

통증의 해부학 및 생리학

을지대학교 의과대학 신경과학교실

오건세

Anatomy and Physiology of Pain

Gun-Sei Oh, M.D.

Department of Neurology, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Acute, nociceptive pain results from the complex convergence of many signals traveling up and down the neuraxis and serves to warn us of impending harm. Recently, considerable advances have been made in knowledge of nociceptive transmission. It is now widely believed that stimulation of primary afferent neurons in the peripheral nervous system results in activation of neurons in the dorsal horn of the spinal cord and then in transmission rostrally to the brain. This article reviews the transmission of a nociceptive or pain impulse from the site of stimulus in the peripheral to the central nervous system. The basic anatomic pathways of nociceptive transmission and descending nociceptive modulations are described. Some of the basics of physiology also are discussed. The studies reviewed here is likely apply more to acute pain than to chronic pain, because most of the experimental paradigms used are more closely analogous to the injury of acute pain than chronic pain.

Korean Journal of Headache 12(1):1-15, 2011

Key Words: Anatomy, Physiology, Nociceptor, Pain modulation

서 론

통증전달계통의 해부학 및 생리학을 이해하는 것은 통증을 다루는데 매우 중요하다. 왜냐하면 통증전달계통의 어떤 부분이 손상됨에 따라서 다른 양상의 통증증후군(예를 들어 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 등)이 유발될 수 있고, 또한 치료 방법(예를 들어 신경마취, 삼입장치 등)도 달라질 수 있기 때문이다.¹

이 논문에서는 통증자극이 통각수용기(nociceptor)로부터 중추신경계로 전달되는 경로와 하강조절경로(descending modulation pathway)를 간략하게 고찰해 보고자 한다. 특히

만성통증은 물리적이고 감정적인 성질이 있고, 신경계통의 성형력(plasticity)이 많이 관여되므로 이 논문에서는 주로 급성통증과 연관된 논문들을 고찰하고자 한다.

본 론

1. 일차구심신경(Primary afferent nerve)

감각신경세포(일차들신경)는 척수의 등뿌리신경절(dorsal root ganglia; DRG) 또는 뇌신경의 신경절에 신경세포체를 갖고 있다. 제5, 7, 9, 10번째 뇌신경은 머리, 얼굴, 목구멍으로부터 감각신경자극을 전달받는다. 등뿌리신경절에 있는 신경세포들은 크기와 기능에 있어 이질적인 집단으로 구성되어 있으며, 상이한 감각을 중추신경에 전달한다.² 말초신경의 분류법은 축삭(axon)의 크기에 따라 A, B, C로 나누는 Erlanger-Gasser 분류법과 전달속도에 따라 Ia/Ib, II, III,

Corresponding for Author: **Gun-Sei Oh, M.D.**
Department of Neurology, Eulji University School of Medicine
1306 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-120, Korea
Tel: +82-42-611-3429, Fax: +82-42-259-1162
E-mail: gsoh@eulji.ac.kr

IV로 나누는 Lloyd-Hunt 분류법으로 나뉜다.¹ 전달속도를 좌우하는 수초화의 정도와 축삭의 크기 사이에는 밀접한 연관성이 있으므로 두 분류법은 서로 교체하여 사용된다. 그룹 A는 다시 4개의 소그룹으로 나뉘어진다: A α 는 일차근 방추(primary muscle spindle) 구심신경섬유와 골격근을 지배하는 운동 원심신경섬유; A β 는 피부촉각과 압력구심신경섬유; A γ 는 근방추 운동원심신경섬유; A δ 는 기계수용기, 통각수용기, 온도수용기의 구심신경섬유, 그리고 교감신경 신경절후신경섬유. 그룹 B는 교감신경 신경절전신경섬유이고, 그룹 C는 기계수용기, 통각수용기, 열수용기, 교감신경 신경절후신경섬유를 나타낸다(Table 1). 통증은 주로 A δ 와 C신경섬유(척수의 등뿌리신경절에 신경세포체를 갖고 있음)를 경유하여 말초에서 척수의 등뿌리로 전달된다. 뇌신경에서는 같은 기능을 하는 척수삼차신경핵(spinal trigeminal nucleus)의 꼬리부분(pars caudalis)으로 전달된다.³ 말초신경 축삭의 종지형태는 신경세포의 기능을 반영한다. 기계수용기는 특화된 구조로 종지하는 반면 통각수용기는 자유신경종말(free nerve ending)를 갖고 있다. A δ 신경섬유의 대부분은 저강도의 기계, 화학, 또는 온도자극에 반응하지만, 자유신경종말을 갖고 있는 A δ 와 C 신경섬유는 유해하거나 조직을 손상시킬 수 있는 자극에 한정되어 반응한다.⁴ 신경섬유가 위해한 자극에 반응하여 영구적인 조직 손상 가능성을 피하려는 것은 진화론적인 보호기전일지도 모른다.⁵ 또한, 만성통증은 중추신경계 변화와 연관이 있다는

보고들이 있다.⁶

통각 일차구심신경은 피부, 피하조직, 근육, 관절, 골막, 장기등 온 몸에 분포하여 있다. 피부, 피하조직, 근막에는 기계통각수용기(A δ 고역치 기계수용기), 다형통각수용기(C-섬유 통각수용기), 유수기계온도통각수용기(A δ 열통각수용기)가 분포해 있다. 유수기계온도통각수용기(A δ 온도통각수용기)는 유해온도와 유해기계자극에 반응하며, 유해온도자극 후에 느끼는 일차통증을 담당한다.^{2,4} 반면 고역치 A δ 기계통각수용기는 반복적인 자극에는 반응하나 열이나 저온과 같은 유해자극의 초기에는 반응하지 않는다. 고역치 A δ 기계통각수용기 신경섬유는 민감화(sensitization)에 책임이 있다.⁷ C-다형통각수용기는 매우 강한 자극(기계자극 또는 열)에 반응한다. C-다형통각수용기는 열에 민감하게 반응하지만, 기계자극에는 쉽게 피로를 느껴 자극이 반복될수록 약화된다.⁶

이러한 구심신경세포들의 독특한 성질이 임상 및 시험실에서 유해자극에 대해 보이는 다양한 반응의 원인이 된다. 단기 유해자극은 즉각적이고 일시적인 날카로운 통증(일차통증)을 일으키고, 뒤따라 작열통(이차통증)이 나타나는데, 전자는 A δ 신경섬유에 의해 매개되고 후자는 C 신경섬유에 의해 매개된다(Fig. 1).⁶

근육, 근막, 힘줄은 A δ 와 C신경섬유에 의해 지배를 받는다. 이들 신경섬유들이 활성화되면 잘 국소화되지 않는 미만성, 쏘시는 통증이 유발된다. 근육이 허혈성 수축을 하게

Table 1. Primary afferents classed by conduction velocity and physical nature of the effective stimulus

PERIPHERAL NERVE FIBER CLASSIFICATION

FIBER TYPE		FUNCTION	SIZE(μ m)	CONDUCTION Velocity (m/sec)
A α	Ia	Proprioception, stretch Primary muscle spindle afferents Motor efferent to muscles (extrafusal)	12-22	70-120
A α	Ib	Contractile force: Golgi tendon organ afferents	12-22	70-120
A β	II	Mechanoreception: discriminative touch, pressure, joint rotation Secondary muscle spindle afferents	5-12	30-70
A γ	II	Muscle spindle (intrafusal) efferents	2-8	15-30
A δ	III	Mechanoreception: touch Nociception: discriminative pain	1-5	5-30
B	-	Sympathetic preganglionic axons	<3	3-15
C	IV	Nociception: in inflammatory or visceral pain, thermal sense	0.1-1.3	0.6-2.0

되면 C신경섬유가 활성화되어 근육의 통각수용기가 화학 자극에 의해 활성화될 수 있다.⁸ 관절도 역시 A δ 와 C신경섬유에 의해 지배를 받는데 정상 관절에서 활성화되면 심부 통증을 유발시킨다. 그러나 급성염증이나 관절염이 있는 경우에는 정상적인 활동이나 미미한 활동에 의해서도 통증이 유발될 수 있다.

골막은 유해자극에 매우 민감하지만, 골수와 골결절은 정상 상태에서는 통증에 민감하지 않다. 치아는 통각 및 기계구심신경섬유에 의해 지배를 받는다. 치아속질(tooth pulp)은 화학, 온도, 기계자극에 반응을 한다.

내장은 통각신경섬유 뿐만 아니라, 부교감과 교감신경섬유에 의해서도 지배를 받는다. 피부신경분포와는 달리 내장구조물들은 성기계 지배를 받고 있어 광범위한 부위를 자극해도 반응하는 신경세포가 드물다.⁹ 특정 장기가 특정 통각수용기를 갖고 있는 지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.⁴ 임상에서 환자들은 일부 극단적인 경우(충수돌기염, 흉막염)를 제외하고는 미만성 불쾌감이나, 잘 국소화되지 않는 통증을 호소한다. 흔히 극심한 마음의 동요조차도 통증 보다는 불쾌감으로 해석된다(급성심근경색). 심부름(근육, 관절) 통각정보와 내장통각정보가 상부 중간뇌에서 폭주한다는 증거가 있다.¹⁰ 이러한 현상이 유해자극이 잘 국소화되지 않는데 기여할 수도 있다.

