대한물리의학회지 제6권 제2호, 2011년 5월
Vol.6, No.2, May 2011. p.207~213

관절가동술이 흰쥐의 포르말린 유도 통증 예방에 미치는 영향

강종호 · 김은경[1] · 노효련[2]

남부대학교 물리치료학과, [1]서남대학교 물리치료학과, [2]강원대학교 작업치료학과

Influence of Joint Mobilization on Formalin Induced Pain Prevention of Rats

Jong-Ho Kang, PT, CPO, PhD, Eun-Kyung Kim, PT, MS[1], Hyo-Lyun Ro, PT, PhD[2]

Department of Physical Therapy, Nambu University
[1]Department of Physical Therapy, Seonam University
[2]Department of Occupational Therapy, Kangwon University

<Abstract>

Purpose : The purpose of this study was to determine the preventive effect of joint mobilization on biphasic pain response induced formalin test.

Methods : Sprague-dawley rats(n=30) were ramdomly divided into the control group without intervention, sham control group with application of hand contact without mobilization, joint mobilization group with application of hand contact with mobilization. Joint mobilization of knee procedure involved an grade III extension mobilization basically with anterior-posterior gliding of the tibia on the femur.

Formalin injection caused biphasic pain response which is lated for 60 minute. The first phase result from primary afferent sensory fiber, wheareas the second phase has been proposed to central sensitization in the central nervous system. Behavioral analysis was performed by digital camera after 5% formalin subcutaneous injection into the dorsal foot.

Results : Pain response of joint mobilization group show significant lower than control gorup and sham control group.

Conclusion : This result suggest that pre-application of joint mobilization may be effective intervention to prevent the formalin induced pain.

Key Words : Joint mobilization, Preemptive analgesics, Formalin test

교신저자 : 김은경, E-mail: kek74ing@naver.com
논문접수일 : 2011년 04월 13일 / 수정접수일 : 2011년 04월 30일 / 게재승인일 : 2011년 05월 08일

Ⅰ. 서 론

외상이나 수술로 인한 유해자극이 사라졌음에도 불구하고 통증에 과민한 상태가 지속적으로 유지될 수 있다. 이것은 유해자극에 의해 즉시 나타나는 말초감작 1차 통증이 사라지고 한 참 뒤에 발생되는 중추감작 2차 통증이다. 유해자극이 제거되고 치료가 일정기간 시행되었음에도 불구하고 지속되는 통증은 기능을 제한시키는 원인으로 작용될 수 있다(Sandler, 1992). 그러므로 중추감작에 의한 2차 통증의 예방과 치료는 물리치료에서 중요한 요소이다.

말초감작 1차 통증과 달리 중추감작 2차 통증은 통증 발생 후 효과적인 치료가 용이하지 않아 치료적 접근보다는 예방적 접근이 효과적이라고 알려져 있다(Kelly 등, 2001a, 2001b). 유해자극이 발생되기 전 통증을 사전에 억제시키기 위한 접근법을 예방적 제통법이라고 하며, 중추감작 통증의 사전 억제로 통증을 감소시킬 수 있다(Grape와 Tramer, 2007). 예방적 제통법에 의한 진통제의 사전 투여는 사후 투여보다 진통효과가 높고 약물 요구량을 감소시키는 것으로 알려져 있다(Sun 등, 1995). 그러나 중추감작에 의한 2차 통증의 예방적 제통 연구는 대부분 약물 연구로 이루어져 있을 뿐(Kelly 등, 2001a, 2001b; Savegnago 등, 2008), 안전하고 부작용이 적은 물리치료 기술의 예방적 제통 효과에 대한 연구는 부족하다. 따라서 통증치료 효과를 가지고 있는 물리치료 기술들에 대한 예방적 제통 연구가 필요하다.

