

## Compression of The Trigeminal Ganglion Enhances Nociceptive Behavior Produced by Formalin in The Orofacial Area of Rats

Gwi Y. Yang<sup>1</sup>, Young H. Park<sup>1</sup>, Min K. Lee<sup>1</sup>, Sung K. Kim<sup>2</sup>, Dong K. Ahn<sup>1\*</sup>

Department of <sup>1</sup>Oral Physiology and <sup>2</sup>Endodontics, School of Dentistry, Kyungpook National University, Daegu, Korea

(received September 29, 2008 ; Revised October 20, 2008 ; Accepted October 24, 2008)

The present study investigated inflammatory hypersensitivity following compression of the trigeminal ganglion in rats. Experiments were carried out on male Sprague-Dawley rats weighing 250-260 g. Under anesthesia, rats were mounted on a stereotaxic frame and injected with 8  $\mu$ L of 4% agar solution through a stainless steel injector to compress the trigeminal ganglion. In the control group, rats underwent a sham operation without agar injection. Injection sites were examined with a light micrograph after compression of the trigeminal ganglion. Air-puff thresholds (mechanical allodynia) were evaluated 3 days before surgery and 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 30, and 40 days after surgery. Air-puff thresholds significantly decreased after compression of the trigeminal ganglion. Mechanical allodynia was established within 3 days and remained strong over 24 days, returning to preoperative levels approximately 40 days following compression. After subcutaneous injection of 5% formalin (50  $\mu$ L) in the compression of the trigeminal ganglion-treated rats, nociceptive scratching behavior was recorded for 9 successive 5-min internals. Injection of formalin into the vibrissa pad significantly increased the number of scratches and duration of noxious behavioral responses in sham-treated rats. Noxious behavioral responses induced by subcutaneous formalin administration were significantly potentiated in rats with trigeminal ganglion compression. These findings suggest that compression of the trigeminal ganglion enhanced formalin-induced inflammatory pain in the orofacial area.

**Key words :** Formalin, Inflammatory pain, Pain, Trigeminal ganglion, Trigeminal neuralgia

### 서 론

실험동물 흰 쥐의 좌골신경 혹은 5, 6번 허리 척수신경을 만성적으로 압박한 경우 이질통 혹은 통각과민과 같은 신경병증 통증 행위반응이 발생한다(Bennett, 1993; Kim *et al.*, 1997; LaBuda *et al.*, 2001)고 한다. 안면 영역에서도 비슷한 실험 결과들이 보고되었는데, 실험동물 흰 쥐의 안와하신경을 묶어 만성적으로 압박하여 손상을 유발하면 통증과민 현상과 이질통증이 유발되었고(Vos *et al.*, 1994; Imamura *et al.*, 1997), 이러한 만성적인 자극은 통증 행위반응 뿐만 아니라 자극으로 촉진되는 *c-fos*와 같은 면역반응을 증가시켰다(Vos *et al.*, 1994; Vos and Strassman, 1995). 또한 동일한 실험모델에서 기계적인 이질통과 통각과민과 더불어 차가운 자극에 대한 과민반응을 나타내었다(Lim *et al.*, 2007)는 보고도 있다.

삼차신경통은 악안면영역에서 발생하는 신경병증 통증의 하나로서 삼차신경이 분포하는 안면부위에서 전기가 흐르듯이 아픈 통증이 나타나며, 통증은 몇 초간 지속되거나 계속 지속되는 양상을 보인다. 이러한 발작성 통증은 편측성으로 여성에서 주로 발생하며 재발하는 경향을 나타내고 특정한 부위를 자극하면 통증이 유발되는 발통대(trigger zone)를 가지고 있는 특징이 있다(Kitt *et al.*, 2000; Devor *et al.*, 2002a; Sindrup and Jensen, 2002). 아직까지 삼차신경통의 원인은 확실하게 알려져 있지 않지만, 삼차신경뿌리 부위에서 혈관 등의 압박을 받아 발생하는 것으로 알려져 있는데(Jannetta, 1967), 인접한 동맥고리, 종양 혹은 동정맥성 기형이 삼차신경 뿌리부위를 직접 압박하거나(Dandy, 1934; Gardner, 1962; Jannetta,

\*Corresponding author: Dong-Kuk, Ahn, DDS, PhD, Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Kyungpook National University, 188-1 Sam Deok 2 ga, Chung-gu, Daegu (700-412), Korea. Tel.: +82-53-660-6840, Fax.: +82-53-421-4077, Email: dkahn@knu.ac.kr, dkahn@mail.knu.ac.kr

1967; Love and Coakham, 2001; Devor *et al.*, 2002b) 그 부위를 탈수초화(demyelination)를 야기하여 유발한다(Devor *et al.*, 2002b) 고 한다. 그러나 최근 임상 연구에 따르면 삼차신경통 환자들 중 일부에서는 삼차신경뿌리 부위에 통증 유발인자의 소견을 발견하지 못하였으며, 오히려 삼차신경절이나 주위 부위에서 병적인 변화가 나타난다는 보고도 있다(Devor *et al.*, 2002a). 그리고 삼차신경절 절제가 삼차신경통을 경감시킨다(Stender, 1954)거나 삼차신경통 환자들로부터 채취한 조직의 전자현미경 연구에 따르면 삼차신경절에 존재하는 신경섬유의 수초에서 증식적이고도 퇴화하는 변화를 보인 것으로 나타났다(Beaver *et al.*, 1965; Kerr and Miller, 1966; Beaver, 1967; Kerr, 1967)고 한다. 이러한 결과는 삼차신경절에서의 이상소견이 삼차신경통의 한가지 원인으로 작용한다는 것을 제시한 연구 결과들이며, 나아가 삼차신경절이 삼차신경통의 병리적 진행에 있어 매우 중요한 역할을 담당한다는 것을 말해준다.

