

삼차신경 척수감각핵 문측소핵내 유해성 뉴론의 특성에 관한 연구

운영석 · 박수정*

전북대학교 치과대학 치과보존학교실, 구강생리학교실* 및 구강생체과학연구소

ABSTRACT

THE STUDY ON THE CHARACTERISTICS OF NOCICEPTIVE NEURONS IN TRIGEMINAL SUBNUCLEUS ORALIS

Yeong-Suck Ohn, Soo-Joung Park*

Departments of Conservative Dentistry, Oral Physiology and Institute of Oral Bioscience, College of Dentistry Chonbuk National University*

Recent studies have implicated that more rostral components of the trigeminal spinal nucleus including subnucleus oralis (Vo) in orofacial nociceptive mechanisms. Since there is only limited electrophysiological evidence, the present study was initiated to characterize the receptive field and response properties of oralis nociceptive neurons in chloralose/urethan-anesthetized rats. Single neuronal activity was recorded in right subnucleus oralis, and types of nociceptive neurons classified wide dynamic range (WDR), NS (nociceptive specific) and deep nociceptive (D) and the mechanoreceptive field (RF) and response properties were determined.

A total of 34 nociceptive neurons could be subdivided into 17WDR neurons, 12NS neurons and 5D neurons. Vo nociceptive neurons had RF involving maxillary and/or mandibular divisions mainly located in the intraoral and/or perioral regions. Majority of Vo nociceptive neurons showed spontaneous activity less than 1Hz. The NS and D neurons activated only by heavy pressure and/or pinch stimuli had high mechanical thresholds compared to WDR neurons activated also by tactile stimuli. Vo nociceptive neurons showed a progressive increase of response to the graded mechanical stimuli. 39% of Vo nociceptive neurons received C-fiber electrical input as well as A-fiber electrical input from their RF, and 45% of them responded to electrical stimulation of the right maxillary first molar. 41% of Vo nociceptive neurons responded to noxious heat applied to their RF, and 18% of them showed an immediate burst of discharges following MO application to the right maxillary first molar pulp. These results indicate that Vo is involved in the transmission of nociceptive information mainly coming from intraoral or perioral region including tooth pulp.

I. 서론

뇌간에 위치한 삼차신경 감각핵은 대부분의 악안면 조직으로부터 들어오는 감각정보를 받는 이차 감각뉴론이 위치하는 부위이며, 주감각핵과 척수감각핵으로 구성되어 있고, 후자는 문측소핵, 극간소핵과 미측소핵으로 나뉜다¹⁾. 척수감각핵중 가장 미측에 위치하고, 삼차신경내 직경이 가는 감각신경섬유가 끝나며, 척수후각과 유사한 출판구조를 가지는 미측소핵은 척수후각을 구성하는 세포들과 유사한 형

태의 세포들로 구성되어 있다²⁾. 임상적으로 미측소핵의 바로 상방에서 삼차신경 척수로 절단했을 때 악안면 영역에 진통효과가 있고, 척수후각에서처럼 악안면 피부에 가해진 유해자극에 반응하는 유해성 (wide dynamic range, WDR) 과 nociceptive-specific, NS) 뉴론이 laminae I/II와 V/VI에 위치하는데, 이중 다수는 시상으로 투사한다³⁾. 이와 같이 미측소핵은 형태적, 기능적으로 척수후각과 유사하므로 연수후각으로 불리워져왔으며⁴⁾, 특히 악안면 동통 기전에 필수적인 뇌간 중계부위로 간주되어 왔다^{1,3)}. 그러나 사

람과 실험동물에서 미촉소핵의 상방에서 삼차신경 척수로 절단하거나, 삼차신경 미촉소핵에 병소를 만든 후에도 유해한 악안면 자극, 특히 치수를 포함한 구강내부와 구강 주변부의 유해자극에 대한 동통 감각, nociceptive behavior나 반사 반응, 혹은 시상 기저핵 뉴런의 반응이 완전히 없어지지 않는 것이 관찰되었다¹⁾. 또한 사람과 실험동물에서 문촉소핵이 파괴되었거나, 문촉소핵으로 진통약물을 주입한 경우 특히 구강내부와 구강주변부에 가해진 유해한 열자극 혹은 기계적 자극에 의해 유발되는 동통 감각 혹은 nociceptive behavior가 감소되거나 억제되었다고 보고되었다^{10,11)}. 문촉소핵은 역치가 낮고 촉각을 담당하는 감각 신경 섬유로부터 정보를 받으며, 주로 LTM 뉴런으로 구성되어 있어 악안면 영역의 촉각을 전달하는데 관여하는 것으로 알려져 왔으나¹²⁾, 위와 같은 임상적 및 행동학적 연구결과를 토대로 미촉소핵 뿐만 아니라 문촉소핵을 포함한 삼차신경핵 문촉부도 악안면 동통, 특히 치수를 포함한 구강내부와 구강주변부에 발생한 동통을 전달하는데 기여할 것이라는 의견이 제기되어 왔다.

자극을 받았을 때 주로 동통을 유발하는 것으로 알려진 치수는 풍부한 신경지배를 받으며, 치수의 손상 혹은 염증으로 인한 급성 치통은 가장 흔한 통각증 하나이다. 해부학적 연구에 의하면 치수 감각신경은 동측 삼차신경 감각핵의 모든 부위로 투사되는데, 미촉소핵보다 문촉소핵으로 훨씬 더 광범위하게 투사된다^{13,14)}. 문촉소핵에 대한 현재까지의 전기생리학적 연구는 대부분 비유해성 뉴런인 LTM 뉴런에 초점을 두고 이루어져 왔으며, 단지 문촉소핵내에도 악안면 유해자극에 반응하는 몇몇 유해성 뉴런이 존재한다고만 언급하였을 뿐 문촉소핵내 유해성 뉴런의 기능적 특성을 관찰한 연구는 많지 않다^{25,26)}. 또한 쥐의 구치가 작아 기술적인 어려움 때문에 치수 자극에 대한 문촉소핵 유해성 뉴런의 반응을 관찰한 연구는 거의 없다. 본 실험에서는 쥐의 문촉소핵에서 유해성 뉴런을 찾아내어 mechanoreceptive field (RF)를 관찰한 후 자발적 활동 및 RF 혹은 치수의 전기 자극, 기계적 자극, 열 자극 및 화학적 자극에 대한 반응 등 유해성 뉴런의 반응 특성을 관찰하고자 한다.

