

통증유발물질과 작용기전에 대한 고찰

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

배 성 수

한라대학교 물리치료과

김 호 봉

대구대학교 재활과학대학 물리치료전공

이 상 용 · 김 은 영

Review of Pain Potential Substance and Action Mechanism

Bae, Sung-Soo, P.T., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University

Kim, Ho-Bong, P.T., M.S.

Department of Physical Therapy, Han-Ra College

Lee, Sang-Yong, P.T. · Kim, Eun-Young, P.T.

Major in Physical Therapy, Graduate School of Rehabilitation Science, Taegu University

<Abstract>

Interpretation of pain by the patients and the observers as well as the methods of treatment remain as varied as are the concepts of pain. The physiologic mechanism of pain is undergoing a serious revision. It is nociceptive receptive mechanism and Melzak concept of gate theory of pain transmission and etc. Therefore pain depend on the evaluator's learning, experience, or specialty.

I. 서 론

통증은 인체의 감각을 표현하는 필수적인 요소로서, 복잡적이고 주관적인 경험이라 정의 할 수 있다. 또한 통증은 손상 혹은 조직 파괴를 유발시키는 자극으로 인해 나타나는 감각적인 경험이라고 정의하기도 한다(서대원 등, 1997; 백수정 등, 2000; 박래준, 1995; Adams 등, 1998; Mauntcastle, 1980). 통증은 모든 인간에게 있어서 개인적인 경험이기 때문에 개인의 여러 가지 특성에 의해 영향을 받는다. 또한 통증 중에 조직 심부에서

느끼는 통증은 주로 근육과 관련된 경우가 많으며, 특히 근막구조에 이상으로 초래되며, 이러한 통증은 다시 근 경축을 일으키고, 이것은 혈액순환을 방해하고 결국 관절가동운동에 제한을 초래하는 악순환을 발생시킨다(김선엽 등, 1995). 그러나 과거 수년 간 많은 의학자들의 노력에도 불구하고, 현대의 통증 치료법들은 그 부작용에 의해 가장 적절하며, 완벽한 치료가 아니라는 것을 지적 받고 있다(Krause 등, 1987). 또한 통증의 기전에 대한 많은 학설이 발표되어 왔으나, 대부분 가설에 의한 추론의 결과여서 명확하며 완벽한 통증의 치료를 위한

결론을 내리지 못하고 있다. 이러한 통증은 외적인 증상을 통해 내적인 질병을 경고함으로써, 질환 혹은 손상에 대한 진단의 중요한 지표로 이용되고 있다(Newburger와 Sallan, 1981).

통증은 모든 인간에게 있어서 개인적인 경험이기 때문에 개인의 여러 가지 특성에 의해 영향을 받는다(김선엽 등, 1996). 통증 중에 조직 심부에서 느끼는 통증은 주로 근육과 관련된 경우가 많으며, 특히 근막구조에 이상으로 초래되며, 이러한 통증은 다시 근 경축을 일으키고, 이것은 혈액순환을 방해하고 결국 관절가동운동에 제한을 초래하는 악순환을 발생시킨다.(김선엽 등, 1995).

통증은 조직 손상으로부터 신체를 보호하도록 도와주는 경고신호이다. Sherrington(1906, 1947)은 손상된 조직을 해롭게 할 수 있는 자극에서 벗어나게 하는 보호반사의 심인성 보조물로 통증을 정의했다.

국제통증연구학회에서의 분류는(Mersky, 1986; Melzack 1974) 통증의 부위, 계통, 기간, 정도, 원인에 따라 세분하고 있다. 통증기간에 따라 급성 통증, 아급성통증, 재발성 통증, 지속성인 암통증(ongoing cancer pain), 만성통증, 만성통증 증후군 등이 있으며, 통증의 원인에 따른 분류에는 기질적인 통증으로 조직손상 등으로 유해자극수용기의 증가, 통증역치 및 통증내성의 감소로 인하여 나타나는 관절염, 창상, 신경손상이나 암으로 인한 통증들이 그것이다. 심리적인 통증은 조직손상은 없으나 불안, 불면 등의 정신적인 요인으로 유해자극수용증가, 통증역치 및 통증내성 감소로 인하여 나타나는 증상이다. 그리고 기질적-심리적 통증은 만성통증, 작열통, 두통과 같이 기질적인 요인과 심리적인 요인이 같이 작용하는 것을 말한다. 통증의 특성에 따른 분류에는 체성통증과 내장통증으로 분류할 수 있으며 체성통증에는 천부 체성통증과 심부 체성통증으로 구분 지어진다.

임병훈(1997)은 통증은 이중성이 있기 때문에 통증을 이해하는데 많은 어려움이 있다. 한 측면은 우리가 쉽게 이해할 수 있듯이 통증은 특정한 자극에 의하여 유발되며, 특정한 전달 경로를 따라 전파되어 통각으로 느끼게 된다는 것이다. 다른 한 면은 더욱 어려운 것으로 통증의 질적인 면이다. 정신상태는 감정과 밀접하게 연관되어 있기 때문에 고통과 괴로움의 질적인 면은 정의하기도 어렵고 이를 정량적으로 측정하기도 어렵다. 이러한 통증의 이중성은 실제적으로 중요한데 어떤 약물이나 대상 회절제술(cingulotomy)과 같은 수술방법은 통각에 대한 인식에는 영향을 주지 않으면서 통각자극에 대한 환자의

반을 조절한다. 이와는 반대로 특정한 신경경로를 차단할 경우 신체의 해당 부위에 모든 감각을 소멸시키지만 통증의 증상은 계속 남아있는 경우도 있다. 탈신경성 이상감각(denervation dysesthesia) 또는 무감각성 통증(anesthesia dolorosa) 촉각과 압각, 온각, 냉각과 같이 특정한 자극에 의하여 유발되는 대부분의 감각과는 달리 통각은 자극이 충분히 강할 경우, 이러한 모든 자극에 의하여 촉발될 수 있다고 한다(박래준, 1995).

통감은 강한 열이나, 물리적, 혹은 화학적 자극에 의해서 침해 수용체의 일차 구심신경이 활성화됨으로서 일어난다. 이런 침해수용체(nociceptor) 부위는 신체의 수많은 조직에 있는 작은 독립된 신경말단이다. 그래서 통증 자극은 수없이 많다. Von Frey(1896)는 분리된 해부학적 말단을 자극해서 통감의 정확한 형태를 일으킬 수 있다고 가정했다. 이 개념은 반박되어지고 있으나, 현재는 특수한 종류의 신경 섬유들이 대개 "통증"이라고 생각되는 감각을 전달한다고 생각하고 있다. 대부분의 경우에는 특수한 종류의 신경 섬유들은 작은 유수 A α 신경 섬유와 무수 C신경 섬유들이다. 이것은 통증을 유발하는 자극이 가해졌을 때 활성전위(action potential)를 기록함으로써 확인되어졌다(Zotterman, 1939).

프로카인(procain)을 사용한 말초신경 차단에 있어서, 내경이 가장 작은 신경이 먼저 영향을 받아서 결과적으로, 촉각이 소실되기 전에 통증의 소실이 일어난다. 만약 감각이 압박에 의해 차단된다면, 유수 신경섬유의 기능은 무수 신경의 기능보다 먼저 저하되거나 소실되고, 촉감은 통각보다 먼저 소실된다(Sinclair, 1950).

II. 통증유발물질과 통증

1. 통증의 원리와 그 가설

통증을 유발하는 원인은 다양하며, 그 반응 역시 개개인에 따라 차이가 크기 때문에 어려움이 있는 증상군의 하나이다. 통증의 정도는 생리적, 정신적, 현상으로 심리적 요인 역시 대단히 중요하며 통증에 대한 감수성, 주의력 정도, 감정상태, 인격, 과거의 경험과 같은 측정할 수 없는 요인 등에 의해 좌우된다(Harold, 1985).

