

## 교감신경 중재 통증 보유 모델 쥐에서 교감신경 활동에 의한 배근절세포의 흥분성

연세대학교 의과대학 생리학교실 및 마취과학교실\*

임중우 · 강민정 · 백광세 · 남용택\*

= Abstract =

### Sympathetic Excitation of Afferent Neurons within Dorsal Root Ganglia in a Rat Model of Sympathetically Mediated Pain

Joong Woo Leem, Ph.D., Min Jung Kang, M.D., Kwang Se Paik, M.D.  
and Yong Taek Nam, M.D.

*Department of Physiology and \*Anesthesiology,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

In a normal state, sympathetic efferent activity does not elicit discharges of sensory neurons, whereas it becomes associated with and excites sensory neurons in a pathophysiological state such as injury to a peripheral nerve. Although this sympathetic-sensory interaction is reportedly adrenergic, involved subtypes of adrenoreceptors are not yet clearly revealed. The purpose of this study was to determine which adrenoreceptor subtypes were involved in sympathetic-sensory interaction that was developed in rats with an experimental peripheral neuropathy.

Using rats that received a tight ligation of one or two of L4-L6 spinal nerves 10~15 days previously, a recording was made from afferent fibers in microfilaments teased from the dorsal root that was in continuity with the ligated spinal nerve. Electrical stimulation of sympathetic preganglionic fibers in T13 or L1 ventral root (50 Hz, 2-5 mA, 0.5 ms pulse duration, 10 sec) was made to see if the activity of recorded afferents was modulated.

About half of afferents showing spontaneous discharges responded to sympathetic stimulation, and had the conduction velocities in the A-fiber range. Most of the sympathetically induced afferent responses were excitation. This sympathetically induced excitation occurred in the dorsal root ganglion (DRG), and was blocked by yohimbine ( $\alpha_2$  blocker), neither by propranolol ( $\beta$  blocker) nor by prazosine ( $\alpha_1$  blocker).

The results suggest that after spinal nerve ligation, sympathetic efferents interact with sensory neurons having A-fiber axons in DRG where adrenaline released from sympathetic nerve endings excites the activity of sensory neurons by acting on 2-adrenoreceptors. This 2-adrenoreceptor mediated excitation of sensory neurons may account for sympathetic involvement in neuropathic pain.

---

**Key Words:** Neuropathic pain, Sympathetically mediated pain, Alpha-2 adrenoreceptor, Dorsal root ganglion

---

\*이 연구는 95년도 한국과학재단 연구비(951-0708-020-1) 지원에 의한 결과임.

## 서 론

말초신경 손상 후 빈번히 나타나는 신경병성 통증은 통각과민, 이질통 및 자발성 연소성통 등으로 특징지어진다<sup>1-4)</sup>. 말초신경병성 통증은 두가지 형태로 구분되는데, 하나는 교감신경 무관 통증이며 다른 하나는 교감신경 증재 통증(sympathetically mediated pain, 이후 SMP로 사용)이다<sup>5)</sup>. SMP를 효과적으로 치료할 수 있는 방법은 질병 초기에 손상받은 부위로 공급되는 교감신경을 제거하는 것이라고 알려져 있으나<sup>4,6-8)</sup>, SMP를 설명하는 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다<sup>3,5,9)</sup>.

SMP에 대한 연구는 지금까지 마땅한 동물모델이 없었기 때문에 진전되지 못하였으나, 최근 쥐를 이용하여 다양한 SMP 동물모델이 개발되었다<sup>10-12)</sup>. 이들 모델 쥐는 공통적으로 임상에서 SMP 환자들에서 나타나는 통각과민, 이질통 및 자발성 연소성통과 유사한 행동학적 징후를 보이는데, 이러한 징후는 수 개월 동안 지속됨이 관찰되었다. 또한 이러한 SMP 유사 행동학적 징후가 신경손상 후 약물이나 수술적 방법으로 교감신경을 차단시켰을 때 사라지고, 신경손상 전에 미리 교감신경을 차단시켰을 경우에는 유발되지 않음을 밝힘으로써, 이 모델 쥐들이 SMP에 대한 좋은 실험 모델로 이용될 수 있음이 보고되었다<sup>13-15)</sup>. 특히 Kim 및 Chung<sup>12)</sup>이 L4-L6 요척수 신경 중 하나 또는 두개의 신경을 결찰 함으로써 좌골신경을 부분적으로 손상시켜 개발한 모델 쥐는, 모델 제작과정에 있어서 실험자들 간에 발생할 수 있는 변차를 줄이고 반복적으로 일정하게 재현할 수 있으며, 신경섬유의 손상 부위와 비 손상 부위를 분리시킴으로써 SMP를 포함한 말초신경질환 통증의 유발기전에 대한 의문점들을 해결하기가 용이하다고 알려져 있다<sup>16-18)</sup>.

최근까지 보고된 SMP의 유발기전에 대한 연구는 말초 및 중추신경계의 형태학적 및 기능적 변화에 대한 여러 가설 및 실험증거들을 제시하고 있다. 중추신경계의 변화로써 척수내로 입력되는 구심성 신경 입펄스에 의한 척수 후각신경세포 중 특히 통각정보전달에 관여한다고 알려져 있는 wide dynamic range형 세포의 민감도 증가를 관찰하였는데, 이러한 민감도 증가에 의해 통증이 유발될 것이라고 제안되고 있

나<sup>19-23)</sup>, 구체적인 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있다.

한편 말초신경계의 변화로써 교감신경절후섬유로부터 비정상적으로 자라난 섬유삭이 구심성 감각신경과 접합을 이루게 되고, 그 결과 접합을 통해 척수내로 입력되는 교감신경 활동에 의해 SMP가 개시 및 유지될 것이라고 제안되었다<sup>24-27)</sup>. 실제로 말초신경 손상 후 교감신경의 섬유삭이 비정상적으로 자라서 구심성 감각신경과 접합을 이룸이 조직염색법에 의해 손상부위의 신경종이나 손상된 신경섬유에 연결된 배근절내에서 관찰되었다<sup>17,28-30)</sup>. 특히 말초신경의 절단에 의한 신경종 모델 쥐에서 척수로 입력되는 신경활동이 배근절에서 기원된다는 동물실험의 결과<sup>31)</sup>와, SMP 환자에서 말초의 손상부위에 가해 준 국소마취제가 통증완화에 효과가 없었다는 임상에서의 결과<sup>32)</sup>는 교감신경과 감각신경간의 상호작용이 배근절 내에서 이루어지며 이러한 상호작용이 SMP의 발병에 관여할 것이라는 가정을 뒷받침해 준다. 그러나 말초신경 손상 후에 비정상적으로 자라난 교감신경 섬유삭과 배근절 세포간의 접합에 대한 생리학적 및 약리학적 특성에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다.

본 연구는 요척수신경 결찰 모델 쥐를 이용하여 신경손상 후 손상 부위와 연결된 배근절 내에서 유도되는 교감신경-감각신경 상호작용에 대한 전기 생리학적 특성을 조사하고, 이러한 상호작용에 관여하는 아드레날린의 작용기전을 밝히기 위하여 시도되었다.

