

# 교감신경절제 받은 신경병증성 통증 쥐 모델에서 Norepinephrine에 의해 유도된 기계적 이질통의 Rekindling의 기전

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실 통증치료실

문 동 언

= Abstract =

## Norepinephrine-Induced Rekindling of Mechanical Allodynia in Sympathectomized Neuropathic Rat

Dong Eon Moon, M.D.

*Pain Clinic, Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College,  
Seoul, Korea*

**Background:** Sympathectomy relieves pain in sympathetically maintained pain, and subcutaneous injection of norepinephrine(NE) can rekindle mechanical allodynia. However, the mechanism of rekindling is not clear. The purpose of this study is to investigate which subtype of  $\alpha$ -adrenoceptor is involved in NE-induced rekindling of mechanical allodynia in sympathectomized neuropathic rats.

**Methods:** Neuropathic injury was produced by tightly ligating the left L5 and L6 spinal nerves of 36 male Sprague-Dawley rats and bilateral lumbar sympathectomy was done at two weeks postoperatively. Starting at 7 days after sympathectomy, rekindling of mechanical allodynia was induced by NE and clonidine injected into the left paw, which was reversed by pretreatment of phentolamine and idazoxan. Mechanical allodynia was quantified by measuring the frequency of foot lifts to two von Frey filaments applied to the paw.

**Results:** All tested rats displayed well-developed signs of mechanical allodynia at the left paw that were abolished by a bilateral lumbar sympathectomy. Subcutaneous(s.c.) injection of NE(0.05  $\mu$ g) into the affected paw of sympathectomized neuropathic rats rekindled previous mechanical allodynia. These effects could be mimicked by an  $\alpha_2$ -receptor agonist clonidine, but not by an  $\alpha_1$ -receptor agonist phenylephrine. The NE-induced rekindling of mechanical allodynia was significantly reduced by prior s.c. injection of a mixed  $\alpha$ -receptor antagonist phentolamine(20  $\mu$ g) and  $\alpha_2$ -receptor antagonist idazoxan(20  $\mu$ g), but not by a  $\alpha_1$ -receptor antagonist terazosin(20  $\mu$ g). The pretreatment of idazoxan produced dose-related inhibition of NE-induced rekindling of mechanical allodynia. The rekindling induced by  $\alpha_2$ -receptor agonist clonidine(5  $\mu$ g) was also reversed by prior s.c. injection of  $\alpha_2$ -receptor antagonist idazoxan(20  $\mu$ g).

**Conclusion:** Subcutaneous injection of NE into the paw of sympathectomized neuropathic rats rekindles mechanical allodynia, which is reversed by an  $\alpha_2$ , but not by an  $\alpha_1$ -receptor antagonist. Therefore, rekindling of mechanical allodynia in sympathectomized neuropathic

rats is mediated by  $\alpha_2$ -adrenoceptor.

**Key Words:** Pain: sympathetically maintained pain; rekindling. Surgery: sympathectomy. Sympathic nervous system, alpha-adrenergic agonist

## 서 론

신경병증성 통증(neuropathic pain)은 신경의 손상 또는 비 정상적인 신경기능으로 야기된 만성 병적 통증으로<sup>1,2)</sup>, 교감신경계는 이런 형태의 통증을 유지하는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔다. 왜냐하면, 이환부의 교감신경을 차단하면 통증이 경감된다. 이런 형태의 통증은 교감신경성 통증(sympathetically maintained pain; SMP)으로 비 교감신경성 통증(sympathetically independent pain; SIP)과 구별된다<sup>3,4)</sup>. SMP와 SIP 증상의 하나인 기계적 이질통(mechanical allodynia)은 low-threshold mechanoreceptors(LTMs)의 활성화에 의한 중추성 감각(central sensitization)에 의해 유발되는 통증으로<sup>5,6)</sup>, 교감신경절제술이나 교감신경차단제로 통증이 소실된다<sup>3,4,7-9)</sup>. 피부에 노르에피네프린(nor-epinephrine; NE)을 투여하면 소실된 기계적 이질통이 다시 rekindling 되는 것으로 보아<sup>10,11)</sup> 말초신경 손상은 교감신경 절후섬유와 LTMs간에 비정상적인 상호작용을 일으켜 기계적 이질통을 포함한 SMP를 유발시킴을 암시한다<sup>5,6)</sup>. 그러나, 신경병증성 통증은 질환의 종류에 따라 다른 임상증상을 나타내며 동일 질환의 환자에서도 다른 종류의 증상을 나타내므로, 교감신경절후 신경원에서의 구심성 침해수용성 신경원에 impulse의 전달은 어느 한 가지 기전에 국한되지 않고 여러 기전이 동시에 혹은 질환에 따라 달리 복잡한 기전이 관여할 가능성이 많다.

