로 잘 닦은 후 표면전극(Ag/AgCl, Dantec, Denmark)을 2 cm 간격으로 부착하였고 RIII 굴곡 반사의 크기 즉 근전도 반응을 측정하기 위한 전극(Dantec)은 동측의 전경골근(anterior tibialis muscle)의 경골두(tibial head) 5 cm 하방의 표피에 부착하였다. 전극을 통하여 얻어진 근전도는 Amlab 컴퓨터 시스템(Amlab co. Australia)에서 증폭(gain of 10,000)되고 bandpass filter (20-500 Hz)된 후에 추출(2,000 Hz)하고 교정(rectify)되어 역전류 검출관에 보여지고 저장하였다. 그 반응의 크기는 RMS (root mean square, μV)로 하였다.

TENS (80 Hz, 0.1 ms duration, Biometer[®], Denmark)는 좌측의 무릎 후면에 소아용 전극 두 개를 부착하여 시행할 수 있도록 준비하고 아프지 않은 최대의 세기로 20분간 지속적 방법으로 시행하였다.

실험 준비가 끝나면 TENS를 시행하기 전에 우선 RIII 반사 역치를 측정하였다. 컴퓨터로 제어되는 전기자극기를 통하여 1 ms의 duration과 자극간의 간격이 4 ms인 Train-of-six 자극(하나로 인식되는 단일 자극)을 Amlab 프로그램(Amlab co. Australia)을 이용하여 1 mA부터 시작하여 10-20초 간격으로 1 mA 단위로 증가 시켜가면서 RIII 굴곡 반사가 나타나는 최소의 자극 세기를 반사 역치로 기록하였다.

측정된 역치의 1.2배 세기를 실험의 자극 세기로 결정하고 약 10-20초 간격으로 5번 자극하여 매 자극마다 그 반응의 크기를 기록하여 평균하였다. RIII 굴곡 반사의 측정이 끝나고 자극 부위에서 통증의 여운이 없다고 할 때 자원자에게 다음 측정의 준비가 되었다고 보고를 하도록 부탁하였고 준비가 되었다고 하면 시간적 가중의 역치를 측정하였다.

위에서 설명된 단일 자극을 2 Hz의 빈도로 5회 연속 자극으로 유발하여 처음 1-2번째의 자극보다 4-5번째의 자극에서 RIII 굴곡 반사의 크기가 더 크게 나타났을 때를 시간적 가중의 역치로 하였다

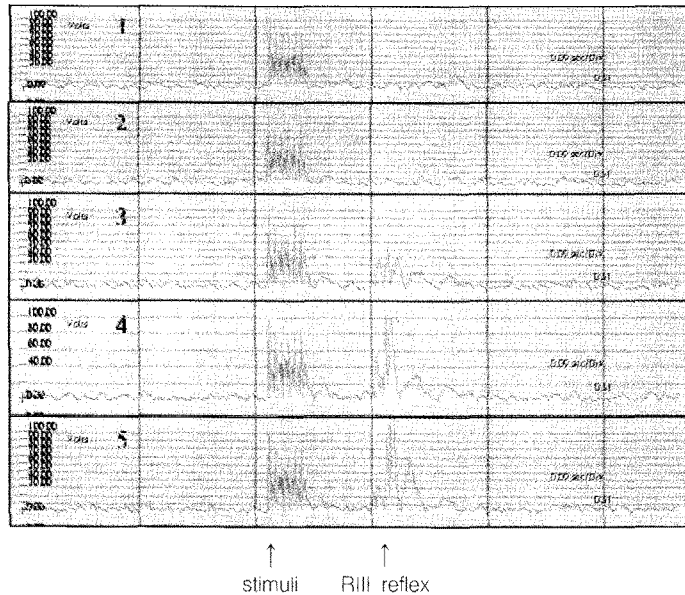


Fig. 1. An example of temporal summation of RIII reflex. A progressive increase in the reflex amplitude during the series of stimuli was observed although the stimulus intensity remains constant.

