

백서 포르말린 자극시 척수강내로 투여한 Ketamine의 투여시기에 따른 항침해반응의 비교

*성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 마취과, 고려대학교 의과대학 마취과학교실

이 인 호* · 김 성 배 · 이 일 옥

= Abstract =

Comparison of Antinociceptive Effect of Pre- versus Post-treatment with Intrathecal Ketamine on the Formalin Test in Rats

In Ho Lee, M.D.*, Seong-Bae Kim, M.D., and Il Ok Lee, M.D.

*Department of Anesthesiology, Sungkyunkwan University School of Medicine;
Department of Anesthesiology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists can be useful as preemptive analgesic agents and effective in reducing established central sensitization. The purpose of this study was to evaluate the preemptive effect of intrathecal ketamine and compare the behavioral antinociceptive responses between pre- versus post-formalin ketamine administration in a rat pain model.

Methods: Sprague-Dawley rats (250-300 g) were prepared with a PE 10 indwelling intrathecal catheter to receive either saline (control) or ketamine. Rats received ketamine 100 μ g intrathecally through a catheter either 7 min before or 5 min after formalin. The formalin test was performed with 5% formalin 100 μ l. The control (n = 8), pre-treatment (n = 7), and post-treatment (n = 7) groups were studied. Pain related behaviors were quantified by counting the incidences of flinching of the formalin injected paw for 60 minutes.

Results: Intraplantar formalin injection produced a biphasic (phase 1, 0-10 minutes; phase 2, 10-60 minutes after formalin injection) response of flinching behavior in control, pre-treatment, and post-treatment groups. The post-treatment group showed less frequent phase 2 flinching than the control group (P < 0.05).

Conclusions: Post-treatment of intrathecal ketamine 100 μ g was effective on inhibition of phase 2 nociceptive behaviors following the formalin injection. These results suggested that intrathecal ketamine shows an analgesic effect when administered as a post-treatment. (*Korean J Anesthesiol* 2002; 43: 226~231)

Key Words: Formalin test; ketamine; rats.

논문접수일 : 2002년 4월 19일
책임저자 : 이일옥, 서울시 구로구 구로동길 97
고려대학교 의과대학 구로병원 마취과학교실
우편번호: 152-703
Tel: 02-818-6205, Fax: 02-851-1180
E-mail: iloklee@korea.ac.kr

서 론

조직 손상 후 나타나는 통각과민(hyperalgesia)은 척수에서 신경원의 흥분성 증가로 인한 중추감작(central sensitization)으로 인하여 유발된다.¹⁾ 선행진

통법은 이러한 중추감작을 예방하는 방법이다.

Ketamine은 비경쟁적 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 길항제로서²⁾ 동물 실험에서 ketamine의 투여 경로에 따라 선행진통 효과가 다르고,³⁾ 임상 실험에서 ketamine을 경막외로 수술 전에 투여하였을 때 수술 후 진통제의 요구량을 감소시키지 못한다는 보고가 있다.⁴⁾ 그 외에 전신적으로 투여한 경우에 선행진통 효과가 나타난 보고도 있고,⁵⁾ 나타나지 못했다는 보고도 있다.^{6,7)} 경막외 투여시 ketamine의 선행진통 효과가 neostimine 보다 효과적이지 못하다는 비교와⁸⁾ 경막외로 morphin만 사용한 경우에 비하여 상승작용은 볼 수 있어도 임상적으로 적절하지 못하다는 보고가 있는 등⁹⁾ 척수내 ketamine의 효과에 대하여 아직 논란의 여지가 많다.

백서의 발바닥에 포르말린과 같은 자극 물질을 피하 주입하면 즉각적인 반응이 나타난 후, 반응이 잠시 중단된 후에 다시 60분 정도 지속되는 반응을 보이게 된다. 이러한 이차적으로 나타나는 지속적인 반응을 긴장성 통증(tonic pain)이라 하며, 이는 자극에 의한 중추감작의 결과라 하여 중추 감작을 보기 위한 모델로 사용되고 있다.¹⁰⁾

이에 저자들은 ketamine을 백서 포르말린 자극 전과 후에 각각 투여하였을 때 침해수용성 반응(nociceptive response)에 미치는 영향을 비교하고자 본 실험을 하게 되었다.