신경병증성 통증의 병태 생리 기전을 밝히기 위하여 Kim과 Chung<sup>12)</sup>은 일측 L5와 L6척수신경을 절찰하여 통증모델을 만들었다. 이 모델은 다른 모델과 달리 자발통(ongoing pain)과 이질통이 수 개월 이상 지속되고 교감신경 의존성 통증이므로 저자는 SMP의 교감신경계의 역할을 밝히기 위하여 이 모델을 사용하였다.

본 연구의 목적은 교감신경을 절제 받은 신경병증성

통증 쥐에서 NE에 의해 유도된 rekindling 기전이 말초에서 어느 신경의 subtype의  $\alpha$ -수용체가 관여하는가 밝히며, 이들 지식이 신경병증성 통증의 기전의 일부를 밝히는데 도움이 될 것으로 사료된다. 예비 성적은 abstract form으로 발표되었다<sup>13)</sup>.

## 대상 및 방법

### 1) 실험동물 및 수술

체중 125~150 gm의 수컷 Sprague-Dawley 쥐 100마리를 사용하였다. 수술 전 모든 쥐는 3~4마리씩 plastic 통에 넣어 밤 낮 cycle을 바꾸어 1주일간 사육 시켰다. 10마리는 예비실험에 사용되었고, 나머지 90마리는 Kim과 Chung의 방법<sup>12)</sup>으로 neuropathic pain 모델을 제작했다. 간략히, N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>와 halothane 흡입마취를 시킨 후 현미경하에서 좌측 L5와 L6 척수신경을 노출시킨 후 6-0 silk를 사용하여 단단히 묶고 봉합을 한 후 동물 사육실로 옮겼다.

신경절찰 2주후 5.0 g의 von Frey filament에 70% 이상의 발의 움추림 반응(foot withdrawl response)을 보이는 쥐 71마리를 선택하여 Kim과 Chung의 방법<sup>7)</sup>에 따라 halothane 마취하 복강을 연 후 L1에서 L5 교감신경절과 chain 및 communicating branch를 양측으로 잘라 내었다. 교감신경절제술을 시행한 후 SMP만 고르기 위하여 71마리중 신경절찰한 쪽의 기계적 이질통이 반대측과 동일한 36마리의 쥐만 본 실험에 사용하였다.

### 2) 행동학적 검사

기계적 이질통을 측정하기 위하여 plastic통(8×8×18 cm)을 철망 위에 두고 쥐를 가둔 후 이 철망을 통하여 두 개의 von Frey filaments [8.4 mN(0.9 g)과 54.4 mN(5.0 g)]를 사용하여 발바닥에 기계적 자극을 가하였다. von Frey filament는 3~4초마다 10회를 가하였으며 정상에서 무해한 기계적 자극에 갑자기 발을 움추린 횟수를 기록하고 발의 움추림

빈도를 백분율로 나타내었다[(number of foot withdrawals/number of trials)×100].