Table 1. The Changes in Average of RIII Nociceptive Flexion Reflex Response by TENS in Volunteers

Volunteer	Before TENS	During TENS	After TENS
1	39.2 ± 16.0	15.0 ± 4.8	24.4 ± 8.8
2	39.8 ± 22.6	25.0 ± 15.5	13.0 ± 11.5
3	7.9 ± 3.9	7.5 ± 4.8	3.1 ± 1.7
4	32.2 ± 20.0	6.2 ± 6.8	3.0 ± 3.7
5	41.2 ± 20.0	20.4 ± 6.4	3.5 ± 0.7
6	7.8 ± 6.8	10.9 ± 13.5	16.1 ± 18.4
7	25.6 ± 14.1	4.9 ± 2.8	5.2 ± 3.2
Mean ± SD	27.7 ± 20.1	12.8 ± 10.9*	9.7 ± 11.4†

Data are presented as mean ± SD (μ V).

*: P < 0.05 compare to before and during TENS

†: P < 0.01 compare to before and after TENS

(Fig. 1).

위에서와 같은 실험을 TENS 자극 중(20분간 자극한 후 자극을 멈추기 직전)과 그리고 TENS 자극 종료 후 20분에 각각 측정하여 그 변화를 SPSS 프로그램을 이용하여 비모수 검정법 Wilcoxon signed ranks test로 검정하였다.

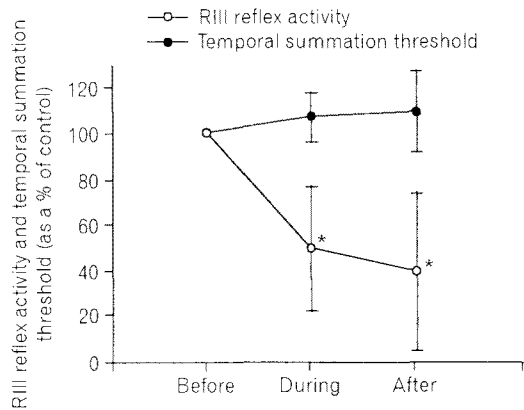


Fig. 2. Changes in RIII reflex and temporal summation threshold by TENS. *P < 0.01 versus before.

결 과

RIII 굴곡 반사의 크기는 TENS 시행 전에 비하여 자극 중과 자극 후 20분에 의미 있게 감소하였다(P < 0.05)(Table 1)(Fig. 2).

시간적 가중의 역치에서 의미 있는 차이가 없었다 (Table 2)(Fig. 2).

Table 2. The Changes in Threshold of Temporal Summation by TENS in Volunteers

Volunteer	Before TENS	During TENS	After TENS
1	6	6	5
2	8	9	10
3	6	7	7
4	8	9	9
5	8.5	8.5	9
6	8	7	7
7	6	7	8
Mean ± SD	7.2 ± 1.1	7.6 ± 1.9	7.8 ± 1.7

Data are presented as mean ± SD (mA).

고찰

Hymes 등이¹⁾ 수술 후 통증의 치료에 TENS를 사용한 이후로 TENS가 유해하지 않고 비침습적이며 사용하기 쉽고 지속적인 사용이 가능하다는 장점으로 수술 후 통증 치료에 이용하고 있다. 하지만 그 효과에 대해서는 서로 다른 결과를 보여 주고 있다. 이러한 차이는 전기 자극의 위치, 빈도, 강도, 지속 시간, 수술의 종류, 환자의 정신적인 측면 등 여러 원인에 의하여 나타날 수 있다.³⁾ 또한 수술절개 부위에서 나타나는 다양한 통증에도 원인이 있다고 생각한다. 즉 수술 후 통증의 양상으로 보면 표층의 절개 통증(cutaneous incisional pain)과 깊은 창상 부위의 절개 통증(deep incisional pain)이 있으며 휴식시, 그리고 기침할 때와 같은 움직임과 관련된 통증이 있을 것이다. 이러한 통증의 종류에 대한 TENS의 효과를 알아보려고 아래와 같은 다양한 연구들을 통하여 본 연구에서 사용할 방법을 얻었다.

Smith 등은²⁾ 수술절개 부위에서 시행한 자극으로 표피 창상 통증은 운동과 관련된 통증과 지속적인 통증도 모두 경감되었지만 깊은 창상 통증은 운동과 관련되어 나타날 때에는 경감시키지 못하였다고 하였다.

McCallum 등은⁶⁾ 70 Hz의 자극으로는 효과가 없다고 하였고 Walsh 등은⁷⁾ 실험적 통증 모델에서 저빈도가 더 효과가 있다고 하였지만 Hamza 등은⁸⁾ 2 Hz의 저빈도와 100 Hz의 고빈도 자극을 동시에 시행

한 경우에서 더욱 효과적으로 모르핀의 사용량이 감소되었다고 하였다.

