

## 좌골신경분지 손상에 의한 교감신경계 무관 신경병리성 동통의 전기생리학적 연구

이배환\*, 원란\*, 백은주\*\*, 문창현\*\*

\*연세대학교 의과대학 임상의학연구소

\*\*아주대학교 의과대학 생리학교실

최근 저자들은 좌골신경 분지중 tibial nerve와 sural nerve를 손상시키고 common peroneal nerve는 손상시키지 않고 남겨두는 신경병리성 동통에 관한 새로운 동물 모델을 개발하였다. 본 연구는 이 모델이 교감신경계 관련 동통인가 아니면 교감신경계 무관 동통인가를 규명하기 위하여 수행되었다. 할로탄을 이용하여 동물을 마취시킨후 tibial nerve와 sural nerve를 절단하고 common peroneal nerve는 남겨두는 수술을 시행하여 2주 후 urethane으로 다시 마취시켜 전기생리학적인 실험을 수행하였다. 그 결과 말초의 축삭이 손상받은 것이든 아니든 관계없이 L4 또는 L5 후근의 거의 모든 신경섬유는 아드레날린성 약물에 반응하지 않았다. 이러한 결과는 신경병리성 동통에 관한 새로운 동물 모델이 교감신경계 무관 동통을 나타낸다는 것을 시사한다.

신경의 손상으로 인한 동통은 매우 참기 힘든 것이며, 아편제를 비롯한 통상적인 진통제를 사용하더라도 자주 재발된다(Brose & Cousins, 1991; Tanelian & Cousins, 1989). 이러한 동통 증후군의 발생 기전은 아직 잘 알려지지 않은데, 이는 현재까지 타당하고 신뢰할만한 동물 모델이 없었기 때문이다. 이와 같은 동물 모델의 필요성 때문에 신경절제 모델(neurectomy model)이 개발되어 오랫동안 사용되어 왔다. 이 모델에서는 말초신경을 완전히 절제하게 된다. 말초 신경이 완전히 절제되어 구심성 입력이 차단되게 되면 이와 관련된 행동적 증상이 나타나게 된다(Wall, Devor, Inbal, Scadding, Schonfeld, Seltzer, & Tomkiewicz, 1979). 하지만, 이러한 말초신경의 완전한 절제에 의한 구심성 입력의 차단은 실제적으로 많은 임상적인 상황을 대표하지

는 못한다. 왜냐하면 실제 임상적인 장면에서는 일부의 신경이 온전히 남아 있으므로 신경을 따른 전도가 가능하며 이 전도 자체가 신경병리성 동통에서 관찰할 수 있는 과통증(hyperalgesia)이나 이질통(allodynia)과 관계가 있기 때문이다.

최근 인간의 실제 임상적인 상황과 더욱 유사한 네가지 서로다른 말초 신경병리성 동통 모델이 2년을 주기로 개발되었다. 첫째로, Bennett과 Xie(1988)의 만성적 압박 손상 모델(chronic constriction injury model)은 좌골신경의 둘레 네 군데를 chronic gut으로 느슨하게 묶는다. 둘째로, Seltzer의 모델은 좌골신경의 일부를 한번 완전히 결찰(ligation)한다(Seltzer, Dubner, & Shir, 1990). 셋째로, Kim과 Chung(1992)은 L5와 L6 수준의 요수 척수 신경을 완전히 결찰하는 모델을 개발하였다. 넷째로, DeLeo 등(DeLeo, Coombs, Willenbring, Colburn, Fromm, Wagner, & Twitchell, 1994)은 좌골신경을 동결

\* 이 연구는 한국과학재단 핵심전문연구 961-0701-014-2의 지원에 의해 수행되었음.

(freezing)시키는 방법을 사용하여 신경병리성 동통을 유발하는 방법을 개발하였다. 이 네가지 모델 모두 각기 나름대로 독특한 특성을 갖고 있으며 인간에서 나타나는 신경병리성 동통 증후군이 관찰되므로 현재 널리 채택되어 활발한 연구가 이루어지고 있다.

최근 Lee 등(Lee, Baik, Kim, Lee, & Moon, 1996a; Lee, Baik, Lee, & Moon, 1996b)은 이를 보완하여 좌골신경의 말초쪽 분지를 선택적으로 손상시키는, 가장 확실하고 효과적인 새로운 동물모델을 개발하였다. 좌골신경에는 3개의 분지가 있는데, Lee 등(1996a,b)은 이들 신경 분지를 선택적으로 손상시켜 신경병리성 동통이 발생하는 정도를 측정한 결과 common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve를 손상시킨 집단에서 가장 격심하고 신뢰로운 동통 증상을 관찰하였다.

신경병리성 동통은 크게 두가지로 나눌 수 있는데, 교감신경계 관련 동통(sympathetically maintained pain: SMP)과 교감신경계 무관 동통(sympathetically independent pain: SIP)이 그것이다(Campbell, Raja, & Meyer, 1988; Frost, Raja, Campbell, Meyer, & Khan, 1988; Wahren, Torebjork, & Nystrom, 1991). 어떤 신경병리성 동통이 교감신경계 관련 동통이냐 무관 동통이냐는 그 증상이 교감신경계의 차단이나 교감신경계 절제술(sympathectomy)로 차단될 수 있는지의 여부에 달려 있다. 이상에서 언급한 Bennett과 Xie(1988)의 동물 모델이나 Seltzer 등(1990), Kim과 Chung(1992)의 모델에서 관찰할 수 있는 과통증(hyperalgesia)과 이질통(allodynia)은 화학적 또는 수술적인 교감신경 절제술로 완화될 수 있다(Kim, Na, Sheen, & Chung, 1993; Neil, Attal, & Guilbaud, 1991; Shir & Seltzer, 1991). 따라서 이들 모델은 모두 교감신경계 관련 신경병리성 동통으로 분류할 수 있다. 반면, DeLeo 등(1994)이 개발한 좌골신경 동결 모델(sciatic cryoneurolysis model)은 교감신경계의 조작에도 변화가 없으므로 교감신경계 무관 동통으로 알려져 있다(Willenbring,

