

Ağrı ve Nörostimülasyon

Metin Tulgar*, Ahmet Arslan**, Erdal Kalkan***

Özet: Kronik ağrılar modern tıbbın başlıca problemlerindedir. Nörojenik ağrılarının farmakolojik tedaviye genellikle cevap vermediği bilinmektedir. Elektronik nörostimülasyon, ilaçların yan etkilerinden arınmış, hastanın kendisinin kullanabileceği bir yöntemdir. Mukayeseli çalışmalar göstermiştir ki, ağrı hastaları, seçme şansı verildiğinde klasik stimülasyon yerine burst ve HRFM (high rate frequency modulation - yüksek oranlı frekans modülasyonu) tarzlarını tercih etmektedir. Yaygın dağılımlı ve bilateral kronik ağrılarının kontrolünde, transkütan stimülasyon pratik olmayıp, omuriliğin epidural bölgesine elektrod implantasyonu gereklidir. Mevcut implantların elektrod migrasyonu, elektronik arızalar, sabit parametreler ve pahalılık gibi sorunlarını çözmek için, endüktif kuplaj tekniğine dayalı yeni bir transmitter-receiver sistem geliştirilmiştir. Yeni sistem, mevcut RF (radyo-frekans) implantlara göre daha güvenli ve çok daha ucuzdur. Son zamanlarda uygulamaya konulan, yüksek teknoloji donanımlı mikromodular implantlar, deneysel aşamada, pahalı ve arıza riski taşıyan karmaşık bir sistem olarak görülmektedir. Yeni teknolojilerin performansını değerlendirmek için uzun dönem klinik çalışmalar ve tedavinin verimliliğini arttırmak için daha başka teknik araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: ağrı, nörostimülasyon, transkütan, epidural omurilik stimülasyonu.

Uluslararası Ağrı Birliği 1979 yılında Avustralya'daki kongresinin Dr. Meskey başkanlığındaki kapanış oturumunda, ağrıyı, "dokulara verilen gerçek ve önemli ölçüde veya öyle olduğu sanılan zararlarla ilgili, rahatsız edici duysal ve duygusal bir tecrübe" şeklinde değerlendirmiş ve Bond aynı yıl yayınladığı kitabında, diğer kaynaklardakinden daha kapsamlı bir biçimde, ağrıyı, "kaza, hastalık veya biyokimyasal değişiklikler sonucu beyin kendisi veya vücudun diğer kısımlarındaki dokuların incinmesi nedeniyle, beyinde oluşan aktiviteden doğan kişisel bir deneyim" olarak belirtmiş de, subjektif özelliği sebebiyle, ağrının kesin bir ifadeyle tanımlanması zordur (1,2).

Diğer taraftan, ilgili anatomik yapıların ve fizyolojik olayların karmaşıklığı sebebiyle, ağrının mekanizmaları da tam bir açıklığa kavuşmuş değildir. 1895 yılında Frey tarafından ortaya konulan klasik ağrı teorisini, bu teorisinin yanlışlarını düzeltici ve eksiklerini tamamlayıcı başka teoriler izlemiştir (3-12). 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından sunulan modern ağrı teorisi (the spinal gate control theory) ise, yeni görüşlerin yanısıra önceki teorilerin de bir karışımı niteliğindedir (13). Bu bilim adamları deneysel çalışmalarla, omuriliğin dorsal kısımlarında bazı özel sinir hücrelerinin varlığını ortaya çıkartmışlar ve T hücreleri (transmission

cells - iletim hücreleri) adını verdikleri bu hücrelerin, omurilik ağrı kapısının anatomik ve fizyolojik yapı taşlarını oluşturduğunu belirtmişlerdir. Hafif dokunmaya karşı duyarlı, kalın (7-20 µm) miyelinli ve hızla ileten (35-120m/s) Aβ liflerinin taşıdığı sinyal ağrı kapısını kapatmaya çalışırken, ağrı iletiminden sorumlu kabul edilen, ince (0.2-1µm) myelinsiz ve yavaş (1-6m/s) ileten C liflerindeki aktivite omurilikten geçerek beyine ulaşmaya eğilim göstermektedir (Şekil 1). Bu kalın ve ince periferik liflerin T hücreleri üzerindeki etkisine göre, kapı ya açık kalır (ağrı beyine ulaşır ve hissedilir), ya kapanır (ağrı beyine ulaşamaz ve hissedilmez), ya da kısmen açık kalır (ağrı kısmen beyine ulaşır ve az hissedilir). Klinikte, elektrikle yapay olarak, kalın ve hızla ileten lifler uyarılarak ağrı iletimi durdurulmaya veya azaltılmaya çalışılmaktadır. Günlük yaşantımızdan bildiğimiz gibi, bir yeri incinen bir kişi ağrılı bölgeyi oğuşturarak, bir çeşit mekanik stimülasyon ile kalın sinirleri etkileyip rahatlamaya çalışmaktadır.