일차구심신경은 말초에서부터 중추쪽으로 등뿔(dorsal horn)까지 뻗어있는 거짓극신경세포(pseudounipolar neuron)로 신경세포체는 등뿌리신경절(DRG)에 있다. 등뿔로 들어가는 구심신경섬유는 크기에 따라 분리되어 있어 보다 작은 신경섬유들이 배쪽에 위치해 있고(Lissauer's tract), 등뿔의 제일 외층에 종지한다. 등뿌리신경절에 있는 세포들은 두 개 이상의 가지를 갖고 있어 하나의 신경섬유가 두 개의 다른 부위(뇌경질막과 얼굴)로부터 입력을 받을 수 있다. 예로서 편두통 동안에 감각처리 과정에 관여하는 연결고리가 복잡할 수 있다.¹¹ 신경섬유말단의 연결도 가지를 내어 여러 척수부위로 연결되어 있다(Fig. 2).¹² 또한 감각 신경섬유가 앞뿌리(ventral root)를 경유한다는 증거들이 있다. 따라서 감각신경 해부학은 단순하지 않고 복잡하다. 이런 이유 때문에 극심한 통증을 완전히 완화시키기 위하여 시도되는 선택적인 척수신경후뿌리절단(posterior rhizotomy)이 임상적으로 효과가 없을 수도 있다. 말초신경의 초기 손상이나

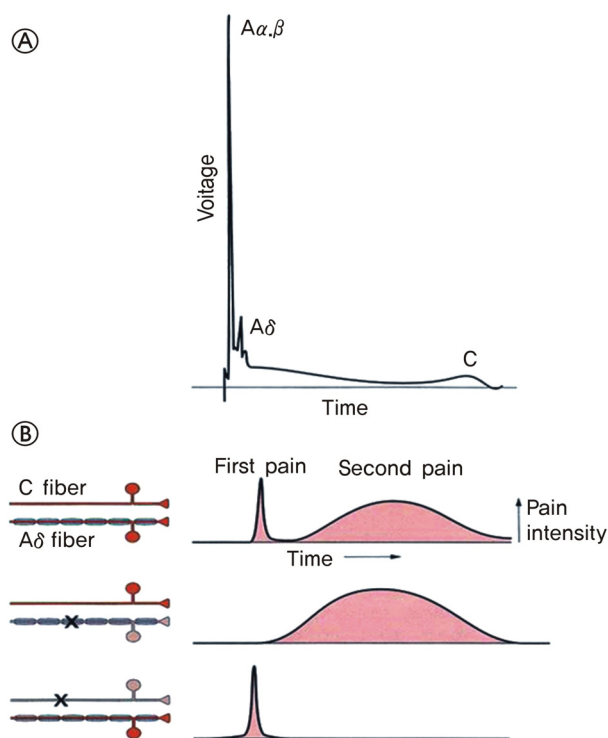


Fig. 1. Propagation of action potentials in sensory fibers results in the perception of pain (Modified from Fields 1987). **A;** This electrical recording from a whole nerve shows a compound action potential representing the summated action potentials of all the component axons in the nerve. Even though the nerve contains mostly nonmyelinated axons. The major voltage deflections are produced by the relatively small number of myelinated axons. This is because action potentials in the population of more slowly conducting axons are dispersed in time, and the extracellular current generated by an action potential in a nonmyelinated axon is smaller than the current generated in myelinated axons. **B;** First and second pain are carried by two different primary afferent axons. First pain is abolished by selective blockade of A myelinated axons (middle) and second pain by blocking C fiber (bottom).

급성변화가 만성 판곳입력(ectopic input)을 유발시켜 중추 민감화를 야기시키고, 등뿔신경연접을 구조적으로 재구성시킬 수 있다.

대부분의 일차구심신경섬유들은 동측의 등뿔에 종지를 한다. 척수신경세포의 가지들은 상행과 하행가지로 갈라져 여러 척수부위로 연결된다. 일부 척수신경세포 가지는 중심관(central canal) 뒤쪽을 지나 반대측 등뿔에 종지한다. 등뿔신경세포들은 생리학적으로 분리되어 있어 각각의 일차

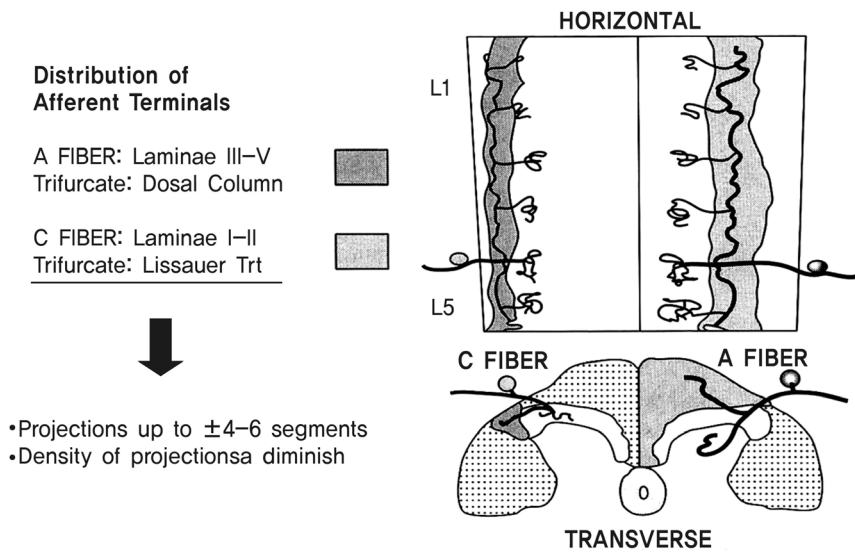


Fig. 2. Schematic displaying the ramification of C fibers (left) into the dorsal horn and collateralization into Lissauer's tract and of A β fibers (right) into the dorsal columns and into the dorsal horn. Note that the densest terminations are within the segment of entry, and that there are less-dense collateralizations into the dorsal horns at the more distal spinal segments. This density of collateralization corresponds to the potency of the excitatory drive into these distal segments.

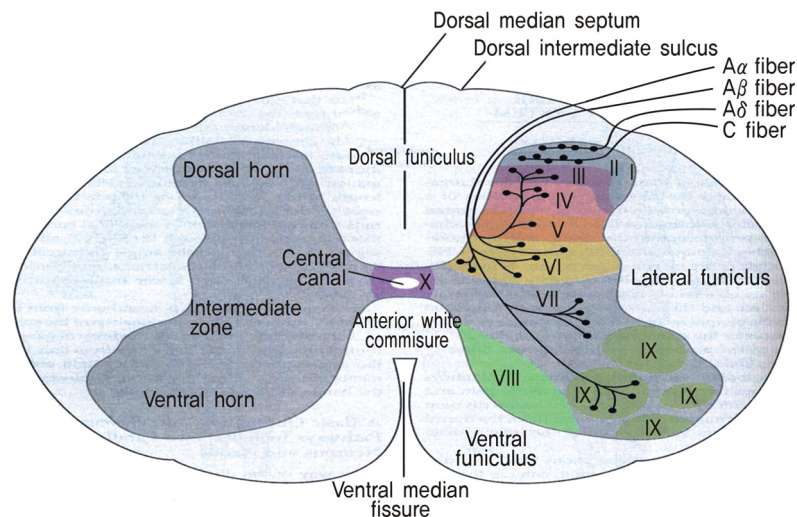


Fig. 3. Anatomy of the spinal cord at a cervical level. Gray matter can be divided into groups of neurons that form layers in both dorsal (sensory) and ventral (motor) horns. Termination of large ($A\alpha$ and $A\beta$) and small ($A\delta$ and C) afferent axons in the cord vary by depth. The two groups enter the cord separately and terminate in regions that overlap very little.

구심신경섬유가 등뿌리의 어느 위치에 종지하느냐는 이 신경 섬유들의 기능을 반영한다. Rexed는 척수의 회색질을 10개 판으로 나누었다.¹³ 등뿌를 6개 구역(laminae I through VI)으

로 나누고 앞쪽을 3개 구역(laminae VII through IX)으로 나누었다.¹³ 10번째 판(lamina X)은 중심관주위의 척수신경세포를 묘사하였다(Fig. 3).

척수의 등뿔 판들은 척수의 전 길이에 걸쳐 이어져 있으며, 숨뇌에서는 숨뇌등뿔(medullary dorsal horn)이 된다. 등뿔의 가장자리층(marginal layer)이 제 I판이다. 제 II판 또는 아교질(substantia gelatinosa)은 외측과 내측(IIo와 IIi)으로 다시 나뉜다. 제 III부터 제 V판은 고유핵(nucleus proprius) 또는 큰세포층(magnocellular layer)이라고 한다.