도수치료는 충분히 검증된 통증 경감 효과를 가지고 있는 물리치료 기술이다. 부작용 없이 적용할 수 있는 장점을 가지고 있으므로 근골격계의 통증을 경감시키고 기능을 개선시키는데 널리 이용되고 있다(Esther 등, 1996). 특히 관절가동술의 효과는 인간(Aquino 등, 2009)과 동물실험(Sherman 등, 2009)에서 충분히 검증되어 있다. Vicenzino 등(1996)은 외측상과염으로 통증을 호소하는 환자에게 경추 분절 관절가동술을 적용하여 효과적으로 통증을 제거시켰고, Sluka 등(2006)도 원위부 분절에 캡사이신을 주입하여 관절과 근육에 염증을 유도한 뒤, 근위부 관절에 관절가동술을 적용하여 효과적으로 통증을 제거시킬 수 있었다. 관절가동술은 통증이 발생된 부위와 통증이 발생된 곳의 원격지 부위에 적용하여 통증을 효과적으로 제거시킬 수 있다(이영화 등, 2008; Fernández-de-Las-Peñas 등, 2008). 그러나, 도수치료의 통증 연구들은 말초감작 1차 통증을 대상으로 하는 연구들로 이루어져 있을 뿐, 중추감작 2차 통증 제거를 위한 사전 예방적 제통 연구는 부족하다.

외상과 수술과 같은 원인으로 발생될 수 있는 말초감작 1차 통증과 중추감작 2차 통증을 연구하는데 사용되는 검증된 모델로 포르말린 검사법이 있다(Watson 등, 1997; Tjolsen 등 1993). 포르말린 검사법은 0.5-10%의 포르말린 용액을 실험동물의 피하에 주사시키는 모델로서, 수술 후 발생되는 과민성 2차 통증에 대한 약물효과를 검증하는데 널리 사용되고 있다(Okuda 등, 2001; Sun 등, 1995). 포르말린을 피하에 주사하면 C-fiber 자극에 의한 말초감작 1차 통증이 즉시 유발되어 수 분 정도 지속되었다가 사라지고, 시간이 흐른 후 중추감작에 의한 2차 통증이 발생되어 60분 이상 지속되는 이상성 통증반응(biphasic pain response)이 나타난다. 통증이 지속되는 동안 실험동물은 물거나 핥고 다리를 들어 올리는 특이한 통증반응을 나타내므로(Sevostianova 등, 2003) 이를 관찰하여 통증의 정도를 평가할 수 있다. 본 연구는 관절가동술이 말초감작 1차 및 중추감작 2차 통증을 예방하는데 효과적인지 알아보기 위하여 포르말린 모델을 이용하여 연구하였다. 이를 통해서 관절가동술의 활용에 기초를 제공하고자 한다.

Ⅱ. 연구 방법

1. 실험동물 및 실험설계

본 연구에 사용된 실험대상은 8~9주령의 Sprague Dawley계 암컷 흰쥐 30마리(250±20g)이며, 관절가동술을 적용한 실험군과 위약 관절가동술을 적용한 위약 대조군, 어떤 처치도 실시하지 않은 대조군에 각각 10마리씩 무작위로 배치하였다. 모든 실험동물은 동일한 사육장에서 동일한 온도(23~25℃)와 습

도(40~70%), 명암주기(12시간)에서 생활하게 하여 환경을 통제하였다. 또한 동일한 사료(슈퍼피드(주))와 수돗물을 제공하여 식이로 인한 변수를 통제하였다. 모든 실험은 실험동물의 생활주기를 고려하여 저녁 8시부터 10시 사이에 시행하였으며, 충분한 환경적응을 위해 실험 시작 1시간 전에 관찰 상자에 넣어두었다. 관절가동술의 예방적 효과를 살펴보기 위해서 포르말린 주입 전 관절가동술과 위약 관절가동술을 적용하였고, 실험군의 관절가동술과 대조군의 위약 관절가동술은 우측슬관절에 실시하였고, 포르말린 주입도 동측 족부에 피하 주사하였다.

2. 실험절차

모든 실험동물은 관절가동술과 포르말린 주사를 실시하기 전, 3~5ml의 ether(Sigma, USA)를 이용해 호흡 전신마취를 실시하였고 전신마취가 확인되면 즉시 꺼내어 실험을 진행하였다. 실험이 진행되는 동안 전신마취를 유지시키기 위해서 호흡 마스크를 이용하여 마취를 유지시켰다.

