

신경결찰에 의한 신경병증성 통증 쥐에서 NMDA Antagonist 전처치가 이질통 발생에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

이 윤 우·윤 덕·미·이 종 석
안 은 경·이 영 숙·김 종 래

= Abstract =

Effects of Pre-treatment with NMDA Antagonist for Tactile Allodynia in Nerve Ligation Induced Neuropathic Pain Rat

Youn Woo Lee, M.D., Duck Mi Yoon, M.D., Jong Seok Lee, M.D.
Eun Kyoung Ahn, M.D., Young Sook Lee, M.D. and Jong Rae Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea

Background: Following peripheral nerve injury, rats will show a tactile allodynia and hyperalgesia. But the mechanism of allodynia is still obscure. Previous studies have shown this allodynia was reversed by intrathecal alpha-2 agonists and NMDA antagonists, but not by morphine. In formalin test, either the pretreatment of NMDA antagonist or morphine prevents the hyperalgesia.

The present studies, using rats rendered allodynic by ligation of the left L5 and L6 nerves, aimed to investigate the effects of pretreatment of MK-801 and morphine on the development of tactile allodynia.

Methods and Material: Male Sprague-Dawley rats(100~150 g) were anesthetized with halothane, the left L5 and L6 spinal nerves were ligated tightly by 6-0 black silk. For sham operation muscle dissection was performed but the spinal nerve was not ligated.

For pretreatment of drugs, MK-801(NMDA antagonist; 0.3 mg/kg), CNQX(non-NMDA antagonist; 0.3 mg/kg), morphine(1 mg/kg) or saline(placebo) was administered subcutaneously 30 minutes before operation. A second dose was administered subcutaneously 24 hours after operation and further doses were given daily for 2 days further. The volume of injection was 5 ml/kg. To assess the mechanical allodynia, paw withdrawal thresholds of ipsilateral limb were determined using 8 von Frey hairs.

Results: Within 2 days saline, CNQX or morphine injected rats developed tactile allodynia(paw withdrawal threshold was about 2g), and persisted for over 2 weeks. Pre-

treatment of MK-801 delayed the development of tactile allodynia for 3 days comparing to that of saline injected rat.

Conclusion: NMDA receptor in the central nerve system plays an important role in the development of tactile allodynia induced by peripheral nerve injury. But the mechanism may be different from hyperalgesia developed in formalin test.

Key Words: Pain: allodynia; hyperalgesia. Drugs: NMDA antagonist; non-NMDA antagonist; morphine.

서 론

1994년부터 IASP에서 새로이 만성 통증 질환으로 분류한 복합부위통증후군(Complex Regional Pain Syndrome; CRPS)은 반사성교감신경성위축증(RSD) 또는 카우살기아에 대체되어 사용되기 시작하였다¹⁾. 이 증후군은 spontaneous pain(자발통), hyperalgesia(통각과민) 및 allodynia(이질통) 등을 특징적으로 한다. 이들 증후군은 조직손상후 교감신경에 연계되어 나타난다고 생각되어 왔으나 교감신경 차단으로 듣는 교감신경 의존성 통증(sympathetically maintained pain; SMP)과 교감신경 차단에 듣지 않는 교감 신경 비의존성 통증(sympathetic independent pain; SIP)이 복합되어 있어서 그 기전은 여러가지가 복잡하게 얹혀 있고 한 가지 이론만으로 설명하기는 어렵다.

최근까지 말초신경에 손상을 가하여 실험적으로 RSD에서 나타나는 통증의 기전을 밝히려는 노력들이 있었으나^{2~4)} 이질통에 대해서는 만족할만한 결과가 없었다. 1992년 Kim과 Chung⁵⁾이 흰쥐의 제5 및 제6 척수신경을 결찰하여 통각과민 및 이질통을 유발하였으며 교감 신경 절제술로 이를 통증을 해소시킴으로써 SMP에 대한 동물모델로 각광을 받기 시작하였다⁶⁾. 이 모델에서 특징적으로 나타나는 이질통에 대한 척수에서의 악리학적 특징은 α -2 agonists가 intermediolateral cell column에 존재하는 교감신경 세포의 활성을 억제시킴으로써 이질통을 해소시킨다'는 것으로 이질통 또한 SMP의 하나라고 생각할 수 있다.