만성염증에 의해 통증을 유발시키기 위하여 사용되는 대표적인 물질로는 formalin, mustard oil, CFA 등이 있다(Cairns *et al.*, 1998, 2002; Iwata *et al.*, 1999; Zhou *et al.*, 1999). 그 중 악안면 영역에 formalin을 주입하여 나타나는 통증 행위반응은 많은 연구자들이 널리 사용하는 통증 평가 방법이다(Choi *et al.*, 2003a, b, c). 일반적으로 formalin 주입 후 나타나는 통증 행위 반응은 초기반응과 후기반응으로 나타나는데 초기반응은 formalin 자체 독성에 의한 반응이고 후기반응은 formalin이 야기하는 염증반응에 의해서 나타나는 통증행위 반응으로 알려져 있다. 따라서 악안면 영역에서 formalin 주입 후 나타나는 통증 행위반응 중 이차반응은 염증성 만성통증 모델로 이용될 수 있다. 최근 연구에서 5번째 허리척수 신경을 결찰한 실험동물에서 뒷발에 주입한 formalin에 의해 야기되는 염증성 통증 행위 반응을 더욱 증가시켰다는 보고가 있다(LaBuda *et al.*, 2001). 그러나 아직까지 삼차신경통 환자에서 만성 염증성통증의 전도에 대한 영향에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

이러한 연구 결과를 고려해 볼 때, 본 연구에서는 삼차신경통이 말초에서 발생하는 염증성 통증 전도에 영향을 미칠 수 있다는 가설을 바탕으로 실험동물에서 삼차신경절을 만성적으로 압박하여 삼차신경통을 유발하고 악안면 피하조직으로 formalin을 주입하여 나타나는 통증 행위 반응을 분석하여 그 영향을 평가하고자 하였다.

## 실험재료 및 방법

### 실험동물

본 연구는 경북대학교 치과대학 실험동물위원회의 승인을 얻었으며, 의식이 있는 동물의 실험에 관한 통증연구

학회의 윤리적 규정을 준수하였다. 실험동물은 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(250~260 g)를 사용하였고, 경북대학교 치의학전문대학원 동물실에서 실험동물용 사료와 물을 자유로이 공급하며 사육하였다.

### 삼차신경절 압박

실험동물은 5% halothane으로 흡입 마취하면서 뇌정 위고정장치에 머리를 고정하였다. 삼차신경절 압박을 위해 4%의 agar 용액을 스테인레스 주입관(24 gauge)을 사용하여 좌측 삼차신경절로 주입하였다. 주입관 좌표는 두개골 시상봉합과 관상봉합의 접합점으로부터 후부로 3.4 mm, 정중선으로부터 좌측면으로 3.5 mm, 하면으로는 6.0 mm로 설정하였다. 주입관은 100  $\mu$ L Hamilton 주사기에 연결된 폴리에틸렌 관(PE 50, Clay Adams, USA)에 연결하였고, 따뜻한 물(38 °C)에 미리 데워서 사용하였다. Agar 용액(8  $\mu$ L)을 5초 동안 서서히 주입하였고, 주입 10분 후에 주입관을 제거하였다. 주입관을 제거한 다음 봉합한 상처부위에는 국소마취연고를 사용하였다. 대조군은 모든 수술과정을 동일하게 수행하였고 단지 agar 용액을 주입하지 않았다.

각각의 실험이 끝난 후, 실험 동물들은 20%의 urethane을 복강으로 과량 투여하여 깊이 마취시킨 후, 10% buffered formalin과 heparin이 포함된 식염수를 사용하여 관류하였다. 관류 후, 현미경을 이용하여 agar로 인해 삼차신경절이 압박된 모습을 확인하였으며, 삼차신경절이 명확하게 압박된 경우만 데이터분석을 위한 자료로 사용하였다. 일부의 경우 삼차신경절을 제거하여 10% buffered formalin 용액에 후고정하고, 광학현미경 관찰을 위한 조직으로 사용하였다. 이때 파라핀 절편의 두께는 4  $\mu$ m이었고, hematoxylin과 eosin으로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

### 행위반응 평가

실험동물은 임의로 세 그룹으로 나누었으며 실험군(n=10)은 좌측 삼차신경절을 압박하였으며 대조군(n=10)은 주입관만 삽입하고 agar 용액은 주입하지 않았다. 어떠한 처치도 하지 않은 그룹(n=10)에서도 행위반응을 평가하였다. 이질통을 평가하기 위해 공기자극 테스트(air-puff test)를 이용하였는데, 실험은 수술 전 3일과 수술 후 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 30, 40일에 각각 수행하였다. 이질통 관찰을 위하여, 실험동물은 한 마리씩 투명한 플라스틱 상자에 분리하였고 실험동물 안면영역에 공기자극(air-puffs)을 받을 수 있도록 상자 상단은 단지 얇은 상태로 두었다(Ahn *et al.*, 2005b; Jung *et al.*, 2006). 실험용 플라스틱 상자는 밝지 않으면서 조용한 공간에 두었고, 실험동물을 최소 30분 이상 안정화 시켰다. 삼차신경이 지배하는 안면영역에 가해지는 연속된 10번의 공기자극(4초 동안의 지속시간, 10초의 간격)에 반응하여

머리를 회피하거나 깨우는 등의 공격적인 행동을 행위반사의 평가 기준으로 삼았다. 공기자극 세기와 간격은 pneumatic pump module(BH2 system, Harvard Apparatus, USA)로 조절하였다. 공기자극은 금속관(26 gauge, 10 cm)을 통해 피부로부터 1 cm 떨어진 곳에서 90° 각도로 적용하였다. 자극의 역치는 총 시도에서 50%이상의 반응을 보인 경우로 평가하였으며(Yang *et al.*, 2005; Jung *et al.*, 2006) 40 psi 이상의 자극에서도 반응이 나타나지 않으면 자극을 중지하였다. 정상적인 동물은 40 psi이하의 압력에서는 어떠한 통증 반응도 보이지 않았다.

