

# 악안면 신경병증 통증 실험모델

## Animal Models for Orofacial Neuropathic Pain

안동국, 박민경

경북대학교 치과대학 구강생리학교실

**Dong Kuk Ahn, D.D.S., Ph.D., Min Kyoung Park, Ph.D.**

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

책임저자 주소: 700-412, 대구시 중구 삼덕 2가 188-1번지

경북대학교 치의학전문대학원 구강생리학교실

Tel: 053-660-6740, Fax: 053-421-4077

E-mail: dkahn@knu.ac.kr

투고일자: 2011년 4월 8일 심사일자: 2011년 4월 26일 게재확정일자: 2011년 5월 11일

### Abstract

Orofacial neuropathic pain is initiated by extraction of teeth or nerve injury from trauma in the trigeminal nerve that innervates the facial area. In the experiment, orofacial neuropathic pain usually occurred following injury of peripheral trigeminal nerve including infra-orbital nerve, inferior alveolar nerve, or mental nerve. In addition, pathology from trigeminal nerve root or ganglion is involved in orofacial neuropathic pain. This study introduced various animal models that help us study the underlying mechanisms of development or maintenance of orofacial neuropathic pain. One of the most typical symptoms of orofacial neuropathic pain is hypersensitivity to the innocuous mechanical stimuli. Our study presents a novel method to evaluate mechanical allodynia in rats with orofacial neuropathic pain. Recently, accumulate evidence support participation of central glial cells in the develop-

ment or maintenance of orofacial neuropathic pain. Signaling molecules in glial cells also play an important role in neuropathic pain in the orofacial area.

**Key Words:** Pain model, Neuropathic pain, Orofacial pain, Trigeminal neuralgia, Glia

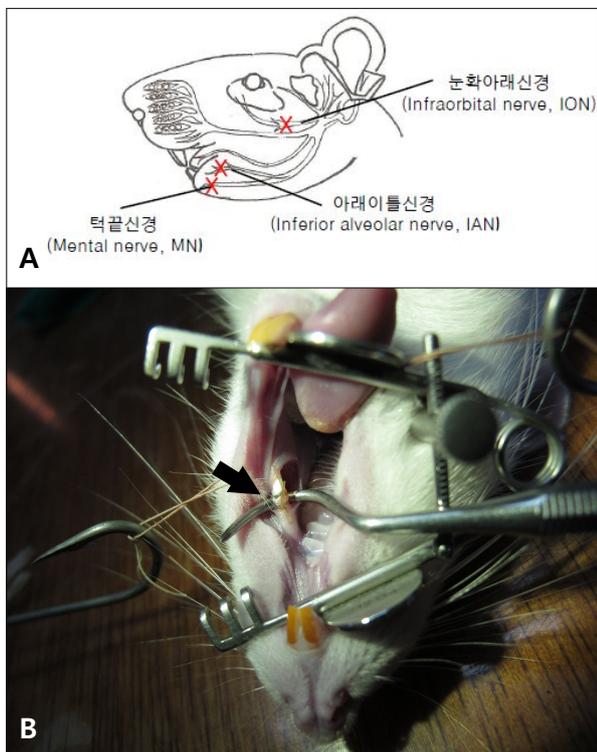
### 서론

치과영역에서 가장 빈번하게 발생하는 통증은 구강 내 구조물인 치아나 그 주위조직에서 발생하는 통증이다. 치통과 치주에서 발생하는 통증의 대부분은 적절한 치료를 통하여 쉽게 극복할 수 있다. 그러나 일부 통증은 적절한 치료에 잘 반응하지 않으면서 재발하는 경향이 있는데 주로 턱 관절 장애(temporomandibular joint disorder), 근육통증 그리고 만성 두통 등에서 흔히 볼 수 있다. 특히 치유가 극히 힘든 신경병증 통증(neuropathic pain)도 악안면 부위에서 자주 발생하는데 이러한 만성 통증은 정확한 원인도 알 수 없기에 적절한 치료도 하지 못한 채 수개월 또는 수년간씩 계속 이어지기도 한다. 악안면에서 발생하는 신경병증 통증은 악안면 부위를 지배하는 삼차신경(trigeminal nerve)을 중심으로 나타나며 치아를 발거할 때나 안면부위에서 외상 등이 발생하여 신경이 손상된 후 주로 나타난다. 특히 최근, 치과영역에서 임플란트 시술의 증가는 빈번한 신경손상을 야기하는데, 이에 따라 신경병증 통증의 발생도 증가하고 있는 추세이다. 만성 신경병증 통증은 손상된 조직이 치유된 이후에도 통증이 지속되는 것이 일반적이며, 이러한 지속적인 통증의 발생에 말초 및 중추 신경계의 변형이 관여하는 것은 잘 알려진 사실이다.<sup>1</sup> 최근 연구결과들을 살펴보면 신경병증 통증의 전도기전이나 조절에 관한 연구가 비약적으로 증가하고 있고 이미 많은 분야에서 새로운 사실들이 보고되고 있는 실정이다. 이러한 결과는 신경병증 통증 연구를 수행할 수 있는 신경병증 통증 동물모델을 처음으로 소개하면서 시작되었다.<sup>2</sup>

