

Diz Osteoartritli Hastalarda Biofeedback Yardımlı İzometrik Egzersiz ve Elektrik Stimülasyon Programının Ağrı, Anksiyete ve Depresyon Üzerine Etkisi

Effects of Biofeedback Assisted Isometric Exercise and Electrical Stimulation on Pain, Anxiety and Depression Scores in Knee Osteoarthritis

Dilek DURMUŞ, Gamze ALAYLI, Ferhan CANTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Samsun

Özet

Amaç: Bu çalışma, diz osteoartritli (OA) hastalarda biofeedback (BF) yardımı ile izometrik egzersiz ve elektrik stimülasyon (ES) programının ağrı, disabilitete, anksiyete ve depresyon skorlarına etkinliğini göstermek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre diz OA'sı tanısı konulan 42 ile 74 yaş arasında 50 kadın hasta alındı. Hastalar rastgele yöntemle 25'er kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci gruba BF yardımı ile izometrik egzersiz, ikinci gruba ES programı 20 dakika süreyle haftanın 5 günü uygulandı.

Hastalar tedavi öncesi ve 4. haftanın sonunda değerlendirildiler. Değerlendirmede ağrı için Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ağrı skoru, disabilité için WOMAC fiziksel fonksiyon skoru, anksiyete ve depresyon için de Hastane Anksiyete Depresyon (HAD) ölçeği kullanıldı.

Bulgular: Tedavi sonrasında her iki grupta da WOMAC ağrı ve WOMAC fiziksel fonksiyon skorlarında çok anlamlı iyileşme görüldü ($p<0,001$). Anksiyete ve depresyon skorlarındaki iyileşme de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Tüm bu değerler açısından iki grup arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Diz OA olan hastalarına uygulanan düzenli BF yardımı egzersiz ve ES yöntemlerinin hastanın ağrısını, disabilitesini azalttığı, anksiyete ve depresyonda anlamlı düzelmeye sağladığı görülmüştür.

Bu çalışmada sonuç olarak her iki tedavi protokolünün de diz OA tedavisinde kullanılabileceği görüşüne varıldı. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(4):142-145*

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, diz, egzersiz, elektrik stimülasyon, biofeedback, anksiyete, depresyon

Summary

Objective: Effects of Biofeedback Assisted Isometric Exercise and Electrical Stimulation on Pain, Anxiety and Depression Scores in Knee Osteoarthritis. The aim of this study was to evaluate the effects of biofeedback assisted isometric exercises and electrical stimulation program, on pain, disability, anxiety and depression scores in knee osteoarthritis.

Materials and Methods: Fifty women between 42 and 74 years old with the diagnosis of knee osteoarthritis according to ACR criteria participated in the study. Patients were randomized into two groups. For both groups a 20 minute therapy was applied 5 days a week. Both groups were treated for 4 weeks.

Patients were evaluated before and after the therapy. Outcome measures included Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) pain score for pain, WOMAC physical function scores for disability and Hospital Anxiety Depression (HAD) for anxiety and depression.

Results: Both treatment groups showed significant improvements in WOMAC pain and physical function scores ($p<0,001$). Both groups also demonstrated significant improvements in anxiety and depression scores ($p<0,001$).

Conclusion: In this study we obtained decrease in pain and disability, improvements in anxiety and depression scores in knee osteoarthritis patients by regular exercise and electrical stimulation therapy.

According to our findings, we conclude that both treatment protocols can be used in the treatment of knee osteoarthritis. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(4):142-145*

Key Words: Osteoarthritis, knee, exercise, electrical stimulation, biofeedback, anxiety, depression

Giriş

Osteoartrit (OA) daha çok yaşlı kişileri etkiler. Dünyada 65 yaşındaki kişilerin birçoğunda, 75 yaş üzerindekilerin ise %80'inde radyolojik olarak OA saptanmaktadır (1).