Han 등은⁹⁾ 저빈도 자극의 효과는 μ -receptor에 작용하는 proenkephalin-derived peptide에 의하고 고빈도의 자극은 dynorphinergic-like substance의 분비를 유발한다고 하고 kappa opioid receptor에 매개되는 진통작용이 있다고 하였다.

정상인을 대상으로 시행한 cold induced pain의 실험에서 Johnson 등은¹⁰⁾ 80 Hz가 가장 통계학적으로 신뢰성이 있다고 하였고 자극에 강도의 변화에는 차이가 없다고 하였다. 또 다른 연구에서는¹¹⁾ 지속적으로 자극하는 것이 가장 적절하다고 하고 이러한 지속적인 고빈도의 자극(10 Hz 이상)은 척수 후각에서 통증의 통로를 차단함으로써 척수 레벨에서 작용한다고 생각하였다. Wang 등은⁵⁾ TENS가 수술 후 절개 부위와 내장통과 같은 통증에서 서로 다르게 효과가 나타나는데 30분 간격을 두고 간헐적으로 사용하는 것이 habituation을 일으킬 수도 있는 지속적인 자극보다 효과가 우수하다고 하였다.

Hiedl 등은¹²⁾ 국소적인 만성통 환자에서 통증과 같은 분절의 표피 신경(segmental cutaneous nerve)에 자극하여 통증을 억제할 수 있다고 하였고 Handwerker 등도¹³⁾ 같은 분절의 구심성 굵은 유수 섬유를 활성화시키는 것이 같은 영역에서 발생하는 침해수용의 신호 전달에 강력한 억제효과가 있다고 하였다.

Johnson 등은¹⁴⁾ 만성통 환자를 대상으로 1년여에 걸친 임상실험에서 환자들은 각자에게 적합한 빈도와 자극방식을 선호하게 되었는데 이는 통증의 어떤 기전과는 관련 없는 편리함을 이유로 선택했다고 하였다. 또 다른 연구에서도¹⁵⁾ 만성통 환자들의 TENS의 사용에는 변이성(variability)이 크다고 하였다. 이러한 것이 자극 빈도와 자극 방식에 따른 효과의 차이를 가져 왔던 것으로 생각된다.

이와 같이 TENS의 빈도 수 및 자극 방법에 따라 서로 다른 효과를 주장하고 있지만 본 실험에서는 80 Hz의 고빈도 자극을 지속적 방법으로 시행하기로 결정하였고 20분간의 TENS 자극을 종료하기 직전과 자극을 종료한 후 20분 경과 뒤에 그 효과를 검사하기로 하였다. TENS는 통증 유발 부위와 동일한 분절에 시행하였다.

Francini 등은¹⁶⁾ 50 Hz의 아프지 않은 자극으로 정상인과 만성통을 가지고 있는 환자를 대상으로 표피

에서 통증 역치의 변화를 관찰하였는데 정상인에 비하여 통증 환자에서 역치의 변화를 잘 볼 수 있다고 하였다. 이러한 점이 정상인에서 단순한 통증 역치를 측정하는 연구의 어려움으로 RIII 굴곡 반사와 같은 척수반사의 측정을 도입하게 되었다.

Facchinetti 등은¹⁷⁾ 건강한 자원자에서 85 Hz의 자극으로 RIII 굴곡 반사의 역치가 30분 후에 의미 있게 증가하였지만 0.5 Hz에서는 변화가 없었다고 하였고 Garcia-Larrea 등은¹⁸⁾ 만성 intractable pain을 가진 환자 19명을 대상으로 TENS의 RIII 굴곡 반사에 대한 억제 효과를 관찰하였는데 11명에서 억제 효과가 있었으나 자극이 중단된 뒤 곧 바로 회복되었다고 하였다. Danziger 등도¹⁹⁾ 100 Hz의 아프지 않은 강도로 반응 측정 부위와 동일한 부위를 2분간 자극 후 15분까지 RIII 굴곡 반사의 크기를 관찰하였는데 2분 conditioning period 중에만 감소($90 \pm 12\%$ 감소)한 것으로 나타났다.