대상 및 방법

몸무게 250-300 g의 Sprague-Dawley 수컷 백서를 대상으로 하였으며 실험전 물과 먹이를 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 실험실은 12시간 동안 빛을 받고 12시간 동안 어둡게 조절하였다. 실험 동물의 수술 및 실험 방법은 실험동물 관리 지침서와 위원회의 허락을 받았다. 100% 산소와 5 vol% enflurane 이 분당 3 리터로 흐르는 투명한 마취유도 상자에 실험쥐를 넣은 후 움직임이 없어지면 쥐를 꺼내 마스크를 씌우고 100% 산소와 enflurane 2 vol%로 하여 자발 호흡을 유지시키면서 마취 상태를 유지하였다. 정위 두부 고정기로 쥐의 두부를 고정한 후 후두 경부 정중선에서 피부를 절개하고 근육을 분리한 후 환추후두막(atlanto-occipital membrane)을 절개하고 경막을 뚫어 척수액이 나오는지 확인한 후, 폴리

에틸렌관(PE-10, Becton Dickinson, USA)을 8.5 cm 삽입하여 척수강내에 거치하였고, 카테타 외부는 피하를 통하여 두개골 상부에 고정된 다음 봉합한 후 마취에서 각성시켰다. 각성 후 2% lidocaine 10 μ l를 척수강내로 서서히 주입하여 하지마비를 관찰하는 것으로 카테타의 위치를 확인하였다. 수술 후 실험 동물은 한 상자에 한 마리씩 넣고 포르말린 자극 실험하기 전 4일간 물과 먹이를 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

카테타 거치 후 4일째 되는 날, 포르말린 자극 실험을 하였다. 실험 전 운동 장애를 보인 백서는 실험대상에서 제외하였다. 실험쥐는 각각 대조군 8마리, 전처치군 7마리, 후처치군 7마리로 분류하여 연구하였다. 대조군은 카테타에 연결한 hamilton 주사기(Hamilton microliter syringe, Hamilton Co., USA)를 이용하여 생리식염수 20 μ l를 척수강내로 투여하였고 7분 후 백서의 발바닥에 포르말린을 주입하였다. 포르말린은 37% formaldehyde 용액(Sigma Chemical Co., USA)을 생리식염수로 1 : 19로 희석하여, 포르말린에 의한 염증성 통증 유발을 위하여 흔하게 사용되는 농도인 5% 용액으로 만들고, 튜베르클린 주사기와 26게이지 바늘을 사용하여 포르말린 100 μ l를 쥐의 오른쪽 뒷발바닥에 재빨리 피하 주사하여 통증을 유발시켰다. 전처치군은(n = 7) 포르말린 주입하기 7분 전에 척수강내로 ketamine 100 μ g을, 후처치군은(n = 7) 포르말린 주입 후 5분 후에 같은 방법으로 ketamine 100 μ g을 1분간에 걸쳐 서서히 투여하였다. Ketamine은 100 μ g을 생리식염수에 용해시켜서 10 μ l로 만들었다. 카테타의 사강 용적을 고려하여 약물주입 후 생리식염수 10 μ l를 추가로 주입하였다. 예비 실험에서 카테타의 내부용적이 약 10 μ l임을 알았다.

포르말린 주입 후 사방이 투명한 상자에 자유롭게 놓아두고 60분 동안 행동 반응을 관찰하였다. 유해 자극에 대한 행동 반응 중 포르말린을 주입한 측 다리를 들어올리는 반응을 flinching이라 하며 이를 5분간씩 나누어서 계속 60분 동안 세었다. 바닥에서 한 번 발을 들어올리는 것을 1회의 flinching이라 하였으며, 들어올린 채로 흔드는 경우(shaking)도 1회의 flinching이라 하였다. 포르말린에 의한 통증은 염증성 통증이므로 이에 대한 행동 반응을 관찰할 때의 조건을 일정하게 유지하기 위하여 실험실 내부의 기

온은 24-26°C를 유지하였으며, 포르말린 자극 실험은 모두 오전 중에 시행하였다.

