

전측 시개전핵의 하행성 통각 조절계에 대한 하올리브 수준의 복측 연수의 관여

이 배 환^{1,2,4}, 홍 승 길^{2,4}, 안 창 일¹, 손 진 훈³, 김 기 석¹

¹고려대학교 심리학과, ²고려대학교 의과대학 생리학교실,

³충남대학교 심리학과, ⁴고려대학교 신경과학연구소

본 연구는 전측 시개전핵의 자극으로 인한 하행성 통각 억제 체계에 하올리브 수준의 복측 연수가 관여하는가를 알아보기 위해 수행되었다. 펜토바비탈로 마취된 쥐의 꼬리튀기 반사를 사용하여 전측 시개전핵을 전기자극하고 복측 연수를 전기손상시키거나 리도카인을 주입한 결과 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과가 억제되었다. 반대로 복측 연수를 전기자극하거나 글루타메이트를 주입하여 세포체를 활성화시키면 마찬가지로 무통이 발생하였다. 이 결과는 전측 시개전핵의 하행성 통각 억제 체계에 하올리브 수준의 복측 연수가 관여한다는 것을 시사한다.

쥐의 시개전 복합(pretecal complex)은 시삭핵(the nucleus of the optic tract), 올리브 시개전핵(olivary pretecal nucleus), 후측 시개전핵(posterior pretecal nucleus), 그리고 전측 시개전핵(anterior pretecal nucleus)으로 구성되어있다. 이 영역은 동공 반사(Ranson & Magoun, 1933)와 안구운동의 통제(Sprague, Berlucchi, & Rizzolatti, 1973)에 관여하는 것으로 잘 알려져 있다. 해부학적인 섬유로 추적 기법(anatomical fiber

tracing techniques)에 의하면 시개전 영역(pretecal area) 중 많은 부분이 망막이나 부차적 시각 입력(accessory visual input)을 받지만(Berkley & Mash, 1978; Blanks Giolli, & Pham, 1982; Scalia & Arango, 1979; Weber & Harting, 1980), 전측 시개전핵은 예외적으로 부차적 시각핵(visual accessory nuclei)으로 부터 신경섬유를 거의 받지 않는다(Berkley & Mash, 1978; Berman, 1977; Blanks et al, 1982; Rodiek, 1979;

Weber & Harting, 1980). 고양이에서 전측 시개전핵에 대한 입력은 주로 반대쪽의 박속핵 (gracile nucleus)과 설상속핵(cuneate nucleus), 그리고 대뇌피질의 체감각 영역에서 온다는 것이 알려졌다(Berkley & Mash, 1978). 전측 시개전핵의 원심성 섬유는 시상층판내 부위(intralaminar thalamus) 중의 하나인 외측 중심핵(nucleus centralis lateralis), 적핵주변 중뇌 망상체(perirubral mesencephalic reticular formation) (Berkley & Mash, 1978), 그리고 배측 부울리브핵(dorsal accessory olive)(Itoh, Takada, Yasui, Kudo, & Mizuno, 1983)에 종지한다. 이러한 사실은 전측 시개전핵이 시각적인 기능을 담당한다기 보다는 체감각 운동(somatosensory motor) 기제에 관여한다는 것을 시사한다.

마취하지 않은 쥐에게 있어서 전측 시개전핵을 전기적으로 자극하면 유해한 자극에 대한 꼬리튀기(tail-flick) 반사가 억제되는데 이는 강력하고 오래 지속된다(Roberts & Rees, 1986). 이러한 자극 효과는 도피행동(escape behaviour)이나 운동 장애(motor deficits)를 야기하지 않는다. 마취한 쥐에서 전측 시개전핵을 전기자극하면 유해자극에 대한 척수 후각 심부 뉴런의 반응이 감소한다(Rees & Roberts, 1987). 이 효과는 동측 배외측삭(ipsilateral dorsolateral funiculus)을 절단함으로써 소멸될 수 있다. 이러한 결과는 전측 시개전핵을 전기자극하면 배외측삭을 지나 투사하는 세포를 활성화시켜 강한 피부 자극에 대한 척수 뉴런의 반응을 억제한다는 것을 시사한다. 하지만 전측 시개전핵은 직접 척수로 투사하는 것은 아니다(Weber & Harting, 1980).

복측 연수(ventral medulla)는 중뇌수도주변 회백질 자극으로 인한 진통 효과를 전달하는 2개의 중개소(relay)를 가지고 있다(Gebhart, Sandkuhler, Thalhammer, & Zimmermann, 1983). 하나는 거대봉선핵(nucleus raphe magnus)을 포함하는 복내측 연수(ventromedial medulla)이며, 다른 하나는 배측 및 복측 거대세포핵(nuclei gigantocellularis dorsalis, ventralis)과 외측 방거대세포핵(nucleus paragigantocellularis lateralis)을 포함하는 복외측연수(ventrolateral medulla)이다(개관: Willis, 1982). 이에 Terenzi 등(Terenzi, Rees, Morgan, Foster, & Roberts, 1991)은 복내측 연수와 복외측 연수를 전기손상(electrolytic lesion)시킨 결과 복외측 연수의 손상만이 전측 시개전핵의 자극 효과를 감소시킨다는 것을 보고했다. 그러나 이는 어느 특정 부위를 손상한 것이 아니며, 또한 자극 효과를 부분적으로 감소시켰지 완전히 없애지는 못했다. 그러므로 전측 시개전핵의 자극 효과는 복외측 연수중 어느 부위를 지나가는지 불분명하며, 복내측 연수나 복외측 연수와 관계없는 또 다른 통로를 지나갈지도 모른다.

그런데 전측 시개전핵은 신경해부학적으로 복측 연수의 하올리브핵으로 투사한다(Itoh et al., 1983; Robertson, 1983). 그러므로 이러한 전측 시개전핵과 복측 연수, 특히 하올리브핵의 연결 통로가 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 매개할 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 관찰한 다음 하올리브핵을 포함한 복측 연수를 전기손상시키거나 국소마취제인 리도카인(lidocaine)을 주입하여 일시적 손상 효과를 일으킴으로써 전측 시개전핵의 자극으로 발생된 무통 효과가 억제

되는가를 알아보고자 한다.