통각정보를 처리하는 등뿔신경세포들은 이질적인 집단이다. 제 I판과 제 V판은 통각특이신경세포(nociceptive specific neuron)를 갖고 있다. 통각특이신경세포는 두 종류가 있다. 하나는 A δ 신경섬유(고역치 A δ 기계수용기와 온도민감수용기)와 다형수용기 C 신경섬유로부터 입력을 받는다. 두 번째는 고역치 A δ 기계수용기에서만 입력을 받는다. 통각입력을 처리하는 나머지 신경세포는 광동범위신경세포(wide-dynamic-range neuron)이다. 주로 제 V판(그리고 제 I판에서는 보다 적게)에서 발견되는 광동범위신경세포는 A β 저역치 기계수용기신경섬유 뿐만 아니라, A δ 신경섬유(고역치 A δ 기계수용기와 온도민감수용기)와 다형수용기 C 신경섬유로부터도 입력을 받는다(Fig. 4).¹¹

등뿔의 생리학은 기능의 이질성을 설명해 준다. 제 I판 신경세포투사 경로는 짧은 자극에 대해서보다는 장기 자극에 대해서 긴 잠복기와 긴경과 반응과 연관성이 있어 보인다.¹² 척수시상로(spinothalamic tract)를 경유하여 투사되는 제 I판 신경세포들은 통증과 온도의 중추표현의 필수 요소이다. 이들 통각특이신경세포들(고역치 기계수용기와 온도민감다형 C 신경섬유)은 용량 의존적으로 모르핀에 의해 억제된다.^{14,15} 이는 통각전달의 아편제조절(opiate modulation)은 기능적으로 조직화되었다는 것을 암시한다. 유해자극이 전달되면 아교질에 있는 신경세포에서 substance P와 neurokinin A가 분비된다.¹⁶ Somatostatin은 유해열자극에 의해 분비되지만, 유해기계 자극에 의해서는 분비되지 않는다. 이는 등뿔에 정보가 어느 정도 암호화되어 있다는 것을 암시한다.⁷

A δ 통각수용기는 제 I판과 제 IIo판에 종지하고 옆가지를 내어 제 V판과 제 X판에 종지한다. Lissauer로의 외측을 경유하여 척수로 들어오는 C신경섬유도 비슷하게 제 I판과 제 IIo판 그리고 제 V판에 종지한다.¹³ 큰 유수A β 신경섬유는 제 V판 뿐만 아니라, 제 III판과 IV판에도 종지한다. 그러나 신경손상 후에는 등뿔의 세포구조(cytoarchitecture)에 뚜렷한 변화가 있어 큰 지름의 신경섬유들이 제 I판과 IIo판으

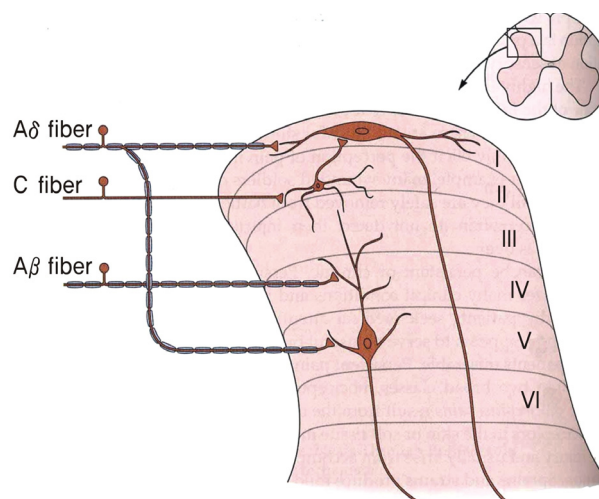


Fig. 4. Nociceptive afferent fibers terminate on projection neurons in the dorsal horn of the spinal cord. Projection neurons in lamina I receive direct input from myelinated (A δ) nociceptive afferent fibers and indirect input from unmyelinated (C) nociceptive afferent fibers via stalk cell interneurons in lamina II. Lamina V neurons are predominately of the wide dynamic-range type. They receive low-threshold input from the large-diameter myelinated fibers (A β) of mechanoreceptors as well as both direct and indirect input from nociceptive afferent fibers (A δ and C). In this figure the lamina V neuron sends a dendrite up through lamina IV, where it is contacted by the terminal of an A β primary afferent. A dendrite in lamina III arising from a cell in lamina V is contacted by the axon terminal of a lamina II interneuron (Adapted from Fields 1987).

로 파고들어갈 수 있다.⁷ 신경병성 통증증후군에서 보이는 무해자극통증과 생리적 변화의 임상 양상들은 이러한 현상으로 설명할 수 있다.¹⁷⁻¹⁹

일차 구심신경섬유에 의해 전달되는 통증과 온도정보들은 처음에는 등뿔로 전달되고, 그 다음에는 등뿔에서부터 척수중심관을 가로질러 반대측 척수앞가쪽사분역(anterior lateral quadrant)을 경유하여 시상으로 전달된다(Fig. 5). 척수시상로(spinothalamic tract; STT)와 삼차신경시상로(trigeminothalamic tract)는 일차적으로 통증과 온도정보를 전달한다.^{20,21} 그러나 유해자극만을 전달하지는 않는다. 일부에서는 가벼운 촉각과 같은 무해자극도 전달한다. 또한 다른 상행로를 경유하여 유해자극이 전달된다는 사실도 알려져 있다.^{22,23}

가쪽과 앞쪽 STT는 척수의 앞가쪽사분역을 경유하여 올라간다. 척수중간뇌로(spinomesencephalic tract; SMT)는 척수의 앞가쪽사분역과 등가쪽섬유단(dorsolateral funiculus)

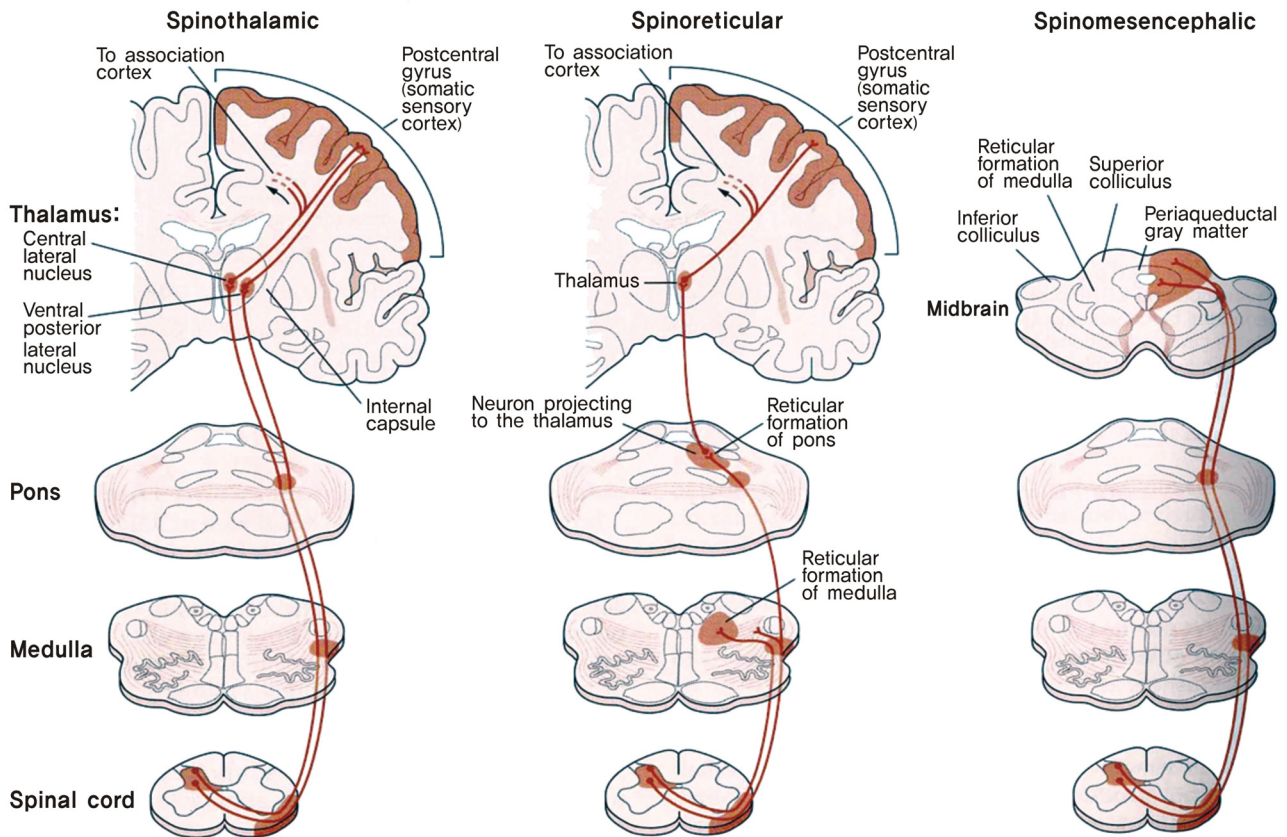


Fig. 5. Three of the major ascending pathways that transmit nociceptive information from the spinal cord to higher centers. The spinothalamic tract is the most prominent ascending nociceptive pathway in the spinal cord (Adapted from Willis 1985).

