

Trigeminal Neuralgia like Pain Behavior Following Compression of the Rat Trigeminal Ganglion

Gwi Y. Yang¹, Jun H. Mun¹, Yoon Y. Park², and Dong K. Ahn^{1*}

¹Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Kyungpook National University, Daegu, Korea

²Department of Physiology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

(received September 5, 2009 ; revised September 14, 2009 ; accepted September 18, 2009)

We recently described a novel animal model of trigeminal neuropathic pain following compression of the trigeminal ganglion (Ahn et al., 2009). In our present study, we adapted this model using male Sprague-Dawley rats weighing between 250-260 g and then analyzed the behavioral responses of these animals following modified chronic compression of the trigeminal ganglion. Under anesthesia, the rats were mounted onto a stereotaxic frame and a 4% agar solution (10 μ L) was injected in each case on the dorsal surface of the trigeminal ganglion to achieve compression without causing injury. In the control group, the rats received a sham operation without agar injection. Air-puff, acetone, and heat tests were performed at 3 days before and at 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 30, 40, 55, and 70 days after surgery. Compression of the trigeminal ganglion produced nociceptive behavior in the trigeminal territory. Mechanical allodynia was established within 3 days and recovered to preoperative levels at approximately 60 days following compression. Mechanical hyperalgesia was also observed at 7 days after compression and persisted until the postoperative day 40. Cold hypersensitivity was established within 3 days after compression and lasted beyond postoperative day 55. In contrast, compression of the trigeminal ganglion did not produce any significant thermal hypersensitivity when compared with the sham operated group. These findings suggest that compression of the trigeminal ganglion without any injury produces prolonged nociceptive behavior and that our rat model is a useful system for further analysis of trigeminal neuralgia.

Key words: Mechanical allodynia, Mechanical hyperalgesia, Cold sensitivity, Trigeminal ganglion, Trigeminal neuralgia

서 론

삼차신경통은 삼차신경이 분포하는 안면부위에서 전기가 흐르거나 찌르는 듯한 통증이 갑자기 수초간 반복적으로 나타나는 신경병증 통증의 한 종류이다. 이때 발생하는 통증의 특성은 주로 한쪽으로 나타나며, 특정한 부위를 자극했을 때 통증이 유발되는 발통대(trigger zone)를 가지고 있다(Kitt et al., 2000; Devor et al., 2002a; Sindrup and Jensen, 2002). 삼차신경뿌리 혹은 신경절에서 미세혈관에 의한 압박이 삼차신경통증을 유발하는 주요한 원인이라는 것은 임상적인 연구에서 이미 밝혀졌으며(Jannetta, 1967), 중앙 혹은 전신적인 질환에 의해서도 나타나는 것으로 알려져 있다(Dandy, 1934; Gardner, 1965; Jannetta, 1967; Love and Coakham, 2001; Devor et al., 2002b). 삼차신경통을 치료하기 위해 항경련제나 carbamazepine 등을 사용하고 있으나(Zakrzewska and Patsalos, 1992; Fields, 1996), 중추신경계와 관련된 부작용 때문에 환자들에게 제한적으로 사용되고 있는 실정이다. 아직까지 삼차신경통을 연구하는 동물 실험모델의 부재로 삼차신경통의 원인 규명이 늦어지고 있기 때문에 삼차신경통 치료에 사용될 수 있는 효과적이고도 안전한 약물 개발연구에 어려움을 겪고 있다.

실험동물 흰 쥐의 안와하신경을 결찰하여 만성적으로 압박하면 (Vos et al., 1994, 1998) 신경병증 통증의 중요한 증상인 이질통(Vos et al., 1994; Imamura et al., 1997)과 열자극에 대한 통증 과민반응(Imamura et al., 1997)이 유발되었다. 얼굴에서 발생하는 신경병증 통증을 연구하기 위해 동일한 실험모델에서 기계적인 이질통과 통각과민과 더

*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; E-mail: dkahn@knu.ac.kr

불어 차가운 자극에 대한 과민반응도 유발한다고 보고(Lim *et al.*, 2007)하였다. 그러나 이러한 신경병증 통증 실험모델은 삼차신경통증이 발생하는 원인을 고려해 볼 때 삼차신경통을 연구할 수 있는 실험 모델로 보기에는 어려운 점이 많다. 본 연구실에서 실험동물 흰쥐의 삼차신경절 내에 agar를 주입하여 만성적으로 압박하면 기계적 자극에 대한 이질통증 및 통증과민현상을 유발한다는 것 (Yang *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2009)을 보고하였다. 삼차신경절을 압박하여 나타나는 행위반응은 지속적인 통증반응으로 나타났다. 그러나 삼차신경절 내로 물질을 주입하여 신경을 압박하는 것은 삼차신경절 압박 외에도 삼차신경절에 직접적인 손상을 초래한다는 한계점을 가지고 있었다. 따라서 삼차신경절의 손상이 없이 삼차신경절을 압박하여 삼차신경통 유사 통증 행위반응을 유발하는 실험모델 개발이 필요하다.

따라서 본 연구에서는 앞서 개발한 삼차신경통의 실험동물모델을 바탕으로 삼차신경절의 손상없이 만성적으로 압박할 경우에도 삼차신경통을 유발할 수 있으리라는 가설을 바탕으로 삼차신경절의 상부에 agar를 주입하여 삼차신경통을 유발하고자 한다. 그리고 새로운 동물모델에서 삼차신경통의 증상이라고 보여지는 기계적 이질통, 통증 과민반응, 온자극과 냉자극에 대한 통증 행위반응을 평가하여 분석함으로써 실험모델을 평가하고자 하였다.