Diz OA ağrı ve fonksiyon kaybına yol açarak ileri yaşlarda disabilitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. OA'da kas zayıflığı, eklem hareket açıklığının azalması ve aerobik kondisyonun bozulması sonucu gelişen fonksiyonel kısıtlılık kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Kendine güvenin azalması,

depresyon ve anksiyete gibi faktörler de OA'lı hastalarda ağrı ve sakatlık gelişiminde rol oynamaktadır (2,3).

Bu hastalara uygulanan düzenli egzersiz ağrıyi, disabiliteyi ve eklem sertliğini azaltarak, hastanın propriocepşyonunu artırır (2,4). Ayrıca kişinin entellektüel fonksiyonlarını geliştirir, daha dirşa dönük olmasını sağlar ve OA'lı hastalarda sık görülen stres, depresyon ve anksiyeteyi azaltır (5).

Biofeedback (BF) teknikleri istemli başlangıç kas kontraksiyonunun oluşmasını kolaylaştırdığı için nöral ve musküler rehabilitasyonda etkin olarak kullanılmaktadır. Kişiin tedaviye katılımını ve motivasyonunu artırdığı için egzersiz protokolünde önerilmektedir (6).

Elektrik stimülasyonunun (ES) ağrıya etki mekanizması Melzack ve Wall tarafından geliştirilen kapı-kontrol teorisine göre açıklanmaktadır. ES, ağrı duydusunu iletmeyen A- α ve A- β liflerini uyararak, medulla spinalis seviyesinde substansiyal jelatinozada fasilitasyon oluşturur ve presinaptik bölgede ağrı duydusunu iletten A-delta ve C liflerini inhibe ederek ağrı duydusunu azaltır. Ayrıca ES kas gücünü artırır, eklem katılığını ve kastaki spazmı da azaltır (7).

Biz çalışmamızda diz OA'sı olan hastalarda BF yardımı izometrik egzersiz ve ES programının ağrı, disabilité, anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini göstermeyi ve varsa birbirlerine üstün yönlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya American College of Rheumatology kriterlerine göre bilateral diz OA tanısı konulan, yaşıları 42-74 yıl arasındaki 50 kadın hasta alındı. Alt ekstremiteti etkileyen nöromusküler ve dermatolojik bir problemi olan, inflamatuv artriti veya dizde kontraktür hikayesi olan, son günlerde kuadrieps kas gücü artışına sebep olacak egzersiz programı alan, implantı kardiak pacemaker veya defibrilatör taşıyan, egzersize engel teşkil edecek bir hastalığı olan, son 6 ayda travma geçiren, diz eklem hareket açıklığında kısıtlılığı olan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Her iki dizin radyolojik evrelemesinde Kellgren-Lawrence sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflama hastaların çalışmaya alınma kriterlerinden biri olarak kullanılmıştır (8).

Hastalar rastgele yöntemle BF yardımı izometrik egzersiz ve ES olmak 25'er kişilik iki gruba ayrıldı. BF egzersiz grubunda hasta tedavi masası üzerine oturtulup, diz 25-30° fleksiyona getirildi. BF cihazı (Enraf Myomed-432) ile bağlantılı iki yüzeyel elektrod hastanın rektus femoris kasına yerleştirildi. Hastaya ayağını dorsifleksiyona getirerek dizinin altına yerleştirilen rulo şeklindeki yastığa dizini her 10 sn'de bir gülü bir şekilde bastırması ve 10 sn bu şekilde kasılı tutması söylendi. Sonrasında 50 sn dinlenme süresi verildi. Her kontraksiyonda algıladığı görsel ve işitsel değerleri gittikçe artırması istendi. ES grubunda hasta, diz fleksiyon açısı 60° olacak şekilde oturtuldu. Hastanın ayak bileği kuadrieps izotonik kontraksiyonları engellemek için 5 kg'luk yükle tespit edildi. Endomed-CV 405 aleti ile bağlantılı şekilde 4 yüzeyel elektroden ikisi rektus femoris ve vastus medialis kasına, ikisi de vastus lateralis kasının motor noktasına yerleştirildi. Asimetrik bifazik dalga, frekansı 50 Hz ve faz süresi 200 mikrosaniye olarak uygulandı. Akımın şiddeti gözle görülebilir kas kontraksiyonu tespit edilen değer olarak belirtildi (70-120 miliampere). Stimülasyon 10 sn kontraksiyon, 10 sn dinlenme periyotları halinde uygulandı.

