흰쥐 말초신경 손상에 의한
신경원통과성변성의 양상

연세대학교 대학원
의과학사업단
곽 현 호

흰쥐 말초신경 손상에 의한 신경원통과성변성의 양상

지도 박 형 우 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2000년 12월 일

연세대학교 대학원
의과학사업단
곽 현 호

곽현호의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2000년 12월 일

감사의 글

이 논문을 완성함에 있어 지도와 노고를 아끼지 않으신 박형우 교수님과 많은 조언을 해주신 김명희 교수님, 허지회 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

본 연구 진행에 많은 도움을 주신 해부학교실 발생학 실험실원 여러분께 감사드립니다.

오늘이 있기까지 자식을 위해 항상 희생하시고 따뜻한 사랑과 격려로 보살펴 주신 부모님께 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문요약

흰쥐 말초신경 손상에 의한 신경원통과성변성의 양상

신경의 축삭 대부분이 파괴되거나 세포체의 가까운 곳에서 축삭이 절단된 경우에는 연접전신경원에서는 연접말단이 손상된 신경원으로부터 떨어져오그라들면서 역행성 신경원통과성변성(retrograde transneuronal degeneration)이 일어나고, 연접후신경원에서는 전행성(anterograde) 신경원통과성변성이 일어난다. 말초신경의 축삭 손상에 의한 신경원통과성변성에 대한 연구들이 주로 손상된 쪽의 중추신경계 신경원의 변성에 초점을 두고 진행되어 왔으나, 기능적이나 위치적으로 연관된 다른 신경에 미치는 영향에 대하여는 아직 명확하게 밝혀지지 않고 있다.

축삭의 변성이나 세포체 자체의 기능부전에 기인한 탈신경화는 골격근에 생리적, 생화학적 변화를 초래하며, 이러한 근위축 및 근섬유형의 변화를 통하여 신경의 변성 정도를 살펴볼 수 있다.

본 연구는 부분적인 신경손상으로 유발된 운동이상이 손상된 신경원의 운동신경 변성에만 기인한 것이 아니라 신경원통과성변성을 통해 주위의 다른 말초신경에도 영향을 미칠 것이라는 가설 하에 체중 200-250g의 성숙한 Sprague-Dawley계 흰쥐의 왼쪽 대퇴신경을 절단하고, 2개월이 경과한 후 척수와 근육에 대한 형태학적, 조직화학적 분석을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.: 대퇴신경을 절단한 쥐의 동측의 척수전각에서 전반적으로 운동신경원세포의 크기가 감소하였으며, 전체적인 모양이 찌그러지고, 핵이 주변부로 치우쳐지는 것과 같은 변성 소견이 확인되었고, 대퇴직근과 장내전근의 세가지 근섬유형 모두에서 근섬유의 횡단면적이 감소되어 있었으나, 반건양근은 유의한 차이가 없었다. 그리고 대퇴직근 뿐만아니라 장내전근에서 I형 근섬유는 유의한 차이가 없었으나 IIa형 근섬유가 증가하고, IIb형 근섬유가 감소하는 근육의 변성 소견이 나타났다.

이상의 결과로 말초신경의 손상이 신경원통과성변성에 의하여 손상 받지 않은 다른 신경에 영향을 미쳐, 그 결과 주위 근육에도 변성을 초래함을 증명하였으며, 이러한 신경원통과성변성의 양상은 동일한 척수 높이에서 이루어짐을 확인하였다.

핵심되는 말 : 신경원통과성변성, 말초신경손상, 대퇴신경, 척수, 근섬유형

흰쥐 말초신경 손상에 의한 신경원통과성변성의 양상

<지도 박 형 우 교수>

연세대학교 대학원 의과학사업단

곽 현 호

I. 서 론

신경의 축삭이 절단(transection)되면 절단된 부위에서 두 방향으로 퇴행성 변화가 일어나 세포체를 포함하는 손상의 근위부(proximal segment)에는 축삭변성(axonal degeneration)이 일어나고, 원위부(distal segment)에는 월러변성(Wallerian degeneration)이 일어난다.[1,2] 축삭변성에 의해 척수신경절세포(dorsal root ganglion cell)와 척수운동신경원(spinal motor neuron)의 세포체가 부어오르고(swell), 핵(nucleus)은 세포체의 주변부로 치우치며, 뚜렷하던 세포체의 니슬소체(Nissl substance)가 파괴되어 사라지는데, 이를 염색질용해(chromatolysis)라 한다.[3,4] 축삭변성의 병리적 기전에 대하여 명확히 밝혀지지는 않았지만, 세포체에서의 합성부전(synthetic failure)이나 축삭이동(axonal transport)의 변화로 인한 비정상적인 세포대사에 기인한 것으로 알려져 있다.[1,5,6] 축삭의 대부분이 파괴되거나 세포체로부터 가까운 곳에서 축삭이 절단된 경우에는 신경원의 세포사(cell death)가 일어나며,[4,7] 연접전신경원(presynaptic neuron)에서는 연접말단(synaptic terminals)이 세포사한 신경원으로부터 떨어져 오그라들면서 역행성 신경원통과성변성(retrograde transneuronal degeneration)이 일어나고, 연접후신경원(postsynaptic neuron)에

서는 전행성 신경원통과성변성(anterograde transneuronal degeneration)이 일어난다.[2,6,8] 따라서 축삭의 손상은 신경원의 변성을 초래하고 심지어는 손상된 신경원과 연접한 다른 세포들에도 영향을 미친다.

알츠하이머병(Alzheimer's disease), 올리브교뇌소뇌위축증(olivo-ponto-cerebellar atrophy), 진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy), 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)[10], 샤이-드래거증후군(Shy-Drager syndrome), 후소아마비신경근징후(post-polimyelitis neuromuscular symptoms)[9] 등이 신경원통과성변성에 의해 유발되는 질환이라는 보고가 있으며,[11] 말초신경 손상에 대한 연구로 Suzuki 등(1995)은 사고로 오른쪽 상지가 절단(amputation)된 채로 38년을 살다가 사망한 환자의 경수(cervical spinal cord)에서 중간대(intermediate zone)의 개재신경원(internuncial neurons)과 건강측(spared side)의 전각세포(anterior horn cells)에 변성이 있음을 관찰하고 이것이 역행성 신경원통과성변성에 의한 것이라고 하였다.[12] Kawamura와 Dyck(1981)는 절단환자의 척수에서 운동신경원의 감소를 보고하였다.[13]

동물실험을 통한 신경원통과성변성에 대한 연구들이 최근들어 많이 이루어지고 있다. 실험동물에서 배자기 또는 초기 신생아기(embryonic or early postnatal stage)에 운동신경의 축삭을 절단하면 운동신경원이 뚜렷하게 소실되었다는 보고[14,15,16]가 있고, 성숙 흰쥐에서 척수 후근(dorsal root)을 절단해도 운동신경원이 소실된다는 보고가 있다.[17] 특히 신생 흰쥐의 말초신경을 절단한 후 Chimelli와 Scaravilli(1985)는 대뇌의 체감각운동피질(somato-sensorimotor cortex)의 신경원에서 변성을 관찰하였으며,[18] Lawson과 Lowrie(1998)는 척수의 운동신경원과 중간신경원의 사멸을 보고하였고,[19] Li 등(1998)은 이러한 운동신경원의 사멸이 신생쥐에서는 계획세포사(programmed cell death), 성숙쥐에서는 괴사(necrosis)의 형태로 나타난다고 하였다.[20]

말초신경의 축삭 손상으로 인한 신경원통과성변성을 연구한 실험들[21,22,23]이 주로 손상된 쪽의 운동신경원 변성에 초점을 두고 진행되어 왔으나 Sugimoto

등(1990)은 흰쥐의 좌골신경(sciatic nerve)을 느슨하게 결찰(loose ligation)시켜 만든 신경병증 통증모델(rat model of neuropathic pain)을 이용한 실험에서 척수 후각신경원(dorsal horn neurons)의 신경원통과성변성이 손상시킨 쪽 뿐만 아니라 그 반대쪽에서도 나타남을 보고하였고,[24] Bullens 등(1998)도 같은 통증모델을 이용하여 양측 하지 모두에서 운동신경이 탈신경화(motor denervation)됨을 관찰하고 말초신경손상이 신경원통과성변성을 통해 손상 받지 않은 쪽에도 영향을 미친다고 하였다.[25] Daemen 등(1998) 또한 흰쥐의 좌골신경을 결찰시킨 후, 좌골신경의 지배를 받는 비복근(gastrocnemius muscle)은 물론이고 정상적인 대퇴신경(femoral nerve)의 지배를 받는 대퇴직근(rectus femoris muscle)에서도 신경손상에 의한 근위축(muscle atrophy)이 나타났으며, 이러한 사실은 부분적인 신경손상으로 유발된 운동이상이 손상된 신경원의 운동신경변성에만 기인한 것이 아니라 주위의 말초신경에도 영향을 미친 결과라고 주장하였다.[26]