NMDA antagonist는 이 모델에서의 이질통을 해소시킨다는 보고⁸⁾가 있어 NMDA 수용체가 이를 통증을 유지하는데 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다. 좌골신경 손상 후 발생하는 기계적 및 열성

통각과민은 NMDA antagonist의 신경 손상 전 투여로 예방할 수 있다는 보고가 있다^{9 10)}. 이는 척수내의 일차 구심성 신경세포 또는 그와 Wide Dynamic Range(WDR) neuron을 연결하는 interneuron에서 분비된 excitatory amino acid(EAA)가 NMDA 수용체에 작용하는 과정에 변화가 있어 통각과민이 발생한다고 추측하고 있다. 그러나 그 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있으며 더욱이 신경 손상에 의한 이질통을 예방할 수 있다는 보고는 아직 없다.

한편 Formalin의 죽저 피하주사에 의한 자속적 자극시 통각과민증을 보이며 NMDA antagonist 전처치로는 이를 예방할 수 있으나 이미 wind-up이 일어난 후의 NMDA antagonist 투여는 효과가 없다¹¹⁾. 이는 WDR neuron에서 NMDA 수용체가 wind-up에 의한 중추감작(central sensitization)에 중요한 관문 역할을 하기 때문이다. 반면 모르핀은 일차구심성 신경세포에서 EAA와 substance P(sP) 등 신경전달 물질 분비를 억제하고 사냅스후부에서 과분극 상태를 유지하여 더이상 통증 신호가 전파되지 못하게 함으로써 WDR neuron에서의 중추감작을 예방할 수 있다.

이질통은 비침해성 자극에 대한 통증으로 C-신경섬유가 아닌 A β 섬유에 의해 전달된다. 이질통이 NMDA antagonist에 의해 어느정도 치료가 되는 점으로 미루어 통각과민과 유사한 통증 전달과정과 척수내 WDR neuron에서의 변화를 추측할 수 있으나 아직 이질통의 발생 기전에 대해서는 보고된 바 없다. 본 연구는 신경손상 후 나타나는 이질통의 척수내 기전의 일부를 밝혀 보고자 NMDA antagonist를 신경손상 전부터 투여하여 이질통의 발생 정도를 측정하고 모르핀을 신경 손상 전에 투여하여 EAA에 의한 중추감작으로 발생하는 통각과민과 그 발생 기전이 차이가 있는지를 알아보고자 실험을 하였다.

대상 및 방법

몸무게 100~150 g 숫컷 Sprague-Dawley rat 50마리를 사용한다. 쥐들은 부드러운 텁밥을 간 플라스틱 상자에 4~5마리씩 넣고 12/12시간 밤/낮 교대로 사육한다.

1) Neuropathic pain model

동물들을 임으로 5군으로 나누었다. 제 1군은 Sham operation(가상수술)을 시행한다. 가상수술은 실험군과 동일하게 수술하되 척수신경 결찰만 시행하지 않는다. 제 2, 3, 4 및 5군은 좌측 제 5 및 제 6 요철수신경을 결찰하였다⁵⁾. 요약하면, 쥐를 밀폐된 상자에 넣어 halothane 흡입 마취로 마취유도를 하고 하트만 수액 5 ml를 복강내에 주사하여 수술중의 체액 조절을 한다. 마스크를 이용 FiO₂ 0.3이 되도록 공기와 산소를 혼합한 가스를 이용하여 halothane 흡입을 유지하고 체온 유지를 위해 warm mattress를 간 수술대위에 복와위로 고정하고 heating lamp를 쪼인다. 피부절개를 시행하고 좌측 방척추근육을 L4-S2의 극상돌기로부터 박리한다. 좌측 L6-S1 척추간 관절을 절단하여 수술 시야를 넓힌다. 좌 L6횡돌기를 조심스럽게 제거하여 L4, L5 및 L6 척수신경을 육안으로 식별할 수 있도록 박리한다. 좌 L5 및 L6 척수신경만을 6-0 black silk로 단단히 결찰한다. 출혈 유무를 확인하고 절개조직을 층별로 폐맨다. 수술후에는 운동신경 손상 유무를 관찰하고 다리를 끌거나 절두거리는 쥐는 barbiturate를 주사하여 sacrifice시킨다.

2) 투약

제 2군(Saline)은 대조군으로 수술전 30분에 placebo로 생리식염수를 5 ml/kg 피하주사하고 제 3군(MK-801)과 4군(CNQX) 및 5군(morphine)은 NMDA antagonist(MK-801; RBI, U.S.A.), 0.3 mg in saline 5 ml/kg non-NMDA antagonist(CNQX; RBI, U.S.A.) 0.3 mg in saline 5 ml/kg, 또는 모르핀 1 mg in saline 5 ml/kg을 피하 주사하였다.

