

토끼에서 경막외강에 투여한 Baclofen의 진통작용과 신경독성

서울대학교 의과대학 마취과학고실 및 [†]병리학고실
*성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과학고실
[†]한림대학교 의과대학 마취과학고실

임영진 · 김용철* · 이상철 · 최기영[†] · 안원식[†]

- Abstract -

Epidural Baclofen in the Rabbit: Antinociceptive Effect and Neurotoxicity

Young Jin Lim, M.D., Yong Chul Kim, M.D.*, Sang Chul Lee, M.D.,
Gheeyoung Choe, M.D.[†], and Wonsik Ahn, M.D.[†]

Departments of Anesthesiology and [†]Pathology, Seoul National University College of Medicine,
Seoul, Korea; *Department of Anesthesiology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea;
[†]Department of Anesthesiology, Hallym University, Seoul, Korea

Background: Intrathecal baclofen has an analgesic effect. However, the analgesic effect and neurotoxicity of epidural baclofen has not been reported.

Methods: Twenty rabbits, weighing 2.5–3.0 kg, were randomly assigned to three groups; five rabbits receiving 0.9% saline (S), five rabbits receiving 0.1 mg morphine (M), ten rabbits receiving 0.5% baclofen (B). An epidural catheter was inserted at the L₆₋₇ interspace, and 0.6 ml of saline, morphine or baclofen was injected. Motor and sensory deficits were measured. After two weeks, a spinal cord segment 3 cm on each side of the catheter tip was removed for histological examination.

Results: In the M and B groups, no rabbits showed any response of the hindlimbs to the pinch toe test. On light microscopy findings, no inflammation of the meninges or degenerative myelopathy was observed in the S or M groups. In the B group, one rabbit showed local myelopathy of the white matter, and degenerative myelopathy of white and grey matter in the area adjacent to the epidural catheter. However, these changes are focal and minimal, and thought to be ischemic changes due to vascular damage caused by catheterization. Electron microscopy findings showed no morphologic difference between the S and B groups.

Conclusions: Epidural 0.5% baclofen produced antinociceptive effect with slight motor weakness. No definite neurotoxicity was observed after a single epidural injection of 0.5% baclofen in the rabbit. (Korean J Anesthesiol 2000; 39: 882~888)

Key Words: Analgesics: baclofen; epidural. Animals: rabbit. Toxicity: neurotoxicity.

논문접수일 : 2000년 7월 12일

책임저자 : 임영진, 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 마취과, 우편번호: 110-744

Tel: 02-760-3539, Fax: 02-747-5639, E-mail: limyj@snu.ac.kr

본 논문은 1996년도 보건복지부 보건의료기술 연구개발과제(의과학분야; 관리번호: HMP-96-M-2-1041)의 지원으로 이루어졌음.

서 론

γ -aminobutyric acid (GABA) B 수용체 작용제인 baclofen은 척수연축(spinal spasticity)의 치료 목적으로 경구 및 경막내로 널리 사용되어 온 약제로,^{1,3)} 경막내로 투여하였을 때 운동기능 이상이 발생하지 않는 저용량에서 항침해수용성 효과가 발현되며,^{4,5)} 이러한 항침해수용성(antinociceptive) 작용은 급성통증 뿐만 아니라 신경병증성 통증에도 효과가 있음이 여러 동물연구에서 증명되었다.^{6,7)} 최근에는 과량의 morphine 투여가 필요한 만성통증 환자에게 baclofen을 경막내로 투여하면 morphine의 사용량을 현저하게 줄일 수 있다고 보고되었으며,⁸⁾ 척수연축의 치료 목적 외에 신경병증성 및 중추성 통증과 같은 난치성 통증 치료에 baclofen의 항침해수용성 작용을 이용하려는 시도가 되고 있다.

임상에서 만성통증조절 약제의 대부분은 경막외강으로 투여되고 있다. 하지만 현재까지 시행된 baclofen의 항침해수용성 효과에 관한 동물실험과 임상연구들은 경막내 투여의 효과를 평가하였으며, 경막외강 baclofen의 항침해수용성 효과에 관한 연구는 보고되지 않고 있다. 또한 수막의 보호작용과 약제의 수막 통과정도의 차이 등으로 인하여 경막내 신경독성검사의 결과를 경막외강 투여약제의 결과와 직접 비교할 수 없으며,⁹⁾ 경막내보다 경막외강으로 투여할 때 더 많은 용량의 약제가 필요하기 때문에 동물과 환자에서 경막내 투여의 안전성이 확보되었다 하더라도 임상에서 약제의 경막외강내 투여를 고려할 때에는 반드시 여러 종류의 동물실험을 통한 안전성의 평가가 선행되어야 할 것이다.