축삭의 변성이나 세포체 자체의 기능부전에 기인한 탈신경화는 골격근에 생리적, 생화학적 변화를 초래하며, 가장 특징적인 것은 근위축이다.[27] 탈신경화에 의한 근위축 및 근섬유형의 변화는 근육을 고정(immobilization)하였을 때나 영양실조(cachexia)에 의한 변화와는 차이가 있으며, 탈신경이 되었을 때는 제 I형, 느린 수축 산화성 섬유(type I, slow-twitch oxidative fibers)에서는 변화가 없는 반면에, 제 IIa형, 빠른 수축 산화성 섬유(type IIa, fast-twitch oxidative fibers)와 제 IIb형, 빠른 수축 해당화성 섬유(type IIb, fast-twitch glycolytic fibers)에서는 현저한 진행성의 위축이 일어나며,[28] IIa형 근섬유가 차지하는 비율이 증가하는데 반해 IIb형 근섬유의 비율은 감소한다고 하였다.[51] 따라서 근위축 및 근섬유형의 변화를 통하여 신경의 변성 정도를 살펴 볼 수 있다.[26,27,28]

일반적으로 신경원의 괴사는 자신의 세포체와 돌기에만 국한되고, 기능적으로 연결된 다른 신경원에는 영향을 미치지 못한다고 줄곧 믿어져 왔으나, 위와 같은 많은 연구들에서 신경원통과성변성에 대한 증거가 계속 발견되고 있다.

그러나 현재까지의 연구들은 주로 말초신경손상으로 인해 척수의 여러 신경원들에 변성이 나타났다는 것으로 요약되며, 기능적으로 연결된 다른 신경에 미치는 영향에 대하여는 아직 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 따라서 본 연구에서는 흰쥐의 대퇴신경을 절단한 후에 나타나는 척수의 신경원통과성변성을 척수 조직표본을 통하여 확인하고, 대퇴신경의 지배를 받는 대퇴직근, 대퇴신경과 척수 높이가 셋째와 넷째 허리신경(L3, 4)으로 동일한 폐쇄신경(obturator nerve)의 지배를 받는 장내전근(adductor longus muscle), 그리고 대퇴직근의 길항근(antagonist)으로써 Ia군 억제성중간신경원(group Ia inhibitory interneuron)을 통하여 대퇴신경과 연접되어 있는 좌골신경의 지배를 받는 반건양근(semitendinosus muscle) 등의 근위축 및 근섬유형의 변화를 관찰하여 말초신경의 손상이 신경원통과성변성을 거쳐 기능적으로 연결된 다른 신경에 미치는 영향을 비교분석하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물로는 체중 200-250g의 건강하고 성숙한 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 20마리를 사용하였다. 실험군은 정상 대조군과 대퇴신경 수술군으로 구분하며, 각 군은 10마리씩을 사용하였다.

2. 수술방법

대퇴신경 수술군은 Ether 마취 하에 반듯이 드러눕히고(supine position) 회음부(perineum)를 betadine과 alcohol을 사용하여 소독, 삭모한 후 절개하여 서혜인대(ingual ligament)의 바로 아래부위에서 왼쪽 대퇴신경을 2㎜ 길이로 잘라내고, 신경의 재생을 방지하기 위하여 절단된 신경의 근위단(proximal stump)을 봉합사로 묶은 후 절개부위를 봉합하였다. 정상 대조군은 회음부를 절개한 후 신경절단 없이 다시 봉합하였다. 수술 후 2개월이 경과되었을 때 희생시켜 다음 실험을 수행하였다.

3. 근육조직표본 제작

Ether 마취 하에 왼쪽의 대퇴직근(retus femoris muscle), 장내전근(adductor longus muscle), 그리고 반건양근(semitendinosus muscle)을 적출한 후 액체질소에 넣어 냉각시킨 isopentane에 담가 약 10초간 급속히 냉동시키고 -20℃의 냉동절편기 속에서 10㎛의 두께로 횡절편을 제작하였다.

일반적인 형태학적 변화를 보기 위하여 Hematoxylin-eosin(H-E) 염색, 당원의 변화를 보기 위하여 periodic acid schiff(PAS) 반응염색, 그리고 근섬유형

의 분류를 위하여 myofibrillar ATPase 염색과 reduced nicotinamide dinucleotide-tetrazolium reductase(NADH-TR) 염색을 시행하였다.

가. Hematoxylin-eosin(H-E) 염색

Hematoxylin-eosin(H-E) 염색은 통상적인 방법을 이용하여 시행하였다.

나. Periodic acid Schiff(PAS) 염색

근육조직표본을 1% periodic acid(Sigma chemical CO, St. Louis, MO, U.S.A) 수용액에서 5분간 산화시켰다. 흐르는 물에서 5분간 수세한 후, 증류수에서 행궜다. Schiff 시약(Merck KGaA, Darmstadt, Germany)에 10분간 반응시킨 후, 0.5% sodium metabisulfate 수용액에서 각각 2분씩 3회 세척하였다. 증류수에서 10분간 발색시킨 후 Harris hematoxylin 액에서 핵을 염색하고, 탈색, 중화, 수세과정을 거쳤다. 다시 탈수, 투명과정을 거쳐 봉입하였다.

다. Myofibrillar adenosine triphosphatase(mATPase) 염색

근육조직표본을 실온에서 한시간 동안 건조시킨 후, 고정액에 옮겨 실온에서 5분간 고정하였다. tris buffer에서 1분간 흔들어가면서 세척한 후, acid와 alkaline preincubation 용액(pH 4.3, 4.6, 10.4)에 옮겨 15분간 반응시켰다. 다시 tris buffer에 각각 1분씩 2회 세척한 후, 반응액에 옮겨 37℃에서 45분간 반응시켰다. 1% $CaCl_2$ 수용액에 각각 30초씩 3회 세척하였다. 2% cobalt chloride 수용액에 3분간 둔 다음 alkaline 세척액에 각각 30초씩 4회 세척하였다. 1% ammonium sulfide 수용액에서 3분간 발색시키고, 흐르는 물에 5분간 수세하였다. 탈수, 투명과정을 거친 후 봉입하였다.

(1) 고정액의 제조

40% 포르말린 50㎖에 sodium cacodylate(Wako Pure Chemical Industries

Ltd, Tokyo, Japan) 31g, $CaCl_2$ 10g, sucrose 115g을 가하여 용해한 후, 1ℓ까지 증류수로 채웠다.

(2) tris buffer의 제조

증류수 850㎖, 0.18M $CaCl_2$ 100㎖, Tris(hydroxymethyl) aminomethane (TRIS)(Sigma chemical CO, St. Louis, MO, U.S.A) 12.1g을 혼합하여 용해한 후, 1N-6N HCl을 사용하여 pH 7.8로 조정하고 1ℓ까지 증류수로 채웠다.

(3) alkaline preincubation 용액의 제조

1.5M alkaline buffer(2-amino-2-methyl-1-propanol buffer, Sigma Diagnostics Inc, St. Louis, MO, U.S.A) 3.35㎖, 0.18M $CaCl_2$ 10㎖, 증류수 35㎖을 혼합한 후, 1N-10N KOH를 사용하여 pH 10.4로 조정하고 50㎖까지 증류수로 채웠다. 사용직전에 제조하였다.

(4) 반응액의 제조

1.5M alkaline buffer 3.35㎖, 0.18M $CaCl_2$ 5㎖, KCl 185㎎, adenosine-5'-triphosphate disodium salt(ICN Biomedicals Inc, Aurora, Ohio, U.S.A) 76㎎을 혼합하여 용해한 후, 6N HCl을 사용하여 pH 9.4로 조정하고 50㎖까지 증류수로 채웠다. 사용직전에 제조하였다.