본 실험에서는 20분간의 자극 후 종료 직전과 종료 후 20분에 얻은 RIII 굴곡 반사의 크기가 TENS를 시행하기 전에 측정된 것에 비하여 의미 있게 감소하여 Facchinetti 등과 비슷한 결과를 보였다. 의미 있는 차이는 아니지만 TENS의 자극 중보다도 자극 후에 더 나은 통증억제 효과가 있었다(Fig. 2). 이러한 결과를 보면 수술 후 절개 부위 통증 부근에 TENS를 하게 되면 휴식 시 통증은 어느 정도 억제할 수 있을 것으로 생각된다.

이에 비하여 최근에 Cramp 등은²⁰⁾ 5, 100, 200 Hz의 TENS를 15분간 적용한 후에 같은 부위에서 측정된 RIII 굴곡 반사는 어떠한 차이도 보이지 않았다고 보고하였고 Walsh 등의²¹⁾ 연구에서도 TENS가 RIII 굴곡 반사에 영향을 미치지 않았다고 보고하였다.

이상의 연구에서와 같이 단일 자극에 대한 RIII 굴곡 반사에 대한 TENS의 억제 효과도 서로 다른 결과들을 보고하여 자극의 방법, 시간 등에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 단일 자극에 의한 통증과는 다른 형태의 통증을 유발하는 연속되는 자극에 의한 시간적 가중에 대한 효과는 보고되지 않았다.

시간적 가중은 widn-up과 동일한 기전으로 wind-up은 동물 실험에서 직접적으로 측정될 수 있지만 인간에서는 생체 내에서 측정하는 것이 불가능하기 때문에 전기물리학적(electrophysical) 혹은 정신물리

학적(psychophysical) 방법들로 이러한 시간적 가중을 정량화 하는데 이것의 정의는 반복되는 동일한 자극에 의해 점차로 증가되는 반응을 나타내는 것이다. 증가되는 반응을 근전도와 같은 기구를 이용하여 측정하게되면 전기물리학적 측정이고 환자가 구두로 보고하는 것에 근거하는 것은 정신물리학적 방법이라 한다.

Price 등의²²⁾ 연구에서 반복적인 열 자극에 의해 보여진 구심성 유해자극의 유입의 가중을 시간적 가중으로 표시하였다. 이러한 시간적 가중은 1/3에서 1/2 Hz 이상의 자극 빈도가 필요하고 하였다.

Arendt-Nielsen 등은⁴⁾ 새로운 중추에 작용하는 약제의 개발, 치료하기 어려운 통증들의 치료법 개발, 그리고 수술에 의하여 유발되는 구심성 유해 자극을 차단하기 위해서는 중추의 가중(central summation)을 억제시키는 것을 목표로 해야 한다고 하였다.

그들은 2 Hz의 동일한 자극을 5회 반복하는 방법을 사용하였고 이러한 방법은 Curatolo 등과의 연구에서 경막외마취와²³⁾ 척추마취²⁴⁾ 방법의 평가에도 이용하였으며 Petersen-Felix 등과 함께한 연구에서^{25,26)} Ketamine의 가중에 대한 효과를 발표하였다.

본 연구에서는 Arendt-Nielsen과 같은 2 Hz의 자극을 5번 반복하는 방법으로 시간적 가중을 유발시키고 동측의 전경골근에서 얻은 EMG를 측정하여 Fig. 1에서 보는 것과 같은 증가된 반응을 나타낼 때의 자극의 세기를 가중 역치로 하여 비교하였다.

본 실험에서 TENS가 시간적 가중에 대한 효과를 보여주지 못해서 최소한 우리가 시행한 방식의 TENS로는 수술 후 통증에서 중추의 감각과 통각 과민 등과 관련된 통증에는 효과를 보이지 못할 것으로 생각된다.

결론적으로 고빈도의 아프지 않은 TENS는 굵은 신경섬유(A β fiber)의 자극으로 같은 영역에서 발생하는 단일 자극에 대한 침해수용의 신호 전달, 즉 RIII 굴곡 반사에는 강력한 억제 작용이 나타났지만, 수술 절개 부위의 통증에서 발현되는 시간적 가중 역치의 변화를 보여 주지 않았다. 따라서 상기와 같은 형태의 경피적 전기 자극은 수술 후 절개 부위의 표면적이고 휴식시의 통증에는 도움이 되지만, 수술 후 절개부위의 운동과 관련된 통증에는 도움이 되지 않는 것으로 생각된다. 그리고 TENS와 같은 치료법 이외에도 앞으로 개발되는 약제의 사용에 대한 연구

