

## Protibolečinska učinkovitost transkutane električne nevrostimulacije (TENS) na živalskih modelih in mehanizem njenega delovanja

Analgesic effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in animal models and its mechanism of action

Mensur Salihović,<sup>1</sup> Fajko F. Bajrović<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

Mensur Salihović  
Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana  
e-mail: mensur.salihovic@kclj.si

### Izvleček

Transkutana električna nevrostimulacija (*angl.* transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) se že več desetletij uporablja za zmanjšanje intenzivnosti in neprijetnosti bolečine. Izsledki kliničnih raziskav o njeni učinkovitosti niso enotni. Vendar pa rezultati raziskav o bolečini na živalskih modelih, ki omogočajo boljši nadzor nad poskusnimi pogoji, nedvomno kažejo na to, da TENS zmanjša nociceptivno aktivnost. Mehanizma, kako deluje TENS, ne poznamo. V prispevku povzemamo glavne domneve glede mehanizmov protibolečinskega učinkovanja TENS.

### Uvod

Prvi zapisi o uporabi električnega draženja za lajšanje bolečine izvirajo iz 40. let našega štetja, ko je Scribonius Largus za lajšanje glavobolov priporočal obloge z električnim skatom.<sup>1</sup> Uporaba električnega draženja pri zdravljenju bolečine se je razširila šele po letu 1967, ko sta Wall in Sweet v soglasju s t. i. teorijo vrat pokazala, da se je pri osmih bolnikih nevrološka bolečina prehodno zmanjšala po visokofrekvenčnem (100 Hz) transkutanem električnem draženju.<sup>2</sup>

### Abstract

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has been used to reduce intensity and unpleasantness of pain for several decades. Findings of clinical studies about its effectiveness are not conclusive. On the contrary, the results from the studies on animal models of pain, which allow better control of experimental conditions, unequivocally demonstrate the effectiveness of TENS in reducing nociceptive activity. The mechanism of TENS action is not known. In the present review, the proposed basic mechanisms of analgesic action of TENS are summarized.

Pri bolnikih uporabljamo transkutano električno draženje živcev (*slov.* transkutana električna nevrostimulacija, *angl.* transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) z različnimi frekvencami, jakostmi in trajanjem pulzov draženja.<sup>3,4</sup> Frekvenco draženja v grobem delimo na visoko (> 50 Hz) in nizko (< 10 Hz). Dražimo lahko tudi z visokofrekvenčnimi pulzi, ki jih dovajamo z nizko frekvenco. Jakost draženja je odvisna od občutljivosti oz. odzivnosti bolnika in jo prav tako kot frekvenco draženja delimo na nizko in visoko. Pri draženju z nizko (senzorično) jakostjo izzovemo pri bolniku razmeroma

**Ključne besede:**

bolečina, nocicepcija, analgezija, električno draženje

**Key words:**

pain, nociception, analgesia, electrical stimulation

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2013; 82: 99–105

Prispelo: 3. okt. 2011,  
Sprejeto: 7. feb. 2012

močne občutke, ne izzovemo pa krčenja mišic, pri draženju z visoko (motorično) jakostjo pa pri bolniku izzovemo tudi krčenje mišic, ki pa ni boleče. Včasih uporabljamo tudi draženje z jakostjo, ki je nižja od senzorične (mikrotokovno električno draženje). Pri TENS z jakostjo draženja v senzoričnem in motoričnem območju se ne glede na frekvenco draženja vzdražijo aferentna živčna vlakna A $\beta$ , s povečanjem jakosti draženja na dvojno t. i. motorično jakost pa se vzdražijo tudi aferentna živčna vlakna A $\delta$ .<sup>5</sup>