(5) alkaline 세척액의 제조

1.5M alkaline buffer 13.4㎖, 증류수 160㎖을 혼합한 후, 1N-6N HCl을 사용하여 pH 9.4로 조정하고 50㎖까지 증류수로 채웠다.

(6) acid preincubation 용액의 제조

0.18M $CaCl_2$ 100㎖, 빙초산 3㎖, 증류수 875㎖을 혼합한 후, 1N-5N KOH를

사용하여 pH 4.3과 4.6으로 조정하고 1ℓ까지 증류수로 채웠다.

라. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide(NADH-TR) 염색

근육조직표본을 반응액에 넣어 37℃에서 20-30분간 반응시킨 후, 증류수로 1분간 세척하였다. 75%, 85%, 95%, 100% 알코올을 사용하여 탈수과정을 수행하였다. 0.5% safranin(Sigma chemical CO, St. Louis, MO, U.S.A) 용액에서 30초 동안 대조염색을 한 후, 증류수로 세척하고 봉입하였다.

(1) 반응액의 제조

TRIS-hydrochloric acid buffer 10㎖, nitro blue tetrazolium(Sigma chemical CO, St. Louis, MO, U.S.A) 10㎎, NADPH(β-Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form, Sigma chemical CO, St. Louis, MO, U.S.A) 4㎎을 혼합하여 pH 7.4로 조정하였다.

(2) TRIS-hydrochloric acid buffer의 제조

Tris(hydroxymethyl)aminomethane(TRIS) 6.5g, concentrated hydrochloric acid 3.34㎖, 증류수 1ℓ를 혼합하여 pH 7.4로 조정하였다.

4. 척수조직표본 제작

Ether로 마취시킨 후, 생리식염수 용액을 심장을 통해 관류하고, 0.1M phosphate buffered saline(PBS) 액에 녹인 4% paraformaldehyde 0.1% glutaraldehyde 용액(pH 7.2-7.4)으로 관류 고정한 다음, 척수의 분절을 확인하고 L2-L4 분절별 척수를 적출하여 4℃의 95-100%의 alcohol에 하룻밤 동안 담가 다시 한번 고정하였다. 다음날 고정된 표본을 0.1M PBS액에 녹인 30% sucrose용액에 담가 충분히 침윤시켜 박절에 따르는 조직손상을 방지한 후, 파

라핀에 포매하여 10㎛ 두께로 횡절편을 제작하였다.

일반적인 형태학적 변화를 보기 위하여 Hematoxylin-eosin(H-E) 염색, 니슬소체의 변화를 보기 위해 Toluidine blue 염색, 그리고 수초와 신경세포핵 및 니슬소체의 변화를 보기 위하여 Klüver-Barrera 염색을 시행하였다.

가. Hematoxylin-eosin(H-E) 염색

Hematoxylin-eosin(H-E) 염색은 통상적인 방법을 이용하여 시행하였다.

나. Toluidine blue 염색

척수조직표본을 탈파라핀하여 무수알코올에 1-2일간 담가두었다. 충분히 수세한 후, 0.1% toluidine blue(Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 수용액에 넣어 약하게 가열하여 액의 표면에서 증기가 날 때까지 가열하였다가 실온에서 잠시 식히는 과정을 1-2회 반복하고 증류수에 행군 후, 70% 알코올에 옮겨 탈색시켰다. 80% 알코올부터 탈수를 진행하여 95% 알코올에 이르면 검경하여 염색성을 확인하였다. 무수알코올에 수 초간 두었다가 투명과정을 거쳐 봉입하였다. 염색된 표본은 직사광선을 피하여 암소에서 보관하였다.

다. Klüver-Barrera 염색

척수조직표본을 탈파라핀하여 95% 알코올까지 옮긴 후, luxol fast blue 액에 옮겨 56℃에서 16-24시간 염색하였다. 95% 알코올에서 여분의 염료를 제거하고 증류수에 수세한 후, 0.05% lithium carbonate 수용액에 신속히 분별하였다. 이어서 70% 알코올에 여러번 통과하여 회백질과 백색질이 구별될 때까지 탈색시키고 증류수에 수세하였다. 미리 진탕해둔 cresyl echt violet 액에 옮겨 6분간 염색하고 95% 알코올에 여러번 교환하여 분별하였다. 중성발삼을 3방울 떨어뜨린 무수알코올에 2-3회 행군 후, 투명과정을 거쳐 봉입하였다.

(1) luxol fast blue액의 제조

95% 알코올 1ℓ에 luxol fast blue MBSN(Sigma chemical CO, St. Louis, MO, U.S.A) 1g을 가하여 용해한 후, 10% acetic acid 수용액 5㎖을 가하여 사용 전에 여과하였다.

(2) cresyl echt violet액의 제조

1% cresyl echt violet(Sigma chemical CO, St. Louis, MO, U.S.A) 수용액을 제조하여 이 액 30㎖ 당 10% acetic acid 수용액 5방울을 가한 후 여과하여 사용하였다.

5. 조직화학적 근섬유형의 분류

근섬유형의 분류는 Cooper등(1970)의 방법을 이용하여 NADH-TR 염색 반응에 따라 제 I형, IIa형 및 IIb형으로 분류하였으며, Staron과 Hikida(1992)의 방법에 따라 mATPase 염색 반응으로 근섬유형을 다시 한번 확인하였다.[29,30]

mATPase 염색법을 이용하여 각각의 pH에서 전침적(preincubation)한 후, 근섬유형의 분류를 모식화하면 Table 1.과 같다.[29]

Table 1. The illustration of the muscle fiber types using mATPase method after preincubation at various pH values.

	pH 10.4	pH 4.3	pH 4.6
Type I	○	●	●
Type IIa	●	○	○
Type IIb	●	○	◑
Type IIc	●	●	●

6. 근섬유의 계측

각 근육에서 근섬유형을 구분하여 각각의 근섬유형에 대한 횡단면적과 근섬유형의 단위면적(㎟)당 개수를 측정하였다. 근섬유의 면적과 수는 현미경 200배 배율에서 영상분석기(Optimas Image Analyzer Ver 6.1, Optimas corporation, Bothell, WA, U.S.A)를 사용하여 측정하였다. 근섬유의 횡단면적은 각 근육의 근섬유형 마다 20개씩을 측정하였으며, 단위면적당 개수는 한 근육표본에서 무작위로 세 개의 시야(1×1㎟)를 설정하여 그 시야 안에 있는 모든 섬유를 섬유형에 따라 분류한 후 개수를 세었다.

7. 통계학적 분석

모든 계측값은 SAS 통계프로그램(Ver 6.1, SAS Institute Inc, Raleigh, N.C, U.S.A)을 이용하여 통계처리하였다. Intra-class correlation test를 통하여 계측값의 정규분포를 확인한 후, 근섬유의 횡단면적과 근섬유형의 단위면적 당 개수에 대하여 정상 대조군과 대퇴신경 수술군 사이에 유의한 차이가 있는지 알아보기 위하여 student t-test를 시행하였으며, 유의수준은 $p<0.05$로 하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 근섬유의 횡단면적의 변화

수술군은 대퇴직근과 장내전근의 세가지 근섬유형 모두에서 대조군에 비해 유의하게 근섬유의 횡단면적이 감소되어 있었다. 그러나 반건양근은 대조군과 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. The effect of nerve-transection on the muscle fiber size (μm^2) between controls and treatments(t-test).

muscle	fiber type	Controls			Treatments[1]				
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	t-value	p-value
Adductor longus	I	1572.31	±	58.68	1520.38	±	113.93	4.0528	.0001*
	IIa	2648.33	±	128.17	2228.66	±	308.35	12.5676	.0001*
	IIb	4304.00	±	170.50	3784.79	±	572.96	8.6854	.0001*
Rectus femoris	I	1596.64	±	81.35	1529.38	±	73.26	6.1440	.0001*
	IIa	2692.01	±	147.79	2128.82	±	128.56	28.7517	.0001*
	IIb	4321.15	±	217.88	2057.63	±	188.70	78.5289	.0001*
Semi-tendinosus	I	1360.43	±	153.69	1341.66	±	160.67	0.8443	.3995
	IIa	2175.61	±	204.68	2212.78	±	174.34	-1.3827	.1683
	IIb	3946.92	±	218.69	4007.32	±	302.98	-1.6163	.1078

[1] Ten male Sprague-Dawley rats were used in this study. Five rats served as treatments. Their left femoral nerve was transected, and muscles were dissected after 2 months.

