

Needle TENS가 흰쥐 말초신경손상 후 Nerve Growth Factor발현에 미치는 영향

배주한¹ · 이복규² · 김상수³

¹경북과학대학 작업치료과
²동의대학교 자연과학대학 분자생물학과
³대구보건대학 물리치료과

The Effect of Needle TENS to Nerve Growth Factor(NGF) Revelation After Damage of the Peripheral Nerve of a White Rat

Ju-han Bae¹, Bok-Kyu Lee² and Sang-Su Kim³

Department of Occupational Therapy, Kyongbuk Science of College, Kyongbuk 718-851, Korea
Department of Biology, College of Natural Science, Dong-Eui University, Busan 614-714, Korea
Department of Physical Therapy, Daegu Health College, Daegu 702-722, Korea

Abstract

The purpose of this study is to classify the contrast group and experiment group of a male white rat, and to identify a result of NFG's change that press the sciatic nerves injured peripheral ones for curing 1day, 3days, 5days and 7days. In contrast group, the nerve cells of immune-reaction were increased on 1 day and they were decreased for 3 days, 5 days, 7 days as a normal one. In experiment group, they were increased on 1 day but, decreased for 3 days, 5 days, 7 days more than contrast group. In conclusion, it is certain that the Needle TENS can make a NFG decrease and effect on the therapy.

Key words – never growth factor(NGF), Needle TENS(Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), Peripheral nerve

서 론

말초신경의 손상은 현대사회의 의학적 측면에서 흔히 유발되는 손상의 하나이다. 특히 물리치료 영역에서 흔히 접할 수 있는 신경손상이기도 하다. 일반적으로 말초신경 손상은 회복속도가 느리며, 불완전한 경우가 많다.

말초신경 손상 후 나타나는 증상은 근육기능·감각기능의 소실, 신경병증, 통증 등이며[3], 말초신경 손상을 유발

하는 요인은 많이 있으며, 그 중 압박에 의해 일어나는 신경손상은 특징적으로 축삭변성, 신경원의 역행성변성을 동반한다[19].

신경압박으로 인한 단백질, 신경전달물질, 지질, 사립체와 RNA 등의 다양한 물질들의 축삭 수송이 차단되며, 축삭의 상태를 세포체의 인지시켜주는 항신경성 인자의 역행성 수송도 차단된다. 또한 신경압박으로 직접적인 말초신경 내 혈액순환의 장애가 유발되고 신경다발 내 무산소증과 신경내막 부종이 초래되어 결국 축삭에 대한 산소공급 장애가 유발된다. 신경 압박에 대한 말초신경의 민감도는 신경외막 연부조직의 양, 신경의 직경, 신경 내 신경섬

*To whom all correspondence should be addressed

Tel : 054-972-9535, Fax : 054-979-9130

E-mail : bjhan@kbcs.ac.kr

유속의 배치, 압박부와 비압박부 사이의 압력차 등의 요인들에 의해 영향을 받는다. 말초신경은 신경외막 연부조직의 양이 적거나 압박면과 가까이 위치한 직경이 큰 신경섬유에 압력차가 큰 압박이 가해질 때 손상을 받는다[2].

말초신경 손상 후 치료적 접근은 미세외과술과 같은 근본적인 수술접근법이 있을 수 있고[22], 절단이 되지 않은 경우에는 전침을 이용하여 통증을 억제하는 방법도 있다[1,17,24]. 통증을 억제하기 위해서는 침, 뜸, 전기치료, 전기침치료, 운동치료, 약물치료 등 여러 가지 치료방법을 적용되고 있다. 1789년 볼타에 의해 볼타 전기가 발명된 후 근육에 대한 전기자극이 가능하게 되었으며, 1816년 Berlioz에 의해 전기침을 통증치료를 위해 사용하게 되었다. 1833년 Duchenne은 전자침을 이용한 여러 실험 결과들을 발표하였고, 피부전극을 이용한 전기자극기술을 발전시켰다. Wall과 Melzack은 경피신경전기자극(Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation TENS)으로 통증을 제어하는 방법인 관문설을 주장하게 되었다[14].