Učinkovitost TENS pri zdravljenju različnih bolečin so preizkušali v številnih kliničnih raziskavah.<sup>6–15</sup> V prospektivnih randomiziranih kontroliranih raziskavah je TENS zanesljivo zmanjšal akutno pooperativno bolečino po torakotomiji in pri primarni dismenoreji.<sup>12,15</sup> Večina prospektivnih randomiziranih kontroliranih raziskav kaže, da s TENS uspešno zmanjšamo tudi nekatere druge akutne bolečine in kronične bolečine v križu, bolečine pri osteoartritu in raku, vendar pa z nekaterimi drugimi raziskavami tega niso potrdili.<sup>6–10,13,14</sup> Zaradi heterogenosti vključenih bolnikov, velikosti vzorcev, metodologije, modalnosti TENS, trajanja zdravljenja in načina ocenjevanja učinkov raziskave med seboj niso primerljive. Zato so za dokončno mnenje o učinkovitosti TENS pri zdravljenju bolečine v kliničnih razmerah potrebne dodatne in bolj načrtovane prospektivne randomizirane kontrolirane po možnosti multicentrične raziskave. Trenutno v mednarodnih smernicah za zdravljenje bolečine uporabo TENS priporočata le Ameriška akademija za nevrologijo pri zdravljenju bolečine pri diabetični polinevropatiji (raven B)<sup>13</sup> in Kanadsko združenje porodničarjev in ginekologov pri zdravljenju primarne dismenoreje (raven B).<sup>16</sup>

Po drugi strani pa se je na živalskih modelih, ki omogočajo dober nadzor nad poškodbo ter nespremenljivo postavitve elektrod in nastavitve parametrov draženja, TENS izkazal kot zanesljivo učinkovit tako pri zmanjšanju fiziološke bolečine kot tudi patološke bolečine oz. nocicepcije.<sup>17–32</sup> V prispevku povzemamo opažanja o učinkovitosti TENS pri zmanjševanju bolečine na živalskih modelih in oris domnevnih fizio-

loških mehanizmov njegovega protibolečinskega delovanja.

## Protibolečinska učinkovitost TENS na živalskih modelih bolečine

Fiziološko bolečino proučujemo na živalskih modelih, pri čemer ne povzročimo okvare tkiva, patološko bolečino pa na živalskih modelih, ko poškodbo tkiva povzročimo z mehanskim ali kemijskim draženjem. Poleg fizioloških in patoloških mehanizmov bolečine lahko na živalskih modelih ocenjujemo tudi vpliv različnih učinkovin na vedenjsko odzivanje in elektroфизиološko ali nevrokemijsko aktivnost nociceptivnih živčnih poti.

Na modelu fiziološke bolečine pri podgani je TENS z visoko frekvenco dražljajev nizke jakosti, pri katerem se vzdražijo samo aferentna živčna vlakna A $\beta$ , povzročil zakasnitev refleksnega umika repa ali tačke na mehanski ali toplotni bolečinski dražljaj.<sup>17,18</sup> S povečanjem jakosti TENS nad prag vzdraženja aferentnih živčnih vlaken A $\delta$  se je zakasnitev umaknitvenega refleksa na mehanski bolečinski dražljaj še povečala.<sup>19,21</sup> V skladu s temi opažanji v vedenjskih poskusih se je med TENS pri mački zmanjšala spontana in izzvana aktivnost nevronov v zadajšnjih rogovih hrbtenjače ter aktivnost v aksonih spinoštalamičnega trakta, in sicer sorazmerno s frekvenco, z jakostjo in s trajanjem dražljaja.<sup>22,24</sup> Vendar pa se je pri opicah nociceptivna aktivnost v spinoštalamičnem traktu zmanjšala le med TENS z nizko frekvenco in visoko jakostjo draženja, pri kateri so se vzdražila tudi aferentna živčna vlakna A $\delta$ .<sup>20</sup> Na zaviranje nociceptivne aktivnosti v spinoštalamičnem traktu je pomembno vplivalo tudi mesto postavitve elektrod.<sup>20</sup> Učinek TENS je bil največji, če so bile elektrode postavljene v receptivnem polju proučevanih nevronov spinoštalamičnega trakta, in najmanjši, če so bile elektrode nameščene na sicer istem udu, vendar zunaj receptivnega polja teh nevronov. Na modelih fiziološke bolečine je bil antinociceptivni učinek TENS na vzdraženje nevronov v zadajšnjih rogovih hrbtenjače kratkotrajen in