한편 하울리브 수준의 복측 연수를 차단함으로써 전측 시개전핵의 무통 효과가 억제된다면 반대로 복측 연수 뉴런의 활성화 또한 전측 시개전핵의 통각 억제와 유사한 효과 즉, 무통을 유발시킬 수 있을 것이다. 따라서 본 연구에서는 또한 하울리브 수준의 복측 연수를 전기자극하였을 때 무통이 일어나는지를 알아보려 한다. 그렇지만 이때 전기자극으로 무통 효과가 유발된다 할지라도 이는 복측 연수 뉴런의 세포체 뿐만 아니라 지나가는 섬유도 활성화시킬 가능성을 배제하지 못한다. 더우기 전기손상법이나 국소마취제에 의한 일시적 손상 역시 세포체 뿐만 아니라 지나가는 섬유도 그 기능을 방해할 수 있다. 이 때문에 하울리브 수준의 복측 연수의 전기손상과 리도카인 주입이 전측 시개전핵의 무통 효과를 억제한 현상이 시냅스후 연수 뉴런의 억제에 의한 것인지 아니면 지나가는 뉴런의 축삭이 억제된 때문인지 확실하지 않다. 따라서 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 하울리브 수준의 복측 연수의 뉴런을 활성화시킴으로써 나타나는가 아니면 그 무통 효과가 복측 연수 뉴런의 활성화 없이 단순히 지나가는 섬유를 통해 나타나는가를 알아보고자 뉴런의 세포체만 선택적으로 활성화시킬 수 있는 글루타메이트(glutamate)를 복측 연수에 주입하여 통각 억제가 일어나는가를 보고자 한다.

본 연구 결과는 부분적으로 국제동물연구학회(International Association for the Study of Pain)의 세계학술대회(World Congress on Pain)에 초록으로 발표되었다(Lee, Ahn, Han, Hong, & Sohn, 1993).

방법 및 절차

(1) 전측 시개전핵의 자극으로 인한 진통 작용에 대한 복측 연수의 전기손상 및 리도카인 주입 효과

A. 실험동물 및 전측 시개전핵의 전기 자극 : 체중 300 ~ 410g되는 Sprague Dawley 종의 수컷 흰쥐 28마리를 사용했다. 각 동물은 sodium pentobarbital (Nembutal: 60mg/kg)을 복강내에 주사하여 마취시키고, 뇌입체정위고정장치(stereotaxic instrument)에 고정시킨 후, 전측 시개전핵 위의 두개골을 치과용 드릴로 구멍을 뚫고 전극을 내렸다.

이때 전측 시개전핵의 좌표는 Paxinos와 Watson(1982)의 도감에 따라 전정(bregma)을 기준으로 AP : -4.3 - 5.3, ML : 1.7 - 1.8, DV : 4.0 - 6.0(피질 표면 아래)이었다. 전측 시개전핵은 이배환(1993)과 김향인 등(김향인, 이배환, 나홍식, 1993)이 기술한 방법에 따라 단극 전극(monopolar electrode)으로 자극했는데, 전극은 직경 200 μ m의 스테인레스스틸 철사(stainless steel wire)로서 절단면을 제외한 나머지 부분은 테프론(teflon)으로 절연되었다(절연된 외경: 280 μ m). 전기자극은 정전류(constant current)로서 0.4ms, 50Hz인 단상 음극파(monophasic cathodal pulse)를 연사(train)로 가했는데, 실제 자극시 가해지는 전류는 전극과 직렬로 연결된 100ohm의 저항에 나타난 전압 강하(voltage drop)를 오실로스코프(oscilloscope)로 관찰하였다. 쥐의 전측 시개전핵에 내려진 자극용 전극은 꼬리 튀기 반사의 검사를 통해 전기자극시 통각 억제를 일으키는 부위와 자극 역치(threshold)를 결정한 후 치과용 레진(quick self-curing acrylic resin, SHOFU Inc.)을 사용하여 전극

을 고정하였다.

B. 꼬리튀기(tail-flick) 반사의 검사

모든 동물은 상온(약 20°C)에서 유효한 온도 자극에 대한 꼬리튀기 반응에 대해 검사를 받았다. 꼬리튀기 반사의 검사는 이배환(1993)과 김향인 등(1993)의 방법에 따라 실시하였는데, 간단히 요약하면, 동물을 꼬리의 끝에서 부터 2-6cm되는 위치에 검정색으로 칠한 뒤, 꼬리튀기 검사 장치 위에 올렸다. 검사 장치에는 직경 1.2 cm의 구멍이 있어 안쪽에 위치한 할로겐 램프(12V, 300W)에서 나오는 복사열이 이 구멍을 통해 꼬리에 가해지게 되어있다. 이 구멍 바로 옆에는 접촉 감지기(contact sensor)가 있어 램프가 켜져 꼬리에 열이 가해질 때 부터, 꼬리가 열에 대해 반응할 때 꼬리에 감은 아주 얇은 철판이 감지기에서 떨어질 때 까지의 시간을 잠재기(latency)로 측정했다. 할로겐 램프에서 나오는 열의 강도는 램프에 가해지는 전압을 조정함으로써 조절하였다. 단일 뇌 자극으로 인해 무통 효과가 생겨 7초가 되어도 꼬리를 피하지 않으면 꼬리의 손상을 피하기 위해 램프를 끄고 꼬리를 치웠다. 꼬리튀기 잠재기는 꼬리의 손상 및 민감화(sensitization) 또는 습관화를 최소한으로 줄이기 위해 5분 간격으로 검사를 하였다. 기저선 꼬리튀기 잠재기(baseline tail-flick latency)는 뇌 자극전에 3회에 걸쳐 검사하여 그 평균값으로 설정하였다.

$$\text{무통지수} = \frac{\text{꼬리튀기 잠재기} - \text{기저선 꼬리튀기 잠재기}}{7 - \text{기저선 꼬리튀기 잠재기}}$$

꼬리튀기 잠재기에 의해 수집된 자료는 위

와 같은 공식에 따라 변형시켰는데, 이 공식에서 유도된 값을 무통지수(index of analgesia)라 하며(Harris & Pierson, 1964), 이 무통지수를 분석하였다.

