

# 삼차신경의 감각신경 손상에 관한 진단, 치료, 재생에 관한 고찰

서울대학교 치의학대학원

이선영, 박영석, 이승표, 백기석, 장미숙\*

## I. 서론(Introduction)

삼차신경은 대부분의 감각성인 큰부분과 일부만이 운동성인 작은 부분으로 구성된 가장 큰 뇌신경이다. 삼차 신경은 외상, 병적, 외과적 치료 등에 의한 여러 요인으로 손상을 받을 수 있는데, 손상 시에는 얼굴 한 쪽의 통각, 온도각 및 촉각이 소실되고 각막이나 안검이 무감각해지면서 코, 입, 혀의 앞 2/3부위의 감각이 소실된다.

이로 인해 환자의 삶의 질은 현저 하게 낮아지고, 구강 안면 분야의 치료의 접근 및 예후도 영향을 받는다. 손상된 신경은 손상 정도에 따라서 자발적 재생 및 기능의 회복과 관련된 예후가 달라지는데, 수초가 단절되어서 자연적 치유가 전혀 불가능한 신경손상은 신경 재생 치료가 필요하다. 하지만, 임상적 중요성에도 불구하고 명확한 치료 방법 및 예

후에 관한 연구가 확립되지 않고 현재까지도 진행 중이다.

본문에서는 신경 손상에 관한 진단, 외과적 치료와 더불어 신경 재생에서의 신경 세포에서의 분자, 세포적 수준에서의 과정 및 관련 인자들을 순차적으로 살펴보겠다.

## II. 삼차 신경 개요

삼차신경은 대부분의 감각성인 큰 부분과 일부만이 운동성인 작은 부분으로 구성된다. 감각신경뿌리의 신경세포는 trigeminal ganglion(삼차신경절)에 있으며, 이뿌리의 말초가지는 얼굴과 머리에 분초하고, 중추가지는 pons(교뇌),숨뇌, 및 경수의 위부위에 있는 cranial trigeminal sensory nuclei(뇌삼차신경 감각핵)에 연결된다. 감각 신경뿌리는 커다란 반달모양의 삼차신경절을 형성하고, 이 신경절에서 크게 3 가지가 나오

\* 교신저자

는데, 눈 신경(ophthalmic n.), 위턱 신경(maxillary n.) 그리고 아래턱신경(mandibular n.)가 있다. 이중에서 순수 감각 신경으로는 눈 신경(ophthalmic n.)과 위턱 신경(maxillary n.)이 있고, 혼합신경으로는 아래턱신경(mandibular n.)이 있다.

감각신경은 얼굴, 치아 및 인두의 위 부분에 분포한다. 감각신경 뿌리의 손상 시에는 얼굴 한 쪽의 통각, 온도각 및 촉각이 소실되고, 각막이나 안검이 무감각해지면, 코, 입, 혀의 앞 2/3분위의 감각이 소실된다.

삼차신경절(trigeminal ganglion 또는 Gasserian ganglion)은 temporal bone 의 petrous part(바위)상전면의 끝부위에 있는 삼차신경자국(trigeminal impression)에 있으며, 이 신경절에서 눈 신경(ophthalmic n.), 위턱신경(maxillary n.) 그리고 아래턱신경(mandibular n.)의 3가지가 나온다.

삼차 신경의 일반적인 특징을 정리해보면 다음과 같다. 뇌신경 중에서 제일 크며, 뇌교(pons)에서 기시한다. 발생학적으로 mandibular nerve에서 기원하며 감각섬유 및 운동섬유를 함유한다. 감각 신경은 얼굴, 구강, 치아, 치은, 턱관절 및 혀의 앞 2/3부분의 감각을 담당한다. 운동신경은 씹기근육의 운동을 담당한다. 삼차신경절에서 눈신경, 위턱신경, 그리고 아래턱 신경의 세 가지가 나온다.(1)

### ophthalmic nerve

삼차신경의 첫째가지로서 감각신경이며 superior orbital fissure(위눈확틈새)를 통해서 orbit(안와)로 들어가서 안구, 위눈꺼풀, 이마, 코점막의 일부, 눈물샘, 부비강, 경뇌막 및 코에 분포한다. 눈신경은 lacrimal n.(누선신경), frontal n.(전두 신경), nasociliary n. (비모양체신경)의 세가지로 나뉜다. ophthalmic nerve의 특징은 다음과 같다. cavernous sinus(해면정맥동굴)의 외측벽에 위치하고 superior orbital fissure를 통과하여 안와속으로 들어간다. 그리고 이마, 코, 위눈꺼풀, 각막, 결막, 코안뜰, 뇌경질막, 눈물샘에 분포하고 corneal reflex(각막반사)를 증계한다.

### maxillary nerve

위턱신경은 삼차신경의 둘째 가지로서 감각신경이며, 상악치아, 위턱잇몸 및 점막, 얼굴윗부분의 피부, 입천장, 위턱신경은 삼차신경절에서 나와 sphenoid bone(나비뼈)의 foramen rotundum을 통과하여서 pterygopalatine foss에 들어가서 이어서 inferior orbital fissure(하안와열)을 거쳐서 안와로 들어가서 안와하신경이 되면 infraorbital groove(눈확아래고랑) 및 안와하관을 거쳐서 안와하공을 통해서 얼굴로 나온 후 위입술, 아래눈꺼풀, 그리고 코(external nose)에 분포한다.

위턱신경에서 중요한 감각신경의 가지를 살펴보면 다음과 같다. 상악대구치 및 협측치은에 분포하는 후상치조신경(posterior superior alveolar nerve), 상악소구치와 그 주변 협측치은에 분포하는 중상치조신경(middle superior alveolar nerve), 상악 절치 및 경치와 주변 순측 치은에 분포하는 정상치조신경(anterior superior alveolar nerve), 상악 절치 및 견치 부위와 설측, 구개 점막에 분포하는 비구개신경(nasopalatine nerve), 상악 소구치 및 대구치 부위의 설측, 구개점막에 분포하는 대구개신경(greater palatine nerve), 연 구개와 편도에 분포하는 소구개신경(lesser palatine nerve), 눈물샘에 이르는 관골측두신경(zytomaticotemporal nerve) 이 있다.

#### mandibular nerve

아래턱 신경은 삼차신경의 셋째가지로서 감각 및 운동을 갖고 있는 혼합신경이며, foramen ovale(난원공) 을 통과하여 두 개강 밖으로 나와서 infratemporal fossa(측두하와)에 이른다. 감각 신경의 분포는 다음과 같다. mandibular teeth 및 gingiva(하악치아 및 치은), cheek(협부), 아래입술, 현의 앞 2/3분위, 턱관절, 측두부, 그리고 외이도에 분포한다. 아래턱신경에서 중요한 감각신경의 가지는 auriculotemporal nerve(이개측두신경), buccal nerve(협신경),

lingual nerve(설신경), inferior alveolar nerve(하치조신경)이 있다.

삼차신경뇌핵의 종류는 trigeminal mesencephalic nucleus (삼차신경중간뇌핵), trigeminal motor nucleus (삼차신경운동핵), main sensory trigeminal nucleus(삼차신경주감각핵), 또는 spinal nucleus of trigeminal n. (삼차신경척수감각핵)의 4가지가 있다. (2)만약 trigeminal mesencephalic nucleus 가 어떤 원인으로 변성된 경우에는 씹기근육, 얼굴 근육 및 턱관절의 고유감각이 소실이 된다. 교뇌의 main sensory trigeminal nucleus(삼차신경주감각핵) 이 어떤 원인으로 변성된 경우에는 얼굴과 머리의 촉각 및 압각 전도가 소실이 된다. 혹은 trigeminal motor nucleus 가 어떤 원인으로 변성된 경우에는 씹기근육의 마비와 위축이 일어난다. 또한 spinal nucleus of trigeminal nerve 의 위부분이 어떤 원인으로 변성된 경우에는 얼굴 및 머리의 식별성, 촉각 및 압각 전도가 소실이 되고, spinal nucleus of trigeminal nerve의 중각부분이 변성된 경우에는 얼굴과 머리의 통각 및 온도각의 전도가 소실되고, spinal nucleus of trigeminal nerve의 아래 부분이 변성이 되고 얼굴 및 머리의 통각 및 온도각 전도, 촉각 전도가 소실이 된다.

### III. 감각신경 손상의 진단법

악안면 영역에서 유발된 악안면 영역의 감각신경 손상의 유무와 정도, 미세신경 봉합수술과 같은 수술적 치료 필요성의 여부 등을 고려하기 위해 외상성 감각신경손상의 정확한 진단은 중요하다. 대표적인 진단법으로는 visual analogue scale, 맥길동통 감별질문지(McGill pain questionnaire), 비관혈적 검사 방법으로 static light touch detection, brush directoin discrimination, two-point discrimination, pin pressure nociception, thermal discrimination 등이 있다.(6) 각각을 살펴보면, visual analogue scale은 동통을 느끼지 못하는 경우와 최대의 동통을 느끼는 경우의 양극단을 가지는 막대그래프형태의 표에 자신이 현재 느끼고 있는 동통의 정도를 표시하도록 하고 지속적인 검사를 위해 이전의 동통정도 표시를 보이지 않는 상태에서 검사를 하게 된다. 맥길동통 감별질문지(McGill pain questionnaire)는 정해진 표에 자신의 현 상태를 표시하도록 하여 총점을 통해 감각이상이나 동통의 정도를 수량화한다. 동통이나 anesthesia, paresthesia 부위를 확인하기 위하여 안면분위에 mapping을 하는 것이 중요하다. mapping은 수성사인펜을 이용하여 대조군을 설정하여 시행할 수 있다. 정지성 경촉감 검사법(static light touch detection)은

머켈세포(Merkell cell)과 루피니 말단(Ruffini ending)을 평가하는 방법으로 A-beta fiber의 분초정도를 알 수 있다. 검사방법은 환자에게 눈을 감게 지시하여서 Weinstein-Semmes filament를 피부에 수직으로 활모양처럼 휘 때까지 1-1.5 초 천천히 누르고 들어올려서 touch느낌이 오면 그 지점을 찍어보도록 지시하고, 2,3단계 낮은 직경으로 다시 시행하여 touch에 반응이 없으면 큰 직경으로 다시 시행하면서 반응을 기록한다.

브러쉬 운동 방향 구별법(brush directoin discrimination)은 large A-alpha와 A-beta를 평가하는 방법으로 피부의 1cm 범위에 bruch moving을 일반적으로 15번 시행하여 50-75% 이하를 판단 가능 시 감각이상으로 판단하게 된다. 두점 감별법(two-point discrimination)은 날카로운 칩을(직경 0.5-0.7um)을 이용할 경우에는 유수성 A-delta와 무수성 C구심성 신경을 평가 가능하며 뭉툭한 칩(5-15um)을 이용할 경우에는 A-delta구심성 신경을 평가할 수 있다. 한자 눈을 감기고 먼저 한 점을 인지하는지 확인하고 2mm 씩 거리를 증가 시켜서 두 점으로 인지할 때까지 계속 거리를 증가시키는 방법으로 두 점이 인지되는 지점을 표시하여 평가하게 된다.