je izzvenel takoj po prekinitvi električnega draženja.<sup>19-21</sup>

Raziskave na modelih patološke bolečine kažejo, da TENS zmanjša nociceptivno aktivnost tudi v takšnih razmerah. TENS z visoko frekvenco je ne glede na jakost in trajanje draženja zmanjšal primarno hiperalgezijo pri eksperimentalnem vnetju tačke pri podganah.<sup>27,32</sup> Še bolj se je po TENS, in sicer ne glede na frekvenco in jakost draženja, zmanjšala sekundarna hiperalgezija pri eksperimentalnem vnetju kolenskega sklepa pri podgani.<sup>25,28,31</sup> Tako primarna kot sekundarna hiperalgezija po eksperimentalnem vnetju sta ostali zmanjšani tudi 12–24 ur po prenehanju draženja s TENS.<sup>25,28</sup> Na modelu nevropatske bolečine po kronični poškodbi perifernega živca je pri podgani TENS z visoko frekvenco in nizko jakostjo dražljajev zmanjšal alodinijo za toplotni dražljaj, ni pa vplival na alodinijo za mehaniski dražljaj.<sup>26</sup> Pri tem je bil TENS učinkovit le, če so z njim začeli prvi dan po poškodbi in ne, če so z njim začeli tretji dan. Zanimivo je, da je bil na opisanem modelu nevropatske bolečine analgetski učinek TENS večji, če so bile elektrode postavljene na kontralateralni ud, kot če so bile nameščene na strani poškodovanega živca.<sup>30</sup> V skladu z opažanji v vedenjskih poskusih so elektrofiziološke raziskave pri podgani pokazale, da je na modelu patološke bolečine tako po ligiranju spinalnih živcev kot tudi po vnetju tačke TENS zmanjšal aktivnost nevronov v zadajšnjih rogovih hrbtenjače, ki je bila izzvana z nebolečinskim ali bolečinskim draženjem.<sup>23,29</sup>

Opažanja na živalskih modelih bolečine torej kažejo, da TENS lahko zavre tako fiziološko kot tudi akutno in kronično patološko nociceptivno aktivnost. Vpliv frekvence in jakosti draženja na učinkovitost TENS pa je odvisen od vrste bolečine. Fiziološko nociceptivno aktivnost najbolj zavira TENS z visoko jakostjo in visoko frekvenco draženja. Na modelih patološke bolečine je pri zaviranju primarne hiperalgezije učinkovit TENS z visoko frekvenco ne glede na jakost dražljaja, medtem ko njegova učinkovitost pri zaviranju sekundarne hiperalgezije ni odvisna od frekvence ali jakosti draženja. Učinek TENS na nociceptivno aktivnost nevronov v

zadajšnjih rogovih hrbtenjače je na modelih fiziološke bolečine kratkotrajen in izzveni takoj po prenehanju draženja, na modelih patološke bolečine pa traja tudi do 48 ur.

## Oris mehanizmov protibolečinskega delovanja TENS

V nasprotju s splošnim prepričanjem TENS v območju perifernega živčevja vzdraži aferentna živčna vlakna, ki oživčujejo tkiva v globini in ne aferentnih živčnih vlaken v koži.<sup>6</sup> Po popularni razlagi protibolečinskega delovanja TENS naj bi v soglasju s t. i. teorijo vrat vzdražena debela aferentna živčna vlakna preko inhibitornih nevronov v želatinasti snovi (substantia gelatinosa Rolandi) v zadajšnjih rogovih hrbtenjače zavrla nociceptivno aktivnost nevronov, izzvano z draženjem tankih nociceptivnih vlaken.<sup>4,33</sup> Vendar pa se je pri podganah po prerezanju hrbtenjače (in s tem izločitvi vpliva navzdolnjih inhibitornih prog) učinkovitost visokofrekvenčnega TENS zmanjšala, kar kaže na to, da so za protibolečinsko delovanje TENS poleg segmentnih mehanizmov v hrbtenjači pomembni tudi navzdoljni (descendentni) sistemi za moduliranje bolečine.<sup>17</sup>

Osrednje področje živčevja v descendentnem sistemu za moduliranje bolečine je periakveduktalna sivina (PAS) v mezencefalonu.<sup>34-36</sup> Nevroni iz PAS tvorijo ekscitatorne sinapse s serotoninergičnimi jedri v rostralni ventromedialni podaljšani hrbtenjači (RVM) ter z noradrenergičnimi jedri v dorzolateralnem tegmentumu ponsa in v podaljšani hrbtenjači. Iz teh dveh področij se spuščata serotoninergično in noradrenergično nitje do nociceptivnih nevronov v kavalnem delu trigeminalnega jedra in v zadajšnjih rogovih hrbtenjače. Z njima tvorita inhibitorne in ekscitatorne sinapse. V teh strukturah so poleg noradrenergičnih in serotoninergičnih receptorjev tudi opioidni peptidi in njihovi receptorji ( $\mu$ ,  $\delta$ , in  $\kappa$ ).<sup>34-36</sup>