### 포르말린 유도 통증 행위반응

Formalin 반응을 안면영역에서 수행하였으며 이전 연구에서 사용된 방법과 동일하게 수행하였다(Choi *et al.*, 2003a, b, c; Ahn *et al.*, 2005a; Yang *et al.*, 2007). 좌측 삼차신경절을 압박한 그룹(n=10)과 삼차신경절을 압박하지는 않고 주입관만 삽입한 그룹(n=8)으로 나누어 실험하였다. 삼차신경절을 압박한 그룹의 경우 수술 후 3 일째부터 이질통이 시작되어 약 24일까지 지속되는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 안면영역의 formalin 반응은 삼차신경절을 압박한 후 이질통증이 가장 심한 14일째에 수행하였다. Formalin 반응을 수행하기 3일 전 5% halothane으로 흡입 마취를 이용하여 마취하고 formalin 주입을 위하여 폴리에틸렌 관(PE10)을 안면 피하 조직에 삽입하여 고정하였다. 폴리에틸렌 관은 살균된 식염수로 채웠으며, 관을 피하 조직을 통하여 두개골 부위로 빼내어 금속나사못과 치과용 레진을 사용하여 머리에 고정하였다. 식립된 관에서 식염수의 누출을 방지하기 위해 금속핀으로 관의 끝을 막아두었다. 수술 후 실험동물을 72시간 동안 회복시킨 다음, Hamilton 주사기를 이용하여 식립된 관을 통해 5% formalin 용액 50  $\mu$ L을 주입하였다. 실험동물은 formalin 주입 직후 주입한 부위를 긁는 행위를 나타내었으며 이러한 행위를 5분 단위로 누적하여 45분간 기록하였다.

### 통계 분석

행위 반응 실험 결과의 통계 분석은 다중 그룹에서 LSD post-hoc test에 의한 반복측정자료의 분산분석법을 이용하였다. 통계적인 비교를 위해 통계적 유의성의 표준값은  $p < 0.05$ 로 설정하였다. 모든 결과는 평균  $\pm$  표준오차(SEM)로 표시하였다.

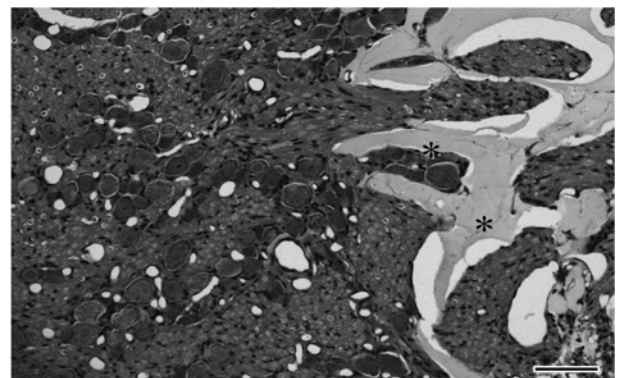
### 실험결과

삼차신경절에 agar를 주입한 다음 광학현미경을 이용하여 조직학적인 변화를 관찰하였다. 주입된 agar는 삼차신경절을 압박하고 있는 양상을 보였으며, 주입된 agar 주

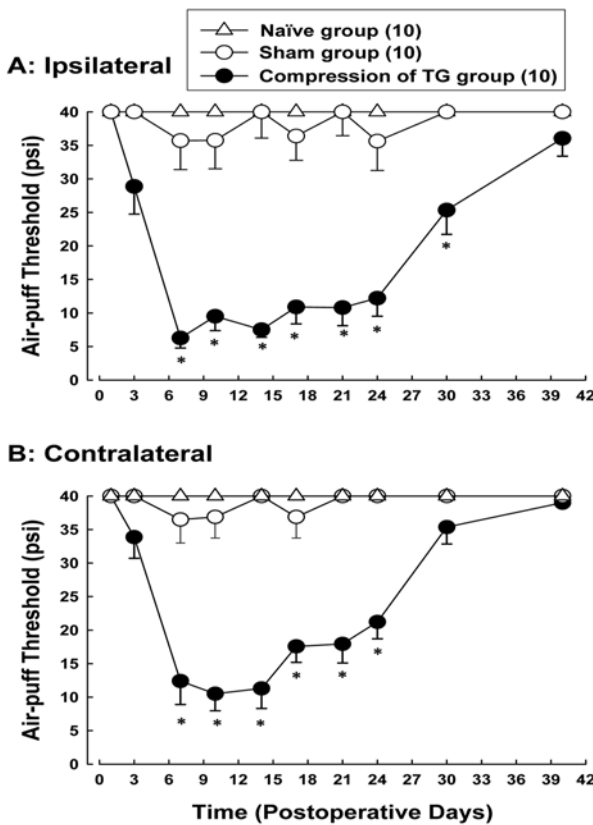
변조적으로는 염증반응을 발견하지 못하였다(Fig. 1). 삼차신경절을 압박하여 나타나는 대표적인 통증행위 반응은 삼차신경 지배 영역인 안면 부위에 통증을 유발하지 않는 기계적 자극을 가할 때 그 반응이 유의하게 증가하는 것이다. 자극에 대한 과민반응이 나타난 수용기의 범위는 안면부위에서 주로 입 주위, 아래 턱 부위나 수염이 있는 피부를 포함하였다.

