



Review

Neuronal Hyperexcitability Mediates Below-Level Central Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury in Rats

Eun-Sung Park^{1,4,§}, Younghoon Jeon^{2,§}, Dae-Chul Cho³, Dong-Ho Youn⁴ and Young Seob Gwak^{5*}

¹Koatech Co., Pyeongtaek, Korea

²Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Dentistry, Kyungpook National University, Daegu, Korea

³Department of Neurosurgery, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

⁴Department of Oral physiology, School of Dentistry and BK21, Kyungpook National University, Daegu, Korea

⁵Department of Neuroscience and Cell Biology, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, USA

Spinal cord injury often leads to central neuropathic pain syndromes, such as allodynic and hyperalgesic behaviors. Electrophysiologically, spinal dorsal horn neurons show enhanced activity to non-noxious and noxious stimuli as well as increased spontaneous activity following spinal cord injury, which often called hyperexcitability or central sensitization. Under hyperexcitable states, spinal neurons lose their ability of discrimination and encoding somatosensory information followed by abnormal somatosensory recognition to non-noxious and noxious stimuli. In the present review, we summarize a variety of pathophysiological mechanisms of neuronal hyperexcitability for treating or preventing central neuropathic pain syndrome following spinal cord injury.

Key words: Central neuropathic pain, hyperexcitability, rat model

Received 9 March 2010; Revised version received 6 September 2010; Accepted 10 September 2010

척수손상(spinal cord injury)은 감각신경계뿐만 아니라 운동신경계의 심각한 손상을 유발한다. 감각신경계에서는 외부 자극(유해자극과 비유해 자극을 포함하는)에 대한 회피반응성이 증가하는 현상을 보이는 중추신경병증성 통증(central neuropathic pain)이 유발된다. 일반적으로 통증의 정의는 International Association for the Study of Pain (IASP)에서 정한 기준에 따르며 결국, 통증 현상은 조직을 손상시키거나 또는 손상시킬 수 있는 위협에 대해 일종의 방어 기전으로 일어나는 감각현상이라 할 수 있다(Mersky and Boduk, 1994). 통증은 개인에 따라 느껴지는 정도가 다르다. 즉, 통증을 느낀다는 것은 객관적인 것이 아니라 주관적인 현상이다. 또한 통증의 인지는 단순한 감각 현상만으로 이루어지는 것이 아니라 개인의 감각, 감정, 그리고 경험 등에 의해서 이루어진다. 일반

적으로 통증을 일으킬 수 있는 자극을 침해성 자극(nociceptive stimuli)이라 하며, 통증은 이러한 자극에 의해 느껴지는 불쾌한 감각 현상을 의미한다. 침해성이란 용어의 정의는 간단하게 정의할 수는 없으나 피부 조직을 꼬집거나 열 또는 냉 자극을 지속적으로 가했을 경우 조직손상을 일으킬 수 있는 자극을 의미한다. 생리학적으로 조직 손상을 유발할 수 있는 침해성 자극을 감각신경계가 인지하는 것은 더 악화될 수 있는 조직 손상 방지를 알려주는 일종의 경고(alarm)를 의미하는 것으로, 결론적으로 보면 생체에 유익한 신경방어기전이다. 따라서 통증의 인지는 신체 보호를 위한 중요한 생리학적인 역할을 한다고 할 수 있다.

척수손상에 의한 중추신경병증성 통증의 분류

척수손상에 의해 유발되는 중추신경병증성 통증은 세 가지로 분류되는데, 이들은 척수 손상의 부위와 통증이 유발된 곳의 관계에 의해 정해진다(Siddall et al., 1997). 첫째는 above-level pain으로 척수의 흉추부위가 손상을 받았을 때 통증의 유발 부위가 어깨나 팔에서 느껴지는 경우인데 이는 손상받은 척수 부위의 위쪽에서 통증을 느끼는 현상이므로 above-level pain이라 한다. 둘째는 at-level pain인데 이는 척수의 흉추 손상 후 통증을 느끼는

[§]These authors equally contributed to this work.

*Corresponding author: Young Seob Gwak, Department of Neuroscience and Cell Biology, University of Texas Medical Branch, 301 Univ Blvd MRB 10.104 Galveston, TX 77555-1043, USA

Tel: +1-409-772-4948

Fax: +1-409-772-3222

E-mail: ysgwak@utmb.edu

부위가 몸통 부위이면 척수 손상 부위와 통증 발현 부위가 동일하여 at-level pain으로 분류한다. 마지막으로 below-level pain은 흉추의 손상 후 통증을 다리나 발과 같은 부위에서 느낀다면 이는 척수손상 아래 부위에서 통증을 느끼는 경우이다. 이들 통증 발현에 일부 특이적인 작용기전이 각 부위별로 통증 유발에 존재하는 것으로 알려지고 있다. 예를 들면 below-level pain에는 척수 손상에 의한 내재성 억제 신경로의 손상이 관여하는 것으로 알려지고 있다(Gwak et al., 2006). 하지만, 각 부위 척수 후각 신경세포의 과흥분성(hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons)은 이들 세 부위에서 유발되는 신경병증성 통증의 기전에 공통적으로 관여하는 것으로 알려지고 있다(Drew et al., 2001; Hains et al., 2003; Crown et al., 2008; Gwak et al., 2008; Carlton et al., 2009).