통각유해 감각 구별법(pin pressure nociception)은 A-delta와 C신경섬

유와 자유 말단 신경을 평가하는 방법이다. 교정용 게이지 (50-150g)와 끝이 날카로운 안전핀을 아크릴릭으로 부착하여 기구를 사용하게 되는데 100g의 압력에도 반응이 없는 경우에는 무감각(anesthetic sensation)으로 기록하게 된다.

온도감각 감별법(thermal discrimination)은 pin pressure test와 같이 작은 직경의 유수섬유와 무수섬유의 신경을 평가할 수 있다. 온도각은 A-delta가 냉감각은 C신경섬유가 담당하고 있다. 온도감각 감별에 사용되는 기구로는 다양한 형태가 있지만, 열량계, ice, 에틸 클로라이드 스프레이, 아세톤, 물 등이 있다. 특히 Minnesota thermal disks (MTD)와 같은 기구는 copper(C), stainless steel (S), glass(G), 그리고 polyvinyl chloride(P)로 만든 4가지의 디스크로 구성된다. 이 중에서 copper는 가장 차가운 냉자극에 해당하며, stainless steel (S), glass(G), 그리고 polyvinyl chloride(P)순서로 냉자극이 감소한다. 일반적으로 3쌍 즉 copper(C)와 polyvinyl chloride(P), copper(C)와 glass(G), copper(C)와 stainless steel (S)로 상호 비교를 통해서 평가한다.

#### corneal reflex

각막반사는 수분이 있는 가는 솜으로 결막에 닿지 않게 주의해서 각막을 가볍

게 자극할 때, 정상 반응일 경우에 양쪽 눈을 깜박이는 반사이다. 검사자시에는 눈을 깜박이는 것을 확인하면서 피 실험자에게 자극이 느껴졌는지 그리고 양쪽 각막을 자극하였을 때 동일하게 느껴졌는지를 환자에게 질문한다. 각막을 자극할 때 반응은 각막에 자극을 받은 눈이 깜박거리는 것을 직접각막반사(direct corneal reflex), 자극을 받지 않은 눈이 깜박거리는 것을 간접각막반사(indirect corneal reflex)라고 한다. 이 반응에서 들섬유(afferent fiber)는 삼차신경의 ophthalmic division이고 눈깜빡임(blink)을 유발하는 날섬유(efferent fiber)는 얼굴신경이다. 삼차신경을 압박하는 병소가 있을 때 각막반사에 관여하는 섬유가 가장 민감하며, 종종 드물지 않게 corneal reflex 각막 반사의 감소는 삼차신경 손상이나 이상의 증거가 된다. 즉, 삼차 신경에 장애가 있으면, 장애가 있는 쪽만 자극할 경우에는 반사성 눈깜빡임 반응이 일어나지 않는다.

#### IV. nerve repair

peripheral nervous system의 손상과 재생에 관련해서 많은 연구가 진행되고 microsurgical technique 발전이 됨에도 불구하고, 말초 신경 손상을 재건하는 것은 여전히 쉬운 치료가 아니다. 신경 손상의 치료를 위해서는

해부학적, 조직학적, 병리생리학적 특징과 더불어서 수술적 재건에 대한 지식이 필요하다. 이에, 각각 다른 신경 손상 시에 임상적으로 행해지는 수술적 치료 방법을 고찰해 보아 각각 신경 손상에서 재생과정을 유도하는 최적의 방법을 고찰해 보겠다.

### 1. 신경 손상의 시기

nerve repair 의 일차적인 목표는 손상된 target organ 을 봉합 부위에서 distal nerve 쪽으로 최소한의 손상을 받게 연결함으로써 감각 신경의 재생을 유도 하고 reinnervatin 을 최대화 하는 것이다. peripheral nerve repair 시에는 형태, 종류, 위치, 손상의 정도, 수술 시점, 수술 방법, 환장의 상태등과 같이 고려할 여러 가지 요소가 있다. 이 중에서 특히, repair 하는 시점이 신경 재생의 예후에 가장 큰 영향을 주기에 간략하게 정리해보겠다. 대체로 30일 이내에 신경 repair 치료를 받은 경우가 일반적으로 예후가 좋고, 감각 및 운동 분야에서 손상 전의 기능을 대부분 수행한다. 손상 후 30일 이내에 proximal 과 distal 부분이 신경 생물학적으로 repair 하기에 가장 적합한 상태이기 때문이다. 최근에 밝혀진 연구에 따르면 신경 손상 후 수 시간 안에 재생 과정이 시작한다고 한다.(12,13) axon sprout 은 4일 이내에 central stump 를 형성하면서 뻗어 나가면서 distal end 쪽

으로 성장한다. 대부분 pons 와 얼굴 부위에서는 하루에 1-3mm 정도 성장을 하는 것으로 보고된다.

일반적으로 신경 손상부위의 손상 정도와 혈액 공급과 관련한 조직 상황에 따라서 신경 repair 시기가 결정이 된다. 신경 조직에 어떠한 압박도 없고, 혈액 공급이 원활한 상태에서의 균일한 신경 transection 시에는 신경 재생을 위해서 일차적으로 신경 repair 것이 좋다. 조직학적으로, 일차적인 신경 repair 는 Wallerian degeneration 에 충분한 시간을 고려해서 3주정도 뒤에 시술한다. 하지만 최근의 연구 결과에 따르면 신경을 가급적 빠른 시간 안에 재생 하는 것이 신경 재생에 좀 더 낫은 결과를 유도 하는 것으로 알려 줘서, 신경 손상 후에 72시간에서 7일 사이에 일차적인 수술이 권장되는 추세이다.(4) 하지만 이런 조기 시술이 불가능한 경우, 지연된 repair가 필요하다. 또한 이런 이차적인 reconstruction 은 경미하거나, 심각하지 않는 신경 손상에서 선호되며 직접 수술적 repair 를 시행한 것보다 자연적으로 재생하는 과정에서 더 유리하다고 보고된다. 하지만, 3-6개월 후에도 지속적으로 회복이 되는 것이 임상적으로 관찰되지 않으면 surgical intervention 이 필요하다. (5)

### 2. 외상성 신경 손상의 분류

신경의 기본 단위는 신경원(neuron)

이며 신경세초돌기를 신경섬유라고 한다. 이러한 신경섬유의 일반적인 분류는 수초의 유무에 따라서 유수신경섬유와 무수신경섬유로 나눈다. 신경섬유의 결합조직 구조를 보면 바깥쪽에서 안쪽으로 신경중막(mesoneurium), 신경외막(epineurium), 신경주막(perineurium) 신경내막(endoneurium) 등의 4가지 결합 조직으로 나뉘며 수초와 축삭(axon)으로 구성된다.

신경 중막은 장내막과 비슷한 결합조직으로 이루어져 있으며 연조직 내에서 신경체간을 유지할 수 있도록 하며 신경에 영양공급을 하는 말초혈류를 포함하고 있다. 신경외막은 기계적 스트레스에 저항하며 신경체간을 구분하는 소섬 결합조직이다. 압축력과 장력에 저항력을 가지는 종축배열의 교원질묶음(longitudinally oriented collagen bundles)으로 구성된다.

신경외막은 신경 직경의 22-88%을 차지하며 신경외막을 풍부하게 가진 신경은 장력보다는 압축력에 저항성을 가진다. 신경외막에 공급되는 말초 혈관은 신경 중막에 공급되는 말초혈관보다 압축력에 민감하다. 신경주막은 신경 내막과 축삭을 감싸고 있으며 두층으로 구성되어 있는데, 바깥층은 신경의 장축방향에 평행한 고밀도 교원질섬유로 구성되어 있으며 내층은 세포층으로 편평한 중층성 세포가 여러 겹으로 둘러 싸여져 있다. 신경주막은 일정한 분자들을 능동

수송하는 역할을 하며, 분자물질 이동시 방어벽 역할을 한다. 또한 신경속(fascicle)내에 발생하는 양성압력을 유지, 신경조직의 구조적지지 등의 역할을 담당하고 있다. 또한 신경속내에 발생하는 양성압력을 유지, 신경조직의 구조적지지 등의 역할을 담당하고 있다.

신경속은 신경섬유 다발을 말하며 섬유속은 monofascicular pattern, oligofascicular pattern, polyfascicular pattern으로 구분할 수 있다. monofascicular pattern은 신경주막의 중층으로 둘러싸인 하나의 신경 속으로 이루어진 형태를 말한다. oligofascicular pattern은 각각 신경주막으로 둘러싸인 2개 이상 10개 이내의 신경 속으로 구성되어 있다. polyfascicular pattern은 10개 이상의 신경속으로 구성되어 있는 것을 정의하며 하치조 신경과 설신경이 이에 속한다. 신경내막은 각각의 신경섬유와 슈반세포로 둘러싸고 있으며 외벽은 교원질섬유와 신경내막성 섬유모세포로 구성되어 있고 내벽은 신경내막성 말초혈관과 기저막으로 구성된다. 신경내막성 말초혈관은 신경외막 혈관보다 압축손상에 더 저항성이 뛰어나다. 신경주막과 신경내막은 탄성력을 함께 제공하고 있다. 신경내막과 신경내막성 말초혈관 손상은 신경속 자체가 건전하다고 할지라도 신경내막강의 섬유증으로 인해서 축삭의 재생을 방해하게 된다. 신경섬유는 자극적도를 담당하는 말초신경의

기능적 기초단위를 말한다. 신경섬유는 축삭, 슈반세포, 수초 등으로 이루어져 있다. 축삭은 신경원의 연장형태이다. 모양, 신경전도속도와 기능에 따라서 신경을 여러 가지로 분류할 수 있다. A-alpha섬유는 가장 큰 유수섬유로서 직경이 7-16um 이며 신경전도 속도가 70-120m/s 이다. 기능적으로는 A-alpha 섬유는 근방추와 건기관에 구심성으로 전달되며 골격근육에 원심성으로 전달된다. A-beta 섬유는 A-alpha 다음으로 큰 유수섬유로 직경이 6-8um 이며 신경전도 속도는 30-70m/s 이다. 촉각각을 지내하는 역할을 한다. 유수섬유중 가장 작은 A-delta 는 직경이 2.5-4um 이며 전도속도가 12-30m/s 이다. 주로 온도와 속도감각을 느끼며 초기 동통을 지배하고 있다. 1um의 무수성 신경섬유를 C-fiber라고 한다. 전도속도는 0.5-2m/s 이며 느린 동통성 감각이나 이차성 동통, 온도에 반응하며 교감성 신경에 원심성으로 전달된다. 슈반세포는 유수섬유든 무수섬유든 축삭의 생존에 영향을 준다. 축삭의 대사활동에 근본적인 역할을 하며 허혈과 방사선조사에 가장 민감한 조직세포이다.