C. 복측 연수의 전기손상 : 전측 시개전핵에 자극 전극이 삽입된 흰쥐 28 마리중 14 마리에게는 자극 부위와 같은쪽(ipsilateral) 복측 연수의 하올리브핵의 배측 부위(AP: 12.5, ML: 1.0 - 1.5, DV: 8.5(뇌표면하))에 손상용 전극을 내려 1mA의 전류를 15 - 30초간 흘려 손상시켰다. 손상시킨지 5분후 부터 전측 시개전핵을 다시 자극하여 자극으로 인한 무통 효과가 복측 연수의 손상으로 억제되는지 관찰하였다.

D. 복측 연수의 리도카인 주입 : 전측 시개전핵에 자극 전극이 삽입된 흰쥐 28 마리중 14 마리에게는 자극 부위와 같은쪽 복측 연수의 하올리브핵의 배측 부위(AP: 12.5, ML: 1.0 - 1.5, DV: 8.5(뇌표면하))에 스테인레스스틸로 된 주입관을 내려 2%의 리도카인을 주입하였는데, 리도카인은 자동미세주입기(Harvard Apparatus, Syringe Infusion Pump 22)를 이용하여 분당 0.4μl의 속도로 0.2 - 0.5μl 주입하였다. 주입을 마친뒤 1분후 부터 5분 간격으로 전측 시개전핵을 다시 자극하며 자극으로 인한 무통 효과가 시간 경과에 따라 국소마취제의 주입으로 어떻게 변화하는가를 관찰하였다.

(2) 복측 연수의 전기자극 및 화학적 자극 효과

A. 복측 연수의 전기 자극 : 체중 280 ~ 380 g되는 Sprague Dawley 종의 수컷 흰쥐 12

마리를 사용했다. 전측 시개전핵에서와 같은 방법으로 자극용 전극을 쥐의 한쪽 (unilateral) 복측 연수의 하올리브핵의 배측 부위(AP: 12.5, ML: 1.0 - 1.5, DV: 8.5(뇌표면하))에 내려 꼬리튀기 반사의 검사를 통해 전기자극시 통각 억제를 일으키는 부위와 자극 역치(threshold)를 관찰하였다. 또한 자극 시 무호흡(apnea) 현상이 일어나는 경우 무호흡이 일어나는 자극 역치도 구하였다

B. 복측 연수의 화학적 자극 : 체중 280 ~ 380 g되는 Sprague Dawley 종의 수컷 흰쥐 12 마리를 사용했다. 기저선 꼬리튀기 잠재기를 결정한 후 한쪽 복측 연수의 하올리브핵의 배측 부위(AP: 12.5, ML: 1.0 - 1.5, DV: 8.5 (뇌표면하))에 스테인레스스틸로된 주입관을 내려 180mm의 글루타메이트를 주입하였는데, 글루타메이트는 자동미세주입기를 이용하여 분당 0.4μl의 속도로 0.2 - 0.4μl 주입하였다. 주입을 마친뒤 30초후 최초 검사를 하였으며 그 다음 두번째 검사는 최초 검사후 2분 지나, 3번째 검사는 두번째 검사 후 다시 3분

지나서 검사하였으며, 이후 검사는 5분 간격으로 기저선 꼬리튀기 잠재기 수준으로 돌아올 때 까지 검사를 계속하였다. 실험을 마친 뒤에는 동일한 부위에 동일한 주입관을 사용하여 165mm의 생리식염수를 동일한 양 만큼 주입하여 시간 경과에 따른 쥐의 꼬리튀기 잠재시간의 변화를 관찰하였다.

결 과

(1) 조직 검사 결과

하올리브 수준의 복측 연수를 전기손상시킨 실험에서 전측 시개전핵의 자극 부위 및 복측 연수의 전기손상 부위는 그림 1에 제시되어 있으며, 리도카인을 주입한 실험에서 전측 시개전핵의 자극 부위 및 리도카인 주입 부위는 그림 2에 제시되어 있다. 전측 시개전핵의 자극 부위와 복측 연수의 전기손상 및 리도카인 주입 부위는 각각 대체로 전측 시개전핵과 하올리브핵 및 그 주변에 위치해 있었다.

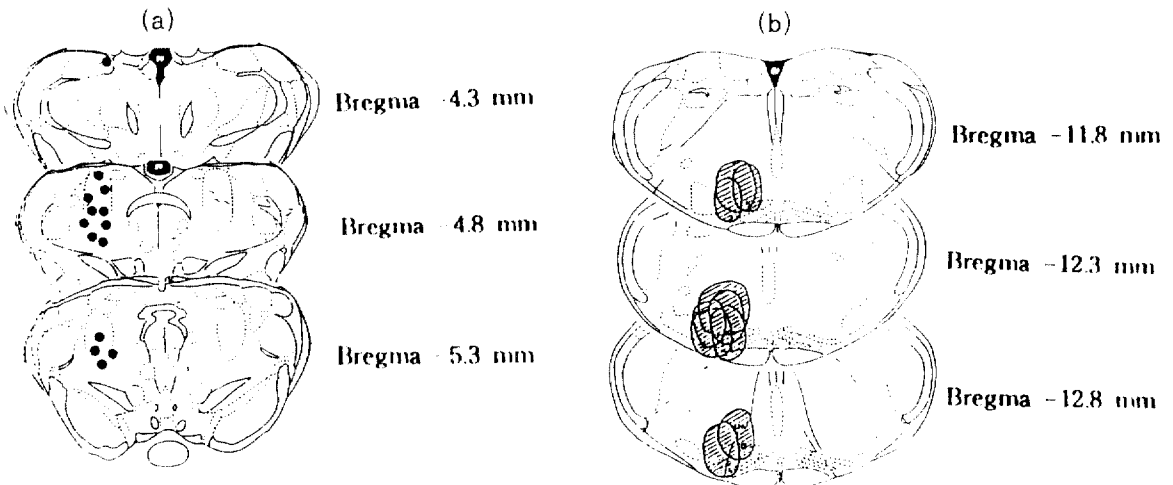


그림 1. 전측 시개전핵의 자극 부위(a) 및 복측 연수의 선해질 손상부위(b)