### 3) 약제 투여

교감신경절제 7일 후 SMP인 이환부의 von Frey filament에 반응이 반대측의 반응과 동일한 쥐 36마리를 선택하여 본 실험에 사용하였으며, 각각의 쥐는 5~7일 간격으로 4~5회 사용되었다. 기계적 감수성에 각 약제의 효과를 검사하기 위하여 3종류의  $\alpha$ -수용체 길항제와 대조 약물로 saline을 halothane 마취하 28-gauge 바늘을 사용하여 발바닥의 피하에 주사하였다. Xie 등<sup>10)</sup>의 방법으로 바늘 끝은 피하 0.5~1 cm 진입시켜 바늘 끝이 4번째 발가락의 기저에 도달하게 하여 기계적 자극을 줄 부위에 흘러가게 하였다. NE 투여 20분전에 phentolamine, idazoxan 및 terazosin 3종류의  $\alpha$ -수용체 길항제를 투여하고 clonidine 투여 20분전에 idazoxan을 투여하였다. 대조군은 동량의 saline을 20분 간격으로 투여하였다. 약제 자체의 전신반응을 검사하기 위하여 모든 약제를 수술하지 않은 쥐의 동측 발바닥에도 투여하였고, NE 0.05  $\mu$ g을 반대측의 발바닥에도 투여하였다. 이 실험에 사용한 모든 약제는 saline에 녹여 20  $\mu$ l을 사용하였다. 사용된 약제로  $\alpha_1$ -수용체 효능제: phenylephrine hydrochloride(PEPI);  $\alpha_2$ -수용체 효능제: clonidine hydrochloride(CLD);  $\alpha_1$ -수용체 길항제: terazosin hydrochloride(TRZ);  $\alpha_2$ -수용체 길항제: idazoxan hydrochloride(IDZ), 복합  $\alpha$ -수용체 길항제: phentolamine mesylate(PTA). PEPI, CLD 및 IDZ는 Sigma Chemical Co., TRZ는 Abbott Lab., 그리고 PTA는 CIBA Pharmaceutical Co. 제품이다.

### 4) 통계 처리

시간 경과상 각각의 값 등의 변화는 multiple-way analysis of variance(ANOVA) procedure(one factor repeated analysis)를 사용하였으며, Duncan's posthoc multiple comparison을 적용시켰다. 또한 이 실험에 사용된 개체가 unbalance하므로 general linear model을 적용시켰으며, P 값이 0.05 보다 작은 경우에만 유의 있는 차가 있다고 간주하였고 모든 실험 성적은 평균 표준 오차로 나타내었다.

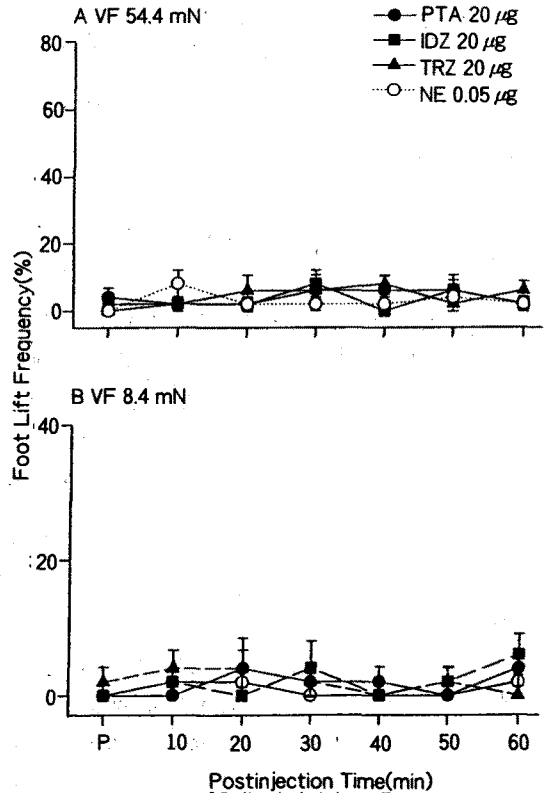


Fig. 1. A lack of changes in mechanical sensitivity of the paw after s.c injection of  $\alpha$ -adrenergic drugs in normal unoperated rats (n=5 in each groups). A and B show the frequency of foot lift to repeated mechanical stimuli applied to the same site of the hind paws with two different strengths of von Frey filaments(54.4 mN in A and 8.4 mN in B) for 60 min.

## 결 과

본 실험 약물반응검사에 사용된 36마리 모든 쥐는 좌측 L5와 L6 척수신경 결찰 후 von Frey filaments의 자극에 감수성이 증가하였으며, 이런 무해한 기계적 자극에 증가된 감수성은 기계적 이질통으로 해석된다. 또한, 교감신경절제한 후 기계적 이질통이 감소함을 관찰할 수 있었다.