Ağrı mekanizmaları, öyle görülüyor ki, daha uzun yıllar tartışılacaktır. Ancak, ağrı hakkında tartışılmayacak bir gerçek var ki gerek hasta ve gerekse hastayla uğraşanlar (hekim, hemşire, hastanın yakınları) için büyük bir sorun olmasıdır. Kronik ağrı hastaları bazen işlerine gidememekte, hayata küsmekte ve toplumdan kopmaktadırlar. Her yıl ağrı kesici ilaçların üretimi için büyük paralar harcanmaktadır. Bu açılardan bakıldığında ağrı, sosyal ve ekonomik boyutlarıyla tüm toplumu etkileyen bir olaydır. Dolayısıyla ağrı konusunda çok yönlü (bilimsel, teknik ve klinik) araştırmalar koordineli bir şekilde sürdürülmektedir.

*Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, Van

**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Konya

***Konya Numune Hastanesi, Nöroşirürji Servisi, Konya

Yazışma adresi: Doç. Dr. Metin TULGAR

Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, Van

bilimsel bir tabana oturmuş ve hem de omurilik epidural stimülasyonu uygulanmaya başlamıştır.

TENS Uygulamaları:

Lokal ağrılarının kontrolünde, ağırlı bölgeye deri üzerinden yerleştirilen iki adet lastik elektrod, TENS cihazının çıkışına bir kablo ile bağlanarak elektrik sinyalleriyle sinirler uyarılmaktadır. Hastanın beline takılabilen veya cebe konulabilen ve böylece çalışırken, örneğin büroda görevli bir kişinin işini aksatmadan kullanabildiği küçük bir radyo görünümündeki bu cihazların bazıları iki kanallı olup, dört elektrodla daha geniş bir bölgeyi (bel ve siyatik ağrısının birlikte olduğu gibi) aynı anda uyarabilmektedir. Hasta ihtiyacı olduğu zaman kendi kendine 20 ila 30 dakika süre ile cihazı kullanmaktadır. Şüphesiz ki, önce klinikte ilgili hekim veya hemşire tarafından hastaya uygulamalı olarak cihazın kullanımı gösterilip, eğer faydalı olacağına inanılırsa, kendisine verilerek evinde yine hekimin bilgisi altında kullanması sağlanmakta, tıbbi veya teknik herhangi bir problem halinde uzmanlara başvurusu istenmektedir. 200 µs genişliğinde, dikdörtgen şeklinde, 50 mA tepe değerli akım şiddetinde ve 30 ila 100 Hz arasında sabit frekanslı sinyal üreten klasik TENS cihazlarının bel ağrıları, bazı romatik ağrılar, central post stroke ağrısı, ameliyat sonrası ağrılar, deri ülserleri, doğum ağrıları ve angina pectoris tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir (23-31).

Düşük frekanslı akımların da ağrı kontrolünde etkili olduğu, fakat bu nitelikteki sinyal fazla akım şiddeti gerektirdiğinden, kaslarda ağırlı kasılmalara neden olduğu görülmüştür (32). Bu problemi çözmek için, düşük frekanslı sinyal trenleri kullanılmıştır (33). Bazı TENS cihazlarında klasik tarza ilaveten ikinci bir metod olarak bulunan ve burst (kesikli) adı verilen 80 mA tepe değerli akım şiddetine sahip, dahili frekansı 100 Hz civarında olan ve herbiri 5-10 sinyal içeren trenlerin saniyede 1 ila 2 kez uygulanması şeklindeki bu tip stimülasyon siyatik, osteoarthritis ve diğer kaskemik ağrılarının kontrolünde verimli bulunmuştur (34).