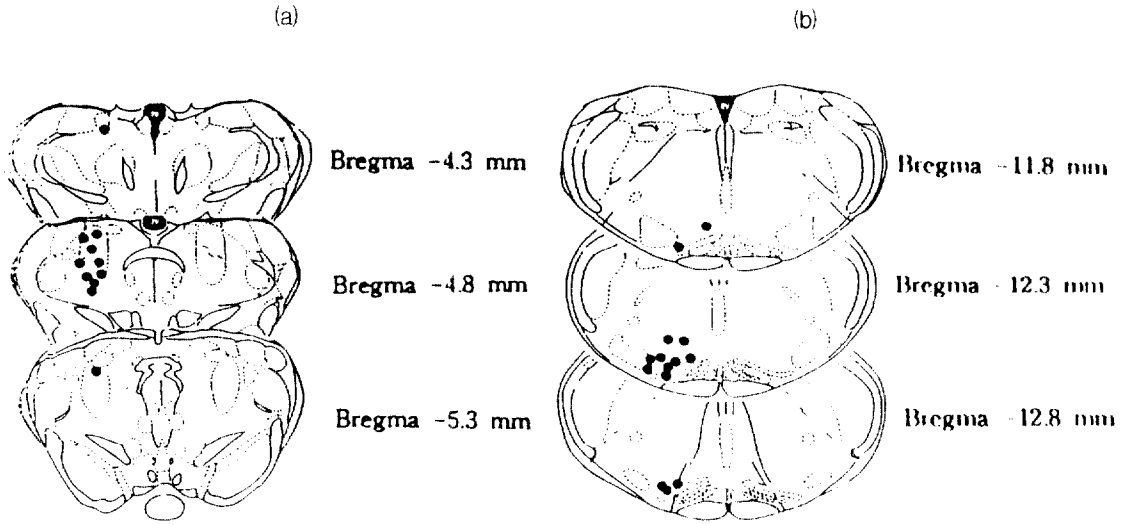


그림 2. 전측 시개전핵의 자극 위치(a) 및 복측 연수의 리도카인 조입관의 위치(b)

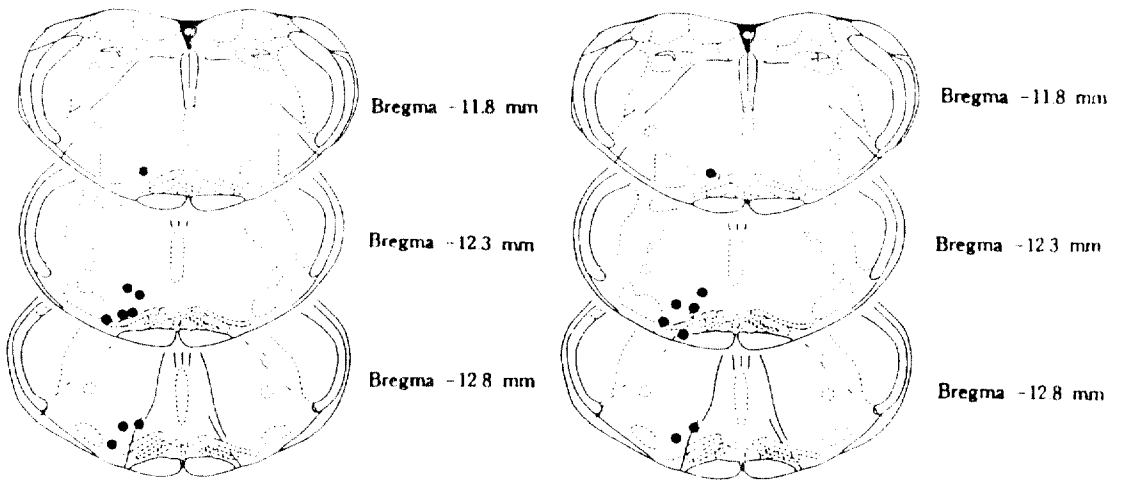


그림 3. 복측 연수의 전기 자극 위치

그림 4. 복측 연수의 글루타메이트 주입관의 위치

복측 연수를 전기자극한 부위는 그림 3에 제시되어 있으며, 화학적으로 자극한 부위는 그림 4에 제시되어 있다. 전기 및 화학적으로 자극한 부위는 모두 하올리브핵과 그 주변 부위에 위치해 있었다.

(2) 전측 시개전핵의 자극으로 인한 진통 작용에 대한 복측 연수의 전기손상 및 리도카인 주입 효과

A. 복측 연수의 전기손상 효과 : 하올리브 수준의 복측 연수를 전기손상시켰을 때 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과의 변화에 관한 결과는 표 1에 제시되어 있다. 표에서 알 수 있듯이 무통지수에 있어서 각 조건들 간에는 유의미한 차가 존재했다($p < .01$, Friedman의 양방분석). 특히 쌍별 비교를 수행한 결과 복측 연수를 전기손상시키기 전에 전측 시개전핵을 자극하면 통제조건과 비교해 볼 때 무통 효과가 발생하였으며(무통지수 = 1.0, $p < .01$), 복측 연수를 손상시킨 후 전측 시개전핵을 자극하면 무통지수는 유의미하게 증가하였으나($p < .01$), 완전한 무통은 발생하지 않았다. 또한 복측 연수를 전기손상시킨 후 뇌자극을 하면 복측 연수를 손상시키기전 뇌자극을 한 조건에 비해 무통지수가 유의미하게 감소하였다($p < .01$). 전기손상시 전측 시개전핵을 자극하더라도 무통지수는 그 범위가 -.45 에서 .71까지였으며, 14개의 사례중 2개의 사례에서는 기저수준 이하까지 감소했다. 이러한 사실과 표 1을 통해 살펴볼 때 복측 연수의 손상은 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 억제한다는 것을 알 수 있다. 그렇지만 대체로 복측 연수의 전기손상으로 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 완전히 억제되지는 않았다.