1943년 Herbert Seddon 은 조직 손상 정도, 신경회복 예후정도, 신경회복 시간에 근거하여서 세가지 형태로 분류하였다. 초기 Seddon의 분류에 의한 말초 신경 손상은 신경 실행증(neurapraxia), 축삭단절(axonotmesis), 그

리고 신경단열(neurotmesis)의 세가지 형태로 분류된다. 1도 손상인 신경실행증이란 가장 경미한 말초신경손상으로서 축삭과 신경외막의 연속성은 유지되는 단순한 신경의 타박상을 말한다. 신경의 일시적 기능소실을 나타내며 이는 수 시간에서 수개월내에 자발적으로 회복된다. 주로 경한 타박상이나 신경의 견인, 신경주위의 염증, 신경의 국소적 허혈 등이 원인이 된다. 기전은 일과성 압박에 의한 신경섬유의 국소적 흥분전도의 차단을 초래한 전해질 장애로 해석된다. 2도 손상인 축삭단절은 축삭과 수초는 단절되었으나 축삭의 기저막, 신경내막, 신경 주막, 신경외막 등의 섬유 지주 결합 조직은 보존되어 있는 상태이다. 심한 타박상, 신경 분쇄, 심한 견인 등의 원인으로 초래되며 축삭의 퇴행성 변성(왈러 변성)이 발생한다. 이 경우 축삭의 자발적 재생이 2-6개월 내에 일어나고, 재생이 원활하게 일어나면 기능이 완전히 회복될 수도 있다. 3도 신경 손상은 신경내막까지의 손상을 말하며, 2-4개월 이내에 불완전하게 회복과정을 거치며, 자극에 대해서 불명확한 반응을 보인다. 4도 신경 손상은 축삭, 신경 내막, 신경 주막이 손상 받은 상태를 말하며 6-12개월 이내에 제한적으로 회복을 기대할 수 있다. 신경의 연속성이 상실되어서 말초 신경 손상이 심해서 자연적 치유가 전혀 불가능한 5도 이상의 신경 손상에서는 신경 재생을 위해서 외과적

문합술이나 신경 이식술과 같은 술식이 추후에 필요할 수도 이다.

### 3. repair

#### direct repair

direct nerve repair는 절단된 신경을 직접 봉합하는 것으로, 신경 단열증 양상의 손상이 일어났을 때 실시한다. 신경과 신경초 손상의 즉각적인 수복을 위해서는 손상부위에 이물질이 없고, 감염되지 않았으며 특히 유리 신경 종말 주위조직으로부터 큰 장력이나 압박 없이 최소한의 장력으로 수동적으로 근접될 수 있을 경우에 예후가 좋다.(6) 또한 신경이 각각 순수 운동 신경이나 감각 신경일 경우와 신경내의 결합조직의 양이 상대적으로 적을 경우에 재생, 예후가 좋다.(7,8) 절단된 신경양단을 근접시켜서 봉합할 경우에, 25g 이상의 장력은 과도하며, 신경길이의 80% 이상을 신전시키는 것도 내부의 혈류량을 감소시키므로 피해야 한다. 즉, repair 후에 최적의 신경재생을 위해서 과도한 장력이 없이, 최소의 봉합과 주변 신경 조직의 손상을 최소화해야 한다.(9) 삼차신경의 손상 후 신경이식이 없이 성공적으로 재문합 될 수 있는 가장 오랜 기간은 정확하게 알려져 있지 않지만 2개월 이상을 지연했을 경우에는 상당한 섬유조직의 내성장이 발생하게 되어서 신경중 형성과 함께 정상 신경 막초 직

경의 50%이상이 감소한다.(10,11,12) 또한 절단된 신경단은 손상 후 12개월이 지나면 신경 상막의 크기가 15%로 감소하게 된다. direct repair 는 크게 3가지 end-to-end repair, epineural sleeve repair, end-to-side repair 범주로 구분 할 수 있다. 각각에 관하여 간략하게 살펴보면, end-to-end repair 는 epineural repair, group fascicular repair, 그리고 fascicular repair를 포함하는 개념이다. epineural repair는 일반적으로 신경 조직의 큰 손상 없이 신경의 근위부에 발생한 예리한(sharp)신경 손상 시에 적용된다. 보통 4-8개의 봉합을 epineural sheath에 시행하여서 신경 절단부위에 장력이 없이 문합하여서 재생에 적절한 fascicular 배열을 유도한다. (13) group fascicular repair는 신경 말단의 변성기간이 요구되는 지연된 nerve repair이나 신경압박으로 인한 손상 시에 적용된다. 2-3개의 봉합이 interfascicular epineurium에 시술된다.(14)fascicular repair는 시술의 특성상 봉합수가 많으므로, 이로 인한 주위 신경 조직의 손상을 야기해서 예후가 좋지 않으므로 최근에는 잘 사용되지 않는다.(15)

epineural sleeve repair 는 초기에 Snyder et al.(1968)(16)에 처음 개발된 후 Siemionow group(17,18))에 의해 개량, 재평가 되어서 일반적으로 보급이 되었다. 이 시술은 distal

stump 에 epineurium 을 sleeve 처럼 둥글게 말아서 젖힌 후, distal stump 말단에서 2mm nerve segment 가 되게 절개를 하다. 이렇게 생성된 epineural sleeve를 proximal nerve end 부위로 당겨와서 proximal nerve end 근위부 말단에서 2mm되는 부위에 봉합을 해서 연결하는 것이다. 임상 연구 결과 epineural sleeve repair가 end-to-end repair보다 좀 더 빠른 기능적 회복을 나타낸다고 한다. 게다가 epineural sleeve repair technique 은 좀더 많은 수초가 재생되는 신경조직에 도달할 수 있게 하고 신경종 neuroma 생성을 막아준다.(19)

end-to-side repair는 신경 손상 받은 근단위부 proximal nerve stump 형성이 불용이 하지 않고 가능하거나, nerve gap 이 큰 경우의 말단 신경의 repair 에 적용이 되는 technique 이다. 주로 facial nerve reanimation 에 적용이 되며, 이 치료에 가장 큰 장점은 donor nerve 의 기능적 손상 없이 손상된 신경의 기능적 재생이 가능하다는 것이다. 하지만 시술 하는 술자의 기술에 의존해서 신경 재생의 예후가 차이가 있다고 보고된다.(20)

### 감압법(decompression)

신경 감압은 외부 감압법과 내부 감압법의 두 가지 방법이 있다. 외부 감압법은 주위의 반흔 조직, 이물체, 골, 치아

파편들로부터 신경 상막을 미세 박리 및 유리하는 거시다. 적응증은 임상적인 병력과 감각신경 조사에서 이미 신경성 실행증이나 축색절단 손상이 있고 신경외부로부터 자극의 근원이 의심되거나 임상적 증거가 있을 때이다. 외부 감압법은 관골과 상악골 골절이나 하치조 신경을 가로지르는 하악골체 골절처럼 신경혈관다발을 가로 지르는 분쇄골절이 발생했을 때나 복잡한 하악 지치 발치술이나 치근 제거 때 초래된 신경손상에서 특히 적용이 된다. 신경이 육안으로 보일지라도 외부 신경 박리술은 4-8배 확대경이나 낮은 배율의 수술현미경을 이용해 신경상막초를 찢지 않도록 조심한다. 신경상막 범위내의 세동맥을 보존하고 신경의 만이비나 외측 신경종 또는 연속저긴 신경종이 있는지를 유심히 관찰해야 한다. 만약 외부 감압법 후에도 신경 내부에 병저긴 증후가 있으면 내부 감압법이나 시경 이식술을 고려한다.

### nerve graft

상당한 장력이나 압박이 nerve gap 근접 시에 발생할 경우는 direct repair 보다는 nerve graft 가 신경 재생을 위해서 선호되는 시술이다. direct repair 를 적용 시에 신경에 장력과 허혈이 발생이 예상되는 신경 손상에는 nerve graft 가 예후가 좋다.(21,22) 신경 허혈 유도 모델을 적용한 쥐를 동물 실험 결과 신경에 적용되는 장력과 혈류량은

반비례하는 것이 밝혀졌다. 신경 재생 시에 장력으로 인한 허혈, 혹은 혈류량 감소는 원활한 신경 재생, 특히 수초의 재생을 저해한다.(24) 또한 급작스런 신경의 신장은 신경 내부에 출혈을 야기해서 반흔조직 scar formation 을 유발할 수 있다. 이런 반흔 조직은 신경 섬유를 압박하여, 신경종 형성을 유발할 수도 있다. 이런 점을 고려하여서 재 연합시에 장력 발생이 예상되고, 증후적인 신경종의 증거가 의심이 되면 신경 재생을 위해서 신경 이식술을 시행하는 것을 고려해야 한다.(23)

## V. cellular regeneration or nerve regeneration of cellular level

Functional polarity 와 형태학적 비대칭성은 일반적인 신경세포의 고유한 특성이다. 신경 axon에는 거의 macro molecule 을 합성하는 부분이 없기 때문에 대부분의 합성능을 perikarya 에서 담당한다. 염증, 부종, 혹은 압박, 절단과 같은 외상이 발생하면 신경 axon 의 연속성이 손상이 되고, neuronal unit 의 다양한 분절들에서 특징적인 change 가 발생한다.nutritional center에서 분절된 신경 섬유의distal part 에서는 Wallerian degeneration 이라고 불리는 degeneration 이 발생하는데,

axon decay, myelin sheath 분해, Bungner band 에서 유래한 슈반 세포들의 증식이 주된 반응이다. Proximal stump 에서는 axonal sprouting 으로부터 growth cone 형성되고 수일 내에 신경섬유의 regeneration 이 발생한다. 이런 과정은 신경 세포체에서 retrograde change반응과 병행되면서 신경의 재생과정이 진행된다. 이와 관련하여 자세하게 살펴보겠다.

## 뉴런의 반응

Axotomy와 같이 axon 의 연속성이 저해가 되면서 신경세포에서 일어나는 변화는 Franz Nissl 에 의해 논의가 되었다. 뉴런에서 발생하는 nissle bodies 의 dispersion, 비정상적인 핵, 그리고 세포체의 비정상적 형태에 관해서 chromatolysis, retrograde 반응 혹은 axonal 반응이란 용어로 규정하고 설명했다. 이는, 전기현미경을 통해서 관찰해보면 상당히 많은 세포체의 조직부 organelles 의 증가를 관찰할 수 있다. (25,26) 특히 rough endoplasmic reticulum 에 부착 혹은 분리된 리보솜이 많이 존재함을 알 수 있다. 또한 cisternae 도 더 이상 평행한 구조를 유지 하지 않고, rough endoplasmic reticulum의 증식과 확장으로 인해 더 이상 싱글 Nissle bodie 는 관찰되지 않는다. 정상적으로는 균일한 세포체의 표면은, 세포의 hypertrophy 와 pla-

smalenna 의 불안정성으로 인해 convex 하고 굴곡진 형태로 변한다. 이런 형태 학적인 신경세포이 변화는 neuronal metabolism 의 alteration 과 병행해서 일어난다.(27)

Axotomy 는 여러 효소들과 연관된 RNA의 합성을 증가 시키고, (28,29) 글루코스 uptake와 같은 에너지 대사 과정을 활성화 한다. 이는 아마도 ribonucleotide 의 합성의 증가를 위해서 필수적인 pentoses 의 합성을 증가 하는 것과 관련이 있을 것이다.(30,31) Axotomized neuron 에서는 대량의 transferrin 수용체 합성과 추후에 새로이 합성될 axon 의 membrane 에 필요할 fatty acid 의 uptake도 증가 한다. 이런 일반적인 신경 세포 대사의 변화와 더불어서, 특정 단백질의 합성도 특징적으로 변화한다. c-jun, jun B, 그리고 TIS-11와 같은 nuclear 전사 인자가 강하고 빠르게 upregulation 된다.(32-36) 이런 인자의 발현은 regeneration 되는 동안에 단백질 합성 패턴의 발현에 중요한 요소이다.(37,38,39) acetylcholine-synthesizing enzyme cholinacetyltransferase 와 acetylcholinesterase 와 같은 neurotransmission 과 관계된 단백질이 외상 후에는 감소한다. (40,41) 반면에 peripherin(42,43) 와 tubuline subunits Ta1, Tb3 (44,45) .튜블린은 알파, 베타 서브유닛서브부터 microtubule을 형성

하는 주요 요소이다.(46-48) cytoskeletal protein 의 변화는 axonal regeneration을 유도에서 중요한 요소이다. 또한 손상받은 신경세포체의 확연한 형태학적 변화도 유도한다.