감각신호 전달 기전

신경병증성 통증(neuropathic pain)은 신경계의 손상에 의해 유발되는 통증 현상으로 신경계의 손상 부위와 통증의 유발 부위와의 관계에 의하여 두 가지로 분류된다. 중추신경병증성 통증(central neuropathic pain)은 척수(spinal cord)나 시상(thalamus)과 같이 중추신경계의 손상에 의해서 발생되는 통증을 의미한다. 말초신경병증성 통증(peripheral neuropathic pain)은 척수신경(spinal nerve)이나 좌골신경(sciatic nerve) 등이 손상받았을 경우 유발되는 통증을 의미한다. 비록 손상 부위가 다르긴 하지만 이들 중추신경병증성 통증과 말초신경병증성 통증 모두 공통적으로 나타나는 현상은 척수후각 신경세포의 활성화도가 증가되고 말초 조직에 가해진 자극에 대한 회피반응이 증가한다는 것이다. 이러한 현상은 전기생리학적, 신경면역염색화학적 및 분자생물학적인 연구결과로서 보고되고 있다. 세포간 작용기전으로는 흥분성 아미노산 수용체의 과다 발현, 칼슘과 나트륨 이온 채널의 활성화, 미신경세포인 신경아교세포들의 활성화 및 pro-inflammatory cytokines의 과다발현 등이다(Hains et al., 2003; Gwak and Hulsebosch, 2005; McAdoo et al., 2005; Hains and Waxman, 2006; Liu et al., 2008). 세포내 작용기전 으로서는 cAMP, mitogen-associated protein kinase (MAPK), protein kinase C (PKC), protein kinase A (PKA), cAMP response element binding protein (CREB), calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMKinase) 등의 활성화에 따른 전사와 번역과정의 활성화로 인한 해당 단백질의 과발현 및 인산화 등 일련의 분자생물학적인 반응들이 신경병증성 통증의 유발 및 유지에 관여하는 것으로 보고되었다(Crown et al., 2006; Labombarda et al., 2008; Lin et al., 2008). 행동학적인 측면에서 신경병증성 통증이 나타나는 현상에 대해서는 자극의 유무

에 따라서 분류하는데 자극 유발성 통증(evoked pain)의 경우는 이질통(allodynia)과 통각과민(hyperalgesia)으로 분류된다. 이질통은 비유해자극(non-noxious stimuli)에 의해서 통증을 인지하는 현상이며 통각과민은 유해자극(noxious stimuli)에 의해서 정상적으로 느끼는 통증 정도보다 더 증가된 통증을 인지하는 현상을 의미한다. 반면에 외부의 자극이 없이도 통증을 느낄 수가 있는데, 이러한 현상을 무자극성 통증(non-evoked pain) 또는 자발성 통증(spontaneous pain)이라 한다(Mersky and Boduk, 1994).

신경해부학적으로 말초 수용체에서 뇌의 감각신호조절 영역으로 감각신호의 전달은 3단계로 나뉘어 이루어진다(Willis and Westlund, 1997). 즉, 말초조직 수용체에서 자극정보를 받아들여 척수로 보내는 역할을 하는 신경세포를 1차 신경세포 [말초신경계에서 특히 신경세포의 세포체가 주로 모여있는 구조를 신경절(dorsal root ganglion)이라 명명함]라 한다. 척수는 1차 신경세포로부터 체성감각 신호(somatosensory information)를 받아 들이고 이 감각신호를 상행성 경로(ascending pathways)를 통하여 시상(thalamus)으로 전달하며 이때 척수에서 이러한 역할을 하는 신경세포를 2차 신경세포라 한다. 말초조직에서 중추로의 체성감각 신호의 전달은 자극의 종류에 따라서 각기 다른 경로들을 통하여 전달된다. 일반적으로 비유해자극은 등쪽섬유단내측띠(dorsal column medial lemniscal pathway)를 통하여 척수로부터 대뇌의 감각신호조절 영역으로 전달된다. 반면에 유해한 자극은 척수 시상로(spinothalamic tracts), spinoreticular, spinocervical and postsynaptic dorsal column tracts를 경유하여 시상으로 전달된다. 통증의 전달의 대부분은 척수 시상로를 통하여 이루어지며 시상이 중추 신경계의 최종 영역인 대뇌의 감각신호조절 영역으로 감각신호를 전달하며 이때 시상에서 이러한 역할을 하는 신경세포를 3차 신경세포라 한다(Willis and Westlund, 1997).

체성감각신경계(somatosensory system)는 말초에 가해진 자극을 인지하였을 때 자극의 특성을 분별된 감각신경정보(discriminated somatosensory information)에 따라 대뇌의 감각신호조절 영역으로 전달한다. 즉, 말초의 수용영역에 가해진 가벼운 자극, 진동 및 유해한 자극이나 열 등 등에 의해서 유발되는 순간적인 신경화학적 변화에 의해 일어나는 감각신경정보를 척수후각 신경세포를 통하여 고위기능인 뇌의 감각신호조절 영역으로 전달한다. 자극의 분별화는 정상적인 경우에는 잘 유지되지만, 척수손상과 같이 신경계가 손상을 입으면 자극에 의한 감각신호의 인지를 조절하는 기능이 상실된다. 예를 들어, 분별화의 소실은 비유해성 자극이 유해성 자극으로 인식되거나 또는 유해성 자극이 더욱 증가된 유해성 자극으로 인식된다. 즉, 이러한 상황은 정상적인 상태에서 이루어지던 감각신호 조절의 기능이 소실되고 척수후각 신경

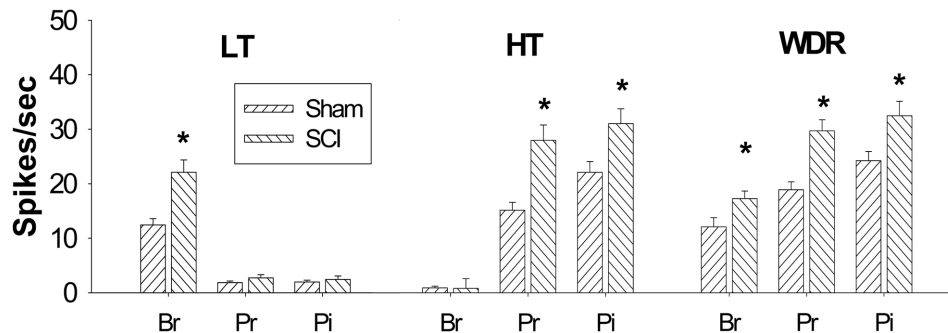


Figure 1. Hyperexcitability of lumbar spinal dorsal horn neurons following low thoracic spinal cord injury. All phenotypes of lumbar spinal dorsal horn neurons showed significantly increased evoked activity in response to mechanical stimuli applied on the receptive field compared to sham controls. Low threshold (LT) neurons showed significant increase of brush evoked activity whereas high threshold (HT) neurons showed significantly increased activity to pressure and pinch stimuli, respectively. Wide dynamic range (WDR) neurons showed significantly increased activity to all three different mechanical stimuli. Br: brush, Pr: pressure, Pi: pinch stimuli. * $P < 0.05$.