실험재료 및 방법

실험동물

본 연구는 경북대학교 치의학전문대학원 실험동물위원회의 승인을 얻었으며, 의식이 있는 동물실험에 관한 세계통증연구학회의 윤리적 규정을 준수하였다. 실험동물은 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(250~260 g)를 사용하였고, 경북대학교 치의학전문대학원 동물실에서 일정한 온도와 12시간 주/야 빛의 순환주기를 갖는 환경에서 실험동물 용사와 물을 자유로이 공급하며 사육하였다.

수정된 삼차신경절 압박

실험동물은 ketamine(100 mg/ml)과 xylazine(20 mg/ml)의 혼합 마취액을 근육 내에 투여하여 마취한 후(0.5 ml/kg) 뇌정위고정장치(Model 1404, David Kopf instruments, USA)에 머리를 고정하였다. 삼차신경절 압박을 위해 agar(4%) 용액을 스테인레스 주입관(24 gauge)을 사용하여 주입하였으며, 주입관 좌표는 두개골 시상봉합과 관상봉합의 접합점으로부터 후부로 3.4 mm, 정중선으로부터 좌측면으로 3.5 mm, 하면으로는 8.0 mm로 설정하였다. 이때 사용한 좌표는 삽입된 agar 용액이 삼차신경절 내로 삽입되지 않으면서 삼차신경절 상부에 놓이게 되어 손상은 발생하지 않으면서 삼차신경절을 압박할 수 있게 하였다. 주입관은 4%

의 agar 용액이 채워진 폴리에틸렌 관(PE 50, Clay Adams, USA)을 100 μ L Hamilton 주사기에 연결하여, 따뜻한 물(38°C)에 미리 데워서 사용하였다. Agar 용액(10 μ L)이 삼차신경절 위에 놓여지게 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. 주입관만을 삽입한 대조군과 아무처치도 하지 않은 동물간에는 행위반응의 차이를 나타내지 않았다는 사실을 관찰할 수 있었는데, 이는 주입관 삽입이 통증 역치값의 변화 혹은 유해한 행위반응 발생과는 관련이 없다는 사실을 보여주고 있다.

각각의 실험이 끝난 후, 실험 동물들은 20%의 urethane을 복강으로 과량 투여하여 깊이 마취시킨 후, 10% buffered formalin과 heparin이 포함된 식염수를 사용하여 관류하였다. 관류한 후, agar로 인해 삼차신경절이 압박된 모습을 현미경을 통해 확인하였으며, 삼차신경절이 명확하게 압박된 경우만 데이터분석을 위한 자료로 사용하였다. 일부의 경우 삼차신경절을 제거하여 10% buffered formalin 용액에 후고정하였고, 광학현미경 관찰을 위한 조직으로 사용하였다. 이때 파라핀 절편의 두께는 4 μ m이었고, luxol fast blue로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

행위반응 평가

실험동물은 임의로 세 그룹으로 나누었으며 실험군(n=12)은 좌측 삼차신경절을 압박하였으며 대조군(n=6)은 주입관만 삽입하였고 agar 용액은 주입하지 않았다. 또한 아무 처치도 하지 않은 그룹(n=6)의 행위반응도 관찰하였다. 실험동물은 수술 전과 수술 후 3, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 30, 40, 55, 70일에 몸무게를 측정하고 행위반응을 평가하였는데, 이를 위하여 실험동물은 한 마리씩 투명한 플라스틱 상자에 분리하였다. 실험용 플라스틱 상자는 밝지 않으면서 조용한 공간에 두었고, 실험동물을 최소 30분 이상 안정화시켰으며, 자극을 받을 수 있도록 상자 상단은 닫지 않은 상태로 두었다(Ahn *et al.*, 2005; Jung *et al.*, 2006).

기계적 이질통을 평가하기 위해 공기자극 테스트(air-puff test)를 이용(Ahn *et al.*, 2005; Jung *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2009) 하였는데, 삼차신경이 지배하는 안면영역에 가해지는 연속된 10번의 공기자극(4초 동안의 지속시간, 10초의 간격)에 반응하여 머리를 회피하거나 깨무는 등의 공격적인 행동을 행위반사의 평가 기준으로 삼았다. 공기자극은 금속관(26 gauge, 10 cm)을 통해 피부로부터 1 cm 떨어진 곳에서 90° 각도로 적용하였다. 공기자극 세기와 간격은 pneumatic pump module(BH2 system, Harvard Apparatus, USA)로 조절하였다. 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 중지하였

다. 정상적인 동물은 40 psi이하의 압력에서는 어떠한 통증 반응도 보이지 않았다.

기계적인 자극에 대한 통증과민현상을 측정하기 위해 침술용 바늘로 안면을 자극하는 방법(pin-prick test)을 이용하였는데, 직경 0.2 mm의 끝이 무딘 침술용 바늘(Needle No. 3, Serine, Japan)로 바늘 끝이 살짝 구부러질 정도로 안면영역을 자극하였다. 이때 바늘로 인해 피부가 살짝 들어가는 현상은 있었으나 피부를 관통하지는 않았다. 실험 동물 반응에 따른 점수는 다음과 같이 정하였다(Vos *et al.*, 1994; Benoliel *et al.*, 2002): 반응없음 = 0; 방어 = 1; 방어와 움츠러듦 = 2; 방어, 움츠러듦, 도망가거나 공격하는 반응 = 3; 3번과 유사하나 삼차신경절을 압박한 부위와 같은 안면영역을 지속적으로 긁는 반응을 함께 보이는 경우(3번이상) = 4.