Axotomy 후, growth associated protein (GAPs) 그룹은 100배 이상 증가하는 상당한 변화가 관찰된다.(49,50) 이 그룹 중에서 특히, neurite growth cone에 집중되어 분포하는 phosphoprotein, GAP43 이 대표적이다. (51) GAP43와 fibroblast 는 growth cone filopodia 와 유사한 membrane spike 형성을 유도한다.

또한, GAP43 는 calmodulin 을 통해서 세포내 칼슘 농도를 조절하는데 기여한다. (52-54) Neurite outgrowth 과정에서, 적절한 칼슘 농도를growth cone 에서 유지하는 것이 필수적인데, 이는 vesicle의 방출, mem 의 확장과 관련한 cytoskeletal reorganization, membrane protrusion 등에서 필요하기 때문이다. (56,57) 최근에 실험을 통해서, GAP43의 neuronal expression 이 inhibitory calcium burst 혹은 growth cone collapse 관정에서의 refractory phase 기간을 감소시키는데 기여한다는 것이 밝혀졌다.(58,59) GAP43 의 결손 시에, in vitro 와 central nervous system transgenic, GAP43-deficient mice 모두에서 embryonic neuron 신경 이 axon의 발현, 성장 시에 받는

inhibitory stimuli 를 극복하지 못하는 것이 관찰된다.(60)

### Microglial Activation

근접한 신경 손상뿐만 아니라 비교적 먼 신경손상 시에는 neurons 뿐만 아니라 glial cell과 혈관계로 구성된 국소적인 신경 주위 환경도 확연하게 영향을 받는다.(60-63) 손상 초기 24시간 내에 monocyte related microglia 가 빠른 속도로 활성화가 된다. 활성화된 microglia 는 vimentin 합성 증가, cytoskeletal protein 합성증가, ramification 감소를 유발한다.(64,65) 또한 extracellular matrix 의 성분인 thrombospondin과 cell adhesion amb2, a6b1 integrins 도 증가시킨다.(66) Extracellular molecule 발현의 증가, cytoskeletal protein, 형태학적 변화와 같은 이런 변화는 손상후의 활성화된 microglia 의 mobility를 향상하는데 기여한다.(67-70) 활성화된 microglia 는 synaptic input과 관련된 손상 받은 뉴런 주변으로 직접적으로 이동하여 접합 하는데 이런 현상을 synaptic stripping 이라고 한다.(71-77) microglia 의 mitotic 활동은 신경 손상 후 2-3일 되는 시점에서 최대가 되고, 이때 전체 microglia 세포는 대략 4배 정도로 증가한다.(78) 활성화된 microglia 는 또한 microglial mitogene 의 수용체의 유도과 macrophage colony

stimulating factor(MCSF), granulocyte macrophage colony stimulating factor(GMCSF)를 유도 증가시킨다.(80,81) 반면에, 흥미롭게도, MCSF 의 결손 시에도, 손상된 주위의 신경세포 혹은 astrocyte에는 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌다.(79,80) 이는 활성화된 microglia 에 선택적으로 MCST 가 발현되는 것과 같은 맥락이다. (81) 하지만 간접적으로 microglial cell의 수가 상당 양 증가함에 따라서 neuronal, 혹은 추측 쿼터 astrocyte 의 downstream 을 유래할 것으로 예상된다.(82,83)

### Reactive astrocytes

신경 손상 후 재생 과정에서, astrocytes 는 platelet derived growth factor(PDGF), insulin-like growth factor1(IGF1), cytoskeletal glial fibrillary acid protein (GFAP)와 같은 성장인자를 유도 하고, protoplasmic 원형질에서 성상이고 stellar, fibrillar 세포 형태로 변화가 촉진된다.(86) 이런 활성화된 성상세포는 neuronal surface에서 점차적으로 microglia를 대체하고 손상 신경 주변을 astrocytic lamellae 로 둘러싼다.(85) 성공적인 regeneration 을 위해서 이런 astrocyte를 적절이 감소시키고 특정 synaptic terminal 의 neuronal surface 의 점차적인 재활성 repopulation 을

유도해야한다. 그러므로 synaptic stripping 은 최소 일부분에서라도, 가역적인 과정이다.

## SYNKINESIS

하지만, 아무리 neuron surface에서 시냅스의 배열이 극도로 섬세하게 재생 reconstituted 이 된다고 하더라도 신경 손상전의 기능을 회복할 수 있을 지에 대해서는 의구심이 있다.(87) 일례로, Synkinesia (dyskinesia) 는 아마도 misdirected reinnervation 으로 인해 유발될 수 있는 임상적 증상이라고 여겨진다. 즉 supranuclear zone 에서 손상된 synaptic 부분의 재생 과정에서의 실패는 facial palsy 와 같은 dyskinesia를 유발할 수 있다.(88) 결과적으로 신경 재생 regeneration 후만 late과정에서 neuronal surface, astrocyte 그리고 neurite terminals 사이에서 광범위한 접촉이 있는 점으로 보아, astrocyte 의 반응이 synaptic input 단계에서의 repair 재생의 질적 완전성부분에서 중요한 역할을 하는 것으로 짐작된다.

## Astrocyte response

최근 연구를 통해서 astrocyte response 의 분자수준에서의 조절에 관해서 활발하게 연구가 되고 있다. 연구를 통해서 proinflammatory cytokine 인 interleukin-6(IL6) 가 이 과정에서

중요한 역할을 한다고 밝혀졌다.(84) IL6는 신경 손상 후 뿐만 아니라 자가면역질환, 파킨슨병이나 알츠하이머 치매와 같은 신경성 퇴행성 질환 시에도 강하게 upregulate 된다. 즉, 신경 조직의 손상 후에 IL6는 광범위 하게 유비쿼터스 적인 반응으로 보여 진다.(85) IL6가 유전적으로 결손 된 IL6-deficient mice에서 glial activation 확연이 감소되는 것을 관찰할 수 있다.(86,87) 정상적인 대조군 동물과 비교 하였을 경우, IL6-deficient 동물에서는 GFAP+ 와 활성화된 astrocyte의 확연한 수적 감소가 보여 진다. 또한 유사하기는 하지만, 중도적인 효과로 moderate effect 로 주변 microglia 의 활성화에 관여 하는 것으로 관찰된다. 이로 인해 신경 재생의 late neuronal 반응이 촉진된다. 결과적으로 IL6는 세가지 주요 cell type -microglia, astrocyte, neuron-에 영향을 주지만 실험 결과를 통해서 각각 세포 사이에 계층적인 관계가 있다는 것이 밝혀졌다. 즉, 일차적인 target은 astrocyte 이고 이차적인 효과가 neuron 과 microglia에서 존재한다는 것이다.(87,88) 이런 실험 결과를 바탕으로 손상된 신경계에서의 세포 반응의 과정에서 astrocyte가 중심축이 되는 역할을 하는 것을 도출할 수 있다.

## Vascular change

microglia, astrocyte, neuron과

마찬가지로 국소적인 혈관계도 신경 손상 후에 (axotomy) 기능적으로, 형태적으로 변화가 발생한다. endothelial alkaline phosphatase 와 acetylcholinesterase 의 축적이 증가 된다. (89) endothelia 가 종종 mitotic 활성이 되지만, 모세혈관의 증식은 관찰되지 않는다. 반면에, 글루코스, 아미노 산, 그리고 iron와 신경계의 재생 과정 및 대사에 필요한 영양성분 nutrients 의 uptake가 증가한다.(90) BBB는 대부분의 nutrient 의 확산을 효과적으로 차단하기 때문에, neural parenchyma에서의 uptake의 증가는 혈관의 endothelium 을 통한 nutrient 수송의 증가를 시사한다. 수송 분자의 수적 증가와 더불어 그들의 증가된 활성은 이 과정에서 중요한 역할을 한다. (91-94)

분자 레벨에서, astrocyte는 endothelial tight junction 의 형성을 유도하고, 신경계 재생 과정에 관여 하는 대사에서 endothelia, astrocytes, active neuron, channeling nutrient가 각각 metabolic coupling 되어 작용한다.(95)

## VI. Changes in the nerve fibers as a result of injury

### 1. proximal cone or growth cone

손상된 신경 조직의 신경 세포의 hyper-

trophy로 인한 chromatolytic change (chromatolytic (kr m -t l -s s), n. The dissolution or disintegration of chromophil material, such as chromatin, within a cell. chromatolytic)는 절손된 axon 을 대체하는 물질의 생산을 유도하는 것으로 일반적으로 받아들여지는 이론이다. 한쪽 신경 세포의 중심 center 에서의 hypertrophy 와 다른 한쪽 부분에서의 axonal sprout의 성장이 일어난다. axonal transport 수송은 새로 합성된 물질들을, 그 물질들이 필요한 부분으로 운반하는 역할을 한다. 추측컨대, 재생과정에서 axon에서는 전반적인 단백질 수송의 증가가 있을 것이다. (96,97) proximal stump 에 지속적으로 axoplasm이 공급이 됨에 따라, axon tips 의 상당량의 증가가 발생한다. 이런 axon tip 에는 신경 재생을 위한 axonal regrowth를 위한 axonally transported vesicle membrane proteins, growth associated substance (GAP 43) 그리고 cytoskeletal protein, building material 가 풍부하게 존재한다.(98) 전자 현미경으로 관찰해 보면 axon tip 에는 smooth endoplasmic reticulum 과 mitochondria 가 많이 존재한다. 또한 neuropeptides, NO-synthase, ion channel, receptor 수용체, 그리고 tyrosine kinase와 같은 신호 분자 signaling molecule의

축척도 상당량 존재 한다.(99) 이런 축척된 신호 분자 및 신호 transduction machinery 는 부풀어 오른 axon tip 을 growth cone으로 변화 (transform) 시키는데, growth cone은 이동하는 mobile 재생하는 neurite (regenerating neurite)의 사령탑(command headquarter)으로 작용하여서 세포외부의 신호를 수용하고 직접적으로 axonal 성장을 도모한다. (100)

손상 받은 peripheral nerve 말초 신경에서는, 수많은 미세하고 정교한 돌기들이 형성되어서 전체적인 growth cone 의 표면은 마치 주름이 잡혀있는 불규칙한 형태로 보여 진다. 신경 손상 몇 주 후에, 이런 axonal sprouts의 다발은 손상된 시경의 말단 부위, 즉 distal부위로 뺏어 나간다. 이런 일련의 신경재생 과정에서의 성장 반응으로 조직배양에서 나타나는 axon 의 성장이나 심지어, mobile운동성 leukocytes에서 관찰되는 과정과 크게 다르지 않다.(101)