TENS tedavisinin verimini arttırmak amacıyla, elektriksel parametreler (frekans, akım şiddeti, pulse genişliği, sinyal şekli) üzerinde bazı araştırmalar yapılmış ve farklı frekansların değişik klinik etkiler doğurduğu belirlenmiş, ancak bu araştırmaların çoğu klasik stimülasyonla sınırlı kalmıştır (35,36). Liverpool Pain Research Institute bünyesinde, klasik ve burst tarzlarıyla birlikte frekans modülasyonlu stimülasyonun da uygulandığı mukayeseli çalışmalar göstermiştir ki, ağrı hastalarının çoğu, seçme imkanı sağlandığında, klasik tarz yerine burst ve yeni

geliştirilen HRFM (high rate frequency modulation - yüksek oranlı frekans modülasyonu) tarzlarını tercih etmektedir (37,38). Frekans modülasyonunun başarılı olmasındaki sebepler şöyle sıralanabilir:

- 1) Ağrı iletiminin temeli receptor seviyesinde elektrik sinyallerine dönüştürülüp C liflerince taşınan aktivitenin frekans karakteristiklerinin beyinde okunmasına dayandığından, diğer bir deyişle sinir sisteminin dili frekans olduğundan, klasik stimülasyonda olduğu gibi frekansı sabit tutmak yerine modüle etmek (değiştirmek) faydalı olabilir.
- 2) Sabit frekanslı stimülasyonun zamanla sinirlerin adaptasyonu dolayısıyla tedavinin etkisini azalttığı bilinen bir gerçektir (39).
- 3) 1987 yılında Omura tarafından sunulan kapsamlı deneysel çalışma sonuçları gösterdi ki, frekans arttıkça stimülasyonun etkisi artmakta, fakat cihaz kapatılınca ağrı kısa zamanda geri dönmektedir (40). HRFM tarzı stimülasyonda, yüksek frekanslı (90 Hz) sinyal, saniyede 1.3 kez (sağlıklı bir yetişkinin ortalama nabızı), kısa bir süre için (90 ms) yavaşlatılarak (55 Hz), hastaya optimal bir şekilde uygulanmaktadır.

Nöroimplantasyon:

Yaygın dağılımlı ve bilateral ağrıların kontrolünde, çok sayıda elektrod ihtiyacı ve artan deri empedansı nedenleriyle TENS tedavisi yeterli ve pratik olmamakta, bu hastalarda omuriliğin epidural bölgesine implante edilen bir elektrod sistemiyle stimülasyon yapılması gerekmektedir (41). 1967 yılından beri yapılagelen epidural spinal cord stimulation (omurilik epidural stimülasyonu) ameliyatları, önceleri sadece kronik ağrıların kontrolüne yönelikken, son yıllardaki klinik raporlardan görülmektedir ki, bu yöntem, periferik vascular hastalıklar ve motor disorders gibi ciddi bazı rahatsızlıkların tedavisinde de etkili olmaktadır (42-44).

Yalnızca A.B.D.'de bulunan birkaç firma tarafından üretilen ve başta A.B.D. olmak üzere bazı Batı Avrupa ülkelerinde kullanılan, çoğu radyo-frekans tekniğine dayalı mevcut omurilik implantları başlıca dört kısımdan oluşmaktadır:

- 1) Omuriliğin epidural bölgesine yerleştirilen elektrod,
- 2) Hastanın karın (batın) bölgesinde rahat ulaşabileceği bir yere konulan ve elektroda ince özel bir kablo ile deri altından tünel yapılarak bağlanan receiver (minik bir radyo alıcısı),
- 3) Transmitter (sinyal üretici minik bir radyo vericisi),
- 4) Loop (dairese sargılı) anten. Transmitter tarafından üretilen ve anten vasıtasıyla taşınan radyo dalgaları üzerine bindirilmiş tedavi edici

sinyaller, receiver tarafından filtre edilerek elektroda gönderilmektedir. Uzun ömürlü Lityum pili içeren ve tamamıyla implante edilen sistemler de ticari olarak mevcuttur, ancak bunlar hem daha pahalı ve hem de pilin ömrü kullanmaya bağlı olarak beş yıl civarında olduğundan, değiştirme için yeni bir ameliyatı gerektirmektedir.