따라서 본 연구에서는 경막외강으로 투여한 baclofen의 항침해수용성 작용을 알아보고자 하였으며, 동시에 신경독성 발생 유무를 관찰하여 향후 임상에서 경막외 투여의 기초를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

체중 2.5-3.0 kg의 뉴질랜드 화이트 토끼 20마리를 무작위로 세 군으로 나눈 후, 경막외강으로 카테테르를 통하여 약제 0.6 ml를 투여하였다. 각각 5마리의 토끼에게 0.9% 생리식염수(S군)와 생리식염수

에 희석한 morphine 0.1 mg (M군)을 투여하였으며, 10마리의 토끼에게 R(+)-baclofen hydrochloride (RBI, USA) 3 mg을 생리식염수에 희석하여 투여하였다. 토끼는 자유롭게 움직이면서 음식과 물을 섭취할 수 있는 사육장 속에서 한 마리씩 격리하여 사육하였으며 12시간 광주기성을 유지하였다.

수술 30분 전에 diazepam 2 mg/kg를 근주한 후 경막외 카테테르 삽입부위의 피부를 소독하였다. 마취는 ketamine 25 mg/kg와 2% xylazine (rompun[®], 바이엘코리아, Korea) 10 mg을 근주한 후 lidocaine을 국소침윤하여 실시하였다. 복위위 상태에서 경막외천자를 시행하였다. 제 6, 7요추 부위를 부위를 외과적으로 노출시킨 후 제 6요추의 극상돌기를 겹자로 조심스럽게 들어올리면서 황인대의 정중부를 blunt hook (FD 397, Aesculap, Germany)으로 척추궁(lamina)의 밑면과 최대한 평행하게 천자하여 우발적인 경막천자를 피하였다. 경막외천자 후 경막외카테테르(외경 0.9 mm, priming volume 0.10 ml, Portex, UK)를 두부 방향으로 3 cm 전진시킨 후 카테테르의 반대쪽 첨단을 luer lock에 연결한 후 피부에 고정하였다. 토끼가 마취에서 회복한 후 1% lidocaine 0.5 ml를 경막외카테테르로 주사하여 경막외카테테르의 위치를 확인하였다. 경막외강내로 1% lidocaine 0.5 ml를 주입하였을 때 근육약화반이 발생하였으나, 경막내로 주입되면 하복부와 뒷발이 모두 마비되었다. 경막외카테테르 삽입 다음 날 운동과 지각신경의 장애 유무를 검사하였으며, 이때 운동장애의 징후가 있는 토끼는 모두 대상에서 제외하였다. 경막외카테테르를 통하여 약제를 0.6 ml 투여하였으며, 약제 주입 후 0.9% 생리식염수 0.1 ml (priming volume)를 추가 투여하였다. 약제 투여 1시간 후 경막외 카테테르를 제거하였다.

약제 주입 후 1시간 동안 운동 및 지각신경의 손상을 기록하였으며, 그 후 3일간 매일 동일한 시간에 운동 및 지각신경의 손상을 기록하였다. 지각신경의 손상은 겹자로 발가락을 꼬집은 후 회피반응으로 평가하였으며(pinch toe test), 운동신경은 운동기능장애 지수를 이용하여 평가하였다. 운동기능장애 지수는 5단계로 구분하여, 0등급은 정상 운동기능, 1등급은 걸을 때 공조운동보행장애(dyscoordination)가 있거나 등을 지지하고 앉지 못함, 2등급은 걷지는 못하지만 앉은 자세에서 충분한 운동기능 유지, 3등

급은 없지는 못하지만 뒷발은 움직일 수 있음, 4등급은 완전 마비로 정하였다.¹⁰⁾

경막외강 조영제의 확산에 관한 저자들의 연구에 의하면¹¹⁾ T₁₂ 경막외강에 거치한 카테테르를 통하여 조영제 0.2 ml/kg를 투여하였을 때 카테테르 침단으로부터 조영제가 두부방향으로 7.0분절, 미부방향으로 2.9분절 확산되었다. 따라서 투여 약제를 하부 흉추까지만 분포하도록 하기 위하여 L₆ 부위에서 0.6 ml의 용적을 투여하였으며, baclofen의 경막외 투여 용량을 결정하기 위한 선행실험에서 1% baclofen 0.6 ml를 주사하였을 때 운동기능장애 지수상 2등급 정도의 근육약화가 발생하였다. 2% baclofen 0.6 ml를 주사할 때 소리를 지르고 회피반응을 보였으며, 주사 후에도 과호흡과 공격적인 행동, 뒷발의 완전 마비가 발생하였다.