## 연구대상 및 방법

### 1) 동물모델 제작

실험동물로는 체중 150~250 gm의 흰쥐(Sprague-Dawley) 43마리를 암수 구별없이 사용하였다. Halothane(1~2%), O<sub>2</sub> 및 N<sub>2</sub>O(2:1)의 혼합가스로 동물을 마취시킨 후, 요추부위 피부의 털을 깎고 척추의 정중선을 따라 피부를 절개한 다음 주위 근육을 벗겨 한쪽의 좌골신경으로 합쳐지는 세개의 요척수 신경(L4~L6)들 중 하나 또는 두개의 신경을 노출시켜, 이를 실크실(3-0)로 결찰한 뒤 근육과 피부를 다시 봉합하였다. 동물이 마취에서 완전히 깨어난 것을 확인한 다음, 동물 사육실로 옮겨 사육하였다.

## 2) 행동학적 검사

본 실험실에서는 상기 방법으로 제작된 모델 쥐에서, 신경결찰을 받은 쪽 발이 결찰을 받지 않은 반대 쪽 발에 비해 무해성 기계자극에 대한 감수성이 증가되었음을 이미 확인한 바 있다<sup>33,34)</sup>. 무해성 기계자극에 대한 감수성의 증가는 결찰 후 제 1일부터 나타나기 시작하여 제 10~15일에 최고에 도달하였고 약 2개월간 지속되었다. 따라서 본 연구에서는 결찰 수술 후 제 10~15일에 행동학적 검사를 실시하여 기계자극에 대한 감수성이 증가된 모델 쥐를 선택한 후 전기생리학적 실험을 실시하였다.

동물이 기계자극에 대해 감수성이 증가하였는지를 알아보기 위하여 행동학적 검사를 실시하였는데, 이를 위해서 모델 쥐를 바닥이 철망으로 된 조그만 통속에 넣고 아래쪽으로부터 철망을 통하여 von Frey filament를 동물의 발바닥에 가해 주었다. 이때 사용한 von Frey filament는 2.5 그램 정도의 힘을 발휘하는 것으로서 이를 실험자의 손 피부에 가했을 때 통증 없이 가벼운 촉각으로 감지되었다. 이 filament로 모델 쥐의 발바닥을 2~3초 간격으로 10번 반복하여 자극하였을 때 발의 도피반응빈도를 조사하였는데, 신경결찰을 받은 쪽 발의 도피반응빈도가 결찰받지 않은 반대 쪽 발의 경우보다 50% 이상 높았을 때 성공적인 SMP 모델 쥐로 선택하였다.

## 3) 전기생리적 자극 및 기록

모델 쥐에 pentobarbital sodium (40 mg/kg)을 복막내 주사해 마취시킨 후 약물 주입을 위한 경정맥과 인공호흡을 위한 기도에 삽관하였다. 제 13 흉추부터 제 6 요추(T13~L6)까지 척수후궁절제술을 시행했고 척수 및 L4~L6의 배근절을 노출시켰다. 머리와 척추를 정위조정대에 복와위로 고정시키고 gallamine triethiodide (Flaxedil, 10 mg/kg, i.v.)를 주사하여 근 마비시킨 후 인공호흡기로 호흡시켰다. 이때 인공호흡은 end-tidal CO<sub>2</sub>농도가 3.5~4.0%되게 유지시켰고 동물의 직장내 온도는 자동제어 열방식을 이용해 37°C로 유지시켰다.

결찰 부위와 연결된 배근에서 갈라낸 미세한 신경섬유로부터 신경임펄스를 기록하였다. 기록 중인 신경섬유를 통한 신경임펄스의 전도속도를 측정하기 위하여

결찰 근위부에 자극전극을 이용해 전기자극(단일펄스, 0.5 ms, 1 mA)을 가했다(그림 1A, 우측). 전도속도는 신경임펄스가 운행한 거리(자극전극과 기록전극 간의 거리)를 전기자극 후 신경임펄스가 기록될 때까지의 잠복기로 나누어 산출하였다. 신경임펄스가 단일 신경섬유로부터 기록된 것인지는 전기자극에 의해 척수 쪽으로 운행하는 신경임펄스와 배근절대 세포체에서 자발적 방전에 의해 생성되어 자극 부위 쪽으로 운행하는 신경임펄스가 충돌하여 소멸되는 현상을 관찰함으로써 확인하였다(그림 1B). 기록된 단일 신경임펄스는 window discriminator(WD121, WPI, 미국)를 거친 후 자료수집기(CED1401, CED, 영국)에 입력하여 rate histogram으로 만들어 임펄스의 방전율을 분석하였다.

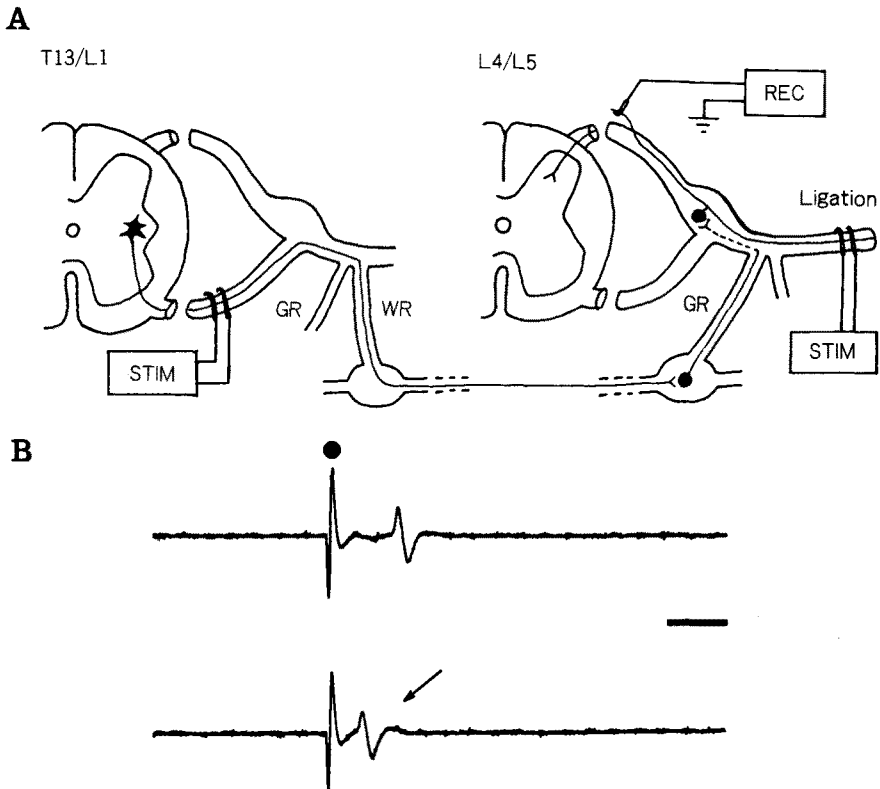
기록 중인 구심성 신경섬유에서 교감신경 자극에 의해 흥분성 반응이 유발되는지는 교감신경절전섬유를 포함하는 T13 또는 L1의 배근을 척수에서 출력되는 부위에서 절단한 후 말단에 전기자극(10-sec trains, 20~50 Hz, 0.5 ms pulse duration, 3~5 mA)을 가해 주면서 조사하였다(그림 1A, 좌측). 교감신경절전섬유의 전기자극에 대해 흥분성 반응을 보이는 구심성 신경섬유를 찾은 다음 여러 약물을 가해 주면서 그 작용기전을 조사하였다. 대조군 실험은 정상 쥐의 L4-L6 배근에 존재하는 구심성 신경섬유를 대상으로 교감신경 자극에 의한 흥분성 반응의 유발 여부를 조사하였다.