II. 실험재료 및 방법

34마리의 Sprague-Dawley계 흰 쥐 (250 - 400g)를 사용하였고, alpha-chloralose (50mg/kg)와 urethan (1g/kg)의 혼합용액을 복강내 주사하여 마취시켰다. 기도관을 삽입하였고, 좌측 외경 정맥에 캐뉼을 삽입하였다. 우측 상악 제1대구치 치수를 노출시키기 위해, 저속 치과용 drill을 사용하여 치수각으로부터 pin-point bleeding될 정도의 깊이로 와동을 형성하고 생리식염수로 적신 솜 (cotton pellet)으로 임시 충전하였다. 동물을 뇌정위장치에 위치시키

고 소뇌를 노출시키기 위해 craniotomy를 시행하였다. Urethar (200 - 300mg/kg, i.v.)을 추가투여한 후 gal-lamine triethicdide (초기용량 35mg/kg, 유지용량 14 mg/h, i.v.)로 비동화시키고 실험기간 동안 인공호흡시켰으며, 심장 박동수, 호식공기내 탄산가스 농도, 직장내 온도를 계속 기록하면서 생리적 범위에 유지시켰다.

다양 뉴런의 활동전위는 epoxy resin으로 피복된 텅스텐 미세전극을 사용하여 세포외 기록법에 의해 기록하였다. 뉴런의 활동전위는 증폭시킨 다음 오실로스코프상에 관찰하였으며, CED 1401 interface (Cambridge Electronic Design)를 거쳐 PC 컴퓨터에 저장하였다. 미세전극을 소뇌를 통해 interaural line 기준 (Paxinos & Watson, 1998) 후방 1.5 - 2.6mm, 측방 2.4 - 3.0mm 범위내에서 뇌각으로 삽입하는 동안 악안면 피부나 구강내 조직에 기계적 자극을 가하면서 악안면 영역으로부터 감각정보를 받는 뉴런을 탐색하였다.

단일 뉴런의 활동의 확인되면, 다양한 종류의 기계적 자극 (brush, pressure, pinch)을 악안면 피부 혹은 구강내 짐막에 가하면서 뉴런을 다음과 같이 분류하였다. 털의 움직임이나 가벼운 촉자극 같은 비유해성 기계적 자극에만 반응하고, 더 강한 기계적 자극을 가해도 활동전위 발사율이 전혀 증가하지 않는 비유해성 뉴런인 low-threshold mechanoreceptive (LTM) 뉴런, 비유해성 기계적 자극뿐만 아니라 강한 pressure와/혹은 pinch와 같은 유해성 기계적 자극에도 모두 반응하며 자극강도를 비유해성에서 유해성 범위로 증가시킴에 따라 활동전위 발사율이 증가하는 wide dynamic range (WDR) 뉴런과 비유해성 기계적 자극에는 반응하지 않고, 유해성 기계적 자극에만 반응하는 nociceptive-specific (NS) 뉴런, 구강주변부나 안면부의 피부에 가해진 기계적 자극에는 전혀 반응하지 않으나 근육, 관절에 가해진 자극에는 반응하며 기계적 역치 자극강도가 5g 이상인 뉴런은 deep nociceptive (D) 뉴런으로 분류하였다 (Iggo, 1960; Schaible & Schmidt, 1983; Yu 등, 1993). 일차 감각신경과 뇌간 뉴런의 반응을 구분하기 위해 RF의 직경이 1mm 미만이고 RF를 200Hz 이상의 전기자극으로 자극할때마다 반응을 보이거나, 활동전위가 시작지점으로부터 곧장 위로 올라가는 파형을 가지거나, 흥분성 혹은 억제성 convergent input을 받지 않을 때 일차 감각신경의 반응으로 간주하였으며, 이 실험에서는 비유해성 뉴런인 LTM 뉴런과 일차 감각신경의 반응은 제외시키고, 유해성 뉴런의 반응만을 관찰하였다.

유해성 뉴런이 확인되면, mechanoreceptive field (RF)의 위치와 면적, RF와 치수의 전기자극에 대한 반응, 자발적 활동, 기계적 역치 자극강도 및 기계적 자극, RF의 유해한 열 자극, 치수의 화학적 자극에 대한 반응을 관찰하였다. 각 유해성 뉴런의 RF는 brush, blunt probe와 forceps를

사용하여 결정하였으며, 실물 크기의 쥐 두경부 그림에 표시하였다. RF의 위치는 구강내부, 구강주변부, 안면부 혹은 ophthalmic (V1) division, maxillary (V2) division, mandibular (V3) division으로 표시하였다. RF의 크기는 RF가 구강주변부와/혹은 안면부에 위치할 경우 컴퓨터 (SigmaScan, Jandel, CA)를 이용해 면적을 측정하였고, RF가 구강내부에 위치할 경우 구강내부를 10개의 부위 (예: 상악과 하악의 입술, 협점막, 치아 및 치은, 구개와 혀)로 임의로 나누고 자극을 가했을 때 반응이 유발되는 부위의 수에 의해 결정하였다. RF와 치수로부터 A-섬유 혹은 C-섬유의 입력을 받는지 관찰하기 위해, RF와 상악 우측 제1대구치 치수에 전기자극을 가하였다. RF 전기자극의 경우 한 쌍의 stainless steel 침전극을 RF 중앙에 삽입하였고, 치수 전기자극의 경우 음극에 연결시킨 stainless steel 전극을 상악 우측 제1대구치 와동에 위치시키고 양극에 연결시킨 stainless steel 침전극을 좌측 하악피부에 위치시켰다. A-섬유를 흥분시키기 위해 0.2ms, $\langle 1\text{mA}$; C-섬유를 흥분시키기 위해 2ms, $\langle 5\text{mA}$의 자극을 1 Hz의 빈도로 가하였으며, 잠복기가 30msec 이상이면 매 자극마다 일정한 반응을 보일 때 C-섬유로부터 입력을 받는 것으로 간주하였다. 자발적 활동은 2분 동안 발생한 자발적 활동전위의 수로 측정하였다. 각 유해성 뉴런의 기계적 역치 자극 강도는 von Frey nylon monofilament (0.005 - 447g)로 RF를 자극하면서 결정하였다. 역치는 6회 자극을 가했을 때 4회 이상 매 회 1 - 2개의 활동전위가 유발되는 최저 자극 강도로 하였다. RF에 가해진 기계적 자극에 대한 유해성 뉴런의 반응은 3초의 기계적 자극을 가하는 동안 발생한 활동전위의 수로서 측정하였다. WDR 뉴런의 경우와 D 뉴런의 경우 von Frey nylon monofilaments를 사용하여 5 - 10 - 20g, 50 - 100 - 200g의 자극을 각각 가하였고, NS 뉴런의 경우 modified forceps를 사용하여 20 - 40 - 80g의 자극을 가하였다. 유해성 뉴런이 RF에 가한 유해한 열 자극에 반응하는지 관찰하기 위해 RF에 51 - 53℃의 radiant heat를 5초간 가하였고, 치수에 가한 화학적 자극에 반응하는지 관찰하기 위해 상악 제1대구치 와동에 MO (allyl isothiocyanate, 95%; Aldrich Chemical Inc., CA)로 적신 paper point 조각을 적용시키고 CAVIT (ESPE, D-8031, Germany)으로 밀폐하였다.