열자극에 대한 통증과민현상을 측정하기 위해 레이저 열 자극기(LVI 810-30, LVI Technology, Korea)를 사용하여 삼차신경이 지배하는 안면영역을 열로 자극하는 방법(Park *et al.*, 2009)을 사용하였다. 실험동물들은 몸 크기에 맞도록 제작된 원통형의 아크릴 고정장치(높이 40-60 mm, 길이 70-120 mm)에 한 마리씩 가두어 테스트 전 최소 30분 이상 안정화시켰다. 레이저 빔은 안면에서 10 cm 떨어진 곳에서 적용하였으며, 실험동물이 가해지는 열자극을 회피하는 반응을 보일 때 자극을 멈추었다. 행위반응은 레이저 빔으로 자극하기 시작한 시간으로부터 회피반응을 보일 때까지의 시간을 기록하였다. 조직의 손상을 방지하기 위해 자극시간의 종료는 20초로 설정하였다.

차가운 온도에 대한 이질통을 측정하기 위해 안면영역에 아세톤을 적용하였을 때 나타나는 긁는 횟수를 기록하는 방법을 사용하였다(Choi *et al.*, 1994, Lim *et al.*, 2007). 실험동물은 실험용 플라스틱 상자 안에서 30분 이상 안정시킨 다음 주사기(21-gauge)를 이용하여 아세톤 방울(50 μ L)을 안면의 수용기 영역에 적용하였다. 아세톤을 적용한 다음 120초 동안 안면을 긁는 횟수를 기록하였다.

통계 분석

행위 반응 실험 결과의 통계 분석은 반복측정자료의 분산분석법과 LSD post-hoc test을 이용하였다. 통계적인 비교를 위해 통계적 유의성의 표준 값은 $p < 0.05$ 로 설정하였다. 모든 결과는 평균 \pm 표준 오차(SEM)로 표시하였다.

결 과

주입된 agar는 삼차신경절 외부에서 삼차신경절을 압박하고 있었으며, 압박된 삼차신경절을 광학현미경을 이용하여 관찰한 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 삼차신경절 내로 agar를 주입한 실험에서는 agar 주입으로 삼차신경절 손상이 초래되었는데 삼차신경절 외부에서 압박을 가한 본 연구에

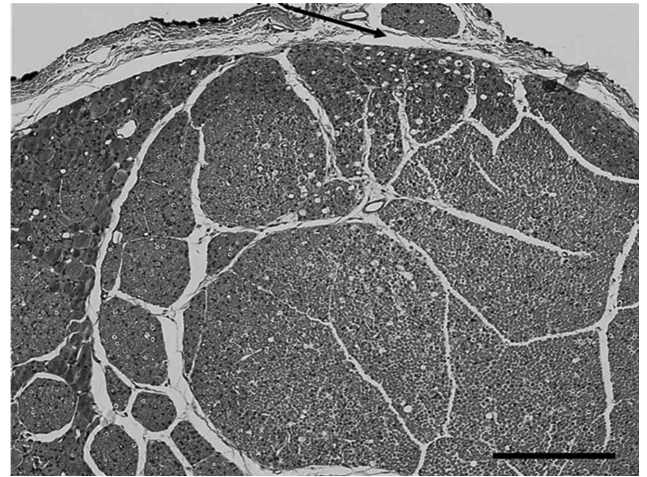


Fig. 1. Light micrograph showing compressed agar in the middle of the left trigeminal ganglion. The injected agar compressed the trigeminal ganglion. No inflammatory reaction was observed in the parenchyma around the injected agar. Arrow, injection site of agar; Scale bar, 200 μ m.

서는 삼차신경절 손상을 관찰할 수 없었다. 대조군과 비교하여 볼 때 삼차신경절을 압박했을 때 통증 행위반응이 유의하게 나타나는 것으로 볼 때 삼차신경절 압박이 통증행위 반응을 유발하였다는 것을 알 수 있다. 이러한 통증 반응은 안면부위에서 주로 입 주위 부위나 혹은 아래 턱 부위, 혹은 수염이 있는 피부를 자극할 때 발생하였다. 삼차신경절 압박은 압박된 주위조직으로 미약하지만 일부 조직학적인 변화를 관찰 할 수 있었다. 이러한 변화는 주입된 agar 주변조직으로는 염증반응을 발견하지 못한 것을 고려 해 볼 때 염증반응에 의한 것이 아닌 조직압박에 의해 나타난 변화라는 것을 알 수 있다.

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 실험동물은 어떠한 회피반응도 나타내지 않았으며, 삼입관 만을 삼입하고 agar를 주입하지 않은(sham group) 대조군에서도 처치도 하지 않은 그룹의 반응과 비교해 보았을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 삼차신경절을 압박한 그룹에서는 agar를 주입한 같은 편에 공기자극을 가하였을 때 공기자극의 역치 값이 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다($P < 0.05$, Fig. 2A). 이질통은 수술 후 3일째에 유의하게 증가하였으며, 수술 후 30일째까지 유의하게 지속되었다. 공기자극 역치 값은 수술 후 55일째에 수술 전 값과 비슷한 수준으로 회복되었다. 삼차신경절의 압박은 삼차신경절을 압박한 반대편에서도 이질통증을 유발하였다($P < 0.05$, Fig. 2B). 감소된 공기자극 역치 값은 동측에서 나타난 반응과 유사하게 수술 후 3일부터 유의한 감소를 나타내었고 수술 후 30일째까지 지속되었다.