표 1. 복측 연수의 전기손상이 전측 시개전핵 자극의 무통 효과에 미치는 영향 (N=14)

| | 손상 전 | | 손상 후 | |
|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 통제 | 뇌자극 | 통제 | 뇌자극 |
| 반응잠재기 (초) | 3.87 ± .05 | 7.00 ± .00 | 3.81 ± .15 | 4.76 ± .29 |
| 무통 지수 | .00 ± .02 | 1.00 ± .00 | -.02 ± .05 | .29 ± .09 |

(평균±표준오차)

B. 복측 연수의 리도카인 주입 효과 : 하올리브 수준의 복측 연수에 리도카인을 주입했을 때 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과의 변화에 관한 결과는 표 2에 제시되어 있다.

표2에는 전측 시개전핵을 자극하지 않는 조건(통제)과 자극하는 조건(뇌자극), 리도카인 주입후 뇌자극 조건(자극+리도), 리도카인의 효과로 부터 회복된 후 뇌자극한 조건(자극+회복), 회복후 자극하지 않는 조건(통제+회복)) 등 각 조건에서 반응 잠재기의 변화와 이를 무통 지수로 환산한 결과가 제시되어 있다. 표에서 알 수 있듯이 무통지수에 있어서 각 조건들 간에는 유의미한 차가 존재했다($p < .01$, Friedman의 양방분석). 특히 쌍별 비교를 수행한 결과 리도카인 주입 후 전측 시개전핵을 자극할 때(자극+리도)는 리도카인 주입전 전측 시개전핵을 자극한 조건(뇌자극)에 비해 무통지수가 유의미하게 감소하였다($p < .01$).

표 2. 복측 연수의 리도카인 주입이 전측 시개전핵 자극의 무통 효과에 미치는 영향 (N=14)

| | 통제 | 뇌자극 | 자극+리도 | 자극(회복) | 통제(회복) |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 반응잠재기 (초) | 3.75 ± .18 | 7.00 ± .00 | 3.45 ± .38 | 7.00 ± .00 | 4.10 ± .19 |
| 무통 지수 | -.03 ± .06 | 1.00 ± .00 | -.12 ± .11 | 1.00 ± .00 | .08 ± .05 |

(평균±표준오차)

그림 5에는 리도카인 주입 효과의 시간 경과에 따른 변화 과정이 제시되어 있다. Friedman의 양방분석 후 쌍별 비교를 수행한 결과 리도카인 주입전 전측 시개전핵을 전기 자극했을 때 일어난 무통 효과는 리도카인 주입 후 유의미하게 감소한 후 점차 회복되었다. 이때 리도카인 주입시 전측 시개전핵을 자극 하더라도 무통지수는 그 범위가 -.59 에서 .77 까지였으며, 14개의 사례중 9개에서 기저수준 이하까지 감소했다. 이러한 사실과 표 2를 통해 살펴볼 때 하울리브 수준의 복측 연수에 대한 리도카인의 주입은 전기손상과 마찬가지로 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 억제한다는 것을 알 수 있다. 그렇지만 리도카인 주입은 전기손상과는 달리 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 완전히 차단했다.

(3) 복측 연수의 전기자극 및 화학적 자극 효과

A. 복측 연수의 전기자극 효과 : 복측 연수를 전기자극했을 때 9마리의 동물 모두 무통 효과가 일어났다. 이때 전측 시개전핵에서 무통 효과가 일어나는 수준의 전류를 가하면 무통 뿐만 아니라 무호흡(apnea) 현상도 일어났는데, 무통 및 무호흡이 일어나는 역치는 표 3에 제시되어 있다. 무호흡이 발생하지 않고 무통 효과가 일어나는 역치는 훨씬 낮아 $18.33 \pm 1.88 \text{ uA}$ (평균 \pm 표준오차)였으며, 무통과 이에 수반된 무호흡이 일어나는 역치는 $55.56 \pm 5.80 \text{ uA}$ (평균 \pm 표준오차)이었다. 이 두 역치 전류 사이에는 유의미한 차이가 있었다 (paired t-test, $p < .01$).

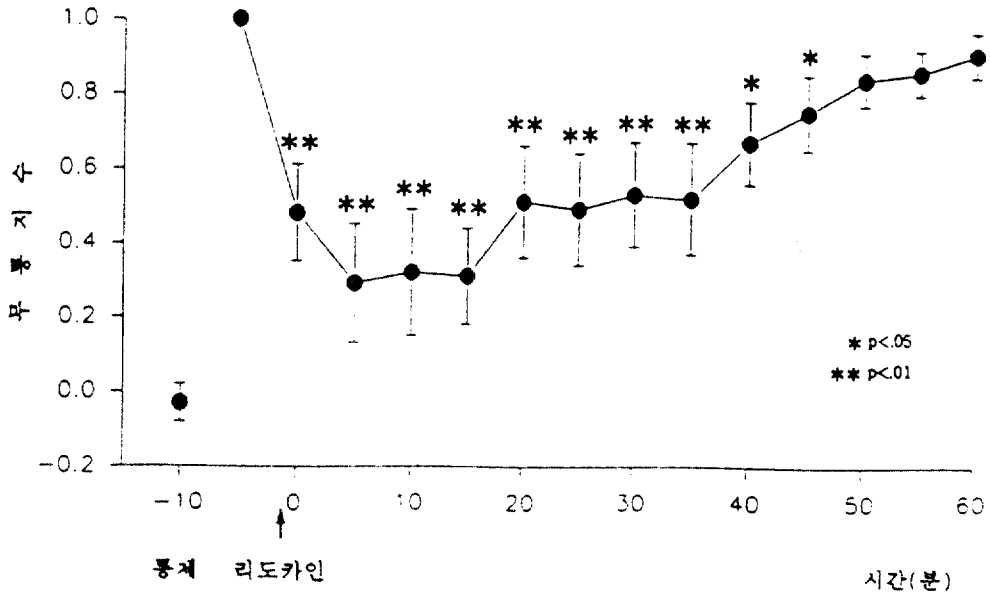


그림 5. 복측 연수의 리도카인 주입에 따른 전측 시개전핵 자극으로 인한 무통 효과의 시간 경과에 따른 변화

표 3. 복측 연수의 자극 역치 (N=9)

| | 무통 + 무호흡 | 무통 + 호흡 |
|----------|--------------|--------------|
| 자극전류(uA) | 55.56 ± 5.80 | 18.33 ± 1.18 |