* There was significant difference between controls and treatments ($p < 0.05$).

2. 근섬유형의 단위면적 당 비율의 변화

수술군은 대퇴직근과 장내전근에서 제 I형 근섬유는 대조군과 유의한 차이가 없었으나 제 IIa형 근섬유는 대조군에 비해 유의하게 증가되었으며, 제 IIb형 근섬유는 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 그러나 반건양근은 세가지 근섬유형 모두에서 대조군과 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

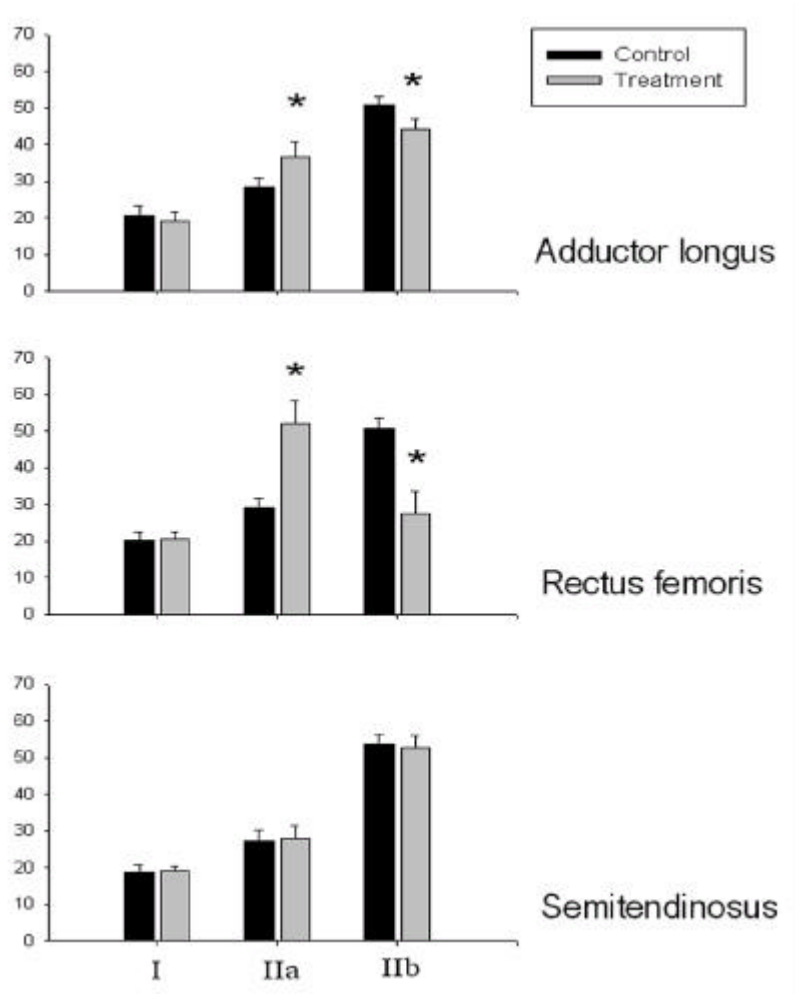

Figure 1. The effect of nerve-transection on the number(percentage/㎟) of muscle fiber type between controls and treatments(t-test).

* There was significant difference between controls and treatments($p<0.05$).

3. 척수의 조직화학적 양상

대퇴신경 수술군의 왼쪽 척수전각(anterior horn)에서 전반적으로 운동신경원세포의 크기가 정상 대조군에 비해 작았으며, 수도 적었다(Fig. 2, 3).

정상 대조군의 운동신경원은 전체적으로 둥그스름한 모양을 하고 핵이 세포체의 가운데에 위치하며, 세포질 전체에 걸쳐 확연히 구분되는 염기호성의 니슬소체가 관찰되었다(Fig. 2-a, c). Klüver-Barrera 염색의 경우 신경원 사이로 치밀하게 분포한 축삭이 진한 청색으로 염색되었다(Fig. 3-a, c).

수술군에서는 전체적인 모양이 둥그스름하지 않고, 핵이 세포체의 주변부에 치우쳐져 있으며, 니슬소체를 구별하기 어려웠다(Fig. 2, 3). 핵질과 세포질 전반에 걸쳐 가염성(chromophilia) 조직들이 분포하여 신경원이 전체적으로 검게 보이는 경우도 관찰되었다(Fig. 2-d). 일부 신경원은 부어오르고, 핵이 세포체의 주변으로 치우치며, 니슬소체가 주변에 흩어져 약간 있거나, 분별이 어려운 염색질용해(chromatolysis)의 양상을 보였다(Fig. 2-d). Klüver- Barrera 염색의 경우 신경원 사이 축삭이 대조군에 비해 매우 감소되어 있음이 관찰되었다(Fig. 3-b, d).

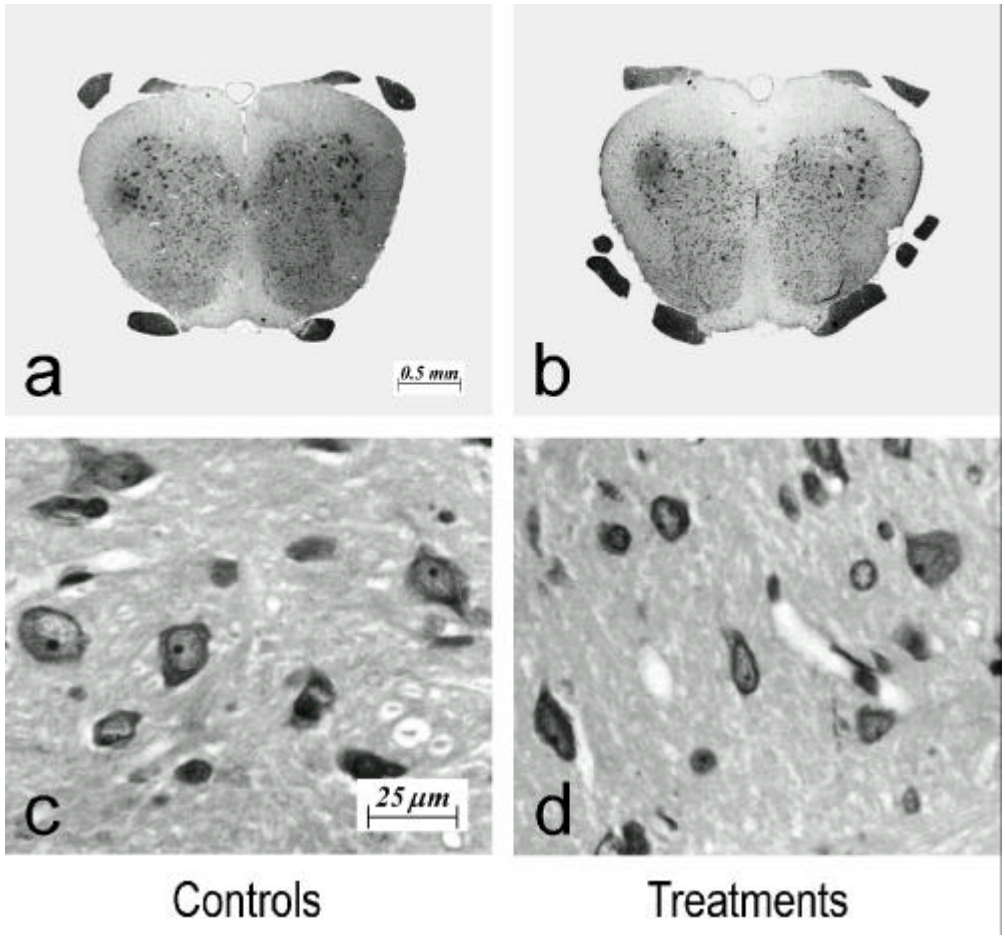

Figure 2. Third lumbar spinal cord of controls and treatments (Toluidin blue stain). a and b ×20, c and d ×400.