실험동물에 대한 관절 가동술은 기본적으로 통증억제에 효과가 검증된 Sluka 등(2006)에 의한 방법을 사용하였다. 먼저 3분간 관절가동술을 적용하고 30초간 휴식을 취하였으며, 이 절차를 3세트 반복하였다. 관절가동술은 기본적으로 신전 가동술로서, 한 손으로 대퇴골을 부드럽게 잡아 고정시키고 다른 한 손으로 경골을 잡고 슬관절을 부드럽게 굴곡시켰다가 다시 신전시켜 경골이 대퇴골에 대해 3도 수준의 전·후방 활주가 일어나게 하였다. 위약 관절가동술은 관절가동술 기법과 절차는 같으나 실제 굴곡과 신전 운동과 활주는 실시하지 않았다.

관절가동술이 끝나면 통증검사에 널리 사용되는 포르말린 검사를 실시하였다. 실험에 사용된 용액은 36%의 포르말린 용액(Formalin, Sigma, 미국)을 식염수에 5%로 희석한 포르말린 용액이다. 마취의 영향성을 최대한 줄이기 위해서 실험동물이 마취에서 깨어나 사지를 이용해 독립적으로 바닥을 짚고 엎드릴 때 포르말린 용액을 주입하였으며, 23G 투버클린 주사기를 이용하여 우측 족배부 비복신경영역에 0.05ml 주사하였다. 포르말린 용액이 피하 주사되면, 실험동물은 특이한 통증 반응을 나타내는데, 다리 들어올리기, 다리 떨기, 다리 흔들기와 같은 회피(flinching) 행동과 다리를 물거나(biting), 핥는(licking) 행동을 하여 통증을 표현하게 된다(Sufka 등, 1998). 포르말린 주입으로 인한 통증패턴은 말초감작 1차 통증과 중추감작 2차 통증으로 구분되어 일어나는데, 포르말린 주입 후 극심한 통증반응을 나타내다가 통증이 사라지는 말초감작 1차 통증시기를 지나 다시 극심한 통증이 발생되는 중추감작 2차 통증시기로 나타난다. 본 연구는 통증반응이 가장 적게 관찰된 35분을 기준으로 1차와 2차 통증시기로 구분하였다. 이와 같은 통증 반응을 디지털 캠코더로 촬영하여 통증행동을 영상으로 분석하였다. 분석은 포르말린 용액을 주입한 시점부터 60분까지 실시하고 매 5분 간격으로 1분씩 회피 횟수를 측정하고 물기와 핥기는 2초 동안 지속할 경우 1회로 측정하였다.

3. 데이터 분석

포르말린 검사를 통해 획득된 데이터는 평균±표준편차로 표시하였다. 실험군과 대조군에서 5분마다 획득된 1, 2차 시기의 통증 반응에 차이가 있는지 알아보기 위해서 독립 t 검정을 실시하였다. 또한 1차시기와 2차시기의 평균통증 반응의 차이를 보기 위해서 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을 실시하였으며, 사후검정은 Tukey를 사용하였다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 시기별 통증 변화

대조군에서 포르말린 주사 후, 즉시 격렬한 통증반응이 나타났다가 10분에 급격히 감소하였고 이후 증가와 감소를 반복하다가 35분까지 통증이 감소하는 1차통증 반응이 관찰되었다. 35분 이후부터는 다시 급격히 통증이 증가되는 2차 통증 반응이 관찰되었다. 위약 관절가동술을 제공한 위약대조군은 대조군보다 낮은 통증반응과 유사한 패턴의 통증 형태를 보여주었으나 대조군과 통계적 유의성은 없었

Table 1. Change of pain response.

	CON	SCON	EXP		CON	SCON	EXP
5min	20.8±6.03	19±5.98	15.1±5.21	35min	8.1±2.68	10.8±3.88	10.2±4.02
10min	10.3±6.56	8.3±5.33	6.8±3.52	40min	15.1±4.4	14.4±4.14	11.3±3.8*+
15min	13.6±2.06	12±5.98	7.2±3.15*+	45min	18.3±2.83	16.8±4.54	12.3±4.02*
20min	12.3±2.21	13.9±5.76	8.7±2.71*+	50min	17±2.26	17.2±3.61	11.9±5.3*+
25min	14.5±2.17	13.6±6.13	11.3±2.49*+	55min	18.6±5.91	17.8±4.36	12.2±5.2*+
30min	10.9±2.92	12.8±4.56	10.7±2.31	60min	17.6±4.67	16.3±4.27	12±3.97*+