세포들이 비정상적인 반응성질을 나타내기 때문이다(Hains et al., 2003; Gwak et al., 2003; 2006). 전기생리학적인 연구결과에 의하면, 척수손상 후 척수후각 신경세포들이 비유해성 자극이나 유해성 자극에 의해 과도하게 증가되고 지속적인 반응을 보이는 것으로 알려지고 있는데 이러한 상태를 척수후각 신경세포의 과흥분성 또는 중추성 감각이라고 한다(Hains et al., 2003; Gwak et al., 2006; Crown et al., 2008) (Figure 1).

척수손상에 의해서 신경세포가 과흥분성이 되면 자극에 대한 반응을 유발시키는 역치(threshold)가 낮아지므로 정상적인 상황에 비해서 보다 쉽게 반응성을 보이며 또한 지속적으로 증가된 반응성을 보인다(Shim et al., 2005). 이러한 신경세포들의 전기생리학적인 결과들은 행동학적 연구 결과들과 매우 깊은 연관성을 보여준다. 척수손상 후 척수후각 신경세포들이 증가된 반응을 보이는 실험군에서는 행동학적으로 이질통이 관찰되었으며, 신경세포의 과흥분성의 역제는 이질통의 감소를 유도하였다(Hains et al., 2003; Gwak et al., 2006) (Figure 2). 전기생리학적으로 신경세포의 과흥분성이라 함은 자발적인 또는 자극에 의해 발생된 증가된 반응성, 반응을 유발시키기 위한 반응 역치의 감소, 그리고 신경세포의 후방전(afterdischarge) 등이 그 예로 알려지고 있다(Hains et al., 2003; Shim et al., 2005). 신경해부학적으로는 수용영역(receptive field)의 확장, 구심성 신경섬유의 비정상적인 싹자람(sprouting of primary afferent fibers), 흥분성 아미노산 수용기와 이온 채널들의 비정상적인 과발현, 비신경세포(glial cells)의 활성화 등이 알려지고 있다(Drew et al., 2001; Chu et al., 2004; Gwak et al., 2009; Hou et al., 2009). 따라서 척수손상 후 전기생리학적 및 신경해부학적인 요인들이 서로 긴밀한 연관성으로 보이며 신경세포의 과흥분성 또는 중추성 감각(central sensitization)의 유발과 유지에 관여하는 것으로 보고되었다.

신경세포 과흥분성의 유발 기전

척수손상 후 유발되는 신경세포의 과흥분성은 두 가지 작용기전으로 나눌 수 있다. 첫째는 척수손상 후 빠른 시간 내(척수손상 후 수초에서 몇시간 내)에 일어나는 기전인데 여기에는 구심성 신경섬유의 과도한 방전 또는 증가된 흥분성 아미노산(glutamate 등)과 뉴로펩타이드[substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP) 등], proinflammatory cytokines 및 활성산소(reactive oxygen species)의 증가 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다(Kawasaki et al., 2008; Yune et al., 2008). 즉, 척수손상 후 빠른 시간 내로 척수후각에서 일어나는 신경생리학적인 반응은 신경세포에서의 세포의 glutamate의 농도 증가, 신경펩타이드 및 tumor-necrosis factor- α , interleukin-1, interleukin-6 등과 같은 pro-inflammatory cytokines의 증가 등은 신경세포막에 존재하는 수용기나 이온 채널들의 활성화를 유발시키기에 충분하며, 또한 유해자극이나 비유해자극에 대해 증가된 반응성을 유지시킨다. 따라서, 척수손상 후의 빠른 신경화학적 변화가 수용기나 이온 채널의 활성화를 유발하고 이들이 신경세포 내에서의 일련의 생화학적 반응을 통하여, 비정상적이고 지속적인 흥분성 신경회로를 형성하고 유지하게 된다. 이러한 신경해부학적 그리고 신경화학적 변화는 신경연접에서 증가된 시냅스 가소성(synapse plasticity) 형성에 관여하는 것으로 알려지고 있다.

이 시냅스 가소성은 신경회로에서 신경연접전(presynaptic) 뿐만 아니라 신경연접후(postsynaptic)에 존재하는 ligand-gated 또는 막전압 의존성 수용기(ionotropic 및 metabotropic receptors)나 이온 채널(Na^+ 및 Ca^{2+} channels)의 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다(Hains et al., 2003; Dougherty and Hochman, 2008; Inoue et al., 2008). 예를 들면, glutamate 수용기 [N-methyl-D-aspartate (NMDA) 및 α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-