각 약제는 군별로 수술후 24시간 48시간 및 72시간에 추가로 피하 주사하였다.

3) 이질통 역치 측정

수술후 1일째부터 3일간 매일 약물 투여 직전, 이후 2일 간격으로 수술후 2주간 이질통의 역치를 측정하였다. 요약하면, 쥐를 바닥에 철망을 간 실험상자에 넣고 약 15분간 새환경에 적응할때까지 기다린다. Tactile stimuli에 대한 좌측하지의 회피반응을 유도하기 위해 von Frey hairs를 수술받은 좌측 발바닥에 수직으로 댄다. 이때 hair가 약간 구부러지는 정도로 압력을 가한다. Hair를 대는 곳은 항상 일정하게 발바닥의 정중앙 즉 foot pads를 피한 가운데이며 좌골신경의 분포가 이루어진 피부이다. 회피반응의 50% 역치를 계산하기 위해 2.0 g hair로부터 시작하는데 회피반응을 일으킨 hair에서 up-down 방식으로 6번의 자극을 가한다. Log로 계산된 일련의 8개 hairs만을 사용하였다. 즉 cut off level의 범위는 0.4~15.1 g이 되도록하여 15 g이 넘거나 0.4 g 미만의 자극에 반응을 보이는 경우는 더이상의 자극을 주지 않았다¹²⁾.

여기서 얻어진 반응 성향을 O, X로 기록하고 50% 반응 역치를 다음의 공식에 넣어 계산한다.

$$\text{Log}(50\% \text{ threshold}, \text{mg} \times 10) = X_f + \kappa\delta,$$

X_f = 마지막으로 가한 hair의 무게(log units)
 κ = 반응 성향에 따른 교정상수
 δ = 자극간의 평균 차이 (여기서는 0.224가 됨)

4) 통계

이질통 역치 측정치는 평균±표준오차(mean ± SEM)으로 표시하였고, 통계 분석은 ANOVA 후 Fisher's test를 이용하였다. P-value가 0.05 미만 시 통계적 의의가 있는 것으로 하였다.

결과

1) 가상수술을 받은 쥐의 이질통 역치는 수술전 평균 13.8 g에서 수술후 1일에 12 g으로 약간 감소하였으나 통계적으로 의의가 없었다. 이후 수술전 상태로 정상화된 이질통 역치는 2주 이상 고원부를 이루었다(Fig. 1).

생리식염수를 투여하고 신경 결찰 수술을 받은 대조군의 이질통 역치는 술후 1일부터 3 g 미만으로 현저한 감소를 보였으며 2주 이상 지속되었다(Fig. 1).

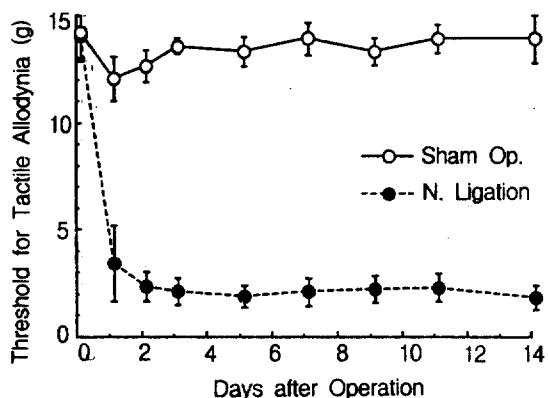


Fig. 1. Time course change of threshold for tactile allodynia(gram) followed by sham operation(empty circle) and L5 and L6 spinal nerve ligation(filled circle). The thresholds in nerve ligated rats decreased to below 3 g in two days after operation and persisted over two weeks. Each line represents mean and SEM bars in 6 to 7 rats.