Bu iki tedavi protokolü hastanın her iki dizine, haftanın 5 günü, her seans 20 dakika olacak şekilde toplam 4 hafta uygulandı. Her iki gruptaki hastalara lüzumu halinde analjezik olarak yalnızca parasetamol kullanımları söylendi. Tüm hastalar tedavi öncesi ve 4. hafta sonunda değerlendirildiler.

Değerlendirmede ağrı için WOMAC ağrı indeksi, disabilité için WOMAC günlük yaşam aktivite indeksi (WOMAC GYA) kullanıldı (9).

Anksiyete ve depresyonu değerlendirmek için Hastane Anksiyete Depresyon (HAD) ölçüleri kullanıldı (10). Anksiyete ve depresyon için skorlama 0-21 arasında değişiyordu, 8 ve üzerindeki skorlar anksiyete ve depresyon eğiliminin arttığını gösteriyordu.

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, grupların karşılaştırıldığında Mann-Whitney U testi kullanıldı, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

BF yardımı izometrik egzersiz grubundaki (Grup-I) hastaların yaş ortalaması 54,68 \pm 1,77 yıl, ES grubunda (Grup-II) 54,76 \pm 2 yıl idi. Tedavi boyunca her iki grupta da parasetamol kullanan hasta olmadı. Her iki grup arasında sosyodemografik özellikler ve tedavi öncesi (TÖ) tüm klinik veriler açısından fark gözlenmedi ($p>0,05$). Tablo 1'de çalışmaya alınan hastaların TÖ WOMAC ağrı skoru, WOMAC GYA skoru, anksiyete ve depresyon değerleri ve sosyodemografik özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 2'de hastaların Kellgren-Lawrence evrelemesine göre dağılımı görülmektedir.

Grup I'de TÖ anksiyetiesi olan 8 ve depresyonu olan 13 hasta vardı. Tedavi sonrası (TS) hastaların hiçbirinde anksiyete gözlenmemekken depresyonu olan 5 hasta tespit edildi. Bu 5 hastanın da depresyon skorlarında azalma olduğu gözlemlendi. Grup II'de TÖ anksiyetiesi olan 8, depresyonu olan 12 hasta vardı. TS anksiyetiesi olan 2 hasta, depresyonu olan 6 hasta tespit edildi. TS anksiyetesinin 2 hasta, depresyonu olan 6 hasta tespit edildi. TS anksiyetesinin 2 hasta, depresyonu olan 6 hasta tespit edildi.

Tablo 1: Her iki grubun sosyodemografik özellikleri ve tedavi öncesi klinik verilerinin karşılaştırılması ($p>0,05$).

	Grup I	Grup II
WOMAC ağrı	7,20 \pm 0,66	6,60 \pm 0,63
WOMAC GYA	27,68 \pm 1,88	23,48 \pm 2,23
Anksiyete	7,84 \pm 3,72	8,12 \pm 4,11
Depresyon	7,88 \pm 4,86	7,36 \pm 4,25
Yaş (yıl)	54,68 \pm 1,77	54,76 \pm 2
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	32,77 \pm 0,89	32,69 \pm 0,7
Meslek (n)		
Ev hanımı	19	22
Emekli	4	3
Diğer	2	0
Eğitim (n)		
Okur-yazar	3	4
İlk öğretim	14	17
Orta öğretim	3	1
Yüksek öğretim	5	3

Tablo 2: Hastaların Kellgren-Lawrence evrelemesine göre dağılımı.