통증은 이제 질병의 증상으로만 간주할 수 없는 질병 그 자체로 파악할 수 있다. Brena(1978)는 통증에 의한 5가지의 D증후군(five D syndrome)을 다음과 같이 제

시하기도 하였다. 즉 첫째는 약물과용 및 오용, 둘째는 기능장애, 또는 이 기능(dysfunction)에 의한 기능 및 행동 또는 생활의 질이 저하된다. 셋째는 불용에 의한 유연성, 강도, 지속성의 감소 내지 소실 및 교대성 변성이 올 수 있다. 넷째는 우울증으로 실제 또는 환상적인 상태에서의 우울 반응이 올 수 있다. 다섯째는 장애로서 일상 생활 행위의 실행불능 및 고용 상태 유지불능. 이상과 같은 증후군을 동반할 수 있는 통증에 대한 개념은 무수하게 많은 바 대체로 척수 내에 유해한 자극에 대해 감수성이 있는 조직과 관련된다는 데는 이견이 없다. 현대에 이르러 통증에 대한 신경생리학적인 연구가 대단히 많이 진행되어 있는 바, 과거에 정통적이던 특정한 유해 수용기의 특수한 자극을 척수 내에 있는 독특한 척수로를 통해 대뇌의 특수한 부위에 전달된다는 개념은 더이상 인정되지 않게 되었다(Melzack, 1965).

통증의 기전에 관련되는 학설은 특이성과 유형설 그리고 관문조절설 3가지로 크게 나누어는 바 특이설이라고 함은 다음과 같다. 즉 감각부위에는 독특한 신경말단이 존재하며 이들이 자극되면 특정한 감각이 유발된다는 것으로 촉감에는 마이스너소체(Meissner's corpuscle), 냉감에는 크라우제씨 소체(Krause's end bulbs), 그리고 온감에는 루피니씨 소체(Ruffini's corpuscle) 등이 있다고 한다. 그러나 현재까지 이들 말초감각기가 조직학적으로나 생리학적으로 확인되지 않았으며, 특정한 양식도 발견되지 않고 있다. 오히려 지각을 전달하는 말초신경 말단은 그 부위에서 여러 가지 강도의 자극에 따라 분비되는 화학물질에 대한 감수성이 있는 화학수용체일 것이라고 하는 것이 더욱 가능성이 많은 설이다(박래준, 1995). 이에 대해 유형설이라 함은 통증과 같은 특수감각이 암호화하여 시간적, 공간적으로 전달되어 진다고 하는 것으로 한번 어떤 유형이 결정되면 어떠한 자극에 대해서도 객관적으로 입증하기 어려워도 비슷한 해석이 내려지게 된다는 설이다. 이때에는 자극의 강도와 감각의 양이 관계되는데 이것이 특정설과 적용되는 유일한 개념이다.

통증을 전달하는 신경섬유나 그 말단에는 위에서 본바와 같은 촉각, 압각, 또는 온각에 비해 특수성이 없는 것으로 신체 어느 부위의 자유신경말단 또는 미분화 신경말단도 모두 통증을 전달하고 있으며 이들의 시간적 공간적 기전은 통증감지의 암호로 작용하고 있다. 1965년 Wall과 Melzack은 그들의 논문을 통해 새로운 통증의 기전 즉 관문조절설을 발표했는데, 그 내용은 다음과 같

다. 척수후각 부위에 있는 회백질내의 척수교양질이 통증의 전달과정에서의 관문 역할을 한다고 하며 이로써 유형설 보다는 특이설을 분명하게 했다. 즉 주로 촉각과 고유감각을 전달하는 직경이 크고 전달속도가 빠른 섬유는 교양질에 투사되고 또한 전달세포에 투사되는데 이때 교양질 세포는 영향을 받은 섬유에 대해 억제영향을 미친다고 한다. 따라서 전달속도가 느린 섬유의 신경충동은 교양질 세포나 전달세포에 미치지 못하며, 이런 상태를 관문폐쇄라고 한다. 이때에 "A"섬유는 교양질 세포의 활동을 증가시키고 반대로 "C"섬유는 통증을 전달하는 섬유로서 교양질 세포의 활동을 억제시킨다. 그리하여 느린 섬유의 신경충동이 계속적으로 증가되면 교양질 세포 활동이 억제되어 관문이 개방되고 이들 신경충동이 전달세포에 도달하게 되어 중추에 투사되어 통증을 감지하게 된다. 즉 척수 내에 관문조절기전이 존재하며, 그것은 현재 교양질에 있는 교양질 세포라고 생각되어 진다는 것이며, 이 관문은 "A"와 "C"섬유의 적절한 평형작용에 의해 그 개폐가 조절된다고 하는 것이다(Nathan, 1976; Wall, 1978; British Med, 1976; 박래준, 1995).

이 같은 설은 통증관리에 대한 비 간헐적이고 비 파파적인 새로운 대안으로서의 전기에 의한 신경 변조법이 의학계에 새로운 관심을 불러일으키게 되었다(박창서 등, 1981).

Mannheimer(1978)에 의하면 대체로 해부 생리학적인 기초 위에서 통증의 원인과 부위 그리고 통증의 성질 즉 국소적 통증 또는 연관통 인가의 여부 및 척수근 파민에 의한 방사통 등을 잘 파악하고 통증은 때로 유발점으로부터 먼저 또는 경막과 같은 구조로부터 체질의 연관되기도 한다는 것을 유의하여 결정함이 좋다고 한다.

2. 통증유발물질

신경전달 과정도 결국 신경 전달물질에 의하여 전파된다는 것이 이미 알려져 있는 사실이다. 또한 조직손상이나 병변이 통증의 생화학인 면에서 본다면 피부의 A α 신경섬유는 물리적인 자극, 화학적 자극, 그리고 열성 자극에 반응한다. 이런 수용체를 자극하는 현재 확인된 화학제들 중에는 포타시움(potassium), 수소 이온(hydrogen ion), 히스타민(histamine), 브라디키닌(bradykinin), P 물질(substance P)의 몇 가지가 있다. 저산소증도 근육조직에 해로운 자극이다. 흥미로운

것은 뇌의 조직은 유해한 자극에 무감각하다는 것이다.

통증을 일으키는 물질들이 통증 연구에 있어서 중요시 되어 왔으며, 화학적 매개물들은 손상된 조직에서 분비되거나 합성되어진다(박래준, 1995). 발통 물질(algogenic substance)이라고 알려진 이러한 매개물들이 이러한 적당한 양이 축적되었을 때, 침해수용체 부위를 활성화시킨다. 이런 화학적 매개물들 중에는 인지질(phospholipid)이 있는데, 이것은 아라키돈산(arachidonic acid)으로 분해되어 프로스타글란딘 E(prostaglandin E)를 형성한다. 루코트리엔(leukotrien)이라고 하는 염증매개물도 외상을 입었을 때 유리되어진다. 이런 루코트리엔은 인지질(phospholipid)과 같은 분해과정을 거치지 않으므로 비스테로이드성 항염증물(nonsteroid anti-inflammatory drug, NSAIDs)에 의해 영향을 받지 않는다.

외상은 혈소판의 파괴를 일으킨다. 이것으로 세로토닌이 분비되고, 세로토닌은 혈관수축제로 작용하여 국소

부종을 유발한다. 국소적으로 외상을 동반하여 결과적으로 일어나는 근 경련의 발생은 신경형태를 통해 매개될 가능성이 있는 반면에 척수후근절(dorsal root ganglia: DRG)을 거쳐서 나오는 침해수용체 자극은 신경 연결을 통해 척수전각 세포로 자극을 보내어서 최종적으로 근수축을 일으키게 된다(Dubner, 1985).

히스타민, P 물질, 그리고 많은 루코트리엔에 덧붙여 다른 화학적 침해수용체의 매개물이 있는데, 이것들은 거의 매주 연구문헌으로 보고되고 있다. P 물질, 소마토키닌(somatokinin), 혈관활동 폴리펩티드, 그리고 콜레시스토키닌(cholecystokinin)들은 모두 표재성 척수후각에 종말하는 내경이 작은 무수 1차 구심성 신경에 존재한다. P 물질은 이들 펩티드 중 가장 많이 연구된 것으로서, 통증을 전달하는 신경섬유의 흥분전달에서의 역할은 잘 정립되어져 있다(Hokfelt, 1980; Hunt, 1981). 이런 신경들의 말단에서 분비되는 P 물질은 외상에 의한 통증성 손상에서 흔히 보이는 피부 팽진을 일으킨다(Brimijoin, 1980) (그림 1).