삼차신경절을 압박한 실험동물에서 통증을 유발하지 않는 공기자극을 가하였을 때 나타나는 동물의 회피반응을 공기자극의 역치 값으로 Fig. 2에 나타내었다. 아무런 처치도 하지 않은 그룹(naïve group)에서는 40 psi 압력의 공기자극을 가하여도 아무런 회피반응을 나타내지 않았다. 삼입관 만을 삽입하고 agar를 주입하지 않은(sham group) 대조군 반응을 아무 처치도 하지 않은 그룹의 반응과 비교해 보았을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 삼차신경절을 압박한 그룹에서는 agar를 주입한 곳과 같은 편에 공기자극을 가하였을 때 역치 값이 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다( $P < 0.05$ , Fig. 2A). 이질통은 수술 후 7일째에 유의하게 증가하였으며, 수술 후 24일째까지 유의하게 지속되었다. 공기자극 역치 값은 수술 후 40일째에 수술 전 값과 비슷한 수준으로 회복되었다. 삼차신경절의 압박은 삼차신경절을 압박한 반대편에서도 이질통증을 유발하였다( $P < 0.05$ , Fig. 2B). 감소된 공기자극 역치 값은 수술 후 7일부터 유의한 감소를 나타내었고 수술 후 24일째까지 지속되었다. 비록 삼차신경절의 압박이 양쪽에서 모두 이질통을 발생시켰지만 삼차신경절을 압박한 같은 쪽에서 발생한 이질통이 더 뚜렷하게 나타났다. 대조군은 실험군과 비교해 보았을 때 대조군에서 유의한 행위반응 변화를 나타내지 않았다. 이러한 결과는 주입관 삽입이 유해한 통증 행위반응을 유발시키지 않는다는 것을 말해 준다.

본 실험은 삼차신경절을 압박한 동물 모델에서 염증성 통증이 악화되는지를 알아보았다. 삼차신경절을 압박한

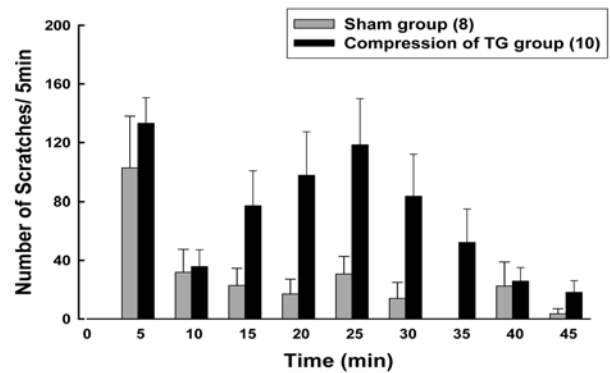


**Fig. 1.** Light micrograph showing injected agar (\*) in the middle of the left trigeminal ganglion. The injected agar compressed the trigeminal ganglion. No inflammatory reaction was observed in the parenchyma around the injected agar. Scale bar, 100  $\mu$ m.

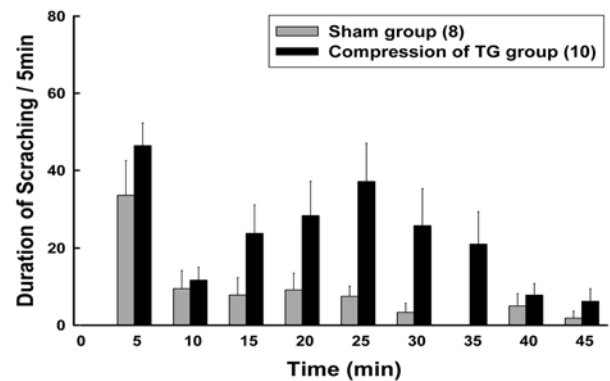


**Fig. 2.** Time course of changes in ipsilateral (A) and contralateral (B) air-puff thresholds following compression of the trigeminal ganglion (TG). Sham (n = 10) and naïve (n = 10) animals did not produce any significant responses to air-puff stimulation. Ipsilateral air-puff thresholds were significantly lower in the animals with trigeminal ganglion compression (n = 10) than the sham-operated group. Compression of the trigeminal ganglion produced mechanical allodynia within 3 days following surgery persisted until postoperative day 24, and then recovered to the preoperative levels at 40 days following the compression. Decreased air-puff thresholds contralateral to the compression of the trigeminal ganglion were also observed. \*P<0.05, sham vs. animals with trigeminal ganglion compression.