그러나 악안면 부위에서 발생하는 신경병증 통증은 실험실에서 연구할 수 있는 동물모델이 다양하지 못하여 현재까지 제한적인 연구가 이루어져 오고 있는 실정이다. 이에 본 종설에서는 악안면 영역에서 발생하는 신경병증 통증의 발생기전을 연구할 수 있는 다양한 동물모델을 소개하고, 특히 실험동물에서 악안면 신경병증 통증을 평가하는 새로운 방법을 소개하고자 한다. 그리고 악안면 부위에서 발생하는 신경병증 통증의 발생, 전도 그리고 조절에 신경아교세포(glial cell)의 역할과 향후 연구방향에 대해 살펴보고자 한다.

## 본 론

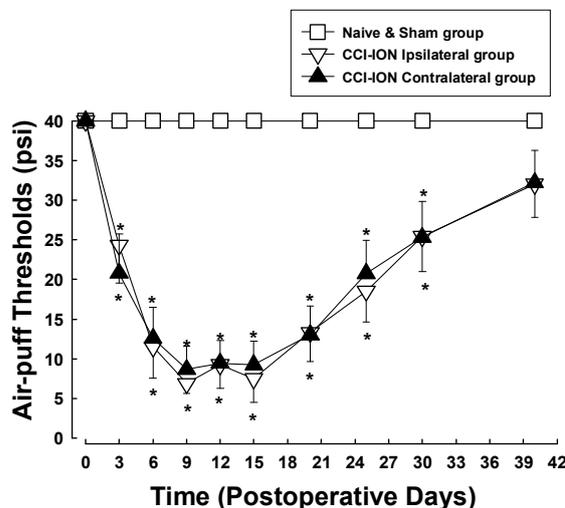
### 1. 악안면 신경병증 통증 연구를 위한 동물모델 인간에게 발생하는 신경병증 통증의 증상을 가장 유사하게



**Fig. 1.** Illustration of various animal models for orofacial neuropathic pain. (A) Branches of the trigeminal nerve; infraorbital nerve, inferior alveolar nerve, mental nerve. (B) ION-CCI model. Infraorbital nerve was exposed and separated from adhering tissue and two ligatures were made around it. Arrow indicates infraorbital nerve.

재현할 수 있도록 만든 동물모델로 처음 소개된 것은 흰 쥐의 궁둥신경(sciatic nerve)을 chromic gut로 느슨하게 묶어서 통증을 유발(chronic constriction injury, CCI)한 실험이었다.<sup>2</sup> 이 때 발생하는 통증은 궁둥신경이 압박되고 혈류가 차단되어 신경이 부분적으로 손상되어서 유발하는 것으로 알려져 있다. 궁둥신경을 결찰하여 통증이 유발되는 실험 동물 모델에서 흰쥐의 행동반응은 신경병증 통증의 임상적인 증세와 유사한 무해자극통증(allodynia)과 통각과민증(hyperalgesia)을 보여 주었다. 신경병증 통증 실험모델이 처음 소개된 이후 다양한 동물모델이 개발되어 소개되었고, 이들 실험동물을 이용하여 신경병증 통증에 대한 기전 연구가 진행되어 왔다.<sup>3-5</sup>

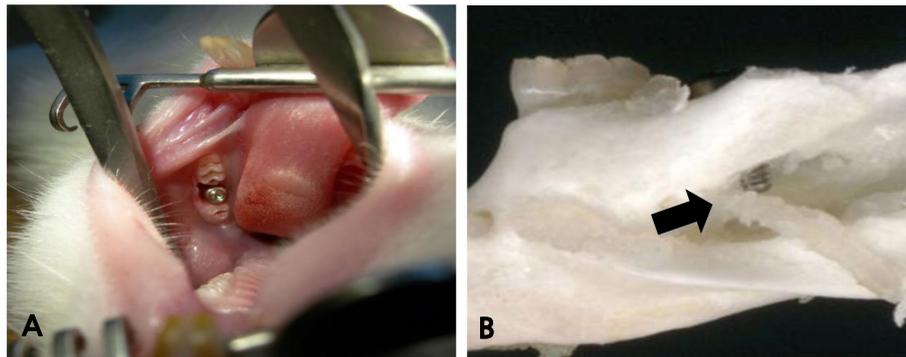
악안면 부위에서 눈확아래신경(infraorbital nerve, ION)을 묶어서 통증을 유발하는 것을 보고함으로써 신경병증 통증 동물모델을 처음으로 소개하였다.<sup>6</sup> 악안면 영역을 지배하는 신경을 손상시켜 신경병증 통증을 유발하는 부위로는 눈확아래신경, 아래이틀신경(inferior alveolar nerve, IAN) 그리고 턱끝신경(mental nerve, MN) 등이 있다(Fig. 1A). 이 중 실험동물에서 가장 보편적으로 사용하는 것은 삼차신경의 한 가지인 눈확아래신경을 결찰(ION-CCI 모델)하여 통증을 유발시키는 방법이며, 눈확아래신경의 결찰은 입안으로 접근하여 신경을 노출시켜 느슨하게 묶어서 만성적으로 압박을 가하여 신경을 손상시키는 방법을 사용하고 있다