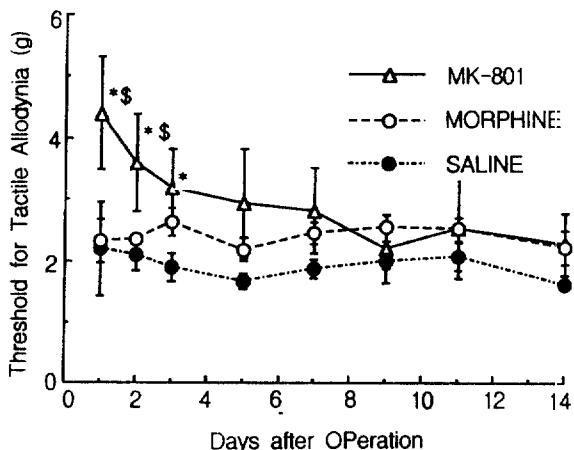


Fig. 3. Time course change of threshold for tactile allodynia(gram) followed by pretreatment of MK-801(triangle), morphine(empty circle) or saline(filled circle) and spinal nerve ligation. *;MK-801 vs saline, \$;MK-801 vs morphine($p < 0.05$). Each line represents mean and SEM bars in 6 to 7 rats. morphine(empty circle)

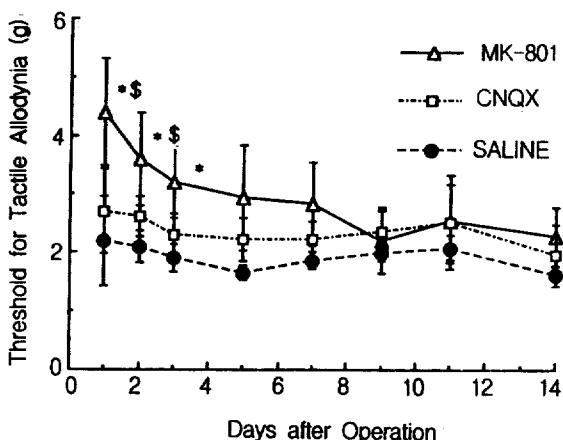


Fig. 2. Time course change of threshold for tactile allodynia(gram) followed by pretreatment of MK-801(triangle), CNQX(square)or saline(filled circle) and spinal nerve ligation. *;MK-801 vs saline, \$;MK-801 vs CNQX($p < 0.05$). Each line represents mean and SEM bars in 6 to 7 rats.

2) Non-NMDA antagonist(CNQX)를 투여하고 신경 결찰 수술을 받은 군의 이질통 역치는 대조군과 동일한 변화를 보였으며 술후 2주 이상 대조군과 통계

학적으로 의의있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

3) NMDA antagonist(MK-801)을 투여하고 신경 결찰을 받은 군의 이질통 역치는 술후 3일까지 가상수술을 받은 군에 비해 의의있게 감소하였으나 대조군에 비해 통계적으로 의의있게 높았다. 술후 2일까지의 역치는 CNQX 또는 모르핀 투여군과 통계적으로 의의있는 차이를 보였다. 술후 5일부터는 대조군 및 다른 군과 의의있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 2, 3).

4) 모르핀 투여후 신경 결찰 수술을 받은 군은 술후 1일 부터 현저한 이질통 역치의 감소를 보여 2주 이상 3g 미만의 낮은 역치가 지속되었다. 술후 7일과 9일에 대조군과 통계적으로 의의있는 차이를 보였으나 이질통 역치가 3g 미만인 상태이므로 통증 정도를 임상적으로 비교할 때 의미가 없다고 판단하였다(Fig. 3).

고찰

조직 손상은 신경계에서 두가지 반응 변화가 일어나게 한다. 그하나는 말초에서의 침해성 수용체의 감작으로 구심성 신경섬유의 역치를 감소시키는 것이며, 다른 하나는 척수에서의 감작을 일으켜 척수신경의 통

분을 증가시키는 것이다. 이 두 가지 반응은 함께 일어나며 흔히 수술 후 통각과민 상태를 형성하게 된다¹³⁾.

최근 척수에서의 감작에 대한 많은 연구가 이루어짐에 따라^{14,15)} 척수에서의 중추성 감작을 수술 전부터 방지함으로써 수술 후 통증을 감소시키려는 시도가 있게 되었으며 임상적으로 큰 효과를 얻고 있다¹⁶⁾. 그러나 신경 손상 후 발생하는 이질통 및 작열통에 대해서는 아직도 명확한 해답을 얻지 못하고 있으며 예방을 못하고 발병된 경우에는 모르핀을 포함한 여러 가지 진통제에 들지 않는다^{17,18)}. 따라서 이질통 및 통각과민의 예방법을 알아내는 마취과학적으로 상당한 의미가 있다.