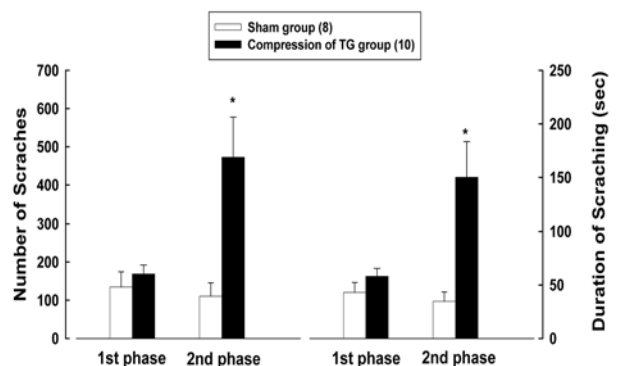
그룹과 삽입관 만들 삽입했던 그룹에서 5% formalin 용액 50 μL을 수염이 있는 피부에 주사한 다음 formalin에 의해 나타나는 실험동물의 통증 행위반사를 관찰하였다(Fig. 3,4,5). Formalin 용액을 주입하여 나타나는 통증 행위반응의 짧은 행위의 빈도와 시간을 측정하여 분석하였다. Formalin 주사 후 5분 간격으로 측정된 짧은 횟수를 총 45분간 관찰한 결과 초기에는 짧게 지속하는 일차 반응(0-10분, 1st phase)을 관찰할 수 있었고, 이어서 나타나는 지속적인 이차 반응(10-45분, 2nd phase)을 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 삼차신경통증이 염증통증에 미치는 영향을 알아보기 위하여 안면으로 주입된 formalin에 의해 유도된 통증 행위반응을 살펴보면, 삼차신경절을 압박한 그룹에서 삽입관 만들 삽입한 그룹과 비교해 볼 때 통증 행위반사가 유의하게 증가하였다(Fig. 3). Formalin



**Fig. 3.** Time course of orofacial formalin induced behavioral responses. Subcutaneous injection of 5% formalin solution (50 μL) produced scratching behavior responses in the rats with compression of the trigeminal ganglion. Animals received 5% formalin solution subcutaneously in the vibrissa pad at postoperative day 14. Scratching behavior was recorded for 9 successive 5-min intervals. The number of scratches was greater in the trigeminal neuralgia (TN, n = 10) group than in the sham (n = 8) group.



**Fig. 4.** Duration of scratching was recorded for 9 successive 5-min intervals after orofacial formalin injection. The time of facial grooming was greater in the TN (n = 10) group than in the sham (n = 8) group.



**Fig. 5.** Changes in first and second phases produced by orofacial formalin in the rats with compression of the trigeminal ganglion. Scratching behavior was recorded for 9 successive 5-min intervals. The number of scratches and the duration of scratching were greater in the TN (n = 10) group than in the sham (n = 8) group.

주입 이후에 안면을 긁는 행위를 나타내는 시간을 관찰한 결과에서도 삽입관 만을 삽입한 그룹에 비해 삼차신경절을 압박한 그룹에서 관찰한 45분 내내 더 높은 지속시간을 나타냈다(Fig. 4). 이러한 반응을 일차반응과 이차반응으로 나누어 분석하면 삽입관 만을 삽입한 그룹에서 나타나는 반응과 비교하여 볼 때 삼차신경절을 압박한 그룹의 경우에는 formalin에 의해 유도되는 긁는 행위의 빈도와 시간이 모두 이차 반응에서 유의하게 증가하였다(Fig. 5).

## 고 찰

삼차신경통은 악안면 영역에서 발생하는 신경병증 통증의 하나로서 주요 병인 요인으로는 혈관 등이 삼차신경뿌리 부위에 가해진 압박이 중요한 것으로 보고 되었다(Jannetta, 1967; Kitt *et al.*, 2000; Love and Coakham, 2001). 이러한 압박은 인접한 동맥고리, 종양, 동맥성기형 혹은 동맥류 등 다양한 원인에 의해 나타날 수 있으며, 이러한 원인에 의해 삼차신경통이 발생한다는 것은 이미 많은 임상 환자에서 보고된바 있다(Dandy, 1934; Gardner, 1962). 나아가 삼차신경통 환자들에게 미세혈관 압박술을 이용하여 삼차신경뿌리에 가해지는 압박을 제거하면 삼차신경통이 감소한다(Lovely and Jannetta, 1997; McLaughlin *et al.*, 1999; Zakrzewska *et al.*, 2005)는 보고는 이러한 사실을 증명하고 있다. 이외는 다르게 일부 삼차신경통 환자에서 삼차신경뿌리에 어떠한 혈관 접촉도 발견할 수 없었으며, 삼차신경 뿌리에서 어떠한 조직학적으로 이상 소견을 나타내지 않았다(Hilton *et al.*, 1994)는 보고는 삼차신경통 원인이 삼차신경뿌리 압박에서만 나타나는 것은 아니라는 것을 말해 준다. 또한 Adams(1989)는 미세혈관이 삼차신경뿌리와 접촉하는 것은 자연스러운 노화현상에 따른 결과일 뿐 삼차신경통의 특정 원인이 되지 못한다는 주장을 펼치기도 하였다. 신경손상을 이용하는 동물 실험모델에서 손상된 신경 혹은 등배신경절에서 신경세포의 반복적인 임펄스 활동이 신경통에 중요하다는 보고(Rappaport and Devor, 1994)와 일부 삼차신경통 환자들이 삼차신경절 혹은 인접한 부분에서 삼차신경통을 유발하는 최초의 병리현상을 나타내었다(Devor *et al.*, 2002a)는 보고는 이러한 사실을 증명하고 있다. 따라서 위와 같은 연구 결과들을 종합하여 보면 Devor 등(2002a)이 주장한 삼차신경통 발병원인에 삼차신경뿌리와 삼차신경절 모두 관련된다는 것을 알 수 있다. 본 연구에서도 삼차신경절을 압박한 실험동물 흰쥐에서 삼차신경이 지배하는 안면영역에서 지속적인 통증 행위반응을 나타내었는데 이들 연구결과들을 종합해 볼 때 삼차신경절 역시 삼차신경통의 병인에 있어 중요한 역할을 한다는 것을 제시하며, 삼차신경절을 압박하여 만

들어낸 삼차신경통의 동물모델은 항 후 삼차신경통증 연구에서 매우 중요한 역할을 할 수 있을 것이라 생각된다.