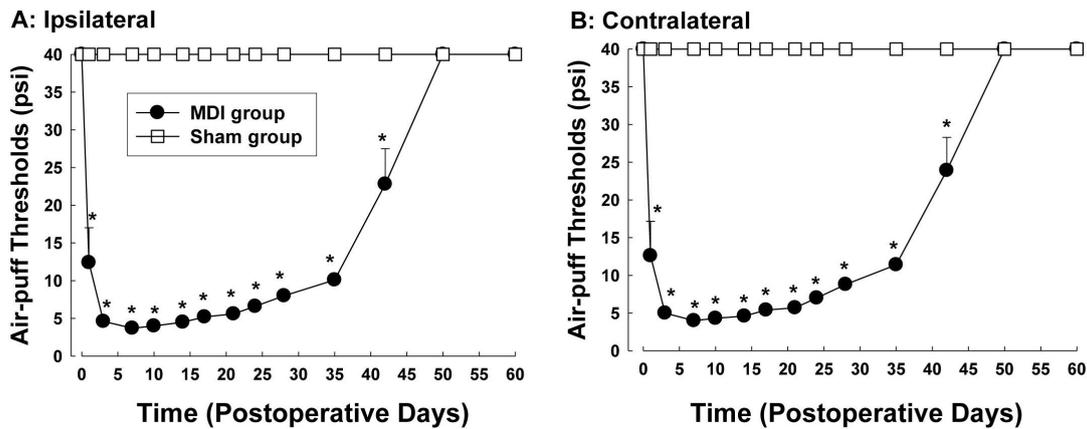
**Fig. 2.** Time course in the ipsilateral and contralateral air-puff thresholds following ION-CCI in the rat. \* $p < 0.05$ , sham- vs. ION-CCI-treated group. Original date presented in Lim et al (2007).

(Fig. 1B). 이러한 방법으로 눈확아래신경을 묶어서 나타나는 통증반응은 안구 일부를 적출하면서 눈확아래신경을 묶는 방법<sup>6</sup>과 비교하여 불특정 대조군으로 수술이 용이하며 통증행위반응도 유사하게 나타났다(Fig. 2). 신경을 묶지 않은 대조군에서는 수술하지 않은 실험동물과 마찬가지로 유의한 통증행위반응을 유발하지 않았다. 그러나 눈확아래신경을 묶은 후 나타나는 행위반응을 대조군과 비교했을 때 수술 후 3일째부터 동측과 반대측 모두에서 기계적 무해자극통증이 관찰되었으며 수술 후 15일째까지 유지되었다. 그리고 수술 후 40일째 기계적 무해자극통증은 회복되었다.<sup>7</sup> 최근 치과치료는 임플란트 시술의 비중이 높아지면서 아래이틀신경 손상이 빈번하게 발생하고 있으며, 이에 따른 신경

병증 통증 발생 빈도도 높아지고 있다. 임플란트에 의해 유발되는 신경병증 통증을 연구하기 위하여 실험동물에서 인위적으로 임플란트를 잘못 식립하여 아래이틀신경을 손상시키고 신경병증 통증을 유발(mal-positioned dental implants 모델)하는 실험 동물모델이 소개되었다.<sup>8</sup> 흰 쥐의 하악 왼쪽 두 번째 어금니를 발거하고, 아래이틀신경의 손상을 유도하기 위해 소형 치과용 임플란트(직경: 1 mm, 길이: 4 mm; 메가젠 회사)를 식립하였다(Fig. 3A, B). 잘못 식립된 임플란트는 아래이틀신경을 손상시키고 이어서 실험동물에서 유의한 통증 행위반응을 나타내었다(Fig. 4). 임플란트 식립 후 1일째부터 유의하게 무해자극통증이 발생하였고, 통증은 42일째까지 지속되었다. 임플란트가 식립된 동측 뿐만 아니라 반



**Fig. 3.** Images showing the animal model for malpositioned dental implant-induced neuropathic pain. The dental implant was placed in the alveolar socket after extraction of lower second molar tooth (A). The inferior alveolar canal was penetrated by incorrect placement of dental implant (B).



**Fig. 4.** Time course analysis of the changes in air-puff thresholds following incorrectly placed dental implants in rats. Treatment with mal-positioned dental implants produced significant mechanical allodynia in both ipsilateral (A) and contralateral sides (B). \* $p < 0.05$ , malpositioned dental implant (MDI) vs. sham group. Original date presented in Han et al.(2010).

대측에서도 통증을 관찰할 수 있었다.<sup>8</sup> 이러한 실험모델은 임상에서 잘못된 임플란트 시술로 인하여 발생하는 신경병증 통증의 발생기전을 연구하거나 통증을 조절하는 약물 테스트 등에서 다양하게 이용될 수 있을 것으로 생각되며 향후 악안면 신경병증 통증 연구에 중요한 기반이 될 것이라고 본다.