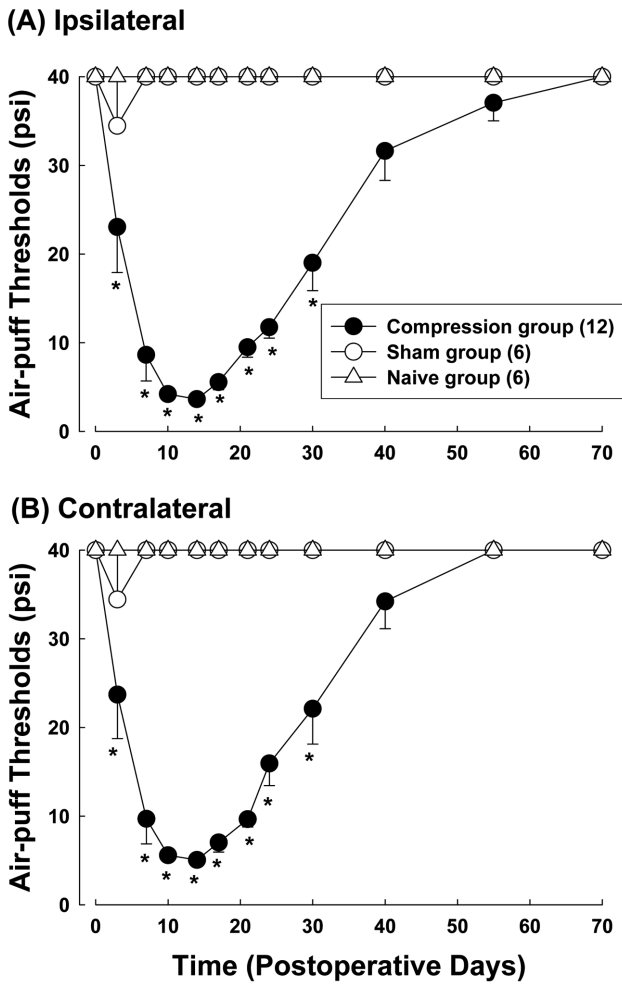


Fig. 2. Time course of changes in ipsilateral (A) and contralateral (B) air-puff thresholds following compression of the trigeminal ganglion (TG). Sham (n = 6) and naïve (n = 6) animals did not produce any significant responses to air-puff stimulation. Ipsilateral air-puff thresholds were significantly lower in the animals with trigeminal ganglion compression (n = 12) than the sham-operated group. Compression of the trigeminal ganglion produced mechanical allodynia within 3 days following surgery persisted until postoperative day 30, and then recovered to the preoperative levels at 55 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.

기계적인 자극에 대한 통증과민현상을 측정하기 위한 pin-prick test를 삼차신경절을 압박한 다음 실시하였다(Fig. 3). 아무런 처치도 하지 않은 그룹과 삼입관 만을 삼입하고 agar를 주입하지 않은 대조군 그룹에서 삼차신경절을 압박하기 전의 값과 차이를 보이지 않았다. 그러나 삼차신경절을 압박한 그룹에서 삼차신경절을 압박한 측에서 pin-prick 자극에 따른 회피 반응은 agar를 주입하지 않은 대조군에 비해 통증 과민반응을 유의하게 나타냈다(Fig. 3A). 증가된 통증 과민반응은 수술 후 3일부터 유의한 증가를 나타내었고 수술 후 40일까지 지속되었다. 삼차신경절을 압박한 반대편

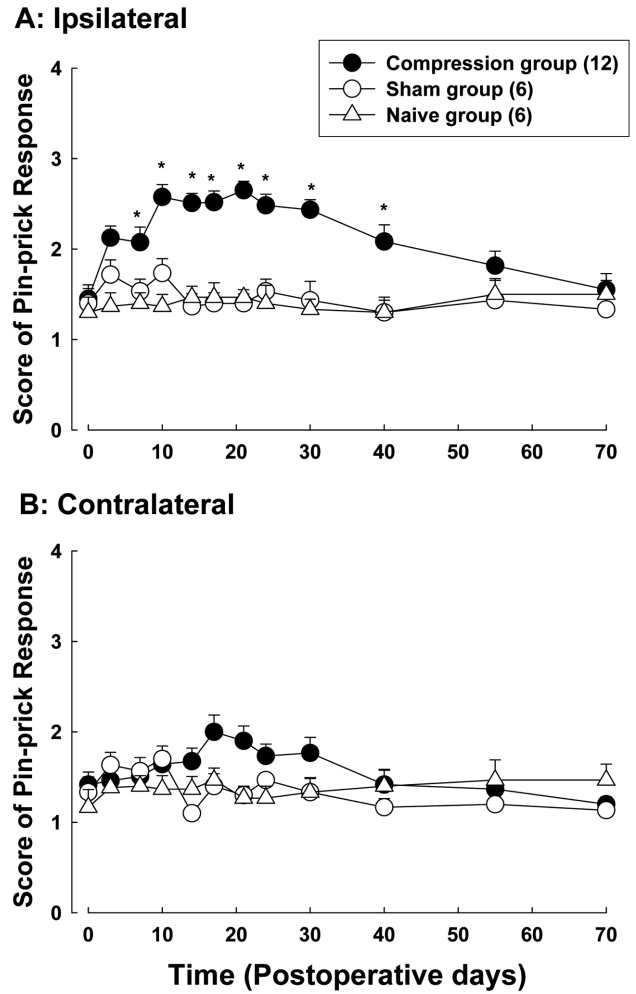


Fig. 3. Time course of changes in the scores of pin-prick stimulation. Sham (n = 6) and naïve (n = 6) animals did not produce any significant responses to pin-prick stimulation compared with the values before compression of the trigeminal ganglion. Compression of the trigeminal ganglion (n = 12) produced significant ipsilateral (A) and contralateral (B) hyper-responsiveness to pin-prick stimulation, as compared with the sham-operated group. Ipsilateral mechanical hyperalgesia persisted until the 40th postoperative day. *P < 0.05, sham vs. animals with trigeminal ganglion compression.

에서는 대조군에 비해 수술 후 14일부터 30일까지 통증 과민반응이 증가된 양상을 보였지만, 통계학적으로 유의하지 않았다 (Fig. 3B).

삼차신경절을 압박한 실험동물에서 열자극에 대한 회피 반응을 관찰한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 열자극에 의해 실험동물이 회피반응을 나타내기까지 약 12초가 소요되었으며 삼차신경절을 압박한 그룹에서 대조군과 비교해보았을 때 열자극에 대한 회피 반응 유발시간에서 유의한 차이를 나타나지 않았다.