Beauprie, & DeLeo, 1995a; Willenbring, DeLeo, & Cooms, 1995b). 한편 좌골신경이 완전히 절제되었지만 saphenous nerve가 온전히 남아 있는 동물에서는 인접 신경병리성 과통증(adjacent neuropathic hyperalgesia)이 일어나는데, 이는 6-OHDA(6-hydroxydopamine)를 사용한 화학적 교감신경절제술로 완화되지 않는다. 따라서 이러한 인접 신경병리성 과통증과 좌골신경 동결 모델 등은 교감신경계 무관 동통으로 분류할 수 있다.

SMP 환자에게서 교감신경계를 차단하면 동통이 완화될 수 있다는 사실은 체감각 신경계와 교감신경계 사이에 상호작용이 존재한다는 것을 시사한다. 하지만 말초에서 이 상호작용이 일어나는 정확한 위치는 아직 불확실하다.

체감각계와 교감신경계가 상호작용할 수 있는 후보 중의 하나는 피부에 있는 감각 수용기 수준이다. Xie 등(Xie, Yoon, Yom, & Chung, 1995)은 신경병리성 동통을 가진 쥐에서 교감신경계 절제술로 신경병리성 동통이 사라진 쥐의 수용야(receptive field)에 norepinephrine(NE)을 피하 주사하면 사라진 이질통이 재발(rekindling)될 수 있다는 것을 관찰하였다. 이것이 시사하는 바는 기계적 이질통의 재발은 NE가 전신계가 아니라 피부 특히 수용기에 작용했기 때문에 나타난다는 것이다. Na 등(Na, Leem, & Chung, 1993)은 Kim과 Chung(1992) 모델을 사용하여 손상되지 않은 L4 척수 신경에서 활동을 기록하면서 말초의 수용야에 무해한(innocuous) 기계적 자극을 가하여 신경병리성 동통을 가진 쥐의 신경에서 피부의 수용기를 누르고 있는 동안에 계속 반응을 하는 변형된 rapidly adapting(RA) receptor의 반응을 기록하였는데, 이들은 이를 modified rapidly adapting (MRA) 기계적 수용기라 불렀다. 이 MRA는 알파 아드레날린성 수용기 차단제인 phentolamine을 전신 주사하였을 때 통상적인 RA로 돌아갔다. 그러므로 교감신경계는 말초 수용기 수준에서 체감각계와 상호작용할 수 있다. 하지만 이들의 연구에서도 MRA가 정상 동물에서도 관찰됨으로써 문제는 복잡해진다. 그리고

Davis 등(Davis, Treede, Raja, Meyer, & Campbell, 1991)은 교감신경계 관련 동통(SMP)을 가진 환자의 피부에  $\alpha_2$  아드레날린성 효능제(agonist)인 clonidine을 도포하면 기계적인 이질통이 사라지거나 상당히 감소하며, 이때 NE를 피하주사하면 이질통이 재발된다는 것을 보고하였다. 이는 두가지 효능제가 서로 반대 작용을 한다는 것으로 설명하기 힘든 현상이다.

한편 많은 연구들은 말초신경 손상후 교감신경계와 체감각 신경계 사이의 상호작용이 후근신경절(DRG) 세포에서 일어난다는 해부학적·생리학적 증거를 제시하였다. Kajander 등(Kajander, Wakisaka, & Bennett, 1992)은 Bennett 모델을 이용하여 말초신경 손상후 나타나는 ectopic discharge가 후근신경절에서 발생한다는 것을 보고하였으며, Devor 등(Devor, Janig, & Michaelis, 1994)은 좌골신경절제 모델에서 손상된 신경섬유의 DRG에서 일어나는 ectopic discharge가 교감신경계의 원심성 섬유의 자극으로 조절될 수 있다는 것을 보고하였다.

Han 등(Han, Na, Yoon, & Chung, 1994)은 척수 신경이 손상받은 L5 수준의 후근 섬유에서 기록된 자발적 활동은 알파 아드레날린성 수용기 차단제인 yohimbine을 전신계에 주사하였을 때 크게 감소한다는 것을 관찰하여 신경병리성 동통에서 교감신경계가 후근신경절에 작용할 수 있다는 것을 밝혔다. 그러나 이 연구에서는 SMP 속성이 강한 것으로 알려져 있는 Kim과 Chung(1992)의 동물 모델을 사용하였다. 본 연구에서는 저자들이 개발한 common peroneal nerve는 남겨두고 sural nerve와 tibial nerve를 손상시키는 동물 모델이 SMP에 가까운지 아니면 SIP에 가까운지 알아보기 위해 손상된 신경 섬유와 손상되지 않고 남아있는 신경섬유의 활동을 기록하고 교감신경계에 작용하는 약물을 주입하여 그 반응 특성을 관찰하고자 한다.

