頭蓋電気刺激療法の進展

微弱電流を頭部に印加する頭蓋電気刺激療法は、さまざまな疼痛症状管理への応用が期待される。

Daniel L. Kirsch, PhD(会長)
Electromedical Products International, Inc.社(Mineral Wells, TX)
Jeffrey A. Marksberry, MD(教育担当役員)
Electromedical Products International, Inc.社(Mineral Wells, TX)

編集者より

過去数十年間の疼痛研究の大きな成果として、重度の疼痛が中枢神経系のニューロン／グリア細胞の異常神経形成の原因となり得ることが明らかとなった。残念ながら、中枢神経系の異常な神経可塑性には、組織の欠失と疼痛記憶の包埋を伴うことがある。従って、電磁的な手段でこの進行を逆転させたり緩和したりできるのか否かについては多大な関心が寄せられている。そこでPractical Pain Management誌は、Dr. Kirsch、Dr. Marksberryの両氏に頭蓋電気刺激療法の現状を報告してもらうことにした。

頭蓋電気刺激療法(CES)とは、医療目的や精神医学／心理学的目的をもって、頭部から脳に低レベルの微弱電流を印加する療法である。CESは主として不安、不眠、抑鬱の管理に用いられているが、今後は疼痛管理に応用可能であろうとのエビデンスが増加しつつある。1

事実、軍医総監局は最近の報告書でCESを第II層の代替医学(CAM)療法に含めている。1 退役軍人管理局(VA)による頭頸部癌性疼痛患者の研究によれば、モルヒネで十分な疼痛管理が行えなかった患者においてもCESは有効であった。2 その後のVA研究では、脊髄損傷等の難治性病態による慢性疼痛患者やパーキンソン病(PD)患者等の難治性患者の疼痛管理においてもCESは極めて有効なことが明らかとなっている。

疼痛学者たちはいま、疼痛関連障害を理解するための更なる基礎を得ようと、大脳皮質の研究に向っている。CESが疼痛管理に成功していることは、中枢神経を介した疼痛の機序の解明に貢献する可能性がある。少なくとも、CESは急速に疼痛管理のためのエビデンスに基づく診療行為となりつつある。

難治性疼痛

CES及び微弱電流電気療法(MET)の有効性を評価するため、同装置を用いた疼痛管理の公募臨床試験が実施された。3 研究の対象とされたのは、韓国の病院にいる難治性の慢性疼痛患者20名である。患者の年齢は18歳から75歳(平均年齢44歳)、15名は女性であった。治療は、1日1時間、週5日で3週間の計画である。使用電流は100～300マイクロアンペアの範囲で、日ごとに頻繁に変化させた。試験終了患者20名のうち3名は治療から疼痛の軽減が得られなかったが、6名は完全な緩和を得た。さらに8名の患者が33%～94%という有意な疼痛の緩和を得た。

疼痛のあった時間の長さを評価すると、2か月間疼痛があった患者と4か月間疼痛があった患者は、それぞれ94%と100%の改善を得た。研究者たちはCESとMETの組み合わせが、慢性疼痛患者にとっても、より短期間の疼痛患者にとっても有効な治療方法であると結論付けている。

英国では最近、脊髄損傷(SCI)患者の慢性疼痛に関するCESの二重盲検交差試験が行われた。4 治療は毎日2回、53分間、4日連続で施行された。8週間の洗い出し期間後、被験者全員が治療を再開し、反対条件に(CES治療から疑似治療に、疑似治療からCES治療に)交差された。

疼痛レベルは、疑似治療を受けた被験者($P = .50$)よりもCES治療を受けた被験者のほうが有意に低かった($P = .0016$)。交差後、疑似治療の被験者も有意な改善を示した($P < .005$)。CES被験者は、鎮痛剤の使用が有意に減ったと報告し(治療前平均水準の46%、$P < .05$)、また抗鬱剤と抗不安剤の併用が有意に減ったと報告した(治療前平均水準の53%、$P < .05$)。血漿検定では集団間に有意差は認めなかったが、第一治療群では唾液コルチゾン濃度において集団間に顕著な相違($P < .05$)があった。唾液コルチゾ