에 위치한다.²¹ 척주시냅스이후척수숨뇌계(dorsal column post-synaptic spinomedullary system)는 척주(dorsal column)에 위치한 이차척 주경로(second-order dorsal column pathway)이다.^{24,25} 척수고유여러시냅스오름계(propriospinal multisynaptic ascending system)는 통각전달에 어떤 역할을 하는 신경 세포들의 단기사슬로 구성된 보다 복잡한 그물망이다.^{24,26}

척수의 앞가쪽사분역의 병변(STT와 SMT가 손상됨) 시에는 병변 반대 측으로 해당 척수분절이하에 통증 감각이 없어진다.²⁷ 또한 동측으로도 유해자극에 대한 반응이 약간 감소될 수도 있다. 척수시상로를 구성하는 신경세포들은 등뿔의 도처에 있지만, 제 I판에 가장 밀집되어 있다.²⁸ 척수시상로는 몸영역배열(somatotropic organization)을 갖고 있어 상행함에 따라 두꺼워지는데, 천추부위가 가장 외측에 그 다음 순서적으로 요추, 흉추, 경추로 척수에서는 경추가 가장 내측에 위치하고, 숨뇌에서는 얼굴부위가 내측에 더

해져 가장 내측에 위치한다. 척수시상로는 중간뇌에서 내측성분과 외측성분으로 나뉘지는데, 내측은 시상내측부위로 외측은 복측기저 및 뒤시상(ventrobasal and posterior thalamus)으로 투사된다. 시상복측뒤가쪽핵(ventroposterolateral nucleus of thalamus)은 다른 시상핵들과는 반대로 몸영역배열을 갖고 있으며, 제 I판 투사섬유의 대부분을 받아들인다.²⁸

척수그물체로(spinoreticular tract; SRT)는 척수로부터 그물체로 자극을 전달한다. 그물체는 각성을 유발시키므로 척수그물체로는 통증의 정동적인 면을 전달할 가능성이 높다. 척수그물체로는 통증(그리고 자율신경과 몸운동반사)의 동기와 감정적인 면에서 중요하다. 척수중간뇌로는 중간뇌 그물체까지 투사되므로 이것의 기능은 척수그물체로의 기능과 비슷할 것이다. 척수그물체로와 척수중간뇌로는 많은 환자들에서 만성통증의 영속화에 관여하는 것으로 보인다. 중간뇌에서 척수시상로의 내측을 손상시키면 만성통

증을 완화시킬 수 있다는 보고가 있다.²⁷

다른 오름경로도 통각자극을 나른다는 증거들이 있다. 척주시냅스이후계(dorsal column postsynaptic system)에 있는 일부 신경세포들은 유해자극에 반응한다.²² 척수경추로(spinocervical tract)는 통각 뿐만 아니라, 촉각에도 반응하는 신경세포들을 갖고 있다. 척수고유여러시냅스오름계(proprio-spinal multisynaptic ascending system)는 다른 짧은 축삭 신경세포들과 여러 시냅스 접촉을 이루는 짧은 축삭 신경세포들로 구성되어 있다. 이러한 여러시냅스오름계가 만성통증을 유지하는데 어떤 역할을 할 것으로 추측된다.²⁴

1) 삼차신경계(Trigeminal nervous system)

머리와 얼굴을 담당하는 신경세포의 해부학 및 생리학은 몸으로부터 자극을 전달하는 계통과 비슷하다.²⁹ 유해자극

을 전달하는 뇌신경들은 삼차신경(cranial nerve V), 얼굴신경(cranial nerve VII), 혀인두신경(cranial nerve IX), 미주신경(cranial nerve X)이다.

삼차신경은 뇌줄기에 속해있는 뇌신경들 중 가장 큰 신경으로 큰 감각신경뿌리와 보다 작은 운동신경뿌리로 구성되어 있는 혼합신경이다. 삼차신경은 눈신경[ophthalmic (V1)], 위턱신경[maxillary (V2)], 아래턱신경[mandibular (V3)]으로 구성되어 있다. 삼차뇌신경은 삼차신경절[trigeminal ganglion (semilunar or Gasserian ganglion)]에서 발생하여 입얼굴구조물 뿐만 아니라, 두개내 구조물로부터 오는 감각정보를 중추신경계로 전달한다(Fig. 6).

삼차신경의 감각핵은 척수-뇌연접(spinal cord-medulla junction)에서 중간뇌(midbrain)의 상부까지 뻗쳐있는 연속적인 세포기둥을 형성하고 있다. 운동신경핵은 뇌다리(pons) 중간부위에 있는 주감각핵(principal sensory nucleus; Vp) 근

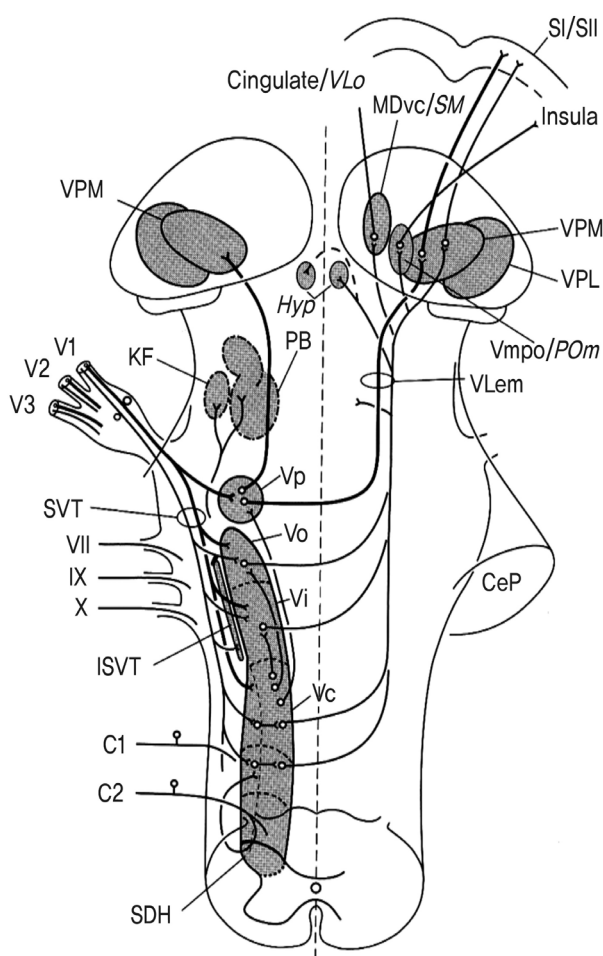


Fig. 6. Schematic representation of ascending pathways of the central trigeminal system with priority to nociception. The figure is based on a representation of the human trigeminal system by Nieuwenhuys et al but includes trigeminal structures found in other species, which may differ. In part from the trigeminal system of primates. Contours of nuclei are simplified; symbols for single cell bodies and nerve fibers represent populations of neurons. The trigeminal brain stem nuclear complex (TBNC) includes subnucleus principalis (Vp) and the spinal trigeminal nucleus, which consists of subnuclei oralis (Vo), interpolaris (Vi) and caudalis (Vc). Primary afferents from the trigeminal divisions (V1-3) project to all subnuclei of the TBNC, thick myelinated fibers mainly to Vp, and thin A and C fibers preferentially to caudal subnuclei and the first spinal segments (C1-2). Minor projections to the spinal trigeminal nucleus run through nerves VII, IX, and X (not further described). Intersubnuclear connections are shown originating from Vc but may connect all subnuclei of the TBNC. Neurons from Vp ascend to the ipsilateral and to the contralateral thalamus, forming the trigeminal lemniscus (VLem). Trigeminothalamic neurons involved in nociception project via a crossed pathway mainly to the VMpo (in primates), the ventroposteromedial nucleus (VPM), the medial region of the Pom, and the ventrocaudal medial dorsal nucleus (MDvc; in primates) or nucleus submedialis (SM; in rat and the ventrocaudal medial dorsal Nucleus (MDvc; in primates) or nucleus submedialis (SM; in rat and cat) in the medial thalamus. There is also a significant projection from the TBNC to the hypothalamus (Hyp) and to the pontine parabrachial (PB) and Kolliker-Fuse (KF) nuclei. Abbreviations: ceP, cerebellar pedunculus; SDH, spinal dorsal horn; SI, primary somatosensory cortex; SVT, spinal trigeminal tract; ISVT, interstitial nucleus of the SVT; VPL, ventroposterolateral thalamic Nucleus. The main cortical projections from these thalamic nuclei are to the cingulate cortex (in primate) or ventrolateral orbital cortex (VLo, in cat and Rat), the insula, and the primary and secondary somatosensory cortices (SI and SII).

처에서 내측에 위치한다. 삼차신경의 감각핵은 척수삼차신경핵(spinal trigeminal nucleus; Vsp), 주감각핵(principal sensory nucleus), 중간뇌핵과 중간뇌로(mesencephalic nucleus and mesencephalic tract)로 구성되어 있다. 척수삼차신경핵은 꼬리부분[pars caudalis; 척수-숨뇌연접부터 빗장(obex)까지], 중간부분[pars interpolaris; 빗장(obex)부터 혀밑신경핵의 상부끝까지], 입쪽부분[pars oralis; 혀밑신경핵의 상부끝부터 주감각신경핵의 하부까지]으로 구성되어 있다. 삼차신경은 턱뼈각(mandibular angle)을 제외한 아래턱뼈부터 머리 마루점(vertex)까지 얼굴전체, 각막, 결막, 코안과 코결막의 점막, 위 치아와 아래 치아, 혀(앞 2/3)를 포함한 구강으로부터 오는 감각을 전달한다. 바깥귀로부터 오는 감각은 안면신경, 혀인두신경, 미주신경을 통하여 전달되고, 인두와 후두의 점막으로부터 오는 감각은 혀인두신경, 미주신경을 통하여 전달된다. 씹는 근육, 눈바깥근육(extraocular muscle)으로부터 오는 고유감각도 역시 삼차신경을 통하여 전달된다.