Po draženju debelih aferentnih živčnih vlaken v globini perifernih tkiv torej deluje TENS protibolečinsko posredno preko spinalnih segmentnih in descendentnih sistemov za modulacijo bolečine. Pri tem so

udeleženi predvsem opioidni, serotoninški in noradrenalski sistem.

### Opioidni sistem

V raziskovanju mehanizmov protibolečinskega delovanja TENS je med neurotransmitskimi sistemi deležen največje pozornosti opioidni sistem.<sup>37,38</sup> Že zgodaj so namreč z raziskavami ugotovili, da se po draženju s TENS v serumu in likvorju zdravih prostovoljcev poveča koncentracija  $\beta$ -endorfinov.<sup>39,40</sup> Zanimivo je, da se je pri različnih frekvencah draženja s TENS povečalo sproščanje različnih opioidov: po TENS z nizko frekvenco se je povečala koncentracija metionin-enkefalina, po TENS z visoko frekvenco pa se je povišala koncentracija dinorfina A.<sup>41</sup> Opažanje na zdravih prostovoljcih, da se ob različnih frekvencah draženja s TENS sproščajo različni opiodi, so kasneje potrdile tudi raziskave na živalih. Pri podgani se je analgetski učinek nizkofrekvenčnega TENS zmanjšal po farmakološki blokadi opioidnih receptorjev  $\mu$ , analgetski učinek visokofrekvenčnega TENS pa po blokadi opioidnih receptorjev  $\delta$  v hrbtenjači.<sup>17,37,38</sup> Podobno se je po blokadi opioidnih receptorjev  $\mu$  tudi pri ljudeh zmanjšal učinek nizkofrekvenčnega TENS, medtem ko se učinek visokofrekvenčnega TENS ni spremenil.<sup>42</sup> Učinek visoko- oz. nizkofrekvenčnega TENS se je po blokadi opioidnih receptorjev na spinalni ravni zmanjšal podobno kot po blokadi opioidnih receptorjev na supraspinalni ravni v RVM.<sup>37,38</sup> Za analgetski učinek nizkofrekvenčnega TENS, ne pa tudi visokofrekvenčnega, so pomembni tudi opioidni receptorji v perifernem živčevju.<sup>43</sup>

Zanimivo je, da se je ob ponavljanju draženja z visoko- ali nizkofrekvenčnim TENS pri podganah četrty dan razvila toleranca za njegov protibolečinski učinek na ravni spinalnih opioidnih receptorjev  $\delta$  oziroma  $\mu$ .<sup>44</sup> V soglasju s to ugotovitvijo nizkofrekvenčni TENS ni imel protibolečinskega učinka pri podganah, ki so razvile toleranco na morfij.<sup>45</sup>

Ta opažanja kažejo, da pri protibolečinskem delovanju TENS sodeluje opioidni sistem na ravni perifernega živca, hrbtenjače in možganskega debla. Zdi se, da pri proti-

bolečinskem delovanju TENS ob različnih frekvencah dražljaja sodelujejo specifični in različni opioidni receptorji: receptorji  $\mu$  sodelujejo pri učinku nizkih frekvenc, receptorji  $\delta$  pa pri učinku visokih frekvenc TENS.