アの範囲で、日ごとに頻繁に変化させた。試験終了患者20名のうち3名は治療から疼痛の軽減が得られなかったが、6名は完全な緩和を得た。さらに8名の患者が33%～94%という有意な疼痛の緩和を得た。

疼痛のあった時間の長さを評価すると、2か月間疼痛があった患者と4か月間疼痛があった患者は、それぞれ94%と100%の改善を得た。研究者たちはCESとMETの組み合わせが、慢性疼痛患者にとっても、より短期間の疼痛患者にとっても有効な治療方法であると結論付けている。

英国では最近、脊髄損傷（SCI）患者の慢性疼痛に関するCESの二重盲検交差試験が行われた。4 治療は毎日2回、53分間、4日連続で施行された。8週間の洗い出し期間後、被験者全員が治療を再開し、反対条件に（CES治療から疑似治療に、疑似治療からCES治療に）交差された。

疼痛レベルは、疑似治療を受けた被験者（P = .50）よりもCES治療を受けた被験者のほうが有意に低かった（P = .0016）。交差後、疑似治療の被験者も有意な改善を示した（P < .005）。CES被験者は、鎮痛剤の使用が有意に減ったと報告し（治療前平均水準の46%、P < .05）、また抗鬱剤と抗不安剤の併用が有意に減ったと報告した（治療前平均水準の53%、P < .05）。血漿検定では集団間に有意差は認めなかったが、第一治療群では唾液コルチゾン濃度において集団間に顕著な相違（P < .05）があった。唾液コルチゾンは、疑似治療群においてもCES治療に交差した後、有意に低下した（P < .05）。著者らは、副作用は報告されず、被験者は血圧の低下とともにリラックス感を得たとの報告があったと付記している。

別の無作為対照試験では、疼痛の強度と疼痛による障害に関して、毎日1時間のCES治療（N = 18）と、疑似治療（N = 20）の効果を調査した。5 被験者は38名の退役軍人で（脊髄損傷後6か月から60年）、退役軍人管理局SCIセンターでケアを受けていた。治療は在宅のまま自分で施行した。CES治療群は疑似治療群に比して毎日の疼痛強度が有意に低下したと報告した（P = .03）。CES治療群はまた、疼痛による障害も有意に減少した（P = .004）。治療前と治療後の毎日の疼痛強度の平均変化は、疑似治療群（平均＝−0.08）よりも、CES治療群（平均＝ −0.73）のほうが有意に大きかった（P = .03）。

二重盲検試験後、疑似治療群にCES装置による21日間連続の非盲検試験への交差機会を提供した。この非盲検試験に参加した17名の疑似治療被験者は、CES治療後に有意な疼痛の軽減を報告した（P = .003）。3群のいずれについても、疼痛強度の下位尺度項目の変化はどれも統計的に有意なものではなかった。しかしながら、CES治療群の一対の標本によるt-検定では、疼痛障害下位項目10項目のうちの7項目が有意に変化し、小から中程度の効果量を反映していた。これには、一般活動（Cohen's d = 0.67）、セルフケア（Cohen's d = 0.58）、睡眠（Cohen's d = 0.53）、社会的活動（Cohen's d = 0.51）、普通の仕事（Cohen's d = 0.45）、生活の楽しみ（Cohen's d = 0.42）、そしてレクリエーション活動（Cohen's d = 0.38）が含まれていた。CES治療群内の一対の標本によるt-検定では、両群の疼痛障害の複合スコアが有意に低下したことが分かった（平均変化 = 14.6、P = .004、Cohen's d = 0.50）。疑似治療群では、BPI疼痛障害下位項目も疼痛障害複合スコアも有意な変化がなかった（平均変化 = −4.7、P = .24）。非盲検試験への交差後、疼痛による睡眠障害は有意に低下した（Cohen's d = 0.40）。CES治療群の3名で変化がさらに大きかったが、この3名は非外傷性SCIであった。