악안면 영역에서 발생하는 대표적인 신경병증 통증의 하나로 삼차신경통(trigeminal neuralgia)이 있다. 삼차신경통은 현재까지 발생기전에 대하여 명확하게 알려져 있지 않지만, 삼차신경 뿌리 부위나 삼차신경절에서 관찰되는 압박이 가장 중요한 발병 요인으로 알려져 있다.<sup>9, 10</sup> 최근 삼차신경통을 직접 연구할 수 있는 동물모델을 본 연구실에서 처음으로 개발하여 보고<sup>11</sup>하였으며 삼차신경절을 압박은 실험동물 흰쥐에서 삼차 신경절 에스 테인레스 주입관(24 gauge)을 삽입하고 4% agar 용액을 주입관을 이용하여 주입하여 삼차신경절을 압박하였다(Fig. 5). 삼차신경절을 압박한 실험군은 압박한 부위와 같은 동측에서 지속적인 무해자극통증을 야기하였으나, 아무런 처치를 하지 않은 그룹(naïve group)이나 삽입관 만을 삽입하고 삼차신경절을 압박하지 않은 대조군(sham group)에서는 이러한 반응을 관찰할 수 없었다. 삼차신경절 압박 후 7일째 가장 유의하게 감소되었고, 24일째까지 지속되었다가 약 40일째 수술 전과 유사한 값으로 회복이 되었다.<sup>11</sup> 특히 대조군에서 유의한 통증반응이 나타나지 않았다는 것은 삼차신경절 압박을 위해 삽입관을 삽입할 때 발생하는 뇌조직 손상이 통증행위반응 유발에 아무런 영

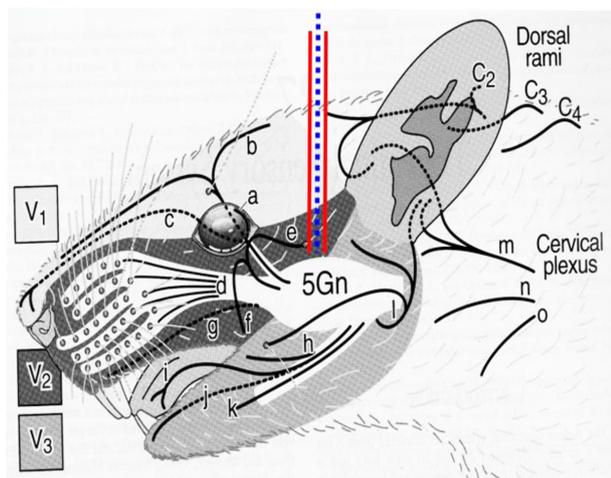


Fig. 5. Illustration of a trigeminal neuralgia animal model produced by compression of the trigeminal ganglion.

향을 미치지 않았다는 것을 말해 준다. 이러한 실험결과는 삼차신경절을 압박하면 삼차신경지배영역에서 지속적인 통증행위반응이 유발되며 이러한 실험모델은 향후 삼차신경통을 연구하는 많은 도움을 줄 것으로 생각된다.

## 2. 악안면 영역에서 발생하는 통증의 측정

신경병증 통증의 증상은 외부 자극 없이도 발생하는 자발통증(spontaneous pain), 통증자극에 대해 더 심하게 느끼는 통각과민증, 그리고 정상적으로 통증을 일으키지 않는 약한 자극에서 통증을 느끼는 무해자극통증 등으로 나타난다. 일반적으로 통증의 평가방법은 동물의 행동 반응검사를 통해 정확하게 측정이 가능해야 하며 일정한 자극으로 동일한 반응을 평가하는 것이 중요하며, 특히 평가 방법은 정량화되어

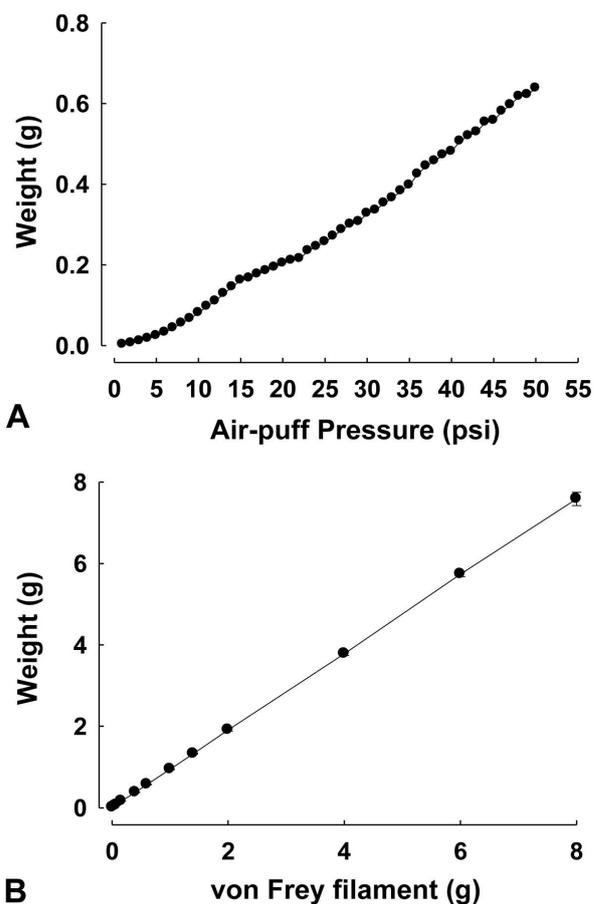


Fig. 6. Change in the amount of pressure following application of air-puff (A) and von Frey filament (B). Both showed proportionate relationship between the amount of pressure and intensity of stimulation.