CON=control group, SCON=sham control group, EXP=joint mobilization group.
* p<0.05 CON vs EXP

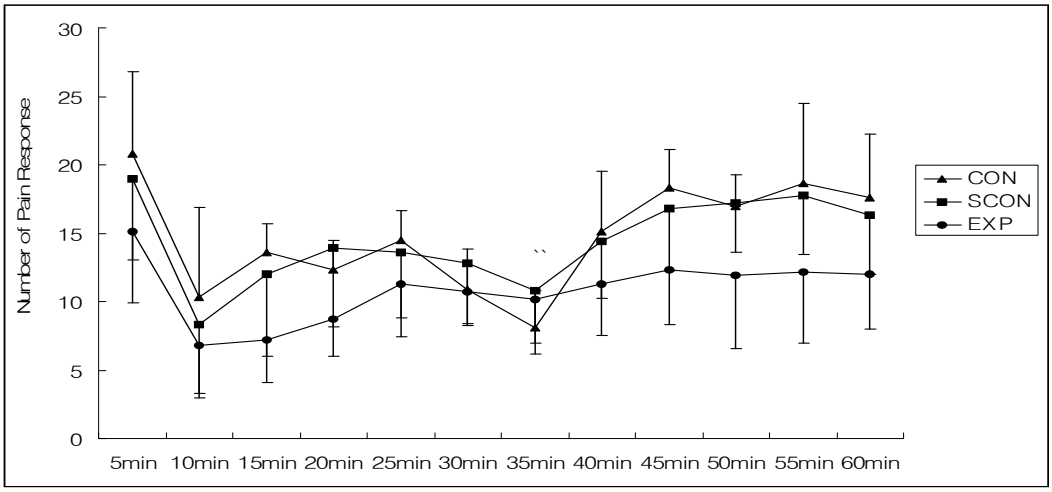

Fig 1. chagne of pain response.
CON=control group, SCON=sham control group, EXP=joint mobilization group.

다. 3세트의 관절가동술을 제공한 실험군은 포르말린 주입 후 35분까지 1차 통증시기에서 대조군 보다 낮은 통증반응을 보여주었으며, 40분 이후 2차통증 시기에서도 낮은 통증반응을 보여주었다. 즉, 3세트의 관절가동술은 비교적 전 기간에서 통증을 감소시키는 것으로 나타났다. 대조군과 실험군의 통계적 유의성은 1차 통증시기의 15분, 20분, 25분과 2차 통증시기의 40분, 45분, 50분, 55분, 60분에서 관찰되었다(Table 1)(Fig 1).

2. 평균 통증의 차이

1차 통증시기와 2차 통증시기동안 나타난 실험동물의 평균 통증반응을 살펴본 결과, 실험군의 평균 통증반응은 1차 통증시기와 2차 통증시기에서 대조군과 위약대조군 보다 유의하게 낮게 나타나, 관절

Table 2.The mean of pain response in phsae1 and phase2 between each group

	CON	SCON	EXP	F	p
Phase1	13.7±5.2	13.2±6.2	9.9±4.3*	8.846	0.00
Phase2	15.7±5.2	15.5±4.6	11.6±4.3*	14.269	0.00

CON=control group, SCON=sham control group, EXP=joint mobilization group.

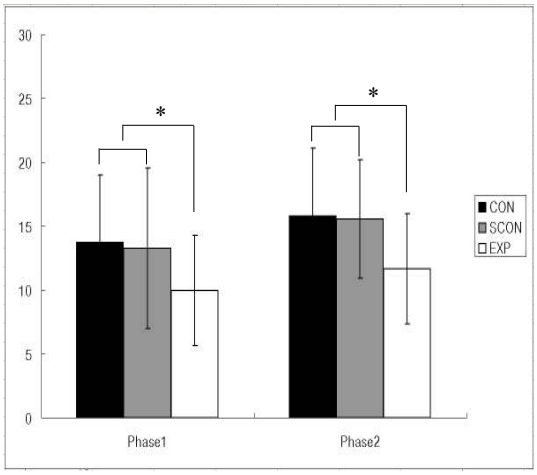

Fig. 2. The mean pain response in each phase was significantly different by Tukey HSD

가동술이 1차 및 2차 통증을 억제하는데 효과적임을 보여주었다(Table 2)(Fig 2).