報告者は、CESはSCI患者の慢性疼痛を効果的に治療可能であり、長期的な薬剤管理の負担を軽減できる可能性があると結論付けている。

この結論をさらに試験するため、退役軍人管理局（VA）の研究者たちは6か月の治療群を加えた同様のプロトコルに従って3年間の包括的な多施設研究を実施し、治療期間が長くなれば疼痛軽減の効果は増すのかどうかを判定した。6 装置を使用したフォローアップ期間の日数は、5日から186日の範囲である（平均 = 88.6、標準偏差 [SD] = 58.5）。6か月のフォローアップ期間中に最低1回は装置を使用した被験者については、装置使用の合計日数は鬱症状（疫学研究センター10項目抑鬱尺度 [CES-D-10]、N = 38、r = 0.41、P = .011）及び感知ストレス（感知ストレス10項目尺度 [PSS-10]、n = 38、r = 0.41、P = .011）と有意な逆相関がみられた。鬱症状が少なく、感知ストレスが少ない人ほど、鬱症状やストレスがひどい人よりも装置の使用頻度が高かった。使用頻度は、研究やフォローアップの開始時点で得られた被験者のデモグラフィック特性や疼痛の程度、疼痛の変化、もしくは健康状態と有意な関係はなかった。

3か月の時点で、41名の患者の56%がある程度又は非常に装置に満足していた。6か月のフォローアップ時点では、26名の回答者の85%がある程度又は非常に装置に満足していた。いずれの時点でも、過半数が装置により疼痛が少なくとも中程度は緩和されたと報告し、回答者の40%を超える人が装置で精神的健康の改善を得たと報告した。3分の2を超える人が、装置を手元に置けるなら続けて使用したいと回答した。

外傷性脳損傷（TBI）

機能的MRI（fMRI）と低解像度トモグラフィー（LORETA）による研究から、CESが頭蓋内に入り、不安軽減変化と一致した影響を脳に与えることが明らかとなっている（図1）。7, 8 従って、脊椎から中枢神経系を昇って大脳皮質に至るのはわずかな概念ステップである。軽度の外傷性脳損傷（mTBI）患者にCESを使用した最初の報告は、1988年に公表された。これは2名の患者に関する臨床症例の報告で、毎日40分間のCES治療が3週間にわたって行われた。主な焦点となったのは、外傷後健忘とそれに伴う認知障害であった。第一の患者は、直後再生で55%、遅延再生で56%の改善を得た。第二の患者は、直後再生で28%、遅延再生で39%の改善がみられた。9

続いて1994年には、介護施設に住む21名のTBI患者に関するmTBI患者の二重盲検無作為対照試験の報告が公表された。10 負傷後の経過時間は6か月から32年、年齢は10代から40～50歳代の範囲であった（平均年齢30歳）。被験者はCES治療（N = 10）、疑似CES治療（N = 5）、又は「順番待ち」対照群（N = 6）のいずれかに無作為に割り当てられた。セラピスト、患者、統計処理者の全員が治療条件を知らされなかった。

CES治療、疑似CES治療は、感覚閾値以下で月曜日から木曜日まで3週間、1回1時間、合計12回にわ

たり実施された。治療群では不安と抑鬱のスコアに有意な改善があったが、プラセボ(疑似治療)群や順番待ち対照群には改善がなかった。疲労スコアも有意に改善し、同時に認知機能スコアや、気分状態精神測定試験の総気分障害スコアにも有意な改善があった。