성장 과정 growth process 는 초기에 정교하고, spiky 한 돌기형태인 filopodia를 형성하면서 시작한다. 주변 국소적인 환경이 이상적인 경우에 filopodia 는 성장을 지속해 나가면서 좀 더 넓은 성장 면인, 편평한 sheet 형태의 lamellipodia 를 형성해서 뺏어 나간다. 이런 lamellipodia 는 빠르게 재생 방향으로 뺏어 가면서 growth cone 성장을 안내한다. (102)

최근에는 axonal grow 과정에서 발생하는 분자적인 대사 molecular mechanism 과정에 연구가 초점을 맞춰서 진행되고 있다. 특히 이중에서 액틴(F-actin) polymerization, retrograde flow, 그리고 depolymerization이 중요한 과정으로 알려져 있다. 이를 actin aggregation 과 disaggregation의 관점에서 설명한 axonal growth의 최근 모델을 살펴보겠다.(103) 활동 중인 filopodia 의 말단 부위에는 actin 모노머가 원기둥 형태의 actin 다발을 형성하고 있다. 이 번들에는 actin disaggregation 을 유도 하는 myosin type motor retrograde 와 actin polymer를 형성하는 actin polymerization complex 가 같이 존재 하고 있다. actin polymerization complex에서는 filopodia 말단 부위에 actin 모노머를 쌓아서 성장 방향으로 성장을 도모하는 반면에, retrograde flux 는 이런 actin assembly 효과를 감소 시켜서 axonal elongation 을 감소시키거나, 혹은 상쇄시킨다. 하지만, growth promoting substrate가 존재 하는 경우에는, retrograde flow 를 차단함으로써 actin bundle의 성장이 촉진이 되어서 growth cone 성장이 원활하게 발생한다.

또한 이런 분자 수준에서 기반으로 하는 axonal elongation 모델은 neurite outgrowth를 저해, 억제하는 메카니즘을 규명하는 관점에서도 중요하다. inhibitory

molecule은 actin assembly를 저해하고, 세포 표면 수용체와 F-actin의 네트워크를 방해해서 형성되는 actin 번들을 불안정하게 만든다.(103) 이런 neurite outgrowth inhibitory molecule은 최근에 많이 규명이 되고 있는 추세이다.(104)

## 2. distal stump

신경 재생에서는 growth cone의 성장과 더불어서 distal stump에서 발생하는 degeneration 과정이 발생한다.

distal stump는 일단 영양 공급원인 신경 세포체와 분리 되면 degeneration 반응이 일어난다. 대부분의 포유류 신경 세포에서는, 수 시간안에 degeneration 반응이 발생한다. 신경 손상에 의해 유발된 수초의 심각한 외상으로 수초는 distal segment 분위에서 퇴행성 변성이 발생하는데, 이를 Wallerian degeneration라고 한다. 이때, myelin 잔여물은 매크로파지에 의해서 phagocytized 된다.(105,106) Distal 부위에서 수초가 변성이 되는 동안에, 슈만 세포는 기저세포층에서 증식해서 Bungner 텐드나 혹은 슈만세포 기둥을 형성한다. 초기 과정에서 발생하는 Wallerian degeneration에서는 myelin은 여전히 보존이 되고 있으나, axoplasm에서는 상당한 변화가 발생 한다. (107) 종종 neurofilament 다발의 중심 core는 보존이 되나, 다른 변연부분 marginal area

에서는 많은 lysosomal organelles과 활성화된 미토콘드리아로 이뤄진 기질로 채워진다. 초기 2-3일 동안, axolysis가 진행 되면서 axon은 분해가 되고 Schwann 세포는 증식이 된다. 그로부터 1-2일 경과 후에 myelin이 불안정해지면서 신경 혈관 장벽 blood nerve barrier가 사라진다.(108) 혈액 속에서 순환 하던 monocyte가 endoneurial 혈관 벽에 붙어서 peripheral nerve parenchyma 내부로 들어와서 조직 macrophage로 변환된다. 이 macrophage는 Schwann 세포와 myelinated axon을 포함하는 endoneurial tube와 여분의 axonal, myelin 잔여물 debris를 제거하는 역할을 한다.

이런 신경 손상후의 myeline의 제거 반응은 신경 재생 반응에서, 특히 axonal 재생에서, 중요한 역할을 한다.(109) 이는, posttraumatic axonal degeneration과정 결함이 있는 slow Wallerian degeneration (WLD)유전자 변형 mice을 통해서 규명되었다. 신경 손상시에, slow Wallerian degeneration (WLD)유전자 변형 mice에서는 매우 지연된 axonal degeneration과 이와 유사하게, 절단된 감각 신경 sensory neurite 주변에 myelin의 잔존 현상이 나타난다. (110)이로 인해 손상된 감각 신경에서 재생과정은 regeneration은 광범위하게 지연이 된다.(111)반면에, 이 실험에서 신경 손상에 대한 신경 세

포체의 반응은 정상이므로, axonal regeneration 의 저해 과정이 degeneration 과 관련 있음을 시사한다. 최근의 연구를 통해서 분해되지 않고 잔존하는 myelin에서 유래하는 inhibitory 분자 때문인 것으로 규명되고 있다. 특히 myelin associated glycoprotein (MAG)가 중요한 역할을 한다. WLD 유전자 변형 mice에서, 이 MAG 단백질을 인코딩하는 유전자를 차단한 실험에서, 정상적으로 axonal regrowth 가 발생하여 신경 재생이 유도되는 것을 실험으로 증명했다.(107) myelin에는 MAG와 같은 다수의 outgrowth inhibitory molecule를 포함하기 때문에, 신경 재생을 위해서는 손상 후에 잔존하는 myelin을 macrophage 가 완벽하게 제거하는 것이 우선 전제이다. 이런 과정 동안에, axon의 성장 growing은 distal nerve의 Schwann 세포와 fibroblast 의 활성화로 인해 촉진된다.(112) myelin sheath가 분해되는 동안, 슈반 세포는 증식이 일어나고 Bungner band 가 형성이 되어서 기존의 endoneural tube의 공간을 채워준다. 이런 활성화된 슈반 세포는 성장 인자, cell adhesion molecule, 그리고 laminin과 같은 세포외 기질 단백질을 생성함으로써 neurite outgrowth 를 강하게 촉진하고 도와준다.(113,114) 또한 신경 성장 인자와 같은 neurotrophic substance와 cholesterol/lipid transporter apolipo-

propein E와 같은 인자를 생성하는 주변 fibroblast 에 위해서도 촉진된다. 이런 분자들은 molecule neuronal survival 을 향상 하고 신경 재생을 위한 물질이 된다.(115)

### 3. 비정상적인 재생 (abnormal regeneration)

만약 손상된 신경의 중심지(central stump)와 원위부의 슈반세포통로 사이에 반흔 조직이나 이물 장벽이 있어서 성공적인 신경 재생의 연결이 장벽에 부딪히며, growth cone은 그 장벽에서 계속 증식하여서 외상성 신경종(traumatic neuroma)를 형성하게 되면서 비정상적인 재생을 한다. 외상성 신경종은 적절히 성장하거나 수초 형성을 못하므로 이를 자극하면 심한 동통과 기괴한 이상 감각증(paresthesia)을 초래하게 된다. 이 현상은 인위적인 시냅스 설정으로 설명될 수 있는데, 하나의 수초탈락성 신경섬유가 인접한 다른 수초 탈락성 섬유들을 자극시킴으로써 원래의 자극에 비해 비정상적인 chain reaction을 야기시키는 것이다. 인위적 시냅스 개념은 다발성 경화성 병소(sclerotic lesion)와 삼차 신경통의 발작성 동통을 일으키는 삼차신경통(trigeminal neuralgia) 현상을 설명하는데 적용 가능하다. 이와 비슷한 현상은 외상 후 작열통의 심재성 화끈거리는 동통을 설명할 수도 있는데 그 원인은 외상성 신경종 내부에서 수초

가 없는 교감신경섬유와 수초가 탈락된 감각신경섬유의 인위적 시냅스로 인한 신경흥분에 기인한다. 말초 신경섬유 자체에서 뿐만 아니라 신경 세포체의 영향으로 인한 신경장애도 상당히 발생된다. 예를 들어 삼차 신경 ganglion cell body 는 외상, 대사성 질환, 바이러스 감염 등으로 신경원(neuron)괴사가 초래될 수 있다. 이 경우 말초신경의 왈러 변성 뿐만 아니라 중추 신경돌기의 파괴도 있을 수 있어서 말초 신경에서 중추신경계로 2차적인 전달과정, 반사, 통합 중추의 기능적 연결이 차단되어서 기능을 상실하게 된다. 이를 수입로 차단(deafferenciatiion)이라고 하며, 삼차신경에서 수입로 차단은 전달 행로에서 핵의 생리적 변화를 나타낸다. 또한 뇌간에서의 수입로 차단은 전기적 특성을 가져서 이들이 신경통을 야기해서 삼차 신경통, 환상통 등을 초래 한다는 학설도 있다.

## VII. 신경 재생 관련 인자

### Regeneration-associated gene

신경 손상 후에 재생을 위해서 PNS 에서는 많은 regeneration-associated genes(RAGs)가 발현이 된다. 이 중 일부는 신경 재생, 특히 수초의 재생에 직접적으로 기능을 하고, 간접적으로 역할 하는 것도 있다. RAGs는 c-Jun(116), activating transcription factor-3

(ATF-3)(117, SRY-box containing gene 11(Sox11), small proline-repeat protein 1A(SPRR1A) (118) growth-associated protein-43(GAP-43) (119) 가 있고, 이들 RAGsneurite outgrowth 및 신경 재생에서 중요하다. 특히 ATF-3 는 신경 손상 시에 감각 신경 sensory neuron 에서 유도되는 전사인자이다. (120) ATF-3의 발현이 증가 하면 neurite 성장이 촉진이 된다. )Sox 11 와 c-Jun 또한 손상 후에 유도되는 전사 인자이고, 이들은 신경 재생을 원활하게 하기 위해서 요구된다고 밝혀졌다. (116) c-Jun과 같은 재생관련 전사 인자는 다른 RAGs의 발현을 유도하면서 전반적인 신경의 성장 및 재생을 촉진한다.