(평균±표준오차)

B. 복측 연수의 화학적 자극 효과 : 하올리브 수준의 복측 연수에 뉴론의 세포체를 활성화시키는 글루타메이트를 주입한 효과는 표 4에 제시되어 있다. 표4에는 글루타메이트를 주입하기전 정상조건과 주입후 무통이 일어날 때,

표 4. 복측 연수의 글루타메이트 주입에 따른 무통 효과의 변화 (N=9)

| | 주 입 전 | | 주 입 후 | | 회 복 후 | |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 글루타메이트 | 식 염 수 | 글루타메이트 | 식 염 수 | 글루타메이트 | 식 염 수 |
| 반응잠재기 (초) | 4.00 ± .14 | 3.99 ± .10 | 7.00 ± .00 | 4.08 ± .18 | 3.90 ± .17 | 3.89 ± .14 |
| 무통 지수 | .02 ± .03 | -.02 ± .03 | 1.00 ± .00 | .01 ± .06 | -.01 ± .04 | -.06 ± .06 |

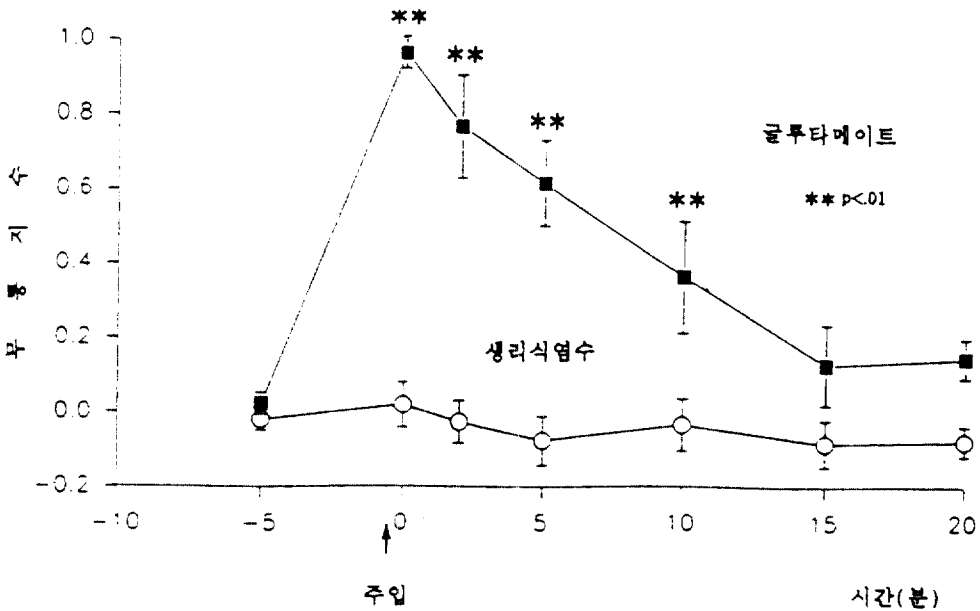


그림 6. 복측 연수의 글루타메이트 주입으로 인한 무통 효과의 시간 경과에 따른 변화

그리고 회복된 후 기저수준으로 돌아갈 때 까지의 꼬리튀기 반응잠재기와 이에 따른 무통 지수가 제시되어 있으며, 글루타메이트의 이 효과는 생리식염수의 통제조건과 비교할 수 있다. 표에서 살펴볼 수 있는 바와 같이 글루타메이트를 주입한 쥐는 모두 무통 효과가 일어났지만(무통지수=1.0)($p < .01$, Friedman의 양방분석후 쌍별 비교), 생리식염수는 아무런 효과가 없었다($p > .05$). 그림 6에는 글루타메이트와 생리식염수 주입 효과의 시간 경과에 따른 변화 과정이 제시되어 있다. 글루타메이트를 주입한 직후 무통 효과가 나타났는데, Friedman의 양방분석후 쌍별 비교를 수행한 결과 이때 증가된 무통지수는 주입전 통제 조건과 비교해 볼 때 약 10분 동안 지속되었다($p < .01$).

논 의

전측 시개전핵은 체감각 피질(Chiang, Dostrovsky, & Sessle, 1989), 척수 후주(Rees & Roberts, 1989a,b), 중뇌 심부핵(Foster, Sizer, Rees, Roberts, 1989)을 자극할 때 나타나는 무통 효과를 매개하는 중요한 중개핵으로 알려져 있다. 그리고 이 부위를 전기자극하면 매우 강력하고 오랫동안 지속되는 무통 현상이 일어난다(Rees & Roberts, 1986). 이 효과는 아주 강력한 것이기 때문에 다른 뇌 부위에서는 쉽게 관찰할 수 없을 정도로 이례적인 것이다. 그렇지만 강력한 통각 억제 작용을 나타내는 전측 시개전핵은 이것이 관여하는 하행성 회로는 잘 알려져 있지 않다. 그렇다고 하여 전측 시개전핵이 척수로 직접 투사하지는 않는다(Weber &

Harting, 1980). 그 중 지금까지 알려져 있는 것으로는 척수의 동측 배외측삭을 절단하면 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 소멸되는 것으로 보아(Rees & Roberts, 1987) 척수 수준에서 하행할 때는 동측의 배외측삭을 통해 투사한다는 것을 알 수 있다.