실험이 끝난 후 기록 부위에 전기자극 (anodal current 8 μA , 10초)을 가해 병소를 만든 후 통상적 조직표본 제작에 의해 유해성 뉴런의 위치를 확인하고, 우측 문측소핵의 모형도에 표시하였다. 수치는 평균 \pm S.E.로 표시하였다.

III. 실험결과

우측 문측소핵으로부터 기록된 악안면 영역의 유해자극에

반응하는 유해성 뉴런은 모두 34개였으며, 이중 WDR 뉴런이 17개, NS 뉴런이 12개, D 뉴런이 5개였다. 각 뉴런의 위치를 조직학적으로 확인한 결과, 모든 뉴런이 우측 문측소핵내 interaural line 기준 후방 1.7 - 2.6mm에 위치하였으며, 대부분 복외측보다는 배내측에 분포하였다(Fig. 1). 세 종류 뉴런의 대표적인 예가 Fig. 2에 나와있다.

문측소핵내 모든 유해성 뉴런은 동측에 RF를 가지고 있었다. WDR 뉴런 (n=17)과 NS 뉴런 (n=12)의 경우 각각 71% 및 75%의 뉴런이 V2 division과 V3 division을 둘 다 수반하는 RF를 가지고 있었으며, 나머지 뉴런에서는 각각 V2 혹은 V3 division에만 RF가 분포하였고, 이에 반해 V1 division이나 V1, V2 및 V3 division 모두를 포함하는 RF를 가지는 뉴런은 없었다(Table 1). 또한 94%의 WDR 뉴런과 모든 NS 뉴런이 구강 내부와/혹은 구강 주변부에 RF를 가지고 있었고, 반면 안면부에 RF를 가지는 WDR과 NS 뉴런은 거의 없었다(Table 1). WDR 뉴런의 경우 RF의 중앙부는 brush, pressure, pinch에 모두 반응하고, 이를 둘러싸는 주변부는 약한 기계적 자극에는 반응하지 않고 pressure와 pinch에만 반응하였는데, 구강주변부나/혹은 안면부에 위치하는 RF의 크기는 pinch RF, $40.7 \pm 20.0\text{mm}^2$ (n=14)와 tactile RF, $116.2 \pm 31.2\text{mm}^2$ (n=14)로 tactile RF가 pinch RF에 의해 둘러싸여 있었다. NS 뉴런의 경우 구강주변부에 위치하는 RF의 크기가 $89.5 \pm 32.2\text{mm}^2$ (n=7)이었으며, 구강내부에 위치하는 RF의 크기는 WDR 뉴런과 NS 뉴런에서 각각 4.5 ± 0.5 (n=16), 4.9 ± 0.6 (n=12)이었다. D 뉴런의 경우 구강주변부나 안면 피부에 가해진 유해한 기계적 자극에는 반응하지 않았으나 악관절, 저작근, 골막에 가해진 유해한 기계적 자극에 반응하였으며, 5개중 4개의 D 뉴런은 구강내부에 위치한 치아, 구개 혹은 혀에 가해진 유해자극에도 반응하였는데, 안면부에 위치하는 RF의 크기는 $148.9 \pm 83.1\text{mm}^2$ (n=5)이었고, 구강내부에 위치하는 RF의 크기는 2.8 ± 0.5 (n=4)이었다. 이외에도 WDR 뉴런 (n=17)중 6%와 NS 뉴런 (n=12)중 8%가 악안면 피부 뿐만 아니라 심부조직에 가해진 유해한 기계적 자극에도 반응하였고, 문측소핵내 모든 유해성 뉴런은 vibrissa로부터 전혀 감각정보를 받지 않았다.

RF나 치수의 전기자극시 얻어지는 A-섬유와 C-섬유 입력에 의한 반응의 잠복기와 역치 자극강도가 Table 2에 나와 있다. RF를 전기자극한 결과 WDR 뉴런 (n=17)중 41%와 NS 뉴런 (n=11)중 36%가 RF로부터 A-섬유뿐만 아니라 C-섬유의 입력을 받고, 나머지 뉴런은 RF로부터 A-섬유의 입력만을 받는 것이 관찰되었다 (Table 2). WDR 뉴런 (n=17) 중 53%, NS 뉴런 (n=11) 중 45% 및 D 뉴런 (n=5)중 60%가 악안면 피부나 구강점막, 심부조직에 가해진 유해자극 뿐만 아니라 상악 우측 제1대구치

치수의 전기자극에도 반응을 나타내었다 (Table 2). 상악 우측 제1대구치 치수의 전기자극에 반응하는 17개의 유해성 뉴런 중 대부분은 치수의 A-섬유로부터 입력을 받았고, 18%의 유해성 뉴런만이 치수의 C-섬유로부터 입력을 받았다.

WDR 뉴런 (n=17), NS 뉴런 (n=12) 및 D 뉴런

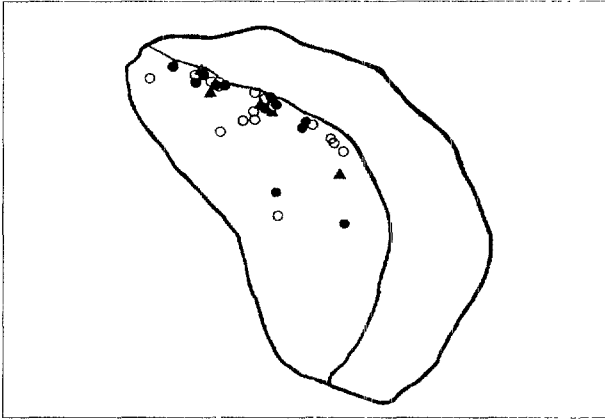


Fig. 1. Location of the histologically confirmed recording sites of single units in the right trigeminal subnucleus oralis of rats. An open circle indicates the recording site of a wide dynamic range neuron; a filled circle, the recording site of a nociceptive-specific neuron; a triangle, the recording site of a deep nociceptive neuron.