	Grup I		Grup II	
	n	%	n	%
Evre I	6	24	6	24
Evre II	11	44	11	44
Evre III	8	32	8	32

yeteri devam eden 2 hastanın ve depresyon bulguları devam eden 6 hastanın da anksiyete ve depresyon skorlarında azalma saptandı.

Grup I ve Grup II'de WOMAC ağrı skoru, WOMAC GYA skoru, anksiyete ve depresyon skorlarında TS istatistiksel olarak çok anlamlı düzelleme tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 3).

Her iki grup arasında TS tüm klinik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tartışma

Osteoartritin günümüzde tatminkar bir tedavisi yoktur. Ağrıının disabilitenin en önemli nedeni olmasından dolayı, tedavi seçenekleri semptomların iyileştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Halbuki ağrı ve disabiliteti belirleyen faktörler birbirinden farklıdır. Genellikle tedaviler disabiliteye göre ağrıyı azaltmakta daha başarılıdır (11). Psikolojik durum da OA'da ağrı ve disabilitet ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda depresyonlu kişinin ağrıyla başa çıkabilme inancını yitirdiği, anksiyetesini olanların ise diz ağrısından kaçınmak amacıyla gerçekleştirdikleri hareketsizliğin kas kitlesinde ve konduşyonunda azalmaya neden olduğu görülmüştür (12,13).

Diz OA'da egzersiz çok önemli bir yer tutmaktadır; kas gücünü, eklem hereket açıklığını ve aerobik kapasiteyi artırarak ağrı ve disabiliteti azaltmaktadır (11). Egzersiz bu etkileriyle hastanın psikososyal durumunu da geliştirebilmektedir (14).

Deyle ve ark. (15) 83 hastanın yer aldığı çalışmalarında OA'lı hastalarda manuel fizik tedavi ve egzersizin etkinliğini kontrol grubuya karşılaştırmışlardır. Her iki gruba 4 hafta boyunca hafıza iki kez tedavi uygulanmışlardır. TS WOMAC ağrı ve WOMAC GYA skorlarında egzersiz grubunda kontrol grubuna göre önemli düzelleme olduğunu belirtmişlerdir. Rogind ve ark. (16) diz OA'sı olan 28 hastaya hafıza 2 kez 3 ay boyunca egzersiz (koordinasyon ve güçlendirme içeren ev egzersiz programı) uygulamışlardır. TS'de ağrıyı azaltmış ve kas gücünü artmış olarak bulmuşlardır.

O'Reilly ve ark. (17) yaptıkları çalışmada, 191 hastayı egzersiz ve kontrol grubu olarak ikiye ayırmışlardır. TS'de egzersiz grubunda WOMAC ağrı ve GYA skorlarında azalma ve anksiyete ile depresyonda iyileşme olduğunu bildirmiştir. Means ve ark (14) yaşlı bireylere uyguladıkları egzersiz sonrasında sosyal aktivite, anksiyete, depresyonlarında düzelleme ve fonksiyonel performanslarında artış tespit etmişlerdir. Biz de bu çalışmalara benzer şekilde egzersiz grubunda WOMAC ağrı ve WOMAC GYA skorlarında düzelleme, anksiyete ve depresyonda iyileşme tespit ettik.

Biofeedback tekniklerinin kas gücünü ve fonksiyonel hareketi artırında etkili olduğu söylemiştir (18). Lucca ve ark. (19) diz ekstansörlerini güçlendirme amaçlı yaptıkları çalışmada bir gruba BF ve egzersiz, diğer gruba sadice egzersiz vermişlerdir. On dokuz günlük programın sonucunda BF ve egzersiz alan grupta sadice egzersiz alan gruba göre daha fazla kas gücü artışı bildirmiştir. Levitt ve ark. (6) 51 hastaya diz cerrahisi sonrasında izometrik egzersiz ve EMG BF uygulamışlardır. Sonuçta, her iki çalışma

Tablo 3: Grup I ve Grup II'nin Tedavi Öncesi (TÖ) ve Tedavi Sonrası (TS) Klinik Değerleri.

