

전측 시개전핵의 하행성 통각 조절계에 대한 중뇌수도주변회백질의 관여

이 배 환^{1,3,4}, 김 현^{2,4}, 서 영 석^{2,4}, 홍 승 길^{3,4}, 안 창 일¹, 김 기 석¹

¹고려대학교 심리학과, ²고려대학교 의과대학 해부학교실,
³고려대학교 의과대학 생리학교실, ⁴고려대학교 신경과학연구소

이 연구는 전측 시개전핵의 자극으로 인한 하행성 통각 억제 체계에 중뇌수도주변회백질이 관여하는가를 알아보기 위해 수행되었다. 펜토바비탈로 마취된 쥐의 꼬리튀기 반사를 사용하여 전측 시개전핵을 전기자극하고 중뇌수도주변회백질에 리도카인을 주입한 결과 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과가 억제되었다. 하울리브 수준의 복측 연수에 WGA-HRP를 주입하였을 때 중뇌수도주변회백질의 복외측 부위에 표지된(labeled) 뉴론이 집중적으로 관찰되었으며, 전측 시개전핵에서도 표지된 뉴론이 발견되었다. 이러한 결과는 전측 시개전핵의 하행성 통각 억제 체계에 최소한 부분적으로 중뇌수도주변회백질이 관여한다는 것을 시사한다.

시개전 복합(pretectal complex)중 시각 정보를 처리하는 것으로 알려져 있는 다른 핵(nucleus)과는 달리(Berkley & Mash, 1978; Blanks, Giolli, & Pham, 1982; Weber & Harting, 1980) 전측 시개전핵은 체감각 운동 기제에 관여하는 것으로 알려져 있다(Chiang, Dostrovsky, & Sessle, 1989; Roberts & Rees, 1986). 전측 시개전핵의 전기자극으로 인해 나타나는 체감각 운동 조절 기능은 개구 반사(jaw-opening reflex)(Chiang et al,

1989) 및 꼬리튀기 반사(tail-flick reflex)(Roberts & Rees, 1986)를 통해 보고되었는데, 전측 시개전핵을 자극하면 개구 반사와 꼬리튀기 반사가 억제된다. 이와같이 쥐의 시개전핵(pretectal nucleus)을 전기자극하면 무통(analgesia)이 일어나는데, 이러한 효과를 나타내는 뇌부위는 König와 Klippel (1963)에 의하면 시개전핵이라 불리며, Paxinos와 Watson(1982)에 의하면 전측 시개전핵(anterior pretectal nucleus)이라 불린

다.

전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 나타나는 해부학적 통로는 자극으로 무통을 일으킬 수 있는 대표적인 부위인 중뇌수도 주변회백질과 비교할 수 있는데, 우선 전측 시개전핵과 중뇌수도주변회백질 자극으로 인한 척수 수준에서의 억제는 이들 부위를 자극한 효과간에 여러가지 유사점이 있기 때문에 동일한 통로를 가지고 있다고 할 수 있다. 이를테면 전측 시개전핵과 중뇌수도주변회백질 자극으로 유발된 진통 작용은 모두 배외측삭을 손상시킬 때 감소한다(Basbaum, Marley, O'Keefe, & Clanton, 1977; Rees & Roberts, 1987). 아편제와 노어에피네프린의 길항제를 전신계에 투여하면 전측 시개전핵(Rees, Prado, Rawling, & Roberts, 1987)과 중뇌수도주변회백질(참고: Basbaum & Fields, 1978)의 자극으로 유발된 진통 작용이 감소한다. 하지만 차이점도 있다. 전측 시개전핵 자극은 척수 후각에서 높은 강도의 피부 자극에 대한 반응을 억제하는데, 심부의 중다수용적 뉴론(multireceptive neuron)의 반응만을 억제한다(Rees & Roberts, 1987). 반면에 중뇌수도 주변회백질 자극은 높은 강도의 피부 자극에 대한 심부와 표면 두 부위 모두의 후각 뉴론의 반응을 억제한다(Foster, Sizer, Rees, & Roberts, 1989). 또 다른 차이점은 세로토닌(5-HT) 길항제를 전신계에 투입하면 전측 시개전핵 자극으로 인한 진통 작용은 아무런 영향을 받지 못하지만(Rees et al, 1987), 중뇌수도주변회백질 자극으로 유발된 진통 작용은 감소한다는 점이다(Carstens, Fraunhofer, & Zimmerman, 1981). 따라서 전측 시개전핵과 중뇌수도주변회백질 자극이 공통의 하행성 통각 억제 통로를 활성화시킬 것인가 하는 점은

명확하지 않다.