대조군, 전처치군, 후처치군의 모든 측정치의 비교는 평균 ± 표준오차로 하였고 통계처리는 Sigmastat (version 2.0) 프로그램을 이용하여 정규 분포의 양상 유무에 따라 ANOVA 혹은 ANOVA on ranks를 시행하였으며, post-hoc 분석은 Tukey 혹은 Dunn's test를 이용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

모든 군에서 포르말린 주입 직후부터 5분까지 flinching이 활발히 나타났으며 5분 후부터 10분까지 조

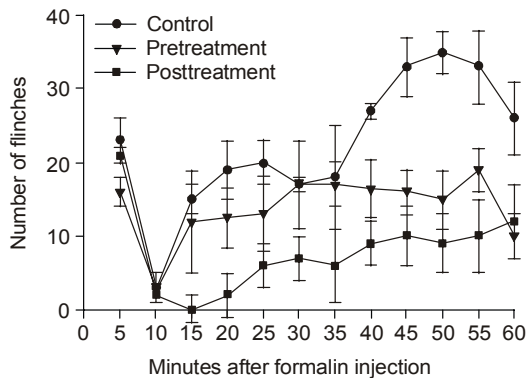


Fig. 1. Effect of pre- or posttreatment of intrathecal ketamine 100µg on formalin-induced flinching (number of flinches per 5-minute period). Data are mean ± SEM. Posttreatment group produced less frequent flinches during the phase 2 than the control group (P < 0.05).

용한 시기가 계속되다가 10분 후부터 60분까지 다시 flinching이 지속되는 이상성 양상을 보였다(Fig. 1).

Phase 1 (포르말린 주입 후부터 10분까지)에서 flinching이 대조군, 전처치군, 후처치군에서 각각 25.4 ± 2.7, 19.1 ± 5.3, 23.9 ± 2.6으로 대조군, 전처치군, 후처치군 각 군간에 유의한 차이가 없었다. Phase 2 (포르말린 주입 후 10분부터 60분까지)에서 flinching이 대조군, 전처치군, 후처치군에서 각각 239.3 ± 22.8, 148.2 ± 15.6, 71.1 ± 10.2로 전처치군에서는 차이가 없었으나 후처치군에서는 대조군에 비하여 유의하게 flinching 횟수가 적었다(P < 0.05) (Table 1).

고 찰

백서 발바닥에 포르말린을 주입하게 되면 조직손상에 의한 통증으로 인하여 flinching, licking, shaking 등의 독특한 행동을 관찰할 수 있으며 그중 flinching은 포르말린이 주입된 발을 자발적, 비수의적, 일시적으로 빠르게 들어올리거나 떨거나 흔드는 등의 특이한 행동으로 통증지표로 채택되고 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서도 포르말린 주입직후 즉각적으로 5분간의 flinching이 나타났으며 그 후 반응이 급격히 감소하다가 다시 2차적으로 flinching이 주입 후 60분 동안 증가하는 전형적인 이상성 양상을 보였다.

Ketamine (2-0-chlorophenyl-2-methylamino cyclohexanone)은 NMDA 수용체의 칼슘 통로 공극(calcium channel pore)에 대한 비경쟁적 길항제이며¹¹⁾ 임상적으로 적절한 농도에서 phencyclidine 결합부위와 반응하여 NMDA 수용체의 활성을 억제시킨다.¹²⁾ 이러한 반응은 주로 수용체 통로(receptor channel)가 열려

Table 1. Comparison of Flinching Behavior

	Control group (n = 8)	Pretreatment group (n = 7)	Posttreatment group (n = 7)
Phase 1 (0-10 min)	25.4 ± 2.7	19.1 ± 5.3	23.9 ± 2.6
Phase 2 (10-60 min)	239.3 ± 22.8	148.2 ± 15.6	71.1 ± 10.2*

Values are mean ± SEM. Data are presented as the number of flinching during phase 1 and 2. Control group; intrathecal saline injection before paw formalin injection. Pretreatment group; intrathecal ketamine injection 7 min before paw formalin injection. Posttreatment group; intrathecal ketamine injection 5 min after paw formalin injection. *: P < 0.05 compared to control group.