## 4) 약물투여

교감신경의 전기자극에 의해 구심성 신경섬유에서 유발되는 흥분성 반응을 매개하는 아드레날린 수용체의 아형을 조사하기 위해, 이들 수용체 아형의 길항제나 작용제인 epinephrine bitartrate (0.5~5.0 µg), phentolamine mesylate (10~50 µg), propranolol hydrochloride (10~50 µg), prazosin hydrochloride (10~50 µg), yohimbine hydrochloride (10~50 µg) 등을 경정맥을 통해 정맥내로 투여하고, 흥분성 반응이 어떤 길항제에 의해 억제되는지 그리고 어떤 작용제에 의해 모방되는지를 조사하였다.

## 5) 통계처리

실험군과 대조군의 차이는 two-tailed Student



**그림 1.** 자극 및 기록 전극의 배열도와 충돌 실험의 한 예. 절찰한 척수신경내의 구심성 섬유와 교감신경 섬유의 세포체는 각각 배근절과 척추 주위 교감절에 위치하며 교감신경절전섬유의 세포체는 척수내 측 중간부에 위치한다. 절찰 부위와 연결된 배근에서 갈라낸 미세 신경섬유로부터 신경활동을 기록하였다. 기록 중인 신경활동의 단일성 여부와 전도속도 측정을 위해 절찰 근위부를 전기자극했으며(A, 우측), 교감신경 자극에 의한 흥분성 반응을 조사하기 위해 T13 또는 L1의 배근을 전기자극했다(A, 좌측). 단일 신경섬유를 통한 신경활동은 전기자극에 의해 유발된 신경활동(B, 윗 그림)이 자발적 방전에 의한 신경활동과 충돌하여 소멸됨(B, 아랫 그림, 화살표)을 관찰함으로써 확인하였다. Ligation; 절찰 부위. GR; 회색교통지. WR; 백색교통지. STIM; 자극전극. REC; 기록장치. 수평막대는 2 msec를 나타냄.

t-test로 분석하여 P 값이 0.05보다 작은 경우에만 의의 있는 차이가 있다고 간주하였으며 모든 실험성적은 평균±표준오차로 나타내었다.

## 결 과

### 1) 구심성 신경섬유의 특성

모델 쥐에서 절찰된 요척수신경을 전기자극하였을 때 반응을 보이는 배근 내 87개의 구심성 신경섬유들 중 38개에서 자발적 신경방전이 기록되었고, 나머지 49개의 경우는 무방전 신경섬유였다. 자발적 신경방전

을 보이는 신경섬유의 전도속도는 한 개의 섬유(1.2 m/s)를 제외하고는 모두 A-섬유 범위(평균: 31.4 13.4 m/s, 범위: 5.3~60.5 m/s)에 속하였다(표 1). 자발적 방전을 보인 구심성 신경섬유 중 대부분의 섬유(n=16)는 불규칙적 방전(평균 방전율: 5.4 3.6 impulses/sec, 범위: 0.1~15.3 impulses/sec)을 보였고, 나머지 섬유(n=3)의 경우 규칙적 방전(평균 방전율: 17.4 9.6 impulses/sec, 범위: 12.3~21.5 impulses/sec) 또는 집단발사적 방전(burst discharges, n=1)을 보였다.

교감신경 자극에 대해 유발 반응을 보이는 구심성

신경섬유의 비율을 모델 쥐와 정상 쥐에서 조사하여 그림 2에 나타내었다. 모델 쥐의 경우, 자발적 신경방전을 보이는 38개의 구심성 신경섬유 중 18개(17 A-섬유, 1 C-섬유)의 섬유에서 그리고 무방전 신경섬유(42 A-섬유, 7 C-섬유) 중 2개(A-섬유)의 섬유에서 교감신경 자극에 의해 반응이 유발됨을 관찰하였다. 그러나 정상 쥐의 경우, L4-L6의 배근으로부터 얻은 구심성 섬유(9개의 자발적 방전 및 21개의 무방전 섬유)에서는 교감신경 자극에 대하여 어떠한 유발 반응도 관찰되지 않았다.

**2) 교감신경 자극에 의한 흥분성**

교감신경의 전기자극에 의해 유발 반응을 보이는 구

심성 신경섬유 중 한 경우만 억제성 반응을 보였고 나머지의 경우(n=19, 2 무방전 섬유와 1 C-섬유 포함)는 모두 흥분성 반응을 보였다. 이러한 흥분성 반응은 자극의 빈도가 증가할수록 반응의 크기가 증가하였는데 50Hz의 강직성 자극을 가했을 때 최대 반응을 보였다(그림 3A). 일반적으로 흥분성 반응에서 신경방전은 강직성 자극(5~10초)의 개시 후 시작됐으며 몇몇의 경우는 30초 정도 뒤늦게 시작됐다. 방전 빈도는 자극 종료 후에도 계속 증가되어 방전이 시작된 후 약 10~20초에 정점에 도달하였다가 약 20~30초에 걸쳐 감소하여 기초 방전 빈도 수준으로 회복되었다. 억제성 반응을 보이는 섬유(n=1)도 반응의 시작과 기초 방전 빈도 수준으로의 회복은 흥분성 반응을 보이는

표 1. 자발적 방전 섬유와 무방전 섬유의 표본 내 비율, 섬유 종류 및 평균방전율

Afferents (n=87)	n(%)	Type		Discharge rate (imp/s, mean ± S.D.)
		A-fiber	C-fiber	
Active	38(43.7%)	37	1	11 ± 4.8
Silent	49(56.3%)	42	7	0

Active: 자발적 방전을 보이는 신경 섬유  
 Silent: 무방전 신경 섬유

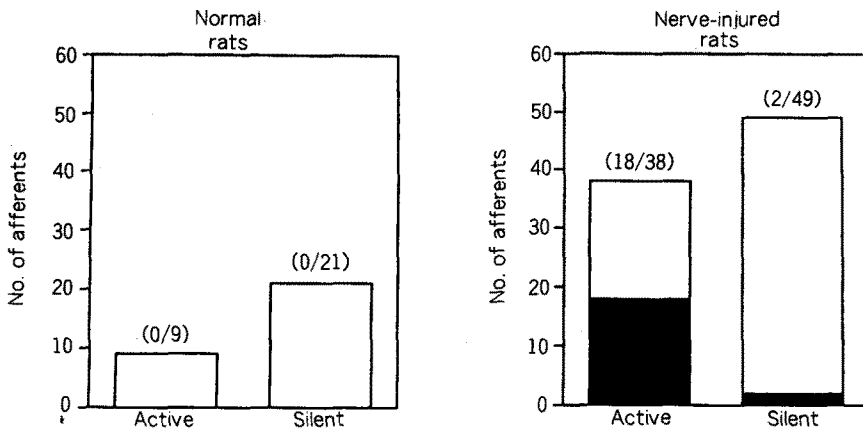
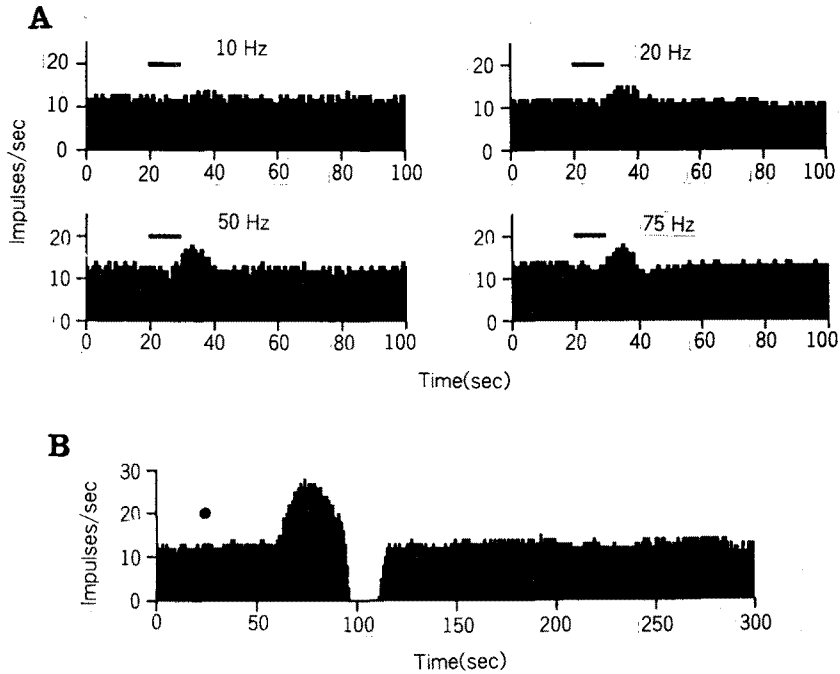