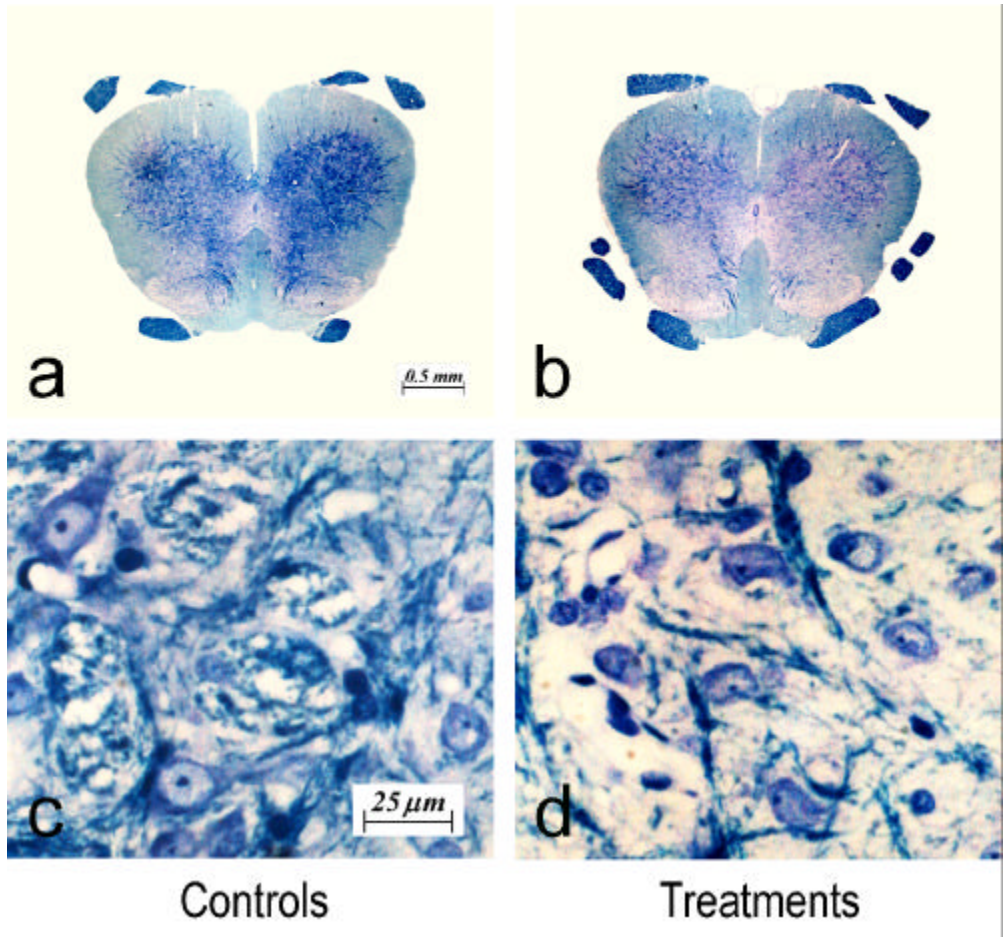

Figure 3. Third lumbar spinal cord of controls and treatments (Klüver-Barrera stain). a and b ×20, c and d ×400.

4. 근육의 조직화학적 양상

정상 대조군의 근섬유는 다각형의 모양을 갖고 있으며, 근핵은 납작하고 근섬유의 가장자리에 위치하고 있었다(Fig. 4-A). NADH-TR 반응과 mATPase 반응에 따라 근섬유형을 제 I형, IIa형 및 IIb형으로 분명하게 구분할 수 있었으며, 고르게 분포하는 모자이크 모양을 하고 있었다(Fig. 4-B, Fig. 5-A, B, C).

대퇴신경 수술군은 전체적으로 근섬유의 위축이 심하여 근섬유형의 구분이 대조군에 비해 어려웠고, 각 섬유다발의 경계도 구분하기 어려웠다(Fig. 4-C). NADH-TR 반응에서 양성을 띠는 과립들이 근섬유 세포질 내에 퍼져 있는 형태로 나타났고(Fig. 4-D), 심한 근세사의 소실을 관찰할 수 있었으며, 근핵은 크기가 커지면서 둥글어지고, 핵이 근섬유의 중앙에 위치하는 섬유도 관찰되었다. 전반적으로 근섬유의 직경이 작아져 있었으며 일부 직경이 매우 작은 근섬유들도 관찰되었다(Fig. 4-C). 신경손상 후 근섬유들이 회복되는 과정에서 관찰되는 같은 종류의 근섬유들로 구성되어 있는 근섬유다발이 나타나는 근섬유의 재군집현상이 관찰되었으며(Fig. 5-E, F), 일부에서는 비대현상을 보이는 근섬유들이 무리를 지어 있는 것을 볼 수 있었다.

정상 대조군의 경우에는 한 근섬유다발 내에 제 I형, IIa형 및 IIb형 근섬유가 고르게 구성되어 있는 반면 대퇴신경 수술군의 경우에는 IIa형 근섬유와 IIb형 근섬유가 밀집되어 있는 근섬유다발들을 관찰할 수 있었다.

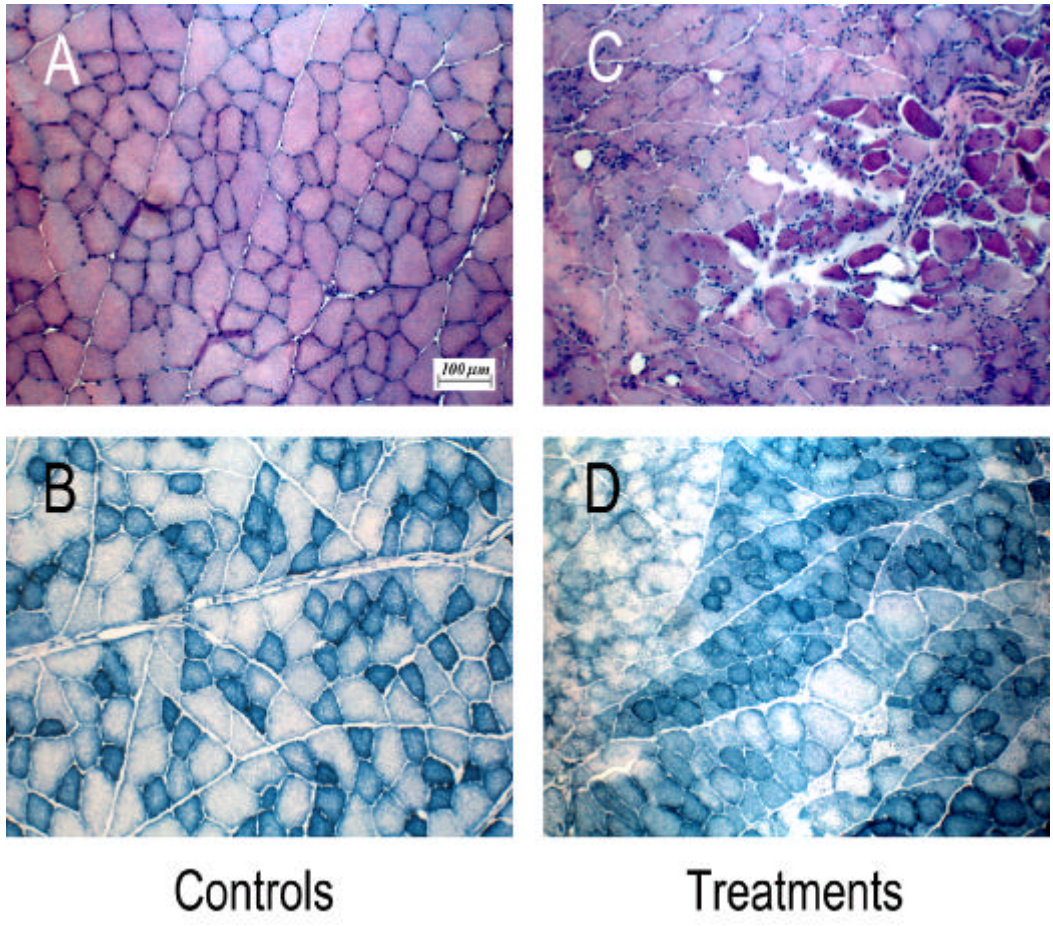

Figure 4. Rectus femoris muscle of controls(A, B) and treatments(C, D). A and C Hematoxylin-eosin stain, B and D NADH-TR stain. ×100