(n=5) 중 각각 59%, 92% 및 40%의 뉴런이 자발적 활동을 보이지 않거나 0.1Hz 이하의 낮은 자발적 활동전위 발사율을 보였으며, 24%의 WDR 뉴런과 40%의 D 뉴런은 1 Hz 이상의 높은 자발적 활동전위 발사율을 보였고, 그 외 나머지는 0.1Hz에서 1Hz 사이의 자발적 활동전위 발사율을 보였다 (Table 1). 2분간 발생한 평균 자발적 활동전위 수는 WDR 뉴런의 경우 159.8 ± 83.1 (n=17), D 뉴런의 경우 262.6 ± 156.0 (n=5)인 반면 NS 뉴런의 경우 3.2 ± 1.6 (n=12)으로 WDR 뉴런이나 D 뉴런에 비해 낮았다. Von Frey nylon monofilaments를 사용한 WDR, NS 및 D 뉴런의 평균 기계적 역치 자극강도는 각각 0.4 ± 0.2 g (n=15), 8.3 ± 4.2 g (n=12) 및 64.8 ± 35.3 g (n=5)이었다 (Table 1). 8개의 WDR 뉴런, 6개의 NS 뉴런과 3개의 D 뉴런을 대상으로 기계적 자극 강도의 증가에 따른 반응을 관찰한 결과, 자극강도가 점차 증가함에 따라 뉴런의 반응도 점차 증가하였다 (Fig. 3). RF에 유해한 열자극을 가했을 때 WDR 뉴런 (n=14) 중 43%, NS 뉴런 (n=12) 중 33%, D 뉴런 (n=3) 중 67%가 반응을 보였다 (Table 1) 상악 제1대구치에 MO를 적용했을 때 WDR 뉴런 (n=10) 중 10%와 D 뉴런 (n=4) 중 75%가 즉각적인 활동전위 발사율의 증가 (잠복기 5-20초, 지속기간 1-6분)를 보이면서 반응하였고, NS 뉴런 (n=8)은 반응하지 않았다 (Table 1)

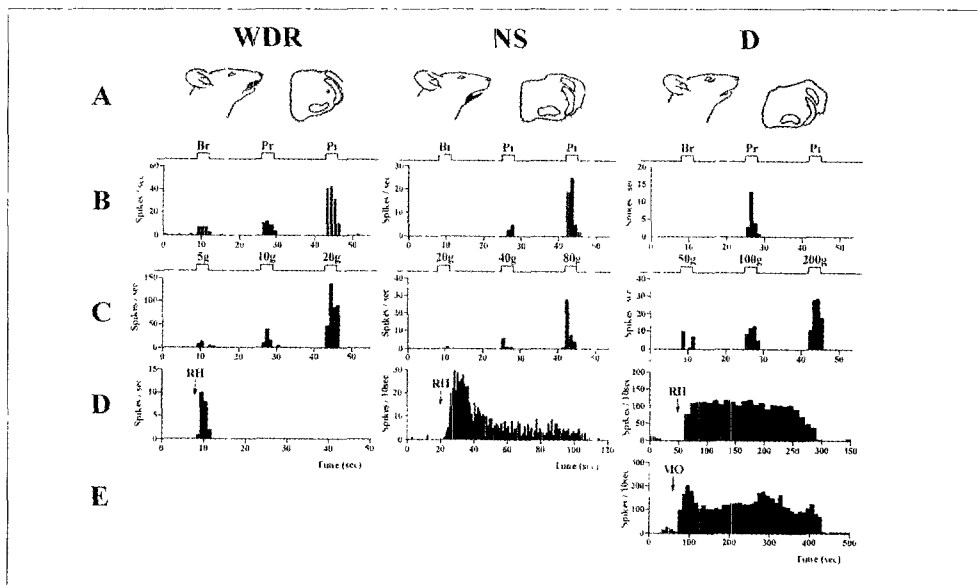


Fig. 2. Examples of mechanoreceptive field (RF) and response properties of oralis nociceptive neurons: WDR, wide dynamic range neuron; NS, nociceptive-specific neuron; D, deep nociceptive neuron. A: Location of the recording site, and extent of the RF. Solid area indicates a pinch or deep RF, and shaded area indicates a tactile RF. B: neuronal responses to mechanical stimuli applied to their RF. Upper trace indicates the onset and duration (3 sec) of the stimulus (brush, Br; pressure, Pr; pinch, Pi). C: neuronal responses to graded mechanical stimuli applied to their RF. Upper trace indicates the onset and duration (3 sec) of the stimulus. D: neuronal responses to noxious thermal stimuli (radiant heat, RH) applied to their RF. The arrow indicates the onset of stimulus application, and the duration of stimulus was 5 sec. E: neuronal responses to mustard oil (MO) applied to the right maxillary molar pulp. The arrow indicates the onset of MO application.

Table 1. Summary of RF and response properties of oralis nociceptive neurons in rats.

| | WDR | NS | Deep |
|--------------------------------|--------|--------|------|
| RF | | | |
| V division | | | |
| V1 | 0(17) | 0(12) | 0(5) |
| V2 | 2(17) | 1(12) | 1(5) |
| V3 | 3(17) | 2(12) | 3(5) |
| V1/V2 | 0(17) | 0(12) | 0(5) |
| V2/V3 | 12(17) | 9(12) | 1(5) |
| Location | | | |
| IO | 3(17) | 5(12) | 0(5) |
| PO | 0(17) | 0(12) | 0(5) |
| F | 0(17) | 0(12) | 1(5) |
| IO/PO | 13(17) | 7(12) | 0(5) |
| PO/F | 1(17) | 0(12) | 0(5) |
| IO/F | 0(17) | 0(12) | 4(5) |
| Response properties | | | |
| Spontaneous activity(<1Hz) | 13(17) | 12(12) | 3(5) |
| Response to noxious heat to RF | 6(14) | 4(12) | 2(3) |
| Response to MO into pulp | 1(10) | 0(8) | 3(4) |

WDR, wide dynamic range neuron; NS, nociceptive-specific neuron; D, deep nociceptive neuron; RF, mechanoreceptive field; V, trigeminal; V1, ophthalmic; V2, maxillary; V3, mandibular; IO, intr aoral; P, perioral; F, facial (these mechanoreceptive field delineations adapted from description of Dallel et al., 1990). Each value represents the number of neurons, and the total number of neurons tested indicated in parentheses.