그림 2. 모델 쥐와 정상 쥐에서 채취한 구심성 섬유 중 교감신경 자극에 반응하는 섬유의 비율. 모델 쥐의 결찰 부위에 연결된 배근으로부터 채취한 자발적 신경방전을 보이는 섬유(active) 중 47.4% (38/18)와 무방전 섬유(silent) 중 4.1% (2/49)에서 교감신경 자극에 대한 반응을 관찰할 수 있었다. 그러나 정상 쥐의 L4-L6의 배근으로부터 채취한 구심성 섬유의 경우 자발적 방전을 보이는 섬유(9개)와 무방전 섬유(21개) 모두에서 교감신경 자극에 대한 반응을 전혀 관찰할 수 없었다.



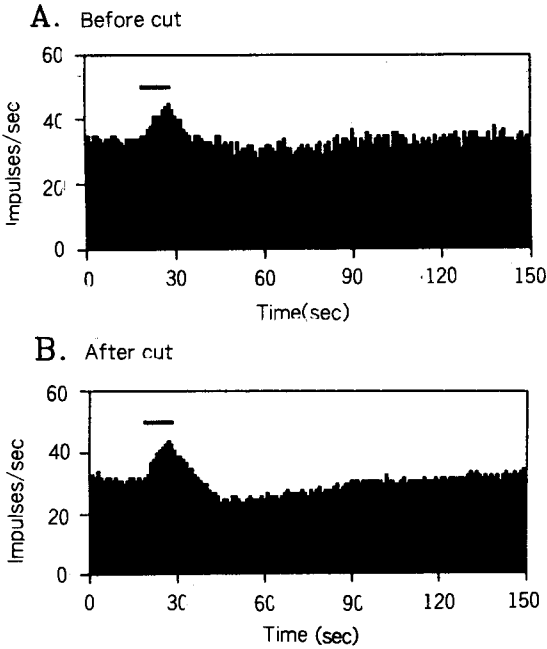
**그림 3.** 구심성 신경섬유의 흥분성 유발 반응의 한 예. 구심성 섬유는 교감신경의 강제성 전기자극이나 정맥내 아드레날린의 투여에 의해 신경활동이 증가하는 흥분성 반응을 보였다. A: 여러 자극 빈도의 강제성 전기자극에 대한 흥분성 반응에서 자극 빈도가 증가할수록 반응이 증가하다가 자극 빈도 50 Hz에서 최대치를 보였다. 흥분성 반응에서 방전은 자극(10초, 막대로 표시) 개시 후 약 7초에 시작되어 약 12초에 정점에 도달하였다가 이후 약 8초에 걸쳐 감소하여 기초 방전 빈도 수준으로 복귀하였다. 자극 빈도 75 Hz에서는 흥분성 반응 후에 방전이 억압되었다. B: 아드레날린의 정맥내 투여(단한 원으로 표시)에 의해서도 높은 방전율을 보이는 흥분성 반응이 유발되었으며, 반응 후 약 15초간 후방전 억압이 지속되었다.

섬유와 비슷하였다. 교감신경 자극에 대해 흥분성 반응을 보인 구심성 섬유의 경우, 정맥 내에 투여한 아드레날린(5  $\mu$ g)에 의해서도 흥분성 반응이 유발되었다(그림 3B).

교감신경의 전기자극에 대한 구심성 신경섬유의 흥분성 반응이 결찰 부위의 신경종 내에서의 교감신경-감각신경 상호작용을 통해 이루어졌는지를 알아보기 위해, 결찰 근위부를 절단한 후에 흥분성 반응이 유발되지 않는지를 네 경우에서 조사하였는데, 네 경우 모두에서 흥분성 반응은 근위부 절단에 의해서 영향을 받지 않았다. 이에 대한 전형적인 예를 그림 4에 나타내었는데, 이 경우 교감신경의 전기자극에 의해 구심성 섬유에서 흥분성 반응이 유발되었으며(그림 4A), 이러한 흥분성 반응은 결찰 근위부를 절단한 후에도 교감신경의 전기자극에 의해 유발되었다(그림 4B).

### 3) 흥분성 반응을 증재하는 아드레날린성 수용체 아형

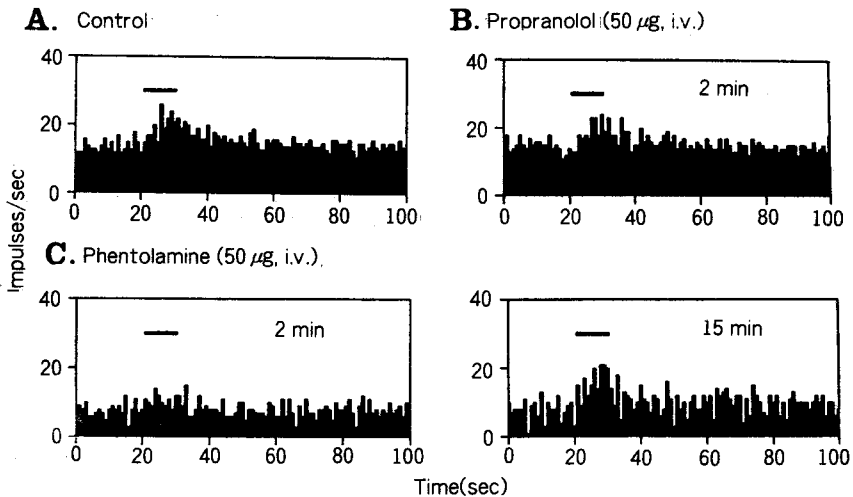
먼저 교감신경의 전기자극에 의해 유발되는 흥분성 반응을 증재하는 아드레날린성 수용체가  $\alpha$ -형인지  $\beta$ -형인지를 알아보기 위해, 각 수용체의 길항제가 흥분성 반응에 미치는 영향을 조사하였다. 그림 5C에서 보여 주듯이 교감신경의 전기자극에 의해 유발된 흥분성 반응은  $\alpha$ -아드레날린성 수용체의 길항제인 **phenolamine** (50  $\mu$ g, i.v.)에 의해 완전히 억제되었다가 시간이 경과한 후 회복되었다. 이때  $\beta$ -아드레날린성 수용체의 길항제인 **propranolol** (50  $\mu$ g, i.v.)은 흥분성 반응을 억제하지 못했다(그림 5B, 자발적 방전을 보이는 C-섬유를 포함해 7개 섬유에서 관찰). 교감신경 자극에 대해 흥분성 반응을 보인 구심성 섬유의 경



**그림 4.** 결찰 근위부 절단이 교감신경 자극 유발 흥분성에 미치는 영향. 교감신경의 전기자극(10초, 막대로 표시)에 의해 구심성 섬유에서 유발된 흥분성 반응(A)은 결찰 부위의 근위부 이면서 배근절의 바로 원위부에서 척수신경을 절단한 후에도 계속하여 교감신경 자극에 의해 유발되었다(B).