약제 투여 2주 후 ketamine 25 mg/kg과 2% xylazine 10 mg을 근주한 후 기관지절개 및 외경정맥천자를 시행하였다. 간헐적으로 vecuronium 0.3 mg/kg를 주입하면서 동물실험용 인공호흡기(665[®], Harvard Apparatus, USA)로 100% 산소를 이용하여 조절호흡을 실시하였다. 경막외 카테테르 삽입부위를 중심으로 약 3 cm 정도의 척수를 경막과 같이 제거하였다. 절제된 척수와 경막을 10% 중성 포르말린액에 24시간 동안 고정한 후, 검체를 위쪽에서부터 연속적으로 절단하여 4 mm 두께의 횡단 절편을 만들었으며, 한 블록 당 2-3개의 횡단 절편을 포매하여 검체 당 2-3개의 블록을 만들었다. 고정된 절편은 통상적인 조직표본 제작법에 따라 탈수, 투명, 침투의 과정을 거친 후 파라핀 포매하였으며, 파라핀 블록을 4-5 μ m 두께로 박절한 후 Harris hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다. 척수 백질의 변성이나 탈수초화의 의심되는 경우에는, 수초에 대한 특수염색인 luxol-fast blue 염색을 추가하였다.

제작된 유리 슬라이드 표본을 광학현미경으로 조직학적 변화를 분석하여 신경독성을 평가하였다. 조직학적 분석은 경막의 비후, 수막(meninges)과 주위 연부조직의 유착, 국소성 신경염, 수막의 염증, 국소성 척수의 함몰, 국소성 백질 척수병증, 유막하(subpial) 퇴행성 백질 척수병증, 백질과 회백질의 퇴행성 척수병증과 같은 8가지 항목의 변화를 경도, 중등도, 고도로 구분하여 평가하였다. 한 명의 병리과 전문의가 조직학적 평가를 전담하였으며, 편견을 배

제하기 위하여 실험군인지 대조군인지를 비밀로 한 채 일련번호만으로 검체를 식별하였다.

투과형 전자현미경 검사를 위하여 검체에서 척수 조직의 일부를 채취하여 1 mm³의 크기로 세절한 후 1-4°C의 2% glutaraldehyde 용액에 2시간 동안 전고정하였다. 0.1 M phosphate 완충액으로 세척, 1% OsO₄ 용액에 2시간 후고정, phosphate buffered saline으로 세척, 알코올로 탈수, propylene oxide로 치환, Luft 방법에 의한 epoxy 혼합물로 포매와 같은 일련의 과정을 거친 후 37°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 48시간 동안 방치하여 열중합시켰다. 포매된 조직을 1 μ m 두께로 박절한 후 toluidine 염색을 하여 관찰부위를 선택하였다. 초박절기를 이용하여 초박절편을 얻은 후 격자에 부착시키고 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 전자염색을 하여 투과형 전자현미경으로 관찰하였다.

결 과

경막외 카테테르로 약제를 주사할 때 불쾌감이나 통증의 증상(소리지름, 회피반응)은 모든 군에서 없었다. M군의 모든 토끼에서 약제투여 후 뒷발의 통증회피 반응이 소실되었으나 다음날 완전히 회복되었다. 운동기능의 장애는 관찰되지 않았다.

B군의 토끼는 모두 약제 투여 후 뒷발의 통증회피 반응이 소실되었다. B군의 10마리 토끼 중 6마리에서 운동기능장애 지수상 1등급의 운동기능 약화가 발생하였으며, 나머지 4마리에서는 등을 지지하는 정도가 약간 약화되기는 하였지만 특별한 운동기능 장애의 증상을 보이지 않았다. 약제 투여 다음날에는 통증회피 반응은 정상으로 회복되었으며, 운동기능도 모두 회복되어 자유롭게 걸어 다닐 수 있었다. B군의 토끼중 1마리에서 약제 투여 직후 분당 240회 이상의 과호흡이 발생하였으나 다음날 완전히 회복되었다.