mTBIに対するCESについては現在、Baylor大学とVA医療センター付属病院が研究を続けている。軍も機序解明に重点を置いた研究の可能性を検討中である。

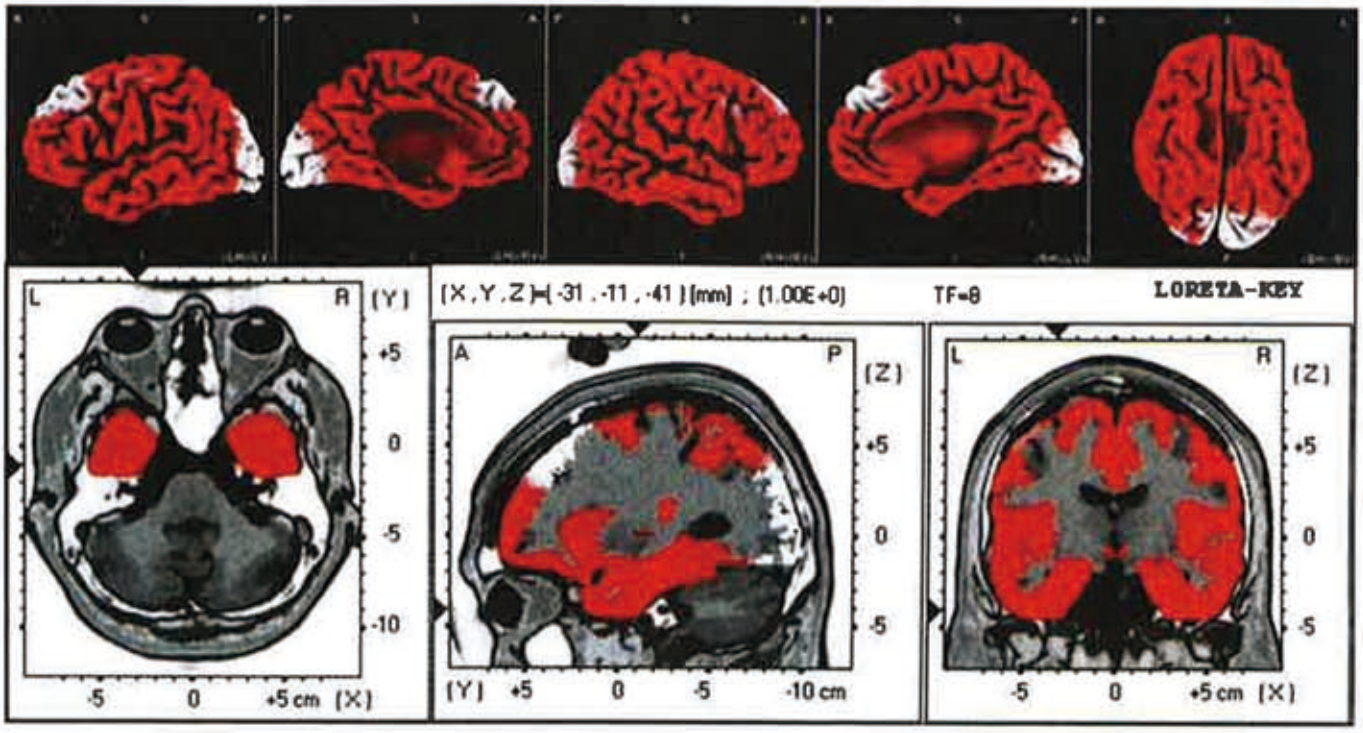

図1. 8-Hz低解像度トモグラフィー（LORETA）のペアt-試験。0.5 HzにてCES治療を20分間行ったところ、脳領域に有意な変化がみられる。

パーキンソン病（PD）

VA（退役軍人管理局）は、パーキンソン病（PD）患者の腰部／下肢の筋骨格系疼痛の治療可能性を評価するため、二重盲検無作為対照試験を実施した。11 PD患者で腰部／下肢に疼痛のある19名の被験者が選ばれた。毎日の疼痛レベルデータを提供した13名から無作為に、6名には実動CES装置、7名には疑似CES装置が提供され、毎日40分間、6週間にわたり自宅で使用してもらった。被験者には、0～10の尺度で治療の直前と直後に疼痛レベルを記録してもらった。実動CESで治療を受けた患者は、平均1.14ポイント疼痛が軽減したのに対し、疑似CESを使用した患者の疼痛緩和は0.23ポイントであった（Wilcoxon Z = -2.20、P = .028）。報告者は、PD患者の在宅CES使用は可能であり、疼痛緩和にいくぶん役立つ可能性があると結論付けている。

頭痛

緊張性頭痛、偏頭痛とも、治療にCESを用いるメリットについては多数の研究報告がある。12-14 最近では、リウマチクリニックで線維筋痛をもつ75名の患者の難治性頭痛に対するCESの効果が研究された。15 被験者群には20分間のCES治療を1日4回、1か月間行い、2か月間のフォローアップを行った。疼痛の頻度と強度は、10ポイント尺度で評価した。治療直後、2か月のフォローアップ時点とも、患者は自らの改善を70%以上と評価した。