### Serotoninški sistem

Za protibolečinsko delovanje TENS je pomemben tudi vpliv serotoninškega sistema na descendenti sistem za moduliranje bolečine. Na modelu akutne bolečine pri miših in podganah se je namreč protibolečinski učinek visokofrekvenčnega draženja s TENS ob sistemski blokadi serotoninških receptorjev zmanjšal, ob sistemskem dodajanju serotoninškega prekursorja 5-hidroksitriptofana pa povečal.<sup>18,46</sup> Po drugi strani pa na protibolečinski učinek visokofrekvenčnega draženja s TENS nista vplivali selektivna blokada spinalnih serotoninških receptorjev pri normalni živali ali sistemski blokada serotoninških receptorjev pri živali s prerezano hrbtenjačo.<sup>18,47</sup> Na podoben način selektivna blokada spinalnih serotoninških receptorjev (5-HT<sub>2</sub> in 5-HT<sub>3</sub>) ni vplivala na protibolečinski učinek visokofrekvenčnega TENS na nevropatsko bolečino pri podgani z vnetim kolenskim sklepom, medtem ko je zmanjšala učinek nizkofrekvenčnega TENS.<sup>47</sup> Tako se je na opisanem bolečinskem modelu po draženju z nizkofrekvenčnim TENS, ne pa tudi po draženju z visokofrekvenčnim, povečalo sproščanje serotoninina v hrbtenjači.<sup>48</sup>

Na podlagi opažanj lahko sklepamo, da je pri protibolečinskem delovanju visokofrekvenčnega TENS vpleten serotoninški sistem samo v razmerah fiziološke bolečine, in sicer preko supraspinalnih serotoninških receptorjev, pri protibolečinskem učinku nizkofrekvenčnega TENS v razmerah patološke bolečine pa ta sistem deluje preko supraspinalnih in delno tudi preko spinalnih serotoninških receptorjev.

### Noradrenergični sistem

Pri eksperimentalnem vnetju kolenskega sklepa je bil protibolečinski učinek TENS, ne glede na frekvenco draženja, pri miših z mutiranimi adrenergičnimi receptorji  $\alpha_2$  manjši kot pri miših z normalnimi adrenergičnimi

receptorji  $\alpha_2$ .<sup>49</sup> Pri teh miših je bil učinek TENS manjši tudi po lokalni selektivni blokadi perifernih adrenergičnih receptorjev  $\alpha_2$ .<sup>49</sup> Blokada spinalnih ali supraspinalnih adrenergičnih receptorjev  $\alpha_2$  pa pri podganah z vnetim kolenom ni vplivala na učinek TENS.<sup>47,49</sup> V skladu s to ugotovitvijo TENS pri nobeni frekvenci draženja ni vplival na sproščanje noradrenalina v hrbtenjači podgan z vnetim kolenskim sklepom.<sup>48</sup>

Ta opažanja kažejo, da so za protibolečinsko učinkovanje TENS pomembni adrenergični receptorji  $\alpha_2$  na perifernem aferentnem nevronu, medtem ko adrenergični receptorji  $\alpha_2$  v osrednjem živčevju niso pomembni.

### Drugi neurotransmitorski sistemi in pretok krvi

Poleg opioidov, serotonina in noradrenalina pri antinociceptivnem in protibolečinskem učinku TENS sodelujejo tudi drugi neurotransmitorji. Raziskave na podganah z eksperimentalnim vnetjem kolena kažejo, da je antihiperalgezični učinek TENS vsaj delno odvisen od aktiviranja spinalnih muskarinskih receptorjev  $M_1$  in  $M_3$  ter receptorjev GABA<sub>A</sub>.<sup>31,50</sup> Pri podgani se ob TENS z visoko frekvenco draženja zmanjša sproščanje glutamata in aspartata v zadajšnjih rogovih hrbtenjače ter substance P v spinalnih ganglijih.<sup>51-54</sup> Eden od posrednikov je verjetno tudi adenzin, saj je protibolečinski učinek TENS pri ljudeh manjši, če pred zdravljenjem zaužijejo kofein, ki je znan blokator adenzinskih receptorjev.<sup>55,56</sup>

Antinociceptivni in protibolečinski učinek TENS je lahko delno tudi posledica njegovega vpliva na lokalni pretok krvi. Znano je namreč, da se med TENS z nizko frekvenco draženja ali s pulzi dražljajev visoke jakosti poveča lokalni pretok krvi.<sup>57</sup> Nasprotno pa se med TENS z nizko jakostjo draženja – ne glede na frekvenco – pretok ne spremeni.<sup>57,58</sup>