Green(1959)에 따르면 tibial nerve는 요수의 L4, 5, 6으로 들어가며, common peroneal nerve도 L4, 5, 6으로 들어간다. 그러므로 본 연구에서는 L4 또는 L5 후근(dorsal root)에서 신

경섬유의 활동을 기록하되, 기록하고 있는 신경섬유가 tibial nerve에서 들어오는 것인지 아니면 common peroneal nerve에서 들어오는 것인지를 확인하고 교감신경계에 작용할 수 있는 여러 가지 약물을 정맥 주입하면서 기록하고 있는 손상된 신경섬유 및 손상되지 않은 신경섬유의 반응을 살펴봄으로써 새로운 신경병리성 동물 모델의 특성을 규명해 보고자 한다.

## 방 법

### A. 신경병리성 동통 모델 제작

실험동물로는 체중 150-200 gm내외의 Sprague-Dawley종 흰쥐 21마리를 사용하였다. 동물을 먼저 halothane으로 흡입마취하여 진정시킨 후 뒷다리 피부의 털을 깎고 povidone iodine 용액과 isopropyl alcohol로 소독하였다. 동물의 피부를 절개한 후 좌골신경을 찾아 좌골신경에서 tibial nerve와 common peroneal nerve 및 sural nerve를 확인한 후 common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve는 6.0 silk thread로 결찰한 후 미세 수술 가위로 절단하였다. 절개된 부위는 kanamycin을 점적하고 피부를 봉합하여 회복한 후 실험에 들어갔다.

### B. 손상되지 않은 common peroneal nerve와 관련된 척수 후근에서의 전기생리학적 기록

#### a) 수술조작 및 후근 섬유에서의 기록

모델 제작후 2주일이 경과한 실험동물을 대상으로 전기생리학적인 실험에 들어갔다. 먼저 동물을 urethane(1.25g/kg)으로 마취시키고 약물 주입을 위해 경정맥(jugular vein)에 삽관하였으며, 혈압 측정을 위해 경동맥(carotid artery)에 삽관하였다. 또한 인공 호흡을 위하여 기관을 절개하고 삽관하였다. 전 실험 기간중 신경자극에 의한 근 수축을 방지하기 위해 pancuronium bromide (0.6mg/kg/hr, i.v.)로 근육을 마비시킨 후 인공 호흡기로 호흡시켰다. 이때 capnometer를 이용하여 end tidal  $CO_2$  농도가 3.5-4.5%로 유지되도록

하였다. 한편 homeothermic heating blanket을 이용하여 직장내 온도를 섭씨 37도 내외로 유지하였다.

신경병리성 만성 동통이 유발된 동측 하지의 common peroneal nerve로부터 신경 섬유들의 활동을 기록하기 위하여 하지의 피부를 절개한 다음 좌골신경을 노출시켰다. common peroneal nerve를 확인한 다음 주변 조직으로부터 분리한 후 전기자극용 전극을 설치하고 추궁절제술(laminectomy)을 실시하여 L5 수준의 척수 후근(dorsal root)을 노출시킨 다음 mineral oil pool(섭씨 37도)내에서 중추단의 신경다발을 가는 섬유로 분리하여 설치된 기록용 전극에 올렸다.

신경 섬유의 활동은 전치증폭기(preamplifier)와 power amplifier로 증폭시킨후 window discriminator로 단단위 활동을 선택하여 oscilloscope로 관찰하였다. 또한 interface를 통해 컴퓨터에 입력시켜 peristimulus time histogram(PSTH)을 그려 자료 분석에 이용하였다.

#### b) 실험방법

L5 수준의 척수 후근 섬유를 최대한 가늘게 분리하여 백금으로된 기록 전극에 올려 그 활동을 기록하였다. 자극용 전극으로 손상되지 않은 common peroneal nerve를 전기자극한 다음 이에 대한 유발 반응을 기록전극을 통해 관찰하여 그 신경섬유의 전도속도를 구하였다. 이어 손상되지 않고 말초의 수용기와 연결되어 있는 common peroneal nerve에서 전기적 활동을 기록하면서 NE(100-200ug), phentolamine (100-200ug), clonidine(20-40ug) 등 교감신경계에 작용할 수 있는 약물을 정맥 주입하면서 약물 주입에 대한 반응을 관찰하였다.

### C. 손상된 tibial nerve와 관련된 척수 후근에서의 전기생리학적 기록

#### a) 수술 조작 및 후근 섬유에서의 기록

모델 수술후 2주일이 경과한 실험동물을 대상으로 전기생리학적인 실험에 들어갔다. 먼저 동물을

urethane(1.25g/kg)으로 마취시키고 약물 주입을 위해 경정맥(jugular vein)에 삽관하였으며, 혈압 측정을 위해 경동맥에 삽관하였다. 또한 인공 호흡을 위하여 기관을 절개하고 삽관하였다. 전 실험 기간중 신경자극에 의한 근 수축을 방지하기 위해 pancuronium bromide(0.6mg/kg/hr, i.v.)로 근육을 마비시킨 후 인공호흡기로 호흡시켰다. 이때 capnometer를 이용하여 end tidal CO<sub>2</sub> 농도가 3.5-4.5%로 유지되도록 하였다. 한편 homeothermic heating blanket을 이용하여 직장내 온도를 섭씨 37도 내외로 유지하였다.