Ⅳ. 고 찰

포르말린 검사는 침해성 화학자극을 제공하여 급성 통증반응을 유발시키고 난 뒤 중추성 감작으로 인한 통증이 일정시간 지속되도록 할 수 있는 실험방법이다. 포르말린을 흰쥐 족부 피하에 주입하면 흰쥐는 통증으로 인해 즉각적인 반응을 하는데, 족부를 바닥에서 들어올리거나 핥는 특징적인 행동을 보여주고 시간이 흐름에 따라 감소하다가 반응이 사라지고 이후 다시 반응 행동이 증가하는 특징을 보여준다(Abbott 등, 1995; Capone와 Aloisi, 2004). 초기 통증반응은 국소 주입된 formalin에 의한 구심성 c-fiber의 활성화로 인한 즉각적인 반응이며, 이어서 나타나는 통증 반응은 중추신경계 감작으로 인한 반응이다(Vaccarino와 Chornev, 1994; Shields 등, 2010). 본 연구에서 formalin test로 인하여 이와 같은 이상성 통증반응을 대조군과 위약대조군에서 동일하게 관찰할 수 있었다. 그러나 선행연구들은 1차 통증시기가 10분정도에서 이루어지고 이후 2차 통증시기가 60여분 지속된다고 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 포르말린 주입 후 10분에서 통증 경감이 관찰되었으나 이후 35분경 통증반응이 다시 떨어졌다가 상승하는 양상을 보여주어, 통증시기 구분을 35분을 기준으로 실시하였다. 이러한 선행연구와의 차이는 통증행동 반응 분석기준, 포르말린 주사 부위, 마취제 종류의 차이로 생각된다. 본 연구는 선행연구와 달리 통증 분석기준으로 회피와 물기, 핥기를 모두 고려하였으며, 족저부와 달리 족배부 포르말린 주입시 통증반응이 길어진다는 연구결과에 부합되었다(Okuda 등, 2001).

관절가동술은 도수치료적 접근방법으로 정상운동범위내의 생리학적 운동 또는 수반적 운동을 관절에 수동적으로 적용시켜 근골격계의 질병이나 손상에 의해 발생되는 통증을 경감시킬 수 있는 기술이다(Maitland, 1986). 관절가동술의 적용등급은 운동진폭에 따라 1등급에서 5등급으로 구분되며, 주로 1-3등급이 통증감소를 위해 선택된다(Kisner 과 Colby. 2002). 본 연구에서는 Sluka 등(2006)등이 시행한 방법을 사용하여 관절가동술을 적용하였다. 선행연구에 따르면, 제공된 관절가동술의 적용량은 3등급이며, 이 기술에 의한 관절가동술은 이미 캡사이신 주입으로 인한 만성 관절염과 근육으로 인한 과민성 통증을 감소시키는데 효과적이라고 발표되었다. 하지만, Sluka 등(2006)이 발표하여 검증된 방법을 사용했다고 하지만, 실험동물의 슬관절은 매우 작고 관절가동술의 적용량과 방향이 쉽게 인지되지 않을 수 있다. 비록 횟수와 시간, 빈도는 실험자의 기술로 충분히 통제가 가능하다. 하지만 실험자가 제공하는 가동술 양이 정확히 3도로 통제되는 것은 쉽지 않을 것이다. 본 연구에서는 가동술의 적용량을 최대한 통제하기 위하여 지지대를 이용하여 오른쪽과 왼쪽의 전완과 손을 바닥에 지지하고 관절가동술이 적용되는 실험동물의 하지도 바닥에 지지하여 실시하므로서 가동술 적용량과 방향을 최대한 통제하려고 노력하였다. 본 연구에서 대조군과 위약 관절가동술을 적용한 위약 대조군보다 관절가동술을 제공한 실험군의 통증반응이 유의하게 낮게 관찰되어 적절한 관절가동술이 적용되었을 것으로 생각된다.