Ağrı hastaları için omurilik stimülasyonu ameliyatı genellikle iki aşamalı olarak yapılmaktadır. Birinci ameliyatta, lokal anestezi altında ilgili segmentin iki alt seviyesinden epidural iğne vasıtasıyla kablo şeklinde bir elektrod (cardiac pace making electrode) omuriliğin epidural bölgesine konulup, hasta ile konuşarak manipülasyonla, ağrılı bölgede parestezi alındığında, elektrod dikişle sabitleştirilmekte ve birkaç gün süre ile (enfeksiyon riski sebebiyle en fazla bir hafta) koğuşturarak perkütan stimülatör ile testler yapılmakta, sonuç olumlu ise esas ameliyat için randevu verilmektedir. İkinci aşamada, genel anestezi altında elektrod ve alıcı hastaya implante edilmektedir. Bazen de test elektrodu bir alıcı ilavesiyle implantable hale dönüştürülmektedir. Otuz yıllık uygulama boyunca mevcut omurilik implantlarının başarısı hakkında bir çok raporlar yazılmış, ancak bazı şikayetler de dile getirilmiştir (45). Karşılaşılan problemler şunlardır:

- 1) Elektrod migrasyonu: Bazen ameliyat sırasında elektrod yanlış yere yerleştirilmekte veya operasyon sonrasında yer değiştirmekte ve böylece stimülasyon verimliliğini kaybetmektedir. Bu sorunu çözmek için çok kanallı implantlar geliştirilmiştir (46).
- 2) Elektronik arızalar: Minik bazı elektronik devre elemanları içeren receiver herhangi bir arıza halinde ekstra bir ameliyatla değiştirilmelidir. Elektrod ve alıcı arasındaki kabloda da sorunlar olabilmektedir.
- 3) Sabit elektriksel parametreler: Mevcut implantların çoğunluğunda sadece klasik stimülasyon kullanılmakta ve parametreler imalatçı firma tarafından ayarlanmaktadır.
- 4) Maliyet: Yöntem giderek daha popüler hale gelirken, mevcut implantların oldukça pahalı (\$15000) oluşu uygulamanın yaygınlaşmasını engellemektedir.

Mevcut nöral implantların problemlerini çözmek amacıyla Liverpool Ağrı Araştırma Enstitüsü bünyesinde yürütülen çalışmalarla, endüktif kuplaj prensibine dayalı yeni bir implant geliştirilerek ağrı hastaları üzerinde perkütan ve peroperatif yöntemlerle başarıyla test edilmiştir (47). Yeni sistem biri aktif, diğeri pasif olmak üzere iki özel bobinden oluşmaktadır. Elektrod ile irtibatlanan ve hiçbir elektronik devre elemanı

içermeyen pilsiz pasif bobin hastanın karın bölgesine yerleştirilmekte, aktif bobin ise dışarda, TENS cihazına benzeyen, hatta ondan daha az sayıda devre elemanına sahip olan transmitter ile bağlanmaktadır. Sadeliği sayesinde yeni sistem, mevcut sistemlere göre daha güvenli, kullanışlı ve ekonomiktir (\$1500-2000). Yeni sistemde hertürlü stimülasyon tarzı hastaya uygulanabilmektedir. Mevcut implantlarda pulse şekli monofazik (tek yönlü) olmasına karşılık, yeni sistemde endüklenen pulse bifazik (iki yönlü) olduğundan, istenmeyen elektroliz etkisi elimine edilmektedir (48). Ayrıca, küçük boyutlu olan (21 mm çapında ve 7 mm yüksekliğinde) pasif bobinlerden iki veya üç tanesini bir arada enkapsüle ederek oluşturulabilecek çok kanallı sistem ile elektrod migrasyon problemini çözmek de mümkündür.

Son zamanlarda Kanada ve A.B.D.'de yürütülen çalışmalarla, micromodular implantlar uygulamaya konulmaktadır (49). Kaslara injekte edilen bu mikro implantlar, 2 mm çapında ve 13 mm uzunluğunda olup, hayvanlarda başarıyla test edilmiştir. Sistemin güç beslemesi, digital adresleme ve kumanda sinyalleri bir dış transmitter bobin tarafından sağlanmaktadır. Uzun hareketlerinin fonksiyonel düzeltilmesi, stress azaltılması, inkontinans ve kronik ağrıların kontrolü bu implantable mikro stimülatörlerin tavsiye edildiği uygulamalardır. Deneysel aşamadaki yüksek teknoloji donanımlı bu implantlar, elektronik arızalara açık, karmaşık ve pahalı bir sistem olarak görülmektedir.

Yeni geliştirilen teknolojilerin klinik performansını görmek için uzun dönem uygulama gerekmektedir. Ayrıca, tedavinin verimliliğini arttırmak için yeni teknik araştırmalara da ihtiyaç vardır.