삼차신경절을 압박한 쪽의 안면부위에 50 µL 아세톤을 수용기 피부에 적용하여 나타나는 긁는 행위반응의 빈도를 Fig. 5에 나타내었다. 아무 처치도 하지 않은 실험군이나 agar를 주입하지 않은 대조군에서 관찰한 시간 동안 아세톤

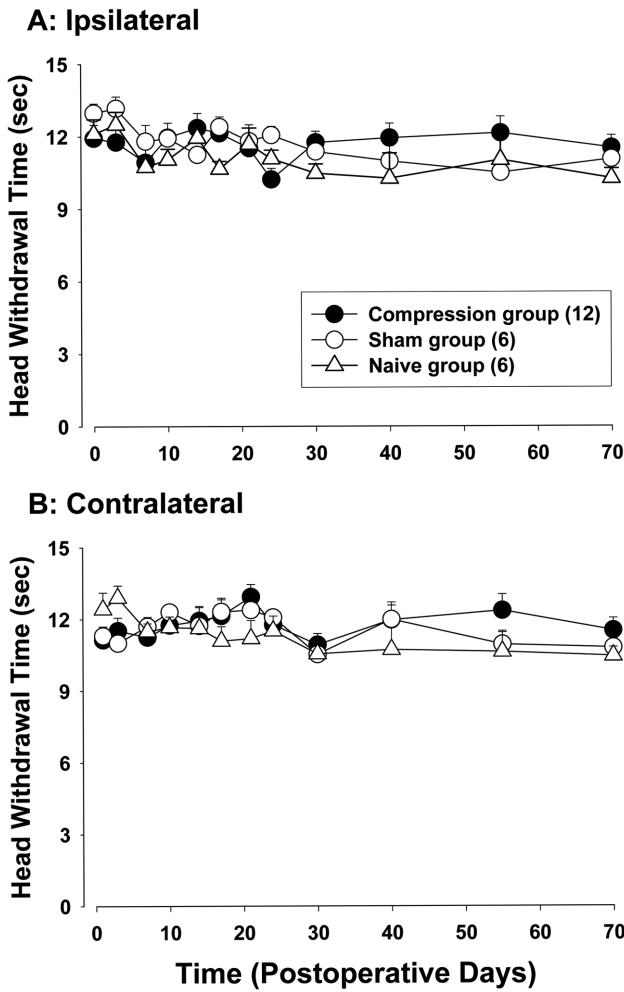


Fig. 4. Time course of head withdrawal latency (sec) following thermal stimulation on ipsilateral (A) and contralateral (B) side in animal with compression of the trigeminal ganglion. The response for animals with compression of the trigeminal ganglion was not significantly different from sham-treated animals.

주입 전 값과 비교하였을 때 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 삼차신경절을 압박한 실험군의 경우 대조군과 비교하였을 때 아세톤 적용 후 안면영역을 긁는 행위가 유의하게 증가했음을 관찰할 수 있었다. 증가된 긁는 횟수는 수술 후 3일째부터 나타나서 55일째까지 유지하였다.

Fig. 6은 삼차신경절을 압박한 실험동물의 몸무게 변화를 나타내고 있다. 실험군과 대조군, 그리고 아무 처치도 하지 않은 그룹에 있어서 실험동물의 몸무게는 꾸준히 증가함을 관찰하였다. 그러나 삼차신경절을 압박한 실험군과 대조군 간에는 몸무게 변화에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

고 찰

본 연구는 실험동물 흰 쥐에서 삼차신경절 손상 없이 압박하여 지속적으로 나타나는 통증 행위반응을 관찰하였다.

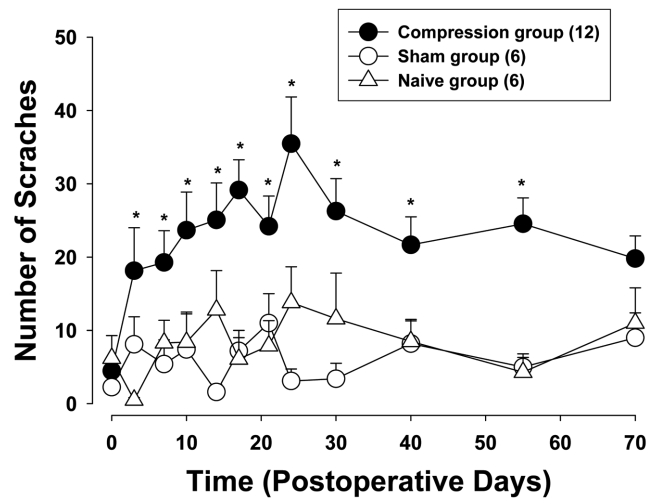


Fig. 5. Changes in the cumulative number of scratches following application of a drop of acetone (50 µl) on receptor field in animals with compression of trigeminal ganglion. In compression group, cold stimulation increased face-grooming behavior compared with sham-treated group. *P < 0.05, sham vs. animals with trigeminal ganglion compression.

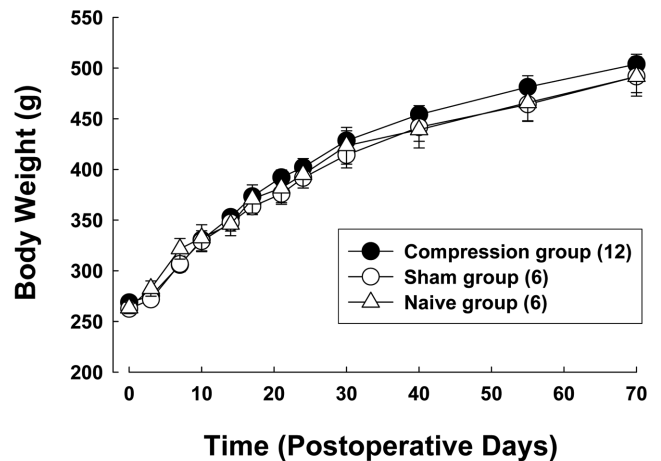


Fig. 6. Time course of changes in body weight following compression of the trigeminal ganglion. Body weight in the animals with compression of trigeminal ganglion (n = 12) did not differ from that of the sham group (n = 6) or naïve animals (n = 6).