관절가동술은 다양한 근골격계 통증을 경감시키기 위한 모달리티로 널리 이용되고 있다(Song 등, 2006). 임상에서 관절가동술은 사전 처치보다는 사후 처치에 널리 사용되고 있다. McNair 등(2007)은

C5, C6 수준의 경추부 통증환자에게 C5 및 C6 수준의 경추부에 3도 관절가동술을 적용시켜 통증감소와 관절가동범위를 개선시켰고, Moss 등(2007)은 퇴행성 슬관절염 환자에게 슬관절 관절가동술을 적용하여 족저부 압통역치를 27% 증가시켰다. Vicenzino 등(1996)은 외측상과염증을 호소하는 환자에게 주관절 관절가동술로 통증역치를 10% 증가시켰고, Collins 등(2004)도 2도 아급성 족관절 염좌환자에게 관절가동술을 적용하여 국소 압통 역치를 상승시켰다. 또한 관절가동술의 진통효과는 급성(Green 등, 2001) 및 만성통증(Ferreira 등, 2002)에 모두 효과적이다. 이와 같은 연구들은 관절가동술의 통증부위 적용, 원격지 부위 적용이 통증제거 효과적임을 말해 주고 있다. 본 연구에서도 실험동물의 족배부에 포르말린 용액을 주입하고 근위부 지점인 슬관절에 관절가동술을 적용하여 선행연구들과 비슷한 결과를 얻었다. 예방적 목적의 사전 처치에서도 원격지 적용에 효과가 있을 것으로 생각된다.

그런데, 외상이나 수술을 경험한 환자들은 때에 따라 이상성 통증반응(biphasic pain response)을 경험할 수 있다(Abbott 등, 1995). 외상이나 수술로 인한 유해자극은 말초 유해자극 수용기 자극하여 1차 통증을 일으키거나 중추신경계 감작으로 인한 2차 통증을 일으킬 수 있기 때문이다. 특히 유해자극이 제거되었음에도 지속되는 2차 통증은 기능장애를 지속적으로 유발시킬 가능성이 있으므로, 물리치료실에서 2차 통증을 인지하고 이에 대한 적절한 치료를 수행하는 것이 기능장애를 감소시킬 수 있는 방법이다. 그러나 2차 통증 발생 후에 중재를 시행하게 되면 사전에 중재할때보다 약물 적용량이 높아져, 쉽게 치료되지 않는다는 연구결과(Sun 등, 1995)를 미루어볼 때 물리치료도 사전 예방적 관점으로 접근해야할 필요성을 가지고 있다. 본 연구는 통증을 유발시키는 포르말린 용액을 족배부에 적용시키기 전, 관절가동술을 슬관절에 사전 적용시켰고, 통증이 발생된 근위부 원격지에 적용시킨 슬관절 가동술이 1차, 2차시기의 통증반응을 예방적으로 유의하게 감소시켰음을 관찰하였다.

Ⅴ. 결 론

본 연구에서는 포르말린 모델을 이용하여 유해자극을 제공하기 전에 통증치료에 널리 이용되는 관절가동술을 예방적으로 적용하여 통증반응을 살펴본 결과, 예방적 제통 효과가 있음을 관찰하였다. 이와 같은 결과들은 외상이나 수술 전, 사전에 관절가동술 적용이 추후 발생될 수 있는 중추감작 2차 통증을 억제하는데 물리치료기술인 관절가동술이 효과적으로 작용할 가능성을 보여주는 것이며, 정확한 통제가 실시되는 임상실험을 통하여 실제적인 사용가능성을 연구할 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

이영화, 권원안, 이재홍 등. 척추후관절가동술이 만성요통환자의 통증과 요부안정성에 미치는 영향. 대한물리의학회지. 2008;3(3):203-13.

Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. Pain. 1995; 60(1):91-102.

Aquino RL, Caires PM, Furtado FC et al. Applying Joint Mobilization at Different Cervical Vertebral Levels does not Influence Immediate Pain Reduction in Patients with Chronic Neck Pain: A Randomized Clinical Trial. J Man Manip Ther. 2009;17(2): 95-100.

Capone F, Aloisi AM. Refinement of pain evaluation techniques. The formalin test. Ann Ist Super Sanita. 2004;40(2):223-9.