Table 2. Summary of electrical input from the RF and pulp of ipsilateral maxillary first molar.

| | WDR | NS | D |
|---------------|----------|----------|------|
| RF | | | |
| A-fiber input | | | |
| Incidence | 17(17) | 11(11) | - |
| Latency, ms | 5.4±0.7 | 5.4±0.8 | - |
| Threshold, mA | 0.5±0.1 | 0.4±0.1 | - |
| C-fiber input | | | |
| Incidence | 7(17) | 4(11) | - |
| Latency, ms | 52.3±9.0 | 56.5±6.0 | - |
| Threshold, mA | 3.3±0.8 | 1.7±0.2 | - |
| Pulp | | | |
| A-fiber input | | | |
| Incidence | 9(17) | 5(11) | 1(5) |
| Latency, ms | 5.3±1.2 | 6.2±2.1 | 3.0 |
| Threshold, mA | 0.5±0.1 | 0.9±0.6 | 0.4 |
| C-fiber input | | | |
| Incidence | 0(17) | 1(11) | 2(5) |
| Latency, ms | - | 30.0 | 62.5 |
| Threshold, mA | - | 0.8 | 1.8 |

Under incidence, each value represents the number of neurons, and total number of neurons tested indicated in parentheses

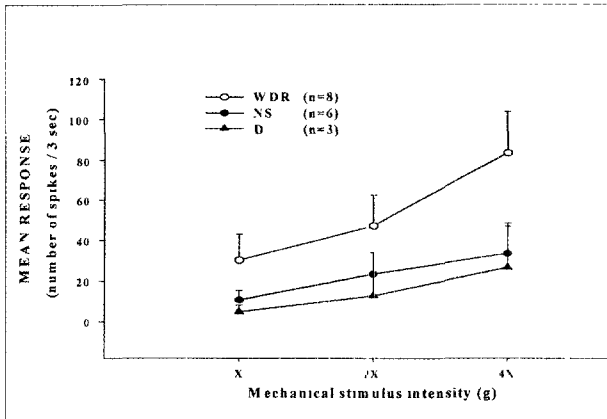


Fig. 3. Mean responses to graded mechanical stimuli of oralis nociceptive neurons. The magnitude of X was 5, 20 and 50 in WDR, NS and D neurons, respectively. Note that WDR, NS and D neurons showed a progressive increase in number of spikes as mechanical stimulus intensity was increased.

IV. 총괄 및 고안

본 실험결과 쥐의 문측소핵에 WDR, NS와 D 뉴런 등의 유해성 뉴런이 존재함이 관찰되었는데, RF는 V2 와/혹은 V3 division에 분포하였으며, 주로 구강내부와/혹은 구강 주변부에 위치하였다. 대부분의 유해성 뉴런이 1Hz 이하의 낮은 자발적 활동전위 발사율을 보였고, 유해성 기계적 자극에만 반응하는 NS와 D 뉴런은, 유해성 뿐만 아니라 비유해성 기계적 자극에도 반응하는 WDR 뉴런에 비해 기계적 역치 자극 강도가 훨씬 높았으며, 유해한 기계적 자극의 강도가 점차 증가함에 따라 문측소핵내 유해성 뉴런의 반응도 점차 증가하였다. 또한 상당 수의 유해성 뉴런이 RF나 치수에 가해진 유해한 기계적 자극, 열자극, 화학적 자극에도 반응하였으며, RF나 치수로부터 A-섬유 및 C-섬유의 전기적 입력을 받았다.

위와 같은 결과는 쥐의 문측소핵내 WDR 및 NS 뉴런의 RF가 V1 division보다는 주로 V2와/혹은 V3 division을 수반하며, 대부분 구강내부나 구강주변부에 있었고, 미측소핵이나 척수후각내 존재하는 WDR 혹은 NS 뉴런과 유사한 반응 특성을 가진다고 한 Dallel 등²⁸의 결과와 유사하다. 쥐의 미측소핵내 WDR 및 NS 뉴런의 특성을 관찰한 Hu²⁹는 51%의 뉴런이 구강내부의 자극에 반응하였으며 71%의 뉴런이 두 개 이상의 trigeminal (V) division에 RF를 가진다고 한데 비해, Dallel²⁸은 쥐의 문측소핵내 WDR 및 NS 뉴런중 54%의 뉴런이 구강내부에 RF를 가지며, 32%의 뉴런만이 두 개 이상의 V division에 RF를 가진다고 하였다. 안면부나 구강주변부 뿐만 아니라 구강내부까지 RF

의 범위를 세밀하게 조사한 본 실험에서는 WDR과 NS 뉴런중 거의 모든 뉴런이 구강내부에 RF를 가지고 있었고, 72%의 뉴런이 두 개 이상의 V division에 RF를 가지는 것으로 관찰되었다.

설치류의 문측소핵은 조직학적 특징에 따라 배내측과 복외측으로 나뉘는데^{23,30-32}, Takemura 등^{21,33}은 해부학적 연구에서 쥐의 문측소핵에서 안면을 지배하는 감각신경은 복외측으로 투사되는데 비해, 치수를 포함한 구강내부를 지배하는 감각신경은 주로 배내측으로 투사하였다고 보고하였다. Dallel 등²⁸은 쥐의 문측소핵내 WDR과 NS 뉴런은 배측으로부터 복측에 이르기까지 산재해 있으며, 구강내부와 V3 division에 RF를 가지는 뉴런은 주로 배내측에 위치하고, 구강주변부와 V2 division에 RF를 가지는 뉴런은 주로 복외측에 위치한다고 하였는데, 본 실험에서 문측소핵 유해성 뉴런은 주로 배내측에 위치하였다. CGRP, SP와 같은 뉴로펩티드를 함유하는 섬유는 직경이 가늘며, 동통에 관여할 것으로 생각되고 있는데, 최근 Sugimoto 등³⁴은 쥐에서 삼차신경내 CGRP와 SP를 함유하는 감각신경 말단이 문측소핵 배내측을 포함한 배측에서 상당히 많이 발견되었으나, 복측에서는 발견되지 않았다고 하였다. 무수신경 섬유에 의해서만 선택적으로 운반되는 것으로 알려진 isolectin B4 conjugated HRP (IB4-HRP)³⁵를 이용한 최근의 연구에서 Kobayashi & Matsumura³⁶는 안면 피부나 구강 점막에 IB4를 주입했을 때 IB4-HRP로 labelling된 신경 말단이 미측소핵에서는 관찰되었지만 문측소핵에서는 발견되지 않았다고 보고한 반면, IB4-HRP를 삼차신경절에 주입한 Sugimoto 등³⁷은 미측소핵 뿐만 아니라 문측소핵의 배측에도 labelling된 신경말단이 중등도로 나타났다고 보고하였다. 유해한 자극이 가해졌을 때 proto-oncogenes (예 c-fos) 발현이 유발되는데, 악안면 조직의 유해자극 후 주로 미측소핵에서 c-fos 뉴런이 발견되는데 비해, c-fos 뉴런이 문측소핵에서도 발견되었다는 보고는 거의 없다. Wakisaka 등³⁸은 상악 제1대구치의 치수를 노출시킨 후 미측소핵에는 c-fos 뉴런이 나타났지만 문측소핵에는 거의 나타나지 않았다고 하였고, Coimbra와 Coimbra³⁹는 쥐 상악 제 1대구치에 유해한 열 자극 혹은 기계적 자극을 가했을 때 c-fos 뉴런이 미측소핵에서는 다수 관찰된 데 비해 문측소핵에서는 관찰되지 않았다고 하였다. 그러나 최근 Sugimoto 등³⁴은 쥐의 구강내 조직이나 구강내 조직을 지배하는 하치조 신경과 설신경에 유해한 자극을 가했을 때 문측소핵에도 c-fos 뉴런이 나타났는데, 배내측에서 관찰되었다고 하였다. 이와 같이 최근의 몇몇 해부학적 연구는 주로 유해성 뉴런이 배내측에서 관찰된 본 실험결과를 뒷받침 해주지만, 본 실험에서는 뇌간을 통해 미세전극을 삽입하는 동안 유해성 뉴런이 확인되고 성공적으로 관찰을 마친 뒤 곧바로 기록위치의 확인을 위해 병소를 만든 후 동물을