침술요법은 일종의 자극요법으로 통증을 비롯한 여러 증상을 완화시키고 질병을 예방하고 치료하는데 활용되어 왔다. 통증기전에 endorphin이 보고된 이후 침자진통(acupuncture analgesia)에 관한 신경생리학적 연구가 활발하게 진행되었으며, 이를 토대로 임상연구가 시행되어 침술요법의 효과와 작용기전에 관한 논문이 많이 발표되었다[1,17,24].

경혈점을 자극하여 얻은 효과로는 질병의 치료, 예방, 정상적인 생리기능 회복, 진통작용 등이 있다. Graham 등[5]의 연구에서는 통증이 있는 부위의 경혈점을 침으로 자극함으로써 진통 효과를 증명하였다.

또한 Frost[4]는 경혈점의 위치에 대해 경혈점은 동통 유발점(trigger point), 물리치료에서 경피신경전기자극(TENS)등을 인체에 부착하는 지점인 운동점(motor point)과도 거의 일치한다고 하였고, 또한 Reichmanis[18]은 경혈점은 주변의 피부보다 전기적 전도성이 뛰어나고 신경조절에 관여하며 말초신경과 관련성이 높은 것으로 보고하였다. 경혈점을 자극하여 얻은 효과로는 질병의 치료, 예방, 정상적인 생리기능 회복, 진통작용 등이 있다. 근래에 와서는 침의 진통작용과 관련된 중추신경계의 내인성 동통 조절계(endogenous pain modulation) 및 이들이 함유하고 있는 각종신경전달 물질의 역할에 대한 관심이 증대되고 있다.

NGF는 1950년대 Lexi-Montalcini 가 mouse sarcoma에서 분리한 27 kD의 단백질로 교감성말초신경세포와 감각신경세포에서 신경영양물질로서 작용한다. NGF는 neurotrophic protein으로서 감각신경과 교감신경의 신경세포 발달 및 유지에 있어서 핵심적인 역할을 담당하고 있다[10]. NGF는 표적이 되는 조직과 신경 섬유말단으로부터 역행적으로 신경세포내로 수송되어 감각신경, 말초의 아드레날린성 신경 및 중추의 콜린성 신경섬유에 대한 발달 과정에 기여한다고 알려져 있다[20].

이에 본 실험에서는 Needle TENS의 적용이 흰쥐의 좌골신경 압좌손상에 미치는 영향을 나타낼 수 있는 인자 중 하나인 신경성장인자(NGF)의 발현을 관찰하고, 압좌손상에 의한 말초신경 손상이 제2요추(lumbar 2) 부위와 경골조면tibial tuberosity과 비골두 head of fibula 사이를 기준으로 인체와 해부학적으로 상응하는 부위의 needle TENS 적용으로 회복속도에 영향을 미치는지를 알아봄으로써, Needle TENS 적용의 말초신경 압좌손상 회복효과를 과학적으로 증명하고자 한다.

실험방법

실험동물

본 실험에 사용된 동물은 생후 6~8주, 체중은 250~300g의 성체 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐를 이용하였다. 실험동물 중 허약하거나, 신경학적으로 이상이 발견된 개체는 제외시켰다. 실험군은 흰쥐 좌골신경 압좌손상 후 Needle TENS를 적용한 군으로 기간별로 1일, 3일, 5일, 7일 적용군으로 세분화하였다. 이에 대조군은 좌골신경 압좌손상 후 Needle TENS를 적용하지 않은 상태에서 드레싱만 해주었으며, 역시 1일, 3일, 5일, 7일 군으로 세분화하였다. 이들 군은 각각 7마리씩으로 구성하여 총 56마리의 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐를 이용하였다.

실험방법

1) 좌골신경손상 유발 방법

럼푼(Xylazine hydrochloride: 바이엘코리아)과 케타민(Ketamine hydrochloride: 바이엘코리아)을 1:1 비율로 혼합하여 흰쥐의 복강내에 주입(0.7ml)하여 마취 시킨후, 하

되 뒷부분(슬와부 아래 1cm부분)을 70% 알코올로 닦아내고 삭모하였다. 세로방향으로 1cm 절개하여 좌골신경 주위의 근육을 근육을 통하여 근육에 직접적인 손상을 피하고 동시에 좌골신경을 분리하여 경골신경과 비골신경으로 분리하기 직전의 부위를 직선 지혈 겸좌로 30초간 압박하였다. 처치 후 다시 봉합하였고, 2차감염을 막기 위해 곧바로 드레싱하였다.