수술하지 않은 정상 쥐에서 투여 된 약제들은 약제 자체의 전신 반응은 없었다(Fig. 1). 각각의 실험에서

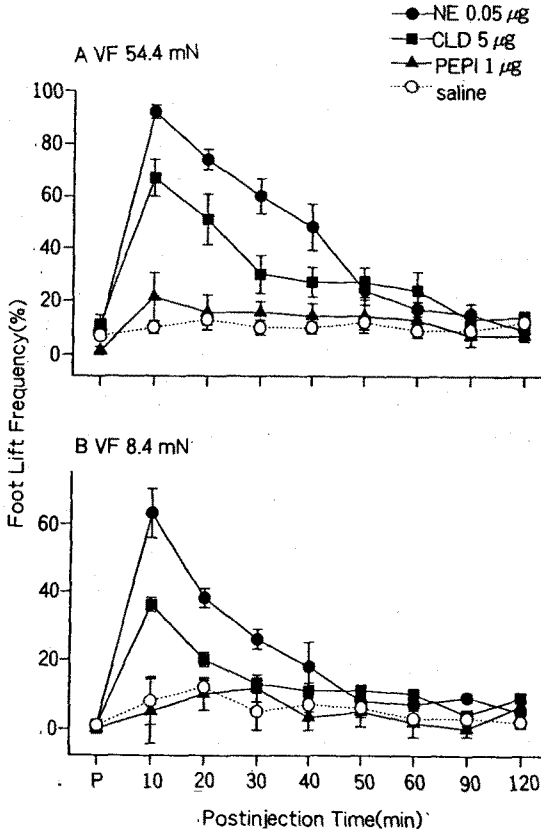


Fig. 2. Time course of the mechanical sensitivity observed after s.c. injection of saline or  $\alpha$ -receptor agonists given in doses indicated in sympathectomized neuropathic rats. A and B show the frequency of foot lift to repeated mechanical stimuli applied to the left hind paws with two different strengths of von Frey filaments(54.4 mN in A and 8.4 mN in B) for 120 min. Rekindling of mechanical allodynia was produced by NE and clonidine( $P < 0.05$ ), but not by phenylephrine.