나 치료법 개발, 그리고 수술에 의한 통증 등을 억제하기 위해서는 이와 같은 시간적 가중에 대한 연구와 더불어 공간적 가중(spatial summation)에 대한 연구도 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Hymes AC, Raab DE, Yonehiro EG, Nelson GD, Printy AL: Electrical surface stimulation for control of acute postoperative pain and prevention of ileus. *Surg Forum* 1973; 24: 447-9.
2. Smith CM, Guralnick MS, Gelfand MM, Jeans ME: The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on post-cesarean pain. *Pain* 1986; 27: 181-93.
3. Goodchild CS: Nonopioid spinal analgesics: animal experimentation and implications for clinical developments. *Pain Reviews* 1997; 4: 33-58.
4. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S: Wind-up and neuroplasticity: is there a correlation to clinical pain? *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995; 10: 1-7.
5. Wang B, Tang J, White PF, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R, et al: Effect of the intensity of transcutaneous acupoint electrical stimulation on the postoperative analgesic requirement. *Anesth Analg* 1997; 85: 406-13.
6. McCallum MID, Glynn CJ, Moore RA, Lammer P, Phillips AM: Transcutaneous electrical nerve stimulation in the management of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1988; 61: 308-312.
7. Walsh DM, Liggett C, Baxter D, Allen JM: Double-blind investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon experimentally induced ischaemic pain. *Pain* 1995; 61: 39-45.
8. Hamza MA, White PF, Ahmed HE, Ghoname EA: Effect of the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on the postoperative opioid analgesic requirement and recovery profile. *Anesthesiology* 1999; 91: 1232-8.
9. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, et al: Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain* 1991; 47: 295-8.
10. Johnson MI, Ashton CH, Bousfield DR, Thompson JW: Analgesic effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on cold-induced pain in normal subjects. *Pain* 1989; 39: 231-6.
11. Johnson MI, Ashton CH, Bousfield DR, Thompson JW: Analgesic effects of different pulse patterns of transcutaneous electrical nerve stimulation on cold-induced pain in normal subjects. *J Psychosom Res* 1991; 35: 313-2.
12. Hiedl P, Struppler A, Gessler A: Local analgesia by percutaneous electrical stimulation of sensory nerves. *Pain* 1979; 7: 129-34.
13. Handwerker HO, Iggo A, Zimmermann M: Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* 1975; 1: 147-65.
14. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW: The consistency of pulse frequencies and pulse patterns of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) used by chronic pain patients. *Pain* 1991; 44: 231-4.
15. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW: An in-depth study of long-term users of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Implications for clinical use of TENS. *Pain* 1991; 44: 221-9.
16. Francini F, Maresca M, Procacci P, Zoppi M: The effects of non-painful transcutaneous electrical nerve stimulation on cutaneous pain threshold and muscular reflexes in normal men and in subjects with chronic pain. *Pain* 1981; 11: 49-63.
17. Facchinetti F, Sandrini G, Petraglia F, Alfonsi E, Napoli G, Genazzani AR: Concomitant increase in nociceptive flexion reflex threshold and plasma opioids following transcutaneous nerve stimulation. *Pain* 1984; 19: 295-303.
18. Garcia-Larrea L, Sindou M, Mauguier F: Nociceptive flexion reflexes during analgesic neurostimulation in man. *Pain* 1989; 39: 145-56.
19. Danziger N, Rozenberg S, Bourgeois P, Charpentier G, Willer JC: Depressive effects of segmental and heterotopic application of transcutaneous electrical nerve stimulation and piezo-electric current on lower limb nociceptive flexion reflex in human subjects. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 191-200.
20. Cramp FL, Noble G, Lowe AS, Walsh DM, Willer JC: A controlled study on the effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and interferential therapy upon the RIII nociceptive and H-reflexes in humans. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 324-33.
21. Walsh DM, Noble G, Baxter GD, Allen JM: Study of the effects of various transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) parameters upon the RIII nociceptive and H-reflexes in humans. *Clin Physiol* 2000; 20: 191-9.

22. Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH: Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 1977; 3: 57-68.
23. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Fischer M, Zbinden AM: Temporal summation during extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995; 75: 634-5.
24. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM: Spinal anaesthesia inhibits central temporal summation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 88-9.
25. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM: The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995; 81: 63-8.
26. Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schneider TW, Zbinden AM: Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth* 1996; 77: 625-31.