신경병리성 동통이 유발된 쥐의 동측 L5 후근으로부터 신경의 활동을 기록하기 위하여 배측 정중선을 따라 피부를 절개한 후 제 12 흉추에서 제 6 요추까지 추궁절제술(laminectomy)을 시행하여 척수의 배측면을 노출시켰다. 수술반은쪽 좌골신경을 노출시켜 주위 조직과 분리한 뒤 자극용 백금 쌍극 전극(platinum bipolar electrode)을 tibial nerve에 설치하였다. L5 후근을 노출시킨 다음 이를 가늘게 분리하여 기록용 전극에 올려 신경의 활동을 기록하였다. 기록용 전극이 설치된 부위와 자극용 전극이 설치된 부위에서는 paraffin pool(섭씨 37도)을 만들어 노출된 신경과 조직의 건조를 방지하였다.

#### b) 실험 방법

L5의 후근에서 신경 섬유의 활동을 기록하면서 tibial nerve(손상된 신경)에 설치된 자극용 전극을 통해 전기자극(single pulse)을 하면서 기록하고 있는 섬유의 활동이 손상된 tibial nerve로부터 전달되어 오는가를 확인하였다. 그리고 교감신경계에 작용하는 약물을 정맥 주입하여 이에 대한 후근신경섬유의 반응을 관찰하였다.

## 결 과

### A. 손상되지 않은 신경과 관련된 척수 후근 섬유에서의 기록

손상되지 않고 남은 common peroneal nerve를 전기자극할 때 유발되는 반응은 그림1에 제시

되어 있다. 그림1에서 전기자극으로 인한 artifact는 가로축 시간 척도상 0.01초 지점이며 나중의 potential이 common peroneal nerve의 자극으로 유발된 단일 유발전위이다. 이 유발전위는 20-30회 자극하여 평균화(averaging)된 것이다.

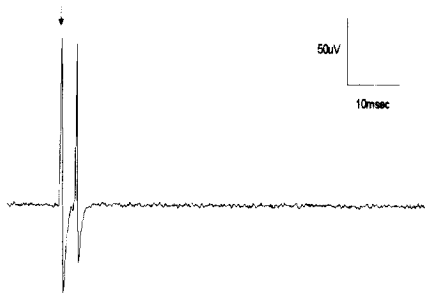


그림 1. Common personal nerve의 전기자극에 의해 유발된 L5 dorsal root의 반응 (↓stimulus artifact)

이와 같은 방법으로 common peroneal nerve에서 척수로 들어가는 척수 후근 신경섬유중 모두 84개의 신경섬유에서 그 활동을 기록하였다. 이를 전도속도별로 구분하면 Aα섬유는 11개였으며, Aβ섬유는 37개, Aδ섬유는 22개, C섬유는 14개였다. 이중 자발적 활동을 가진 신경섬유는 그렇게 많지 않았는데, Aβ섬유중 5개가 자발적 활동을 보였고, 그 빈도는 평균 7.35Hz였다. Aδ섬유의 경우에는 기록한 22개중 3개에서 자발적 활동이 관찰되었으며, 그 빈도는 평균 0.67 Hz였다.

기록한 모든 신경섬유중 아드레날린성 약물에 대해 반응하는 신경 섬유는 거의 없었다. 그러나 Aβ섬유중 2개의 신경섬유에서 약물을 정맥에 주입하였을 때 반응하였는데, 그 한 예가 그림2에 제시되어 있다. 그림에 제시되어 있는 신경섬유는 자발적 활동이 거의 없는 섬유로서 NE와 clonidine에 대해 흥분하였다. clonidine을 차례로 20ug과 40ug 주입하였을 때의 효과가 그림2에 차례대로 나타나있으며, 이어 NE를 100ug과 200ug을 처치한 효과도 각각 나타나있다. 이를 보면 약물의 효과는 용량을 높였을 때 더 강하게 나타났다는 것을 알 수 있다. 또한 phentolamine

(200ug)을 먼저 처치하고 NE(200ug)를 주입하면 원래의 NE로 인한 흥분효과가 억제되는 것을 알 수 있다. 그렇지만 대부분의 신경섬유는 아드레날린성 약물에 대해 반응하지 않았다. 만일 약물이 신체조직에 잘 작용하지 않는 것이 아닌가하는 우려에서 혈압의 변화를 관찰하였는데, 그 결과는 그림3에 제시되어 있다. 그림에서 별표는 one-sample t-test 결과 100%와의 유의미한 차를 나타낸다( $p < .05$ ). 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 아드레날린성 약물인 NE와 clonidine은 정맥 주입시 혈압을 상승시키는 것을 알 수 있었다(그림3). 그러나 신경섬유의 반응 특성에는 거의 영향을 미치지 못했다.

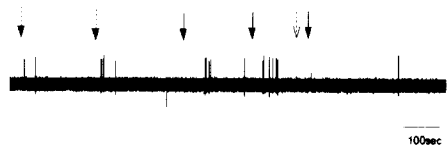


그림 2. 아드레날린성 약물에 대한 Common personal nerve Aβ 섬유의 반응 (↓clonidine, ↓norepinephrine, ↓phentolamine)

### B. 손상된 신경과 관련된 척수 후근에서의 기록

손상받은 tibial nerve를 전기자극할 때 유발된 반응은 그림4에 제시되어 있다. 그림4에서 전기자극으로 인한 artifact는 가로축 시간 척도상 0.01초 지점이며 나중의 큰 potential이 tibial nerve의 자극으로 유발된 단일 유발전위이다. 이 유발전위는 20-30회 자극하여 평균화(averaging)된 것이다. 그림5 역시 손상받은 tibial nerve의 자극으로 유발된 단일 유발전위로서 이 신경 섬유의 반응은 특이하게도 다른 신경섬유의 유발전위와는 달리 after discharge가 이어져 나오는 것이 특징적이다.