광학현미경 조직검사상 B군의 1마리에서 회백질과 백질의 퇴행성 척수병증과 백질의 국소성 척수병증, 수막의 염증이 관찰되었지만 그 정도가 국소적이고 경미하였다(Fig. 1). B군에서 경도의 경막 비후가 1예, 수막과 연부조직의 유착이 1예 관찰되었다(Table 1). 모든 토끼에서 척수의 국소함몰과 말초신경조직의 신경변성은 관찰되지 않았다.

Fig. 1. Photomicrograph of spinal cord. A: Normal spinal cord (H & E, × 40), B: Focal leptomenigeal inflammation. (H & E, × 100), C: Degenerative myelopathy of white and gray matter (H & E, × 100).

Table 1. Neuropathological Findings Following Injections of Saline, Morphine, and Baclofen

	Saline	Morphine	Baclofen
Thickening of the dura	0/5	0/5	1/10
Synechia between spinal cord and meninges	0/5	0/5	1/10
Local neuritis	0/5	0/5	0/10
Meningeal inflammation	0/5	0/5	1/10
Local medullary depression	0/5	0/5	0/10
Local myelopathy of white matter	0/5	0/5	1/10
Subpial degenerative myelopathy of white matter	0/5	0/5	0/10
Degenerative myelopathy of white and grey matter	0/5	0/5	1/10

Data are expressed number of positive animals out of the total. All positive histopathologic changes are mild degree.

전자현미경 소견상 S군과 B군에서 모두 신경세포와 교세포의 미세구조 이상을 발견할 수 없었으며, 혈관-뇌장벽도 정상이었다(Fig. 2). 신경세포의 핵은 난원형이며 뚜렷한 핵소체를 유지하고 있었다. 신경

세포의 세포질은 리보솜(ribosome), 신경분비과립(neurosecretory granule), 사립체(mitochondria), 미세관(microtubule), 미세사(microfilament) 등이 풍부하였으며 미세구조의 이상 소견은 없었다. 신경세포의 축삭은

Fig. 2. Electron micrograph of spinal cord. A, B: Normal neuron in the saline and baclofen group, respectively (bar = 1 μ m). C, D: A capillary with normal endothelial cell and intact blood-brain barrier in the saline and baclofen group, respectively (bar = 0.5 μ m).

수초로 잘 둘러싸여 있었으며, 탈수초화나 퇴행성 변화는 발견할 수 없었다. 모세혈관에서 내피세포의 폐쇄소대(tight junction)는 잘 유지되어 있었고, 모세혈관의 기저막(basal lamina) 또한 성상세포(astrocyte)의 섬유원성 돌기(fibrillary processes)로 단단히 둘러싸여 있고 부종이 없는 것으로 보아 혈관뇌장벽이

손상된 증거는 찾을 수 없었다.

고 찰

이 연구의 결과에서 토끼의 요부 경막외강으로 0.5% baclofen 0.6 ml를 투여하였을 때 경미한 운동

기능 약화와 함께 진통효과가 발현되는 것을 관찰할 수 있었다. Baclofen은 척수손상이나 다발성 경화증으로 인한 척수연축을 경감하기 위하여 경구 또는 전신으로 투여하여 사용되어 왔으며, 최근에는 환자의 경막내로 지속주주하여 효과를 보고 있다.^{2,3)} 척수연축 경감효과 이외에도, 동물연구에서 baclofen을 전신 또는 경막내로 투여하였을 때 진통효과가 발생함이 증명되었으며, 이러한 baclofen의 항침해수용성 효과는 중추신경계 중 주로 척수의 GABA_B 수용체에 의해 매개된다고 알려져 있다. GABA는 뇌와 척수에 광범위하게 분포하는 억제성 신경전달물질로, GABA 수용체 중 GABA_B 수용체는 baclofen에 민감하게 반응하고 GABA_A 수용체 항진제인 bicuculline과 picrotoxin에 영향을 받지 않는 부위이다. GABA_B 수용체의 작용은 억제성 G 단백질에 의해 중재되며, 수용체가 활성화되면 K⁺ 전도가 증가하거나 Ca²⁺ 유입이 감소하여 신경전달물질 분비가 감소하게 되고 그 결과 신경전도가 억제된다.¹⁾