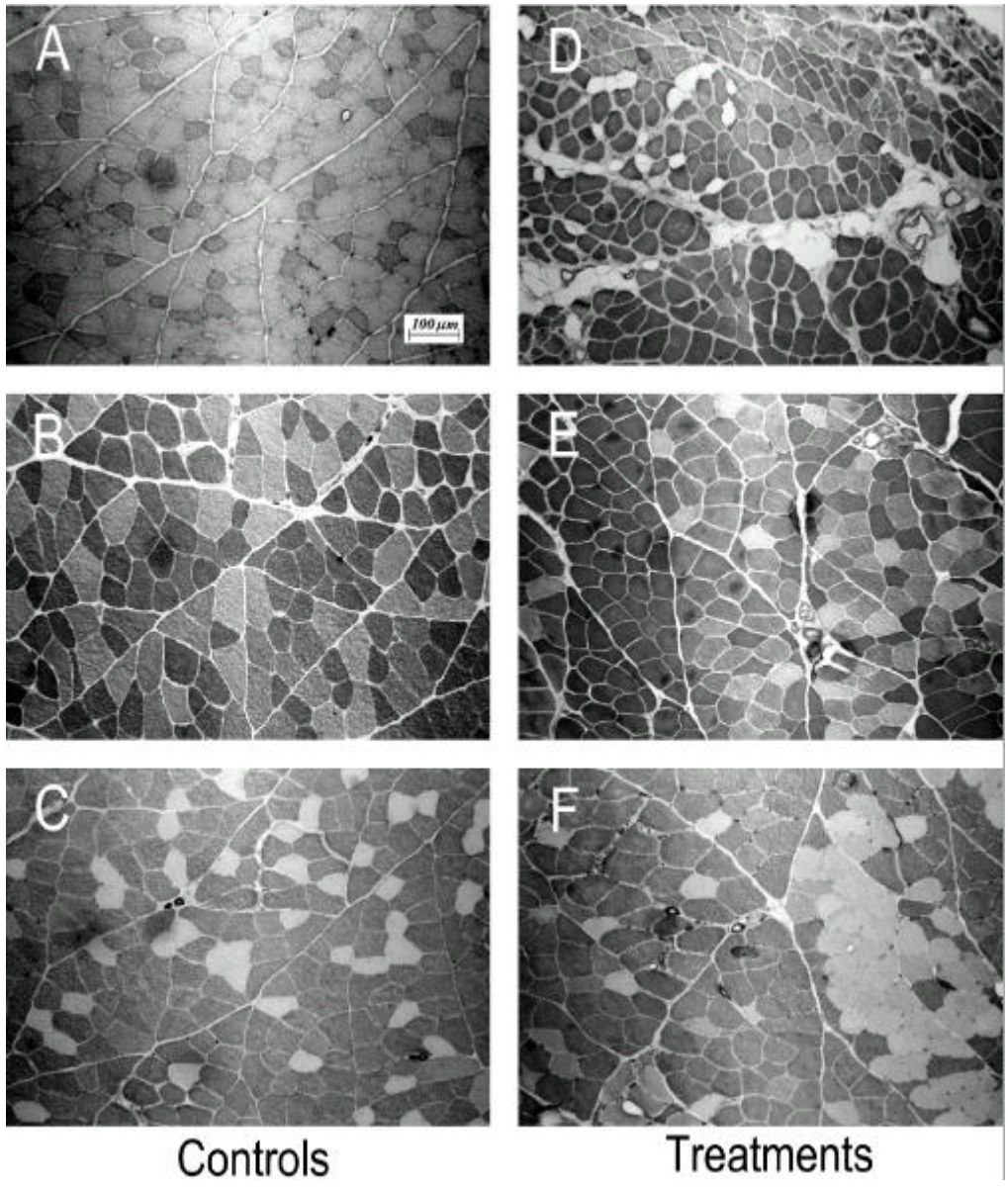

Figure 5. Rectus femoris muscle of controls(A, B and C) and treatments(D, E and F). A and D mATPase, pH 4.3. B and E mATPase, pH 4.6. C and F mATPase, pH 10.4. ×100

Ⅳ. 고 찰

1898년 Warrington이 척수에서의 신경원통과성변성을 관찰하여 보고[31]한 이래 신경원통과성변성에 대한 연구는 100여년이 넘게 지속적으로 이루어지고 있다. Pinching와 Powell에 의하면, 신경원통과성변성이 심할 경우 세포체 수축, 세포질과 핵의 구성요소들의 응집, 핵산(nucleic acid) 구성의 변화, 그리고 미토콘드리아, 내형질세망 및 골지복합체 등이 부어오르는 특징들이 나타나지만, 신경연접은 변화없이 남아있게 되고, 신경원통과성변성이 그다지 심하지 않을 경우에는 단지 핵주위부(perikaryon)가 약간 수축하고, 세포질의 입도(granularity) 증가와 미토콘드리아의 팽창이 일어난다고 하였다.[32] 그리고 이런 모든 상태의 신경원통과성변성에서 유리리보솜(free ribosomes)의 양이 증가된다고 하였다.[59] 따라서 본 연구에서 흰쥐의 대퇴신경을 절단한 후 척수의 전각에 위치한 운동신경원의 크기가 줄어들거나 일부에서 염색질용해의 양상이 관찰된 것은 말초신경 손상이 척수의 운동신경원에 변성을 유발한 것이라고 할 수 있다.

Hubel과 Wiesel의 보고에서는 고양이의 눈꺼풀을 봉합한 후, 외측무릎핵(lateral geniculate nucleus)의 신경원들에서 신경원통과성변성을 보였으며, 이들 신경원들이 나타낸 신경생리학적 반응은 정상상태에서의 그것과 유사하였고, 단지 피질에서의 활성도가 손상되어 나타났다.[33] 이것은 신경원통과성변성이 세포의 죽음에 의한 것이라기보다는 오히려 신경세포의 기능적인 변화에 의한 것임을 보여준다.[32] 따라서 본 연구에서 신경원의 수가 명확하게 감소하지는 않았지만 수술하지 않은 폐쇄신경의 지배를 받는 장내전근에서 변성의 양상을 보인 것은 신경세포의 기능적인 변화로 인한 신경원통과성변성에 의해 나타난 것이라 하겠다.

중추신경계에서 나타나는 역행성 신경원통과성변성을 연구한 실험은 인간의

시각엽(occipital lobe) 손상[34,35]이나 원숭이의 엽절제술(lobectomy)[36] 후에 시신경섬유와 외측무릎체에서 나타나는 변성을 관찰하거나 토끼의 변연엽(limbic cortex) 손상 후 내측유두체핵(medial mammillary nuclei)의 변성을 관찰함[37]으로써 이루어져왔다. 최근의 많은 연구들[38,39,40,41]이 흰쥐의 말초신경을 절단한 후에 나타나는 다양한 위치의 신경원통과성변성을 보고하고 있으며 인간과 동물에 있어서 사지의 절단(amputation)이나 말초신경의 절단(transection)이 있은 후 척수전각세포, 척수의 전근 및 후근, 그리고 감각신경절세포(dorsal ganglion cells)에서 변성이 나타남을 보고하고 있다. 이러한 연구들 가운데에는 하지절단 환자[13]와 고양이의 경추의 운동신경원의 축삭을 절단(axotomy)[42]한 후에 나타난 척수전각세포의 감소를 정량적인 실험설계를 통해 밝혀낸 것도 있다. 그러나 정량적인 실험설계를 이용한 실험은 매우 적었으며, 따라서 척수의 신경원의 변성을 세포의 수나 크기를 계측하여 분석하는 정량적인 방법을 통하여 확인하는 실험이 보다 많이 이루어져야 할 것이다.

포유류의 골격근 내에 존재하는 여러 종류의 근섬유들의 조성에 관한 연구는 과거 30여년간 지속되어 왔다. 이들 근섬유는 미토콘드리아 내의 산화효소들의 활성이 높고, 글리코겐과 인산화효소(phosphorylase)의 함량이 낮으며, 근원섬유의 ATPase 활성이 낮은 I형 섬유와, 이와는 반대되는 효소활성을 갖는 II형 섬유로 크게 나눌 수 있다.[43] 하지만 이와 같은 근섬유의 분류 및 명명법은 연구자들에 따라 매우 다양하다. Stein과 Padykula[44], 그리고 Cooper 등[30]은 미토콘드리아 내의 산화효소인 succinic dehydrogenase(SDH)와 NADH-TR의 조직화학적 분포에 따라 근섬유형을 A형, B형 및 C형으로 분류하였다. 이를 Engel과 Bethesda[43]의 분류와 비교해 볼 때, A형은 IIb형, B형은 I형, 그리고 C형은 IIa형에 해당하며, 본 연구에서는 Engel과 Bethesda의 분류에 따랐다.