이러한 통증 행위반응에는 만성적으로 나타나는 기계적 이질통증, 통증과민현상 그리고 냉자극에 대한 통증 반응 증가 등을 관찰할 수 있었다. 이러한 실험 결과는 실험동물에서 삼차신경절 압박으로 삼차신경통증 반응과 유사한 통증행위 반응을 유발할 수 있었으며, 나아가 삼차신경통증을 연구할 수 있는 동물 실험모델로 이용될 수 있을 것이라 생각된다.

삼차신경통의 주요 병인 요인으로는 혈관 등이 삼차신경 뿌리 부위에 가해진 압박이 중요한 역할을 한다(Jannetta, 1967; Kitt *et al.*, 2000; Love and Coakham, 2001)고 알려져 있다. 이미 많은 임상 환자에서 인접한 동맥고리, 종양, 동정맥성 기형 혹은 동맥류 등 다양한 원인에 의해 삼차신

경 뿌리에서 압박이 발생하고, 이러한 압박이 삼차신경통을 유발하고 있었다(Dandy, 1934; Gardner, 1965). 이러한 사실은 삼차신경통 환자들에게 미세혈관 감압술을 이용하여 삼차신경뿌리에 가해지는 압박을 제거하여 삼차신경통 완화를 도모하는 술식으로 미루어 볼 때 신경압박이 중요한 병인 요인이라는 것을 증명하고 있다(Lovely and Jannetta, 1997; McLaughlin *et al.*, 1999; Zakrzewska *et al.*, 2005). 그러나 이외는 반대로 일부 삼차신경통 환자에서는 미세조직학적인 관찰에서 삼차신경뿌리에서 이상소견을 관찰할 수 없었으며, 압박을 유발하는 어떠한 혈관 접촉도 발견할 수 없다는 보고(Hilton *et al.*, 1994)와 노화현상에 따라 미세혈관이 삼차신경뿌리와 접촉한다는 주장(Adams, 1989)은 삼차신경뿌리 압박이 중요한 원인 인자가 아닐 수 있다는 것을 말해 주고 있다. 나아가 일부 삼차신경통 환자들의 경우 삼차신경절 혹은 인접한 부분에서 삼차신경통을 유발하는 병리현상(Devor *et al.*, 2002a)을 나타내었다는 보고는 삼차신경뿌리 압박 이외에도 삼차신경절이 압박되면 삼차신경통이 발생할 수 있다는 것을 증명한다. 앞선 연구에서 삼차신경절 내로 agar를 주입하여 압박함으로써 삼차신경통증과 유사한 통증행위반응을 유발하였고 이러한 통증 행위반응은 만성적으로 나타났다(Yang *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2009). 이러한 연구 결과들을 종합해 볼 때 삼차신경뿌리 뿐만 아니라 삼차신경절도 삼차신경통 병인기전에 있어 매우 중요한 역할을 한다는 것을 제시할 수 있다. 본 연구에서도 실험동물 흰 쥐의 삼차신경절을 압박하였으며 삼차신경이 지배하는 안면영역에서 지속적인 통증 행위반응을 나타내었다.

선행연구에서 소개한 삼차신경절 내로 agar를 주입하여 삼차신경절을 압박함으로써 통증을 유발시키는 동물모델(Yang *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2009)에서는 삼차신경절이 agar 주입을 위해 관을 삽입할 때 손상을 받게 된다. 이러한 손상은 agar를 주입하지 않고 삽입관만을 삽입한 대조군에서도 일부 통증 반응이 나타나는 것을 볼 수 있다(Yang *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2009). 또한 LPA를 삼차신경절 내로 주입하여 말이집탈락을 유도하여 통증 행위반응을 유도하는 실험에서도 vehicle을 주입하면 비록 짧게 나타나지만 통증 행위반응이 나타나는 것을 관찰할 수 있다(Ahn *et al.*, 2009). 이러한 실험 결과는 삼차신경절을 압박하기 위해 삽입한 관에 삼차신경절이 손상을 받으면 통증행위반응이 유발될 수 있다는 사실을 말해 주고 있다. 따라서 삼차신경절 손상을 피하면서 삼차신경절을 압박할 수 있다면 보다 임상적으로 삼차신경통증 병인 요인과 유사한 동물모델이라 할 수 있다. 본 연구에서는 삼차신경절 상부에 주입된 agar는 삼차신경절을 압박하였고, 압박된 삼차신경절에서 일부 조직학적인 변화를 관찰하였다. 그러나 주입관이나 주입된 agar에 의해서는 삼차신경절의 손상을 관찰할 수 없었으며, 이로 인한 염증반응 또한 관찰할 수 없었다. 또한 삼차신경절 손상을 일으키지 않으면서 삼차신경절을 압박하여

지속적으로 발생하는 통증행위반응을 관찰하였다. 따라서 본 연구에서 제시하는 삼차신경통증 동물 모델은 기존 모델의 단점을 극복하여 안면 신경병증 통증을 연구할 수 있는 새로운 실험모델로 사용될 수 있다는 것을 말해준다.