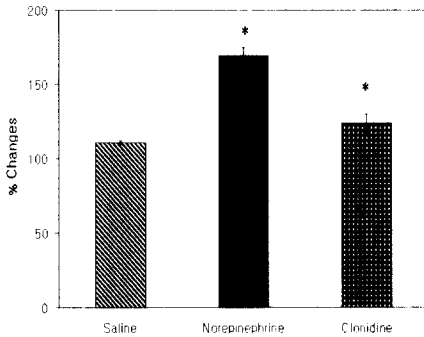


그림 3. 아드레날린성 약물의 정맥주입 후 관찰된 혈압의 변화

tibial nerve에서 척수로 들어가는 척수 후근 신경섬유중 모두 78개의 신경섬유에서 그 활동을 기록하였다. 이를 전도속도별로 구분하면 A $\alpha$ 섬유는 12개, A $\beta$ 섬유는 18개, A $\delta$ 섬유는 37개, C섬유는 11개였다. 이때 자발적 활동을 가진 신경섬유는 그렇게 많지 않았는데, A $\alpha$ 섬유는 2개(평균 36.2Hz), A $\beta$ 섬유는 3개(13.35Hz), A $\delta$ 섬유는 3개에서 자발적 활동이 관찰되었다(2.6Hz).

기록한 모든 신경섬유중 아드레날린성 약물에 대해 반응하는 신경 섬유는 없었다. 약물의 신체조직

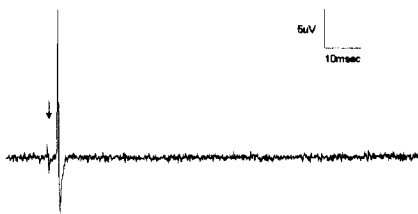


그림 4. Tibial nerve의 전기자극에 의해 유발된 L5 dorsal root의 반응 (↓:stimulus artifact)

에 대한 작용 정도를 알아보기 위해 혈압의 변화를 관찰하였는데, 그 결과 common peroneal nerve에 관한 전기생리학적 연구(그림3)에서와 마찬가지로 아드레날린성 약물인 NE와 clonidine은 정맥주입시 혈압을 상승시켰다. 그렇지만, 이들 약물은 신경섬유의 반응 특성에는 거의 영향을 미치지 못했다.

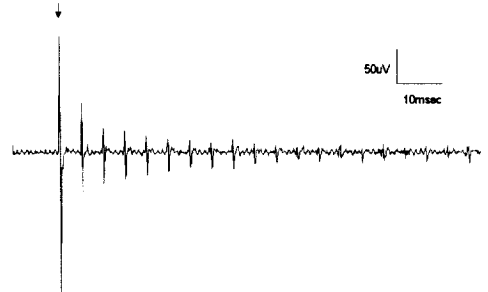


그림 5. Tibial nerve의 전기자극에 의해 유발된 L5 dorsal root 섬유의 after-discharge. (↓:stimulus artifact)

## 논 의

말초신경의 손상으로 인한 신경병리성 동통은 매우 참기 힘들 정도로 고통스러운 것이며, 아편제를 비롯한 통상적인 진통제를 사용하더라도 자주 재발된다. 이러한 동통 증후군이 발생하는 것은 일반적으로 교감신경계 관련 동통(SMP)인 경우 교감신경계와 체감각계가 상호작용하기 때문인 것으로 알려져 있다. 즉 어떤 조직이나 신경이 손상을 받은 경우 교감신경계와 감각 신경이 연결을 맺게 되어 병리적 상황에서의 감각 정보 처리에서 중요한 역할을 하게 된다는 것이다. 예를 들면, 손상받은 신경 말단의 신경종(neuroma)이나 축색이 절단된 DRG에 중지하는 감각 축색은 adrenergic agonist를 국소에 도포하거나 전신계에 주입하면 영향을 받을 수 있다. 그리고 손상된 축색에서의 ectopic firing은 sympathetic trunk의 전기자극에 의해 변화될 수 있다(Devor & Janig, 1981; Habler, Janig, & Koltzenburg, 1987; Korenman & Devor, 1981). 이러한 영향

은 reflex sympathetic dystrophy와, 교감계와 관련된 다른 만성적 신경병리성 동통 상태를 가진 환자에게 있어서 중요한 증진(aggravating) 요인이 되는 것으로 생각된다(Janig, 1992; Janig & Schmidt, 1992). 교감신경계의 활성화, 전신계에 주입된 아드레날린(adrenaline), 또는 adrenergic agonist의 국소적 주입 등은 이러한 상황에서 동통을 증가시킬 수 있다. 이와 같이 아드레날린성 약물의 주입에 의한 교감신경계의 활성화로 동통이 증가하는 것이 SMP의 특징적인 측면이다.

이러한 SMP의 근간을 이루는 기전을 알아보기 위한 연구의 일환으로 Devor 등(1994)은 교감신경계의 원심성 섬유를 자극했을 때, 신경이 손상된 쥐의 DRG에서 일어나는 구심성 섬유의 ectopic activity를 조절할 수 있다는 것을 보고하였다. Chung 등(Chung, Kim, Na, Park, & Chung, 1993; Chung, Lee, Yoon, & Chung, 1996)과 Lee 등(Lee, Yoon, Chung, & Chung, 1998), 그리고 McLachlan 등(McLachlan, Janig, Devor, & Michaelis, 1993)은 신경이 손상된 후 교감신경계의 NE성 섬유가 DRG 내에서 자라나게 되며 종종 뉴런 세포체 주변을 감싸게 된다는 것을 발견하였다. 이와 같이 DRG 내에서 교감신경 섬유가 자라나는 것은 교감-감각 연결(sympathetic-sensory coupling)의 정도를 증가시키는 것으로 생각된다. 그리고 이러한 교감-감각 연결은 SMP의 근간이 된다고 할 수 있다.