IIb형 근섬유는 미토콘드리아의 수가 적어 효소 반응산물인 디포르마잔(diformazan) 과립이 적고, 이들의 근섬유막 아래의 효소 활성도가 낮아 근섬유의 경계가 뚜렷하지 않다. 미세구조에 있어서는 I 띠에 근형질세망의 발달이

뚜렷하며, Z선이 가는 특징을 갖는다. IIa형 섬유는 디포르마잔 과립이 크고 근섬유막 아래의 효소 활성이 강한 특징을 보이며, 미세구조에 있어서도 미토콘드리아의 수가 많고, 근형질세망의 표면적이 작으며, Z선의 두께가 굵은 것이 특징이다.[45] I형 섬유는 중간정도의 특성을 보이는 섬유들로 구분하였다.[46] 이러한 근섬유의 차이는 미세구조와 에너지대사 및 근세사단백질 구성의 차이에 의해 결정된다고 한다.[47,48] 또한 근육은 근섬유의 기능적 특성에 따라 빠른수축근과 느린수축근으로 구분하며, 이러한 기능적 특성은 신경분포에 의해 영향을 받는다고 하였다.[49,50] 신경 손상 후 근섬유에 나타나는 변화에 관하여는 많은 연구가 있었다.[51,52,53,54,55] 근육 내에서 근섬유의 분포는 여러 요인에 의해 변화하며,[28,56] 정우제 등[52]에 의하면 좌골신경에 충격손상을 주었을 때, 근섬유의 변성, 위축 및 재생 시에 병리학적 및 조직화학적인 변화가 다양하게 나타난다고 하며, 이러한 변화는 근섬유의 종류에 따라 손상 받는 정도가 달라 특히 IIb형 근섬유에 변화가 심하다고 하였다. 본 연구에서 대퇴신경을 절단하였더니 그 신경의 지배를 받는 대퇴직근에서 뿐만아니라 수술하지 않은 폐쇄신경의 지배를 받는 장내전근에서도 근섬유의 면적 및 근섬유형의 분포에서 통계학적으로 유의한 차이가 나타났다. 특히 근섬유형의 분포에서 I형 근섬유에서는 차이가 없으나, IIa형 근섬유가 대조군에 비해 증가하고, IIb형 근섬유는 감소하였는데, 이는 신경 손상 후 나타나는 근섬유의 변화와 일치하는 것이었다. 그러나 대퇴직근의 길항근으로써 Ia군 억제성중간신경원을 통하여 대퇴신경과 연접되어 있는 좌골신경의 지배를 받는 반건양근에서의 근위축과 근섬유형의 변화는 나타나지 않았으며, 이는 반건양근의 운동신경원이 척수의 5번째 허리신경에 분포하는데 반해 대퇴직근과 장내전근의 운동신경원은 2번째 허리신경에 분포[57,58]하기 때문으로 생각된다. 즉 척수에서의 신경원통과성변성은 같은 척수 높이에서 이루어진다고 하겠다.

Ⅴ. 결　론

왼쪽 대퇴신경을 절단하여 신경원통과성변성을 유발한 흰쥐의 척수와 근육에 대한 형태학적, 조직화학적인 분석을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대퇴신경을 절단한 쥐의 동측의 척수전각에서 전반적으로 운동신경원세포의 크기가 감소하였으며, 전체적인 모양이 찌그러지고, 핵이 주변부로 치우쳐지는 것과 같은 변성 소견이 확인되었다.
2. 대퇴신경을 절단한 쥐에서 대퇴직근 뿐만아니라 장내전근의 세가지 근섬유형 모두에서 근섬유의 횡단면적이 감소되어 있었으나, 반건양근은 유의한 차이가 없었다.
3. 대퇴신경을 절단한 쥐에서 대퇴직근과 장내전근에서 I형 근섬유는 유의한 차이가 없었으나 IIa형 근섬유는 증가하고, IIb형 근섬유는 감소하는 근육의 변성 소견이 나타났다.

이상의 결과로 말초신경의 손상이 신경원통과성변성에 의하여 손상 받지 않은 다른 신경에 영향을 미쳐, 그 결과 주위 근육에도 변성을 초래함을 증명하였으며, 이러한 신경원통과성변성의 양상은 동일한 척수 높이에서 이루어짐을 확인하였다.

참고문헌

1. Fredericks CM. Pathophysiology of peripheral neuropathies. In: Fredericks CM, Saladin LK, editors. Pathophysiology of the motor systems: principles and clinical presentations. Seoul: Yeong Mun Publishers; 1996. p.352-56.

2. Lundborg G, Dahlin LB. Anatomy, function, and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression. Hand Clin 1996;12:185-93.

3. Engh CA, Schofield BH. A review of the central response to peripheral nerve injury and its significance in nerve regeneration. J Neurosurg 1972;37:195-203.

4. Griffin JW, Hoffman PN. Degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral neuropathy. Vol. 1, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders company; 1993. p.361-76.

5. Dahlin LB. Aspects on pathophysiology of nerve entrapments and nerve compression injuries. Neurosurg Clin North Am 1991;2:21-9.

6. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. Brain Pathol 1999;9:313-25.

7. Gordon T, Fu SY. Long-term response to nerve injury. Adv Neurol 1997;72:185-99.

8. Jessell TM, Reactions of neurons to injury. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principles of Neural Science. 3rd ed. New York: Elsevier Science Publishing Company; 1991. p.258-69.

9. Dalakas MC, Elder G, Hallet M, Ravits J, Baker M, Papadopoulos N, Sever J. A long-term follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptoms. N Engl J Med 1986;314:959-63.

10. Oyanagi K, Ikuta F, Horikawa Y. Evidence for sequential degeneration of the neurons in the intermediate zone of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis : a topographic and quantitative investigation. Acta Neuropathol 1989;77:343-49.

11. Saper CB, Wainer BH, German DC. Axonal and transneuronal transport in the transmission of neurological disease: Potential role in system degenerations, including Alzheimer's disease. Neurosci 1987;23:389-98.

12. Suzuki H, Oyanagi K, Takahashi H, Ikuta F. Evidence for transneuronal degeneration in the spinal cord in man: a quantitative investigation of neurons in the intermediate zone after long-term amputation of the unilateral upper arm. Acta Neuropathol 1995;89:464-70.

13. Kawamura Y, Dyck PJ. Permanent axotomy by amputation results in loss of motor neurons in man. J Neuropathol Exp Neurol 1981;40:658-66.

14. Kashihara Y, Kuno M, Miyata Y. Cell death of axotomized motoneurons in neonatal rats and its prevention by peripheral reinnervation. J Physiol (London) 1987;386:135-48.

15. Pollin MM, McHanwell S, Slater CR. The effect of age on motor neuron death following axotomy in the mouse. Development 1991;112:83-9.

16. Snider WD, Elliott JL, Yan Q. Axotomy-induced neuronal death during development. J Neurobiol 1992;23:1231-46.

17. Koliatsos VE, Price WL, Pardo CA, Price DL. Ventral root avulsion: an experimental model of death of adult motor neurons. J Comp Neurol 1994;342:35-44.

18. Chimelli L, Scaravilli F. Secondary transneuronal degeneration: cortical changes induced by peripheral nerve section in neonatal rats. Neurosci Lett 1985;57:57-63.

19. Lawson SJ, Lowrie MB. The role of apoptosis and excitotoxicity in the death of spinal motoneurons and interneurons after neonatal nerve injury. Neurosci 1998;87:337-48.

20. Li L, Houenou LJ, Wu W, Lei M, Prevette DM, Oppenheim RW. Characterization of spinal motoneuron degeneration following defferent types of peripheral nerve injury in neonatal and adult mice. J Comp Neurol 1998;396:158-68.

21. Dahlin LB, Nordborg C, Lundborg G. Morphologic changes in nerve cell bodies induced by experimental graded nerve compression. Expt Neurol 1987;95:611-21.

22. Martin LJ, Kaiser A, Price AC. Motor neuron degeneration after sciatic nerve avulsion in adult rat evolves with oxidative stress and is apoptosis. J Neurobiol 1999;40:185-201.