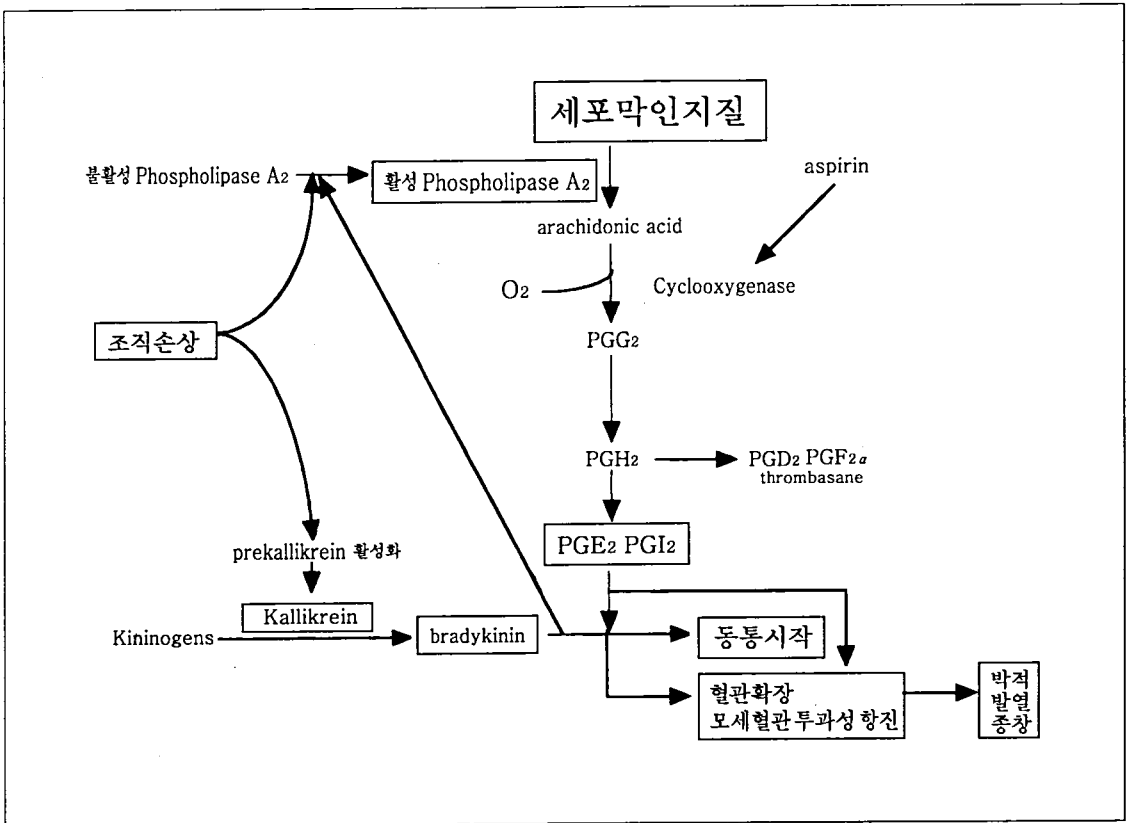


그림 1. 조직손상에 의한 브라디키닌과 프로스타글란딘의 역할(Brimijoin 등, 1980)

P 물질은 통각자극 물질로 생각되어지는 신경펩티드로서 중추신경계의 모든 신경구조에서 존재하는 것으로 척추와 삼차신경절, 척추후각의 아교질(Rexed층판 1과 2)뿐만 아니라 고위중추에도 있다. 섬유성 근통증 증후군에서의 척수액의 상승과 하락은 여러 가지 결과를 가져온다(Vaeroy 1988; McCain 1986).

근육, 인대, 혈관주위, 조직에 위치하는 침해수용체가 얇은 유수화된 A α 섬유와 무수화된 C섬유의 신경말단은 브라디키닌, 프로스타글란딘, 루코트리엔, 칼륨이온, 세로토닌과 인터투킨-1등의 내인성 통각 화학물질에 의해 발현된다(Diehl, 1988; Mense, 1981). 두 가지나 그 이상의 통각물질의 투여는 침해수용체 부위의 효과를 강화시키고(Bergtsson, 1989), 세로토닌과 프로스타글란딘 E₂가 선행될 때는 브라디키닌 수용체의 효과가 10분 동안 강화된다(김병직, 1999). Capman(1960)은 통증 발생시 혈관주위 조직에서 브라디키닌과 비슷한 물질을 발견하고 이를 뉴로키닌(neurokinin)으로 명명하였다. 그러나 실제 브라디키닌을 인체에 투여하였을 때 특히 두통에서는 어떤 통증도 유발되지 않았다.

브라디키닌은 또한 아라키돈산에서 프로스타글란딘의 합성을 자극함으로써 통각물질의 상호작용으로 염증반응을 일으킨다. 이러한 물질들은 국소적 미세순환에 영향을 미쳐서 혈관 수축이나 혈관 이완을 초래하고 혈관의 투과성을 증가시켜 혈관의 유출과 부종을 초래한다.

병변의 조직에 허혈이 와서 통증이 오고 통각자극 물질의 자극효과로 연속이 와서 허혈을 강화시킨다. 근육의 저산소증은 주장하는 바에 의하면 아데노신 3인산과 인크레아틴 이라는 근육내 효소의 수치를 감소시킴으로 이것으로 통증을 설명할 수 있다(Klomp, 1982).

섬유조직염이 있는 승모근에서 손상된 말초혈관의 미세순환은 초음파 검사 후 정상근육에서 증가된 것과 비교하여 감소된 것으로 나타났다(Hagsberg, 1984). 섬유성 근통증 증후군에서 신경전달 물질로서 세로토닌이 연구되었는데 세로토닌의 합성 장소는 뇌간의 봉선핵(raphe nucleus)이라고 생각되고(Moldofsky, 1982) 세로토닌이 고갈되면 non-REM 수면이 감소될뿐만 아니라 우울증의 증상이 나타난다는 것이 증명되었다(Bowden, 1987; Moldofsky, 1978). 섬유성 근통증 증후군(FS)의 증상과 트립토판(tryptopan)과의 관계는 아직 의문으로 남아 있는데 최근의 연구에서 섬유성 근통증 증후군을 가진 환자에서 트립토판과 다른 여섯 개의 아미노산의 수치가 정상보다 낮다는 것이 밝혀졌

다. 섬유성 근통증 증후군에서 아미트립티라인(amitriptyline), 이미프라민(imipramine), 싸이크로벤자프린(cyclobenzaprine)등의 삼환계 약물의 사용으로부터 얻은 이점은 신경 연결간극(synaptic cleft)에서 세로토닌의 재흡수를 방해함으로써(Moldofsky, 1978) 세로토닌의 작용을 강화시킨다는 것이다. 그러나 세로토닌의 정확한 역할은 아직 확증되지 않았다(Thomas, 1985). 세로토닌의 화학식은 5-hydroxytryptamine으로 기술되어지고 혈소판, 위장점막, 비만세포와 카시노이드 종양(carcinoid tumor)에 존재한다. 세로토닌은 강력한 혈관수축제이고 수면과 감각자극의 신경기전과 연관되었다고 생각되어진다(Almar, 1988). 이러한 모든 것들은 섬유성 근통증 증후군과 관련이 있다고 밝혀졌다.

카테콜아민(Catecholamine)을 생산하는 섬유성 근통증 증후군의 증상은 계속 연구되어 왔는데 카테콜아민은 아미노산인 트립신(tyrosine)으로부터 유도된 생물학적으로 활성화 된 에피네프린(epinephrine)과 무에피네프린(nonepinephrine)으로 기술된다. 이들은 신경계와 심혈관계 그리고 대사율과 온도와 평활근에 현저한 효과가 있다(Feldman, 1984).