### Axon regeneration in Central nerve system

최근 연구와 실험을 통해서 환경environment 이 신경, 특히 수초의 재생에 중요하다고 밝혀졌다.(121-123) 그 이후에 재생이 제한적인 CNS 와 관련한 많은 분자들이 규명이 되었다. CNS regeneration inhibitor 물질은 크게 두 가지로 구분이 되는데, 하나는 myelin associated inhibitors (MAIs)이고 다른 하나는 chondroitin sulfate proteoglycans(CSPGs)이다. 이런 분자들은 axon의 재생을 저해 하여서 신경 기능 수행을 저해한다. cell autonomous factor들 역시 CNS 의 재생 불가능 혹

은 제한성을 결정짓는 중요한 요소이다. CNS 신경은 PNS 신경과 다르게 growth associated gene을 지속적으로 증가되지 않는다. 그러므로 결과적으로 inhibitor가 작용하지 않아도 CNS 재생은 제한받는다.(124)

#### Myelin-associated inhibitors

MAIs 는 CNS myelin 의 성분으로 oligodendrocyte 에 의해 단백질 발현된다. MAIs는 in vitro 에서 neurite 성장을 방해하고, in vivo에서 CNS 손상 후에 수초의 성장을 제약한다. MAIs 는 oligodendrocytes 보다는 슈만세포에 의해 생성된 PNS myelin 에서는 발견되지 않는다. MAIs중에서 Nogo-A 가 가장 대표적인데, 이 Nogo-A는 Nogo-66과 Nogo-A Amino Nogo 두 부분으로 구분된다. Nogo-A의 genetic deletion 은 corticospinal 과 raphespinal 의 성장을 촉진하고 손상후에 기능적 회복을 향상시킨다. (125-127) 게다가 Nogo-A 를 타겟으로 하는 항체 투입 결과 CNS 손상 후 수초의 재생을 비롯한 신경의 재생과 기능적 회복이 촉진된다.(128, 129,130) MAG 는 CNS myelin 에 존재하는 또 다른 inhibitory 단백질이고, NgR1과 같은 신경 재생, 성장을 억제하는 neuronal receptor와 작용한다.(131,132)

#### 레이저의 치료 효과

신경의 손상은 현대사회에서 다양한 원인에 의해 증가하고 있으나 신경조직은 다른 조직에 비해 재생능력이 떨어지기 때문에 신경 재생을 촉진시키는 적절한 방법의 개발은 임상적으로 매우 중요한 실정이다.

레이저의 치료효과에 관해서는 기전이 명확하게 밝혀지지 않았지만 대체로 고출력 레이저는 열효과 와 광역학적 효과에 의한 것으로 알려지고 있고, 저출력 레이저는 열 효과보다는 여러 가지 생물학적 분자를 활성화시키는 광화학적 효과에 의한 것으로 알려져 있다. 저출력 레이저의 효능은 최근에는 손상된 말초 신경의 재생과 관련된 연구가 많이 보고되고 있다. (133-136)

레이저를 조사한 후 myelin 변성이 현저하게 감소하고, 레이저 치료 전후를 비교 하였을 경우 총 유수 신경섬유 수가 증가함에 따라 말초 신경의 재생에 효과가 있다고 밝혀졌다.(137)

## VIII. 결론

삼차신경은 대부분의 감각성인 큰 부분과 일부만이 운동성인 작은 부분으로 구성된 가장 큰 뇌신경이다. 삼차 신경은 외상, 부종, 외과적 치료 등에 의한 여러 요인으로 손상을 받을 수 있다. 이런 감각 신경의 뿌리의 손상 시에는 열

굴 한 쪽의 통각, 온도각 및 촉각이 소실되고 각막이나 안검이 무감각해지면서 코, 입, 혀의 앞 2/3부위의 감각이 소실된다. 손상된 신경은 손상 정도에 따라서 자발적 재생 및 기능의 회복과 관련된 예후가 달라지는데, 신경 실행증(neurapraxia), 축삭단절(axonotmesis)은 자발적으로 재생이 가능하다. 신경의 연속성이 상실되고 수초가 단절되어서 자연적 치유가 전혀 불가능한 신경손상은 신경 repair가 필요하다. repair에는 외과적 문합술이나 신경 이식술이 이용되며, 각 손상 정도를 측정하기 위해 sensory test도 시행된다.

신경이 손상 되면 손상된 신경에서 세포적 반응과 분자적 반응으로 재생과정이 유도된다. 세포적 반응으로는 다음과 같은데, 뉴런에서는 전기현미경을 통해서 상당이 많은 세포체의 조직부 organelles의 증가와 특히 rough endoplasmic reticulum에 부착 혹은 분리된 리보솜이 많이 존재하는 것이 관찰된다. Reactive astrocytes는 platelet derived growth factor(PDGF), insulin-like growth factor1(IGF1), cytoskeletal glial fibrillary acid protein(GFAP)와 같은 성장인자를 유도하고 점차적으로 microglia를 대체하고 손상 신경 주변을 둘러싼다. 또한 활성화된 microglia는 synaptic input과 synaptic stripping을 형성하여 재생 과정을 진행한다. microglia, astrocyte,

neuron과 마찬가지로 국소적인 혈관계도 신경 손상 후에(axotomy) 기능적으로, 형태적으로 변화가 발생한다.

분자적 반응으로는, 계층적인 관계를 가지면서 세 가지 주요 cell type-microglia, astrocyte, neuron에 영향을 주는 IL6을 통한 astrocyte의 중추적 역할을 비롯하여 Pheripheral nerve regeneration에서의 regeneration-associated genes(RAGs) 중, 특히 ATF-3가 감각 신경의 재생에 연관되어 있고, 말초 신경과 다른 중추 신경에서의 분자적 반응으로 인한, 중추 신경 재생의 한계점을 고찰했다. Myelin-associated inhibitors(MAIs)는 CNS myelin에 존재하며, Nogo-A가 가장 대표적이다. Nogo-A를 타겟으로 하는 항체 투입 결과 CNS 손상 후 수초의 재생을 비롯한 신경의 재생과 기능적 회복이 촉진되는 것이 관찰된다. 부가적으로 이런 신경 손상을 치료 하는 과정에서 레이저를 조사한 후 myelin 변성이 현저하게 감소하고, 레이저 치료 전후를 비교 하였을 경우 총 유수 신경섬유 수가 증가함에 따라 말초 신경의 재생에 효과가 있다고 밝혀졌다.

## IX. 향후 과제

삼차 신경의 감각 신경의 손상은 얼굴 및 머리의 식별성, 촉각 및 압각, 통각,

온도감각의 이상으로 인해서 감각이 소실됨에 따라서 삶의 질이 현저하게 저해된다. 그럼 예도 불구하고, 신경 손상은 외상, 질병, 외과적 치료 과정으로 인해서 빈번하게 발생하기 때문에 이런 손상에 대한 신경 재생 방법 및 치료의 개발이 필요하다. 이번 논문을 통해 신경 손상 정도의 평가와 신경 repair 방법, 그리고 신경 재생의 메카니즘을 관련된 세포적, 분자적, 유전적 관점에서 고찰하였다. 이를 통해 신경 재생에 관련되어 최근에 실험적으로 입증된 여러 분자 및 유전 인자를 고려해 보면서 신경 재생 치료의 구체적 실현 여부를 살펴보았다. 특히 유전자 응용 기술 및 drug delivery system등을 접합하여서 손상된 신경 부위에 분자 및 유전 인자를 치료 응용하여서 추후 신경 재생 분야의 연구 필요성을 강조 하면서 논문을 마친다.

X. refernces

1. Grey K: Textbook of Gray's anatomy, 39th ed. Elsevier, pp 334-335, 2005.
2. Olszewski J: On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. J Comp Neurol 92: 401-409, 1950.
3. Kruger, G.O: Text book of oral and maxillofacial surgery, 6th ed. CV Mosby, pp700-746, 1984.
4. Dvali L, Mackinnon S: Nerve repair, grafting, and nerve transfers. Clin. Plast. Surg. 30:203-221, 2003.
5. Campbell WW: Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clin. Neurophysiol. 119: 1951-1965, 2008.
6. Diao E, Vannuyen T: Techniques for primary nerve repair. Hand Clin. 16: 53-66, 2000.
7. Townsend PL: Microsurgical techniques in reconstructive surgery., 3rd ed. Oxford, UK. Butterworth-Heinemann, pp. 434-435, 1994.
8. Trumbl TE: Peripheral nerve injury. Pathophysiology and repair. In "Trauma" (D. V. Feliciano, E. E. Moore, and K. L. Mattox, Eds.), McGraw-Hill, pp. 2048-2053, 1999.
9. Dahlin LB, Anagnostaki L, Lundborg G: Tissue response to silicone tubes used to repair human median and ulnar nerves. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg. 35:29-34, 2001.
10. Dvali L, Mackinnon S: Nerve

- repair, grafting, and nerve transfers. *Clin. Plast. Surg.* 30:203-221, 2003.
11. Harris ME, Tindall SC: Techniques of peripheral nerve repair. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2:93-104, 1991.
  12. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE: Pathophysiology of nerve injury. *Clin. Plast. Surg.* 30:109-126, 2003.
  13. Siemionow M, Tetik C, Ozer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E: Epineural sleeve neurorrhaphy -Surgical technique and functional results-A preliminary report. *Ann. Plast. Surg.* 48:281-285, 2002.
  14. Tetik C, Ozer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E, Siemionow M: Conventional versus epineural sleeve neurorrhaphy technique. *Ann. Plast. Surg.* 49, 397-403, 2002.
  15. Trumble TE: Peripheral nerve injury. Pathophysiology and repair, McGraw-Hill, pp. 2048-2053, 1999.
  16. Snyder CC, Webster HD, Pickens JE, Hines WA, Warden G: A preliminary clinical and histological evaluation. *Ann. Surg.* 167:691-696, 1968.
  17. Lubiatowski P, Unsal FM, Nair D, Oze K, Siemionow M: The epineural sleeve technique for nerve graft reconstruction enhances nerve recovery. *Microsurgery* 28:160-167, 2008.
  18. Siemionow M, Tetik C, Ozer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E: Epineural sleeve neurorrhaphy: Surgical technique and functional results-A preliminary report. *Ann. Plast. Surg.* 48:281-285, 2002.
  19. Martini A, Fromm BA: New operation for the prevention and treatment of amputation neuromas. *J. Bone Joint Surg. Br.* 71:79-382, 1989.
  20. Felici N, Del Bene M, Battiston B, Amadei F: Functional results of end-to-side nerve anastomosis in 39 consecutive patients, Abstract Volume, Second Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery, Heidelberg. p. 42, 2003.
  21. Birch R, Raji AR: Repair of median and ulnar nerves. *J. Bone Joint Surg. Br.* 73:154-157, 1991.