본 연구에서 삼차신경절 압박이 통증을 유발하지 않는 공기자극에 대해 회피반응을 유발시켰다. 이러한 이질통은 수술 후 7일에서부터 두드러지게 증가하며 이 같은 현상은 수술 후 24일째에까지 이어졌다. 본 연구에서 사용한 안면영역에서의 이질통 측정은 공기자극(air-puff stimulation)을 가하여 수행하였으며, 이와 같이 공기를 자극하여 이질통을 측정하는 방법은 다수의 이전 연구들에서 이미 소개된 바 있다(Ahn *et al.*, 2004, 2005b; Yang *et al.*, 2005). 공기자극에 의해 이질통증을 측정하는 방법은 신경병증 통증의 특성 중 가벼운 접촉이나 바람에 의해 유발될 수 있다(Vickers and Cousins, 2000a,b; Jensen *et al.*, 2001)는 것을 고려해 볼 때 적절한 평가 방법으로 평가할 수 있다. 나아가 공기자극은 안면영역에서 Von frey를 이용하여 이질통을 평가할 때와 비교하여 보면 의식이 있는 실험동물의 주의를 끌지 않으면서 용이하게 공기를 안면피부에 자극할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서 삼차신경절을 압박한 경우 공기자극 역치 값이 유의하게 감소한 반면, 어떠한 처치도 하지 않은 실험동물의 경우 40 psi 압력에도 반응하지 않았다. 이러한 결과들은 공기자극이 의식이 있는 동물 안면영역에서 이질통을 평가할 수 있는 알맞은 평가 방법 중의 하나라고 생각된다.

본 연구에서는 삼차신경절을 압박한 이후에 발생한 이질통이 동측 뿐만 아니라 반대측에도 나타났다(거울상 통증, mirror-image pain). 이와 같이 손상받은 신경의 반대편에서 나타나는 거울상 통증은 좌골신경의 만성적 압박손상, 척수신경 결찰, 부분적인 좌골신경 결찰(Attal *et al.*, 1989; Seltzer *et al.*, 1990; Kim and Chung, 1992) 실험 모델에서도 관찰할 수 있었다. 또한 양측성 통증 반응은 안면영역의 신경병증 통증에서도 행위반응에 관한 연구(Vos *et al.*, 1994; Imamura *et al.*, 1997; Benoliel *et al.*, 2001)나 전기생리학적 연구(Benoist *et al.*, 1999; Vos *et al.*, 2000) 등 다수의 연구에서 이미 보고되었다. 이와 같이 양측성으로 나타나는 통증의 원인 중 하나는 뇌간에 존재하는 양측 뇌를 연결하는 개재 뉴론에 의해 나타나는 것이라고 주장한 보고(Koltzenburg *et al.*, 1999)도 있으며 연수후각이 반대편 삼차신경 일차구심신경의 전도에 기여한다는 보고(Jacquin *et al.*, 1990; Panneton *et al.*, 1991)도 있다. 최근의 연구에 따르면 거울상 이질통은 척수의 신경아교세포와 pro-inflammatory cytokine 등에 의해 야기한다는 사실을 보고(Milligan *et al.*, 2003)하였다. 나아가 안와하신경의 만성적 손상(Lim *et al.*, 2007)과 interleukin-1 $\beta$ 로 유도(Yang *et al.*, 2005)된 거울상 이질통에서 p44/42 mitogen-activated protein kinase(MAPK) 억제제 혹은 p38 MAPK 억제제를 소뇌연수조로 전처치 하였을 경우 거울상 이질통이 유의하게 차

단되었다. 이러한 결과들은 삼차신경절 압박 이후에 발생한 거울상 이질통에 중추성 MAPK 경로가 중요한 역할을 하고 있다는 사실을 제시한다. 비록 현재까지 여러 요인들이 거울상 통증발생에 관여한다고 알려져 있지만, 보다 자세한 연구는 더 필요할 것으로 생각된다.

염증성 통증을 연구하기 위해서는 염증을 유발하는 물질이 필요한데, 본 연구에서는 formalin을 사용하여 삼차신경절 압박 이후의 염증성 반응을 살펴보았다. Formalin test는 안면에 피하로 주입된 formalin에 의한 행위반응을 관찰할 수 있으며, 주입 후 formalin이 감각 수용체에 작용하는 직접적인 영향에 의해 나타나는 일차반응(1st phase)과 통증을 매개하는 물질의 방출과 중추성 감각에 의해 나타나는 이차반응(2nd phase) (Tjolsen *et al.*, 1992)으로 나누어 관찰하였다. 이러한 일차 및 이차 반응은 전기생리학적인 연구에서도 척수 후각 세포에서 수용기 세포 활동이 formalin을 주입하였을 때 일차반응과 이차반응으로 나누어 나타났었다(Dickenson and Sullivan, 1987). 이러한 결과는 안면 통증 연구에서 보여준 다른 연구 결과와도 일치한다(Clavelou *et al.*, 1989; Choi *et al.*, 2003a,b,c). 본 연구에서 삼차신경절을 압박한 이후 14일째에 수행한 안면영역의 formalin 테스트에서 안면을 긁는 행위의 시간과 빈도가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 이들 연구 결과들은 삼차신경통증이 염증통증전도에 영향을 미친다는 것을 처음으로 보여 주고 있으며 신경병증 통증과 염증 통증전도에 상호관계가 있을 것으로 예상된다. 신경병증 통증과 염증 통증전도의 상호관계를 일부 실험에서 보고하였는데, 안와하신경에 만성적 압박 손상을 가하여 나타나는 신경병증 통증 실험동물에서 실시한 formalin 테스트는 통증행위반응을 증가시켰으며, 이러한 강한 염증성 과민반응은 부분적으로 신경이 제거되었기 때문에 나타난다(Anderson *et al.*, 2003)는 주장을 하였다. 또한 신경병증 통증과 염증 통증전도에 관여하는 기전을 연구한 실험에서 Anderson과 Rao(2001)는 안와하신경에 만성적 압박 손상을 준 실험 모델에서 증가된 IL-6와 nerve growth factor가 증가하였다는 것을 보고하였으며, 흰쥐의 좌골신경의 만성적 압박손상 모델에서 발생한 이질통과 통각과민은 pro-inflammatory cytokine의 발현의 증가와 관련이 있으며(Okamoto *et al.*, 2001), Wagner와 Myers(1996)는 좌골신경내로 주입한 tumor necrosis factor-alpha가 신경병성 통증 행위반응을 촉진한다는 연구 등으로 미루어 볼 때 신경병증 통증과 염증성 통증이 서로 상호 관련이 있다는 사실을 암시한다. 이러한 결과들을 바탕으로 본 연구와 비교해 볼 때 삼차신경절을 압박하여 발생한 삼차신경통에서도 염증성 반응이 유의하게 증가할 수 있다는 것을 제시할 수 있다.