베타엔돌핀(β -endorphin)은 주로 뇌하수체에서 합성 저장되어 있다가 스트레스, 특정한 약물 투여, 운동, 침 자극, 전기자극 등의 여러 가지의 자극이 가해지면 방출되어 혈액 중에서 농도가 증가된다 하였으며, 베타엔돌핀의 분비를 촉진시키는 전기자극으로는 경피신경 자극을 널리 사용하고 있다(Gersh, 1992).

돼지 뇌에서 메치오닌-엔케파린(methionin-enkephalin)과 루신-엔케파린(leucine-enkephalin)을 분리하였고, 이어서 베타엔돌핀은 ACTH와 함께 뇌하수체 전엽에서 분비하는 프루피오메라노코틴(proopiomelanocortin, POMC)을 전구물질로 하는 β -lipotropin에서 유래되며 주로 뇌하수체에서 합성 저장되어 있다가(O' Broen 등, 1984; 이재형, 1995) 전기 자극 및 여러 자극이 가해지면 방출되어 통증을 억제한다고 한다(Hughes 등, 1984).

신경펩티드의 다른 그룹으로서 엔돌핀은 섬유성 근통증 증후군에서 통증을 일으키는 가능한 기전이 연구되어 왔다. 엔돌핀은 내인성으로 생산되어 복잡한 화학구조와 복합작용을 하는 아편 체제로서 P 물질과 같이 중추신경계의 같은 부위인 말초신경말단과 척추의 후각, 중뇌, 뇌간과 시상 위에 위치한다. 엔돌핀은 P 물질을 억제함으로써

통증의 전달을 감소시킨다는 주장이 있다(Caillet, 1993).

섬유성 근 통증 증후군은 침해수용체와 신경변성 비 조절성 중추신경계 기능의 복잡한 상호작용으로 나타났고, 이것은 정신신체 기전에 의하여 강화된다고 제안하였다(Chahl, 1984). 이러한 개념에서 볼 때 감각성 C 섬유는 감각적 그리고 신경분비의 기능을 가진다(Lembeck, 1982). C섬유 말단에서 신경펩티드가 유리되어 혈관을 확장시키고 펩티드는 비만세포를 자극하여 면역체계와 관련되어 작용한다. 그들은 세로토닌과 히스타민을 유리시켜서 국소 조직에 작용하여 신경원성 염증의 원인이 된다(Lembeck, 1982; Littlejohn, 1987). 신경원성 염증은 섬유성 근 통증 환자에서 상승된다(Lewis, 1942). 50년 전에 신경원성 염증은(Ohlen, 1987)에 의해 축삭 반사로 명명되었다. 그것은 부위근육의 미세 순환을 증가시켜 국소적 혈관 확장의 원인이 되었다(Duggan, 1984).

섬유성 근 통증 증후군으로 진단 받은 경우에 P 물질 수치는 척수액에서 높다는 것이 알려졌다(Flor, 1984). 이것은 구심성 C섬유에서 P 물질의 생산의 증가를 의미한다.

호르몬이 통각에 관여할 것이라는 연구도 있었다. 호르몬은 멀리 떨어진 장기에 작용하는 내분비선에서 생성되는 산물이다. 생화학적 물질과 통증과의 관계되는 통증 매개물 중에는 다음과 같은 것들이 있다.

1. 세로토닌

송과체는 시상의 배부가 연장되어 뻗어 나간 결체조직 내에 포함되어 있는 조그마한 선(*grand*)이다. 송과체는 세로토닌을 합성할 수 있는 모든 효소들을 가지고 있을 뿐만 아니라 다른 장기에는 뚜렷하지 않은 세로토닌을 다른 물질로 만들 수 있는 두 가지의 효소를 별도로 함유하고 있다. 그리고 송과체에 있는 5-HT 효소들의 대사활성은 노에피네프린 유리를 통하여 작용하는 교감신경계의 신경활성을 포함한 여러 가지 외적 요소들에 의해서 조절된다(서유현, 1992).

세로토닌은 통증유발, 특히 허혈성 신장질환으로 인한 신장통과 관련이 있다. 세로토닌은 세로토닌성과 알파-아드레날린 수용체를 직접 활성화시킴으로서 혈관작용제재로서 작용한다(Stein, 1990).

혈소판 응집동안 세로토닌이 유리되고, 계속해서 혈소

판 응집을 촉진시킨다. 세로토닌은 상피세포와 평활근세포에 5-hydroxytryptamine 수용체에 결합하고, 혈관수축을 일으킨다. 상피세포가 정상이라면, 이러한 축적물질은 "씻어내는" 중화물질들이 유리된다. 조직이 손상되었다면 이러한 중화물질이 없거나 감소되고 혈관수축이 일어난다(Lam, 1987; Vanhoutte 1989).

5-hydroxytryptopan은 세로토닌 전구물질로서 투여하게 되면 결핍된 세로토닌을 보충하고 통증역치를 정상으로 되돌린다(Harvey, 1968). 내측 전뇌의 병변도 세로토닌 수치를 감소시키고 통증역치를 더욱 낮추는데, 이것은 세로토닌 전구물질 투여로 회복될 수 있다(Akil, 1972). 5-HT는 중추에서는 진통효과를 말초에서는 동통 유발제로 작용하는 것 같다(Willis, 1981). 편두통의 발생기전과 가장 관련이 깊다고 추정되는 이 물질. 즉 혈액 속에서는 대부분 혈소판 내에 비 활동성으로 저장되어 있다가, 어떤 요인에 의하여 세포 밖으로 나오면 강력한 혈관수축제로 변하게 된다. 그러나 이 세로토닌이 어떻게 하여 나오게 되는가 하는 것이 의문이다. 이는 유리 지방산의 일종으로 생각되는 세로토닌 방출인자에 의하여 혈소판에서 유리되는 것으로 추정하였다. 그러나 실제 편두통발작 환자에서 세로토닌 방출인자가 혈장 속에 들어 있다면, 실험적으로 이 혈장이 혈소판에서 세로토닌을 방출 시키야 하는데도 이것의 증명에 실패하고 있는 실정이다. 따라서 방출인자에 의한 다기 보다 오히려 통증 발생 시 세로토닌이 증가 하는 것은 이 세로토닌을 대사시키는 효소가 감소하여, 세로토닌이 파괴되지 못하므로 높은 농도를 유지하게 된다는 주장이 나오고 있다. 통증 발작시 세로토닌의 대사물질인 5-HIAA가 소변에서 증가한다는 것이다. 그러나 이 보고도 현재의 검정들에 의하여 도전을 받고 있다(하영일, 1995).

2. 카테콜아민

카테콜아민은 도파민(dopamine), 무에피네프린, 에피네프린을 지칭한다. 카테콜아민이 뇌, 교감신경, 교감신경 질 및 크롬 친화성세포에서 전구체 화합물인 아미노산 티로신으로부터 일련의 효소촉매작용에 의하여 형성된다는 사실이 Blaschko 박사에 의하여 1939년에 제안되었다(서유현, 1992). 부신에서 카테콜아민의 유리가 일어나는 기전은 다음과 같다. 신경절전섬유가 활성화되면 아세틸콜린이 유리되어 크롬친화성 세포막과 결합하게되며 이 세포내로 들어가게 되며 들어간 과정의

하여서 막 단백질의 형태가 변하게 된다. 그 결과 Ca^{2+} 에 대한 막 투과도가 증가되어 Ca^{2+} 이 세포내로 들어가게 되며 들어간 Ca^{2+} 이 카테콜아민 유리에 가장 중요한 역할을 한다.

뇌속에서 카테콜아민을 많이 함유하고 있는 부위는 청반핵이며, 대뇌피질로 광범위하게 섬유를 보내고 있어 통증에 관여한다고 보고 있다. 노아드레날린의 혈중농도 측정 보고는 그 결과가 매우 다양한 편이다. 그러나 대체로 통증 발작 이전에 증가하여 발작시까지 유지되다가 점차 감소하는 것으로 되어있다. 노아드레날린에 대한 연구는 이의 합성에 필요한 효소인 DBH(dopamine beta hydroxylase)의 혈중농도를 측정하는 방법을 이용하기도 한다. 노아드레날린의 대사물질인 VMA(vanillylmandelic acid)의 뇨중배설이 다수의 통증환자에 대한 관련은 이 물질이 유리지방산을 방출시킨다는 사실과 세로토닌 방출인자가 유리지방산이라는 점이다(하영일, 1995).