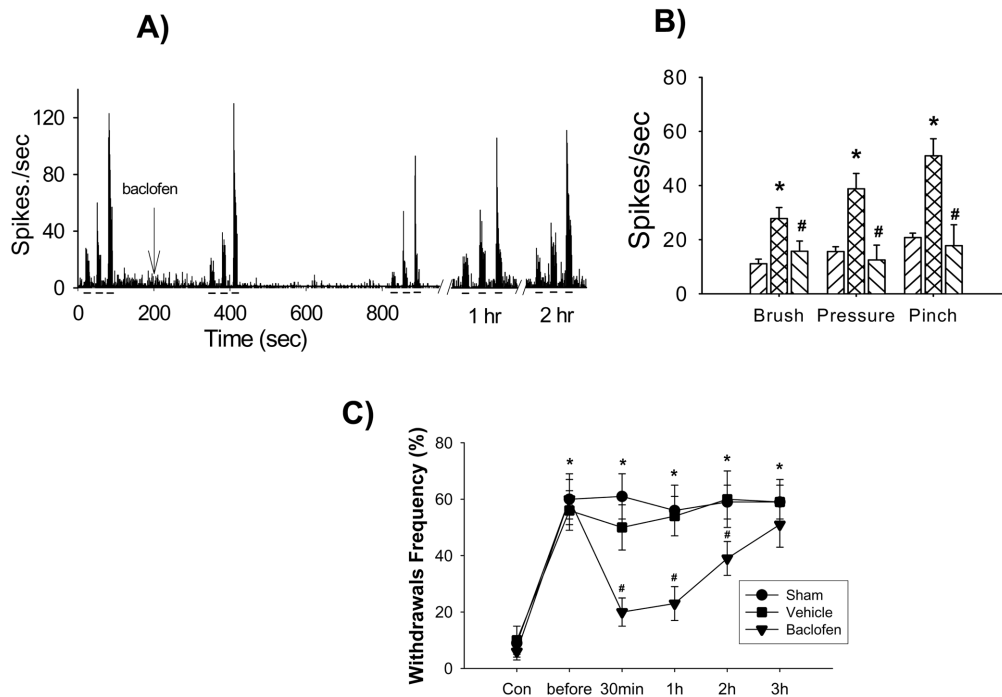


Figure 2. Attenuation of neuronal hyperexcitability and mechanical allodynia by γ -aminobutyric acid (GABA) receptor agonist. (A) shows typical histograms of wide dynamic range (WDR) neurons in response to brush, pressure and pinch stimuli applied on the peripheral receptive field. (B) shows attenuation of WDR activity by topical application of baclofen (GABA_B receptor agonist) in the lumbar spinal dorsal horn following low thoracic spinal cord injury. (C) shows attenuation of mechanical allodynia by intrathecal application of baclofen following spinal cord injury. * $P < 0.05$ compared to control values; # $P < 0.05$ compared to pre-drug (before) values. Modified from Gwak *et al.* (2006).

isoxazole-propionate (AMPA) receptors]의 활성화는 신경세포의 과흥분성 유발 및 유지에 매우 중요한 역할을 한다(Bennett *et al.*, 2000; Leem *et al.*, 2010). 이들 수용기의 활성화는 세포 내 공간으로 다량의 칼슘 이온을 유입시키는 역할을 한다. 세포 내 칼슘 이온 증가의 대표적인 원인은 높은 농도로 존재하는 세포외 공간으로부터 세포 내 공간으로의 칼슘 유입이다. 이 과정에는 glutamate 수용기중 NMDA 수용기가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다(Li *et al.*, 2004). NMDA 수용기는 막전압 의존성(voltage-dependent)의 성질을 가진다. 정상적인 생리적 상황에서는 NMDA 수용기 통로내에 마그네슘 이온이 결합되어 있어 NMDA 수용기가 막혀있는 구조를 가진다. 하지만 유해자극이나 신경손상 등에 의해 신경막에 존재하는 AMPA 수용기가 활성화되면 신경세포막은 탈분극을 하게 된다. 세포막 탈분극은 마그네슘 이온을 NMDA 수용기로부터 분리시켜 NMDA 수용기의 활성화를 유발하며 또한 세포 외에 고농도로 존재하는 칼슘 이온의 세포내로 이동을 유발한다. 세포 내로 유입된 칼슘은 세포 내에서 칼슘 이온 의존성 생화화적인 반응을 유발하게 되는데, 세포 내에서 칼슘 이온의 농도가 상승하면 PKA, PKC, nitric oxide/cGMP 경로, CaMKinase, MAPK 및 전사요소(transcriptional factors)인 CREB와 Ets Like gene1

(Elk-1) 등이 활성화된다(Wu *et al.*, 2004; Gwak *et al.*, 2007; Crown *et al.*, 2008). 이러한 세포 내 신경화학적 반응 경로들은 세포의 과흥분성을 유발할 뿐만이 아니라 새로운 단백질, 예를 들면 수용기나 이온 채널의 새로운 발현이나 변형을 유발하게 된다(아래 참조). 또한 신경세포의 과흥분성이 NMDA 또는 AMPA 수용기의 활성화에 따른 칼슘 이온의 유입에 의해서 지속적으로 유지되는 점은 long-term potentiation과 유사한 기전으로 알려져 있다(Ji *et al.*, 2003).

척수손상 후 유발되는 신경세포의 과흥분성의 두 번째 기전은 세포내에서 신경생화화적인 반응들이 신경세포막에 존재하는 수용기나 이온 채널들을 보다 더 지속적이고 흥분을 잘 유발시키는 활성화된 형태 즉, 인산화(phosphorylation)의 유도이다. 예를 들면, 척수손상 후 신경세포막의 활성화에 이어 세포 내로 다량의 칼슘 이온들이 유입되면 MAPK와 같은 단백질효소들의 활성을 유발하고 또한 단백질 전사 요인들인 CREB나 nuclear factor- κ B, Elk들의 활성을 유발시켜 후번역과정(post-translational process)을 활성화시킨다. 후전사사 후번역과정은 목적유전인자 발현의 변화를 초래할뿐만이 아니라 신경세포막에 존재하는 수용기나 이온 채널들의 인산화를 유발한다. 이러한 인산화는 신경세포의 지속적인 흥분성을 유지하