2) Needle TENS 적용

본 실험에 이용되어진 needle은 행림침구사 제품 stainless steel 호침(길이 3cm, 직경0.17mm)사용하였으며, TENS제품은(PG-306 Japan)이며, 주파수는 2Hz(연속파 0.5 msec duration), 근수축이 일어날 정도의 강도로 1회 치료시간은 15분, 치료횟수는 1일 1회로 정하여 7일간 needle TENS를 적용하였다.

needle을 적용한 위치는 제2요추 횡돌기부위와 경골조면tibial tuberosity과 비골두 head of fibula사이 부위에 10mm깊이이고, TENS의 전극은 단극식 unipolar technique배치법에 따라 하였다. 실험군의 조직은 needle TENS를 실시한 후 곧바로 0.9% NaCl을 이용하여 심장관류를 실시하였고, pH 7.2~7.4의 8% paraformaldehyde용액을 이용하여 조직 전고정을 하였다. 좌골신경을 분리로 내는 척수 요수부를 절취하여 면역조직화학반응을 실시하기 위해 8% paraformaldehyde로 두시간 후고정하였으며, 25% sucrose 용액에 1일간 4C 냉장보관하였다. 대조군은 Needle TENS를 적용하지 않았고 실험과정은 위와 동일하다.

3) 조직절편 제작과정

후고정을 끝낸 후 절취한 척수 요수부는 극저온냉동기로 영하 40℃로 냉동하였고, 미세절단기(microtome, Bright 5040)를 사용하여 30 μ m 두께로 잘랐으며, 0.01M phosphate buffer saline(PBS)에 처리하였다가 1차항체에 옮겨 담았다.

4) 면역조직화학반응

신경전달의 변화를 관찰하기 위해서, 척수의 요수부 조직 절편을 1차 항체인 NGF(mouse, 희석률 100% Anti-NGF, sigma)를 실온(24℃)에서 1일간 처리하였다. 0.01M phosphate buffer saline에 10분간 3회 수세과정을 실시하고, 2차 항체(goat anti-mouse IgG, 1:50, sigma)를 실온에서 90분간 처리하였다. 이후 0.01M phosphate buffer saline로 10분 3회 수세를 실시하고 3차로 streptavidine을 실

온에서 30분간 처리하였다. 다시 0.01M phosphate buffer saline 로 10분간 3회 수세를 실시하고 ABC(avidine-biotin peroxidase complex)를 실온에서 30분간 처리하였다. 처리한 조직을 다시 0.01M phosphate buffer saline(PBS)에 10분 3회 수세를 하고 200 μ l 3차 증류수에 5g의 DAB(3'5'-diaminobenzidine)를 넣어 녹인 용액을 여과지를 이용하여 여과한 후 이 용액에 조직을 10분간 처리하였으며, 10분 후에 0.03%(60 μ l/200ml) Wasserstoffperoxid 30% H₂O₂ (Perhydrol)를 처리하였다. 다시 0.01M phosphate buffer saline 에 10분간 3회 수세하였고, 3차 정류수에 10분간 3회를 수세하였다. 이렇게 처리한 cresyl violet acetate 용액에 3분간 침수시켰고, 흐르는 물에 3회에서 4회 침수로 수세하였다. 이후 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100%(I), 100%(II) 알코올에 탈수과정을 거치고 Xylene(I), Xylene(II)에서 청명과정을 거친 후 PMM(perment mounting media)을 이용하여 cover glass로 봉입하는 mounting 과정을 실시하였다. 이렇게 처리된 조직의 면역조직화학반응은 Image-pro plus 3.0 for windows(Media Cybernetics, USA)를 이용하여 사진촬영을 실시하고 반응양상을 분석하였다.

5) 결과처리

광학현미경으로 관찰 후 말초신경손상 후 시간의 경과에 따른 NGF의 발현 변화를 보기 위해 SAS 6.12를 이용해 one-way ANOVA와 t-test를 실시하였으며 유의수준은 0.01과 0.001에서 보았다.