삼차신경의 감각신경뿌리를 형성하는 일차삼차구심신경의 중추가지는 뇌다리 위치에서 뇌줄기 속으로 들어가서 총괄하여 삼차신경뇌줄기핵복합체(trigeminal brain stem nuclear complex; TBNC)라고 명명된 감각신경핵에 종지한다. 삼차신경뇌줄기핵복합체는 주감각핵과 척수삼차신경핵으로 구성되어 있다. 삼차신경 중 큰 직경의 비통각 구심신경들은 주감각핵(principal sensory nucleus; Vp)에 종지하지만, 큰 직경과 작은 직경의 통각 구심신경들은 척수삼차신경로(spinal trigeminal tract)를 따라 아래로 내려가면서 결가지를 내어 척수삼차신경핵 속으로 들어간다.³⁰ 척수삼차신경핵은 3가지 아핵(subnucleus) 즉, 입쪽부분(pars oralis; Vo), 중간부분(pars interpolaris; Vi), 꼬리부분(pars caudalis; Vc)으로 세분화된다. 꼬리부분 아핵은 보통 숨뇌등뿔(medullary dorsal horn; MDH)이라고 불리워지는데, 이는 척수등뿔과 해부학적 및 생리학적 유사성 때문이다. 숨뇌등뿔은 조직학적으로 3부분 즉 바깥쪽 가장자리지역(marginal region), 아교질(substantia gelatinosa), 안쪽 거세포지역(magnocellular region)으로 나눌 수 있는데 나중에 이들 각각의 부분들은 Rexed의 척수등뿔 명명법과 비슷한 것으로 밝혀졌다.³¹ 즉 숨뇌등뿔의 가장자리지역, 아교질, 거세포지역은 각각의 Rexed의 제 I판, 제 II판, 제 III와 IV판에 상응하는 것으로 알려져 있다.³² 가장 배쪽인 제 V판은 숨뇌그물체(medullary reticular

formation)와 점차적으로 합쳐지기 때문에 숨뇌등뿔의 배쪽 경계는 명확하지 않다.³³ 척수삼차핵의 입쪽부분(Vo) 아핵 근처에 신경세포군들이 발견되었는데, 이들은 척수삼차로에 섞여서 아래로 중간부분(Vi)과 꼬리부분(Vc) 아핵 사이까지 뻗어있다. 이 세포들은 Cajal 사이질섬(interstitial island of Cajal), 또는 부삼차핵(paratrigeminal nucleus), 사이질핵(interstitial nucleus)으로 알려져 있다.³⁴ 척수삼차로의 사이질섬 세포들은 통각 특이적이고 한정된 수용영역을 갖고 있기 때문에 꼬리부분 아핵의 제 I과 II판에 있는 신경세포들과 기능적으로 상동인 것으로 알려져 있다.^{35,36}

주감각핵(primary sensory nucleus), 척수삼차로(spinal trigeminal tract), 척수삼차신경핵(spinal trigeminal nucleus)의 아핵들(subnuclei)은 주로 배등쪽 방향(ventrodorsal direction)으로 국소해부학적으로 조직화되어 있다. 아래턱 구심신경(V3)은 우선적으로 각 삼차신경아핵의 등쪽면(숨뇌등뿔의 등안쪽에)에 종지하고, 눈구심신경(V1)은 배쪽에(숨뇌등뿔의 배가쪽에) 종지하고, 위턱신경(V2)은 중간부위에 종지한다. 삼차신경뇌줄기핵복합체(TBNC)가 입꼬리쪽(rostrorocaudal) 배열을 보이는 지는 명확하지 않으나, 꼬리부분 아핵(vc) 내에서 얼굴의 입꼬리쪽 측은 입에서부터 꼬리방향으로 표시되어 있다. 척수삼차핵의 각각의 아핵은 머리 전체에서 정보를 받는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 아래턱신경은 전체 삼차신경뇌줄기핵의 아핵으로 연결되지만, 앞입 구심신경(anterior oral afferent)은 입쪽 삼차신경뇌줄기핵복합체에 주로 종지하는 경향이 있다. 반면 뒤쪽입주변-귓바퀴 들신경섬유(posterior perioral-auricular afferent)는 삼차신경뇌줄기핵복합체의 꼬리쪽 면에 주로 종지한다. 그러나 두개내 삼차신경 지배 구조물에 대해서도 비슷한 몸순서배열(somatotopic distribution)이 배등쪽과 입꼬리쪽 방향으로 있는지는 명확하진 않다.³⁷

척수삼차신경핵 중 꼬리부분 아핵(Vc)은 얼굴과 머리로부터 오는 통각과 온도정보를 주로 담당하지만, 주감각핵은 촉각정보를 처리하는데 관여한다. 꼬리부분 아핵의 단독 병변 시 동측으로 통증과 온도감각은 완전히 또는 부분적으로 소실되지만, 촉각은 거의 정상으로 남아 있다. 따라서 난치성 안면통증을 경감시키기 위하여 빗장(obex)위치에서 척수삼차신경로를 절단하는 삼차신경로차단술(trigeminal tractomy) 방법이 개발되었다. 그러나, 삼차신경핵복합체의 입쪽 부분도 통각에 어떤 역할을 한다는 증거가 있

다. 예로서, 빗장위치에서 신경로차단술(tractotomy) 시 얼굴에 완전한 통각소실이 일어나지 않고, 대부분에서 최소한 부분적으로 구강내와 구강주위부위에 통각이 남아 있다. 동물시험에서 구강안면에 유해자극을 주었을 때 나타나는 반사 및 행동이 꼬리부분 아핵(Vc) 손상 후에도 지속될 수 있다. 반면 삼차신경핵복합체의 보다 입쪽 병변 시에도 통각반응이 떨어질 수 있다. 또한, 입쪽부분 아핵(Vo)과 중간부분 아핵(Vi)에 통각 구심신경이 종지하고 통각반응 신경세포가 존재한다는 증거가 있다(Fig. 6, 7).

얼굴 일차통각구심신경의 신경말단(nerve terminal)이 삼차신경숨뇌핵복합체에 기능적으로 분포하는 양상을 알아본 동물시험에서 고문턱기계수용(high-threshold mechanoreceptive)

통각 Aδ 구심신경은 표면 Vi, 특히 제 I판에 광범위한 신경말단수지(terminal arbor)를 형성하고, Vc의 바깥쪽 제 II판에는 보다 적은 신경말단수지를 보였고, 두 번째 신경말단수지는 Vc의 제 III, IV, V판에 집중되었다. 이러한 발견과 일치하여, 주로 통각구심신경으로 구성되어 있는 각막 감각신경은 Vc의 바깥쪽판(outer laminae)에 집중적으로 종지하고 있다. 통각일차구심신경이 주로 Vc에 집중적으로 종지하는 것과는 달리 Vp와 Vo에는 각막과 치수(tooth pulp) 들신경이 드물게 종지하고 있다.³⁸ 통각구심신경 신경말단이 척수삼차핵에 분포하는 양상과 일치하여 SP와 CGRP 면역반응이 Vc의 바깥층과 Vi의 꼬리쪽 부분에서 가장 밀도가 높았으나 Vo와 Vp에서는 적었다.³⁹

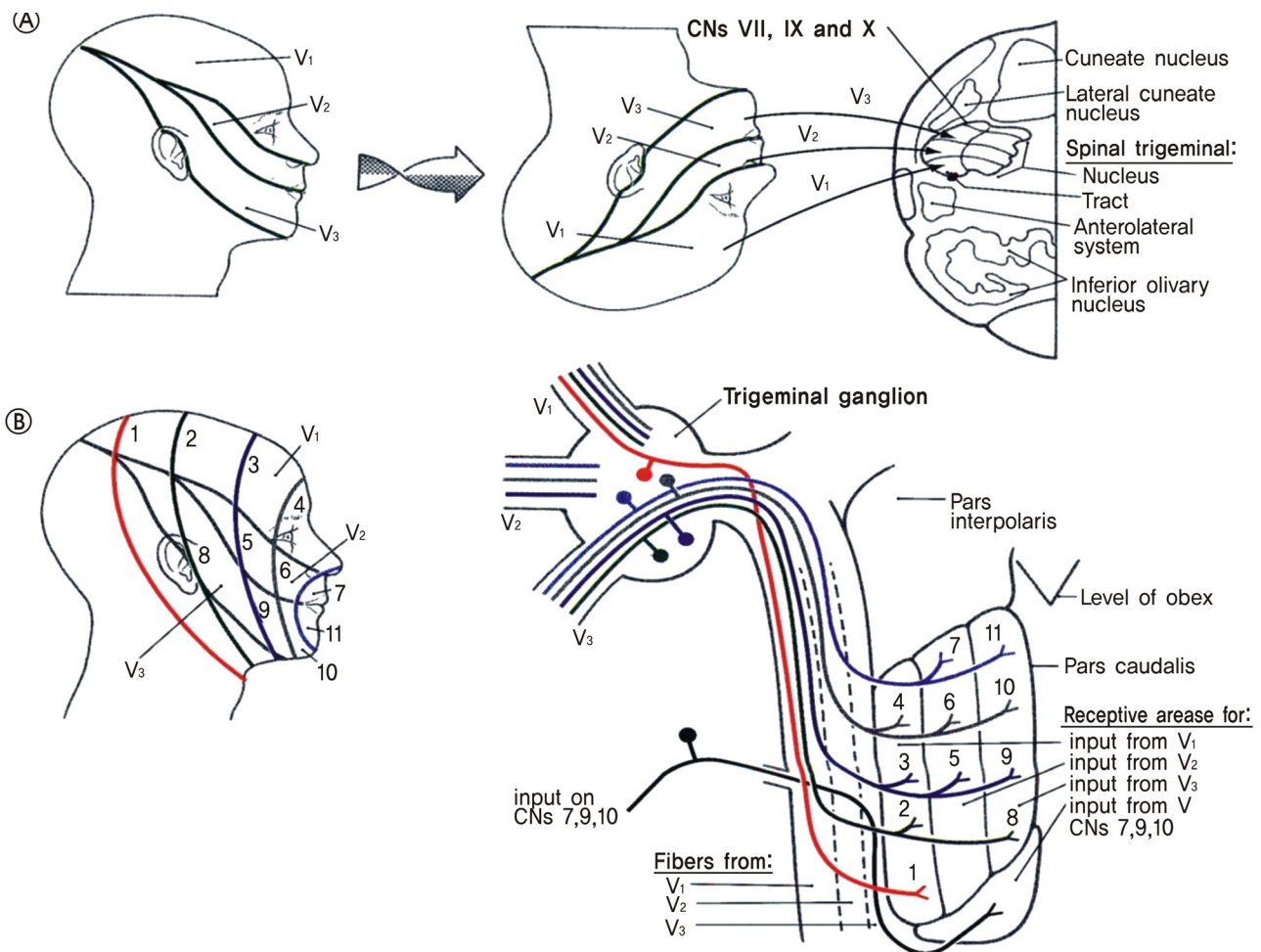


Fig. 7. Peripheral distribution of the trigeminal nerve and the inverted somatotopic arrangement of the hemiface within the spinal trigeminal nucleus pars caudalis (A). Functional onion-skin pattern of facial Pain is superimposed along the caudal to rostral axis of the pars caudalis (B). CN, cranial nerve.