있을 때에 일어나는데 이것은 이전에 침해성 자극이 있었다는 것을 의미한다.¹³⁾ Ghorpade 등은¹³⁾ ketamine은 유해성 자극이 있는 후에 작용하기 때문에 선행진통 효과가 부족하다고 하였다. 본 연구에서 ketamine은 전척치군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의 있는 선행진통 효과를 보이지 않았고, 오히려 후척치군에서 대조군에 비하여 의미 있게 phase 2가 감소하였는데 이는 ketamine이 이미 포르말린과 같은 자극에 의하여 통증에 대한 수용체 통로(receptor channel)가 열린 후에 작용할 수 있다는 것을 의미한다고 할 수 있다.

이러한 결과는 임상 실험에서 경막외로 ketamine만 60 mg 수술 전 투여한 경우에 효과적인 선행진통이 없었다는 Kucuk 등의⁴⁾ 결과와 국소마취제인 bupivacaine과 섞어서 경막외로 수술 전 50 mg 투여한 경우에 neostigmine에 비하여 선행진통 효과가 효과적이지 않다는 보고와⁸⁾ 일치하고, 경막외로 morphine 50µg/kg와 섞어서 수술 전 1 mg/kg 투여한 경우가 morphine만 사용한 경우에 비하여 임상적으로 적절하지 않았다는 보고와⁹⁾ 상통한다. 반면에 경막외로 수술 전 투여했을 때 선행진통이 있었다는 Yung 등,¹⁴⁾ Choe 등의¹⁵⁾ 보고와 다른 결과임을 알 수 있었다. 그 중 Yung 등은¹⁴⁾ CABG (coronary artery bypass graft) 수술을 받는 경우에 morphine과 국소마취제를 섞어서 경막외 투여한 경우이며 수술 전 투여한 경우와 수술 후 투여한 경우를 비교하지 않았고, Choe 등은¹⁵⁾ morphine 2 mg을 섞어서 사용한 경우로서 순수한 ketamine의 효과만을 보았다고는 할 수 없으므로 이 두 보고에서 주장한 ketamine의 선행진통 효과는 morphine과 함께 사용한 경우에 한하여 선행진통 효과가 있었다고 하여야 정확할 것이라고 생각한다.

본 연구에서 다른 NMDA 길항제인 MK801과¹⁶⁾ 다르게 ketamine이 선행진통 효과를 전척치군에서 뚜렷하게 보이지 않았다. 이로써 MK-801과 ketamine이 모두 비경쟁적 NMDA 길항제이라 하더라도 NMDA 수용체 아형에 따라 친화성이 서로 다를 뿐 아니라¹⁷⁾ NMDA 수용체에서 작용하는 양상도 다르다는 것을¹⁸⁾ 알 수 있다.

선행진통 효과를 전척치군에서 뚜렷하게 보이지 않은 이유로 척수에서의 ketamine의 작용효과¹³⁾ 이외에 다른 요소들, 즉, ketamine의 투여시기, 투여량, 주위환경 등을 고려하여 볼 수 있다. 투여시기에 있