결 과

좌골신경 압박손상 후 NGF의 변화

NGF의 변화는 좌골신경 압박손상 후 Needle TENS 대조군에서 1일째 면역반응 신경세포의 수가 많이 증가된 것으로 관찰되었으며, 3일, 5일 및 7일로 시간이 경과할수록 반응하는 신경세포의 수는 점점 감소하는 경향을 나타내었으나, 신경손상을 받지 않은 정상부분의 반응양상과 유사한 결과를 나타내었다. 그러나, 신경손상 후 needle TENS 실험군에서는 치료기간동안 면역조직화학 반응은 1일째 Needle TENS 대조군과 별다른 차이점을 보이지 않았으나, 3일, 5일 및 7일 단위로 치료기간이 길어짐에 따라 면역반응 신경세포의 변화는 뚜렷하게 나타났으며, 다소간의 차이는 보이지만 손상 받지 않은 척수신경의 반응양상에서

관찰되는 면역조직화학반응과 유사하게 정상수준으로 감소되는 경향을 나타내었다(Fig. 1-4).

1일후 정상군, 대조군, 실험군간의 NGF 변화

1일후 정상군, 대조군, 실험군간의 NGF 변화는 table 1에서 보는 바와 같이 정상군 6.80개, 대조군 19.00개, 실험군 17.47개로 통계적인 유의성이 있었으며($p < 0.001$), 세부 집단별 차이를 알아보기 위해 사후 검정한 결과 세집단간에 모두 유의한 차이를 보였다(A:B, B:C, A:C).

대조군과 실험군간의 NGF 변화

대조군과 실험군간의 NGF 변화는 table 2에서 보는 바와 같이 실험 1일째 대조군의 NGF수는 19.00개이고, 실험군의 NGF수는 17.47개로 실험군이 대조군보다 적게 나타났다($p < 0.01$), 실험 3일째 대조군의 NGF수는 15.93개이고, 실험군의 NGF수는 13.47개였으며($p < 0.001$), 실험 5일째 대조군의 NGF수는 12.67개이고 실험군의 NGF수는 9.67개였다($p < 0.001$). 실험 7일째 대조군의 NGF수는 11.73개이고, 실험군의 NGF수는 8.20개였다($p < 0.001$). 본 실험결과 NGF

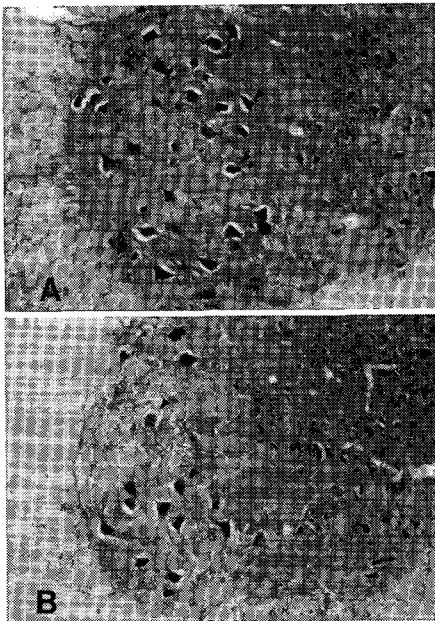


Fig. 1. Photographs of NGF-immunoreactive (IR) neurons in the comparative group (A) and experimental group (B) of spinal cord of 1 day after crush injury (A) and needle TENS treatment (B). Nerve injury increased the number of NGF-IR neurons (arrowheads). Magnification is $100\times$.

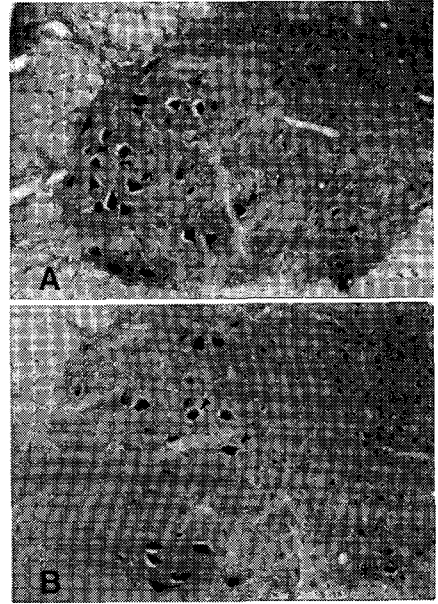


Fig. 2. Photographs of NGF-IR neurons in the comparative group (A) and experimental group (B) of spinal cord of 3 day after crush injury (A) and needle TENS treatment (B). After needle TENS treatment, the number of NGF-IR neurons (arrowheads) in the spinal cord of experimental group decreased. Magnification is $100\times$.