오늘날 신경병리성 동통의 기전을 보다 명확하게 규명하기 위하여 신경병리성 동통에 관한 여러 가지 동물 모델이 개발되어 사용되고 있다. 이에선 좌골신경절제 모델(Wall et al., 1979, Bennett 모델(Bennett & Xie, 1988), Seltzer 모델(Seltzer et al., 1990), Chung 모델(Kim & Chung, 1992) 등이 있다. 이중 좌골신경절제 모델이 다른 모델에 비해 여러 가지 장점이 있어 신경병리성 동통의 기전을 밝히는데 많이 이용되고 있지만, 좌골신경 절제 모델에는 손상받지 않고 온전히 남아있는 신경섬유가 없다는 단점이 있다. 저자들(Lee et al., 1996a,b)은 이를 보완하여 좌골신경의 말초쪽 분지를 선택적으로 손상시키는, 가장

확실하고 효과적인 새로운 동물모델을 개발하였는데, 이 연구에서 좌골신경의 세가지 분지를 선택적으로 손상시켜 신경병리성 동통이 발생하는 정도를 측정할 결과 common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve를 손상시킨 집단에서 가장 격심하고 신뢰로운 동통 증상을 관찰하였다. 본 연구는 저자들이 개발한 새로운 신경병리성 동통 모델이 SMP인가 아니면 SIP인가를 전기생리학적으로 규명하기 위하여 수행되었다.

본 연구의 첫 번째 실험은 말초신경 손상시 손상되지 않고 남은 신경섬유의 특성을 이해하고자 수행된 것이다. 이를 위해 교감신경계에 작용하는 약물에 대한 손상되지 않은 common peroneal nerve의 반응 특성을 살펴보았는데, 이때 사용한 약물은 NE와 clonidine이다. NE는 잘 알려진 바와 같이 교감신경절후 섬유의 말단에서 분비되는 물질로 혈압을 증가시키고 SMP에서 동통을 증가시킨다. clonidine은  $\alpha_2$ -adrenaline성 수용기에 작용하는 효능제(agonist)로 고혈압치료제로 사용되기도 하며(Wilber, 1980), 진통효과도 나타낸다(Paalzow, 1974; Paalzow & Paalzow, 1976). 본 실험에서 아드레날린성 약물에 대한 common peroneal nerve의 반응을 관찰한 결과 common peroneal nerve의 신경섬유는 교감신경계에 작용하는 약물에 대해 거의 반응하지 않았다. 비록 소수의 신경섬유는 교감신경계에 작용하는 약물에 대해 반응을 보였으나, 그 반응은 미미하였다.

본 연구과제에서 사용한 약물의 용량(dose)은 다른 연구에 비해 비교적 높은 편이다(비교: Gwak, Kim, Leem, Nam, & Paik, 1997). 그리고 이들 약물은 정맥주입 직후 혈압의 변화에서 볼 수 있는 것처럼 신체조직에 정상적으로 작용하는 것이다. 이때 NE는 혈압을 매우 상승시켰으며, clonidine 역시 혈압을 상승시켰다. clonidine의 혈압 상승효과는 본 실험에서 주입직후의 일시적인 혈압변화를 반영하는 것이다. 또한 clonidine은 전신계에 주입시 낮은 용량에서는  $\alpha_2$ -adrenaline성 수용기를 활성화하지만, 높은 용량에서는  $\alpha_1$ -adrenaline성 수용기도 활성화될 수 있는데(Anden, Grabowska, & Strombom, 1976;

Cedarbaum & Aghajanian, 1977; Starke, 1977).  $\alpha_2$ -adrenaline성 수용기의 활성화는 NE의 방출을 감소시키지만,  $\alpha_1$ -adrenaline성 수용기의 활성화는 그 반대작용을 한다(Starke, 1977). 그러므로 clonidine의 혈압상승효과는 이러한  $\alpha_1$ -adrenaline성 수용기의 활성화에 의한 효과일 가능성을 배제할 수 없다. 이와 같이 아드레날린성 약물은 조직에 제대로 작용하고 있음에도 불구하고 교감신경계에 작용하는 약물에 대한 common peroneal nerve의 반응이 극소수이며, 미약한 것을 보면 본 연구에서 채택한 동물모델이 SIP에 가깝다는 것을 시사하는 것이다. 이러한 사실은 본 저자들이 수행한 이전 연구(Sohn, Lee, Park, Yi, & Park, 1997)에서도 관찰할 수 있었다. Sohn 등(1997)은 본 동통 모델을 채택하여 동물의 후각 뉴런에서 뉴런의 활동을 전기생리학적으로 기록하였다. 만일 본 모델이 SMP라면 교감신경계의 활성화에 의해 뉴런의 활동이 증진될 것으로 기대되었지만, 기계적 자극과 온도 자극에 반응하는 뉴런 모두 교감신경계의 활성화에 의해 활동이 증진되지 않았는데, 이것 역시 본 동물 모델이 SMP 보다는 SIP에 가깝다는 것을 의미하는 것이다.