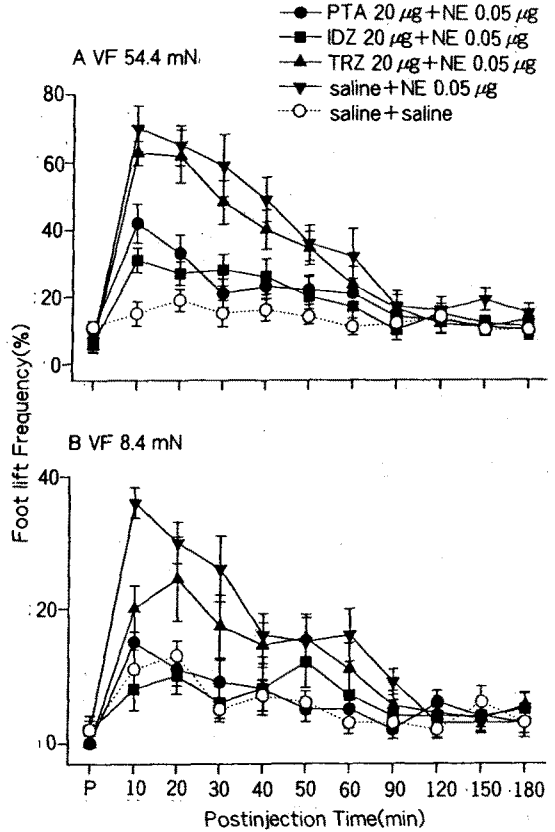


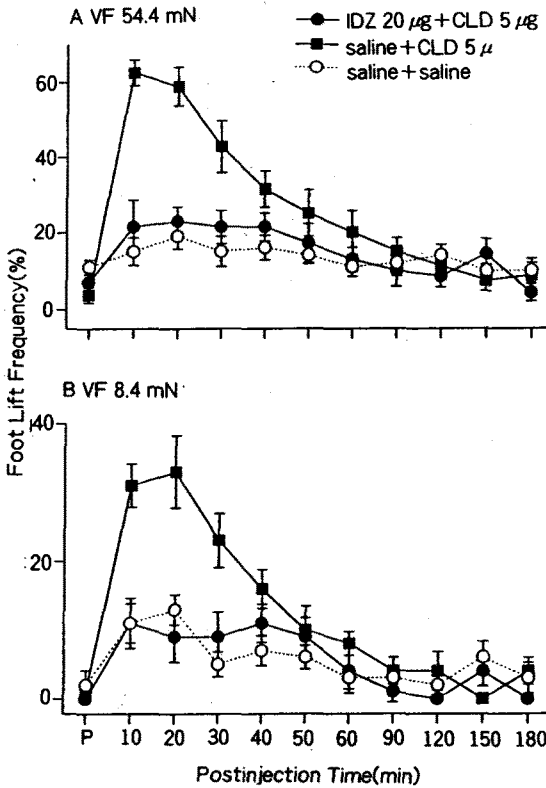
Fig. 3. Time course of blocking effects of  $\alpha$ -receptor antagonist on NE-induced rekindling of mechanical allodynia in sympathectomized neuropathic rats. A and B show the frequency of foot withdrawals to repeated mechanical stimuli applied to the left hind paws with two different strengths of von Frey filaments(54.4 mN in A and 8.4 mN in B) for 180 min. The rekindling of mechanical allodynia by NE was significantly reduced in phentolamine and idazoxan pretreated rats(both  $P < 0.05$ ), but not by terazosin pretreated rats.

대조용액으로 사용한 동량의 saline은 기계적 이질통을 의의 있게 증가시키지 않았다(Fig. 2~4).

1)  $\alpha$ -수용체 효능제의 효과

피하로 투여한 NE 0.05  $\mu$ g(n=10), clonidine 5  $\mu$ g(n=7), phenylephrine 1  $\mu$ g(n=7) 그리고 saline(n=10)의 전체적 효과는 Fig. 2에서 시간경과에 따

라 보여주고 있다. 각각의 약물을 투여한 후 54.4 mN von Frey filament에 의한 각군간의 반응과( $F_{3,30} = 29.88$  and  $F_{9,240} = 56.16$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 2A), 8.4 mN von Frey filament에 의한 각군간의 반응( $F_{3,30} = 40.97$  and  $F_{9,240} = 37.02$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 2B) 각각에서 전체적으로 의의있게 나타났다. 교감신경절제한 신경병



**Fig. 4.** Time course of the effect of idazoxan on the clonidine- induced increased mechanical sensitivity in sympathectomized neuropathic rats. A and B show the frequency of foot withdrawals to repeated mechanical stimuli applied to the plantar surface of the hind paws with two different strengths of von Frey filaments(54.4 mN in A and 8.4 mN in B) for 180 min. The mechanical sensitivity induced by clonidine was significantly reduced in the idazoxan pretreated rats(both  $P < 0.05$ ).

증성 통증 쥐의 좌측발에 NE를 주사하니 교감신경절 체전 존재하던 기계적 이질통을 의의 있게 rekindling시켰으며, 기계적 감수성은 투여 후 10분에서 최고치를 보여 주고 60분까지 지속되었다( $P < 0.05$ ).

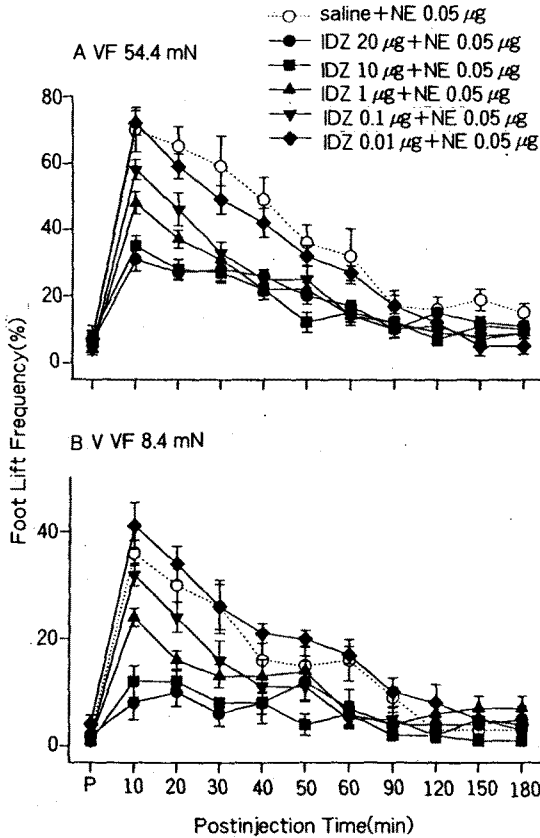
Clonidine 5 µg 또한 NE처럼 기계적 이질통을 의의 있게 rekindling시키나( $P < 0.05$ ), 증가치는 NE에 비해 적다. 그러나  $\alpha_1$ -수용체 길항제인 phenylephrine 1 µg은 의의 있게 rekindling을 시키지 못하였

다(Fig. 2). phenylephrine 20 µg 또한 의의있는 효과가 없었다(data not shown).