目下、偏頭痛に関する2件の研究が進行中である。第一の研究は、頭痛時にCESによる疼痛緩和を調査している。疼痛緩和の有意性を判定するため、研究者は疼痛レベルを定期的に測定しながら被験者の治療を行っている。他の研究は、偏頭痛を予防するため、1日当たり20分間CESを予防的に使用することを調査している。頭痛の頻度と持続時間を測定するための頭痛日誌をつけ、結果が治療前データと比較される。

線維筋痛

線維筋痛に関するCES研究は2件が公表され、2件が進行中である。アメリカで進行中の研究にはfMRIによる研究が含まれる。二重盲検試験、プラセボ対照試験とも、そのプロトコルが完成された。患者は、感覚閾値以下のCES治療（電流100マイクロアンペア、0.5 Hz、50%デューティサイクル）又は疑似CES治療（実動装置に厳密に似せてセットされるが、電極に電流が流れない装置を使用）のいずれかに無作為に割り当てられた。第三のプラセボ対照被験者群はCES装置を使用せずに3週間待機させ、疑似治療を受けた患者のプラセボ効果に対する対照群とされた。

研究の第一治療群では、各群の被験者の3分

の1だけが線維筋痛に対する実際のCES治療を受けた。3週間の試験後、非盲検試験の形で、対照群とされた未治療の被験者に1日当たり1時間で3週間のCES治療が行われた。被験者は電流強度を高めた治療を受けることが多かったが、これは感覚閾値以下で治療する必要がないうえ、被験者が任意の電流に設定することができたためである。

最初の二重盲検試験はRobert Wood Johnson Medical School審査委員会の承認を受け、リウマチクリニックの60名の患者が関与した。16 被験者は3群、各々20名である。年齢は23歳から82歳まで（平均50歳）、男性2名、女性58名であった。線維筋痛の罹患期間は1年から40年（平均11年）であった。測定には各患者の圧痛点の事前・事後研究に関するリウマチ研究者の評価を含め、患者は疼痛、睡眠の質、幸福感、生活の質の全体的レベルに関する10段階の自己評価を行った。患者はまた、特に抑鬱、不安、疲労、認知機能の標準心理試験である気分状態プロファイルも完成した。

3週間のCES治療後、線維筋痛患者は各測定において有意な改善のあることが判明した。疑似治療を受けた患者やプラセボ対照群の患者はいずれも、測定領域において改善は見られなかった。治療を受けた患者は、圧痛点スコア（P ＜ .01）及び一般的疼痛レベル自己評価スコア（P ＜ .002）の両方で有意な改善を示した。睡眠の質が悪いと評価していた被験者の数は、試験開始時の60%から5%（P ＜ .02）に低下した。さらに、幸福感（P ＜ .05）及び生活の質（P ＜ .03）において有意な向上があったうえ、気分状態プロファイルの6つのストレス関連心理試験の測定においてかなり劇的な向上があった。疑似治療を受けた患者でのプラセボ効果は認められなかった。

二重盲検試験後、対照群患者40名中の23名が非盲検試験において実際のCESを選択した。この非盲検試験では、CESの標準臨床プロトコルに従い電流を強めることができた。これらの患者もまた、圧痛点スコア（P ＜ .001）、自己評価疼痛（P ＜ .005）、睡眠の質（P ＜ .001）、幸福感（P ＜ .001）、及び生活の質（P ＜ .001）において有意な向上を示した。全体として、治療群においては自己評価疼痛で27%、圧痛点スコアで28%の低下があった。