한편 두 번째 실험은 교감신경계에 작용하는 약물에 대한 손상된 말초신경섬유의 반응 특성을 이해하고자 수행된 것이다. 앞 실험에서는 손상되지 않고 남아있는 신경섬유가 교감신경계에 작용하는 약물에 대해 거의 반응하지 않는 것을 관찰하였다. 본 실험의 손상된 신경섬유도 마찬가지로 교감신경계에 작용하는 약물에 대해 반응하지 않았다. 이 때 사용된 교감신경계 작용 약물의 용량은 앞에서와 마찬가지로 높은 용량을 사용한 것이며, 일반적인 신체조직에 제대로 작용하는가의 유무는 이들 약물을 정맥주입하였을 때 혈압의 변화로 알 수 있는 것이다. 일반 신체조직에는 실제적인 영향을 미치는 교감신경계 작용 약물이 손상된 신경섬유의 활동에는 영향을 미치지 못하였다.

따라서 본 연구에서 채택하고 있는 신경병리성 동통에 관한 동물 모델인 common peroneal nerve는 남겨두고, tibial nerve와 sural nerve를

손상시킨 모델은 손상된 신경섬유는, 손상되지 않고 남아있는 신경섬유는 교감신경계에 작용하는 약물의 영향을 거의 받지 않는 것으로 생각된다. 이 결과는 본 저자들이 수술적 또는 화학적 교감신경절제술을 실시하였을 때, 동통이 감소되지 않는다는 것을 관찰한 행동적 검사 결과와 일치하는 것이다(미발표 자료; Lee et al., 1996b 참조). 따라서 행동적, 전기생리학적 증거로 미루어 볼 때 신경병리성 동통에 관한 새로운 모델은 SMP 보다는 SIP라는 것을 시사하는 것이다.

현재 사용되고 있는 대부분의 신경병리성 동통 모델 가운데는 순수한 SMP 모델이 없다는 것을 고려할 때, SIP 모델이 SMP 모델보다 신경병리성 동통의 기전을 규명하는데 더 유용하게 사용될 수 있다. 그러한 관점에서 본 저자들이 개발한 동물 모델은 말초 신경계의 손상으로 인한 신경병리성 동통이 발생하고 유지되는 기전을 규명하는데 하나의 토대를 제공할 수 있으며, 나아가 신경병리성 동통의 조절 및 치료에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Anden, N.E., Grabowska, M., & Strombom, U. (1976). Different alpha-adrenoceptors in central nervous system mediating biochemical and functional effects of clonidine and receptor blocking agents. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 292:43-52.
- Bennett, G.J. & Xie, Y.K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33:87-107.
- Brose, W.G. & Cousins, M.J. (1991). Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain*, 45:145-148.
- Campbell, J.N., Raja, S.N., & Meyer, R.A. (1988). Painful sequelae of nerve injury. In R. Dubner, G.F. Gebhart and M.R. Bond (Eds.), *Proceedings of the Fifth World Congress on Pain*, Elsevier, Amsterdam, pp. 135-143.
- Cedarbaum, J.M. & Aghajanian, G.K. (1977). Catecholamine receptors on locus coeruleus neurons: pharmacological characterization. *European Journal of Pharmacology*, 44:375-385.



- Chung, K., Kim, H.J., Na, H.S., Park, M.J., & Chung, J.M. (1993). Abnormalities of sympathetic innervation of the area of injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 162:85-88.
- Chung, K., Lee, B.H., Yoon, Y.W., & Chung, J.M. (1996). Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *Journal of Comparative Neurology*, 376:241-252.
- Davis, K.D., Treede, R.D., Raja, S.N., Meyer, R.A., & Campbell, J.N. (1991). Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 47:309-317.
- DeLeo, J.A., Coombs, D.W., Willenbring, S., Colburn, R.W., Fromm, C., Wagner, R., & Twitchell, B.B. (1994). Characterization of a neuropathic pain model: Sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain*, 56:9-16.
- Devor, M. & Janig, W. (1981). Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat. *Neuroscience Letters*, 24:43-47.
- Devor, M., Janig, W., & Michaelis, M. (1994). Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *Journal of Neurophysiology*, 71(1):38-47.
- Frost, S.A., Raja, S., Campbell, J.N., Meyer, R.A., & Khan, A.A. (1988). Does hyperalgesia to cooling stimuli characterize patients with sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy)? In R. Dubner, G.F. Gebhart and M.R. Bond (Eds.), *Proceedings of the Fifth World Congress on Pain*, Elsevier, Amsterdam, pp. 151-155.
- Green, E.C. (1959). *Anatomy of the Rat*. Hafner Publishing Co., New York.
- Gwak, Y.S., Kim, H.Y., Leem, J.W., Nam, T.S., and Paik, K.S. (1997). Responsiveness of primary sensory neurons to norepinephrine in rats with a spinal nerve ligation. *Experimental Neurobiology*, 6(1):1-6.
- Habler, H.-J., Janig, W., & Koltzenburg, M. (1987). Activation of unmyelinated afferents in chronically lesioned nerves by adrenaline and excitation of sympathetic efferents in the cat. *Neuroscience Letters*, 82:35-40.
- Han, H.C., Na, H.S., Yoon, Y.W., & Chung, J.M. (1994). Ectopic discharges from injured afferent fibers in a rat model of neuropathic pain. *Society for Neuroscience Abstract*, 20:760.
- Janig, W. & Schmidt, R.F. (1992). Reflex Sympathetic Dystrophy: *Pathophysiological Mechanisms and Clinical Implications*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft.
- Janig, W. (1992). Pain and the sympathetic nervous system: pathophysiological mechanisms. In: *Autonomic Failure*, edited by R. Bannister. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, p. 231-251.
- Kajander, K.C., Wakisaka, S., & Bennett, G.J. (1992). Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience Letters*, 138:225-228.
- Kim, S.H. & Chung, J.M. (1992). An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50:355-363.
- Kim, S.H., Na, H.S., Sheen, K., & Chung, J.M. (1993). Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain*, 55:85-92.
- Korenman, E.M. & Devor, M. (1981). Ectopic adrenergic sensitivity in damaged peripheral nerve axons in the rat. *Experimental Neurology*, 72:63-81.
- Lee, B.H., Baik, E.J., Kim, E.J., Lee, S.H., & Moon, C.H. (1996a). Development of behavioral signs of neuropathic pain following injury to distal sciatic nerve branches. *Neuroscience Abstracts*, p.119.
- Lee, B.H., Baik, E.J., Lee, S.H., & Moon, C.H. (1996b). Injuries of different distal sciatic nerve branches differentially produce neuropathic pain in rats. *Abstracts-8th World Congress on Pain*, p.42.
- Lee, B.H., Yoon, Y.W., Chung, K., & Chung, J.M. (1998). Comparison of sympathetic sprouting to the sensory ganglia in three animal models of neuropathic pain. *Experimental Brain Research*, 120:432-438.
- McLachlan, E.M., Janig, W., Devor, M., & Michaelis, M. (1993). Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature (London)*, 363:543-546.
- Na, H.S., Leem, J.W., & Chung, J.M. (1993). Abnormalities of mechanoreceptors in a rat