회생시켰으므로, 문측소핵내 유해성 뉴론의 전반적 분포가 반영되지 못했을 가능성도 배제할 수 없다. Ikegami와 Kawamura¹¹는 고양이에서 문측소핵과 극간소핵사이에서 연수를 절단하더라도 구강내 자극에 의해 야기되는 nociceptive behavior가 억제되지 않았다고 하였으며, Luccarini 등¹⁷은 쥐의 문측소핵에 진통약물을 주입했을 때 상악 입술 피하에 주입한 formalin에 의해 유발되는 유해성 반응이 억제되었다고 하였다. 문측소핵 배내측이 구강내부로부터 현저한 감각정보를 받는 기능적 의의는 잘 알려져 있지 않으나, Yoshida 등¹¹은 쥐에서 구강내부에 RF를 가지는 문측소핵내 유해성 뉴론이 삼차신경 운동핵으로 투사되는 것으로보아 문측소핵내 유해성 뉴론은 동통과 관련된 반사운동 기능에 관여함을 시사한다고 하였다.

유해자극 강도가 점차 증가함에 따라 문측소핵 유해성 뉴론에서 발생하는 활동전위의 수도 점차 증가하였는데, 이는 문측소핵내 유해성 뉴론도 악안면 영역에 가해진 자극의 강도에 관한 정보를 제공할 수 있음을 나타낸다. 본 실험에서도 WDR 및 NS 뉴론중 50%의 뉴론이 치수의 전기자극에 반응했지만, 6%의 뉴론만이 치수에 적용한 MO에 반응하였고, WDR 및 NS 뉴론중 소수의 뉴론만이 심부조직의 유해한 기계적 자극에 반응하였다. 미측소핵에서도 상당수의 WDR과 NS 뉴론은 악안면 피부뿐만 아니라 치수, 악관절, 악안면 근육 등의 심부조직으로부터 감각정보를 받는데 이러한 입력중 다수는 전기자극에 의해서만 확인되고 기계적 자극, 열자극, 고장성 식염수와 같은 동통유발물질에는 종종 반응하지 않는다⁴². 이와 같이 뇌간에 위치한 삼차신경 뉴론으로의 감각신경의 폭주현상은 치수염을 포함한 많은 악안면 질환의 특징인 동통의 불분명한 위치식별 및 전이와 밀접한 관련이 있으며, 정상적으로는 전기자극에 의해서만 확인할 수 있고 비교적 효력이 없는 이러한 연결구조가 말초조직의 손상이나 염증시 비로소 효력을 발생하게 되어 중추성 통각과민 현상이 발생하는 기전이 될 수도 있다^{43,44}.

치수는 주로 유수 신경섬유인 A-섬유와 무수신경섬유인 C-섬유에 의해 신경지배를 받는데⁴⁵, 쥐 구치의 신경지배는 신경분포가 조밀하고, 무수신경이 차지하는 비율이 높으며, 유수신경 섬유중 대부분이 직경이 가늘기 때문에 포유류의 신경지배와 유사하다고 생각되고 있다⁴⁶. 본 실험결과 상악 제 1대구치 치수의 전기자극시 45%의 유해성 뉴론이 반응을 나타내었는데, 치수의 전기자극에 반응하는 유해성 뉴론중 18%의 뉴론이 치수의 C-섬유로부터 입력을 받았으며, 상악 제1대구치 치수에 C-섬유를 흥분시키며, 염증을 야기하는 약물로 알려진 MO^{17,46}를 적용하였을 때 18%의 유해성 뉴론이 즉각적인 활동전위 발사율의 증가를 보이면서 반응하였다. 오직 한 개의 치아만을 자극했기 때문에 문측소핵내 전체 유해성 뉴론중 치수로부터 감각정보를 받는 뉴론이 차지하는 실제의 비율은 더욱 클 것으로 사료된다. 상악

제1대구치 치수에 MO를 적용한 후 문측소핵 유해성 뉴론의 반응을 관찰한 본 실험에서는 WDR과 NS 뉴론 중 6%의 뉴론만이 반응을 나타내었는데, 이에 비해 미측소핵에서는 43%의 WDR과 NS 뉴론이 반응을 나타내었다⁴⁴. 문측소핵과 미측소핵은 해부학적으로 극간소핵을 가로지르는 deep bundle을 통해 서로 연결되어 있는데⁴⁹, 미측소핵이 문측소핵 뉴론의 활동에 영향을 미친다는 전기생리학적 연구결과가 보고된 바 있으니⁵⁰⁻⁵², Nord & Young⁵³과 Young & Perryman⁵⁵은 미측소핵이 미치는 영향을 차단시키기 위해 삼차신경 척수로를 절단해도 악안면에 가해진 유해자극에 반응하는 삼차신경 감각핵 문측부 뉴론의 활동이 전혀 영향을 받지 않았다고 하였다. 그러나 최근 Dallei 등⁵⁴은 문측소핵 WDR 뉴론에서 C-섬유의 전기자극에 의해 유발된 뉴론의 활동이 진통약물을 문측소핵내로 주입했을 때는 영향을 받지 않았지만 미측소핵내로 주입했을 때 억제 혹은 감소되었으며, 이는 문측소핵이 C-섬유 입력을 미측소핵을 경유하여 간접적으로 반응을 시사한다고 보고하였다.