한편 이배환 등의 연구(이배환, 홍승길, 안창일, 손진훈, 김기석, 1994)에 의하면, 하울리브핵을 포함한 복측 연수가 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과를 매개한다고 할 수 있다. Itoh 등(Itoh, Takada, Yasui, Kudo, & Mizuno, 1983)과 Robertson(1983)의 연구에 의하면 전측 시개전핵에서 하울리브핵의 배측 부위로 직접 투사하는 섬유로가 존재하지만, 전측 시개전핵에서 중뇌수도주변회백질을 경유하여 간접적으로 연수의 복측 부위로 내려가는 투사 통로가 전측 시개전핵의 무통 효과를 매개할 가능성을 배제할 수 없다. 이를테면, 전측 시개전핵은 중뇌의 망상체와 중뇌수도주변회백질로 투사한다는 증거가 있다(Beitz, 1982; Berman, 1977; Weber & Harting, 1980). 특히 전측 시개전핵을 자극할 때 유해 반사의 일종인 개구 반사가 억제되는데, 중뇌수도주변회백질의 미측 부위에 국소마취제를 주입하면 전측 시개전핵의 억제 효과가 영향을 받는다(Lin, Chiang, Dostrovsky, & Sessle, 1988). Gebhart 등(Gebhart, Sandkuhler, Thalhammer, & Zimmerman, 1983)의 연구에 의하면 중뇌수도 주변회백질을 자극하면 유해자극에 반응하는 척수 후각 뉴론의 활동이 억제되는데, 내측 연수 또는 외측 연수에 국소마취제인 리도카인(lidocaine)을 주입하면 중뇌수도주변회백질로부터의 억제 효과가 아무런 영향을 받지 않지만, 내측 연수와 복외측 연수에 리도카인을 동시에 주입하면 그 효과가 차단된다.

그렇지만 개구 반사가 진정한 통각에 대한 반응인가 하는 데에는 의문이 있으며, 이것은 통상적인 철회 반사(withdrawal reflex)와 유사한 것으로 간주되기도 한다(Nason,

Strassman, & Maciewicz, 1985; Rajaona, Dallel, & Woda, 1986). 그러므로 전측 시개전핵의 자극으로 인한 개구 반사의 억제가 중뇌수도주변회백질의 국소마취제 주입으로 인해 영향을 받는 것이 단순한 철회 반사에 관련된 것인지, 아니면 통각 억제에 관련된 것인지 불분명하다. 또한 전측 시개전핵에서 중뇌수도주변회백질을 지나 하행하여 개구 반사를 억제하는 회로가 개구 반사에 한정되어 있을 가능성도 배제할 수 없다. 따라서 본 연구에서는 전형적인 통각 반응인 꼬리튀기 반사에서 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 통각 억제 효과가 중뇌수도주변회백질을 지나 하행하는가를 알아보기 위해 국소마취제인 리도카인을 중뇌수도주변회백질에 주입하여 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 어떤 영향을 받는가를 알아보고자 한다.