Collins N, Teys P, Vicenzino B. The initial effects of a Mulligan's mobilization with movement technique on dorsiflexion and pain in subacute ankle sprains. Man Ther. 2004;9(2):77-82.

Esther S, Gordon M, Walter H et al. Decrease in quadriceps inhibition after sacroiliac joint manipulation in patients with anterior knee pain. J Mnipulative Physiol Ther. 1999;22(3):149-53.

Fernández-de-Las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Cleland JA et al. Changes in Pressure Pain Thresholds Over C5-C6 Zygapophyseal Joint After a Cervicothoracic

Junction Manipulation in Healthy Subjects. J of Manipulative Physiol Ther. 2008;31(5):332-7.

Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J et al. Does spinal manipulative therapy help people with chronic low back pain? Aust J Physiother. 2002;48(4): 277-84.

Grape S, Tramèr MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? Best Pract. Res Clin Anaesthesiol. 2007;21(1):51-63.

Green T, Refshauge K, Crosbie J et al. Randomized controlled trial of a passive accessory joint mobilization on acute ankle inversion sprains. Phys Ther. 2001;81(4):984-94.

Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. Can J Anaesth. 2001a;48(11):1091-1101.

Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anaesth. 2001b;48(10):1000-10.

Kisner C, Colby LA. Therapeutic Exercise: Foundations and Techniques. 4th edition. F.A. Davis Co. 2002.

Maitland GD. Vertebral Manipulation 5th ed. Butterworths, London, 1986.

McNair PJ, Portero P, Chiquet C et al. Acute neck pain: cervical spine range of motion and position sense prior to and after joint mobilization. Man Ther. 2007;12(4):390-4.

Moss P, Sluka K, Wright A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. Man Ther. 2007;12(2):109-18.

Okuda K, Sakurada C, Takahashi M et al. Characterization of nociceptive responses and spinal releases of nitric oxide metabolites and glutamate evoked by different concentrations of formalin in rats. Pain. 2001;92(1-2):107-15.

Sandler AN. Anesthsiology Clinics of North America: Current concepts in acute pain control. Philadelphia. WB Saunders. 1992.

Savegnago L, Jesse CR, Santos AR et al. Mechanisms involved in the antinociceptive effect caused by diphenyl diselenide in the formalin test. J Pharm Pharmacol. 2008;60(12):1679-86.

Sevostianova N, Zvartau E, Bespalov A et al. Effects of morphine on formalin-induced nociception in rats. Eur J Pharmacol. 2003;462(1-3):109-13.

Sherman C, David A, Don H et al. Rehabilitation Therapy for Elbow Disorders in Dogs. Veterinary Surgery. 2009;38(2)301-7.

Shields SD, Cavanaugh DJ, Lee H et al. Pain behavior in the formalin test persists after ablation of the great majority of C-fiber nociceptors. Pain. 2010;151(2):422-9.

Sluka KA, Skyba DA, Radhakrishnan R et al. Joint mobilization reduces hyperalgesia associated with chronic muscle and joint inflammation in rats. J Pain. 2006;7(8):602-7.

Song XJ, Gan Q, Cao JL et al. Spinal manipulation reduces pain and hyperalgesia after lumbar intervertebral foramen inflammation in the rat. J Manipulative Physiol Ther. 2006;29(1):5-13.

Sufka KJ, Watson GS, Nothdurft RE, Mogil JS. Scoring the mouse formalin test: validation study. 1998;2(4):351-358.

Sun OS, Dae PP, Heung DK et al. Pre-emptive infiltration of lidocaine reduces formalin pain behavior in rat. Korean J Anesthesiol. 1995;29(6): 790-797.

Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S et al. The formalin test: An evaluation of the method. Pain, 1992;51(1):5-17.

Vaccarino AL, Chorney DA. Descending modulation of central neural plasticity in the formalin pain test. Brain Res. 1994;666(1):104-8.

Vicenzino B, Collins D, Wright A. The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. Pain. 1996;68(1):69-74.

Watson GS, Sufka KJ, Coderre TJ. Optimal scoring strategies and weights for the formalin test in rats. Pain. 1997;70(1):53-8.