**2)  $\alpha$ -수용체 길항제의 효과**

각 20 µg의  $\alpha$ -수용체 길항제 phentolamine(n=10), idazoxan(n=10), terazosin(n=11) 그리고 동량의 saline(n=10)을 0.05 µg의 NE를 투여하기 20분전에 피하에 투여하고, 대조군으로 saline(n=10)을 20분 간격으로 투여한 반응은 Fig. 3에서 시간경과에 따라 보여주고 있다. 각각의 약물을 투여한 후 54.4 mN von Frey filament에 의한 각군의 반응과( $F_{4,46}=9.88$  and  $F_{10,460}=73.16$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 3A), 8.4 mN von Frey filament에 의한 각군의 반응( $F_{4,46}=6.90$  and  $F_{10,460}=30.92$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 3B) 각각에서 전체적으로 의의있게 나타났다. 기계적 감수성은 saline을 전투여한 NE 투여군에서 의의있게 증가되었다( $P < 0.05$ ). NE에 의한 기계적 이질통의 rekindling은 복합  $\alpha$ -수용체 길항제인 phentolamine과  $\alpha_2$ -수용체 길항제인 idazoxan을 전투여한 쥐에서 의의있게 감소하였으나(both  $P < 0.05$ ),  $\alpha_1$ -수용체 길항제인 terazosin을 전투여한 쥐에서는 감소하지 않았다. NE투여 전 saline과 terazosin을 전투여한 군 사이에는 의의 있는 차가 없었다(Fig. 3).

또한,  $\alpha_2$ -수용체 길항제인 idazoxan 20 µg(n=7)과 saline(n=8)을 동량의 clonidine 5 µg을 투여하기 20분전에 피하로 투여하였고, 대조군으로 saline을 20분 간격으로 각각 투여(n=10)한 효과는 Fig. 4에서 시간경과에 따라 보여주고 있다. 각각의 약물을 투여한 후 54.4 mN von Frey filament에 의한 각군간의 반응과( $F_{2,22}=12.26$  and  $F_{10,220}=28.92$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 4A), 8.4 mN von Frey filament에 의한 각군간의 반응( $F_{2,22}=11.44$  and  $F_{10,220}=25.41$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 4B) 각각에서 전체적으로 의의 있게 나타났다. saline을 전투여한 후 20분에 clonidine에 의해 유도된 기계적 감수성은 의의있게 증가되었다( $P < 0.05$ ). clonidine 5 µg 투여에 의한 기계적 감수성은  $\alpha_2$ -수용체 길항제인 idazoxan 20 µg을 전투여한 쥐에서 의의 있게 감소되었으며( $P < 0.05$ ), 대조군은 의의있는 반응을 보이지 않았다(Fig. 4). 그러나, cloni-



**Fig. 5.** Dose-responses of pretreated idazoxan on NE-induced rekindling of mechanical allodynia in sympathectomized neuropathic rats ( $n=10$  in each group). A and B show the frequency of foot withdrawals to repeated mechanical stimuli applied to the plantar surface of the hind paws with two different strengths of von Frey filaments (54.4 mN in A and 8.4 mN in B) for 180 min. Comparisons of dose-responses indicate that idazoxan pretreated rats produced a dose-related inhibition of the NE-induced rekindling of mechanical allodynia in A and B ( $p<0.05$ ). However, there were no significant differences between idazoxan 0.01  $\mu\text{g}$  and saline pretreated groups, and between idazoxan 10  $\mu\text{g}$  and 20  $\mu\text{g}$  at 10 and 20 minutes of postinjection time.

dine투여에 의한 기계적 감수성은 교감신경을 절제한 신경병증성 통증 쥐의 반대측 발바닥에 전투여한 idazoxan에 의해서는 감소되지 않았다(data not shown).