	Grup I		Grup II	
	TÖ	TS	TÖ	TS
WOMAC ağrı	7,20±0,66	3,04±0,48*	6,60±0,63	2,44±0,51†
WOMAC GYA	27,68±1,88	10,40±1,39*	23,48±2,23	8,72±1,68†
Anksiyete	7,84±3,72	4,68±2,64*	8,12±4,11	5,20±2,46†
Depresyon	7,88±4,86	4,84±3,32*	7,36±4,25	5,52±3,53†

Grup I'de TS'de anlamlı azalma * $p<0,001$, Grup II'de TS'de anlamlı azalma † $p<0,001$

da da kası güçlendirmeyi kolaylaştırmada EMG BF'nin egzersize yardımcı bir tedavi olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda tek egzersiz uyguladığımız bir grup yoktu. BF'nin direkt olarak güçlendirmeye etkisini değerlendirmedik. Fakat biz de bu çalışmalarla uyumlu şekilde tedavi süresince hastaların egzersizi BF ile yaparken motivasyonlarının daha iyi olduğunu gözlemediğimiz.

OA'da kuadriseps zayıflığı ağrı ve disabilitete neden olmaktadır. ES, kas gücünü artırmaktır (20,21), ağrıyi ve kastaki spazmı da azaltmaktadır (22). Gains ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada ES uyguladıkları diz OA'lı hastaların TS diz ağrısının azaldığını tespit etmişlerdir.

Ağrı, anksiyete ve depresyon gibi negatif duygulanımlarla ilişkili bulunmuştur. Beyindeki amigdala bölgesi emosyonel durumlarda anahtar rol oynar. Ayrıca bu bölgedeki birçok nöronun ağrı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (24). Yapılan bir çalışmada ağrı algılama eşiği düşük olan hastalarda anksiyete gelişiminin daha kolay olduğu tespit edilmiştir (25). Başka bir çalışmada delta reseptör aktivitesi olan bölgeler, ağrıının ve emosyonel durumların tedavisinde hedef inhibisyon yapılması gereken bölgeler olarak ifade edilmişlerdir (26). Ağrı ve emosyonel durumların ilişkili olduğunu gösteren tüm bu bilgiler ES'nin delta reseptör üzerinde ağrıının yanında anksiyete ve depresyonu da azalttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda bu litaratürlere benzer şekilde ES grubunda ağrı ve disabilitede azalmanın yanı sıra, anksiyete ve depresyonda da anlamlı iyileşme tespit ettik (22-26). Hastalardaki anksiyete ve depresyondaki düzelleme ağrı ve disabilitedeki azalmayı ilişkilidir (12,13,24,27).

Çalışmamızın sonucunda her iki gruptaki hastalardaki ağrı, anksiyete ve depresyonun aynı oranda azaldığını saptadık. Dolayısıyla bu çalışmada her iki tedavi yönteminin de OA'lı hastalarda ağrı ve disabiliteti azaltarak, anksiyete ve depresyonu düzeltmede etkili olduğu sonucuna vardık