Baclofen을 쥐에게 전신투여하거나^{12,13)} 경막내로 0.01-2 µg을 투여하였을 때^{4,14,15)} tail-flick 및 hot plate 검사에서 항침해수용성 작용이 용량에 비례하여 발현되었으며, 이러한 항침해수용성 효과는 근이완이 발생하는 것보다 낮은 용량에서 나타난다고 보고되고 있다. 원숭이에서도 60-100 µg을 경막내로 투여하였을 때 침해수용성 전기자극에 대한 적정역치(titration threshold)가 증가된다고 하였다.⁹⁾ 또한 쥐의 뒷발바닥에 포르말린을 피하주사하였을 때 발생하는 염증성 통증에 대한 행동반응을 경막내로 투여한 0.3-1.0 µg의 baclofen이 투여용량에 비례하여 억제시키며,⁶⁾ 좌골신경이나 L₅, L₆ 척수신경을 절찰한 신경병증성 통증유발 쥐에서도 0.3-3 µg의 baclofen을 경막내로 투여하면 열성 또는 기계적 통각과민이 억제된다고 보고되고 있다.^{7,16,17)}

이와 같이 baclofen이 효과적인 진통제라는 동물실험 결과들이 보고되었지만, 실제 만성통증 환자에서 baclofen의 진통효과에 관한 연구는 극히 제한되어 있다. 만성통증 환자 중 carbamazepine이나 phenytoin에 반응하지 않는 삼차신경통에 경구 baclofen이 효과적임이 증명되었으며,^{18,19)} 그외에도 제한적이기는 하지만 비전형적 안면통 및 안면부위의 대상포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증 통증에도 효과가 있었다는 증례들이 보고되었다.^{19,21)} 최근에는 연축과 관련

없는 만성 난치성통증 중 경막내 morphine에 저항성을 보인 환지통, 척추수술 후 하지통(failed back surgery syndrome), 요추신경총의 허혈성 신경병증(ischemic lumbar plexopathy)으로 인한 하지통, 좌골신경 손상 후 발생한, 하지통 환자에게 50-500 µg/d의 baclofen을 경막내로 투여하면 운동신경 차단 증상 없이 만족스러운 진통효과를 볼 수 있다는 결과가 보고되었다.⁹⁾

본 연구에서 토끼의 요부 경막외강으로 0.5% baclofen 0.6 ml를 투여하였을 때 신경독성 발생의 증거는 관찰할 수 없었다. 즉 행동관찰 실험에서 지속적인 운동기능 이상과 감각소실을 관찰할 수 없었으며 척수조직의 전자현미경에서도 이상소견이 발견할 수 없었다. 비록 광학현미경 조직검사서 회백질과 백질의 퇴행성 척수병증과 백질의 국소성 척수병증이 한 마리의 토끼에서 관찰되었지만, 그 병리조직학적 변화 정도가 경미하고 국소적이었으며 말초신경의 신경변성을 동반하지 않았으므로, 경막외 카테테르 삽입에 의해 혈관이 손상받아 발생한 허혈성 변화가 이 병리조직학적 변화의 주된 원인이라고 판단된다. 신경의 병변은 허혈, 외상, 약제 독성 등과 같은 다양한 원인에 의하여 발생하게 된다. 하지만 경막외 카테테르를 통하여 생리식염수만을 주입한 경우에도 광학현미경 병리조직 검사에서 광범위한 변화가 발생할 수 있으며, 실험동물에게 카테테르를 장기간 경막내로 삽입하였을 때에도 섬유화와 임파구 침윤 등과 같은 변화가 카테테르 주위에 발생할 수 있기 때문에 약제에 의한 신경독성을 감별하기는 쉽지가 않다.²²⁾

경막내 baclofen의 안전성에 관하여 Yaksh와 Reddy는⁵⁾ 고양이의 경막내로 baclofen을 60 µg/d의 용량으로 7일간 매일 일회주사하였을 때 척수의 수초화(myelination)나 세포형태의 변화가 광학현미경 조직검사서 관찰되지 않았다고 보고하였다. Sabbe 등은²³⁾ 개에서 baclofen을 2 mg/ml/24 h의 속도로 28일간 카테테르를 통하여 요부 경막내로 지속투여하였을 때, 경미한 항침해수용성 작용과 근육약화가 용량에 비례하여 발생하였지만, 척수의 병리조직 검사상 카테테르 주위의 경미한 섬유화 반응 외에는 baclofen의 신경독성을 증명할 만한 소견이 없었다고 하였다.