### Sklep

Raziskave na živalskih modelih kažejo, da TENS lahko zmanjša fiziološko in patološko bolečino ter tudi nociceptivno aktivnost. Fiziološko nociceptivno aktivnost najbolj zavira TENS z visoko jakostjo in visoko frekvenco draženja. Na modelih patološke bolečine je pri zmanjšanju primarne hiperalgezije učinkovit TENS z visoko frekvenco ne glede na jakost dražljajev, medtem ko učinkovitost TENS pri zaviranju sekundarne hiperalgezije ni odvisna od frekvence ali jakosti draženja. Po vzdraženju debelih aferentnih vlaknih v globini perifernih tkiv deluje TENS protibolečinsko preko spinalnih segmentnih in descendentnih inhibičnih mehanizmov. Pri tem so pomembni neurotransmitorski sistemi, zlasti opioidni, serotoninski in noradrenalinski. Zdi se, da pri protibolečinskem delovanju TENS ob različnih frekvencah draženja sodelujejo različni tipi in specifični podtipi receptorjev. V razmerah patološke bolečine pri protibolečinskem učinku nizkofrekvenčnega TENS sodelujejo opioidni receptorji  $\mu$ , serotoninski receptorji in adrenergični receptorji  $\alpha_2$ , pri protibolečinskem učinku visokofrekvenčnega TENS pa opioidni receptorji  $\delta$  in adrenergični receptorji  $\alpha_2$ . Razumevanje mehanizmov protibolečinskega delovanja TENS lahko pomaga pri razlagi nekaterih nasprotujočih si opažanj v kliničnih študijah kot tudi pri ustrežnejši izbiri protibolečinskega zdravljenja.

## Literatura

- Kane K, Taub A. A history of local electrical analgesia. *Pain* 1975; 1: 125–38.
- Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967; 155: 108–9.
- Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: Basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003; 4: 109–21.
- DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 492–9.
- Radhakrishnan R, Sluka KA. Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate TENS induced antihyperalgesia. *J Pain* 2005; 6: 673–80.
- Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD003222.
- Robb KA, Bennett MI, Johnson MI, Simpson KJ, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD006276.
- Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD003008.
- Rutjes AW, Nuesch E, Sterchi R, Kalichman L, Hendriks E, Osiri M, Brosseau L, Reichenbach S, Juni P. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD002823.
- Walsh DM, Howe TE, Johnson MI, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006142.
- Meissner W. The role of acupuncture and transcutaneous-electrical nerve stimulation for postoperative pain control. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 623–6.
- Freyne A, Falcoz PE. Is transcutaneous electrical nerve stimulation effective in relieving postoperative pain after thoracotomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 283–8.
- Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 173–6.
- Pieber K, Herceg M, Paternostro-Sluga T. Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Rehabil Med* 2010; 42: 289–95.
- Proctor M, Farquhar C, Stones W, He L, Zhu X, Brown J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD002123.
- Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, et al. Primary dysmenorrhoea consensus guideline. *J Obstet Gynecol Can* 2005; 27: 117–46.
- Woolf CJ, Barrett GD, Mitchell D, Myers RA. Naloxone reversible peripheral electroanalgesia in intact and spinal rats. *Eur J Pharmacol* 1977; 45: 311–4.
- Woolf CJ, Mitchell D, Barrett GD. Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat. *Pain* 1980; 8: 237–52.
- Sjolund BH. Peripheral nerve stimulation suppression of C-fiber evoked flexion reflex in rats. Part 1: Parameters of continuous stimulation. *J Neurosurg* 1985; 63: 612–6.
- Lee KH, Chung JM, Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract cells by TENS. *J Neurosurg* 1985; 62: 276–87.
- Sjolund BH. Peripheral nerve stimulation suppression of C-fiber evoked flexion reflex in rats. Part 2. Parameters of low rat train stimulation of skin and muscle afferent nerves. *J Neurosurg* 1988; 68: 279–83.
- Garrison DW, Foreman RD. Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Pain* 1994; 58: 309–15.
- Leem JW, Park ES, Paik KS. Electrophysiological evidence for the antinociceptive effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on mechanically evoked responsiveness of dorsal horn neurons in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1995; 192: 197–200.
- Garrison DW, Foreman RD. Effects of prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and variation of stimulation variables on dorsal horn cell activity. *Eur J Phys Med Rehabil* 1997; 6: 87–94.
- Sluka KA, Bailey K, Bogush J, Olson R, Ricketts A. Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. *Pain* 1998; 77: 97–102.
- Somers DL, Clemente FR. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation alters thermal but not mechanical allodynia following chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1370–6.
- Gopalkrishnan P, Sluka KA. Effect of varying frequency, intensity and pulse duration of TENS on primary hyperalgesia in inflamed rats. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 984–90.
- King EW, Sluka KA. The effect of varying frequency and intensity on secondary mechanical hyperalgesia in an animal model of inflammation. *J Pain* 2001; 2: 128–33.
- Ma YT, Sluka KA. Reduction in inflammation-induced sensitization of dorsal horn neurons by transcutaneous electrical nerve stimulation in anesthetized rats. *Exp Brain Res* 2001; 137: 94–102.
- Somers DL, Clemente FR. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of neuropathic pain: the effects of frequency and electrode position on prevention of allodynia in a rat model of complex regional pain syndrome type II. *Phys Ther* 2006; 86: 698–709.
- Maeda Y, Lisi TL, Vance CG, Sluka KA. Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res* 2007; 1136: 43–50.
- Yang L, Yang L, Gao X. Transcutaneous electrical nerve stimulation on Yongquan acupoint reduces CFA-induced thermal hyperalgesia of rats via