3. 프로스타글란딘

대다수의 신경전달물질과는 달리 프로스타글란딘은 뇌에 널리, 골고루 분포한다. 뇌에 주사하면, PGE는억제 효과를 나타내며 진정 효과와 긴장병도 나타난다. 이 물질은 아라키돈산로부터 프로스타글란딘과 류코트리엔(leukotriene)을 합성할 수 있는 사이클로옥시제나제(cyclooxygenase)와 리포옥시제나제(lipoxygenase) 효소를 함유하고 있다(서유현,1992). 이 물질은 아라키돈산(Arachidonic acid)에서 생성된 비포화성 지방산이다. 또한 강력한 혈관수축(prostaglandin A1, A2, F)과 확장성(prostaglandin E)을 갖고 있다. 편두통 환자에서 PGF2가 의미있게 감소된 보고가 있으며, 실제 인체에 투여시 편두통과 유사한 통증을 유발시킨다(그림 2).

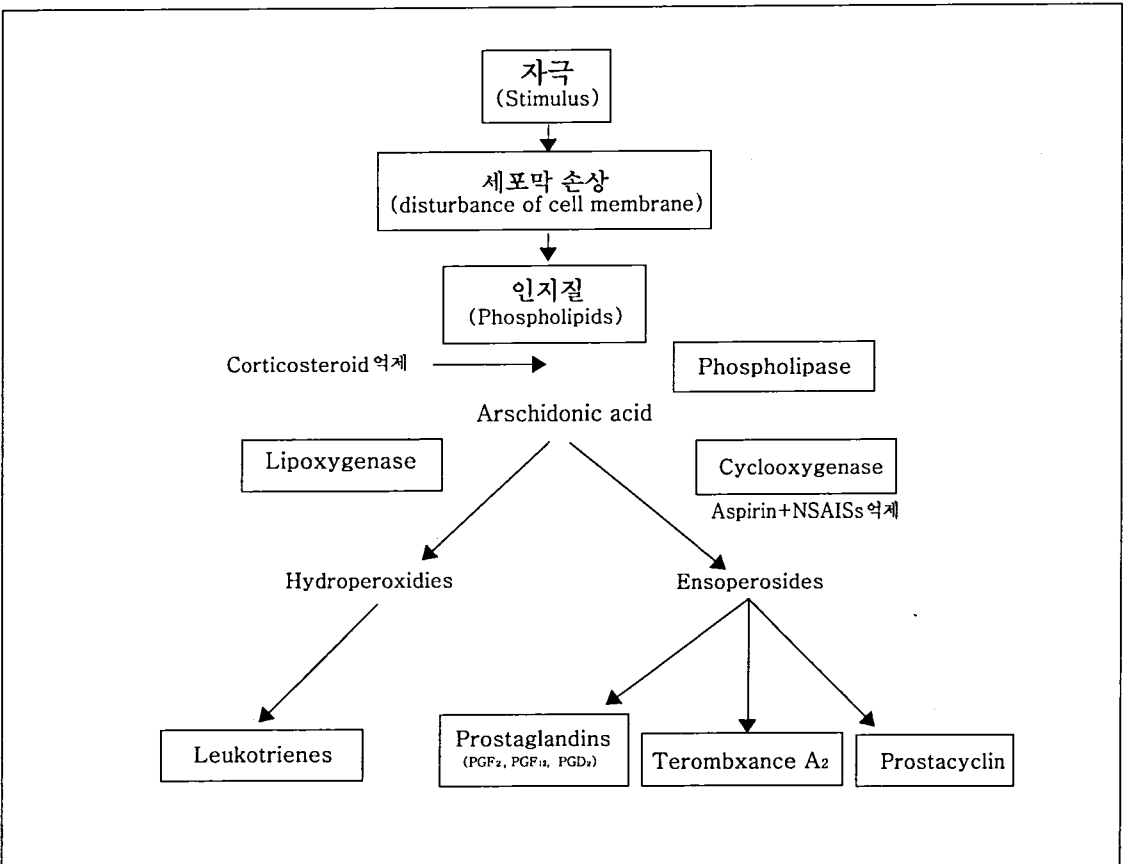


그림 2. 프로스타글란딘의 생합성 과정(서유현, 1992)

4. 프로톤(protons)

염증이 있는 조직은 낮은 pH를 가지며 이러한 국소적인 산증(acidosis)으로 인하여 염증과 관련된 통증과 통각과민을 일으킬 수 있다. 낮은 pH용액을 지속적으로 투여하면 프로톤이 선택적으로 통각기를 활성화하고 기계적인 자극에 대한 통각기의 감각을 일으켜 통증과 통각과민을 일으킨다.

5. 아라키돈산

아라키돈산의 즉 프로스타글란딘, 트롬복산, 트롬복산과 투코트리엔은 점적으로 통각기를 활성화시키지 않고 자연자극과 다른 내성화학물질에 대한 통각기를 감각시킨다고 볼 수 있다. 이러한 감각 효과는 염증과 관련된 통각 과민에 있어서 중요한 역할을 한다. 사이클로옥시제나제 억제제를 투여하여 PGs 생산을 억제하면 염증과 관련된 통증이 감소된다. 다른 PGs인 PGI₂, PGI₃, PGE₂, PGD₂는 모두 염증성 통증을 일으키는 역할을 하며 리폭시제나제 경로의 대사산물인 LTs, LTD₄, LTB₄는 통각과민에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다(양영철, 1999).

Ⅲ. 통증유발물질의 작용기전

의학은 통증의 기전을 규명하고 치료하기 위해 끊임 없이 노력해 왔으나 아직 해결하지 못한 가장 중요한 과제 중의 하나로 남아 있다(이재형 등, 1995). 발생기전에 대한 설명은 결코 간단하지가 않다. 즉 완전한 정설이 없다는 것을 의미한다. 가장 교과서적인 설명으로 이 발생기전에는 자율신경, 세로토닌, 프로스타글란딘, 오피오이드 펩타이드 및 혈소판등이 복잡하게 관여되어 발병한다(하영일, 1995). 이러한 과정이 혈관에 의한 것인지 신경에 의한 것인지에 따라 혈관설과 신경설로 구분된다.

혈관설은 Lance(1978)에 의하여 주장된 이 가설은 전조기, 발작기 및 염증기로 나누어 설명되어 있다. 전조기에는 어떤 요인에 따라 혈관 내에 혈소판이 응집되고, 혈액 속의 세로토닌은 대부분 이 혈소판 속에 들어 있다.

따라서 혈소판이 유출되어 혈관이 수축되므로 허혈 증상이 초래되어 전조현상이 오는 것으로 추정하였다. 이 과정 이후 발작 기에는 이 세로토닌을 대사시키는 모노아민옥시다제(monoamine oxidase, MAO)효소에 의하여 세로토닌이 급속히 대사되어 세로토닌의 농도가 떨어진다 따라서 혈관은 반사적으로 확장되어 통증이 유발된다. 동시에 세로토닌이 MAO효소에 의하여 대사된 대사산물인 5-HIAA(5-Hydroxyindole acetic acid)가 소변으로 배설되는 것을 관찰할 수 있다. 이어 염증기에는 P물질(substance P), 뉴로키닌과 같은 동통 유발물질이 생성되며 무균성 염증반응으로 동통이 증가한다.

신경설은 뇌간의 카테콜아민이나 세로토닌 작동성 섬유의 흥분에 의하여 혈관이 수축하고 혈류가 저하된다. 따라서 통증이 있는 부위의 혈관이 확장되어 통증이 발생하게 된다.