어서 선행진통 효과를 알아보기 위하여 ketamine을 포르말린 자극시험 전과 후를 비교하였는데, 전척치군에서는 포르말린에 의한 자극 시기에 ketamine의 효과가 최고로 나타날 수 있도록 포르말린을 주입하기 7분 전에 투여하였다. 이는 Crisp 등이¹⁹⁾ 제시한 척수강내에 투여된 ketamine의 진통효과는 투여 후 10분 이내에 진통 효과가 나타나고 15분에 최고였다는 실험 결과에 근거하였다. 반면에 후척치군에서는 백서로 하여금 phase 1 시기에 치료약물(ketamine)에 노출되는 것을 피하기 위하여 포르말린 주입 후 5분 후에 투여하였다. 또한 이러한 투여 시기 결정은 선행진통 실험을 하기 위한 방법에 근거하였다.¹⁶⁾ 그러나 본 연구 결과 선행진통 효과를 보기 위한 전척치군에서 효과적으로 phase 1을 차단하지 못한 것을 알았다. 이로써 ketamine의 투여 시기가 원인이라기보다 Ghorpade 등의¹³⁾ 주장처럼 ketamine이 유해성 자극이 있는 후, 즉 수용체 통로가 열린 후에 작용하여 후척치군에서 진통 작용이 나타난 것으로 생각한다. 또한 Crisp 등에¹⁹⁾ 의하면 척수내 ketamine은 그 작용시간이 짧은 것으로 알려져있다. Fig. 1을 보면 후척치군에서 phase 2의 전반부 즉, 포르말린 자극 후 10분에서 30분까지의 flinching이 phase 2의 후반부, 즉 포르말린 자극 후 30분 이후 보다 적게 나타났다음을 볼 수 있다. 이는 ketamine의 작용시간에 따른 것으로 결국 phase 2의 전체 flinching 합에 영향을 끼쳤고 통계적으로 유의한 결과가 되었다고 생각한다.

투여량에 있어서 Hartrick 등은²⁰⁾ ketamine 1 mg/kg을 백서의 척수강내에 신경 손상 전에 투여하여 기계적 통각과민 형성을 지연시켰으며 행동이상이나 신경중독과 같은 부작용은 없었다고 하였다. 그러나 백서의 행동 관찰을 위해서는 운동차단을 일으키지 않을 저마취용량을 사용해야 할 필요성이 있다고 생각되어 본 연구에서는 백서의 무게를 250 g이라 할 때 총 100µg의 용량을 사용하였다. Klimscha 등은²¹⁾ 백서의 통증모델 실험연구에서 척수강내 투여한 ketamine 50µg, 100µg군에서 생리식염수 투여군에 비하여 과통각을 유의하게 감소시켰다고 보고하였다. 이를 감안할 때 본 연구의 용량은 부족하지 않았으나 용량을 증가시키거나 효과적인 선행진통을 하기 위하여 한번만 투여하는 방법보다 지속적인 투여를 하는 방법 등에 대한 연구가 필요하리라 생각한다.

주위환경 및 그 밖의 요소에 있어서 Tjolsen 등은²²⁾ 백서를 이용한 포르말린 실험시 백서의 행동반응에서 phase 2는 주위 온도에 관계가 있다고 하였으며 특히 말초조직의 온도가 말초조직의 염증에 영향을 끼쳐 행동반응에 영향을 줄 수 있다고 하였다. 또한 Coyle 등은²³⁾ 백서에서 통각과민(hyperalgesia)에 대한 민감도가 수컷보다 암컷에서 더 높다고 하였다. 본 연구에서 온도 상승으로 인한 백서에서의 이상 반응 행동과 백서의 성별 차이에 의한 이상 반응 행동을 배제하기 위하여 실험실 내부의 기온을 일정하게 유지하였고 오전 중에 시행하였으며 수컷을 대상으로 하였으므로 이제 까지 기술한 ketamine의 투여시기, 투여량, 주위환경 등이 본 연구 결과의 원인이 아님을 알았다.