Pain and Neurostimulation

Abstract: Management of chronic pain is a major problem of modern medicine. It is known that neurogenic pain is generally resistant to pharmacological therapy. Electrical neurostimulation is a drug free self control tool. Comparative studies have revealed that pain patients, if offered, prefer modulated stimulation modes such as burst and HRFM (high rate frequency modulation) rather than conventional stimulation. In the case of extensive and bilateral persistent pain, TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) is not practical, and epidural spinal cord stimulation by means of an implantable system is indicated. To overcome the problems of the current implants such as electrode migration, component failures, fixed electrical parameters and expense, a new inductively coupled transmitter-receiver system has been developed. The new system is safer, more reliable

and much cheaper than commonly used RF (radio-frequency) based implants. Recently introduced micromodular implants using high-tech facilities, at the experimental stage, seem to be a complicated system having the risk of component failures and expensive. Long-term clinical trials to assess the performance of recently developed implantable systems and further studies to improve the technic are necessary.

Key words: *pain, neurostimulation, TENS, epidural spinal cord stimulation.*

Kaynaklar

1. Wall PD, Melzack R: Textbook of Pain. Edinburgh, London, Melbourne, New York, Churchill Livingstone, 1989.
2. Bond MR: Pain - Its nature, analysis and treatment. Edinburgh, London, Melbourne, New York, Churchill Livingstone, 1979.
3. Frey MV: Ber. D. Kgl. Schs. Ges. D. Wiss. Math Phys Kl 47: 181, 1895.
4. Bishop GH: Neural mechanisms of cutaneous sense. *Physiol Rev* 26: 77-102, 1946.
5. Rexed B: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 96: 415-466, 1952.
6. Weddell G, Palmer E, Paillie W: Nerve endings in mammalian skin. *Biol Rev* 30: 159-195, 1955.
7. Iggo A: Cutaneous heat and cold receptors with slowly conducting C afferent fibres. *Q J Physiol* 44: 362-370, 1959.
8. Hunt CC, McIntyre AK: Properties of cutaneous touch receptors in cat. *J Physiol* 153: 88-98,
9. Hunt CC, McIntyre AK: An analysis of fibre diameter and receptor characteristics of myelinated cutaneous afferent fibres in cat. *J Physiol* 153: 99-113, 1960.
10. Wall PD, Cronly-Dillon JR: Pain, itch and vibration. *Arch Neurol* 2: 365, 1960.
11. Douglas WW, Ritchie JM: Mammalian nonmyelinated nerve fibres. *Physiol Rev* 42: 297-334,
12. Hallin RG, Torebjork HE: Activity in unmyelinated nerve fibres in man. *Adv in Neurol* 4: 19-27, 1974.
13. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms. A new theory. *Science* 150: 971-979, 1965.
14. Bowsher D: Neurogenic Pain, In: Abstracts of Annual Meeting of the Scandinavian Association for the study of pain and the Intractable Pain Society of Great Britain and Ireland. Oslo, 1989, pp:10.
15. Lindblom U: Sensory abnormalities associated with neurogenic pain, In: *Advances in Pain Research and Therapy*. Edited by Fields HL, Dubner R, Cervero F. New York, Raven, 1985.
16. Frost SA, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA, Kahn AA: Allodynia to cold, a typical sign of pain associated with sympathetic dysfunction, In: *Proceedings of the Fifth World Congress on Pain*. Edited by Dubner R, Gebhart GF, Bond MR. Amsterdam, Elsevier, 1988, pp:114-128.
17. Maciewicz R, Bouckoms A, Martin JB: Drug therapy of neuropathic pain. *Clin J Pain* 1: 39-1985.
18. Arner S, Meyerson BA: Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 33:11-23, 1988
19. Knorrning LV, Terenius L, Wahlstram A: Neurobiology of the cerebrospinal fluid, In: *Plenum*. Edited by Wood LH. New York, Raven, 1983, pp:83-96.
20. Miles JB: Electrical stimulation for the relief of pain. *Ann R Coll Surg Engl* 66:108-112, 1984.
21. Kelleway P: The part played by electric fish in the early history of bio-electricity and electrotherapy. *Bull Hist Med* 20: 112-116, 1946.
22. Hunter J: Anatomical observations on the torpedo fish. *Philos Trans R Soc of London* 63: 481-485, 1773.
23. Littler TR: Pain in rheumatic conditions: part 1 ve 2, In: *Persistent Pain*. Edited by Lipton S. London, Academic, 1983, pp:59-113.
24. Leijon G, Bovivie J: Central post stroke pain. Effects of high and low frequency TENS. *Pain* 38: 187-191, 1989.
25. Cotter DJ: Overview of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of acute post operative pain. *Med Instrument* 17: 289-292, 1983.
26. Kaada B: Promoted healing of chronic ulceration by transcutaneous nerve stimulation (TNS). *Vasa* 13: 272-279, 1984.
27. Heinze I: Experiences with the Russian electrostimulation instrument Lenar I used during delivery. *Zentralbl Gynakol* 106: 334-336, 1984.
28. Keenan DL, Simonsen L, Mccran DJ: Transcutaneous electrical nerve stimulation for pain control during labor and delivery - A case report. *Physical Therapy* 65: 1363-1364, 1985.
29. Mannheimer C, Carlsson C, Ericson K, Vedin A, Wagstein F, Wilhelmsson C: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in severe angina pectoris. *Eur Heart J* 3: 297-302, 1982.
30. Mannheimer C, Carlsson C, Emanuelsson H, Vedin A, Wagstein F, Wilhelmsson C: The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 71: 308-316, 1985.
31. Mannheimer C, Carlsson C, Vedin A, Wilhelmsson C: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in angina pectoris. *Pain* 26: 291-300, 1986.
32. Andersson SA, Hanson G, Holgren E, Renberg O: Evaluation of the pain suppressing effect of different frequencies of peripheral electrical stimulation in chronic pain conditions. *Acta Orthop Scand* 47: 149-157, 1976.