문측소핵이 악안면 동통 기전에 관여함을 뒷받침해주는 현재까지의 해부학적 증거는 빈약한 편이나, 많은 임상적, 행동학적 및 전기생리학적 연구결과로 볼 때, 미측소핵이 악안면 동통기전에 매우 중요한 역할을 하는 것은 사실이지만 문측소핵도 악안면 동통, 특히 구강내부 혹은 구강주변부에 발생한 동통기전에 분명히 관여하는 것으로 시료되며, 문측소핵내 유해성 뉴론의 RF와 반응 특성을 관찰한 본 실험결과도 이를 뒷받침한다. 그러나 악안면 동통기전에 있어 미측소핵과 문측소핵의 상대적 역할이나 미측소핵과 문측소핵간의 상호관계를 완전히 이해하기 위해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

V. 결 론

본 실험 결과 쥐의 문측소핵에도 WDR, NS와 D 뉴론으로 분류되는 유해성 뉴론이 존재함이 관찰되었다. Maxillary (V2) division과/혹은 mandibular (V3) division에 분포하는 RF는 주로 구강내부와/혹은 구강주변부에 위치하였고, 대부분의 유해성 뉴론이 1Hz 이하의 낮은 자발적 활동전위 발사율을 보였다. 유해성 기계적 자극에만 반응하는 NS와 D 뉴론은, 유해성 뿐만 아니라 비유해성 기계적 자극에도 반응하는 WDR 뉴론에 비해 기계적 역치 자극 강도가 훨씬 높았고, 모든 유해성 뉴론에서 기계적 자극의 강도가 증가함에 따라 반응이 점차 증가하였다. RF의 전기자극시 39%의 유해성 뉴론이 RF로부터 A-섬유뿐만 아니라 C-섬유로부터도 입력을 받았으며, 상악 구치 치수의 전기자극시 45%의 유해성 뉴론이 반응을 나타내었다. 41%의 유해성 뉴론이 RF에 가한 유해한 열자극에 반응하

였고, 18%의 유해성 뉴런이 상악 구치치수에 가한 MO에 반응하여 즉각적인 활동전위 발사율의 증가를 보였다. 이와 같은 결과는 문축소해도 악안면 동통, 특히 구강내부 혹은 구강주변부에 발생한 동통 기전에 관여함을 뒷받침해준다

참고 문헌

- 1 Sessle, B J The neurobiology of facial and dental pain present knowledge, future directions *J Dent Res* 66 962-981, 1987
- 2 Sessle, B J Mechanisms of trigeminal and occipital pain *Pain Reviews* 3 91-116, 1996
- 3 Dubner, R., Sessle, B J and Storey, A T. The neural basis of oral and facial function New York Plenum, 1978. pp 9-55
- 4 Gobel, S., Hockfield, S and Ruda, M.A Anatomical similarities between medullary and spinal dorsal horns In *Oral-Facial Sensory and Motor Functions*, Y Kawamura and R Dubner (Eds), Quintessence, Tokyo, 1981, pp 211-223
- 5 Hu, J W., Dostrovsky, J O and Sessle, B J. Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) I Responses to oral-facial noxious and nonnoxious stimuli and projections to thalamus and subnucleus oralis *J Neurophysiol* 45 173-192, 1981
- 6 Broton, J. G and Rosenfeld, J.P Effects of trigeminal tractotomy on facial thermal nociception in the rat. *Brain Res* 333: 63-72, 1985
- 7 Dallel, R., Raboisson, P., Auroy, P and Woda, A The rostral part of the trigeminal sensory complex is involved in orofacial nociception *Brain Res* 448: 7-19, 1988.
- 8 Dallel, R., Clavelou, P and Woda, A Effects of tractotomy on nociceptive reactions induced by tooth pulp stimulation in the rat. *Exp Neurol* 106 78-84, 1989.
- 9 Denny-Brown, D and Yanagisawa, N The function of the descending root of the fifth nerve *Brain* 96 783-814, 1973
- 10 Graham, S H., Sharp, F R. and Dillon, W Intraoral sensation in patients with brainstem lesions: role of the rostral spinal trigeminal nuclei in pons. *Neurol* 38 1529-1533, 1988
- 11 Ikegami, S and Kawamura, H Avoidance conditioning to tooth pulp stimulation in the cat after bulbar transection *Physiol Behav* 23 593-596, 1979.
- 12 Raboisson, P., Dallel, R and Woda, A Responses of neurons in the ventrobasal complex of the thalamus to orofacial noxious stimulation after large trigeminal tractotomy *Exp Brain Res* 77 569-576, 1989.
- 13 Vyklicky, L., Keller, O., Jastreboff, P., Vyklicky, I., Jr and Butkhuzi, S Spinal trigeminal tractotomy and nociceptive reactions evoked by tooth pulp stimulation in the cat *J Physiol (Paris)* 73: 379-386, 1977
- 14 Young, R F Effect of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans *J Neurosurg* 56: 812-818, 1982
- 15 Young, R F and Perryman, K M. Pathways for orofacial pain sensation in trigeminal brain-stem nuclear complex of the macaque monkey *J Neurosurg* 61 563-568, 1984
- 16 Broton, J G and Rosenfeld, J P Cutting rostral trigeminal nuclear complex projections preferentially affects perioral nociception in the rat *Brain Res* 397 1-8, 1986
- 17 Luccarini, P., Cadet, R., Saade, M and Woda, A Antinociceptive effect of morphine microinjections into the spinal trigeminal subnucleus oralis *Neuroreport* 6 365-368, 1995
- 18 Pickoff-Matuk, J F., Rosenfeld, J P and Broton, J G Lesions of the mid-spinal trigeminal complex are effective in producing perioral thermal hypoalgesia *Brain Res* 382: 291-298, 1986
- 19 Avidsson, J and Gobel, S An HRP study of the central projections of primary trigeminal neurons which innervate tooth pulps in the cat *Brain Res* 210 1-16, 1981
- 20 Maifant, C F and Turner, D F. The central projections of tooth pulp afferent neurons in the rat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase *J Comp Neurol* 223 535-547, 1984.
- 21 Shigenaga, Y., Suemune, S., Nishimura, M., Nishimori, T., Sato, H., Ishidori, A., Yoshida, A., Tsuru, K., Tsuki, Y., Dateoka, Y., Nasution, I D and Hosoi, M Topographic representation of lower and upper teeth within the trigeminal sensory nuclei of adult cat as demonstrated by the transganglionic transport of horseradish peroxidase *J Comp Neurol* 251 299-316, 1986b
- 22 Sugimoto, T and Takemura, M Tooth pulp primary neurons: Cell size analysis, central connection, and carbonic anhydrase activity. *Brain Res Bull* 30 221-226, 1993
- 23 Takekura, M., Sugimoto, T and Shigenaga, Y Difference in central projection of primary afferents innervating facial and intraoral structures in the rat *Exp Neurol* 111 324-331, 1991.
- 24 Westrum, L E., Canfield, R C and O'Connor, T A Each canine tooth projects to all brain stem trigeminal nuclei in cat *Exp Neurol* 74 787-799, 1981
- 25 Azerad, J., Woda, A and Albe-Fessard, D Physiological properties of neurons in different parts of the cat trigeminal sensory complex *Brain Res* 246 7-21, 1982
- 26 Dallel, R., Raboisson, P., Woda, A and Sessle, B J Properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis of the rat *Brain Res* 521 95-106, 1990
- 27 Eisenraan, I., Landgren, S and Noivn, D Functional organization in the main sensory trigeminal nuclei and in the rostral subdivision of the nucleus of the spinal trigeminal tract in the cat *Acta Physiol Scand* 59 (Suppl 214) 5-44, 1963.
- 28 Young, R F and Perryman, K M. Neuronal responses in rostral trigeminal brain-stem nuclei of macaque monkeys after chronic trigeminal tractotomy *J Neurosurg* 65 508-516, 1986.
- 29 Hu, J W Response properties of nociceptive and non-nociceptive neuron in the rat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) related to cutaneous and deep craniofacial afferent stimulation and modulation by diffuse noxious inhibitory controls *Pain* 41 331-345, 1990
- 30 Falls, W M The morphology of neurons in trigeminal nucleus oralis projecting to the medullary dorsal horn (trigeminal nucleus caudalis) a retrograde horseradish peroxidase and Golgi study *Neurosci* 4 1279-1298, 1984
- 31 Falls, W M., Rice, R E and VanWagner, J P The dorso-medial portion of trigeminal nucleus oralis (Vo) in the rat: cytology and projections to the cerebellum *Somatosens Res* 3 89-118, 1985.
- 32 Shigenaga, Y., Okamoto, T., Nishimori, T., Suemune, S., Nasution, I D., Chen, I C., Tsuru, K., Yoshida, A., Teibuchi, K., Hosoi, M and Tsuru, H Oral and facial representation in the trigeminal principal and rostral spinal