이상의 결과로부터 토끼의 경막외강으로 0.5% ba-

clofen을 0.6 ml 투여하였을 때, 심각한 근이완 증상 및 신경독성의 발생 없이 진통효과가 발생하는 것을 확인할 수 있었다. 이 결과는 baclofen의 경막외강 투여용량을 결정하는데 있어서 기초 자료를 제공할 수 있을 것이며, 향후 근육약화 증상의 발현 없이 진통효과가 최대한 나타날 수 있는 baclofen의 경막외강 투여 용량 및 장기간 지속투여에 따른 신경독성의 발생에 관한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- Hammond DL, Graham GA: Gabaergic drugs and the clinical management of pain. *Anesthesia: Biologic foundations* Edited by Yaksh TL. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997, pp 969-75.
- Fukuda H, Kudo Y, Ono H: Effects of beta-(p-chlorophenyl)-GABA (baclofen) on spinal synaptic activity. *Eur J Pharmacol* 1977; 44: 17-24.
- Abel NA, Smith RA: Intrathecal baclofen for treatment of intractable spinal spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 54-8.
- Wilson PR, Yaksh TL: Baclofen is antinociceptive in the spinal intrathecal space of animals. *Eur J Pharmacol* 1978; 51: 323-30.
- Yaksh TL, Reddy SV: Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology* 1981; 54: 451-67.
- Dirig DM, Yaksh TL: Intrathecal baclofen and muscimol, but not midazolam, are antinociceptive using the rat-formalin model. *J Pharmacol Exp Therap* 1995; 275: 219-27.
- Hwang JH, Yaksh TL: The effect of GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat. *Pain* 1997; 70: 15-22.
- Zuniga RE, Schlicht CR, Abram SE: Intrathecal baclofen is analgesic in patients with chronic pain. *Anesthesiology* 2000; 92: 876-80.
- Bernards CM, Hill HF: Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anesthesiology* 1990; 73: 1214-9.
- Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T: Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg* 1994; 79: 105-11.
- 이상철: 토끼에서 경막외강으로 투여한 조영제의 분포 양상. *대한통증학회지* 1997; 10: 231-4.
- Sawynok J, LaBella FX: On the involvement of GABA in the analgesia produced by baclofen, muscimol and morphine. *Neuropharmacology* 1982; 21: 397-403.
- Baught JL, Pelley K, Costa LG, Setler P, Enna SJ: A comparison of the antinociceptive responses to the GABA-receptor agonists THIP and baclofen. *Neuropharmacology* 1985; 24: 211-6.
- Hammond DL, Drower EJ: Effects of intrathecally administered THIP, baclofen and muscimol on nociceptive threshold. *Eur J Pharmacol* 1984; 103: 121-5.
- Hammond DL, Wahington JD: Antagonism of L-baclofen-induced antinociception by CGP 35348 in the spinal cord of the rat. *Eur J Pharmacol* 1993; 234: 255-62.
- Smith GD, Harrison SM, Birch PJ, Elliott PJ, Malcangio M, Bowery NG: Increased sensitivity to the antinociceptive activity of (\pm) baclofen in an animal model of chronic neuropathic pain, but not chronic inflammatory hyperalgesia. *Neuropharmacology* 1994; 33: 1103-8.
- Yamamoto T, Yaksh TL: Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by incomplete ligation of sciatic nerve. *Anesthesiology* 1991; 75: 817-26.
- Fromm GH, Terrence CF: Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia. *Neurology* 1987; 37: 1725-8.
- Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS: Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984; 15: 240-44.
- Steardo L, Leo A, Marano E: Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. *Eur Neurol* 1984; 23: 51-5.
- Anghinah R, Oliveira AS, Gabbai AA: Effect of baclofen on pain in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1994; 17: 958-9.
- Coombs DW, Fratkin JD: Neurotoxicology of spinal agents. *Anesthesiology* 1987; 66: 724-6.
- Sabbe MB, Grafe MR, Pfeifer BL, Mirzai TH, Yaksh TL: Toxicology of baclofen continuously infused into the spinal intrathecal space of the dog. *Neurotoxicology* 1993; 14: 397-410.