실험동물 흰쥐 요추에서 추간공 내로 막대를 식립하여 등쪽 신경절을 압박하면 만성적으로 통각과민을 유발한다(Hu and Xing, 1998; Song *et al.*, 1999)는 사실이 보고되었다. 이러한 실험 결과는 척수 신경절을 압박하면 만성적 통증이 발생한다는 것을 말해 주며 나아가 척수 협착증, 추간관 탈출, 퇴행성 장애, 종양 혹은 척수손상(Briggs and Chandraraj, 1995; Poletti, 1996) 등으로 척수신경절의 만성적 압박되면 만성통증이 발생한다는 것을 설명하고 있다. 척수신경절을 압박하였을 때와 유사하게 삼차신경절을 압박했을 때에도 이질통과 통각과민반응과 같은 통증 행위반응이 만성적으로 유발되었는데(Yang *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2009), 이는 척수신경절을 압박했을 때 발생하는 통증반응과 유사하게 나타났다. 본 연구에서도 삼차신경절이 압박되지 않은 대조군에서는 통증행위반응이 나타나지 않았으나, 삼차신경절 압박을 한 실험군에서는 만성적 신경병증 통증이 발생한다는 실험 결과는 만성통증 행위반응이 염증 혹은 수술과정에서 발생한 손상에 의한 것이 아니라 삼차신경절 압박에 의해 나타나는 것을 말해준다. 또한 본 실험이 진행되는 동안 실험군에서의 몸무게는 대조군이나 아무 처치를 하지 않은 실험동물들 간에서 유의한 차이가 발생하지 않았다. 이는 삼차신경절을 압박하는 수술 과정 자체가 수술 후 외상이나 몸무게에 영향을 미치지 않는다는 점을 보여준다. 따라서 본 실험에서 삼차신경절의 배면에 agar를 주입하여 삼차신경절을 손상주지 않으면서 삼차신경절을 효과적으로 압박할 수 있었으며, 삼차신경절 압박은 유의한 만성 통증행위반응을 유발시켰다.

삼차신경절의 압박 후에 발생하는 통증 행위반응 중 명확한 변화는 안면에 가해지는 기계적 자극에 대한 회피반응이 유의하게 증가한 것이다. 이러한 사실은 삼차신경절 압박 이후에 발생하는 이질통, 통증 과민반응 그리고 냉자극에 대한 과민반응과 같은 만성적인 통증 행위반응이 유발된다는 것으로 알 수 있다. 본 실험에서 안면영역에서 이질통을 평가하기 위해 공기로 안면피부를 자극하는 방법을 사용하였으며, 이와 같이 공기로 자극하여 이질통을 측정하는 방법은 앞선 연구들에서 이미 소개된 바 있다(Ahn *et al.*, 2004, 2005; Yang *et al.*, 2005). 일반적으로 이질통을 측정할 때 사용하는 Von frey 방식과 달리 공기를 이용하여 자극하는 방법은 자극원이 안면영역과 직접 접촉하지 않기 때문에 실험동물의 주의를 불러일으키지 않는다는 장점이 있다. 본 연구에서 어떠한 처치도 하지 않은 실험동물의 경우 40 psi 세기의 압력으로 자극할 때 아무런 반응이 나타나지 않았던 반면 삼차신경절을 압박한 실험 동물에서 공기자극에 대한 역치 값이 유의하게 감소하였다. 따라서 본 실험에서 사용한 공기 자극방식은 의식이 있는

동물의 안면영역에서 이질통을 평가할 수 있는 알맞은 평가 방법 중의 하나라고 생각된다. 삼차신경절 내에 agar를 주입하여 유발시킨 실험결과(Yang *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2009)는 수술 후 7일째부터 대조군에 비해 유의하게 이질통이 지속되다가 수술 후 40일경에 수술 전으로 회복하였다. 그러나 본 실험에서 삼차신경절 손상없이 삼차신경절을 압박하여 발생한 이질통은 수술 후 3일째부터 발생하여 지속되었고 수술 후 55일 정도 지나면 수술 전과 비슷한 상태로 회복한 것을 볼 때 이질통이 더욱 오랜 기간 지속되고 있음을 알 수 있다. 삼차신경절을 압박한 실험군에서 기계적 자극에 대한 통각과민 현상뿐만 아니라 냉자극에 대한 통각과민 역시 수술 후 대조군에 비해 유의하게 증가하는 현상을 보였다. 이러한 사실은 삼차신경통을 압박하는 것이 안면영역에서 신경병증 통증을 유발시키고 있다는 것을 보여준다.

삼차신경절을 압박한 실험 동물 모델은 삼차신경통을 연구하는데 있어 새로운 정보를 제공할 수 있다고 제안할 수 있지만, 앞으로 보다 많은 연구를 필요로 하고 있다. 삼차신경절을 압박함으로써 발생하는 행위반응 중 일부는 전형적인 삼차신경통 증상과는 차이가 발생했다. 임상적으로 삼차신경통 증상의 경우 특정한 부위를 자극했을 때 통증이 발생하는 발통대가 편측성으로 나타나는데 반해, 본 실험 동물 모델의 경우 양측성으로 나타났다. 삼차신경통을 압박한 후 55일경에 수술전과 비슷한 수준으로 회복되는 것을 관찰할 수 있었는데, 이러한 회복은 시간이 지남에 따라 주입된 agar가 퍼지는 현상에 따른 압박의 감소 때문일 수 있으며 이에 관련한 연구는 좀 더 필요할 것으로 생각된다. 삼차신경뿌리에서 압박은 삼차신경통의 중요한 병인요인 중 하나이다. 따라서 삼차신경통 발병에 있어 삼차신경뿌리 압박이 어떠한 영향을 미치는지 연구하는 것이 필요할 것이라 생각한다. 성별 역시 통증에 영향을 주는 또 다른 중요한 인자이다. 성별과 관련한 차이에 기인하는 삼차신경통의 기전은 복잡하고 다양한 요소들을 포함한다. 만성적인 통증에는 생식 호르몬의 변화가 관련이 된다(Tall *et al.*, 2001; Claiborne *et al.*, 2006)는 보고가 있다. 본 연구에서는 호르몬이 미치는 영향을 배제하기 위해 수컷 흰쥐만을 사용하였다. 따라서 성별의 차이에 따른 신경과 호르몬 기전이 삼차신경통에 미치는 영향에 대한 연구는 더 필요할 것으로 생각된다.