- nuclei of the cat *J Comp Neurol* 244 1-18, 1986a
- 33 Takemura, M., Sugimoto, T and Sakai, A Topographic organization of central terminal region of different sensory branches of the rat mandibular nerve *Exp Neurol* 96 540-557, 1987
 - 34 Sugimoto, T., Fujiyoshi, Y., Xiao, C., He, Y-F., Ichikawa, H Central projection of calcitonin gene-related peptide (CGRP)- and substance P (SP)-immunoreactive trigeminal primary neurons in the rat *J Comp Neurol* 378: 425-442, 1997a
 - 35 Wang, H., Rivero-Molina, C., Robertson, B. and Grant, G Transganglionic transport and binding of the isolectin B4 from *GriFFonia simplicifolia* I in rat primary sensory neurons *Neurosci* 62 539-551, 1994.
 - 36 Kobayashi, Y and Matsumura, G. Central projections of primary afferent fibers from the rat trigeminal nerve labeled with isolectin B4-HRP *Neurosci Lett* 217 89-92, 1996
 - 37 Sugimoto, T., Fujiyoshi, Y., He, Y-F, Xiao, C., and Ichikawa, H Trigeminal primary projection to the rat brain stem sensory trigeminal nuclear complex and surrounding structures revealed by anterograde transport of cholera toxin B subunit-conjugated and Bandeiraea simplicifolia isolectin B4-conjugated horseradish peroxidase *Neurosci Res* 28: 361-371, 1997b
 - 38 Wakisaka, S., Sasaki, Y., Ichikawa, H and Matsuo, S Increase in c-fos-like immunoreactivity in the trigeminal nucleus complex after dental treatment *Proc. Finn Dent. Soc* 88 (Suppl 1): 551-556, 1992
 - 39 Coimbra, F and Coimbra, A Dental noxious input reaches the subnucleus caudalis of the trigeminal complex in the rat, as shown by c-fos expression upon thermal or mechanical stimulation. *Neurosci Lett* 173 201-204, 1994
 - 40 Sugimoto, T., He, Y-F, Funahashi, M and Ichikawa, H. Induction of immediate-early genes c-fos and zif268 in the subnucleus oralis by noxious tooth pulp stimulation *Brain Res* 794 353-358, 1998
 - 41 Yoshida, A., Yasuda, K., Dostrovsky, J.O., Bae, Y.C., Takemura, M., Shigenaga, Y and Sessle, B.J. Two major types of premotoneurons in the feline trigeminal nucleus oralis as demonstrated by intracellular staining with horseradish peroxidase *J Comp Neurol* 347: 495-514, 1994
 - 42 Sessle, B.J. and Hu, J.W Mechanisms of pain arising from articular tissues *Can J Physiol Pharmacol* 69 617-626, 1991
 - 43 Hu, J.W., Sessle, B.J., Raboisson, P., Dallel, R and Woda, A Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain* 48: 53-60, 1992
 - 44 Chiang, C.Y., Paik, S.J., Kwan, C.L., Hu, J.W and Sessle, B.J NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation *J Neurophysiol* 80 2621-2631, 1998
 - 45 Byers, M. R. Dental sensory receptors *Int Rev Neurobiol* 25: 39-94, 1984.
 - 46 Naftel, J.P., Bernanke, J.M. and Qian, X.-B. Quantitative study of the apical nerve fibers of adult and juvenile rat molars. *Anat. Rec* 238 507-516, 1994.
 - 47 Woolf, C.J and Wall, P.D Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci* 6: 1433-1442, 1986
 - 48 Handwerker, H.O., Foster, C and Kirchoff, C. Discharge patterns of human C-fibers induced by itching and burning stimuli *J. Neurophysiol.* 66 307-315, 1991
 - 49 Gobel, S. and Puvion, M.B Anatomical studies of the organization of the spinal V nucleus: the deep bundles and the spinal V tract *Brain Res* 48: 27-44, 1972.
 - 50 Khayat, G.F., Yu, Y.J and King, R.B Response patterns to noxious and non-noxious stimuli in rostral trigeminal relay nuclei *Brain Res* 97 47-60, 1975.
 - 51 Greenwood, L.F and Sessle, B.J Inputs to trigeminal brain stem neurones from facial, oral, tooth pulp and pharyngolaryngeal tissues II Role of trigeminal nucleus caudalis in modulating responses to innocuous and noxious stimuli. *Brain Res* 117: 227-238, 1976
 - 52 Hu, J.W. and Sessle, B.J Trigeminal nociceptive and non-nociceptive neurones brain stem intranuclear projections and modulation by orofacial, periaqueductal gray and nucleus raphe magnus stimuli *Brain Res* 170 547-552, 1979
 - 53 Nord, S.G. and Young, R.F. Effects of chronic descending tractotomy on the response patterns of neurons in the trigeminal nuclei principalis and oralis *Exp Neurol* 65 355-372, 1979
 - 54 Dallel, R., Dual, C. and Molat J.-L. Morphine administered in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus caudalis inhibits nociceptive activities in the spinal trigeminal nucleus oralis. *J Neurosci* 18 3529-3536, 1998.