우, 아드레날린( $0.5 \sim 5 \mu\text{g}$ , i.v.) 자체에 의해서도 비슷한 양상의 흥분성 반응이 유발되었는데, 이러한 흥분성 반응 역시 phentolamine에 의해 억제되었으며 propranolol에 의해서는 영향을 받지 않았다(2개 섬유에서 관찰).

교감신경의 전기자극에 대한 흥분성 반응을 중재하는  $\alpha$ -아드레날린성 수용체의 아형을 밝히기 위해  $\alpha_1$ -아드레날린성 수용체 길항제인 prazosin 이나  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체 길항제인 yohimbine을 정맥주사한 후 흥분성 반응에 미치는 영향을 일곱 경우의 자발성 방전을 보이는 섬유에서 조사하였는데, 일곱 경우 모두에서 흥분성 반응이 prazosin에 대해서는 영향을 받지않고 yohimbine에 의해 억제되었다. 이에 대한 전형적인 예를 그림 6에 나타내었는데, 이 경우 교감신경 자극에 의해 흥분성 반응을 보였고(그림 6A), 이러한 흥분성 반응은 prazosin ( $50 \mu\text{g}$ , i.v.)에 의해서는 아무런 영향을 받지 않았으나(그림 6C) yohimbine ( $50 \mu\text{g}$ , i.v.)에 의해서는 억제되었다가 시간이 경과한 후 회복되었다(그림 6D). 또한 이 섬유는 아드레날린( $5 \mu\text{g}$ , i.v.) 자체에 의해서도 흥분성 반응을 보였다(그림 6B).



**그림 5.** 정맥내 투여한  $\alpha$ - 및  $\beta$ -아드레날린 수용체의 길항제가 교감신경 자극 유발 흥분성에 미치는 영향. 교감신경 자극에 의해 구심성 섬유에서 유발된 흥분성 반응(A)은  $\beta$ -아드레날린 수용체 길항제 propranolol ( $50 \mu\text{g}$ , i.v.)를 정맥내 투여한 후에도 억제됨이 없이 계속 유발되었다(B). 그러나 이러한 흥분성 유발 반응은  $\alpha_1$ -아드레날린 수용체 길항제인 phentolamine ( $50 \mu\text{g}$ , i.v.)의 정맥내 투여 후(2분)에는 억제되었으며, 시간 경과 후(15분) 다시 회복되었다(C). 각 그림에서 막대표시는 교감신경 자극을 나타냄.

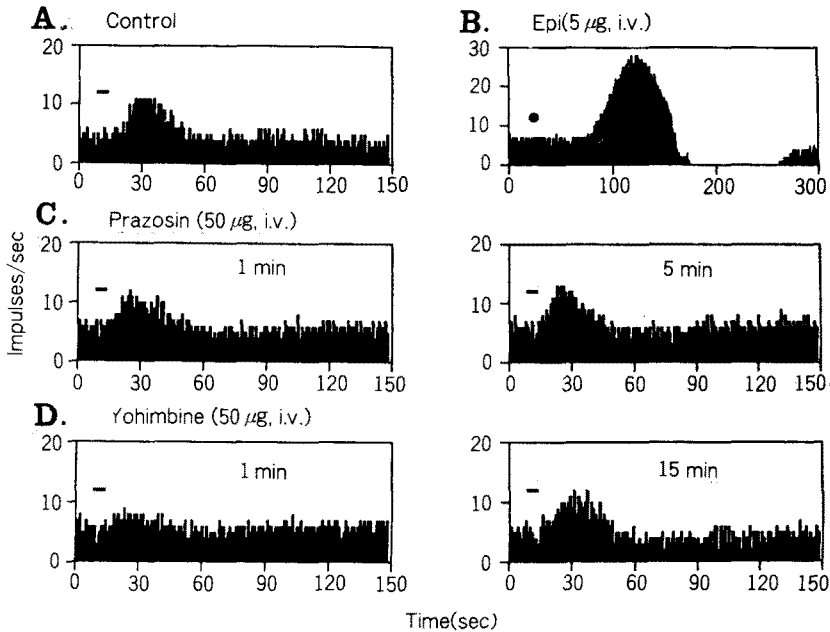


그림 6. 정맥내 투여한  $\alpha_1$ - 및  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체의 길항제가 교감신경 자극 유발 흥분성에 대한 영향. 교감신경 자극에 의해 흥분성 반응이 유발된 구심성 섬유(A)는 정맥내 투여한 아드레날린에 의해서도 흥분성 유발 반응을 보였다(B). 교감신경 자극에 의한 흥분성 유발 반응은  $\alpha_1$ -아드레날린 수용체 길항제인 prazosine(50 µg, i.v.)를 정맥내 투여한 후(5분 까지)에도 억제됨이 없이 계속 나타났다(C). 그러나  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체 길항제인 yohimbine(50 µg, i.v.)의 정맥내 투여 후(1분)에는 흥분성 유발 반응이 억제되었으며, 시간 경과 후(15분) 회복되었다(C). 각 그림에서 막대표시는 교감신경 자극을, 닫힌 원 표시는 아드레날린의 정맥내 투여를 나타냄.

## 고 찰

요척수신경을 절찰한 후 10~15일 경과된 SMP 모델 쥐에서, 절찰 부위에 연결된 배근으로부터 갈라난 구심성 신경섬유 중 자발적 신경임펄스를 보이는 섬유의 47% 정도와 무방전 섬유의 약간에서 교감신경을 전기자극 하였을 때 흥분성 반응이 유발됨을 관찰하였다. 이러한 흥분성 반응은 자극 개시 후 지연되어(5~10초) 나타나기 시작하였으며 자극 종료 후에도 수십 초 동안 지속되었고  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체의 길항제에 의해 억제되었다.