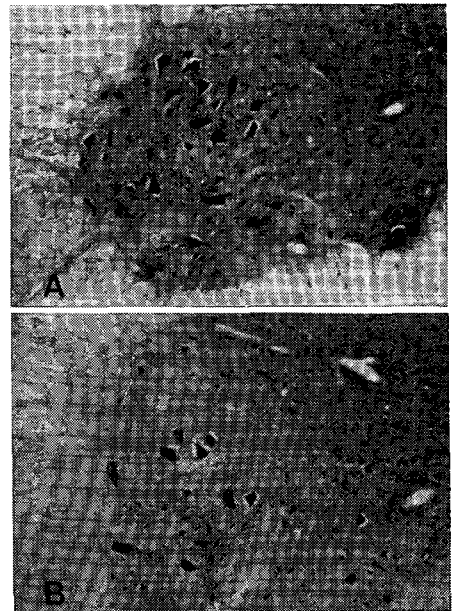


Fig. 3. Photographs showing decreased number of NGF-IR neurons in the needle TENS treatment group (B) in comparison with the 5 day after crush injury group(A). Magnification is $100\times$.

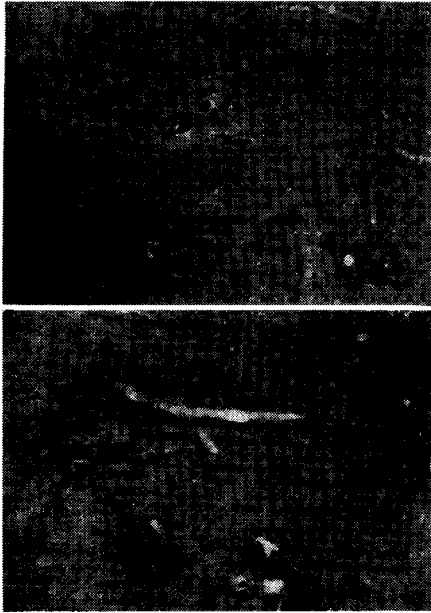


Fig. 4. Photographs showing NGF-IR neurons in the needle TENS treatment group(7 day; B) in comparison with the crush injury group(A). In the 7 day after crush injury and the needle TENS treatment, the number of NGF-IR neurons are decreased significantly. Magnification is 100×.

변화는 시간이 지남에 따라 감소되는 결과를 보였으며, 대조군보다는 실험군에서 현저하게 감소하는 것으로 나타났다.

고 찰

말초신경이 손상을 받으면 일차감각신경세포인 뒤뿌리 신경절세포는 다양한 변화과정을 겪게된다. 신경세포체에서 니슬소체의 용해, substance P같은 신경펩티드의 변화, 때로는 세포사멸이 일어난다[8]. 살아남은 세포는 재생과정을 거쳐서 말초의 표적장기와 새로운 연결을 형성하기 위하여 성장원추의 생성과 축삭의 신전에 필요한 유전자의 발현과 단백질 생산이 증가한다. 또한 먼쪽부위의 축삭은 퇴행성 변화를 보이며, 증식한 슈반세포들은 바닥막 안에서 슈반세포 기등을 형성하여, 일시적으로 표적장기처럼 NGF와 NGFR(nerve growth factor receptor)를 생산 분비할 뿐 아니라 새로운 세포접착물질을 세포막 표면에 형성하여 축삭의 재생을 촉진한다[7].

말초신경재생에 대한 최초의 연구는 1776년에 Cruikshank에 의하여 시작되었다고 볼 수 있다[15].