야 하고 재현 가능성이 있어야 한다. 그러나 악안면 영역에서 발생하는 통증을 평가할 때에는 실험동물이 직접 통증을 평가하는 것을 볼 수 있기 때문에 많은 영향을 받을 수 있다. 본 연구실에서 악안면 영역에서 발생하는 무해자극통증을 평가하기 위하여 공기로 피부를 자극하여 회피반응을 유도하고 이때 나타나는 공기자극의 역치를 평가(Air-puff test)하는 방법을 처음으로 소개하였다.<sup>12</sup> 공기자극과 일반적으로 사용하는 von Frey filament을 자극하였을 때 가해지는 압력을 측정하여 비교하면 두 가지 자극 모두 가해지는 자극과 전도

되는 압력이 비례하는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 공기자극의 경우 von Frey filament을 자극하였을 때에 비하여 낮은 역치의 자극에서도 예민하게 반응하며, 다양한 세기의 자극을 쉽게 조절할 수 있다는 것을 알 수 있다(Fig. 6). 이러한 공기자극을 이용하여 피부의 감각을 전도하는 신경세포의 활동변화를 관찰하기 위하여 실험동물 흰 쥐를 마취한 다음 척수삼차신경핵(spinal trigeminal nucleus) 중 삼차신경 꼬리핵(trigeminal nucleus caudalis)을 노출하고 미세 유리전극을 이용하여 신경활동을 기록하였다(Fig. 7). 기록된

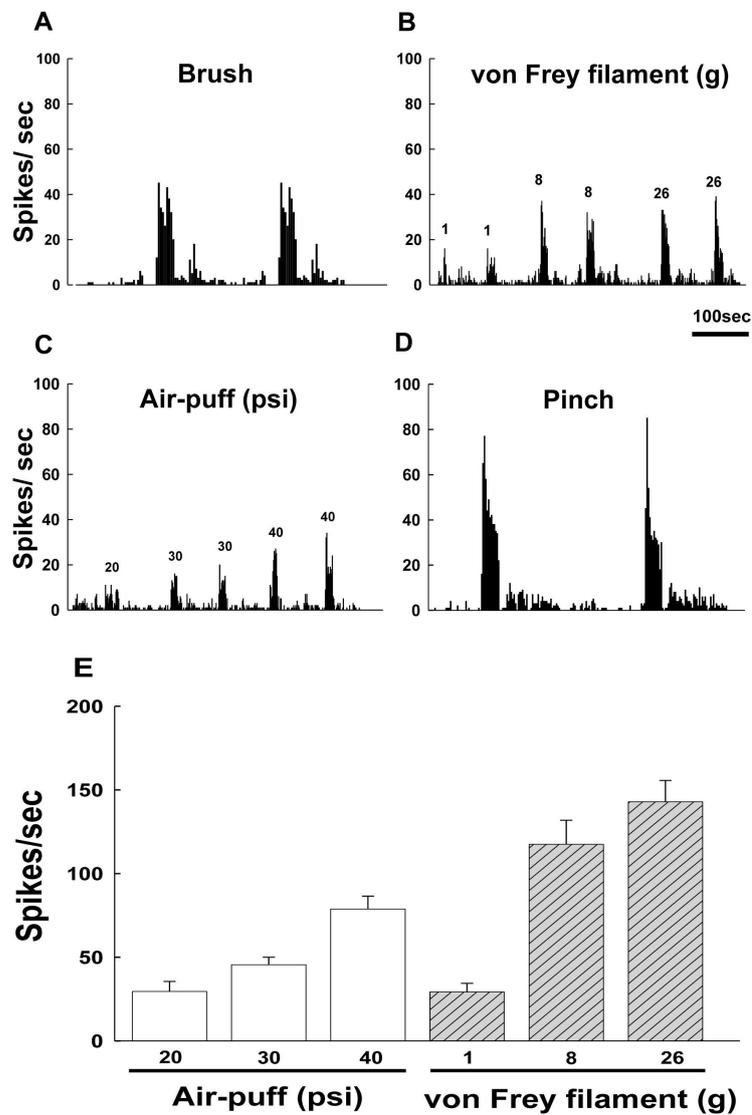


Fig. 7. Typical responses of a neuron to air-puff or Von Frey stimulation. The neuron (WDR) responded to brush (A), von Frey filament (B), air-puff (C), and pinch (D) stimulation. Neuronal firings increased by air puff and von Frey filament stimulation (E).