신경전달물질은 현재 3가지로 크게 분류된다. 아미노산 전달물질을 I형, 아민을 II형, 펩티드를 III형으로 분류한다. I형의 아미노산 전달물질(glutamine, aspartate, GABA, glycine)은 조직 1g당 마이크로몰 농도로 존재하며, II형의 아민(ACh, 5-HT, Histamine)은 나노몰(nanomole) 농도로, III형의 펩티드(vasopressin, neurotension, β -End, ACTH, bradykinin, TRH)는 보통 피코몰(picomole) 농도로 존재한다. I형의 아미노산 전달물질은 수용체에 작용해서 시냅스 후 막의 이온채널을 열어서 막 전압의 변동을 야기함으로써 흥분성 혹은 억제성전압을 발생케한다. I형 신경전달물질은 중추신경계의 다수에 존재하기 때문에 아미노산 전달물질을 함유한 신경세포체는 뇌에 널리 흩어져 존재한다고 한다(서유현, 1992). II형은 작용이 느리고, 막의 급속한 이온이동에 I형처럼 직접적인 영향을 미치지 않고 시냅스 후막에 일련의 화학적 변화를 일으켜서 신경활성이 전도된다. 이 신경전달물질은 2차 전달계를 통해서 작용을 나타내기도 한다. 뇌저핵에 세포체를 가지고 있는 신경세포에 존재하며, 아세틸콜린의 경우에는 내저전뇌에 세포체가 있는 신경세포에 존재한다. III형은 낮은 농도로 존재하며 펩티드들의 정확한 작용기전을 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다. 어떤 펩티드들의 세포체는 시상하부에만 있으며 어떤 것들은 뇌의 많은 부위에 흩어져 있다(표 1).

Table 1. Capacity of neurotransmitter at the brain of rats

Type I	Type II	Type III
Range 1-15 μ moles/g	Range 1-25 μ moles/g	Range 1-500 μ moles/g
Glutamate	Ach	CCK
Aspartate	DA	Vasopressin
GABA	NA	Neurotension
Glycine	5-HT	β -End
	Histamine	ACTH
		α -MSH
		Baradykinin
		TRH

손상된 조직에서 나온 물질은 심한 통증을 유발한다. 손상이 생기면 염증과정에서 국소적으로 많은 화학물질이 분비된다. 브라디키닌, 프로스타글란딘, 루코트리엔, 세로토닌 히스타민, P 물질, 트롬복산, 혈소판 활동 인자, 프로톤과 자유기 등이 있다. 이러한 화학물질 중의 일부는 통각 기를 활성화시키고 통증을 일으키는데 직접적으로 관여하며, 일부는 자연적인 자극에 대한 통각기의 감작을 일으키며 1차적인 통각과민을 일으키는 역할을 한다.

정상 피부의 아래에 주입되었을 때의 통증 유발인자는 칼라민, 히스타민, 프로스타글란딘, 산, 포타슘 이온의 확장, 세로토닌, 단백질분해효소 등이 있다. 이 물질의 대부분은 통증 신경 종말지를 자극할 뿐만 아니라 기계적 감각 그리고 열 적 감각자극수용기의 자극에 대한 역치를 감소시킨다. 이 경우의 알려진 예로는 가벼운 기계적 손상이나, 외상에 의한 조직손상을 일으키는 열자극으로 인한 심한 통증을 유발하는 경우 등이다(Pain, 1986).

세로토닌은 비만세포의 과립이 터지면 혈소판과 활동 인자가 유리되고 혈소판으로부터 세로토닌이 유리된다. 세로토닌을 물집의 바닥부분에 투여하면 통증이 유발되며 통각 기를 활성화시킬 수 있다. 세로토닌은 브라디키닌에 의해 유발된 통증을 더욱 더 심하게 하며 브라디키닌에 대한 통각기의 반응을 촉진시킨다.

브라디키닌은 염증성 삼출물에 존재하며 손상된 조직에서 유리된다. 혈관확장 기능을 갖고 있는 이 물질은 통증 발작후기에 그 전구물질이 감소하고 정맥혈에서 증가된다는 보고가 있다. 이것을 피하나 동맥 내로나 복강 내로 주사하면 통증이 나타난다. 무수 신경섬유나 유수 신

경섬유의 통각 기에 투여하면 이들 섬유에 전기적인 유발반응이 나타난다(양영철, 1999).

프로톤은 염증이 있는 조직은 낮은 pH를 가지며 이러한 국소적인 산증으로 인하여 염증과 관련된 통증과 통각과민을 일으킬 수 있다. 낮은 pH용액을 지속적으로 투여하면 프로톤은 선택적으로 통각기를 활성화하고 기계적인 자극에 대한 통각기의 감작을 일으켜 통증과 통각과민을 일으킨다.

히스타민은 통각기의 말단에서 분비된 P 물질은 비만 세포가 히스타민을 분비하도록 유발시킨다. 히스타민은 혈관확장과 부종을 포함한 다양한 반응을 나타내어 외부에서 히스타민을 투여하면 가려움증은 나타나지만 통증은 유발하지 않는다.

통각기와 교감신경계와의 관계는 통각기의 활성화는 교감신경성 방전을 증가시킨다. 일상적인 경우에 그 역은 사실이 아니다. 즉 교감신경계의 활성화는 통각신경원의 방전에 영향을 미치지 않는다. 그러나 말초신경손상을 가진 일부의 환자에서 통각 기는 교감신경계의 영향하에서 나타나 그 신경지배부위에 심한 작열통이 발생한다. 이러한 경우를 교감신경성 지속성 통증이라고 부른다. 그 통증은 특히 골다공증에서의 사지부종과 원위부 관절의 관절염증변화도 동반된다. 이전에 통증이 있었던 피부에 노에피네프린을 주사하면 통증이 다시 유발된다. 그러나 정상적인 피부에 주사하면 통증이 유발되지 않는다. 그러므로 정상적으로 교감신경말단에서 분비되는 노에피네프린이 통증을 유발하는데 필요하다. 이러한 통증의 발생은 α 수용기의 활성을 통하여 중계한다(양영철, 1999).

교감신경계의 활성화와 통증감각과의 관계는 분명하지

가 않다. Chusid(1970)와 Cotman 등(1980)은 많은 통증 전도 신경섬유가 교감 신경절로 떨어간다고 하였으나 분명한 교감신경의 통증에 관여하는 영향은 밝히지 못하였다. 이들은 강한 자극은 교감신경 긴장 도를 증가시키고 과도한 교감신경긴장은 통증을 일으킬 수 있다고 하였다.

자율신경계는 교감신경계와 부교감신경으로 내장, 혈관, 및 샘 등에 분포하여 이들 기관의 기능을 일상생활에 필요한 정도로 무의식적 또는 반사적으로 조절하는데 그 중 교감신경은 신경말단에서 아드레날린이 유리되는 "아드레날린 동작성 뉴런"으로 심장 활동 촉진, 혈관수축, 소화기능 억제 등으로 작용한다. 그러므로 교감신경 긴장도의 증가 시에는 혈관수축 반응이 촉진되어 혈류량의 감소가 발생되고, 교감신경 긴장도의 감소 시에는 혈관수축반응이 억제되어 혈류량의 증가가 나타난다고 하였다(김정진, 1992). Wall(1974)은 완전한 흰쥐의 좌골신경을 이용하여 교감성 아민의 감수성에 대하여 실험을 하였는데 사람에게서 말초신경손상 같은 증가하는 통증의 경험은 교감성 아민과 관련이 있다고 하였다.

IV. 통증유발경로

말초신경은 세가지 종류의 신경원을 가진 축삭들로 구성되어 있는데, 즉 일차구심, 운동 신경원, 그리고 교감 신경절후 신경원이 그것이다. 일차구심의 세포체는 척추공에 있는 후근신경절에 위치하고 있다. 그 세포체로부터 빠져나온 후 일차 구심 축삭은 척수로 가는 것과 신체 조직으로 신경 분포되는 것으로 이분된다. 일차구심은 직경에 따라 유수화 정도에 따라, 전도속도에 따라 분류된다(박래준, 1995).