이상의 연구결과를 종합하면, 본 연구에서는 실험동물 흰쥐에서 삼차신경절 손상없이 압박함으로써 통증 행위반응을 유발하는 새로운 삼차신경통 동물모델을 제시하였다. 삼차신경절 압박 이후에 안면에 가해진 기계적 자극에 대해 민감한 반응을 보이는 이질통과 통각과민 현상 그리고 냉자극에 의해 과민반응 현상이 나타나는 것을 보여주었다. 이상의 결과들은 삼차신경절을 압박하여 만들어낸 새로운 동물 모델이 삼차신경통을 연구하는데 있어 유용한 연구모델이 될 것으로 예상된다.

감사의 글

이 논문은 2008년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2008-313-H00013).

참고문헌

- Adams CBT. Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J Neurosurg.* 57:1-12, 1989.
- Ahn DK, Lee SY, Han SR, Ju JS, Yang GY, Lee MK, Youn DH, Bae YC. Intratrigeminal ganglionic injection of LPA causes neuropathic pain-like behavior and demyelination in rats. *Pain.* 2009, in press. doi:10.1016/j.pain.2009.07.012.
- 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.* 357:203-6, 2004.
- 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-1 β -induced mechanical allodynia in the orofacial area of conscious rats. *Pain.* 118:53-60, 2005b.
- Ahn DK, Lim EJ, Kim BC, Yang GY, Lee MK, Ju JS, Han SR, Bae YC. Compression of the trigeminal ganglion produces prolonged nociceptive behavior in rats. *Eur J Pain.* 13:568-75, 2009.
- Benoliel R, Wilensky A, Tal M, Eliav E. Application of a pro-inflammatory agent to the orbital portion of the rat infraorbital nerve induces changes indicative of ongoing trigeminal pain. *Pain* 99:567-78, 2002.
- Briggs CA, Chandraraj S. Variations in the lumbosacral ligament and associated changes in the lumbosacral region resulting in compression of the fifth dorsal root ganglion and spinal nerve. *Clin Anat.* 8:339-46, 1995.
- Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 59:369-76, 1994.
- Claiborne J, Nag S, Mokha SS. Activation of opioid receptor like-1 receptor in the spinal cord produces sex-specific antinociception in the rat: estrogen attenuates antinociception in the female, whereas testosterone is required for the expression of antinociception in the male. *J Neurosci.* 26:13048-53, 2006.
- Dandy DW. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg.* 24:447-55, 1934.
- Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain.* 18:4-13, 2002a.
- 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.* 96:532-43, 2002b.
- Gardner WJ. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg.* 19:947-58, 1965.
- Fields HL. Treatment of trigeminal neuralgia. *N Engl J Med.* 334:1125-6, 1996.

- Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery*. 35:299-303, 1994.
- Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat. *Pain*. 77:15-23, 1998.
- Imamura Y, Kawamoto H, Nakanishi O. Characterization of heat-hyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats. *Exp Brain Res*. 116:97-103, 1997.
- Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 26:159-62, 1967.
- Jung CY, Choi HS, Ju JS, Park HS, Kwon TG, Bae YC, Ahn DK. Central metabotropic glutamate receptors differentially participate in IL-1 β -induced mechanical allodynia in the orofacial area of conscious rats. *J Pain*. 7:747-56, 2006.
- 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*. 31:1322-9, 2007.
- Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 124:2347-60, 2001.
- Lovely TJ, Jannetta PJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Surgical technique and long-term results. *Neurosurg Clin N Am*. 8:11-29, 1997.
- Kitt CA, Gruber K, Davis M, Woolf CJ, Levine JD. Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. *Pain*. 85:3-7, 2000.
- McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg*. 90:1-8, 1999.
- Park CK, Kim K, Jung SJ, Kim MJ, Ahn DK, Hong SD, Kim JS, Oh SB. Molecular mechanism for local anesthetic action of eugenol in the rat trigeminal system. *Pain*. 144:84-94, 2009.
- Poletti CE. Third cervical nerve root and ganglion compression: clinical syndrome, surgical anatomy, and pathological findings. *Neurosurgery*. 39:941-8, 1996.
- Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 18:22-7, 2002.
- Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, Zhang JM, LaMotte RH. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglia. *J Neurophysiol*. 82:3347-58, 1999.
- Tall JM, Stuesse SL, Cruce WL, Crisp T. Gender and the behavioral manifestations of neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 68:99-104, 2001.
- Vos BP, Hans G, Adriaensen H. Behavioral assessment of facial pain in rats: face grooming patterns after painful and non-painful sensory disturbances in the territory of the rat's infraorbital nerve. *Pain*. 76:173-8, 1998.
- Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci*. 14:2708-23, 1994.
- Yang CS, Jung CY, Ju JS, Lee MK, Ahn DK. Intracisternal administration of mitogen-activated protein kinase inhibitors reduced IL-1 β -induced mirror-image mechanical allodynia in the orofacial area of rats. *Neurosci Lett*. 387:32-7, 2005.
- Yang GY, Park YH, Lee MK, Kim SK, Ahn DK. Compression of the trigeminal ganglion enhances nociceptive behavior produced by formalin in the orofacial area of rats. *International Journal of Oral Biology*. 33:155-62, 2008.
- Zakrzewska JM, Lopez BC, Kim SE, Coakham HB. Patient reports of satisfaction after microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 56:1304-11, 2005.
- Zakrzewska JM, Patsalos PN. Drugs used in the management of trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 74:439-50, 1992.