Kaynaklar

- Cooper C. Epidemiology. In: Klipper JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. London: Mosby, 1998: 8.2.1-8.2.8.
- Petrella RJ. Is exercise effective treatment of osteoarthritis of the knee? Br J Sports Med 2000;34(5):326-31.
- Baker K, Mc Alindon T. Exercise for knee osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2000;12(5):456-63.
- Şendur ÖF. Osteoartrozda Rehabilitatif Yaklaşımlar. In: Kutsal YG, editör. Osteoartroz. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 122-31.
- Mikesky AE, Bahamonde RE. Can exercise prevent or lessen the impact of osteoarthritis? Orthop Phys Ther Clin North Am 2001;10:265-77.
- Levitt R, Deisinger JA, Remondet Wall J, Ford L, Cassisi JE. EMG feedback-assisted postoperative rehabilitation of minor arthroscopic knee surgeries. J Sports Med Phys Fitness 1995;35(3):218-23.
- Liberson WT. Electrotherapy. In: Asa P Ruskin, editor. Current Therapy. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1984:161-91.
- Flores RH, Hochberg MC. Definition and Classification of Osteoarthritis. In: Brandt K, Doherty M, Lohmander LS, editor. Osteoarthritis. New York: Oxford University Press, 1998:p.1-12.
- Evcik D, Sonel B. Effectiveness of a home-based exercise therapy and walking program on osteoarthritis of the knee. Rheumatol Int 2002;22(3):103-6.
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361-70.
- Van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RA, Bijl D, Voorn TB, Lemmens JA, et al. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. J Rheumatol 1998;25(12):2432-9.
- Creamer P, Hochberg MC. The relationship between psychosocial variables and pain reporting in osteoarthritis of the knee. Arthritis Care Res 1998;11(1):60-5.
- Summers MN, Haley WE, Reveille JD, Alarcon GS. Radiographic as-

- essment and psychologic variables as predictors of pain and functional impairment in osteoarthritis of the knee or hip. *Arthritis Rheum* 1988;31(2):204-9.
- 14. Means KM, O'Sullivan PS, Rodell DE. Psychosocial effects of an exercise program in older persons who fall. *J Rehabil Res Dev* 2003;40(1):49-58.
 - 15. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of Manual Physical Therapy and Exercise in Osteoarthritis of the Knee A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2000;132(3):173-81.
 - 16. Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, Frimodt-Møller H, Bliddal H. The Effects of a Physical Training Program on Patients with Osteoarthritis of the Knees. *Arc Phys Med Rehabil* 1998;79(11):1421-7.
 - 17. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: Randomized Controlled Trial. *Ann Rheum Dis* 1999;58(1):15-19.
 - 18. Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25(6):1189-92.
 - 19. Lucca JA, Recchiuti SJ. Effect of electromyographic biofeedback on an isometric strengthening program. *Phys Ther* 1983;63(2):200-3.
 - 20. Pekindil Y, Sarıkaya A, Birtane M, Pekindil G, Salan A. 99mTc- Sestamibi muscle scintigraphy to asses the response to neuromuscular electrical stimulation of normal quadriceps femoris muscle. *Ann Nucl Med* 2001;15(4):397-401.
 - 21. Selkowitz DM. Improvement in isometric strength of the quadriceps femoris muscle after training with electrical stimulation. *Phys Ther* 1985;65(2):186-95.
 - 22. Wolf SL. Perspectives on central nervous system responsiveness to transcutaneous electrical nerve stimulation. *Phys Ther* 1978;58(12):1443-9.
 - 23. Gaines JM, Metter EJ, Talbot LA. The effect of neuromuscular electrical stimulation on arthritis knee pain in older adults with osteoarthritis of the knee. *Appl Nurs Res* 2004;17(3):201-6.
 - 24. Neugebauer V, Li W. Differential sensitization of amygdala neurons to afferent inputs in a model of arthritic pain. *J Neurophysiol* 2003;89(2):716-27.
 - 25. Adler G, Gattaz WF. Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiatry* 1993;34(10):687-9.
 - 26. Filliol D, Ghozland S, Chluba J, Martin M, Matthes HW, Simonin F, et al. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet* 2000;25(2):195-200.
 - 27. Geisser ME, Robinson ME, Miller QL, Bade SM. Psychosocial factors and functional capacity evaluation among persons with chronic pain. *J Occup Rehabil* 2003;13(4):259-76.