- model of neuropathic pain: Possible involvement in mediating mechanical allodynia. *Journal of Neurophysiology*, 70(2):522-528.
- Neil, A., Attal, N., & Guilbaud, G. (1991). Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self mutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy. *Brain Research*, 565:237-246.
- Paalzow, G. & Paalzow, L. (1976). Clonidine antinociceptive activity: effects of drugs influencing central monoaminergic and cholinergic mechanisms in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 292:119-126.
- Paalzow, L. (1974). Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 26:361-363.
- Seltzer, Z., Dubner, R., & Shir, Y. (1990). A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*, 43:205-218.
- Shir, Y. & Seltzer, Z. (1991). Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain*, 45:309-320.
- Sohn, J.-H., Lee, B.H., Park, S., Yi, I., & Park, Y.G. (1997). An animal model of neuropathic pain with underlying mechanisms that are sympathetically independent. *Korean Journal of Biological and Physiological Psychology*, 9(1):15-21.
- Starke, K. (1977). Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. *Review of Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 77:2124.
- Tanelian, D.L. & Cousins, M.J. (1989). Combined neurogenic and nociceptive pain in a patient with Pancoast tumor managed by epidural hydromorphone and oral carbamazepine. *Pain*, 36:85-88.
- Wahren, L.K., Torebjork, H.E., & Nystrom, B. (1991). Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain*, 46:23-30.
- Wall, P.D., Devor, M., Inbal, R., Scadding, J.W., Schonfeld, D., Seltzer, Z., & Tomkiewicz, M.M. (1979). Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*, 7:103-113.
- Wilber, J.A. (1980). Clonidine: an introduction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2:S1-S3.
- Willenbring, S., Beuprie, I.G., DeLeo, J.A. (1995a). Sciatic cryoneurolysis in rats: a model of sympathetically independent pain. Part 1: Effect of sympathectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 81(3):544-548.
- Willenbring, S., DeLeo, J. A., & Cooms, D.W. (1995b). Sciatic cryoneurolysis in rats: a model of sympathetically independent pain. Part 2: Adrenergic pharmacology. *Anesthesia & Analgesia*, 81(3):549-554.
- Xie, J., Yoon, Y.W., Yom, S.S., and Chung, J.M. (1995). Norepinephrine rekindles mechanical allodynia in sympathetomized neuropathic rat. *Analgesia*, 1(2):107-113.

## **Electrophysiological Study on Sympathetically Independent Neuropathic Pain Produced by Injury of the Sciatic Nerve Branches**

**Bae Hwan Lee\*, Ran Won\***

**Eun Joo Baik\*\*, Chang Hyun Moon\*\***

\*Medical Research Center and Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, \*\*Dept. of Physiology, College of Medicine, Ajou University

Neuropathic pain produced by nerve injury is very intolerable and uncontrollable. It is also resistant to analgesics including opioids. Until now the mechanism of neuropathic pain symptoms has been unknown at least in part because there is no reasonable and reliable animal model. Recently we developed new animal model of neuropathic pain in which the tibial and sural nerves of the sciatic nerve branches were injured and the common peroneal nerve was left intact. The present study was conducted to determine whether this animal model of neuropathic pain represent sympathetically maintained or independent pain. Under halothane anesthesia, rats were subjected to neuropathic surgery by cutting the tibial and sural nerves, leaving the common peroneal nerve intact. Two weeks after neuropathic surgery, the animals were anesthetized with urethane for electrophysiological experiments. Almost all the nerve fibers of L4 or L5 dorsal root, regardless whose peripheral axons were injured or not, did not respond to adrenergic drugs. These results suggest that this new animal model of neuropathic pain produced by the injury of the tibial and sural nerves, leaving the common peroneal nerve intact, may represent sympathetically independent pain.