33. Eriksson MBE, Sjölund BH, Nielsen S: Long term results of peripheral conditioning stimulation as an analgesic measure in chronic pain. *Pain* 6: 335-347, 1979.
34. Mannheimer C, Carlsson C: The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in patients with rheumatoid arthritis. A comparative study of different pulse patterns. *Pain* 6: 329-334, 1979.
35. Ashton H, Ebenezer I, Golding JF, Thompson JW: Effects of acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation on cold induced pain in normal subjects. *J Psychosom Res* 28: 301-308, 1984.
36. Johnson MI, Ashton H, Bousfield DR, Thompson JW: Analgesic effects of different frequencies of transcutaneous electrical nerve stimulation on cold induced pain in normal subjects. *Pain* 39: 231-236, 1989.
37. Tulgar M, McGlone F, Bowsher D, Miles JB. Comparative effectiveness of different stimulation modes in relieving pain. Part II: A double blind controlled clinical trial. *Pain*. 1991;47:157-162.
38. Tulgar M, McGlone F, Bowsher D, Miles JB. Comparative effectiveness of different stimulation modes in relieving pain. Part I: A pilot study. *Pain*. 1991;47:151-155.
39. Scheibel ME, Scheibel AB: The response of reticular units to repetitive stimuli. *Arch Ital Biol* 103: 279-299, 1965.
40. Omura Y: Basic electrical parameters for safe and effective electro-therapeutics. *Acupuncture Electrother* 12: 201-225, 1987.
41. Tulgar M: New approaches to electrical stimulation of the nervous system for the relief of pain. PhD. Thesis. The University of Liverpool, Harold Kohen Library, U.K., 1991.
42. Sheally CN, Mortimer JT, Reswick J: Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal column: preliminary preclinical reports. *Anaesth Analg* 46: 489-491, 1967.
43. Jacobs MJ, Jorning PJ, Beckers RC, Ubbink DT, Van-Kleef M, Slaaf DW, Reneman RS: Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal electrical stimulation. *J Vasc Surg* 12: 354-360, 1990.
44. Barolat G, Mykelbust JB, Hemmy DC, Wenninger W: Immediate effects of spinal cord stimulation in spinal spasticity. *J Neurosurg* 62: 558-562, 1985.
45. Holsheimer J, Struijk JJ: Methodological aspects of SCS, In: Abstracts of International Congress on Epidural Spinal Cord Stimulation, Groningen, the Netherlands, 1989, pp:1-5.
46. North RB, Matthew GE, Michael TL, Steven P: Spinal cord stimulation for chronic intractable pain: superiority of multi-channel devices. *Pain* 44: 119-130, 1991.
47. Tulgar M: A new implant system for dorsal column stimulation, In: Proceedings of the First International Congress of International Neuromodulation Society, Rome, 1992, pp:1-6.
48. Tulgar M: Advances in electrical nerve stimulation techniques to manage chronic pain: An overview. *Advances in Therapy* 9: 366-372, 1992.
49. Loeb GE: Micromodular implants for functional and therapeutic electrical stimulation, In: Program Book of The Third International Congress of International Neuromodulation Society, Orlando, 1996, pp:15.