### 3) Idazoxan의 용량에 따른 NE의 반응

여러 용량의 idazoxan(0.01  $\mu\text{g}$ , 0.1  $\mu\text{g}$ , 1  $\mu\text{g}$ , 10  $\mu\text{g}$  and 20  $\mu\text{g}$ )과 대조군으로 saline을 NE 0.05  $\mu\text{g}$ 투여 20분전에 각 군에 투여( $n=10$ )한 효과를 Fig. 5에서 시간경과에 따라 보여주고 있으며 각 군에서 두 가지 약제를 투여한 후 10분과 20분에서 전체적 효과를 관찰하였다. 각각의 용량을 투여한 후 54.4 mN von Frey filament에 의한 각 군간의 반응과 ( $F_{5,54} = 30.42$  and  $F_{1,54} = 18.22$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 5A), 8.4 mN von Frey filament에 의한 각 군간의 반응( $F_{5,84} = 27.64$  and  $F_{1,84} = 15.15$ , respectively; both  $P < 0.05$ )(Fig. 5B) 각각에서 전체적으로 유의있게 나타났다. 전투여한 idazoxan은 약제 투여 10분과 20분에서 용량과 상관하여 NE에 의해 유도된 기계적 이질통의 rekindling을 억제하였다(Fig. 5). 그러나 최저 용량인 0.01  $\mu\text{g}$ 의 idazoxan과 saline전 투여한 군, 그리고 idazoxan 10  $\mu\text{g}$ 과 20  $\mu\text{g}$ 을 전투여한 군 사이에서는 유의있는 차이를 보이지 않았다.

### 고찰

교감신경을 절제 받은 신경병증성 쥐에서 NE에 의해 유도된 rekindling기전이 어느 subtype의  $\alpha$ -수용체가 관여하는가를 밝히기 위해서 본 연구를 시행하였다. 왜냐하면, 현재까지 rekindling의 기전에 수용체의 subtype에 대한 기술은 보고된 바가 없다. 저자는 교감신경을 절제 받은 신경병증성 쥐 모델을 사용하여 NE 0.05  $\mu\text{g}$ 을 피하에 주사하여 교감신경절제 전에 존재하던 기계적 이질통을 rekindling 시켰으나, 수술을 받지 않은 정상 쥐에서는 기계적 감수성이 증가되지 않은것을 관찰하였다. 이들 결과로 미루어 보면 교감신경 절제를 한 신경병증성 통증의 NE에 의한 rekindling의 기전은  $\alpha$ -수용체가 관여함을 알 수가 있다<sup>10,11)</sup>. Clonidine은  $\alpha_2$ -수용체 효능제로서 NE와 비슷한 효과를 나타내나,  $\alpha_1$ -수용체 효능제인 phenylephrine은 유의있는 효과가 없었다. 이와 달리, Davis등<sup>10)</sup>은 SMP환자에 clonidine patch를 부착하여 약제부착 부위의 기계적 및 냉각통과과민을 유의있게 감소시켰으며, NE와 phenylephrine을 피

하에 주사하여 이질통을 rekindling시켰다고 보고하였으며, 그들은 이환부 조직에 존재하는  $\alpha_1$ -adrenergic 수용체가 SMP에 관여한다고 주장하였다. 또한, 본 모델에서는 교감신경절제 후 자발통 또한 감소됨을 관찰하였으나, 그들은 피하로 clonidine을 투여한 후 자발통의 감소는 없이 patch를 부착한 부위에 국한하여 이질통이 감소한다고 하였다. 저자의 결과와 이런 상반된 차이는 아마 그들은 교감신경을 절제하지 않고 clonidine patch를 부착한 사람을 실험 모델로 사용하였으나, 저자는 교감신경을 절제한 쥐를 사용하였으므로 근본적인 실험 모델이 다른 것에 기인한 것으로 사료된다. 최근, Butterworth와 Strichartz<sup>15)</sup>는 clonidine과 guanfacine은 국소마취제와 달리 쥐의 좌골신경섬유를 지속적으로 차단하며, C 섬유유의 차단 정도가 A 섬유유의 차단 정도에 비해 크다고 하였다. 그러므로, 그들은 국부에 주입된  $\alpha_2$ -수용체 효능제의 제통효과는 A와 C 섬유에 작용하는 국소마취 효과의 일부라고 의심하였다. 또한 1995년 Byas-Smith 등<sup>16)</sup>은 two-stage의 enrich enrollment design을 사용한 당뇨병성 신경병증성 통증 환자에서 clonidine patch의 제통 효과는 교감신경계의 outflow의 감소에 의한 것이 아니라고 주장하였다.