삼차신경뇌졸기핵(TBNC)의 아핵들에서 처리되는 통각 정보는 단순히 일차구심신경 입력을 반영하는 것은 아니다. 여러 아핵들 사이에 연결이 있어 정보가 삼차신경계(trigeminal system) 내로 전달되게 된다. Vc로부터 TBNC의 입쪽 아핵들로 신경이 연결되어 있으며, 심지어는 반대측 척수 삼차핵(Vsp)과도 약하게 연결되어 있다.⁴⁰⁻⁴² 따라서 숨뇌등뿔(MDH)은 통각정보를 TBNC의 입쪽 아핵들에게 전달하는 것으로 보인다. 무수삼차일차구심신경(unmyelinated trigeminal primary afferent)은 다른 삼차신경 아핵들에게도 투사되지만 주로 Vc 아핵으로 투사된다. 따라서 Vc가 통각정보를 입쪽아핵들로 전달하는 지에 대한 연구에서 Vi 신경세포들은 영향을 받지 않지만, Vo와 Vp의 신경세포들은 영향을 받는 것으로 알려져 있다.⁴³

Vc에 기록되어있는 대부분의 신경세포들은 입얼굴(oro-facial) 수용영역(receptive field)을 나타내고 있으며, 이들 입얼굴 수용영역에 적당한 기계적 또는 온도자극을 가하면 Vc 신경세포들이 활성화될 수 있다. Vc 신경세포들의 수용영역은 삼차피부분절(trigeminal dermatome)의 몸순서배열로 조직화되어 있고, 위목등뿔에 나타내어져 있는 뒤머리와 목부위의 몸순서배열과 연속해있다. Vc에서 몸순서배열은 일차구심신경투사(primary afferent projection)의 몸순서배열에 따르는데, 얼굴의 입꼬리쪽축(rostrocaudal axis)은 Vc에서 입쪽에서 꼬리쪽으로 나타내어져 있고, 얼굴의 배등쪽축(ventrodorsal axis)은 배쪽에서 등쪽으로 나타내어져 있다.⁴⁴⁻⁴⁵

척수의 등뿔에서처럼, Vc의 신경세포들은 피부나 점막 수용영역 내에서 더 잘 반응하는 자극양식에 따라서 저문턱기계수용성(low-threshold mechanoreceptive; LTM), 무해한 온도수용성(innocuous thermoreceptive), 통각성(nociceptive)으로 분류될 수 있다. 통각신경세포는 기계자극의 세기에 대한 반응 정도에 따라 통각특이(nociceptive specific), 광동범위(wide dynamic range; WDR)로 세분화된다. 통각특이신경세포는 유해자극강도에서만 반응하지만, 광동범위신경세포는 무해자극(술질)에서부터 유해자극(꼬집음)까지 기계자극강도가 증가함에 따라 방전횟수(discharge frequency)를 증가시켜 반응한다. 광동범위신경세포와 통각특이신경세포는 느리게 전도하는 신경섬유들(A δ 단일 또는 A δ 와 C)로부터 일차구심신경입력을 받지만, 광동범위신경세포들은 A β 신경섬유로부터 역시 입력을 받는다. 광동범위신경세포와 통각특이신경세포의 대부분은 유해한 열자극에

도 반응하고, 일부에서는 유해한 찬물자극에도 반응한다.⁴⁶

Vc의 신경세포들은 반응 종류에 따라 다른 판분포(laminar distribution)를 보인다. 이는 척수등뿔에서 보이는 현상과 비슷하다. 즉, 열, 꼬집음, 찬물에 반응하는 신경세포들은 표면판(I-II)에, 저문턱기계수용(LTM) 신경세포들은 심부 판(III-IV and V)에 통각특이(NS) 신경세포들은 선택적으로 판 I-II와 V에, 광동범위신경세포들은 주로 판 V에 분포한다. 삼차시상(trigeminothalamic) 신경세포들은 대부분이 판 I-II와 V에서 발견되고, 통각과 온도수용신경세포를 포함하고 있으나, 저문턱기계수용(LTM) 신경세포들은 비교적 드물게 포함하고 있다. 시상으로 투사되는 LTM신경세포는 주로 삼차뇌졸기핵복합체의 보다 입쪽 부분에서 발생한다. 이는 Vc 병변시 촉감은 비교적 덜 영향 받는 것과 일치한다.^{47,48}

Vc에 있는 통각신경세포들은 근육(깨골근육, 관자근육), 턱관절, 비강내 점막, 각막, 치수(tooth pulp), 두개내 경질막 혈관을 포함한 피부 이외의 조직에서도 입력을 받는다. 표면과 심부말초조직 각각으로부터 구심신경입력은 임상에서 보여지는 심부 또는 내장기원의 연관통증을 설명하는 근거가 된다. 척수신경에서처럼, 심부조직으로부터 입력을 받는 Vc 신경세포들은 일반적으로 피부에 수용영역을 나타내며, 보통 통각을 나타낸다. 심부조직으로부터 모음(convergent)입력을 받는 신경세포들에 의해 나타나는 통증 양상은 심부 또는 내장기원 통증의 특징인, 광범위하고 잘 국소화되지 않으며 방사통 성질을 보인다. 입얼굴 피부, 각막, 치수, 구강내 점막, 경질막이나 턱관절 같은 심부조직에 유해자극을 가한 후에 c-fos 단백질을 나타내는 신경세포들은 주로 Vc의 판 I-II에서 발견되고 Vc의 판 V와 C1-2에서는 보다 적게 발견된다.⁴⁹⁻⁵¹

여러 연구들에서 Vi와 Vo에도 통각신경세포들이 있다는 것이 밝혀졌으며, 치수, 근육, 경질막으로부터 모음입력을 받고 있는 신경세포를 포함하고 있다. 이들 신경세포들 중 많은 부분이 입안과 입주위 부위에 수용영역을 갖고 있으며, Vc 병변 후에도 입통각이 지속되는 임상양상과 잘 일치한다.³⁷

2. 척수위계통: 시상(Supraspinal system: Thalamus)

시상은 감각결절로 감각을 전달하는 이행부위이면서 감각입력을 받아들이는 부위이기도 하다. 시상의 내측핵(me-

dial nuclei)과 섬유판내핵(intralaminar nuclei)은 척수와 그물체로부터 입력을 받지만 몸순서배열로 되어 있지 않다. 이 핵들은 상행 척수(그리고 삼차신경)계와 그물체로부터 입력을 받고 뇌의 광범위한 부위를 지배한다. 반면 시상의 복측기저복합체(ventrobasal complex of thalamus)는 몸순서배열을 하고 있다. 복측기저부위 시상은 신척수시상로(neospinothalamic tract)와 신삼차신경시상로(neotrigeminothalamic tract)로부터 입력을 받아 몸감각결질(somatosensory cortex)의 일차몸감각부위(SI)와 이차몸감각부위(SII)로 투사하여 국소화와 감각구별을 가능하게 한다.⁵²

시상의 복측기저복합체는 복측과 후부시상핵(ventral and posterior thalamic nuclei)으로 구성된 부위를 말한다. 복측기저복합체는 가쪽갈래(ventroposterolateral nucleus)와 내측갈래(ventroposteromedial nucleus)로 세분화된다. 이들 신경세포들은 몸과 얼굴의 반대 측 피부자극에 주로 반응한다.⁵³

3. 그물체(Reticular formation)

그물체는 통증의 정동요소와 연관이 있다. 통증의 회피반응과 동기면(motivational aspect)은 그물체활성화를 통하여 조절된다. 유해자극에 대한 반응인 운동, 자율신경, 감각기능은 그물체를 통과하는 경로들에 의해 증대된다. 따라서 그물체가 통증 행동에 포함되는 것은 가능하다.⁵²

4. 시상하부(Hypothalamus)

시상하부는 자율신경계와 신경내분비 반응에서 어떤 역할을 갖고 있다. 시상하부는 몸과 내장손상에 대한 반응과 통증에 대한 반응에서도 어떤 역할을 할 가능성이 있다.⁵⁴ 통증에 의해 유발되는 감정반응과 자율신경항진은 최소한 부분적이라도 시상하부에 의해 증대되는 것 같다.