23. Dai CF, Kanoh N, Li KY, Wang Z. Study on facial motoneuronal death after proximal or distal facial nerve transection. Am J Otol 2000;21:115-8.

24. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection and strychinine. Pain 1990;42:205-13.

25. Bullens P, Daemen M, Freling G, Kitslaar P, Van den Wildenberg F, Kurvers H. Motor dysfunction and reflex sympathetic dystrophy. Bilateral motor denervation in an experimental model. Acta Orthopaedica Belgica 1998;64:218-23.

26. Daemen M, Kurves H, Bullens P, Slaaf D, Freling G, Kitslaar P, Van den Wildenberg F. Motor denervation induces altered muscle fibre type densities and atrophy in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Lett 1998;247:204-8.

27. Jennekens FGI. Neurogenic disorders of muscle. In: Mastaglia FL, Detchant LW, editors. Skeletal muscle pathology. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992.

28. Lindboe CF, Presthus J. Effects of denervation, immobilization and cachexia on fiber size in the anterior tibial muscle of the rat. Acta Neuropathol (Berl) 1985;66:42-51.

29. Staron RS, Hikida RS. Histochemical, biochemical, and ultrastructural analyses of single human muscle fibers, with special reference to the C-fiber population. J Histochem Cytochem 1992;40:563-8.

30. Cooper CC, Cassens RG, Kastenschmidt LL, Briskey EJ. Histochemical characterization of muscle differentiation. Develop Biol 1970;23:169-84.

31. Warrington WB. On the structural alterations observed in nerve cells. J Physiol (Lond) 1898;23:112-29.

32. Pinching AJ, Powell TPS. Ultrastructural features of transneuronal degeneration in the olfactory system. J Cell Sci 1971;8:253-87.

33. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. J Physiol (Lond) 1970;206:419-36.

34. Haddock JN, Berlin L. Transsynaptic degeneration in the visual system. report of a case. Arch Neurol Psychiatry 1950;64:66-73.

35. Beatty RM, Sadun AA, Smith LEH, Vonsattel JP, Richardson EP. Direct demonstration of transsynaptic degeneration in human visual system: a comparison of retrograde and anterograde changes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45:143-6.

36. Van Buren JM. Transsynaptic retrograde degeneration in the visual system of primates. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1963;26:402-9.

37. Bleier R. Retrograde transsynaptic celluar degeneration in mammillary and ventral tegmental nuclei following limbic decortication in rabbits of various ages. Brain Res 1969;15:365-93.

38. Grant G, Arvidsson J. Transganglionic degeneration in trigeminal primary sensory neurons. Brain Res 1975;95:265-79.

39. Arvidsson J, Ygge J, Grant G. Cell loss in lumbar dorsal root ganglia and transganglionic degeneration after sciatic nerve resection in the rat. Brain Res 1986;373:15-21.

40. Grant G, Ygge J. Somatotopic organization of the thoracic spinal nerve in the dorsal horn of the spinal cord demonstrated with transganglionic degeneration. J Comp Neurol 1981;202:357-64.

41. Johnson LR, Westrum LE, Canfield RC. Ultrastructural study of transganglionic degeneration following dental lesions. Exp Brain Res 1983;52:226-34.

42. Barron KD, Cova J, Scheibly ME, Kohberger R. Morphometric measurements and RNA content of axotomized feline cervical motoneurons. J Neurocytol 1982;11:707-20.

43. Engel WK. Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types. A new approach to human neuromuscular diseases. Arch Neurol 1970;22:97-117.

44. Stein JB, Padykula HA. Histochemical classification of individual skeletal muscle fibers of the rat. Am J Anat 1962;110:103-23.

45. Tomanek RJ, Lund DD. Degeneration of different types of skeletal muscle fibers, Part 1(denervation). J Anat (Lond) 1973;116:395-408.

46. Schmalbruch H. The membrane systems in different fiber types of the triceps surae muscle of cat. Cell Tissue Res 1979;204:187-200.

47. Salviati G, Volpe P, Salvatori S, Betto R, Damiani E, Margreth A. Biochemical heterogeneity of skeletal muscle microsomal membranes. Biochem J 1982;202:289-301.

48. Staron RS, Pette D. The multiplicity of combinations of myosin light chains and heavy chains in histochemically typed single fibers. Biochem J 1987;243:687-93.

49. Jolesz F, Sreter FA. Development innervation and activity-pattern induced changes in skeletal muscle. Ann Rev Physiol 1981;43:531-52.

50. Pette D, Staron RS. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. Internat Rev Cytol 1997;170:143-223.

51. Ground M, Partidge TA, Sloper JC. The contribution of exogenous cells to regenerating skeletal muscle: an isoenzyme study of muscle allografts in mice. J Physiol 1980;132:325-41.

52. **정우제, 정인혁, 박경아, 신태선. 흰쥐의 좌골신경 손상이 근육에 미치는 영향에 대한 조직화학적 연구. 연세의대논문집** 1983;16(2):674-88.

53. **정인혁, 박경아, 신태선.** Isoniazid**가 골격근에 미치는 영향에 대한 조직학적 및 조직화학적 연구. 대한해부학회지** 1984;17(1):57-64.

54. Kakulas BA, Adams RD. Disease of muscle; Pathological foundations of clinical myology. 4th ed, Philadelphia, Harper & Row, 1985, pp 131.

55. Gillespie MJ, Gordon T, Murphy PR. Reinnervation of the lateral gastrocnemius and soleus muscles in the rat by their common nerve. J Physiol 1986;372:485-500.

56. Henning R. Late reinnervation of the rat soleus muscle is deferentially suppressed by chronic stimulation and by ectopic innervation. Acta Physiol Scand 1987;130:;153-160.

57. Nicolopoulos-Stournaras S, Iles JF. Motor neuron columms in the lumbar spinal cord of the rat. J Comp Neurol 1983;217:75-85.

58. Puigdellivol-Sanchez A, Prats-Galino A, Ruano-Gil D, Molander C. Sciatic and femoral nerve sensory neurons occupy different regions of the L4 dorsal root ganglion in the adult rat. Neurosci Lett 1998;251:169-72.

59. Knyihar-Csillik E, Rakic P, Csillik B. Transneuronal degeneration in the Rolando substance of the primate spinal cord evoked by axotomy-induced transganglionic degenerative atrophy of central primary sensory terminals. Cell Tissue Res 1989;258:515-25.

Abstract

Transneuronal degeneration due to peripheral nerve injury in the rats

Kwak, Hyun-Ho

Brain Korea 21 Project for Medical Sciences
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyoung Woo Park)

When an axon is severed, degenerative changes occur in the injured neuron as well as in those with which it has synaptic connections through transneuronal degeneration.

Transneuronal degeneration includes all atrophic or degenerative changes that occur in nerve cells following the disappearance of their efferent (retrograde transneuronal degeneration) or afferent (anterograde transneuronal degeneration) connections.

Previous studies have shown that transneuronal degeneration may occur in the neurons of various central nervous system following injury to their peripheral nerve. However, the effect of transneuronal degeneration on the neurons which are related with damaged neurons functionally and structurally is not elucidated yet.

Denervation due to axonal degeneration or dysfunction of nerve cell bodies leads to physiological and biochemical changes in the skeletal muscles, and the extent of neuronal degeneration can be assessed through the muscle atrophy and the changes in muscle fiber type density.

In order to identify the effect of transneuronal degeneration on the adjacent peripheral nerves as well as muscles, the left femoral nerve of Sprague-Dawley rats was transected, and changes in their spinal cords and hindlimb muscles were analysed morphologically and histochemically.

The results obtained are as follows: 1. the motor neurons of ipsilateral anterior horn of femoral nerve transected rats showed reduction in size and degenerative features such as shriven shape and nucleus moved to periphery of the cell body. 2. All three muscle fiber types of rectus femoris and adductor longus were reduced in muscle fiber size, but no such changes were observed in semitendinosus. 3. In rectus femoris and adductor longus, type IIa muscle fiber was increased in number and the number of type IIb fiber was reduced, whereas no change was observed in all three muscle fiber types of semitendinosus.

These findings indicate that damaged neurons following peripheral nerve injury can affect other adjacent neurons through transneuronal degeneration and cause the denervative changes in the muscles innervated by those adjacent neurons concomitantly, and such effects are only observed in the same spinal cord level.

Key Words : transneuronal degeneration, peripheral nerve injury, femoral nerve, spinal cord, muscle fiber type