- down-regulation of ERK2 phosphorylation and c-Fos expression. *Anat Rec* 2010; 293: 1207–13.
33. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–9.
  34. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 243–57.
  35. Bajrović FF. Glavobol. In: Ribarić S, ed. *Seminarji iz patološke fiziologije*. Ljubljana: Littera picta; 2008. p. 217–26.
  36. Bresjanac M. Bolečina. In: Ribarić S, ed. *Temeljni patološke fiziologije*. Ljubljana: Littera picta; 2009. p. 263–70.
  37. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 257–63.
  38. Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 840–6.
  39. Salar G, Job I, Mingrino S, Bosio A, Trabucchi M. Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF b-endorphin content in patients without pain problems. *Pain* 1981; 10: 169–72.
  40. Hughes GS, Lichstein PR, Whitlock D, Harker C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther* 1984; 64: 1062–6.
  41. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, Hao JX, Terenius L. 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.
  42. Sjolund BH, Eriksson MBE. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res* 1979; 173: 295–301.
  43. Sabino GS, Santos CM, Francischi JN, de Resende MA. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. *J Pain* 2008; 9: 157–63.
  44. Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain* 2003; 102: 195–201.
  45. Sluka KA, Judge MA, McColley MM, Reveiz PM, Taylor BM. Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *Eur J Pain* 2000; 4: 185–93.
  46. Shimizu T, Koja T, Fujisaki T, Fukuda T. Effects of methysergide and naloxone on analgesia induced by the peripheral electric stimulation in mice. *Brain Res* 1981; 208: 463–7.
  47. Radhakrishnan R, King EW, Dickman JK, Herold CA, Johnston NF, Spurgin ML, Sluka KA. Spinal 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Pain* 2003; 105: 205–13.
  48. Sluka KA, Lisi TL, Westlund KN. Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 1137–40.
  49. King EW, Audette K, Athman GA, Nguyen HO, Sluka KA, Fairbanks CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain* 2005; 115: 364–73.
  50. Radhakrishnan R, Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology* 2003; 45: 1111–9.
  51. Rokugo T, Takeuchi T, Ito H. A histochemical study of substance P in the rat spinal cord: effect of transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Nippon Med Sch* 2002; 69: 428–33.
  52. Somers DL, Clemente FR. The relationship between dorsal horn neurotransmitter content and allodynia in neuropathic rats treated with high-frequency transcutaneous electric nerve stimulation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1575–83.
  53. Somers DL, Clemente FR. Contralateral high or a combination of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats. *J Pain* 2009; 10: 221–9.
  54. Sluka KA, Vance CG, Lisi TL. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem* 2005; 95: 1794–801.
  55. Salter MW, Henry JL. Evidence that adenosine mediates the depression of spinal dorsal horn neurons induced by peripheral vibration in the cat. *Neuroscience* 1987; 22: 631–50.
  56. Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *N Engl J Med* 1995; 333: 325–6.
  57. Sherry JE, Oehrlein KM, Hegge KS, Morgan BJ. Effect of burst-mode transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance. *Phys Ther* 2001; 81: 1183–91.
  58. Indergand HJ, Morgan BJ. Effects of high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on limb blood flow in healthy humans. *Phys Ther* 1994; 74: 361–7.