5. 변연계(Limbic system)

변연계와 결질과의 연결은 복잡하고 다양하여 통증자극에 대한 다양한 반응을 설명할 수 있다.⁵⁵

6. 뇌결질(Cerebral cortex)

인간의 뇌결질은 감각입력을 받는 SI와 SII라는 두 개의 주요영역이 있다. SI은 중심뒤이랑(postcentral gyrus)에 위치

며, 시상의 복측기저복합체(ventroposterolateral and ventroposteromedial nuclei)로부터 직접 몸순서배열로 입력을 받는다. SII부위는 SI부위보다 작으며, 마루엽(parietal lobe)에 위치한다. 몸감각결질은 감각의 구별을 가능하게 한다. SI 신경세포들의 기능은 본질적으로 자극을 국소화시키는데 있다. Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway가 결질통각처리 과정에서 어떤 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁵⁶

7. 하행경로(Descending pathway)

등뿔에서 통각의 처리과정은 말초 뿐만 아니라, 중추로부터 오는 하행경로에 의해서도 조절을 받는 것으로 알려져 있다.⁵⁷ 수도관주위회백질(periaqueductal grey; PAG)을 전기자극하면 위해자극에 대한 동물반응이 감소하거나 없어지지만, 운동조절은 정상적으로 유지된다. 이러한 진통효과는 몸자극 뿐만 아니라, 내장과 치수자극에 대해서도 나타난다. 수도관주위회백질자극에 의해 나타나는 진통 효과는 naloxone을 투여하면 없어지므로 아편제매개반응(opiate-mediated response)으로 생각된다.⁵⁸ 신경병성통증의 어떤 형태는 수도관주위회백질자극에 의해 통증이 완화되기도 한다.

수도관주위회백질은 팔결핵(parabrachial nucleus) 뿐만 아니라, 숨뇌에 위치한 큰슬기핵(nucleus raphe magnus; NRM)과도 연결되어 있다.⁵⁹ 큰슬기핵의 기능은 입쪽배안쪽숨뇌(rostral ventromedial medulla; RVM) 내에 있는 주위 구조물에 의해 지배를 받는다. 입쪽배안쪽숨뇌(RVM)는 큰슬기핵(NRM)과 거대세포그물핵(nucleus reticularis gigantocellularis)의 배쪽에 있는 주위 그물체(reticular formation)를 포함하는 부위를 말한다. 입쪽배안쪽숨뇌부위로부터 나온 정보가 등가쪽섬유단(dorsal lateral funiculus)을 경유하여 등뿔로 전달된다.⁶⁰

입쪽배안쪽숨뇌는 억제경로와 촉진경로를 갖고 있어 등뿔통각처리 과정에서 통증을 억제하기도하고 촉진시키기도 한다. 입쪽배안쪽숨뇌는 on-cell, off-cell, neutral cell로 구성되어 있다. On-cell은 유해자극의 전달을 촉진시키는 역할을 하며, 아편유사작용제(opioid agonist)는 이 세포의 활성도를 억제하는 것으로 알려져 있다. Off-cell은 유해자극의 전달을 억제하는 역할을 하며, 아편유사 작용제가 이 세포의 활성도를 항진시킨다(Fig. 8).⁶¹

통증조절(pain modulation)은 중간뇌(midbrain) 수도관주 위회백질과 입쪽배안쪽숨뇌에서 주요한 중계를 갖고 있는 조절망(modulatory network)이다. 이러한 조절망은 입쪽배안 쪽숨뇌(RVM)로부터 나오는 독립된 통각억제(antinociceptive) 및 통각조장(pronociceptive) 신경전달 수단에 의해 뒤 췌 통각전달에 양지향성 제어(bidirectional control)를 지속적으로 행사한다(Fig. 9). PAG-RVM 계통은 아편유사진통제(opioid analgesic drug)가 작용하는 중추기질이다. 이러한 조절망을 구성하는 여러 종류의 신경세포들의 신경세포체나 종말부위에 내인아편유사펩티드(endogenous opioid peptide)가 존재하고, 조절망내에 있는 각 부위는 μ 아편유사제에 민감하다. 통증조절망은 조직손상 위험이 있는 상황에서는

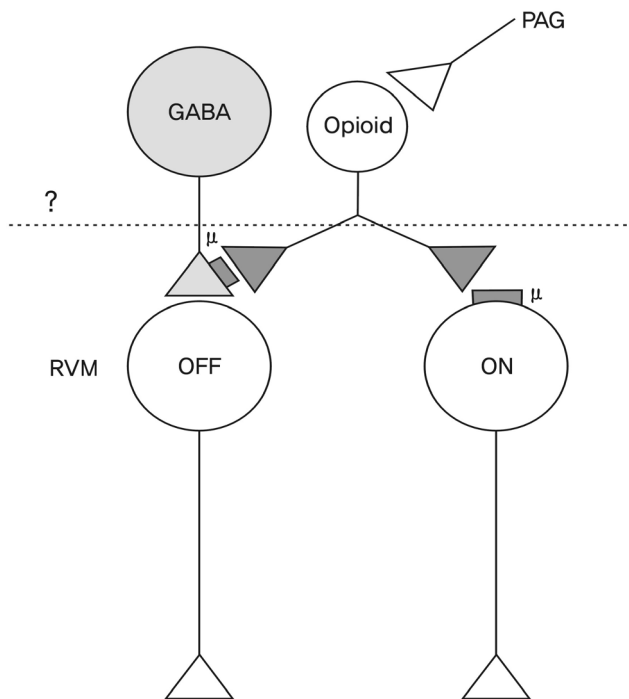


Fig. 8. Intrinsic opioid-mediated brain stem connectivity. Periaqueductal grey (PAG) neurons activate an opioid (presumably enkephalinergic) neuron. This endogenous opioid inhibits μ -opioid receptor-bearing on cells and GABAergic inputs to off cells. The inhibition of the GABAergic inputs disinhibits the off cell, which when activated inhibits nociceptive transmission at the level of the dorsal horn. The sources of the GABAergic inputs to rostral ventromedial medulla (RVM) off cells and the location of the opioid neuron are not known. However, on cells are not the source of GABAergic inputs to off cells because selective inhibition of RVM on cells does not activate RVM off cells.

유해자극에 대한 반응을 억제하기 위하여 확실히 검증된다. 또한 이러한 통증조절망 계통은 지속적인 유해자극, 염증, 신경손상, 급성아편제금단과 같은 다양한 상황에서 통각반응을 조장시키는 데에도 관여한다.

통증조절망은 통각전달경로로부터 직접 및 간접입력을 받는다. 통증조절망은 시상하부(hypothalamus)와 편도체(amygdala), 앞피결겉(anterior cingulate cortex), 앞섬(anterior insula)을 포함한 가장자리앞뇌(limbic forebrain)와 긴밀한 고리를 형성하고 있어 공포, 주의력, 기대(expectancy)와 같은 고등 단계 요소들이 통증처리에 영향을 미칠 수 있는 기전을 제공한다. 이러한 통증조절망 체계가 인간에게 존재한다는 증거가 있으며, 기능영상 연구에서도 이 조절망을 통하여

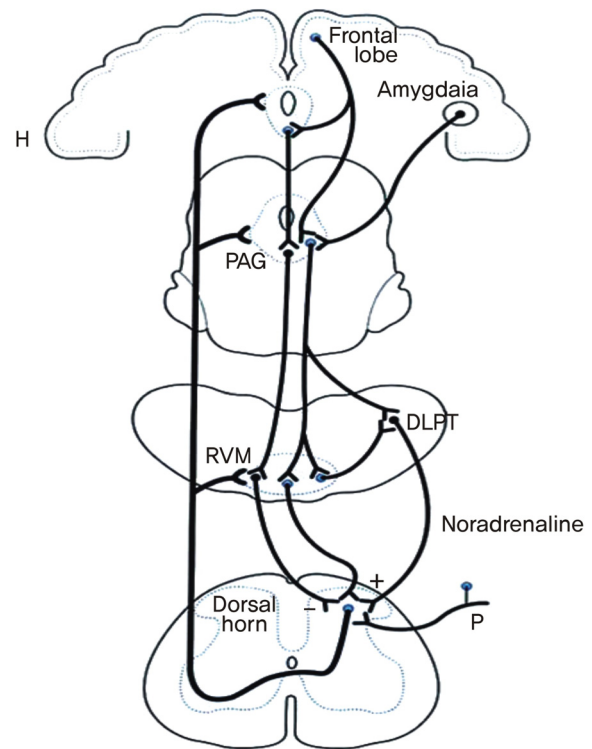


Fig. 9. A major pain-modulating pathway with critical links in the midbrain periaqueductal grey (PAG) and rostral ventromedial medulla (RVM). Regions of the frontal lobe and amygdala project directly and via the hypothalamus (H) to the PAG. The PAG in turn controls spinal nociceptive neurons through relays in the RVM and the dorsolateral pontine tegmentum (DLPT). The RVM contains both serotonergic and non-serotonergic projection neurons; the DLPT provides noradrenergic innervation of the dorsal horn. The RVM exerts bidirectional control over nociceptive transmission in dorsal horn.