말초신경감작(peripheral sensitization)의 배경에 있어서

Table 1. Comparison of Nerve growth Factor between the normal, control and experimental group after 1 day. (N=21)

Group	M±SD	F	sig	Post-hoc
normal group(n=7) ^A	6.80±1.26			A:B
control group(n=7) ^B	19.00±1.60	330.69	0.0001***	B:C
experimental group(n=7) ^C	17.47±1.36			A:C

***p<0.001(M: Mens, SD: Standard Deviation)

Table 2. Comparison of Nerve growth Factor between the control and experimental group (N=14)

	Group	M±SD	t	sig
after 1 days	control group(n=7)	19.00±1.60	2.83	0.0086**
	experimental group(n=7)	17.47±1.36		
after 3 days	control group(n=7)	15.93±1.44	5.47	0.0000***
	experimental group(n=7)	13.47±1.00		
after 5 days	control group(n=7)	12.67±1.23	6.99	0.0000***
	experimental group(n=7)	9.67±1.11		
after 7 days	control group(n=7)	11.73±1.03	10.17	0.0000***
	experimental group(n=7)	8.20±0.86		

p<0.01, *p<0.001(M: Mens, SD: Standard Deviation)

지속적인 근육통증의 매개체로서 NGF가 관심의 조명을 받고 있다.

NGF는 neurotrophic protein으로서 감각신경과 교감신경의 신경세포 발달 및 유지에 있어서 핵심적인 역할을 담당하고 있다[10]. NGF는 표적이 되는 조직과 신경 섬유 발달으로부터 역행적으로 신경세포내로 수송되어 감각신경, 말초의 아드레날린성 신경 및 중추의 콜린성 신경섬유에 대한 발달 과정에 기여한다고 알려져 있다[20]. NGF는 α , β , γ 의 3가지 아단위가 서로 반응하여 130kD의 복합체를 형성하며, NGF의 생물학적 효과는 26kD인 β 아단위가 수용체와 결합함으로써 나타난다[23].

최근 연구에 의하면 NGF는 발생 과정에서는 염증과정에 중요한 역할을 할 것이라고 제시되었다. 염증은 자극(irritation), 상해(injury) 및 감염(infection) 등에 대한 중요한 보호반응으로써, 홍반(rubor), 열(calor), 부종(tumor), 기능상실(funcio laesa), 통증(dolor) 등의 현상으로 특징지어 진다.

조직의 손상을 일으킬 수 있는 정도의 자극에 반응하는 감각신경세포(침해수용기 nociceptor)는 유수성(myelinated)의 가는 신경섬유(A δ -fiber) 축삭 또는 무수성(unmyelinated)의 신경섬유(C-fiber) 축삭을 갖고있다[6].

신경이 손상 받으면 감각신경은 그들의 표적과의 연결이 끊어지고, 따라서 정상적인 영양인자의 역행적 공급이 방해받게 된다. 신경손상 후 감각신경세포에서 NGF의 역행적 이동은 감소된다. 하지만 손상된 신경의 원위부의 비신경세포에서 보상반응으로서 NGF mRNA를 발현한다. NGF 발현 증가에는 두 단계가 있는데, 하나는 빠른 단계(1일 정도)이고 다른 하나는 오래 지속되는 단계(1주일 이상)이다. 발현에 있어서 두 번째 발현 시기의 절정 단계는 대식세포(macrophage)가 모여들고 IL-1이 분비됨에 의해 매개되는데[7], 이 효과만으로 표적세포가 없어서 생긴 NGF의 손실을 보상하기에는 부족하다. 신경손상 후 신경세포 내에서 NGF를 공급함은 이들 신경세포에 신경보호적 역할을 할 것임을 예측할 수 있으며, 이러한 일은 실제로 존재한다.

최근 연구는 말초 신경의 절단이나 손상은 통증의 관점에서 작용하는 많은 생화학적, 생리학적, 형태학적 변화를 유발한다고 하였다[16].

감각 입력(sensory input)을 유지하기 위한 신경 탄력적 변화(neuroplasticity change)는 말초나 척수 단계에서 일어

날 수 있다. 수술이나 외상 후 환자에게 신경병성 통증은 24시간내에 빠른 시작을 보일 수 있다. 이는 고전적인 개념과는 대조적이다. 또한, 10일 후이나 뒤늦게 시작할 수도 있다.