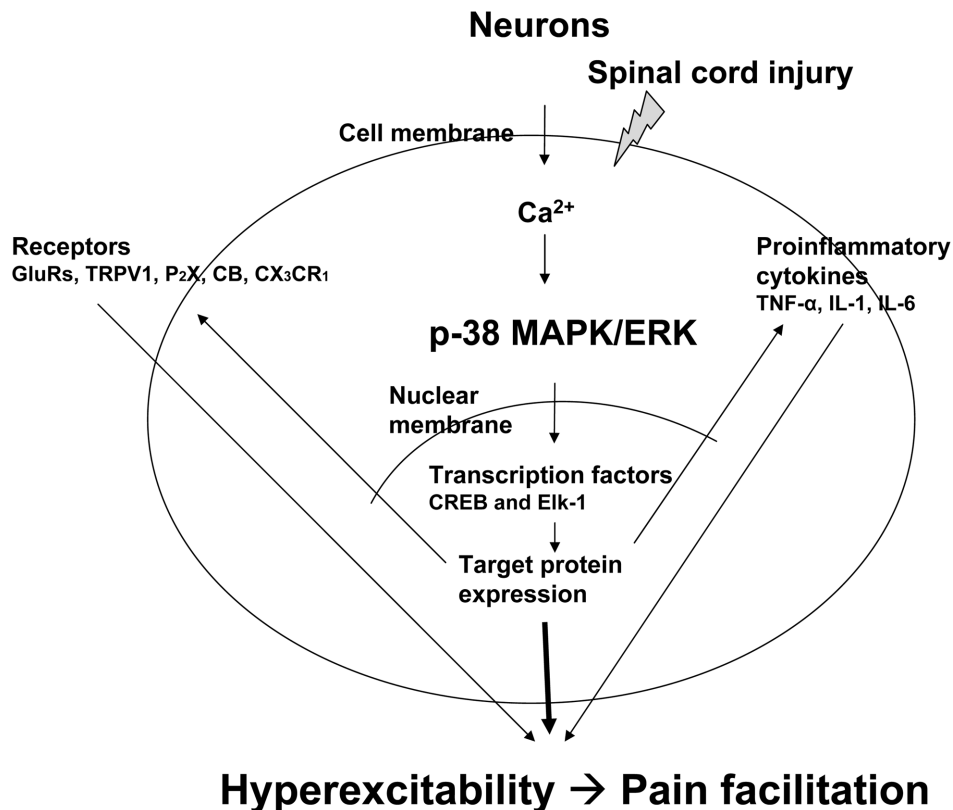


Figure 3. Intracellular signaling pathway for neuronal hyperexcitability. Following spinal cord injury, massive influx of calcium ions through calcium-permeable channels into cytoplasm initiates activation of mitogen-associated protein kinase (MAPK) family followed by activation of transcription factors, which result in altered target protein expression, such as phosphorylation of receptors and ion channels in the membrane. Activation of ion channels and receptors directly contributed to neuronal hyperexcitability. This positive feedback maintains persistent hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons following spinal cord injury.

게끔 만들어 준다(Ji and Strichartz, 2004; Genovese et al., 2008; Brambilla et al., 2009). 즉, 이런 과정을 통하여 척수후각 신경세포들이 외부자극(기계적, 물리적 그리고 화학적)에 의한 비정상적인 흥분성을 지속적으로 나타내게 된다(Figure 3).

척수 후각 신경세포의 비정상적인 흥분성

척수손상 후 척수후각 감각신경세포에서 유발되는 신경세포 과흥분성의 기전은 전기생리학적인 연구에서 그 기전이 조금씩 알려지고 있다. 신경세포 과흥분성에 대한 전기생리학 연구에 있어서 하나의 중요한 요인은 척수후각 신경세포 반응성질에 따른 신경세포의 분류이다. 신경해부학적으로 척수후각 신경세포들은 잘 조직화된 구조(somatotopic organization)를 가지고 있으며, 척수후각에서 감각신호정보 전달에 관여하는 신경세포들은 단일한 형태로 존재하는 것이 아니라 이들은 각각의 신경세포가 보여주는 반응 양상, 즉 여러 가지 다른 자극의 강도에 따라 나타나는 반응 성질에 의해 3가지의 형태(phenotypes)로 분류된다(Chung et al., 1986; Dougherty et al., 1991; Gwak et al., 2008). 전기생리학적으로 첫 번째 신

경세포의 분류에는 저역치 성질(low mechanical threshold, 자극에 반응을 보이는 역치가 낮아서 가벼운 자극에도 반응하는 성질)을 갖는 신경세포들이 속하는데 이들을 low threshold (LT) 신경세포라 한다. 이들은 척수후각에서 깊은 층(deep layer)에 주로 분포하며 일차구심성 신경섬유의 Aβ 신경섬유가 감각신호 정보 전달에 관여한다. 두 번째의 분류에는 자극에 대해 고역치(high mechanical threshold, 자극에 반응을 보이는 역치가 높아서 가벼운 자극에 의해서는 반응을 거의 보이지 않는 성질)를 보이는 신경세포로 high threshold (HT)라 한다. 이들은 척수후각의 표층부(superficial layer)에 주로 분포하며 비유해성 자극에 의해서는 반응성을 거의 보이지 않지만 유해 자극에 의해서는 강한 반응성을 보인다. 여기에는 일차구심성 C와 Aδ 신경섬유에 의한 감각신호 정보 전달이 관여한다. 세 번째는 wide dynamic range (WDR) 신경세포들인데 이들은 척수후각 전반적으로 분포하고 있으며 자극의 강도가 증가할 수록 그 반응성도 증가하는 성질을 보인다(Willis and Coggeshall, 1991).

전기생리학적 연구결과로부터 얻은 한가지 흥미로운 점은 척수손상 후 이들 신경세포 분포가 변한다는 것이다.

Table 1. Proportional changes of thalamic VPL neurons following spinal hemisection injury. The sham group showed higher incidence of low threshold (LT) neurons than both wide dynamic range (WDR) and high threshold (HT) neurons. After hemisection, both ipsilateral and contralateral sides of thalamic VPL neurons showed higher incidences of WDR neurons than LT neurons, respectively. No HT neurons were observed in the rats with spinal cord injury (hemisection). Modified from Gwak *et al.* (2010)

Numbers of neurons (%)	Groups of neurons	Sham	SCI	
		Ipsilateral (31)	Contralateral (29)	Ipsilateral (29)
	LT	16 (51.6%)	13 (44%)	10 (34.5%)
	HT	3 (9.7%)	0	0
	WDR	12 (38.7%)	16 (55.2%)	19 (65.5%)

좀더 자세히 살펴보면 흉추의 척수 손상 후 요추 척수후각의 표층부에서는 WDR 신경세포들이 증가하고 HT 신경세포들의 분포가 감소하는 반면에 척수후각의 깊은 층(deep layer of spinal dorsal horn)에서는 WDR 신경세포들이 증가하고 LT 신경세포들이 감소하는 것으로 알려져 있다. 이러한 신경세포 분포의 변화는 척수 뿐만 아니라 시상에서도 관찰되었다(Hains *et al.*, 2003; Gwak *et al.*, 2010) (Table 1).