著者らはCESが薬剤療法と同様に有効であり、副作用がなく、線維筋痛治療の追加的な作用物として更なる検討に値すると結論付けている。

ルイジアナ州立大学医学部Shreveportペインクリニックの研究者たちも、同様のプロトコルを完了した。17 この研究では、39名の線維筋痛患者が無作為にCESに割り当てられ、35名の患者が疑似治療群に割り当てられた。疼痛強度、McGill疼痛スコア、圧痛点スコア、気分状態プロファイル、Oswestryスコアにつき、ベースライン時と3週間後に測定が行われた。疑似治療群を交差してから3週間後に、もう一度すべての測定が行われた。有意なCES効果が確認され、疼痛強度（疑似治療群と比較してP ＜ .01、交差後の疑似治療群でP ＜ .001）、McGillスコア（初期3週間試験では有意差なし、交差後の疑似治療群でP ＜ .001）、圧痛点スコア（疑似治療群と比較してP ＜ .01、交差後の疑似治療群でP ＜ .001）、気分状態プロファイル（疑似治療群と比較してP ＜ .01、交差後の疑似治療群でP ＜ .001）における改善が明らかとなった。Oswestryスコアにおいては、有意な効果は認められなかった。このスコアは、疼痛の機能評価よりもむしろ障害の定量的尺度に用いられるものであるから、スコアの変化をみるためにはより長期的なフォローアップが必要というのが合理的結論であろう。

著者らは、CESが線維筋痛に対する効果的で忍容性の高い治療法とみられると結論付けている。CESが非侵襲的でその安全性が実証されているものとすれば、線維筋痛の治療に携わる者はCESを臨床装備に加えるべきである。

累積効果

慢性疼痛に対するCESの累積効果の研究においては、疼痛管理クリニックで525名の疼痛患者に20分間のCES治療を最大5回にわたり行った。18 注射による追加的治療の必要性が明らかとなった時点で、患者は研究から漏れていった。合計343名（65.33%）が女性で、年齢は9歳から91歳まで、平均年齢は44.49 ± 12.25歳であった。初回治療後、次回来訪時261名には2回目の治療、160名には3回目の治療、57名には4回目の治療、26名には5回目の治療が行われた（図2参照）。初回治療を行った患者の79.81%で疼痛の自己評価が42.40%低下し、5.14%は痛みがなくなったと申し出た。治療を続けた患者において累積的効果が認められた。

来訪回数が増すと患者数は減少したが、これらの集団では初期の疼痛レベルが高かったとはいえ、改善の程度はさらに大きかった。5回の治療後、全体として70.64%の疼痛の低減があった。これには疼痛がないとする残りの患者の15.38%が含まれる。従って、この研究は広範な疼痛関連障害をもつ難治性患者においてCESが確かな累積効果をもつという主張に信頼性を与えるものである。