신경세포는 brush, von Frey filament 그리고 pinch 자극에 모두 반응하는 wide dynamic range neuron (WDR)의 반응을 보여 주었다. 수용야에 공기자극과 von Frey filament를 자극하였을 때 신경세포의 활동은 자극의 세기가 증가할수록 증가하였다. 이러한 실험결과 즉, von Frey filament와 같이 공기자극 세기가 증가할수록 신경세포의 활동이 커지는 것은 공기자극으로 통증전도 신경세포의 활동을 평가할 수 있다는 것을 보여주며, 나아가 공기자극을 가할 때 상대적으로 실험동물의 주의를 끌지 않기 때문에 악안면 영역에서 발생하는 무해자극통증을 평가하는데 적합하다는 것을 말해 준다.

공기자극 이외에도 다양한 방법으로 악안면에서 발생하는 통증을 평가할 수 있는데 기계적 통각과민증(mechanical hyperalgesia)의 평가는 끝이 날카롭지 않은 핀으로 피부를 자극하여 나타나는 행위반응을 행동지수로 나타내어 평가하는 방법이다. 그리고 악안면 피부에 온도자극을 가하여 냉 무해자극통증(cold allodynia)을 평가하는 방법은 acetone을 피부에 점적하여 온도를 떨어뜨림으로써 피부에 차가운 자극에 가하게 되고 이 때 나타나는 동물이 acetone이 적용된 부위를 긁거나 문지르는 횟수를 측정하여 관찰하는 방법이다. 하그리브즈검사<sup>13</sup>는 열통각을 측정하는 방법으로 알려져 있는데, 악안면 영역에서 발생하는 열 자극에 반응하는 통증의 평가는 Laser (LVI 810-30, LVI Technology)을 이용하면 편리하게 측정할 수 있다.<sup>14, 15</sup> Laser를 악안면 부위에서 피부로부터 10 cm 떨어진 곳에서 90° 각도로 적용한 다음 실험동물이 얼굴을 피하는 회피반응시간(withdrawal latency)을 측정한다.

### 3. 신경병증 통증 발생에서 신경아교세포의 역할

최근 연구는 신경아교세포가 중추신경계에서 신경병증 통증의 발생과 전도 조절에 미치는 영향을 규명하기 위하여 진행되고 있다. 신경아교세포는 중추신경계에서 혈관과 신경세포 사이에서 위치하여 신경세포의 유지, 영양공급, 식작용 등을 담당한다고 알려져 있다. 지금까지 알려진 신경아교세포 중 통증에 관여하는 세포는 두 종류가 존재하는데 긴 방사상의 돌기를 가진 별 모양의 별아교세포(astrocytes)와 미세아교세포(microglia)가 있다. 별아교세포는 돌기 끝 팽대 부위인 혈관 종말단추(vascular end foot)이 모세혈관과 접촉하여 혈관으로부터 신경원으로 대사물질을 운반한다. 다양한 외부 자극에 의해 활성화된 별아교세포는 특이적 표지인

자인 GFAP의 발현이 증가되고 신경전달물질인 glutamate의 재흡수, 다양한 신경조절인자를 분비한다.<sup>16</sup> 미세아교세포는 조직 내에서 변성된 신경세포(neuron)과 이물질 등을 잡아먹는 식 작용을 하여 물질의 운반과 파괴, 제거 및 병적 대사물질의 청소 등 중요한 역할을 담당한다. 활성화된 미세아교세포에서는 pro-inflammatory cytokine의 분비가 촉진되며, 분비된 물질은 별아교세포와 함께 척수에서 신경병증 통증의 발생기전 중 하나인 중추민감화(central sensitization)를 유도한다.<sup>17-19</sup> 또한 신경 손상을 야기시킨 실험동물에서 활성화된 별아교세포와 미세아교세포를 관찰할 수 있으며 이때 세포 내로 칼슘을 유입시켜 통증 전도를 활성화하게 된다.<sup>20</sup>

세포 내에서 신호를 전달하는 물질 중 하나인 MAPK (Mitogen-activated protein kinases)는 3가지 유형으로 나누어진다. 이들은 extracellular signal-regulated protein kinase (ERK), p38 MAPK, 그리고 c-Jun N-terminal kinase (JNK)로 구성되며, ERK는 가장 먼저 확인된 것으로 초기 연구에서는 유사분열 증식, 분화 그리고 사멸에 관여한다고 알려졌지만,<sup>21</sup> 최근 연구에서 신경세포 가소성에서도 중요하게 작용한다고 한다.<sup>22</sup> P38 MAPK와 JNK는 pro-inflammatory cytokine 분비와 세포 스트레스에 의해 활성화되고,<sup>23, 24</sup> 특히 JNK는 인산화 됨으로써 mitochondria나 핵 안에 존재하는 수많은 단백질의 활성도를 조절에 관여한다고 알려져 있다.<sup>25</sup> 이러한 신경아교세포에서의 MAPK는 신경 손상 또는 척수 손상 후에 활성화가 되며, 최근 연구에서는 신경병증 통증에도 관여한다는 증거들이 많은 연구에 의해 보고되고 있다. 흰쥐의 L5 spinal nerve ligation (SNL)을 수행한 다음 척수의 미세아교세포에서 ERK, p38 MAPK이 활성화되는 것을 관찰하였으며,<sup>26</sup> 별아교세포에서는 pJNK의 활성화 되는 것을 확인하였다.<sup>27</sup> 또한 척수강 내로 ERK, p38 MAPK, 그리고 JNK 억제제를 각각 주입하면 SNL에 의해 유발되는 기계적 무해자극통증이 유의하게 감소하는 것을 보고하였다.<sup>28</sup> 그리고 악안면 영역에서 눈확아래 신경을 결찰하여 발생하는 신경병증 통증<sup>7</sup>에서도 소뇌연수조로 주입한 MEK 억제제인 PD98059와 p38 MAPK 억제제인 SB203580를 투여하면 기계적 무해자극통증을 유의하게 경감시켰다(Fig. 8). 이러한 실험 결과는 중추신경계의 신경아교세포에 존재하는 MAPK pathway는 악안면 부위의 신경병증 통증을 포함하는 유해자극의 전도과정에 중요하게 작용한다는 것을 제시해 준다. 따라서, 신경아교세포가 신경병증 통증의 발생과