22. Klin, DG, Hackett ER, Davis GD, Myers MB: Eventt of mobilization on the blood supply and regeneration of injured nerves. *J. Surg. Res.* 12:254-266, 1972.
23. Lundborg G, Rydevik BE: A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J. Bone Joint Surg. Br.* 55:390-401, 1973.
24. Rodkey WG, Cabaud HE, McCarroll HR Jr: Comparison of epineurial suture under tension versus multiple nerve grafts. *J. Hand Surg.* 5:366-371, 1980.
25. Barron KD: Comparative observations on the cytologic reactions of central and peripheral nerve cells to axotomy, in Kao CC, Bunge, Reier Pj(eds): *Spinal Cord Reconstruction*. New York, Raven Press, pp7-40, 1983.
26. Grafstein B, McQuarrie IG: Role of the nerve cell body in axonal regeneration, in Cotman CW(ed): *Neuronal plasticity*. New York, Raven Press, pp 155-195, 1978.
27. Kreutzberg GW: Reaction of the neuronal cell body to axonal damage, in Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK: *The axon*. Oxford University Press, pp355-374, 1995.
28. Gilad GM, Filad VH: Early, rapid and transient increase in ornithine decarboxylase activity within sympathetic neurons after axonal injury. *Neurol* 81: 158-166, 1983.
29. Tetzlaff W, Graber MB, Kreutzberg GW: Reaction of motoneurons and their microenvironment to axotomy. *Processes of Recovery from Neural Trauma, Exp Brain Res*13 (suppl):308, 1986.
30. Singer P, Mehler S: Glucose, leucine uptake in the hypoglossal nucleus after hypoglossal nerve transection with and without prevented regeneration in the Sprague-Dawley rat. *Neurosci Lett* 67:73-77, 1986.
31. Kreutzberg GW, Emmert H: Glucose utilization of motor nuclei during regeneration: a <sup>14</sup>C-2-deoxyglucose study. *Exp Neurol* 70:712-716, 1980.
32. Harkonen MHA, Kauffman

- FC: Metabolic alterations in the axotomized superior cervical ganglion of the rat. the pentose phosphate pathway. *Brain Res* 65: 141-157, 1974.
33. Tetzlaff W, Kreutzberg GW: Enzyme changes in the rat facial nucleus following a conditioning lesion. *Exp Neurol* 85:547-564, 1984.
34. Graeber MB, Raivich G, Kreutzberg GW: Increase of transferrin receptors and iron uptake in regenerating motor neurons. *J Neurosci Res* 23: 342-345, 1989.
35. Raivich G, Moreno-Flores MT, Moller JC, Kreutzberg GW: Inhibition of posttraumatic microglial proliferation in a genetic model of macrophage colony stimulating factor deficiency in the mouse. *Eur J Neurosci* 6:1615-1618, 1994
36. Jerkins A, Kaffman FC: Increased lipid content in the rat axotomized superior cervical ganglion. *Exp Neurol* 79:347-359, 1983.
37. Jenkins R, Hunt SP: long term increase in the levels of c-jun RNA and jun protein-like immunoreactivity in motor and sensory neurons following axonal damage. *Neurosci Lett* 129:107-110, 1991.
38. Herdegen T, Kummer W, Fiallos CE, Leah J, Bravo R: Expression of c jun, jun B, junD proteins in rat nervous system after transection of vagus nerve and cervical sympathetic trunk. *Neurosci* 45: 413-422, 1991.
39. Haas CA, Donath C, Kreutzberg GW: Differential expression of immediate early genes after transection of the facial nerve. *Neurosci* 53:91-99, 1993.
40. Kreuzberg GW, Tetzlaff W, Toth L: Cytochemical changes of cholinesterases in motor neurons during regeneration, in *Brain*, Barnard EA, Skep D: Cholinesterases-Fundamental and Applied Aspects. Berlin, De Gruyter, pp273-288, 1984.
41. Hoover DB, Hancock JC: Effect of facial nerve transection on acetylcholinesterase, choline acetyltransferase and 3H quinunclidinyl benzilate binding in rat facial nuclei. *Neurosci* 15:481-487, 1985.

42. Tezlaff W, Bisby MA, Kreuzberg GW: Changes in cytoskeletal proteins in the rat facial nucleus following axotomy. *J Neurosci* 8:3181-3189, 1988.
43. Troy CM, Muma NA, Greene LA, Price dl, Shelanski ML: Regulation of peripherin and neurofilament expression in regeneration rat motor neurons. *Brain Res* 529:232-238, 1990.
44. Moskowitz PF, Oblinger MM: Sensory neurons selectively upregulate synthesis and transport of the beta 3 tubulin protein during axonal regeneration. *J Neurosci* 15:1545-1555, 1995.
45. Tetzlasff W, Alexander SW, Miller FD, Bisby MA: Response of facial and rubrospinal neurons to axotomy: changes in mRNA expression for cytoskeletal protein and GAP-43. *J Neurosci*:2528-2544, 1991.
46. Gloster A, Wu W, Speelman A, Weiss S et al: The T-alpha-1 alpha tubulin promoter specifies gene expression as a function of neuronal growth and regeneration in transgenic mice. *J Neurosci* 15:7319-7330, 1994.
47. Mathew TC, Miller FD: Induction of T-alpha-1 alpha tubulin mRNA during neuronal regeneration is a function of the amount of axon lost. *Dev Biol* 158:467-474, 1993.
48. Vale RD, Reese Ts, Sheetz MP: Identification of a novel force generating protein, kinesin involved in microtubule-based motility. *Cell* 42:39-50, 1985.
49. Willard M, Skene JHP: Molecular events in axonal regeneration, in Nicholls JG(ed): *Repair and regeneration of the Nervous System*, Berlin, Springer-Verlag, pp71-89, 1982.
50. Phenninger KH, de la Houssaye BA, Helmke SM, Quiroga S: Growth-regulated proteins and neuronal plasticity. *Mol Neurobiol* 5:143-151, 1991.
51. Skene JHP, Jacobson RD, Snipes GI, et al: A protein induced during nerve growth(GAP-43) is a major component of growth cone membranes. *Science* 233:783-786, 1986.
52. Gispén WH, Nielander HB, De Graan PN, et al: Role of

- the growth associated protein B-50/GAP-43 in neuronal plasticity. *Mol Neurobiol* 5:61-85, 1991.
53. Liu Y, Storm DR: Regulation of free calmodulin levels by neuromodulin: neuron growth and regeneration. *Trends Pharmacol Sci* 11:107-111, 1990.
54. Zuber MX, Goodman DW, Karns LR, Fishman MC: The neuronal growth associated protein GAP-43 induces filopodia in non neuronal cells. *Science* 24:1193-1195, 1989.
55. Spencer S, Willard MB: Does GAP-43 support axon growth by increasing the axonal transport velocity of calmodulin. *Exp Neurol* 115:167-172, 1992.
56. Kater SB, Mills LR: Regulation of growth cone behavior by calcium. *J Neurosci* 11:891-899, 1991.
57. Angelov DN, Neiss WF, Streppel M, Andermahr J, et al: Nimodipine accelerates axonal sprouting after surgical repair of rat facial nerve. *J Neurosci* 16:1041-1048, 1996.
58. Bantlow CE, Schmidt MF, Hassinger TD, et al: Role of intracellular calcium in N135-evoked collapse of neuronal growth cones. *Science* 259:80-83, 1993.
59. Aigner L, Caroni P: Absence of persistent spreading, branching, and adhesion in GAP-43-depleted growth cones. *J Cell Biol* 128:647-660, 1995.
60. Strittmatter SM, Frankhause C, Huang PL, et al: Neuronal pathfinding is abnormal in mice lacking the neuronal growth cone protein GAP-43. *Cell* 80:445-452, 1995.
61. Barde YA: Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 390:45-56, 1994.
62. Sendtner M, Kreutzberg GW, Thoenen H: Ciliary neurotrophic factor prevents the degeneration of motor neurons after axotomy. *Nature* 345:440-441, 1990.
63. Mudge AW: Neurobiology. Motor neurons Find their factors. *Nature* 363:213, 1993.
64. Oppenheim RW, Houenou LJ, Johnson JE, et al: Developing motor neurons rescued from programmed and axotomy in-

- duced cell death by GDNF. *Nature* 373:344-346, 1995.
65. Yan Q, Matheson C, Lopez OT: In vivo neurotrophic effects on GDNF on neonatal and adult facial motor neurons. *Nature* 373:341-344, 1995.
66. Yan Q, Matheson C, Lopez OT: The biological responses of axotomized adult motoneurons to brain derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 14: 5281-5291, 1994.
67. Kobayashi NR, Bedard AM, Hincke MT, Tetzlaff W: Increased expression of BDNF and trkB mRNA in rat facial motoneurons after axotomy. *Eur J NEUROSCI* 8:1018-1029, 1996.
68. Emfors P, Henschen A, Olson L, Persson H: Expression of nerve growth factor receptor mRNA is developmentally regulated and increased after axotomy in rat spinal cord motoneurons. *Neuron* 2:1605-1613, 1989.
69. Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, et al: Enhanced synthesis of brain derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol* 119:45-54, 1992.
70. Kreutzberg GW: Changes of coenzyme diaphorase and TPN-linked dehydrogenase during axonal reaction of the nerve cell. *Nature* 199:393-394, 1963.
71. Yu WH: Nitric oxide synthase in motor neurons after axotomy. *J Histochem Cytochem* 42: 451-457, 1994.
72. Bredt DS, Snyder SH: Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8:31-11, 1992.
73. Raivich G, Reddington M, Hass CA, Kreutzberg GW: Peptides in motoneurons. *Prog Brain Res* 104:3-20, 1995.
74. Kreutzberg GW: Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 19:312-318, 1996.
75. Graeber MB, Streit WJ, Kreutzberg GW: Axotomy of the facial nerve leads to increased CR3 complement receptor expression by activated microglial cells. *J Neurosci Res* 21:19-24, 1988.
76. Moller JC, Klein MA, Haas

- S. Jones LL, Kreutzberg GW: Regulation of thrombospondin in the regenerating mouse facial nucleus. *Glia* 17:121-132, 1996.
77. Blinzinger K, Kreutzberg GW: Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Z Zellforsch* 85:145-157, 1968.
78. Kreutzberg GW. : Autoradiographische mutersuchungen uber die beteiligung von gliazellen an der axonalen reaktion im faziliskern der ratte. *Acta Neuropathol* 7:149-161, 1966.
79. Graeber MB, Tetzlaff W, Streit WJ, Kreutzberg GW: Microglial cells but not astrocytes undergo mitosis following rat facial nerve axotomy. *Neurosci Lett* 85:317-321, 1988.
80. Raivich G, Gehrman J, Kreutzberg GW: Increase of macrophage colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor receptors in the regenerating rat facial nucleus. *J Neurosci Res* 30:682-286, 1991.
81. Raivich G, Kreutzberg GW: Patholosiology of glial growth factor receptors. *Glia* 11:129-146, 1994.
82. Yoshida H, Hayashi S, Kuni-sasa Z, et al: The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophages colony stimulating factor gene. *Nature* 345:442-444, 1990.
83. Wiktor-Jedrzejczak W, Bartocci A, Ferrante AW, Ahmed-Ansari A, et al.: Total absence of colony stimulating factor 1 in the macrophage-deficient osteopetrotic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:4828-4832, 1990.
84. Raivich G, Bluethmann H, Kreutzberg GW: Signaling molecules and neuroglial activation in the injured central nervous system. *Keio J Med* 45:239-247, 1996.
85. Morganti-Kossmann MC, Kossmann T: Cytokines and neuropathology. *Trends Pharmacol S* 13:286-291, 1992.
86. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al: Impaired immune and acute phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 368:339-342, 1994.