구심성 신경섬유에서 기록된 자발적 신경임펄스는 요척수신경의 절찰 부위에 형성되었을 신경종, 또는 절찰 부위와 연결된 배근절에서 기원했을 가능성을 생각할 수 있다. 좌골신경을 절단하였을 때 손상된 신경 부위가 부풀어 커지면서 신경종이 형성되는데 신경종

내에는 재생되어 자라나는 신경 섬유싸이 존재하고 이 섬유싸이에서 비정상적인 신경 임펄스가 방전된다고 보고되었다<sup>36)</sup>. 또한 형성된 신경종과 연결된 배근절에서도 신경임펄스가 방전됨이 보고되었는데, 배근절에서 기원하는 방전은 낮은 빈도이고 불규칙적인 방전인 반면 신경종에서 기원하는 방전은 높은 빈도의 규칙적인 방전임이 관찰되었다<sup>35)</sup>. 본 실험에서는 좌골신경 절단 후 생성된다고 보고된 신경종과 외관상 유사한 형태를 척수신경의 절찰 부위에서 관찰할 수 없었으며, 구심성 신경섬유에서 기록한 자발적 신경임펄스는 대부분 낮은 빈도이고 불규칙적이었다. 따라서 이러한 결과는 본 실험에서 관찰된 자발적 신경임펄스가 배근절에서 기원하였을 가능성을 뒷받침 해준다.

모델 쥐에서 관찰된 교감신경 자극에 대한 구심성 신경섬유의 흥분성 반응이 정상 쥐의 경우 전혀 관찰되지 않았는데, 이 사실은 교감신경-감각신경간의 접합이 모델 쥐에서 척수신경의 절찰에 의해 유도된 것으



로 생각할 수 있다. 또한 여러 말초신경 손상 모델 쥐를 이용한 형태학적 실험에서, 이러한 접합이 신경종과 배근절에서 형성된다는 조직학적 근거가 제시된 바 있다<sup>17, 28-30</sup>. 본 실험결과는 교감신경-감각신경간의 접합이 결찰 부위와는 무관하게 배근절 내에서 이루어졌음을 보여주고 있다(그림 4A, B). 즉 교감신경의 전기자극에 대해 흥분성 반응을 보이는 구심성 신경섬유의 경우, 결찰 부위의 근위부이면서 배근절의 바로 원위부에서 척수신경을 절단한 후에도 교감신경 자극에 의해 흥분성 반응이 계속 유발되었다. 이러한 결과는 결찰 부위에서 신경종이 생성되지 않은 결과 교감신경섬유의 말단으로부터 섬유삭이 재생되지 못하였거나, 또는 신경종이 생성되어 신경종내에 교감신경의 섬유삭이 존재하더라도 재생된 섬유삭과 구심성 감각신경간의 기능적 접합이 형성되지 못하였기 때문일 것이라고 생각할 수 있다. 또한 본 실험에서 이용한 모델 쥐와 동일한 모델 쥐를 이용한 형태학적 실험에서 아드레날린 합성에 관여하는 tyrosine hydroxylase의 항체에 대한 면역반응을 보이는 신경섬유가 요척수신경의 결찰 부위 뿐만 아니라 결찰 부위에 연결된 배근절 내에서도 많이 존재한다고 보고된 바 있다<sup>17</sup>. 따라서 이러한 면역조직화학적 실험 결과를 토대로 하면, 본 실험의 결과는 교감신경-감각신경 접합이 결찰 부위와 배근절과 모두에서 형성되지만 기능적인 접합은 배근절 내에서만 형성되었을 가능성을 시사하여 주고 있다.

요척수신경 결찰에 의해 교감신경절후섬유에서 자라나는 섬유삭이 어디서 기원하는지에 대해서는 두 가지 가능성을 생각할 수 있다. 즉 배근절 주변의 미세혈관에 분포하여 결찰 과정에서 손상 받지 않은 교감신경절후섬유로부터 기원했을 가능성이 있고, 또는 결찰에 의해 손상 받은 교감신경절후섬유로부터 섬유삭이 성장되었을 수도 있다. 한쪽의 좌골신경을 절단한 후 절단 반대 측의 배근절 내에서도 교감신경절후섬유의 섬유삭이 미세하나마 관찰되었다는 보고<sup>30</sup>는 전자의 가능성을 뒷받침 해준다. 그러나 본 연구에서 이용한 모델 쥐와 동일한 모델 쥐에서 결찰 반대측 배근절 내에서 교감신경절후섬유의 섬유삭이 전혀 발견되지 않았다는 보고<sup>17</sup>는 좌골신경 절단과 척수신경 결찰이 교감신경절후섬유섬유의 성장을 유도하는데 서로 다르게 영향 줄 수 있음을 시사한다. 한편 말초신경 절단이나

사지 절단시 손상 부위로부터 무수신경의 섬유삭이 성장하여 복근내로 들어갈 수 있음이 관찰되었는데<sup>37-39</sup>, 이러한 결과는 본 실험에서 이용한 모델 쥐의 경우 결찰과정에서 손상 받은 요척수신경내의 교감신경절후섬유로부터 섬유삭이 재생되었을 가능성을 뒷받침 해준다.

교감신경의 전기자극에 의해 구심성 신경섬유에서의 유발된 흥분성 반응은 교감신경 말단으로부터 방출된 아드레날린이 배근절 세포의 세포체에 존재하는 아드레날린성 수용체에 직접적으로 작용한 결과로 설명할 수 있다. 이때 반응이 지연되어 관찰되었는데 이는 아마도 아드레날린이 유리되는 부위로부터 작용 부위까지 확산되는데 소요되는 시간과 아드레날린 작용에 의한 시냅스후세포 내에서의 신호 전환(signal transduction) 과정에 소요되는 시간때문으로 사료된다. 그러나 아드레날린의 간접적 작용의 가능성을 배제할 수는 없다. 즉 말초 피부에 염증을 유발시킨 모델 쥐에서도 교감신경-감각신경 상호작용이 염증 부위에서 형성됨이 관찰되었는데, 이는 방출된 아드레날린이 교감신경 말단에 존재하는 자가수용체에 일차적으로 작용하고 그 결과 교감신경 내에서 생성된 제 2의 화학물질(예컨대, prostaglandins)이 방출되어 감각신경에 작용하였기 때문일 것이라고 보고된 바 있다<sup>26, 40, 41</sup>. 따라서 본 실험에서 관찰한 배근절 내의 교감신경-구심성신경 상호작용에서 아드레날린의 작용이 직접적인지 간접적인지에 대해서는 추후 밝혀져야 할 과제이다.

아드레날린의 정맥내 투여나 교감신경절전섬유의 고빈도 전기자극에 대해 흥분성 반응을 보이는 구심성 신경섬유 중 많은 경우는 흥분성 반응을 보인 뒤 이에 수반하여 신경방전이 억압됨을 보였다(그림 3A, 6B). 이러한 후방전 억압(postfiring depression)은 정상동물의 구심성 신경섬유에서와 신경종 동물모델의 신경종내의 구심성 신경섬유에서 역시 관찰되었는데<sup>42-45</sup>, 이는 세포막의 흥분성에 있어서 초기 흥분에 수반하여 이차적으로 나타날 수 있는 후과분극(after-hyperpolarization) 현상으로 설명할 수 있다. 후과분극 현상은 왕성한 신경방전 기간 동안 세포내로 유입된  $\text{Na}^+$ 에 의해  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  pump의 작동이 증가되거나 지연성  $\text{K}^+$  통로의 활성화가 증가되어 막전압이 과분극되어서 일어난다는 보고<sup>45</sup>가 있으나, 본 실험에서 관찰된 후

방전 억압이 이러한 기전에 의한 것인지는 추후 밝혀져야 할 과제이다.