글루타메이트는 척수에서 주요한 신경전달 물질 중의 하나이다. 침해성 자극을 받거나 신경손상이 발생된 경우 척수의 표재층에서 글루타메이트의 분비가 증가됨을 관찰할 수 있는데 C-신경섬유 자극시 급격히 증가하며 A-섬유 자극에는 변화가 없다¹⁹⁾. 따라서 EAA에 의한 중추감작은 침해성 자극에 의한 것이며 formalin test에서 그 기전이 확실히 나타난다. 즉 반복적인 침해성 자극이 말초에 가해지면 일차 구심성 C-섬유에 의해 전달되고 척수에서의 시냅스전부위에서 여러 가지 신경 전달 물질이 분비 되는데 EAA 중 글루타메이트가 대표적이며 펩타이드 중 SP가 대표격이다. 특히 글루타메이트는 non-NMDA 수용체와 NMDA 수용체에 작용하며 그중 WDR neuron에 존재하는 NMDA 수용체가 활성화 되면 중추감작의 원인이 되고 통각과민이 발생한다.

여기서 통증의 악순환설을 적용할 수 있는데 NMDA 수용체가 글루타메이트에 의해 활성되면 Ca^{++} 을 매개로 한 NO 및 프로스타글란딘 합성이 연속 단계로 촉진되며 이들은 통증 전달물질로 작용하며 되먹이기 작용으로 다시 일차 구심성 신경원의 시냅스에서 신경 전달 물질의 분비를 증강시킨다. 이러한 악순환에 의하여 WDR 신경세포에서 전기적 증폭이 발생하고 통증에 대한 역치는 낮아지므로써 통증 전달과정의 변형이 일어나는 것이며 임상적으로 통각과민으로 나타나는 것이다²⁰⁾.

모르핀은 척수의 표재층에 있는 일차구심성 섬유의 시냅스에서 SP 또는 글루타메이트 등 신경전달 펩타이드와 EAA의 분비를 억제하고 시냅스후부의 과분극 상태를 야기하여 침해성 자극에 의한 통증 전달을 방해한다. NMDA 수용체 길항제는 글루타메이트가

WDR 신경세포에 있는 수용체에 작용하여 통증 전달 과정을 전개하는 효과를 억제한다²¹⁾. 따라서 두 가지 약물은 모두 자극 전에 투여된 경우 C-fiber에 의해 전달되는 반복된 침해성 자극이 척수의 WDR 신경원에 전달되지 못하게 함으로써 wind-up에 의한 중추감작을 예방할 수 있다. 그러나 NMDA antagonist의 경우 이미 중추감작이 형성된 후에 투여하면 통각과민을 억제하지 못하는 것이다.

좌골신경 손상 후 EAA가 증가함이 뇌척수액의 microdialysis에 의해 구체적으로 입증되었고 통각과민이 EAA의 증가에 맞추어 나타나는 것으로 보아 신경손상에 의한 통각과민 또한 formalin test에서 나타나는 통각과민과 비슷한 중추감작에 의한 기전으로 해석 될 수 있다²²⁾. 따라서 신경손상 후 EAA 활성이 이질통 발현에 중요한 역할을 한다면 NMDA antagonist에 의해 이질통이 예방될 수 있으리라 추측된다. 그러나 이질통은 A β 신경섬유에 의해 전달되는 비침해성 자극에 의한 통증이며 A 섬유 자극에 의해서는 글루타메이트의 분비가 일어나지 않는다. 더욱이 척수강내 모르핀은 이질통의 역치를 환원시키지 못한다는 결과를 보아서도 글루타메이트 분비와 이질통의 상관관계는 회박하다고 볼 수 있다.

본 연구에서 NMDA 수용체의 선택적 억제제이며 비경쟁적으로 작용하는 약물인 MK-801을 신경손상 전에 투여하여 이질통의 역치의 변화를 측정한 결과 가상수술의 경우에 비해서는 의의있는 감소를 보였으나 non-NMDA 수용체 길항제에 비해 의의있게 높은 이질통 역치(4g 이상)를 2일간 보였음은 NMDA 수용체가 이질통 발현에 중요한 역할을 할 수 있으나 non-NMDA 수용체와는 무관함을 알 수 있다. 한편 EAA 및 SP의 분비를 억제하는 모르핀을 전처치한 경우 신경 손상 후 이질통 발현을 예방하지 못한 결과를 보였음은 C-신경섬유 시냅스에서의 글루타메이트 분비가 중추감작에 의한 통각과민 발현에 크게 관계하고 있음에 반해 이질통 발현에는 의미있게 작용하지 않는다고 추측할 수 있다.