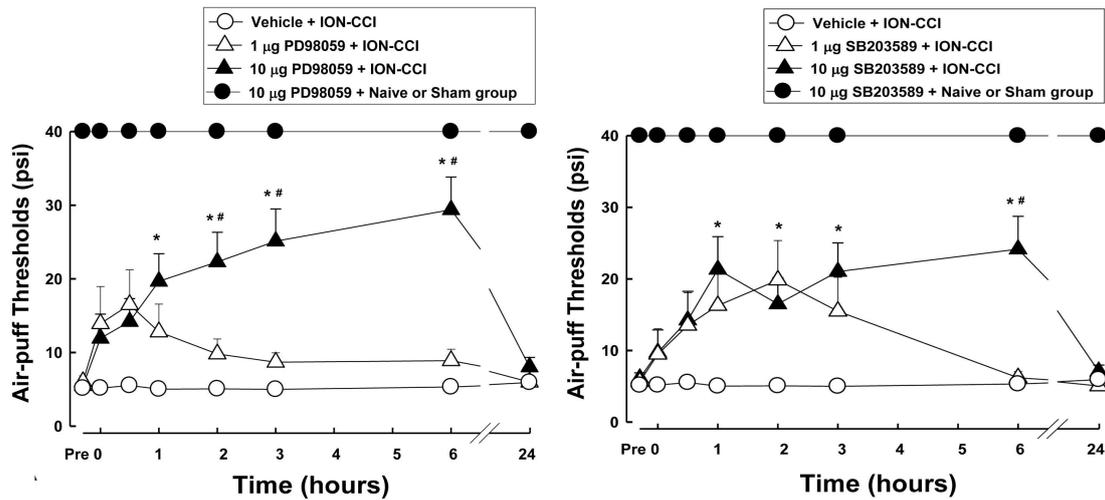


Fig. 8. The effects of an intracisternal injection of PD98059, a MEK inhibitor (A) and SB203580, a p38 MAPK inhibitor (B) on ION-CCI-induced mechanical allodynia in the orofacial area.  $P < 0.05$ , the vehicle- vs. chemicals-treated group.  $\#P < 0.05$ , 1  $\mu\text{g}$  of chemicals-treated group vs. 10  $\mu\text{g}$  of chemicals-treated group. Original date presented in Lim et al.(2007).

유지에 관여한다는 내용의 연구가 더 많이 진행된다면 악안면 통증 조절 기전을 밝힐 수 있을 것으로 예상된다.

#### 4. 악안면 영역에서 발생하는 신경병증 통증의 향후 연구 방향

악안면 부위에서 신경병증 통증을 야기할 수 있는 원인은 다양하다. 최근 연구의 초점은 신경병증 통증에 있어 중추신경계의 신경아교세포와 시냅스 전도의 가소성(synaptic plasticity)에 초점이 맞추어지고 있다. 중추신경계에서 시냅스(synaptic)가 별아교세포로 둘러 싸여 있고, 이 별아교세포는 신경전달물 및 신경조절인자와 연결할 수 있는 수용기가 존재하여 이들 물질을 흡수 또는 분비하여 시냅스 전도에 영향을 준다고 알려져 있다.<sup>29, 30</sup> 또한 신경전달 물질에 영향을 줄 수 있는 시냅스 생성(synaptogenesis)에도 중요하게 작용한다고 알려져 있다.<sup>31</sup> 시냅스 내 신경 세포막에 붙어있는 세포막 단백질로써 시냅스 전 축삭돌기(presynaptic axon terminal)과 시냅스 후 수상돌기가지(postsynaptic dendritic spine)에 각각 존재하고 있는 시냅스 접착 단백질(synaptic adhesion proteins)도 시냅스의 신호전달에 있어 중요한 역할을 하고 있다.<sup>32</sup> 현재까지 작용이 알려지고 있는 시냅스 접착 단백질에는 neuroligins, neurexin, LRRTMs, ephrinBs, EphB receptor 등이 있다. 시냅스 접착 단백질에 대한 연구의 진행으로 시냅스 접착 단백질이 시냅스 생성에 관여하는

기전이 밝혀진다면 신경병증 통증 전도를 이해하는 기초가 될 것으로 판단된다.