전측 시개전핵이 관여하는 하행성 뇌 회로를 탐색해 보려는 시도로서 Terenzi 등(1991)은 복내측 연수와 복외측 연수를 양측으로 손상시킨 결과 전측 시개전핵의 자극으로 인한 통각 억제 효과가 감소한다는 것을 발견하고, 이는 복외측 연수가 부분적으로 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 중개할 가능성을 제시하였다.

그런데, 전측 시개전핵이 연수의 복측 부위에 있는 하올리브핵의 배측 부위로 직접 투사한다는 증거가 있다(Ito et al., 1983; Robertson, 1983). 이 부위는 Terenzi 등(1991)이 연구했던 문측 연수보다는 더 미측에 존재한다. 그러므로 전측 시개전핵에서 하행하는 섬유 통로가 Terenzi 등이 손상시켰던 연수 수준을 지나 하올리브 수준의 복측 연수로 투사할 가능성이 있는 것이다. 하지만 배측 하올리브핵은 매우 얇은 판 모양으로 되어 있기 때문에 매우 좁은 부위이다. 따라서 본 연구에서는 하올리브 핵 수준의 복측 연수가 전측 시개전핵의 하행성 통각 억제 작용을 매개할 가능성을 탐색하였다.

본 연구의 결과를 보면 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과는 하올리브 수준의 복측 연수를 전기손상시키거나 리도카인을 주입하였을 때 억제되었다. 그렇지만 두 가지 방법의 억제 효과는 약간 상이한 측면도 있었는데, 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과는 전기손상법을 사용하였을 때는 억제되긴

하였으나 완전히 차단되지는 않았다. 반면 리도카인을 주입하였을 때는 무통 효과가 완전히 차단되었다. 따라서 한쪽 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과는 같은쪽의 복측 연수를 통해 하행한다는 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 Terenzi 등(1991)의 연구 결과와 비교할 수 있는데, 이들은 문측 연수의 복외측 부위를 양측으로 손상시켰을 때 전측 시개전핵의 무통 효과가 감소한다는 것을 발견했다. 이들이 사용한 손상법은 전기손상법으로 이는 전기손상법의 불완전한 손상 효과 때문에 복외측 연수의 손상으로 인한 완전한 차단 효과를 관찰할 수 없었던 것 같다. 그렇지만 본 실험에서도 역시 전기손상법을 사용하였을 때는 한쪽 복측 연수를 손상시키더라도 전측 시개전핵의 무통 효과가 감소되었으며, 더우기 리도카인을 주입하면 완전히 차단되었다. Sandkuhler 등(Sandkuhler, Maisch, & Zimmermann, 1987)이 계산한 바에 의하면 0.5 μ 정도로 주입된 리도카인이 효과적으로 파급될 수 있는 범위는 직경이 약 1mm 이하라고 한다. 그러므로 본 연구에서 사용된 양의 리도카인 효과는 매우 한정된 복측 연수에 작용하여 전측 시개전핵의 통각 억제 작용을 차단했다고 할 수 있다. 그러므로 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과는 같은쪽의 복측 연수를 지나 하행한다고 할 수 있다.

그런데, 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 복측 연수를 지나 하행한다 하더라도, 복측 연수를 지나갈 때 복측 연수의 뉴론을 활성화시키는가 즉, 시냅스가 존재하는가의 문제가 남는다. 이러한 가능성을 알아보기 위하여 본 연구에서는 또한 동일한 복측 연수 부위를 전기적으로 자극하였을 때 전측 시개전핵의 자극과 동일한 무통 효과가 나타나는

가를 살펴보았는데, 그 결과 복측 연수의 전기자극으로 인해 무통이 일어났다. 그렇지만 복측 연수의 자극으로 인한 무통이 일어날 때 그 자극 역치는 전측 시개전핵의 자극 역치보다는 훨씬 낮았는데, 이와 같이 낮은 전류에서도 무통이 일어나는 것은 전측 시개전핵의 자극 효과를 전달하는 신경섬유 뿐만 아니라 다른 뇌 부위의 자극으로 인한 무통 효과를 전달하는 신경섬유도 이 부위 및 인접 부위를 지나가는 때문으로 볼 수 있다. 복측 연수의 전기자극시 특이한 점은 무통 효과와 함께 무호흡 현상도 일어난다는 점이다. 이는 뇌간에 존재하는 호흡과 관련된 신경핵 부위가 이 부근에 존재하거나 보다 문측(rostral)에 존재하는 호흡을 담당하는 핵의 원심 섬유가 이 부근을 지나가기 때문이라 할 수 있다.

한편, 동일한 복측 연수 부위에 글루타메이트를 주입했을 때에도 전기자극과 마찬가지로 무통 현상이 일어났다. 이 글루타메이트는 뉴론의 세포체만 선택적으로 활성화시키는 작용을 가지고 있으므로, 복측 연수 뉴론의 활성화로 인해 무통이 발생한 것으로 볼 수 있다. 그러므로 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 매개하는 하행성 섬유가 복측 연수 뉴론을 활성화시킬 가능성을 시사하는 것이다. 그런데, 전기자극시와는 달리 글루타메이트를 주입하였을 때는 무호흡 현상이 일어나지 않았다. 따라서 전기자극시 발생한 무호흡 현상은 이 부위의 복측 연수에 호흡을 관장하는 신경핵이 존재하는 것이 아니라 보다 문측에 존재하는 호흡중추의 원심성 섬유가 이 부위를 지나간다고 할 수 있다.

본 연구에서 살펴본 바와 같이 전측 시개전핵을 전기자극하면 무통 현상이 나타나는데, 이 무통 효과는 하올리브 수준의 복측 연수를

손상시키거나 리도카인을 주입하면 억제된다. 그리고 이 복측 연수를 활성화시키면 마찬가지로 무통 효과가 나타난다. 따라서 이상의 결과는 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과는 하올리브 수준의 복측 연수를 지나 하행한다는 것을 시사한다.

참고문헌

김향인, 이배환, 나홍식(1993). 전측 시개전핵의 동통조절작용. *신경과학논문집*, 1, 14-21.