교감신경의 전기자극에 대해 흥분성 반응을 보인 구심성 신경섬유는 대부분 A-섬유였음을 관찰하였는데, 이 결과는 말초신경 손상 후 배근절 내에서 유도된 교감신경 섬유삭이 주로 큰 직경의 배근절 세포체를 주로 둘러싸고 있음을 관찰한 형태조직학적 실험 결과<sup>17,30)</sup>와 일치한다. 이러한 결과는 신경병성 통증에 있어서 교감신경-감각신경 상호작용의 역할이 주로 A-섬유의 활성화에 의존함을 시사한다. 즉 원심성 교감신경 활동이 구심성 A-섬유를 통해 척수내로 입력되고 이러한 비정상적 입력이 이차적으로 척수내에 존재하는 통각 정보 전달에 관련된 신경세포로 하여금 A-섬유를 통한 입력에 대하여 항진된 반응을 보이게끔 가변성 변화(plasticity)를 유발시킨다고 가정할 수 있다. A-섬유를 통해 말초로부터 입력되는 신호에 의해 척수내 신경세포에서 유발된 가변성 변화에 대한 증거로서 본 실험실에서는 말초신경 손상 모델 쥐에서 척수후각세포가 무해성 자극에 대해 증가된 반응도를 보이는 감각현상을 관찰한 바 있다<sup>33,34)</sup>.

교감신경-감각신경 상호작용에서 아드레날린이  $\alpha$ -수용체를 매개하여 작용할 것이라는 여러 증거가 임상 및 동물실험을 통해 제시되었다. 교감신경 중재 통증(SMP) 환자에서 통증 부위의 피부에  $\alpha$ -아드레날린성 수용체 길항제인 phentolamine을 주었을 때 통증이 완화됨이 보고되었으며<sup>46)</sup>, 좌골신경 절단 모델 쥐에서 절단 부위의 신경종내에서  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체의 작용제인 clonidine이 구심성 신경에 매우 높은 농도로 결합되어 있음이 관찰되었다<sup>47)</sup>. 또한 Sato 및 Perl<sup>48)</sup>은 부분적 말초신경 손상 동물 모델을 이용한 실험에서, 손상 받지 않은 감각 신경섬유 중 특히 C-섬유의 말초 쪽 피부 부위에서 아드레날린에 대한 과민감성 반응이 유도됨을 관찰하였고 이러한 반응은  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체의 길항제에 의해 억제됨을 보고하였다. 본 실험에서는 요척수신경 절찰 후 배근절 내에서 교감신경 섬유와 A-섬유의 세포체 간에 상호작용이 유도됨과 이러한 상호작용이  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체를 매개하여 이루어짐을 관찰하였다.

배근절세포의 세포막에  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체의 출현에 대해서는 수용체의 생성 증가와 수용체의 기능 회복을 생각할 수 있다. 수용체 생성 증가 기전으로는

상행성 조절(up-regulation)에 의한 유전자 수준에서 수용체가 발현되었을 가능성이 있으며, 수용체 기능 회복에 대해서는 배근절 세포체 막에 존재하는 수용체 수의 변화 없이 수용체가 정상 상태에서는 무기능 상태였다가 말초 신경 손상에 의해 기능을 회복한다고 설명할 수 있다. 이러한 기능 회복 기전으로는 아드레날린의 수용체에 대한 친화력의 변화, 또는 그 결과로 세포내에서의 일어나는 신호 전환 과정의 변화를 생각할 수 있다. 이상의 기전들은 모두가 본 실험에서 관찰된 교감신경 자극에 의한 구심성 신경섬유의 흥분성을 설명하는데 공헌할 수 있는데, 구체적인 기전을 밝히기 위해서는 추후 계속적인 연구가 요구된다.

원심성 교감신경 활동이 신경병성 통증을 포함하는 만성 통증과 같은 병적 상황에서 통증을 매우 악화시킨다는 임상적인 관점에서 볼 때 본 실험결과는 이러한 통증에 대한 하나의 유발 기전으로써 배근절에서  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체의 활성화를 매개로 교감신경 활동에 의해 비정상적으로 생성되는 구심성 감각신경에서의 흥분성 신경방전을 제시해 주며, 따라서 이러한 흥분성 신경방전의 생성을 억제할 수 있는  $\alpha_2$ -수용체 길항제의 약물 치료제로서의 활용 가능성에 대한 실험적인 증거를 제공해 준다.

제 4, 5 및 6 요척수신경 중 하나 또는 두개를 절찰하여 형성되는 교감신경-감각신경 접합에 대한 특징을 조사하기 위하여, 교감신경절전섬유를 포함하는 제 13 흉부 또는 제 1 요부의 전근에 강직성 전기자극을 가하면서 절찰한 요척수신경과 연결된 배근 내의 구심성 신경섬유에서 단일신경 기록법으로 신경활동을 기록하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 절찰 부위에 연결된 구심성 신경섬유에서 자발적 신경방전을 보이는 섬유 중 반 정도(18/38, 47.4%)는 교감신경절전섬유의 전기자극에 반응을 보였다. 무방전 세포에서도 극소수(2/49, 4.1%)였으나 반응을 관찰할 수 있었다. 그러나 정상 쥐의 L4~L6의 배근으로부터 채취한 구심성 섬유에서는 교감신경 자극에 대한 반응을 전혀 관찰할 수 없었다.

2) 교감신경 자극에 의해 반응을 보이는 구심성 섬유의 전도속도는 대부분(17/18) A-섬유 범위에 속하였으며 나머지 하나의 경우는 C-섬유 범위에 속하였다.

3) 교감신경 자극에 의해 반응을 보이는 구심성 섬

유 대부분(19/20)은 자극에 대해 흥분성 반응을 보였으며, 정맥내 투여한 아드레날린에 대해서도 흥분성 반응을 보였다. 나머지 한 세포는 교감신경 자극과 아드레날린에 대해 억제성 반응을 보였다.

4) 교감신경 자극에 의한 흥분성 반응은 요척수신경의 결찰 부위가 아니라 결찰 부위에 연결된 배근절내에서 이루어지는 것으로 관찰되었다.

5) 교감신경 자극에 의한 흥분성 반응은  $\alpha$ -아드레날린성 수용체의 길항제인 phentolamine에 의해 억제되었으며  $\beta$ -아드레날린성 수용체의 길항제인 propranolol에 의해서는 영향을 받지 않았다. 또한 이 흥분성은  $\alpha_1$ -아드레날린성 수용체의 길항제인 prazosin에 의해서는 영향을 받지 않은 반면  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체의 길항제인 yohimbine에 의해서는 억제되었다.