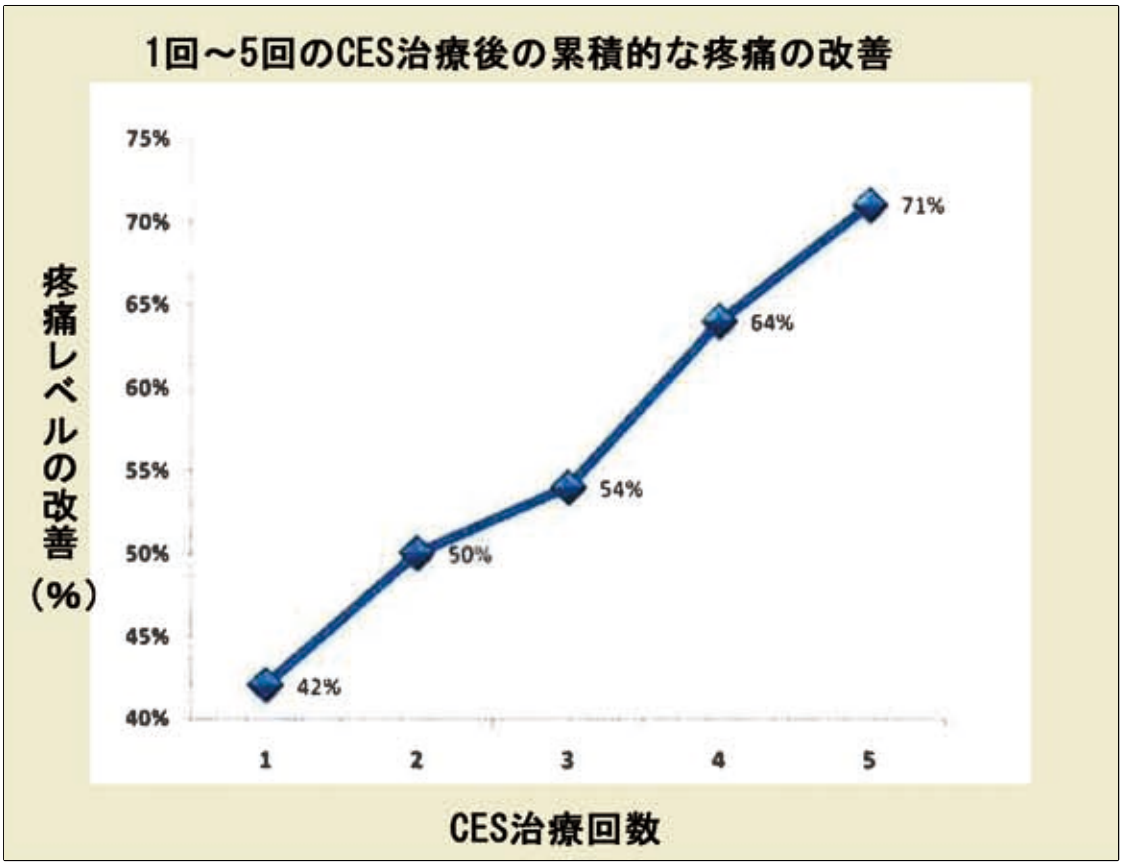

図2. グラフは、疼痛患者における5回のCES治療を通じた累積効果を示す（CES：頭蓋電気刺激療法）。

考察

CESに関する研究は150件を超え、研究デザインも機構的画像研究から二重盲検、無作為プラセボ対照群研究まで広範にわたる。19 疼痛治療におけるCESの機序を解明するには、なお多くの研究が必要である。エンドルフィンが増加する可能性を探った2件の研究では、1件ではセロトニンの増加とコリンエステラーゼの減少が見られたものの、想定した結果は得られなかった。20 他の研究では、CES治療後に血小板のモノアミン酸化酵素（（MAO）-B）の増加と、血中γアミノ酪酸（GABA）濃度の上昇を認めたが、血中のセロトニン、ドーパミン、βエンドルフィンの増加は見られなかった。21

Heffernanは、ある種のCES刺激を人体に加えると、脳波検査（EEG）の高速フーリエ変換RMSが有意に低下し、疼痛のない患者に通常みられるピークを平準化して、EEG波形を平滑なパターンに変えることを発見した。変形性関節疾患の患者は、EEGのスペクトル平滑化と同時に、自らの疼痛が顕著に低減したと評価した。22 Heffernanはまた、CES治療後にEEGのカオス相関次元に有意な集中がみられ、疼痛患者でそれまでさほど系統立っていなかったEEGの体系性が高まったとみられることを発見した。23 これも疼痛とストレス症候群の低下を伴っていた。

CESを使用する民間及び軍の疼痛クリニックの数は、世界中で増加の一途をたどっている。大抵はCESを他の療法に対する追加療法として利用し、CESにより効果を増強していることが多い。疼痛患者へのCES利用は、研究結果からますます多くの裏付けが得られつつある。疼痛患者の不安、不眠、抑鬱の管理における有効性が実証されていることも顕著な追加的メリットである。副作用は稀なうえ、軽微で自己限定的である。その主たるものは、頭痛及び色白の人での電極部位の皮膚のかぶれである。一旦、装置を購入すれば、使用コストは微々たるもので、何年も使用可能である。特に慢性疼痛患者の疼痛管理における費用効率の高い非薬物治療として、CESは開業医がその存在、効能、安全性、使用の簡単さを認識するにつれて利用は増える一方である。