비록 백서에서 포르말린 실험에 의한 통증 반응이 임상에서 수술 등의 자극 후에 발생하는 통증 상황과 비슷하다고 여겨진다 하더라도 동물 실험의 결과를 그대로 임상 결과로 외삽하는 것에는 주의가 필요하다. 왜냐하면, 포르말린은 말초 조직의 염증성 통증이고 수술에 의한 통증은 염증성과 신경병증성 통증이 관여하기 때문이며, 포르말린 통증 보다 훨씬 더 긴 시간 동안 지속될 수 있으며, 동물 실험에서의 선행진통 기간은 상대적으로 이보다 짧기 때문이다. 그럼에도 불구하고 본 연구 결과는 임상에서 경막외 투여한 ketamine의 선행진통이 효과적이지 못하다는 보고와^{4,8,9)} 비교할 수 있다. 본 연구 결과의 원인으로 ketamine의 자극 전후 투여에 따른 진통 작용의 차이,¹³⁾ 척수내 작용과 척수상위에서의 작용 기전의 차이,³⁾ ketamine의 진통 작용이 NMDA 수용체 이외에 여러 가지 기전에 의하여 나타난다는 점,^{24,25)} ketamine은 열린 통로를 차단하고 통로 개방 시간을 감소시키며 알로스테리(allosteric) 기전에 의하여 통로 개방 빈도를 감소시킨다는 점 등이¹⁸⁾ 생각한다.

본 연구 결과, 백서 포르말린 자극에 대한 flinching의 이상성 반응에 대하여 척수강내 전처치한 ketamine 100µg은 phase 2 반응을 유의하게 억제시키지 못했으며, 후처치한 ketamine은 진통 작용을 보였다. 이는 척수내 투여한 ketamine이 선행진통제로서의 작용이 뚜렷하지 않다는 것을 의미한다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
2. 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.
3. Lee IO, Lee IH: Systemic, but not intrathecal, ketamine produces preemptive analgesia in the rat formalin model. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001; 39: 123-7.
4. Kucuk N, Kizilkaya M, Tokdemir M: Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg* 1998; 87: 103-6.
5. 이인호, 이일욱, 조태형, 공명훈, 이미경, 김난숙 등: 요추고정술시 ketamine 정주에 의한 선행진통. *대한마취과학회지* 2000; 39: 206-11.
6. Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J: Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 444-7.
7. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K, Fitzal S: Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg* 2002; 94: 981-6.
8. Kirdemir P, Ozkocak I, Demir T, Gogus N: Comparison of postoperative analgesic effects of preemptively used epidural ketamine and neostigmine. *J Clin Anesth* 2000; 12: 543-8.
9. Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar DK, Sennaraj B: Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra- and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg* 2001; 93: 1321-6.
10. Lee IO, Kong MH, Kim NS, Choi YS, Lim SH, Lee MK: Effects of different concentrations and volumes of formalin on pain response in rats. *Acta Anaesthesiol Sin* 2000; 38: 59-64.
11. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D: The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983;

- 79: 565-75.
12. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB: Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; 76: 823-9.
 13. Ghorpade A, Advocat C: Evidence of a role for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the facilitation of tail withdrawal after spinal transection. *Pharmacol Biochemistry Behav* 1994; 48: 175-81.
 14. Yung MC, Chang Y, Lai ST, Tsou MY, Chan KH: Improved postoperative pain relief via preemptive analgesia in relation to heart rate variability for coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 60: 28-35.
 15. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al: Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997; 84: 560-3.
 16. Yamamoto T, Yaksh TL: Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. *Anesthesiology* 1992; 77: 757-63.
 17. Yamakura T, Mori H, Masaki H, Shimoji K, Mishina M: Different sensitivities of NMDA receptor channel subtypes to non-competitive antagonists. *Neuroreport* 1993; 4: 687-90.
 18. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF: Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86: 903-17.
 19. Crisp T, Perrotti JM, Smith DL, Stafinsky JL, Smith DJ: The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *Eur J Pharmacol* 1991; 194: 167-72.
 20. Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS: Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg* 1997; 86: 557-60.
 21. Klimscha W, Horvath G, Szikszay M, Dobos I, Benedek G: Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg* 1998; 86: 561-5.
 22. Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K: The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992; 51: 5-17.
 23. Coyle DE, Sehlhorst CS, Mascari C: Female rats are more susceptible to the development of neuropathic pain using the partial sciatic nerve ligation (PSNL) model. *Neurosci Lett* 1995; 186: 135-8.
 24. Finck AD, Ngai SH: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-7.
 25. Sonoda H, Omote K: Analgesic mechanism of ketamine. *Masui* 1996; 45: 689-97.
-