신경 손상 후 어떤 경로에 의해 NMDA 수용체와 관련되면서 이질통을 발생시키는지는 본 연구에서 해답을 얻지 못하였다. 말초신경 손상 후 척수 후각과 후근 신경절에서 신경접합부의 해부학적 변화에 의해 통증 전달에 이상을 초래한다²³⁾. 특히 중간 신경세포

에 존재하는 GABA와 glycine 수용체는 WDR 신경세포의 저역치 자극에 대한 반응을 증강시킨다. 말초신경 손상 후 A β 신경섬유 축삭이 척수후각 표재층 까지 깊숙히 자라나 직경이 작은 고역치 구심신경과 시냅스를 이루며²⁴⁾ 후근 신경절에서는 교감신경 싸이 A β 신경세포를 바구니 모양으로 감싼다²⁵⁾. 이러한 일련의 신경 손상 후 발생하는 퇴행성 변화에 NMDA 수용체가 깊이 관여하고 있음을 계속 이에 관련된 연구가 진행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Merskey H, Bagdui N: *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* 2nd ed. Seattle, IASP press. 1994, pp40-4.
- 2) Devor M. *Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia.* J Autonom Nerv Syst. 1983; 7; 371-84.
- 3) Bennett GJ, Xie YK. *A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man.* Pain 1988; 33: 87-107.
- 4) 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.
- 5) Kim SH, Chung JM. *An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat.* Pain. 1992; 50: 355-63.
- 6) Kim SH, Na HS, Chung JM. *Effect of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy.* Pain 1993; 55: 85-92.
- 7) Yaksh TL, Pogrel JM, Lee YW, Chaplan SR. *Reversal of nerve ligation induced allodynia by spinal alpha-2 agonists.* J Pharmacol Exp Ther 1995; 272: 207-14.
- 8) Lee YW, Yaksh TL. *Analysis of interaction between intrathecal clonidine and MK-801 in rat neuropathic pain model.* Anesthesiology 1995; 82: 741-8.
- 9) Smith GD, Wiseman J, Harrison SM, Elliott, Birch PJ. *Pre treatment with MK-801, a non-competitive NMDA antagonist, prevents development of mechanical hyperalgesia in a rat model of chronic neuropathy, but not in a model of chronic inflammation.* Neurosci Lett 1994; 165: 79-83.
- 10) Davar G, Hama A, Deykin A, Vos B, Maciewicz R. *MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy.* Brain Res 1991; 553: 327-30.
- 11) Yaksh TL. *Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists.* Pain 1989; 32: 111-23.
- 13) Woolf CJ, Chong MS. *Preemptive analgesia - Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization.* Anesth Analg 1993; 77: 362-79.
- 14) Rang SN, Bevans S, Dray A. *chemical activation of nociceptive peripheral neurones.* Br Med Bull 1991; 47: 534-8.
- 15)Coderre TJ, Melzack R. *The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury.* J Neurosci 1992; 12: 3665-70.
- 16) Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL Jr, Kissin I. *Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia.* Anesth Analg 1994; 78: 205-9.
- 17) Bach S. *Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation after perioperative lumbar epidural blockade.* Pain 1988; 33: 297-301.
- 18) Lee YW, Chaplan SR, Yaksh TL. *Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model.* Neurosci Lett 1995; 186: 111-4.
- 19) Al-Ghoul WM, Li Volsi G, Weinberg RJ, Rustioni A. *Glutamate immunocytochemistry in the dorsal horn after injury or stimulation of the sciatic nerve of rats.* Brain Res Bull 1993; 30: 453-9.
- 20) Yaksh TL. *The spinal pharmacology of facilitation of afferent processing evoked by high threshold afferent input of the post injury pain state.* Curr Opin Neurol Neurosurg 1993; 6: 250-6.
- 21) Thompson SWN, King AE, Woolf CJ. *Activity-*

- dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro; summation of prolonged afferent evoked depolarizations produce a D-2-amino-5-phosphovaleric acid sensitive wind-up. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 638-49.
- 22) Marsala M, Yang LC, Lee YW, Yaksh TL. Chronic nerve compression results in a delayed but persistent increase in spinal glutamate release in the unanesthetized rat. *8th World Congress on Pain, Vancouver, IASP press. (Abstracts)* 1996, p240.
- 23) Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury; Effects of a chronic constrictive injury, transection, and strychnine. *Pain* 1990; 42: 205-13.
- 24) Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
- 25) McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-6.
-