만일 중뇌수도주변회백질에 리도카인을 주입함으로써 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과가 감소한다면, 이 무통 효과는 중뇌수도주변회백질을 지나 하행한다고 할 수 있다. 그런데 복측 연수의 경우 세포체만 선택적으로 활성화시키는 글루타메이트 (glutamate)를 주입하였을 때에도 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과와 유사한 통각 억제가 발생하였다(이배환 등, 1994). 그렇지만 중뇌수도주변회백질에 국소마취제를 주입하여 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 억제되었다 하더라도 여기에서 전측 시개전핵으로부터 오는 축색종말이 시냅스를 이루는지는 불분명하다. 따라서 중뇌수도주변회백질에서 복측 연수로 투사하는 뉴론이 전측 시개전핵의 통각 억제 효과를 매개하는가, 아니면 중뇌수도주변회백질은 단지 축색 섬유만 지나갈 뿐이며 전측 시개전핵에서 직

접 복측 연수로 투사하는 뉴론이 통각 억제 효과를 담당하는가를 알아보기 위해 축색종말에서 흡수되어 뉴론의 세포체로 역행 수송되는 WGA-HRP(Wheat-Germ Agglutinin conjugated Horseradish Peroxidase)를 복측 연수에 주입하여 뇌간 각 부위에서 표지된 (labeled) 뉴론을 관찰함으로써 본 연구에 관련된 뇌부위, 즉 전측 시개전핵과 중뇌수도주변회백질이 실제로 복측 연수로 투사하는가를 확인해보고자 한다.

방법 및 절차

(1) 중뇌수도주변회백질에 대한 리도카인 주입 및 전측 시개전핵 자극에 따른 무통 효과의 변화

A. 실험동물 및 전측 시개전핵의 전기자극 : 체중 260 ~ 350 g되는 Sprague Dawley 종의 수컷 흰쥐 9마리를 사용했다. 기타 수술 처치 및 시개전핵의 전기 자극 방법은 이배환 등(1994)과 동일하다.

B. 꼬리튀기(tail-flick) 반사의 검사 : 모든 동물은 상온(약 20°C)에서 뜨거운 열 자극에 대한 꼬리튀기 반응에 대해 검사를 받았다. 꼬리튀기 반사의 검사는 김향인 등(1993)과 이배환(1993)의 방법에 따라 실시하였는데, 간단히 요약하면, 동물을 꼬리의 끝에서 부터 2-6cm되는 위치에 검정색으로 칠을 한 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. 만일 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 최소화하기 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 위와 같은 공식에 따라 변형시켰는데, 이 공식에서 유도된 값을 무통지수(index of analgesia)라 하며(Harris & Pierson, 1964), 이 무통지수를 분석하였다.

C. 중뇌수도주변회백질의 리도카인 주입 효과 : 전측 시개전핵에 자극 전극이 삽입된 흰쥐 13 마리에게 중뇌수도주변회백질의 미측 부위(AP: 8.0, ML: 0.0 - 0.5, DV: 3.0 - 5.0(뇌표면하); Paxinos & Watson, 1982)에 스테인레스스틸로된 주입관을 내려 2%의 리도카인을 주입하였는데, 리도카인은 이배환 등(1994)과 같은 방법으로 0.1 - 0.4μl 주입하였다. 주입을 마친뒤 1분후 부터 5분 간격으로 전측 시개전핵을 다시 자극하며 자극으로

인한 무통 효과가 시간 경과에 따라 국소마취제의 주입으로 어떻게 변화하는가를 관찰하였다.

(2) WGA-HRP를 사용한 하행성 조절계의 투사 경로 확인

체중 250 ~ 360g되는 수컷 흰쥐 6마리를 사용하였다. 동물을 Nembutal (60mg/kg)로 마취한 다음 이배환 등(1994)에서 확인된 복측 연수의 좌표에 5%의 WGA-HRP(Sigma)를 자동주입기를 이용하여 15nl/min의 속도로 75nl 주입하였다.

동물을 48시간 동안 살린 후 깊이 마취하여 상행 대동맥(ascending aorta)을 통해 200ml의 생리식염수와 100ml의 1% paraformaldehyde/1.5% glutaraldehyde/0.1M phosphate buffer(pH 7.4)를 사용하여 환류(perfusion)시켰다.