#### 결론

악안면에서 나타나는 신경병증 통증은 다양하게 발현되는 만큼 정확한 진단과 치료법이 어렵다. 이러한 통증의 정확한 진단과 치료를 위해서는 통증의 발생기전과 전도에 관련된 메커니즘이 이해되지 않으면 임상에서도 신경병증 통증을 다루기가 힘들다고 생각된다. 보다 효과적인 치료 방법을 찾기 위해서는 사람의 임상 증상과 유사한 증상을 나타내는 다양한 동물 모델의 개발이 필수적이며, 통증의 기전 연구를 통해 다양한 치료 방법을 찾을 수 있어야 할 것이다. 본 논문에서는 악안면 부위에서 신경병증 통증 연구에 관한 다양한 동물 모델과 측정방법에 대하여 알아보았으며, 앞으로의 과제는 악안면 영역에서 다양한 동물 모델로 새로운 치료 표적을 찾아내는 연구가 진행되어야 한다고 본다.

#### References

1. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neu-

- roschi 2002;5 Suppl:1062-7.
2. 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.
  3. 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.
  4. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-63.
  5. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000;87:149-58.
  6. Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci* 1994;14:2708-23.
  7. Lim EJ, Jeon HJ, Yang GY, Lee MK, Ju JS, Han SR, Ahn DK. Intracisternal administration of mitogen-activated protein kinase inhibitors reduced mechanical allodynia following chronic constriction injury of infraorbital nerve in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1322-9.
  8. Han SR, Yeo SP, Lee MK, Bae YC, Ahn DK. Early dexamethasone relieves trigeminal neuropathic pain. *J Dent Res* 2010;89:915-20.
  9. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1967;26:159-62.
  10. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001;124:2347-60.
  11. 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* 2009;13:568-75.
  12. Ahn DK, Jung CY, Lee HJ, Choi HS, Ju JS, Bae YC. Peripheral glutamate receptors participate in interleukin-1beta-induced mechanical allodynia in the orofacial area of rats. *Neurosci Lett* 2004;357:203-6.
  13. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988;32:77-88.
  14. 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;146:114-20.
  15. 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* 2009;144:84-94.
  16. Gosselin RD, Suter MR, Ji RR, Decosterd I. Glial cells and chronic pain. *Neuroscientist* 2010;16:519-31.
  17. Beggs S, Salter MW. Stereological and somatotopic analysis of the spinal microglial response to peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun* 2007;21:624-33.
  18. Chang YW, Tan A, Saab C, Waxman S. Unilateral focal burn injury is followed by long-lasting bilateral allodynia and neuronal hyperexcitability in spinal cord dorsal horn. *J Pain* 2010;11:119-30.
  19. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci* 2005;28:101-7.
  20. Ji RR, Gereau RW 4th, Malcangio M, Strichartz GR. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev* 2009;60:135-48.
  21. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999;79:143-80.
  22. Impey S, Obrietan K, Storm DR. Making new connections: role of ERK/MAP kinase signaling in neuronal plasticity. *Neuron* 1999;23:11-4.
  23. White FA, Jung H, Miller RJ. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20151-8.
  24. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001;8:1-10.
  25. Gao YJ, Ji RR. Activation of JNK pathway in persistent

- pain, *Neurosci Lett* 2008;437:180-3.
26. Terayama R, Fujisawa N, Yamaguchi D, Omura S, Ichikawa H, Sugimoto T. Differential activation of mitogen-activated protein kinases and glial cells in the trigeminal sensory nuclear complex following lingual nerve injury. *Neurosci Res* 2011;69:100-10.
  27. Mei XP, Zhang H, Wang W, Wei YY, Zhai MZ, Xu LX, Li YQ. Inhibition of spinal astrocytic c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation correlates with the analgesic effects of ketamine in neuropathic pain. *J Neuroinflammation* 2011;8:6.
  28. Obata K, Yamanaka H, Kobayashi K, Dai Y, Mizushima T, Katsura H, Fukuoka T, Tokunaga A, Noguchi K. Role of mitogen-activated protein kinase activation in injured and intact primary afferent neurons for mechanical and heat hypersensitivity after spinal nerve ligation. *J Neurosci* 2004;24:10211-22.
  29. Kommers T, Vinade L, Pereira C, Goncalves CA, Wofchuk S, Rodnight R. Regulation of the phosphorylation of glial fibrillary acidic protein (GFAP) by glutamate and calcium ions in slices of immature rat spinal cord: comparison with immature hippocampus. *Neurosci Lett* 1998;248:141-3.
  30. Inoue A, Ikoma K, Morioka N, Kumagai K, Hashimoto T, Hide I, Nakata Y. Interleukin-1beta induces substance P release from primary afferent neurons through the cyclooxygenase-2 system. *J Neurochem* 1999;73:2206-13.
  31. Eroglu C. The role of astrocyte-secreted extracellular matrix proteins in central nervous system development and function. *J Cell Commun Signal* 2009;3:167-76.
  32. Dalva MB, McClelland AC, Kayser MS. Cell adhesion molecules: signalling functions at the synapse. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:206-20.