이배환(1993). 전측 시개전핵의 하행성 통각 억제 작용에 관여하는 쥐 뇌의 신경 회로. 고려대학교 박사학위논문.

Berkley, L.J. & Mash, D.C.(1978). Somatic sensory projections to the pretectum in the cat. *Brain Research*, 158, 445-449.

Bermann, N.(1977). Connections of the pretectum in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 174, 227-254.

Blanks, R.H.I., Giolli, R.A., & Pham, S.V.(1982). Projections of the medial terminal nucleus of the accessory optic system upon pretectal nucleus in the pigmented rat. *Experimental Brain Research*, 48, 228-237.

Chiang, C.Y. Dostrovsky, J.O., & Sessle, B.J.(1989). Role of anterior pretectal nucleus in somatosensory cortical descending modulation of jaw-opening reflex in rats. *Brain Research*, 515, 219-226.

Foster, G.A., Sizer, A.R., Rees, H., &

Roberts, M.H.T. (1989). Afferent projections to the rostral anterior pretectal nucleus of the rat: a possible role in the processing of noxious stimuli. *Neuroscience*, 29, 685-694.

Gebhart, G.F., Sandkühler, J., Thalhammer, J.G. & Zimmermann, M. (1983) Inhibition of spinal nociceptive information by stimulation in the midbrain of the cat is blocked by lidocaine microinjected in nucleus raphe magnus and the medullary reticular formation. *Journal of Neurophysiology*, 50,1446-1457.

Harris, L.S. & Pierson, A.K.(1964). Some narcotic antagonists in the benzomorphan series. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 143, 141-148.

Itoh, K., Takada, M., Yasui, Y., Kudo, M., & Mizuno, N.(1983). Direct projections from the anterior pretectal nucleus to the dorsal accessory olive in the cat: an anterograde and retrograde WHA-HRP study. *Brain Research*, 272, 350-353.

Lee, B.H., Ahn, C.Y., Han, H.C., Hong, S.K., & Sohn, J.-H.(1993). Stimulation of the anterior pretectal nucleus causes antinociception via the ventral medulla in rats. Abstracts-7th World Congress on Pain, 449.

Paxinos, G. & Watson, C.(1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*, New York: Academic Press,

Ranson, S.W. & Magoun, H.W.(1933). The

- central path of the pupillo-constrictor reflex in response to light. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 30, 1193-1204.
- Rees, H. & Roberts, M.H.T.(1986). The effects of pretectal stimulation on the responsiveness of spinal dorsal horn neurones. *Journal of Physiology*, 371, 52P.
- Rees, H. & Roberts, M.H.T.(1987). Anterior pretectal stimulation alters the responses of spinal dorsal horn neurones to cutaneous stimulation in the rat. *Journal of Physiology (London)*, 385, 415-436.
- Rees, H. & Roberts, M.H.T. (1989a). Activation of cells in the anterior pretectal nucleus by dorsal column stimulation in the rat. *Journal of Physiology*, 417, 361-373.
- Rees, H. & Roberts, M.H.T.(1989b). Antinociceptive effects of dorsal column stimulation in the rat: involvement of the anterior pretectal nucleus. *Journal of Physiology*, 417, 375-388.
- Roberts, M.H.T. & Rees, H.(1986). The antinociceptive effects of stimulating the pretectal nucleus of the rat. *Pain*, 25, 83-93.
- Robertson, R.T.(1983). Efferents of the pretectal complex: Separate populations of neurons project to lateral thalamus and to inferior olive. *Brain Research*, 258, 91-95.
- Rodiek, R.W.(1979). Visual pathways. *Annual Review of Neuroscience*, 2, 193-225.
- Sandkuhler, J., Maisch, B., & Zimmermann, M. (1987) The use of local anaesthetic microinjections to indentify central pawhways: a quantitative evaluation of the time course and extent of the neuronal block, *Experimental Brain Research*, 68, 168-178.
- Scalia, F. & Arango, D.(1979). Topographic organization of the projections of the retina to the pretectal region in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 186, 271-292.
- Sprague, J.M., Berlucchi, G., & Rizzolatti, G.(1973). The role of the superior colliculus and pretectum in vision and visually guided behavior. In R. Jung (Ed.). *Handbook of Sensory Physiology*, Vol.VII/3, Part B,(pp. 27-102), Berlin: Springer-Verlag.
- Terenzi, M.G., Rees, H., Morgan, S.J.S., Foster, G.A., & Roberts, M.H.T.(1991). The antinociception evoked by anterior pretectal nucleus stimulation is partially dependent upon ventrolateral medullary neurones. *Pain*, 47, 231-239.
- Weber, J.R. & Harting, J.K.(1980). The efferent projections of the pretectal complex: an autoradiographic and horseradish peroxidase analysis. *Brain Research*, 194, 1-28.
- Willis, W. D. (1982). *Progress in Sensory Physiology*, Vol. 3, Berlin: Springer-Verlag.

Ventral Medulla at the level of Inferior Olive is Involved in Descending Pain Inhibition Elicited by Stimulating Anterior Pretectal Nucleus in the Rat

Bae-Hwan Lee^{1,2,4}. Seung-Kil Hong^{2,4}. Chang-Yil Ahn¹.
Jin-Hun Sohn³. Ki-Suk Kim¹

¹Department of Psychology, Korea University, ²Department of Physiology, College of Medicine, Korea University, ³Department of Psychology, Choongnam Nat'l University, ⁴Neuroscience Research Institute, Korea University

The present study was conducted to determine whether the ventral medulla (VM) at the level of the inferior olive (IO) is involved in descending pain inhibition system including the anterior pretectal nucleus (APTn). Pain sensitivity was assessed using tail-flick test to radiant heat in the rat anaesthetized with pentobarbital. Electrolytic lesions of the VM or microinjections of lidocaine into the VM inhibited the analgesic effects of stimulating the APTn. Electrical stimulation of the VM or microinjections of glutamate into the VM produced analgesic effects similar to those of stimulating the APTn. These results suggest that the VM including the IO is involved in a descending antinociceptive pathway originating in the APTn.