아직까지 척수손상 후 척수후각 신경세포 분포의 변화에 대한 원인은 잘 알려지고 있지는 않고 있다. 하지만, 여러가지 가능한 기전들이 제시되었는데 첫 번째가 척수손상 후 유발되는 신경세포들의 자극을 분별화할 수 있는 압호화 능력(encoding ability)의 변화가 신경세포 분포의 변화에 기여할 것이라는 가능성이다. 예를 들면 척수후각의 표층부에 있는 HT 신경세포들은 유해자극에 강한 반응성을 보이는 반면에 척수의 깊은 층에 존재하는 LT 신경세포들은 비유해자극에 강한 반응을 보인다. 하지만, 척수 손상 후 LT 신경세포들은 유해자극에 반응성을 가지게 되는 반면, HT 신경세포들은 비유해자극에 반응성을 가지게 된다(Hains *et al.*, 2003). 즉, 감각신경 정보성질을 구분하는 기능 소실이 두 신경세포의 반응 성질의 변화를 유발한다는 것이다. 이러한 변화는 앞에서도 언급하였듯이 신경세포의 자극에 대한 감각신호 인지화를 담당하는 코드화가 제 제기능을 소실하였을 경우이다. 이 경우에는 LT와 HT 신경세포 코드화의 소실이 유력한데, 왜냐하면 이 두 신경세포의 분포가 감소하게 때문이다. 반면에 WDR 신경세포 자극의 코드화 소실은 가능성이 희박하다. 이는 척수손상이 WDR 신경세포의 분포를 증가시키기 때문이다(Hains *et al.*, 2003; Gwak *et al.*, 2010). 만일 WDR 신경세포가 그들의 자극 분별에 관여하는 코드화를 소실한다면 WDR 신경세포의 분포가 감소할 것이나 전기생리화학적 결과로서는 WDR 신경세포가 증가하였기 때문이다(Hains *et al.*, 2003; Gwak *et al.*, 2010).

두 번째의 가능성은 척수손상 후 일차 구심성 신경섬유들의 퇴화(degeneration)와 재생(regeneration)에 의해 형성된 새로운 시냅스 회로가 척수 후각에서 형성된다는 것이다(Christensen and Hulsebosch, 1997; Gwak *et al.*,

2003). 척수손상은 척수 후각에서 glutamate의 증가로 인한 신경세포의 사멸(apoptosis or death)을 유발한다. 또한 신경손상에 의한 신경섬유의 퇴화가 유발되고 신경재생 억제물질, 예를 들면 myelin-associated inhibitors와 chondroitin sulfate proteoglycans을 형성하여 신경세포의 재조직화를 방해한다(Erschbamer *et al.*, 2007; Iaci *et al.*, 2007). 하지만 손상된 척수는 신경성장 인자 발현을 증가시키고 일차 구심성 신경섬유의 싹자람을 촉진하여 척수후각에서의 일차구심성 신경섬유와 2차 신경세포간의 비정상적인 시냅스 구조를 형성하게 된다. 예를 들면, CGRP를 함유하는 미세 일차구심성 신경섬유는 주로 척수후각의 표층부에 종지하지만 척수손상 후 CGRP를 함유하는 일차구심성 신경섬유의 싹자람이 특히, 척수후각의 lamina III-VI에서 유도된다(Christensen and Hulsebosch, 1997). 항신경성장인자(anti-nerve growth factor)를 처리하면 CGRP를 함유하는 일차구심성 신경섬유의 싹자람, 척수후각 신경세포의 과흥분성 및 신경병증성 통증행동이 억제된다는 것은 이러한 비정상적인 구심성 신경섬유의 싹자람이 척수손상 후 유발되는 신경세포의 과흥분성 및 신경병증성 통증에 깊은 연관성이 있음을 제시한다(Christensen and Hulsebosch, 1997; Gwak *et al.*, 2003). 따라서 시냅스의 재조직화가 비정상적인 일차구심성 신경섬유의 싹자람에 의해서 형성되며 이러한 구조적인 변화가 척수손상 후 척수후각에서 신경세포 분포에 변화를 초래하게 된다. 일차구심성 신경섬유의 재생 및 싹자람은 척수손상 부위에서만 일어나는 것이 아니라 척수손상 부위에서 떨어진 척수에서도 유발되는 것으로 보고 되었다(Kalous *et al.*, 2007; Hoschouer *et al.*, 2009). 한편 이들의 새로운 시냅스 회로의 형성은 척수뿐만 아니라 상위 척수지역 즉, 시상에서도 신경세포 반응 성질의 변화와 시냅스의 재조직화를 유발시키는 것으로 보고되었다(Kalous *et al.*, 2007). 따라서, 새롭게 형성된 시냅스회로가 두 개의 다른 감각신경 정보 전달에 관여하게 된다. 즉, 척수 후각의 깊은 층(deep layer of dorsal horn)에 존재하는 신경세포들이 정상인 경우에는 비유해자극을 주로 수용하지만 일차구심성 신경섬유의 싹자람으로 인하여 유해자극을 수용하게 된다. 반면에 척수후각의 표층부에 존재하며 유해자극을 받는 신경세포들은 일차구심성

신경섬유의 찢어짐으로 인하여 비유해자극의 감각신경 정보를 받아들이게 된다.