여러 종류의 자극에 반응하는 A- α 와 C 섬유유 의 기능에 대한 관찰은 일찍이 Lele(1956)과 Weddle(1945)이 관찰한 사실 즉, 자유신경종말에 의해서만 지배받는 각막과 같은 구조물에서도 통각 외에 다른 감각양식을 유발할 수 있다는 것으로 설명 할 수 있다. 가장 큰 지름을 가진 섬유인 A- β 는 가벼운 촉각 그리고 또는 움직이는 자극에 최대로 반응하는데, 그것들은 일차적으로 신경 속에 존재하며 피부로 신경 분포한다. 각각의 일차 구심성 외상 수용기들은 여러 가지 종류의 해로운 자극에 따라 반응할 수 있다(Handwerker와 Kobal 1993).

강렬하고 반복적이거나 또는 지속되는 자극이 도포된

경우, 조직이 손상을 받거나 염증이 존재한다면 활성화된 일차구심성 외상 수용기에 대한 역치는 낮아지고 모든 자극강도에 대하여 점화의 빈도는 높아진다. 이 과정을 감각이라 하는데 정상적으로는 무해한 자극이 통증을 유발시키게 되는 상황을 제공한다. 감각은 압통, 궤양, 통각과민에 기여하기 때문에 임상적으로 중요한 과정이다. 브라디키닌, 일부 프로스타글란딘, 그리고 루코트리엔과 같은 염증매개물들이 일차성 구심을 활성화시키고 혹은 감각 시킨다.

말초의 통각구심섬유인 천부체성통증의 A- δ 섬유와 C-섬유의 세포체는 배신경근에 존재하며, 이 세포체는 배근을 통하여 척수의 배각으로 투사된다(뇌신경의 통각구심섬유는 삼차신경의 신경핵으로, 그리고 배각의 상사체인 연수의 신경핵으로 투사된다). 통각의 구심로는 배근에서는 외측에 위치하고 가장 가느다란 섬유인 C-섬유의 대부분은 뚜렷한 다발 즉, 리사우어로(Lissauer's tract)를 형성한다(Raymond, 1997).

최근에 나온 중요한 개념 하나가 바로 구심 외상수용기도 또한 신경주효기관기능을 가졌다는 것이다. 대부분의 외상수용기는 폴리펩티드 조절기를 함유하고 있으며 그들이 활성화되어졌을 때 말초종말로부터 분비되어 진다. 한 예로 11개의 아미노산 펩티드로 구성된 P 물질가 있다. P 물질는 일차구심성 외상수용기로부터 분비되며 다발성 생물학적 활성을 갖는다. 일차구심성 외상수용기는 조직소상을 위협하는 수동적인 전달체일 뿐만 아니라 신경주효기관 기능을 통해 조직보호에도 능동적인 역할을 하고 있다.

일차구심성 외상수용기의 축삭은 후 신경근을 경유하여 척수로 들어간다. 그것들은 척수 회백질의 후신경사에서 끝난다. 일차구심성 축삭의 종말지는 척수 신경원과 접해있으며 통각을 담당하는 대뇌부위로 통증 신호를 전달한다. 각각의 일차구심성의 축삭은 많은 척수 신경원들과 접해있으며 각각의 척수 신경원은 많은 일차구심성으로부터 폭주 입력정보들을 받는다.

척수시상으로 축삭에 대한 하나의 중요 목표부위가 바로 시상의 복저부이다. 척수시상으로 축삭들은 시상 신경원들에 연결되고 체성감각 피질로 돌기를 뻗는다. 체성감각 피질에 대한 척수로부터 시상까지의 이 경로는 통증의 감각측면 즉 통증의 위치, 강도, 질에서 특별히 중요하다. 척수시상으로 축삭들은 또한 전두부 피질과 변연계를 연결해 주는 내측 시상부위와도 연결되어 있다. 이 경로는 통증의 이환된 혹은 불쾌한 감정적 차원에 보조하는

것으로 생각되어진다(양영철, 1999).

V. 결 론

통증에 관하여 통증유발물질과 원리, 가설 그리고 그 작용기전과 동통 유발경로에 대하여 고찰해보았다. 통증 이론은 특이설, 유형설 그리고 관문 조절설 등이 있는데 통증이 워낙 복합적인 현상이라 어느 이론으로 통증을 포괄적으로 설명하지는 못하고 이론들이 각각 통증의 복합적인 면을 부분적으로 설명하고 있다고 볼 수 있다. 통증을 일으키는 원인과 요소 그리고 그 기전이 복잡하더라도 해부학적 소견, 생화학적인 작용등에 대한 이론들과 원리를 이해하는 것은 복잡한 문제를 해결하는 실마리를 제시할 수 있었다. 따라서 통증은 검사자의 지식, 전문능력과 특수성에 달려 있다.

< 참고 문 헌 >

김병직 등 : 통증의 생리학적 기전과 치료, 영문출판사, 1999.

김선엽 등 : Burst형과 고빈도형 경피신경진기자극치료가 실험적 통증역치와 체온에 미치는 영향, KPTA, 2(2), 6, 1995.

김정진 : 생리학, 고문사, 1992.

박래준 : 연부조직의 동통과 장애, 대학서림, 1995.

박정숙 : 간호학탐구, 4(1), 52-70, 1995.

박창서 : 통증에 대한 경피신경진기자극의 임상 효과, J of Korean Acad of Rehab, 25-35, 1981.

백수정, 김동현, 김진상 : 분자 생물학적관점에서 본 통증의 이해, 대한 물리치료학회지, 12(2), 2000.

서유현 : 신경전달물질, 19-23, 193-266, 대우학술총서, 1992.

서대원, 홍승봉, 이광호 등 : 말초신경유해자극으로 유발한 고양이 척수후 각 신경세포의 활동에 미치는 소마토스타틴과 모르핀의 영향, 대한신경과학회지, 15, 1102-1116, 1997.

양영철 : 통증의 해부학적 기전 PTR의료정보연구소, 1999.

이재형 : 직선 편광 근 적외선 조사가 건강인의 실험적 통증 역치에 미치는 영향, KPTA, 2(4), 1995.

하영일 : 두통클리닉 고려의학, 73-81, 1997.

Adamas RD, Victor M, Ropper AH : Principles of neurology, 아담스신경과학 편찬위원회 편, 정담, 121-133, 1997.

Agnati L, Zoli M, Merlo Pich et al : Aspects of neural plasticity in the central nervous system, VIII. Theoretical aspects of brain communication and computation, Neurochem Int, 16, 479-500, 1990.

Agnati L, Zoli M, Merlo Pich et al : NPY receptors and their interactions with other transmitter systems. In Mutt, V, Fuxe, K, Hokfelt, T, and Lundberg, JM(eds): Neuropeptide Y, Ranven Press, New York, 103-114, 1989.

Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC : Antagonism of stimulation-produced analgesia by pCPA, a serotonin synthesis inhibitor, Brain Res, 44, 692-697, 1972.

Almar BGL, Johansson F, Von Knorrng L, Le Greves P, Terenius L : Substance P in CSF of patients with chronic pain syndromes, Pain, 33, 3-9, 1988.

Angnati LF, Zoli M, Merlo Pich E, Benfenati F, Grimal R, Zini I, Toffanoo G, Fuxe K : NPY receptors and their interactions with other transmitter systems. In Mutt, V, Fuxe, K, Hokfelt, T, and Lundberg, JM(eds): Neuropeptide Y, Ranven Press, New York, 103-114, 1989.

Bergtsson A, Hendriksson KG : The muscle in fibromyalgia: Areview of Swedish studies, J Rheumatol, 16(Suppl 19), 144-149, 1989.

Bowden CL, Michal J, Fletcher F, Hester GA : Imipramine receptor density on platelets of patients with fibrositis syndrome: Correlation with disease severity and response to therapy, Arthr Rheum(abstr), 30, S63, 1987.

Brena Steven F et al : Chronic Pain States: Their relationship to impairment and disability, Arch Phys Med Rehabil, 60, 387-389, 1979.