주의력 및 기대가 최소한 부분적으로나마 통증조절에 효과를 나타낸다는 것을 보여 주었다.⁶²

REFERENCES

1. Fausett HJ. Anatomy and physiology of Pain. In: Warfield CA, Bajwa, ZH. *Principles and practice of pain medicine*. 2nd ed. Seoul: McGraw-Hill, 2004;28-34.
2. Yaksh TL, Hammond DL. Peripheral and central substrates in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain* 1982;13:1-85.
3. Wilkinson SV, Neary MT, Jones RO, Sunstein KF. The neuroanatomy of pain. *Clin Podiatr Med Surg* 1994;11:1-13.
4. Adraensen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J. Response properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves. *J Neurophysiol* 1983;49:111-22.
5. Georgopoulos AP. Stimulus-response relations in high-threshold mechanothermal fibers innervating primate glabrous skin. *Brain Res* 1977;128:547-52.
6. Hallin RG, Torebjork HE, Wiesenfeld Z. Nociceptors and warm receptors innervated by C fibers in human skin. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1982;45:313-9.
7. Woolf CJ. The pathophysiology of peripheral neuropathic pain: abnormal peripheral input and abnormal central processing. *Acta Neurochir Suppl (weir)* 1993;58:125-30.
8. Kniffki KD, Menses S, Schmidt RF. Responses of group IV afferent units from skeletal muscle to stretch, contraction, and chemical stimulation. *Exp Brain Res* 1978;31:511-22.
9. Melzack R, Wall PD. The challenge of pain. New York, NY: Basic Book; 1982.
10. Keay KA, Clement CI, Owler B, Depaulis A, Bandler R. Convergence of deep somatic and visceral nociceptive information onto a discrete ventrolateral midbrain periaqueductal gray region. *Neuroscience* 1994;61:727-32.
11. Goadsby PJ, Zagami AS, Lambert GA. Neural processing of craniovascular pain: A synthesis of the central structures involved in migraine. *Headache* 1991;31:365-71.
12. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and origin of headache. *Nature* 1996;384:560-4.
13. Rexed B. A cytoarchitectonics atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1954;100:297-379.
14. Iggo A, Steedman WM, Fleetwood-Walker S. Spinal processing: Anatomy and physiology of spinal nociceptive mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308:235-52.
15. Craig AD, Serrano LP. Effects of systemic morphine on lamina I spinothalamic tract neurons in the cat. *Brain Res* 1994;636:233-44.
16. Cervero F, Iggo A. The substantia gelatinosa of the spinal cord: A critical review. *Brain* 1980;103:717-72.
17. Wall PD, Bery J, Saade N. Effects of lesions to rat spinal cord lamina I cell projection pathways on reactions to acute and chronic noxious stimuli. *Pain* 1988;35:327-39.
18. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75-8.
19. Amniotoff MJ. Sensory modulation and the spinal cord. *Ann Neurol* 1993;34:511-2.
20. Brodal A. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1981.
21. Young PA. The anatomy of the spinal cord pain paths: A review. *J Am Paraplegia Soc* 1986;9:28-38.
22. Ekerot CF, Garwicz M, Schouenborg J. The postsynaptic dorsal column pathway mediates cutaneous nociceptive information to cerebellar climbing fibres in the cat. *J Physiol* 1992;441:275-84.
23. Ness TJ. Evidence for ascending visceral nociceptive information in the dorsal midline and lateral spinal cord. *Pain* 2000;87:83-8.
24. Basbaum AI. Conduction of the effects of noxious stimulation by short fiber multisynaptic systems of the spinal cord in rat. *Exp Neurol* 1973;40:699-716.
25. Bennett GJ, Nishikawa N, Lu GW, Hoffert MJ, Dubner R. The morphology of dorsal column post-synaptic spinomedullary neurons in the cat. *J Comp Neurol* 1984;224:568-78.
26. Basbaum AI. Anatomical substrates of pain and pain modulation and their relationship to analgesic drugs. In: Kuhar M, Pasternak C, eds. *Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspective*. New York, NY: Raven Press; 1984.
27. White JC, Sweet WH. *Pain and the Neurosurgeon*. Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1963.
28. Ralston HR. Synaptic organization of the spinothalamic tract projection to the thalamus with special reference to pain. In: Kruger L, Liebeskind JC, eds. *Advances in pain Research and Therapy*. Vol. 6. New York NY: Raven Press; 1984.
29. Sessle BJ. Neural mechanisms of oral and facial pain. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:1059-72.
30. Price DD, Dubner R, Hu JW. Trigeminothalamic neurons in nucleus caudalis responsive to tactile, thermal, and nociceptive stimulation of monkey's face. *J Neurophysiol* 1976;39:936-53.
31. Olszewski J. On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol* 1950;92:401-13.
32. Gobel S, Falls WM, Hockfield S. The division of the dorsal

- and ventral horns of the mammalian caudal into eight layers using anatomical criteria. In: Anderson D, Matthews B, eds. *Pain in the Trigeminal Region*. New York: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1977;443-53.
33. Nord SG, Kyler HJ. A single unit analysis of trigeminal projections to bulbar reticular nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 1968;134:485-94.
34. Phelan KD, Falls WM. The interstitial system of the spinal trigeminal tract in the rat: anatomical evidence for morphological and functional heterogeneity. *Somatosens Mot Res* 1989;6:367-99.
35. Davis KD, Dostrovsky JO. Responses of feline trigeminal spinal tract nucleus neurons to stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus. *J Neurophysiol* 1988;59:648-66.
36. Hayashi H, Tabata T. Physiological properties of sensory trigeminal neurons projecting to mesencephalic parabrachial area in the cat. *J Neurophysiol* 1989;61:1153-60.
37. Messlinger K, Dostrovsky JO, Strassman AM. Anatomy and physiology of head pain. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM. *The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia: LWW, 2006;95-109.
38. Panneton WM, Burton H. Corneal and periocular representation within the trigeminal sensory complex in the cat studied with trans-ganglionic transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1981;199:327-44.
39. Amano N, Hu JW, Sessle BJ. Responses of neurons in feline trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) to cutaneous, intraoral, and muscle afferent stimuli. *J Neurophysiol* 1986;55(2):227-43.
40. Stewart WA, King RB. Fiber projections from the nucleus caudalis of the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol* 1963;121:271-86.
41. Hu JW, Sessle BJ. Trigeminal nociceptive and non-nociceptive neurons: brain stem intranuclear projections and modulation by oro-facial, periaqueductal grey and nucleus raphe magnus stimuli. *Brain Res* 1979;170:547-52.
42. Jacquin MF, Chiaia NL, Haring JH, et al. Intersubnuclear connections within the rat trigeminal brainstem complex. *Somatosens Mot Res* 1990;7:399-420.
43. Greenwood LF, Sessle BJ. Inputs to trigeminal brain stem neurons from facial, oral, tooth pulp and pharyngolaryngeal tissues: II. Role of trigeminal nucleus caudalis in modulating responses to innocuous and noxious stimuli. *Brain Res* 1976; 117:227-38.
44. Dubner R, Sessle BJ, Storey AT. *The Neural Basis of Oral and Facial Function*. New York: Plenum Press; 1978.
45. Penfield W, McNaughton M. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatry* 1940;44:43-75.
46. McHaffie JG, Larson MA, Stein BE. Response properties of nociceptive and low-threshold neurons in rat trigeminal pars caudalis. *J Comp Neurol* 1994;347:409-25.
47. Sjoqvist O. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve. A contribution to the surgical treatment of facial pain. *Acte Psychiatr Scand* 1938;17(Suppl):1-139.
48. Woods AH. Segmental distribution of spinal root nucleus of the trigeminal nerve. *J Nerv Ment Dis* 1913;40:91-101.
49. Hathaway CB, Hu JW, Bereiter DA. Distribution of Fos-like immunoreactivity in the caudal brainstem of the rat following noxious chemical stimulation of the temporomandibular joint. *J Comp Neurol* 1995;356:444-56.
50. Hoskin KL, Zagami AS, Goadsby PJ. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigemino-cervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. *J Anat* 1999;194(Pt 4):579-88.
51. Iwata K, Takahashi O, Tsuboi Y, et al. Fos protein induction in the medullary dorsal horn and first segment of the spinal cord by tooth-pulp stimulation in cats. *Pain* 1998;75:27-36.
52. Morrow TJ, Casey KL. Suppression of bulboreticular unit responses to noxious stimuli by analgesic mesencephalic stimulation. *Somatosens Res* 1983;1:151.
53. Desbois C, Villanueva L. The organization of lateral ventromedial thalamic connections in the rat: A link for the distribution of nociceptive signals to widespread cortical regions. *Neuroscience* 2001;102:885-98.
54. Bester H, Menendez L, Besson JM, Bernard JF. Spino (trigemino) parabrachiohypothalamic pathway: Electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 1995;73:568-85.
55. Romanski LM, Clugnet MC, Bordi F, LeDoux JE. Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behav Neurosci* 1993;107:444-50.
56. Salter M, Strijbos PJ, Neale S, Duffy C, Follenfant RI, Garthwaite J. The nitric oxide-cyclic GMP pathway is required for nociceptive signalling at specific loci within the somatosensory pathway. *Neuroscience* 1996;73:649-55.
57. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971-9.
58. Thorn BE, Applegate L, Johnson SW. Ability of periaqueductal gray subdivisions and adjacent loci to elicit analgesia and ability of naloxone to reverse analgesia. *Behav Neurosci* 1989; 103:1335-9.
59. Krout KE, Jansen AS, Loewy AD. Periaqueductal gray matter projection to the parabrachial nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1998;401:437-54.
60. Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL. Opiate and stimulus-

- produced analgesia: Functional anatomy of a medullospinal pathway. *Proc Natl Acad Sci* 1976;73:4685-8.
61. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308:361-74.
 62. Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanism of pain modulation. In: McMahon SB and Koltzenburg M. *Wall and Melzak's textbook of pain*, 5th ed. China: Elsevier Churchill Livingstone, 2006;125-42.