세 번째 가능성으로는 척수 내에 존재하는 내재성 억제신경로의 감소이다. 내재성 억제신경체계는 중추신경계의 감각신호 정보 전달에 있어서 흥분성과 억제성의 균형을 유지하는데 매우 중요하다. γ -amino-butyric acid, opioid 및 serotonin은 척수 내에서 대표적인 억제성 신경회로를 담당하고 있다. 척수손상 후 이들의 감소가 척수후각 신경세포의 과흥분성을 유도함과 더불어 그들의 억제성 기능이 소실되어 그 결과 신경세포의 반응성질에 영향을 미친다는 것이며 많은 연구들에 의하여 척수손상이 내재성 억제신경체계를 감소시킨다는 것이 보고 되었다(Hains et al., 2003; Kim et al., 2003; Liu et al., 2004; Gwak et al., 2008).

결 론

신경세포의 과흥분성은 척수손상 후 유발되는 신경병증성 통증의 기본적인 세포기전이다. 척수손상 후 척수 내에서는 다양한 신경해부생리학적인 변화가 일어나는데 감각신경계에서의 자극에 대한 신경세포 반응성질을 변화시키는 원인으로 자극 분별 기능의 소실, 척수 후각의 억제성 신경세포의 상대적인 감소 또는 사멸 그리고 비정상적인 구심성 신경섬유의 찢어짐이 신경세포의 과흥분성 및 신경세포 비율 분포의 재구성을 유발한다. 따라서 신경세포 반응 성질의 변화에 대한 이해는 척수손상 후 유발되는 신경병증성 통증의 치료를 위한 전략수립에 공헌 할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2009년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임[NRF-2009-351-E00032].

참고문헌

- Bennett, A.D., Everhart, A.W. and Hulsebosch, C.E. (2000) Intrathecal administration of an NMDA or a non-NMDA receptor antagonist reduces mechanical but not thermal allodynia in a rodent model of chronic central pain after spinal cord injury. *Brain Res.* 859, 72-82.
- Brambilla, R., Hurtado, A., Persaud, T., Esham, K., Pearse, D.D., Oudega, M. and Bethea, J.R. (2009) Transgenic inhibition of astroglial NF-kappa B leads to increased axonal sparing and sprouting following spinal cord injury. *J. Neurochem.* 110, 765-778.
- Carlton, S.M., Du, J., Tan, H.Y., Nesic, O., Hargett, G.L., Bopp, A.C., Yamani, A., Lin, Q., Willis, W.D. and Hulsebosch, C.E. (2009) Peripheral and central sensitization in remote spinal cord regions contribute to central neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain* 147, 265-276.
- Christensen, M.D. and Hulsebosch, C.E. (1997) Spinal cord injury and anti-NGF treatment results in changes in CGRP density and distribution in the dorsal horn in the rat. *Exp. Neurol.* 147, 463-475.
- Chu, K.L., Faltynek, C.R., Jarvis, M.F. and McGaraughty, S. (2004) Increased WDR spontaneous activity and receptive field size in rats following a neuropathic or inflammatory injury: implications for mechanical sensitivity. *Neurosci. Lett.* 372, 123-126.
- Chung, J.M., Surmeier, D.J., Lee, D.J., Sorkin, L.S., Honda, C.N., Tsong, Y. and Willis, W.D. (1986) Classification of primate spinothalamic and somatosensory thalamic neurons based on cluster analysis. *J. Neurophysiol.* 56, 308-327.
- Crown, E.D., Gwak, Y.S., Ye, Z., Johnson, K.M. and Hulsebosch, C.E. (2008) Activation of p38 MAP kinase is involved in central neuropathic pain following spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 213, 257-267.
- Crown, E.D., Ye, Z., Johnson, K.M., Xu, G.Y., McAdoo, D.J. and Hulsebosch, C.E. (2006) Increases in the activated forms of ERK 1/2, p38MAPK, and CREB are correlated with the expression of at-level mechanical allodynia following spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 199, 397-407.
- Dougherty, K.J. and Hochman, S. (2008) Spinal cord injury causes plasticity in a subpopulation of lamina I GABAergic interneurons. *J. Neurophysiol.* 100, 212-223.
- Dougherty, P.M. and Willis, W.D. (1991) Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain* 47, 85-93.
- Drew, G.M., Siddall, P.J. and Duggan, A.W. (2001) Responses of spinal neurons to cutaneous and dorsal root stimuli in rats with mechanical allodynia after contusive spinal cord injury. *Brain Res.* 893, 59-69.
- Erschbamer, M., Pernold, K. and Olson, L.J. (2007) Inhibiting epidermal growth factor receptor improves structural, locomotor, sensory, and bladder recovery from experimental spinal cord injury. *Neuroscience* 27, 6428-6435.
- Genovese, T., Esposito, E., Mazzon, E., Di Paola, R., Meli, R., Bramanti, P., Piomelli, D., Calignano, A. and Cuzzocrea, S. (2008) Effects of palmitoylethanolamide on signaling pathways implicated in the development of spinal cord injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326, 12-23.
- Gwak, Y.S., Crown, E.D., Unabia, G.C. and Hulsebosch, C.E. (2008) Propentofylline attenuates allodynia, glial activation and modulates GABAergic tone after spinal cord injury in the rat. *Pain* 138, 410-422.
- Gwak, Y.S. and Hulsebosch, C.E. (2009) Remote astrocytic and microglial activation modulates neuronal hyperexcitability and below-level neuropathic pain after spinal injury in rat. *Neuroscience* 161, 895-903.
- Gwak, Y.S. and Hulsebosch, C.E. (2005) Upregulation of group I metabotropic glutamate receptors in neurons and astrocytes in the dorsal horn following spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 195, 236-243.
- Gwak, Y.S., Kim, H.K., Kim, H.Y. and Leem, J.W. (2010) Bilateral hyperexcitability of thalamic VPL neurons following unilateral spinal injury in rats. *J. Physiol. Sci.* 60-59-66.
- Gwak, Y.S., Tan, H.Y., Nam, T.S., Paik, K.S., Hulsebosch, C.E. and Leem, J.W. (2006) Activation of spinal GABA receptors attenuates chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 23, 1111-1124.
- Gwak, Y.S., Nam, T.S., Paik, K.S., Hulsebosch, C.E., Leem, J.W. (2003). Attenuation of mechanical hyperalgesia following spinal cord injury by administration of antibodies to nerve growth factor in the rat. *Neurosci. Lett.* 336, 117-120.
- Hains, B.C., Klein, J.P., Saab, C.Y., Craner, M.J., Black, J.A. and Waxman, S.G.. (2003) Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord

- injury. *J. Neurosci.* 23, 8881-8892.
- Hains, B.C. and Waxman, S.G. (2006) Activated microglia contribute to maintenance of chronic pain after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 26, 4308-4317.
- Hou, S., Duale, H. and Rabchevsky, A.G. (2009) Intraspinal sprouting of unmyelinated pelvic afferents after complete spinal cord injury is correlated with autonomic dysreflexia induced by visceral pain. *Neuroscience* 159, 369-379.
- Christensen, M.D. and Hulsebosch, C.E. (1997) Spinal cord injury and anti-NGF treatment results in changes in CGRP density and distribution in the dorsal horn in the rat. *Exp. Neurol.* 147, 463-475.
- Iaci, J.F., Vecchione, A.M., Zimmer, M.P. and Caggiano, A.O. (2007) Chondroitin sulfate proteoglycans in spinal cord contusion injury and the effects of chondroitinase treatment. *J. Neurotrauma* 24, 1743-1759.
- Inoue, M., Ma, L., Aoki, J. and Ueda, H. (2008) Simultaneous stimulation of spinal NK1 and NMDA receptors produces LPC which undergoes ATX-mediated conversion to LPA, an initiator of neuropathic pain. *J. Neurochem.* 107, 1556-1565.
- Ji, R.R., Kohno, T., Moore, K.A. and Woolf, C.J. (2003) Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 26, 696-705.
- Ji, R.R. and Strichartz, G. (2004) Cell signaling and the genesis of neuropathic pain. *Sci. STKE* 2004(252), reE14.
- Kawasaki, Y., Zhang, L., Cheng, J.K. and Ji, R.R. (2008) Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J. Neurosci.* 28, 5189-5194.
- Kim, J., Jung, J.I., Na, H.S., Hong, S.K. and Yoon, Y.W. (2003) Effects of morphine on mechanical allodynia in a rat model of central neuropathic pain. *Neuroreport* 14, 1017-1020.
- Labombarda, F., Coronel, M.F., Villar, M.J., Nicola, A.F. and Gonzalez, S.L. (2008) Neuropathic pain and temporal expression of preprodynorphin, protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptor subunits after spinal cord injury. *Neurosci. Lett.* 447, 115-119.
- Leem, J.W., Kim, H.K., Hulsebosch, C.E. and Gwak, Y.S. (2010) Ionotropic glutamate receptors contribute to maintained neuronal hyperexcitability following spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol.* 224, 321-324.
- Li, J., McRoberts, J.A., Nie, J., Ennes, H.S. and Mayer, E.A. (2004) Electrophysiological characterization of N-methyl-D-aspartate receptors in rat dorsal root ganglia neurons. *Pain* 109, 443-452.
- Lin, Z.P., Zhu, Y.L., Johnson, D.R., Rice, K.P., Nottoli, T., Hains, B.C., McGrath, J., Waxman, S.G. and Sartorelli, A.C. (2008) Disruption of Camp and prostaglandin E2 transport by multidrug resistance protein 4 deficiency alters cAMP-mediated signaling and nociceptive response. *Mol. Pharmacol.* 73, 243-251.
- Liu, J., Wolfe, D., Hao, S., Huang, S., Glorioso, J.C., Mata, M. and Fink, D.J. (2004) Peripherally delivered glutamic acid decarboxylase gene therapy for spinal cord injury pain. *Mol. Ther.* 10, 57-66.
- Liu, S., Xu, G.Y., Johnson, K.M., Echetebe, C., Ye, Z.S., Hulsebosch, C.E. and McAdoo, D.J. (2008) Regulation of interleukin-1 β by the interleukin-1 receptor antagonist in the glutamate-injured spinal cord: endogenous neuroprotection. *Brain Res.* 1231, 63-74.
- McAdoo, D.J., Hughes, M.G., Nie, L., Shah, B., Clifton, C., Fullwood, S. and Hulsebosch, C.E. (2005) The effect of glutamate receptor blockers on glutamate release following spinal cord injury. Lack of evidence for an ongoing feedback cascade of damage \rightarrow glutamate release \rightarrow damage \rightarrow glutamate release \rightarrow etc. *Brain Res.* 1038, 92-99.
- Merskey, H. and Bogduk, D. (1994) *Classification of Chronic Pain*, IASP Press, Seattle.
- Shim, B., Kim, D.W., Kim, B.H., Nam, T.S., Leem, J.W. and Chung, J.M. (2005) Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors in rats with experimental peripheral neuropathy. *Neuroscience* 132, 193-201.
- Siddall, P.J., Taylor, D.A. and Cousins, M.J. (1997) Classification of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 35, 69-75.
- Willis, W.D. and Coggeshall, R.E. (1991) *Sensory Mechanism of the Spinal Cord*, 2nd ed., Plenum Press, New York.
- Willis, W.D. and Westland, K.N. (1997) Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J. Clin. Neurophysiol.* 14, 2-31.
- Wu, W.P., Hao, J.X., Ongini, E., Impagnatiello, F., Presotto, C., Wiesenfeld-Hallin, Z. and Xu, X.J. (2004) A nitric oxide (NO)-releasing derivative of gabapentin, NCX8001, alleviates neuropathic pain-like behavior after spinal cord and peripheral nerve injury. *Br. J. Pharmacol.* 141, 65-74.
- Yune, T.Y., Lee, J.Y., Jiang, M.H., Kim, D.W., Choi, S.Y. and Oh, T.H. (2008) Systemic administration of PEP-1-SOD1 fusion protein improves functional recovery by inhibition of neuronal cell death after spinal cord injury. *Free Radic. Biol. Med.* 45, 1190-1200.