이상의 연구결과를 종합하면, 본 연구에서 실험동물은 삼차신경절 압박 이후에 안면에 가해진 기계적 자극에 대해 민감한 반응을 보이는 이질통을 나타나는 것과

formalin에 의해 유도되는 염증성 통증 반응이 유의하게 증가하는 것을 보여 주었다. 특히 삼차신경절을 압박한 다음 나타나는 이질통증은 삼차신경통을 연구하는 새로운 실험 동물 모델로 사용될 수 있을 것이라 생각 된다. 이상의 결과들은 삼차신경절을 압박하여 만들어낸 새로운 동물 모델이 삼차신경통의 이해와 진단 그리고 치료에 실험적인 지식의 근간이 될 것으로 예상되며 염증성 통증 반응이 삼차신경통과 상호 연관이 있을 것으로 추정된다.

## 감사의 글

본 연구는 한국과학재단 특정기초연구(R01-2006-000-10488-0) 지원으로 수행되었음.

## 참고 문헌

- Adams CBT. Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J Neurosurg.* 1989;57:1-12.
- Ahn DK, Chae JM, Choi HS, Kyung HM, Kwon OW, Park HS, Youn DH, Bae YC. Central cyclooxygenase inhibitors reduced IL-1beta-induced hyperalgesia in temporomandibular joint of freely moving rats. *Pain.* 2005a;117:204-13.
- Ahn DK, Jung CY, Lee HJ, Choi HS, Ju JS, Bae YC. Peripheral glutamate receptors participate in interleukin-1beta-induced mechanical allodynia in the orofacial area of rats. *Neurosci Lett.* 2004;357:203-6.
- Ahn DK, Kim KH, Jung CY, Choi HS, Lim EJ, Youn DH, Bae YC. Role of peripheral group I and II metabotropic glutamate receptors in IL-1β-induced mechanical allodynia in the orofacial area of conscious rats. *Pain.* 2005b;118:53-60.
- Anderson LC, Rao RD. Interleukin-6 and nerve growth factor levels in peripheral nerve and brainstem after trigeminal nerve injury in the rat. *Arch Oral Biol.* 2001;46:633-40.
- Anderson LC, Vakoula A, Veinote R. Inflammatory hypersensitivity in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Arch Oral Biol.* 2003;48:161-9.
- Attal N, Kayser V, Jazat F, Guilbaud G. Behavioural evidence for a bidirectional effect of systemic naloxone in a model of experimental neuropathy in the rat. *Brain Res.* 1989;494:276-84.
- Beaver DL. Electron microscopy of the gasserian ganglion in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1967;26:138-50.
- Beaver DL, Moses HL, Ganote CE. Electron microscopy of the trigeminal ganglion III. Trigeminal neuralgia. *Arch Pathol.* 1965;79:571-82.
- Bennett GJ. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve.* 1993;16:1040-8.
- Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve: changes in neuronal activities in the somatosensory cortices corresponding to the infraorbital nerve. *Exp Brain Res.* 1999;126:383-98.