말초신경손상 후 유발되는 후각의 형태학적 변화에 대한 보고도 있다. 말초신경 손상은 lamina IV에서 lamina II까지 말단부 재생을 재분포시키는 결과를 보인다[11].

Madore등[13]은 좌골신경손상 직후 첫 2일 동안 hemo-pexin의 합성과 그 mRNA의 급격한 증가가 있으며, 그 후 신경재생동안 점차 감소하였다는 보고와 Krekoski등[9]은 신경성장인자의 두 수용체단백질인 trk와 p75의 발현이 좌골신경손상 후 감소하다가 증가한다고 하여 슈반세포나 결합조직의 증식에 이와 같은 인자들이 관계하는 것으로 생각된다. Mackinnon등[12]은 요골신경의 만성압박 신경병증에서 신경외막과 신경내막의 미세혈관의 변화가 있고, 신경상막과 외막의 섬유화가 나타났다고 보고하였고, 또한 Uchio[21]는 급성압박 1일 후 큰 유수신경섬유들의 변성, 신경속 사이의 부종, 혈관-신경 장벽의 차단, 신경전도속도의 지연이 있으며, 1주일 후 신경외막의 비후가 초래된다고 하였다.

본 연구결과 NGF의 변화는 좌골신경 압박손상 후 Needle TENS 대조군에서 1일째 면역반응 신경세포의 수가 많이 증가 된 것이 관찰되었으며, 3일, 5일 및 7일로 시간이 경과할수록 반응하는 신경세포의 수는 점점 감소하는 경향을 나타내었으나, 신경손상을 받지 않은 정상부분의 반응양상과 유사한 결과를 나타내었다. 그러나, 신경손상 후 Needle TENS 실험군에서는 치료기간동안 면역조직화학 반응은 1일째 Needle TENS 대조군과 별다른 차이점을 보이지 않았으나, 3일, 5일 및 7일 단위로 치료기간이 길어짐에 따라 면역반응 신경세포의 변화는 뚜렷하게 나타났으며, 다소간의 차이는 보이지만 손상 받지 않은 척수신경의 반응양상에서 관찰되는 면역조직화학반응과 유사하게 정상수준으로 감소되는 경향을 나타내었다.

따라서 손상부위와 관련된 척수분절의 NGF의 발현은 손상으로 인해 손상부위 치료 후부터 줄어드는 것이 보여 치유과정을 촉진하는 요인 중의 하나일 것으로 사료된다.