Brena SF : Chronic pain : America's hidden

- epidemic Atheneum/Smi, New York, 1978.
- Brimijoin S, Lundberg JM, Brodin E : Axonal transport of substance P in the vagus and sciatic nerves of the guinea pig, *Brain Res*, 191, 443-457, 1980.
- Caillet R : Chronic pain: is it necessary?, *Arch Phys Med Rehabil*, 60, 56-58, 1979.
- Caillet R : *Soft Tissue Pain and Disability*. F.A.Davis, Philadelphia. 1977.
- Chahl LA, Szolcsanyi J, Lembeck F(eds) : Antidromic vasodilation and neurogenic inflammation. *Akademiai Kiado, Budapest*, 1984.
- Chuisd JG : *Correlative Neuroanatomy and Function Neurology*, Los Altos, CA Lange medical Publications, 145-158, 1970.
- Cotman CW, McGaugh JL : *Behavioral neuroscience: An introduction*. New York, NY, Academic Press Inc, 515-568, 1980.
- Diehl B, Hoheisel U, and Mense S : Histological and neurophysiological changes induced by carrageen in skeletal muscle of cat, *Agents Actions*, 25, 210-213, 1988.
- Dubner R : Specialization in nociceptive pathways : Sensory discrimination, sensory modulation and neural connectivity. In Fields, HL, Dubner R, and Cervero F(eds) : *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press, New York, 9, 111-133, 1985.
- Duggan AW, North RA : Electrophysiology of opidis, *Pharmacol Rev*, 35, 219-281, 1984.
- Feldman RS, Quenzer LF : *Fundamentals of Neuropsychopharmacology*. Sinauer, Sunderland, MA, 1984.
- Flor H, Truk DC : Etiological theories and for chronic back pain. I Somatic models and interventions, *Pain*, 19, 105-121, 1984.
- Gersh MR(1992) : *Electrotherapy in Rehabilitation*, Philadelphia: FA. Davis Company, 26-48, 167-168.
- Hagsberg M, Kvarnstrom S : Muscular endurance and electromyographic fatigue in myofascial shoulder pain, *arch Phys Med Rehabil*, 65, 522-525, 1984.
- Handwerker HO, Kobal G : Psychophysiology of experimentally induced pain, *Physiol Rev*, 73, 639-671, 1993.
- Harold IK, Benjamin JS : *Modern Synopsis of Comprehensive Textbook of PSYCHIATRY/IV*, Williams and Wilkins, Baltimore/London, 535, 1985.
- Harvey JA, Lints C : *Pharmacologist*, 10, 211, 1968.
- Hokfelt T, Johannsson O, Ljungdahl A : Peptidergic neurones, *Nature*, 284, 515-521, 1980.
- Hughes Lichstein, Whitlock, Harke : Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects, *Phy Ther*, 64(7), 1062-1066, 1984.
- Hunt SP, Kelly JS, Emoson PC : An immunohistochemical study of neuronal populations containing neuropeptides or gamma-aminobutyrate within superficial layers of the rat dorsalthorn, *Neuroscience*, 6, 1883-1898, 1981.
- Klemp P, Staberg B, Korsgard J et al : Reduced blood flow in fibromyotic muscles during ultrasound therapy, *Scand J Rehab Med*, 15, 21-23, 1982.
- Krause AW, Clelland JA, Knowles CT, Jackson JR : Effects of unilateral and bilateral auricular terms cutaneous electrical nerve stimulation an cutaneous pain threshold, *Physical Therapy*, 67, 507-511, 1987.
- Kuhar, MJ : The mismatch problem in receptor mapping studies, *Trends Neurosci*, 8, 190-191, 1985.
- Lam JY, Chesebro, JH, Badimon L et al : Is vasospasm related to platelet deposition Relationship in procine in a preparation of arterial in vivo *Circulation*, 75, 243-248, 1987.
- Lance JW : *Mechanism and Management*. New

- York: Oxford University Press, 1980.
- Lembeck F, Gamse R : Substance P in peripheral sensory processes. In Porter, R and O' Connor, M(eds): Substance P in the nervous system, Ciba Foundation Symposium 91. Pitman, London, 35-49, 1982.
- Lewis T : Pain. Macmillian, London, 1942.
- Littlejohn, GO, Weinstein, C, and Helme, RD : Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome, *J Rheumatol*, 14, 1022-1025, 1987.
- Mannheimer JS : Electrode placements for TENS, *Phys Ther*, 58(12), 1455-1461, 1978.
- Mauntcastle VB : Pain and temperature sensitivity In: *Medical Physiology*, Vol. 1, eds by McCain, GA: Role of physical fitness training in fibrositis/fibromyalgia syndrome, *Am J Med(Suppl 3A)*, 81, 73-77, 1986.
- Melzack R : Psychological concept and methods for the control of pain. In *Advances in Neurology*, Vol 4, Raven Press, New York, 75-280, 1974.
- Mense S : Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E₂, *Brain Res*, 225, 95-105, 1981.
- Merskey H : Assessment of pain, *Physiotherapy*, 60(4), 96-98, 1974.
- Mersky H : Classification of chronic pain: Description of chronic pain syndromes and definitions, *Pain(Suppl)3* : S1-S225, 1986.
- Moldofsky H, Warsh JJ : Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in nonarticular rheumatism, *Pain*, 5, 65-71, 1978.
- Moldofsky H : Rheumatic Pain Modulation disorder: The relationship between sleep, CNS serotonin and pain. In Critchley, M, and Friedman, A(eds): *Headache: Physiopathological and Clinical Concepts*, Raven Press, New York, 51-57, 1982.
- Mountcastle VB : 14th ed, Mosby, St. Louis, M., 391-427, 1980.
- Nathan PW : The gate control theory of pain, A critical review, *Brain*, 99, 123-158, 1982.
- Newburger PE, Sallan SE : Chronic pain: principles of management, *Pediatr*, 81-89, 1981.
- Ngnati LF, Zoli M, Merlo Pich E, et al : Aspects of neural plasticity in the central nervous system, VIII. Theoretical aspects of brain communication and computation, *Neurochem Int*, 16, 479-500, 1990.
- O' Broen WJ, Sanborn C, Omer GE : Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on human blood β -endorphin levels, *Phy Ther*, 64(9), 1367-1374, 1984.
- Ohlen A, Lindbom L, Hokfelt T, Hedquist P, and Staines, W : Effects of substance P and calcitonin gene-related peptide on the skeletal muscle microcirculation. In Henry, JL, Couture, R, Cuello, AC, Pelletier, G, Quirion, R, and Regoli, D(eds): *Substance P and Neurokinins*, Springer-Verlag, New York, 192-194, 1987.
- Raymond DAdamas. *Principles of Neurology*, McGraw-Hill Book, 121-141, 1997.
- Ronald Melzack, Patrick D. Wall : pain mechanism: A new theory : A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception & response, *Science*, 150(3699), 1965.
- Sherrington CS : *The Integrative Action of the Nervous System*, Yale University Press, New Haven, 1906/1947.
- Sinclair DC, Hinshaw JR : A comparison of the sensory dissociation produced by procaine and by limb compression, *Brain*, 73, 480-498, 1950.
- Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R et al : Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation, *Proc Natl Acad Sci*, 87, 5935-5935, 1990.
- Stravino VD : *The Nature of pain*, Arch phys

- Med Rehabil, 37-44, 1970.
- Thomas CL(ed) : *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*, ed 15 FA Davis, Philadelphia, 1985.
- Vaeroy H, Halle R, Forre O, Kass E, Terenius L : Elevated CFS levels of substance P and high risk incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia. New features for diagnosis. *Pain*, 32, 21-26, 1988.
- Vanhoutte PM, Shimokawa H : Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm, *Circulation*, 80, 1-9, 1989.
- Von Frey M : *Untersuchungen über die Sinnesfunktionen der Menschlichen Haut: IDruckempfindung und Schmerz*, Konigl Sachs Ges Wiss MathPhys Ki, 23, 175, 1896.
- Wall PD : The gate control theory of pain mechanisms, A re-examination and Re-statement, *Brain*, 101, 1-18, 1978.
- Wall P : Ongoing activity in peripheral nerves : The physiology and phamachology impulses originating from neuroma, *Exp Neurol*, 43, 580-593, 1974.
- White JC, Sweet WH : *Pain, its mechanisms and neurosurgical control*, Thomas, Springfield, IL, 1955.
- Zotterman Y : Touch, Pain and tickling: An electrophysiological invertigation on cutaneous sensory nerves, *J Physiol*, 95, 1-28, 1939.