References

1. Office of The Army Surgeon General. Pain Management Task Force. Final Report. May 2010. http://www.armymedicine.army.mil/reports/Pain_Management_Task_Force.pdf. Accessed March 1, 2011.
2. Bauer W. Electrical treatment of severe head and neck cancer pain. *Arch Otolaryngol.* 1983;109(6):382-383.
3. Tae-Kyu L, Kwan-Sung L, Shin-Soo J, et al. The control of chronic pain using Microcurrent Electrical Therapy and Cranial Electrotherapy Stimulation. Presented at: Korea Society for Stereotactic & Functional Neurosurgery; April 14, 2004. Available at: alpha-stim.com/repository/assets/pdf/kjae_ces.pdf.
4. Capel ID, Dorrell HM, Spencer EP, Davis MW. The amelioration of the suffering associated with spinal cord injury with subperception transcranial electrical stimulation. *Spinal Cord.* 2003;41(2):109-117.
5. Tan G, Rintala DH, Thornby J, et al. Using cranial electrotherapy stimulation to treat pain associated with spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev.* 2006;43(4):461-474.
6. Tan G, Rintala D, Jensen MP, et al. Using cranial electrotherapy (CES) to treat pain associated with spinal cord injury (SCI): report of a multisite study in the Veterans Health Administration Hospital. Presented at: Annual Congress on Spinal Cord Medicine and Rehabilitation; September 2009, Dallas, TX.
7. Bystritsky A, Moody T, Hembacher E et al. *Effects of cranial electrotherapy stimulation on brain activity in the resting state.* Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Hollywood, Florida. December 2009.
8. Kennerly RC. *Changes in quantitative EEG and low resolution tomography following cranial electrotherapy stimulation.* Ph.D. Dissertation: University of North Texas. 2006.
9. Childs A, Crimson ML. The use of cranial electrotherapy stimulation in post-traumatic amnesia: a report of two cases. *Brain Injury.* 1988;2:243-247.
10. Smith RB, Tiberi A, Marshall J. The use of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of closed head injury patients. *Brain Injury.* 1994;8:357-361.
11. Rintala DH, Tan G, Willson P, Bryant MS, Lai ECH. Feasibility of using cranial electrotherapy stimulation for pain in persons with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2010. 8 pages. Available at: alpha-stim.com/repository/assets/pdf/parkinsons_rintala.pdf.
12. England RR. *Treatment of Migraine Headache Utilizing Cerebral Electrostimulation* [master's thesis]. Denton: North Texas State University; 1976.
13. Brotman P. Low-intensity transcranial electrostimulation improves the efficacy of thermal biofeedback and quieting reflex training in the treatment of classical migraine headache. *Am J Electromed.* 1989;6(5):120-123.
14. Solomon S, Elkind A, Freitag F, et al. Safety and effectiveness of cranial electrotherapy in the treatment of tension headache. *Headache.* 1989;29(7):445-450.
15. Romano TJ. The usefulness of cranial electrotherapy in the treatment of headache in fibromyalgia patients. *Am J Pain Manag.* 1993;3:15-19.
16. Lichtbroun AS, Raicer, Mei-Ming C, et al. The treatment of fibromyalgia with cranial electrotherapy stimulation. *J Clin Rheumatol.* 2001;7(2):72-78.
17. Cork RC, Wood P, Ming N, et al. The effect of cranial electrotherapy stimulation (CES) on pain associated with fibromyalgia. *Internet J Anesthesiol.* 2004;8(2). Available at: alpha-stim.com/repository/assets/pdf/cork-ces.pdf.
18. Holubec JT. Cumulative response from cranial electrotherapy stimulation (CES) for chronic pain. *Pract Pain Manag.* 2009;9(9):80-83.
19. Kirsch D. *The Science Behind Cranial Electrotherapy Stimulation.* 2nd ed. Edmonton, Alberta, Canada: Medical Scope Publishing; 2002.
20. Liss S, Clossen W. Depression: a diagnostic, neurochemical profile and therapy with cranial electrical stimulation (CES). *J Neurolog Orthopaed Med Surg.* 1989;10:319-321.
21. Krupitsky EM, Burakov AM, Karandashova GF, et al. The administration of transcranial electric treatment for affective disturbances therapy in alcoholic patients. *Drug Alcohol Depend.* 1991;27(1):1-6.
22. Heffernan M. The effect of variable microcurrents on EEG spectrum and pain control. *Canadian J Clin Med.* 1997;4:4-11.
23. Heffernan M. Comparative effects of microcurrent stimulation on EEG spectrum and correlation dimension. *Integrative Physiol Behav Sci.* 1996;31:202-209.