87. Klein MA, Moller JC, Jones LL, et al: Impaired neuroglial activation in IL-6-deficient mice. *Glia* in press, 1996.
88. Kreutzberg GW, Toth L, Weikert M, Schubert P: Changes in perineuronal capillaries accompanying chromatolysis of motoneurons, in Cervos-Navarro: *Pathology of Cerebral Micro Circulation*. De Gruyter Verlag, Verlin, pp282-287, 1974.
89. Kreutzberg CW: Neurobiological factors influencing regeneration of facial motor neurons. *Clin Plast Surg*. 6:389-395, 1979.
90. Janzer RC: The blood brain barrier: cellular basis, *J Inher Netab Dis* 16:639-647, 1993.
91. Risau W: Molecular biology of blood brain barrier ontogenesis and function. *Acta Neurochir* 60:109-112, 1994.
92. Wolburg H, Neuhaus J, Kniessel U, et al: Modulation of tight junction structure in blood brain barrier endothelial cells. *J Cell S* 107:1347-1357, 1994.
93. Janzer RC, Lobrinus JA, Datrekar P: Astrocytes secrete a factor inducing the expression of HT7-protein and neurothelin in endothelial cells of chorioallantoic vessels. *Adv Exp Med Biol* 33:217-221, 1993.
94. Sun D, Lutle C, O'Donnell ME: Astroglial cell induced expression of Na-K-Cl cotransporter in brain microvascular endothelial cells. *Am J Physiol* 269:C1506-1512, 1995.
95. Abbott JH, Recest PA, Romero IA: Astrocyte endothelial interaction: Physiology and pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 18:424-433, 1992.
96. Kreutzberg GW, Schubert P: Changes in axonal flow during regeneration of mammalian motor nerves. *Acta Neuropathol* 5:70-75, 1971.
97. Griffin JW, Drachman DB, Price DL : Fast axonal transport in motor nerve regeneration. *J Neurobiol* 7:355-370, 1976.
98. Alderson K, Yee WC, Prestronk A: Reorganization of intrinsic components in the distal motor axon during outgrowth. *J Neurocytol* 18:541-552, 1989.
99. Maness PF, Shores CG, Igne-

- lzi M: Localization of the normal cellular src protein to the growth cone of differentiating neurons in brain and retina. *Adv Exp Med Biol* 265:117-125, 1990.
100. Aubert I, Jean Luc Ridet, Gage FH: Regeneration in the adult mammalian CNS: guided by development. *Curr Opin Neurobiol* 5:625-635, 1995.
101. Lin CH, Thompson CA, Forscher P: Cytoskeletal reorganization underlying growth cone motility. *Curr Opin Neurobiol* 4:640-647, 1994.
102. Tanaka E, Sabry J: Making the connection: cytoskeletal rearrangements during growth cone guidance. *Cell* 83:171-176, 1995.
103. Luo Y, Raper JA: Inhibitory factors controlling growth cone motility and guidance. *Curr Opin Neurobiol* 14:648-654, 1994.
104. Keynes RJ, Cook GMW: Repulsive and inhibitory signals. *Curr Opin Neurobiol* 5:72-82, 1995.
105. Schwab ME, Kapfhammer JP, Bandlow CE: Inhibitors of neurite growth. *Ann Rev Neurosci* 16:565-595, 1993.
106. Kapfhammer JP, Schwab ME, Schneider GE: Antibody neutralization of neurite growth inhibitors from oligodendrocytes results in expanded pattern postnatally sprouting retinocollicular axons. *J Neurosci* 12:2112-2119, 1992.
107. Schafer M, Fruttiger N, Montag D: Disruption of the gene for the myelin associated glycoprotein improves axonal regrowth along myelin in C57BL/WLD mice. *Neuron* 16:1107-1113, 1996.
108. Li M, Shibata A, Li C, et al: Myelin associated glycoprotein inhibits neurite/axon growth and causes growth cone collapse. *J Neurosci Res* 46:404-414, 1996.
109. Schnell L, Schwab ME: Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by and antibody against myelin associated neurite growth inhibitors. *Nature* 343:269-272, 1990.
110. Bisby MA, Chen S: Delayed Wallerian degeneration in sci-

- atic nerves of C57BL/Ola mice is associated with impaired regeneration of sensory axons. *Brain Res* 530:117-120, 1990.
111. Brown MC, Lunn ER, Perry VH: Consequences of slow Wallerian degeneration for regenerating motor and sensory axons. *J Neurobiol* 23: 521-536, 1992.
112. Bunge RP: Expanding roles for the Schwann cell: ensheathment, myelination, trophism and regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 3: 805-809, 1993.
113. Kuecherer Ehret A, Graeber MB, Edgar D, et al: Immunoelectron microscopic localization of laminin in normal and regenerating mouse sciatic nerve. *J Neurocytol* 19:101-109, 1990.
114. Lindholm K, Heumann R, Meyer M, Thoenen H: Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature* 330:658-659, 1987.
115. Masliah E, Mallory M, Ge N, et al. Neurodegeneration in the central nervous system of apoE-deficient mice. *Exp Neurol* 136:107-122, 1995.
116. Raivich G, Bohatschek M, Da Costa C, Iwata O, Galiano M, Hristova M, Nateri AS, Makwana M, Ls RS, Wolfer DP, Lipp H-P, Aguzzi A, Wagner EF, Behrens A. The AP-1 transcription factor c-Jun is required for efficient axonal regeneration. *Neuron* 43:57-67, 2004.
117. Seiffers R, Allchorne AJ, Woolf CJ. The transcription factor ATF-3 promotes neurite outgrowth. *Mol Cell Neurosci* 32:143-154, 2006.
118. Bonilla IE, Tanabe K, Strittmatter SM. Small proline-rich repeat protein 1A is expressed by axotomized neurons and promotes axonal outgrowth. *J Neurosci* 22:1303-1315, 2002.
119. Bomze HM, Bulsara KR, Iskandar BJ, Caroni P, Pate Skene JH. Spinal axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons. *Nat Neurosci* 4:38-43, 2001.

120. Tanabe K, Bonilla I, Winkles JA, Strittmatter SM. Fibroblast growth factor-inducible-14 is induced in axotomized neurons and promotes neurite outgrowth. *J Neurosci* 23:9675-9686, 2003.
121. Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature* 284:264-265, 1980.
122. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system bridges after central nervous system injury in adult rats. *Science* 214:931-933, 1981.
123. Benfey M, Aguayo AJ. Extensive elongation of axons from rat brain into peripheral nerve grafts. *Nature* 296:150-152, 1982.
124. Neumann S, Woolf CJ. Regeneration of dorsal column fibers into and beyond the lesion site following adult spinal cord injury. *Neuron* 23:83-91, 1999.
125. Kim JE, Bonilla IE, Qiu D, Strittmatter SM. Nogo-C is sufficient to delay nerve regeneration. *Mol Cell Neurosci* 23:451-459, 2003.
126. Kim JE, Li S, GrandPré T, Qiu D, Strittmatter SM. Axon regeneration in young adult mice lacking Nogo-A/B. *Neuron* 38:187-199, 2003.
127. Simonen M, Pedersen V, Weismann O, Schnell L, Buss A, Ledermann B, Christ F, Sansig G, van der Putten H, Schwab ME. Systemic deletion of the myelin-associated outgrowth inhibitor Nogo-A improves regenerative and plastic responses after spinal cord injury. *Neuron* 8:201-211, 2003.
128. Graggen WJ, Fouad K, Raineau O, Metz GAS, Schwab ME, Kartje GL. Compensatory sprouting and impulse rerouting after unilateral pyramidal tract lesion in neonatal rats. *J Neurosci*, 2003.
129. Wiessner C, Bareyre FM, Allegrini PR, Mir AK, Frenzel S, Zurini M, Schnell L, Oertle T, Schwab ME. Anti-Nogo-A antibody infusion 24 hours after experimental stroke improved behavioral outcome and corticospinal pla-

- sticity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:154-165, 2003.
130. Seymour AB, Andrews EM, Tsai S-Y, Markus TM, Bollnow MR, Brenneman MM, O'Brien TE, Castro AJ, Schwab ME, Kartje GL. Delayed treatment with monoclonal antibody IN-1 1 week after stroke results in recovery of function and corticorubral plasticity in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:1366-1375, 2005.
131. Liu BP, Fournier A, Grand-Pre T, Strittmatter SM. Myelin-associated glycoprotein as a functional ligand for the Nogo-66 receptor. *Science* 297:1190-1193, 2002.
132. Domeniconi M, Cao Z, Spencer T, Sivasankaran R, Wang KC, Nikulina E, Kimura N, Cai H, Deng K, Gao Y, He Z, Filbin MT. Myelin-associated glycoprotein interacts with the Nogo66 receptor to inhibit neurite outgrowth. *Neuron* 35:283-290, 2002.
133. Nissan M, Rochkind S, Razon N, Bartal A. He-Ne laser irradiation delivered transcutaneously: Its effect on the sciatic nerve of rats. *Lasers Surg Med* 6:435-438, 1986.
134. Rochkind S, Barrnea L, Razon N, Bartal A, Schwartz M. Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats. *Neurosurgery* 20(6):843-847, 1987.
135. Rochkind S, Nissan M, Barrnea L, Razon N, Schwartz M. Response of peripheral nerve to He-Ne laser: Experimental studies. *Laser Surg Med* 7:441-443, 1987.
136. 변상길. Ga-As 레이저광이 가토 손상 말초 신경의 재생능력에 미치는 영향. *대한구강안면외과학회지* 18(1):53-63, 1992
137. Stimulatory effect of Ga-As infrared laser on the regeneration of injured sciatic nerves. *J Vet Clin* 19(3) 316-321, 2002.

- ABSTRACT -

The diagnosis, repair, regeneration of injured sensory part of Trigeminal nerve

Sun Young Lee, Young-Seok Park, Seung-Pyo Lee, Ki-Suk Paik and Mi-Sook Chang

*Department of Oral Anatomy, School of Dentistry, Seoul National University*

The trigeminal nerve is the fifth cranial nerve which consists of ophthalmic nerve, maxillary nerve, and mandibular nerve branch.

The trigeminal nerve functions both as the chief nerve of sensation for the face and the motor nerve controlling the muscles of mastication. Problems with the sensory part of the trigeminal nerve result in pain or loss of sensation in the face. Recently, the injury of trigeminal nerve including sensory part is increased by trauma, surgical procedure like implant, pathologic edema.

But, nerve injury shows more limited regeneration and repair reaction than any other tissue like skin, bone, vessel. Therefore it is necessary that proper diagnosis, repair therapy and basic science research for cellular, genetic regeneration process are converged in clinical treatment field.

The visual analogue scale and McGill pain questionnaire are most common diagnosis methods for sensory testing of sensory nerve injury.

Depending on the severity of nerve injury, it is sometimes impossible for a nerve to recover its function normally by itself. Surgical intervention like nerve repair, decompression, nerve graft permit anatomic reconstruction and successful reinnervation.

The interruption of the continuity of an axon, such as may occur with nerve injury or as a result of inflammation, edema, or compression, leads to characteristic changes in the various segments of the neuronal unit. The cellular level and molecular level changes follow axonal injury. Microglial proliferation and activation, reactive astrocyte, synaptic stripping, and functional activation of the local vasculature are

important components of this non neuronal cellular response.

And proinflammatory cytokines such as IL6, regeneration-associated genes(RAGs), Myelin-associated inhibitors(MAIs) also play central role in successful regeneration.

Convergence of proper diagnosis, repair intervention and basic science research for regeneration procedure are applied for improve prognosis and quality of life significantly.

Key word: trigeminal nerve sensory part, nerve injury, diagnosis, surgical intervention, nerve regeneration

Student Number: 2007-22644