본 연구의  $\alpha_2$ -수용체 효능제인 clonidine의 효과가 NE와 비슷한 것으로 보아 기계적 이질통의 rekindling의 기전은  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체에 기인한 것으로 사료된다. 이들 결과를 증명하기 위하여 복합  $\alpha$ -수용체 길항제인 phentolamine과  $\alpha_2$ -수용체 길항제인 idazoxan을 전투여하면 NE의 효과를 길항하나,  $\alpha_1$ -수용체 길항제인 terazosin을 전투여하면 NE의 효과를 길항 시키지 못하였다. 또한, clonidine의 투여에 의한 기계적 이질통은  $\alpha_2$ -수용체 길항제인 idazoxan을 전투여하면 길항된다. 그러나, clonidine은 이질통의 rekindling 효과는 NE에 비해 적는데 이는 아마 Schofield<sup>17)</sup>의 주장처럼 상 경신경절 조직에서 관찰한 부분적 효능제(partial agonist)로 작용했을 가능성이 있다.

결론적으로, 교감신경 절제술을 시행한 신경병증성 통증 쥐에서 피하로 투여한 NE와 clonidine은 기계적 이질통을 rekindling시키고, 이 rekindling은  $\alpha_2$ -수용체 길항제의 전투여로 역전되나,  $\alpha_1$ -수용체 길항제의 전투여로는 역전되지 않는다. 그러므로, 교감신경

절제술을 시행한 신경병증성 쥐에서 기계적 이질통의 rekindling의 기전은  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체가 관여하며, 아드레날린 sensitivity에 관여하는 sensory receptor terminal은  $\alpha_2$ -아드레날린 수용체에 기인한 기전이다. 이 기전은 현재까지 설명이 불가능한 신경병증성 통증의 일부 기전을 이해하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Devor M. *Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia*. *J Auto Nerv Syst* 1983; 7: 371-84.
- 2) Richard RL. *Causalgia*. *Arch Neurol* 1967; 16: 339-50.
- 3) Bonica JJ. *Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies*. In *the management of pain*, ed. Bonica JJ. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 220-43.
- 4) Janig W. *Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: In which way is the sympathetic nervous system involved*. *Trends Neurosci* 1985; 8: 471-7.
- 5) Na HS, Leem JW, Chung JM. *Abnormalities of mechanoreceptors in a rat model of neuropathic pain: possible involvement in mediating mechanical allodynia*. *J Neurophysiol* 1993; 70: 522-8.
- 6) Woolf CJ, Doubell TP. *The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A-beta fiber inputs*. *Current Opinion in Neurobiology* 1994; 4: 525-34.
- 7) Kim SH, Chung JM. *Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat*. *Neurosci Lett* 1991; 134: 131-4.
- 8) Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. *Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain*. *Pain* 1991; 47: 309-17.
- 9) Tracy DJ, Cunningham JE, Romm MA. *Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy: mediation by alpha-2 adrenoreceptors on post-ganglionic sympathetic terminals*. *Pain* 1995; 60: 317-27.
- 10) Xie J, Yoon YW, Yom SS, Chung JM. *Norepinephrine rekindles mechanical allodynia in sympathectomized neuropathic rat*. *Analgesia* 1995; 1: 107-13.

- 11) Torebjork E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. *Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Pain 1995; 63: 11-20.*
- 12) Kim SH, Chung JM. *An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992; 50: 355-63.*
- 13) Moon DE, Xie J, Chung JM. *Possible involvement of adrenergic receptors in the skin to modulate mechanical allodynia in a rat neuropathic pain model. Soc Neurosci Abst 1995; 21: 896.*
- 14) Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. *Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. Pain 1991; 47: 309-17.*
- 15) Butterworth JF, Strichartz GR. *The  $\alpha_2$ -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. Anesth Analg 1993; 76: 295-301.*
- 16) Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. *Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage enriched enrollment design. Pain 1995; 60: 267-74.*
- 17) Schofield GG. *Norepinephrine blocks a calcium current of adult rat sympathetic neurons via an  $\alpha_2$ -adrenoceptor. Eur J of Pharmacol 1990; 180: 37-47.*