- Benoliel R, Eliav E, Iadarola MJ. Neuropeptide Y in trigeminal ganglion following chronic constriction injury of the rat infraorbital nerve: is there correlation to somatosensory parameters? *Pain*. 2001;91:111-21.
- Cairns BE, Sessle BJ, Hu JW. Evidence that excitatory amino acid receptors within the temporomandibular joint region are involved in the reflex activation of the jaw muscles. *J Neurosci*. 1998;18:8056-64.
- Cairns BE, Sim Y, Bereiter DA, Sessle BJ, Hu JW. Influence of sex on reflex jaw muscle activity evoked from the rat temporomandibular joint. *Brain Res*. 2002;957:338-44.
- Choi HS, Ju JS, Lee HJ, Jung CY, Kim BC, Park JS, Ahn DK. Effects of TNF-alpha injected intracisternally on the nociceptive jaw opening reflex and orofacial formalin test in freely moving rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003a;27:613-8.
- Choi HS, Ju JS, Lee HJ, Kim BC, Park JS, Ahn DK. Effects of intracisternal injection of interleukin-6 on nociceptive jaw opening reflex and orofacial formalin test in freely moving rats. *Brain Res Bull*. 2003b;59:365-70.
- Choi HS, Lee HJ, Jung CY, Ju JS, Park JS, Ahn DK. Central cyclooxygenase-2 participates in interleukin-1 $\beta$ -induced hyperalgesia in the orofacial formalin test of freely moving rats. *Neurosci Lett*. 2003c;352:187-90.
- Clavelou P, Pajot J, Dalle R, Raboisson P. Application of the formalin test to the study of orofacial pain in the rat. *Neurosci Lett*. 1989;103:349-53.
- Dandy DW. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg*. 1934;24:447-55.
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 2002a;18:4-13.
- Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J Neurosurg*. 2002b;96:532-43.
- Dickenson AH, Sullivan AF. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain*. 1987;30:349-60.
- Gardner WJ. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg*. 1965;19:947-58.
- Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery*. 1994;35:299-303.
- Imamura Y, Kawamoto H, Nakanishi O. Characterization of heat-hyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats. *Exp Brain Res*. 1997;116:97-103.
- Iwata K, Tashiro A, Tsuboi Y, Imai T, Sumino R, Morimoto T, Dubner R, Ren K. Medullary dorsal horn neuronal activity in rats with persistent temporomandibular joint and perioral inflammation. *J Neurophysiol*. 1999;82:1244-53.
- Jacquin MF, Chiaia NL, Rhoades RW. Trigeminal projections to contralateral dorsal horn: central extent, peripheral origins, and plasticity. *Somatosens Mot Res*. 1990;7:153-83.
- Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1967;26:159-62.
- Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429:1-11.
- Jung CY, Choi HS, Ju JS, Park HS, Kwon TG, Bae YC, Ahn DK. Central metabotropic glutamate receptors differentially participate in IL-1 $\beta$ -induced mechanical allodynia in the orofacial area of conscious rats. *J Pain*. 2006;7:747-56.
- LaBuda CJ, Donahue R, Fuchs PN. Enhanced formalin nociceptive responses following L5 nerve ligation in the rat reveals neuropathy-induced inflammatory hyperalgesia. *Pain*. 2001;94:59-63.
- Lim EJ, Jeon HJ, Yang GY, Lee MK, Ju JS, Han SR, Ahn DK. Intracisternal administration of mitogen-activated protein kinase inhibitors reduced mechanical allodynia following chronic constriction injury of infraorbital nerve in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1322-9.
- Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2001;124:2347-60.
- Lovely TJ, Jannetta PJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Surgical technique and long-term results. *Neurosurg Clin N Am*. 1997;8:11-29.
- Kerr FW. Pathology of trigeminal neuralgia: light and electron microscopic observations. *J Neurosurg*. 1967;26:151-6.
- Kerr FW, Miller RH. The pathology of trigeminal neuralgia. Electron microscopic studies. *Arch Neurol*. 1966;15:308-19.
- Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50:355-63.
- Kim KJ, Yoon YW, Chung JM. Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp Brain Res*. 1997;113:200-6.
- Kitt CA, Gruber K, Davis M, Woolf CJ, Levine JD. Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. *Pain*. 2000;85:3-7.
- Koltzenburg M, Wall PD, McMahon SB. Does the right side know what the left is doing? *Trends Neurosci*. 1999;22:122-7.
- McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg*. 1999;90:1-8.
- Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S, Tracey K, Martin D, Maier SF, Watkins LR. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2003;23:1026-40.
- Okamoto K, Martin DP, Schmelzer JD, Mitsui Y, Low PA. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in rat sciatic nerve chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Exp Neurol*. 2001;169:386-91.
- Panneton WM, Klein BG, Jacquin MF. Trigeminal projections to contralateral dorsal horn originate in midline hairy skin. *Somatosens Mot Res*. 1991;8:165-73.
- Rappaport ZH, Devor M. Trigeminal neuralgia: the role of self-sustaining discharge in the trigeminal ganglion. *Pain*. 1994;56:127-38.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*. 1990;43:205-18.
- Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2002;18:22-7.
- Stender A. Gangliolysis for the surgical treatment of

- trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1954;11:333-6.
- Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain.* 1992;51:5-17.
- Vickers ER, Cousins MJ. Neuropathic orofacial pain part 1--prevalence and pathophysiology. *Aust Endod J.* 2000a;26:19-26.
- Vickers ER, Cousins MJ. Neuropathic orofacial pain. Part 2- Diagnostic procedures, treatment guidelines and case reports. *Aust Endod J.* 2000b;26:53-63.
- Vos BP, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens Mot Res.* 2000;17:109-22.
- Vos BP, Strassman AM. Fos expression in the medullary dorsal horn of the rat after chronic constriction injury to the infraorbital nerve. *J Comp Neurol.* 1995;357:362-75.
- Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci.* 1994;14:2708-23.
- Wagner R, Myers RR. Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport.* 1996;7:2897-901.
- Yang CS, Jung CY, Ju JS, Lee MK, Ahn DK. Intracisternal administration of mitogen-activated protein kinase inhibitors reduced IL-1beta-induced mirror-image mechanical allodynia in the orofacial area of rats. *Neurosci Lett.* 2005;387:32-7.
- Yang GY, Lee JH, Ahn DK. Participation of NMDA and non-NMDA glutamate receptors in the formalin-induced inflammatory temporomandibular joint nociception. *International Journal of Oral Biology.* 2007;32:59-65.
- Zakrzewska JM, Lopez BC, Kim SE, Coakham HB. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2005;56:1304-11.
- Zhou Q, Imbe H, Dubner R, Ren K. Persistent Fos protein expression after orofacial deep or cutaneous tissue inflammation in rats: implications for persistent orofacial pain. *J Comp Neurol.* 1999;412:276-91.