요 약

본 연구의 목적은 Needle TENS를 이용하여 응성 흰쥐

를 대조군과 실험군으로 나누어 말초신경손상의 좌골신경을 30초 압박하여 1일, 3일, 5일, 7일 치료 후 NGF의 변화를 본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 대조군에서는 1일째 면역반응 신경세포의 수가 많이 증가된 것으로 관찰되었으며, 3일, 5일, 및 7일로 시간이 경과할수록 반응하는 신경세포수는 점점 감소하는 경향을 나타냈으나, 신경손상을 받지 않은 정상부분의 반응양성과 유사한 결과를 나타내었다. 그러나 실험군에서는 1일째는 대조군과 실험군간의 별다른 차이를 보이지 않았으나 3일, 5일, 7일 단위로 치료기간이 길어짐에 따라 면역반응 신경세포의 변화는 뚜렷하게 관찰할 수 있었는데, 대조군과 실험군간의 NGF 변화에서 시간이 경과함에 따라 감소되는 결과를 보였고, 대조군보다는 실험군에서 현저하게 감소하는 것으로 나타났으며, 통계적으로도 유의한 결과를 보였다. 이러한 결과로 볼 때 Needle TENS를 적용하니 NGF의 감소를 보여 치료를 촉진시켜 치유과정에 영향을 미친다고 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Andersson, S. and T. Lundeberg. 1995. Acupuncture-from empiricism to science; functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses* **45(3)**, 271-281.
2. Dahlin, L. B, and G. Lundborg. 1995. The neuron and its response to peripheral nerve compression. *J Hand Surg(Br)* **15(1)**, 5-10.
3. Evans, G. R. D., K. Brandt and M. S. Widmer. 1999. I vivo evaluation of poly(L-lactic acid) porous conduits for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* **20**, 1109-1115.
4. Frost, F. A., B. Jessin and J. Siggaard-Anderson. 1980. A control, double blind comparison of mepivacaine infection versus saline injection for myofacial pain. *Lacct* **1**, 499-500.
5. Graham, Chen. 1975. Neurohumors in Acupuncture. *Amer. J. Chi. Med.* **3(1)**, 27-34.
6. Handwerker, H. O. 1976. Influences of algogenic substances and prostaglandins on the discharges of unmyelinated cutaneous nerve fiber identified as nociceptors. In; Bonica J. J.(ed) *Advances in pain research and therapy*. pp. 41-45. Raven Press, New York.
7. Heuman, R., S. Korsching, C. Bandtlow and H. Thienen. 1987. Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. *J. Cell Biol.* **104**, 1623-1631.
8. Ide, C. 1996. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci. Res.* **25**, 101-121.
9. Krekoski, C. A., I. M. Parhad and A.W. Clark. 1996. Attenuation and recovery of nerve growth factor mRNA in dorsal root ganglion neurons following axotomy. *J. Neurosci. Res.* **43**, 1-11.
10. Montalcini, R. L. 1987. The Nerve growth factor: thirty-five years later. *BioScience Reports* **7**, 681-699.
11. Lekan, H. A., S. M. Carlton and R. E. Coggeshall. 1996. Sprouting of A-beta fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci. Lett.* **208**, 147-150.
12. Mackinnon, S. E., A. L. Dellon, A. R. Hudson and D. A. Hunter. 1986. Chronic human nerve compression - a histological assessment. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **12**, 547-565.
13. Madore, N., L. Camborieux, N. Bertrand and J. P. Swerts. 1999. Regulation of hemopexin synthesis in degenerating and regenerating rat sciatic nerve. *J. Neurochem.* **72**, 708-715.
14. Min, K.O., S.H. Kim, S.G. Park. 2002. The effects of the Needle Electrode Electrical Stimulation in the Auricular Therapy on the smokers and non-smokers with Low Back Pain. *J. KAPT.* **9(1)**, 45-52.
15. Ochs, S. 1977. The early history of nerver regeneration beginning with Cruikshank's observation in 1776. *Med. Hist.* **21**, 216.
16. Ollat, H. and P. Casaro. 1995. Pharmacology of neuropathic pain. *Clin. Neuropharm.* **18**, 391-404.
17. Omura, Y., C. O. Losc, A. K. Omura, C. Takeshige, T. Hisamitsu, Y. Shimostuura, S. Yamamoto, H. Ishikawa, T. Muteke and H. Nakajima. 1992. Common factors contributing to intractable pain and medical problems with insufficient drug uptake in areas to be treated, and their pathogenesis and treatment: Part I. Combined use of medication with acupuncture, (+) Qi gong energy-stored material, soft laser or electrical stimulation. *Acupunct. Electrother. Res* **17(2)**, 107-148.
18. Reichmanis, M., A. A. Marion. and R. O. Becker. 1975. Electrical correlates of acupuncture point. *IE.* 17-34.
19. Rochkind, S., M. Nissan, M. Alon, I. Vogler and L. Barr-Nea. 2001. Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral

- nerve in rats. *Lasers in Surgery and Medicine* **28**, 216-219.
20. Rochkind, S., I. Vogler. and L. Barr-Nea. 1990. Spinal cord response to laser treatment of injured peripheral nerve. *Spine* **15**, 6-10.
 21. Thoenen, H., C. Bandtlow. and R. Heumann. 1987. The physiological function of nerve growth factor in the central nervous system: comparison with the periphery. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **109**, 145-178.
 22. Uchio, Y. 1995. Pathogenesis of acute and chronic compression neuropathy. *Nippon Seikeigeka Gasshi* **69**, 342-357.
 23. Varejao, A. S. P., M. F. Meek, A. J. A. Ferreira. 2001. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat; walking track analysis. *J. Neurosci. Meth.* **108**, 1-9.
 24. Yaar, M., K. Grossman., M. Eller. and B. A. Gilchrist. 1991. Evidence for nerve growth factor-mediated paracrine effects in human epidermis. *J. Cell Biol.* **115**, 821-828.

(Received October 1, 2003; Accepted December 4, 2003)