이상의 실험결과는 말초신경 손상에 의해 배근절 내에서 교감신경-감각신경 접합이 형성되었으며 이러한 접합을 통하여 교감신경 자극에 의한 구심성 감각신경 세포의 흥분성 반응이 이루어졌음을 시사해 주고 있다. 이러한 흥분성 반응을 보이는 구심성 신경세포는 A-섬유의 축삭을 가진 세포였으며, 흥분성 반응은 배근절내에서  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체를 매개하여 이루어짐을 알 수 있었다. 본 실험에서 이용한 모델 쥐의 배근절에서 관찰된 교감신경 자극에 의한 감각신경의 흥분성은 교감신경 중재 통증의 유발 및 유지를 설명하는 하나의 기전으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Mitchell SW. *Injuries of nerves and their consequences*. Philadelphia, Lippincott. 1872; pp 252-300.
- 2) Richards RL. *Causalgia*. Arch Neurol 1967; 16: 339-50.
- 3) Devor M. *Nerve pathophysiology and mechanisms of pain causalgia*. J Auton Nerv Syst 1983; 7: 371-84.
- 4) Bonica JJ. *Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies*. In Bonica JJ, ed. *The management of pain*. Philadelphia, Lea and Febiger. 1990; pp 220-43.
- 5) Roberts WJ. *A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pain*. Pain 1986; 24: 297-311.
- 6) Loh L, Nathan PW. *Painful peripheral states and sympathetic blocks*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978; 41: 664-71.
- 7) Tahmouh AJ, Malley J, Jennings JR. *Skin conductance, temperature, and blood flow in causalgia*. Neurology 1983; 33: 1483-86.
- 8) Jänig W. *Causalgia and sympathetic dystrophy: in which way is sympathetic nervous system involved*. Trends Neurosci 1985; 8: 471-7.
- 9) Campbell JN, Meyer RA, Raja SN. *Is nociceptor activation by alpha-1 adrenoreceptors the culprit in sympathetically maintained pain?* APS J 1992; 1: 3-11.
- 10) Bennett GJ, Xie YK. *A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man*. Pain 1988; 33: 87-107.
- 11) Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. *A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury*. Pain 1990; 43: 205-28.
- 12) Kim SH, Chung JM. *An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in rat*. Pain 1992; 50: 356-63.
- 13) Attal N, Neil A, Chen L, et al. *Effects of adrenergic depletion with guanethidine before and after the induction of a peripheral neuropathy on subsequent mechanical-, heat- and cold-sensitivities in rats*. Pain Suppl 1990; 5: S464.
- 14) Shir Y, Seltzer Z. *Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats*. Pain 1991; 45: 309-50.
- 15) Kim SH, Na HS, Sheen K, et al. *Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy*. Pain 1993; 55: 85-92.
- 16) Palecek J, Paleckova V, Dougherty PM, et al. *Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimulation of skin in rats with experimental peripheral neuropathy*. J Neurophysiol 1992; 67: 1562-73.
- 17) Chung KS, Kim HJ, Na HS, et al. *Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain*. Neurosci Lett 1993; 162: 85-8.
- 18) Sheen K, Chung JM. *Signs of neuropathic pain*

- depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. *Brain Res* 1993; 610: 62-8.
- 19) Urban L, Randic M. Slow excitatory transmission in rat dorsal horn: possible mediation by peptides. *Brain Res* 1984; 290: 336-41.
- 20) Randic M, Ryu PD, Urban L. Effects of polyclonal and monoclonal antibodies to substance P on slow excitatory transmission in rat spinal dorsal horn. *Brain Res* 1986; 383: 15-27.
- 21) Aanonsen LM, Lei S, Wilcox GL. Excitatory amino acid receptors and nociceptive neuro-transmission in rat spinal cord. *Pain* 1990; 41: 309-21.
- 22) Kellstein DE, Price DD, Hayes RL, et al. Evidence that substance P selectively modulates C-fiber-evoked discharges of dorsal horn nociceptive neurons. *Brain Res* 1990; 526: 291-8.
- 23) Coghill RC, Mayer DJ, Price DD. Wide dynamic range but not nociceptive-specific neurons encode multidimensional features of prolonged repetitive heat pain. *J Neurophysiol* 1993; 69: 703-16.
- 24) Blumberg H, Jänig W. Reflex patterns in post-ganglionic vasoconstrictor neurons following chronic nerve lesions. *J Auton Nerv Syst* 1985 14: 157-80.
- 25) Levine JD, Tairo YO, Collins SD, et al. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neuron terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature* 1986; 323: 158-69.
- 26) Coderre TJ, Basbaum AI, Levine JD. Neural control of vascular permeability: interactions between primary afferents, mast cells, and sympathetic efferents. *J Neurophysiol* 1989; 62: 48-58.
- 27) Koltzenburg M. Sympathetic reflexes change when cutaneous nerves of the adult cat re-innervate inappropriate target tissue. *J Physiol* 1989; 414: 34p.
- 28) Goldstein RS, Raber P, Govrin-Lippmann R, et al. Contrasting time course of catecholamine accumulation and of spontaneous discharge in experimental neuromas in the rat. *Neurosci Lett* 1988; 94: 58-63.
- 29) Small JR, Scadding JW, Landon DN. A fluorescence study of changes in noradrenergic sympathetic fibers in experimental peripheral nerve neuromas. *J Neurol Sci* 1990; 100: 98-107.
- 30) McLachlan EM, Jänig W, Devor M, et al. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-6.
- 31) Devor M, Wall PD. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve injured and intact rats. *J Neurophysiol* 1990; 64: 1733-46.
- 32) Sunderland S. Pain mechanisms in causalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1978; 39: 471-80.
- 33) 이상암, 박은선, 최은진, 남택상, 백광세. 신경병성통증 모델 쥐의 척수내에서 흥분성 아미노산 수용체 길항제의 진통작용. *대한신경과학회지* 1995; 13: 438-52.
- 34) Leem JW, Park ES, Paik KS. Electrophysiological evidence for the antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on mechanically evoked responsiveness of dorsal horn neurons in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1995; 192: 197-200.
- 35) Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983; 17: 321-39.
- 36) Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974; 248: 740-3.
- 37) Risling M, Hildebrand C, Cullheim S. Invasion of the L7 ventral root and spinal pia mater by new axons after sciatic nerve division in kittens. *Exp Neurol* 1984; 83: 84-97.
- 38) Heath DD, Coggeshall RE, Hulsebosch CE. Axon and neuron numbers after forelimb amputation in neonatal rats. *Exp Neurol* 1986; 92: 220-33.
- 39) Nam SC, Kim KJ, Leem JW, et al. Fiber counts at multiple sites along the ventral root after neonatal peripheral neurectomy or dorsal rhizotomy. *J Comp Neurol* 1989; 290: 336-42.
- 40) Levine JD, Lau W, Kwiat G, et al. Leukotriene B4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. *Science* 1984; 225: 743-5.
- 41) Taiwo YO, Levine JD. Characterization of the arachidonic acid metabolites mediating bradykinin and noradrenalin hyperalgesia. *Brain Res* 1988; 458: 402-6.
- 42) Raymond SA. Effects of nerve impulses on threshold of frog sciatic nerve fibers. *J Physiol* 1979; 290: 273-303.
- 43) Burchiel KJ. Effects of electrical and mechanical

- stimulation on two foci of spontaneous activity which develop in primary afferent neuromas after peripheral axotomy. Pain 1984; 18: 249-65.*
- 44) Lisney SJW, Devor M. *Afterdischarge and interactions among fibers in damaged peripheral nerve in the rat. Brain Res 1987; 415: 122-36.*
- 45) Gordon TR, Kocsis JD, Waxman SG. *Pharmacological sensitivities of two afterhyperpolarization in rat optic nerve. Brain Res 1989; 502: 252-7.*
- 46) Trede RD, Raja SN, Davis KD, et al. *Evidence that alpha-adrenergic receptors mediate sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy). Pain (Suppl) 1990; 5: 944.*
- 47) McMahon SB. *Mechanisms of sympathetic pain. In Wells JCB, Woolf CJ, eds. Pain mechanisms and management. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1991, pp 591-600.*
- 48) Sato J, Perl ER. *Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. Science 1991; 251: 1608-10.*