뇌는 두개골에서 분리해낸 후 동일한 용액에 담가둔 다음 진동절편기(vibratome, AO)를 사용하여 100μm의 두께로 관상단면으로 잘랐다. 조직 절편은 Mesulam(1978)의 방법에 따라 tetramethylbenzidine(TMB)으로 처리하였다. 반응이 완료된 후 조직 절편을 슬라이드 글라스에 올린 다음 표지된 세포의 분포를 현미경(Leitz, DIALUX 22)으로 관찰하였다.

결 과

(1) 중뇌수도주변회백질에 리도카인을 주입했을 때 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과의 변화

A. 조직 검사 결과 : 전측 시개전핵을 전기 자극한 부위 및 중뇌수도주변회백질에 리도카

표 1. 중뇌수도주변회백질의 리도카인 주입이 전측 시개전핵 자극의 무통 효과에 미치는 영향 (N=9)

	통제	뇌자극	자극+리도	자극(회복)	통제(회복)
반응참지기 (초)	4.04±.16	7.00±.00	4.81±.47	7.00±.00	3.97±.18
무통 지수	.06±.06	1.00±.00	.31±.15	1.00±.00	.03±.06

(평균±표준오차)

인을 주입한 부위는 그림 1에 제시되어 있다. 전측 시개전핵의 자극 위치 및 중뇌수도주변회백질의 리도카인 주입 위치는 각각 전측 시개전핵 및 중뇌수도주변회백질내 또는 그 주변 부위에 위치해 있었다.

B. 중뇌수도주변회백질의 리도카인 주입 효과 : 중뇌수도주변회백질에 리도카인을 주입했을 때 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 억제되었다. 리도카인 주입에 따른 전측 시개전핵의 무통 효과의 변화에 관한 결과는 표 1에 제시되어 있다.

표 1에는 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 꼬리튀기 반응 잠재기의 변화와 이를 무통 지수로 환산한 결과가 제시되어 있다. 표에서 살펴보면 각 조건들 간에 유의미한 차가 존재했다($p < .01$, Friedman의 양방분석). 특히 쌍별 비교를 수행한 결과 리도카인 주입후 전측 시개전핵을 자극할 때(자극+리도)는 리도카인 주입전 전측 시개전핵을 자극한 조건(뇌자극)에 비해 무통지수가 유의미하게 감소하였다($p < .01$). 그림 2에는 리도카인 주입 효과의 시간 경과에 따른 변화 과정이 평균±표준오차의 그래프로 제시되어 있다. Friedman의 양방분석후 쌍별 비교를 수행한 결과 리도카인 주입전 전측 시개전핵을 전기자극했을 때 일어난 무통 효과는 리도카인 주입 후 유의미하게 감소한 후

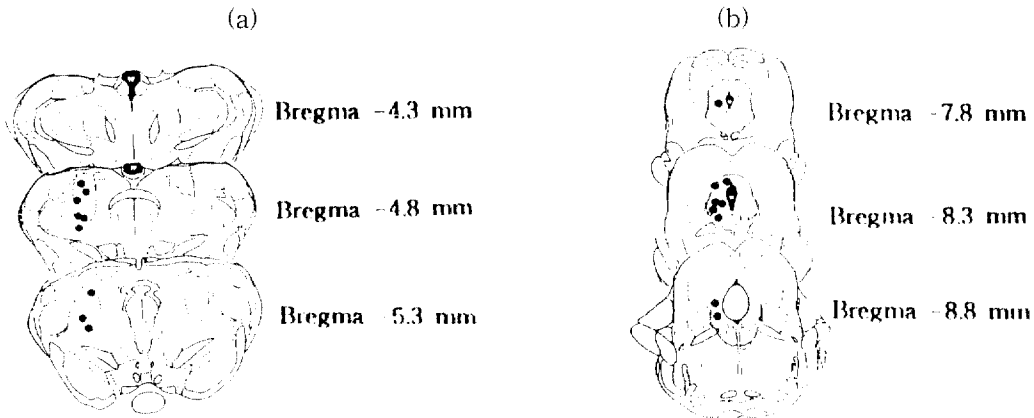


그림 1. 전측 시개전핵의 자극 위치(a) 및 중뇌수도주변회백질의 리도카인 주입관의 위치(b)

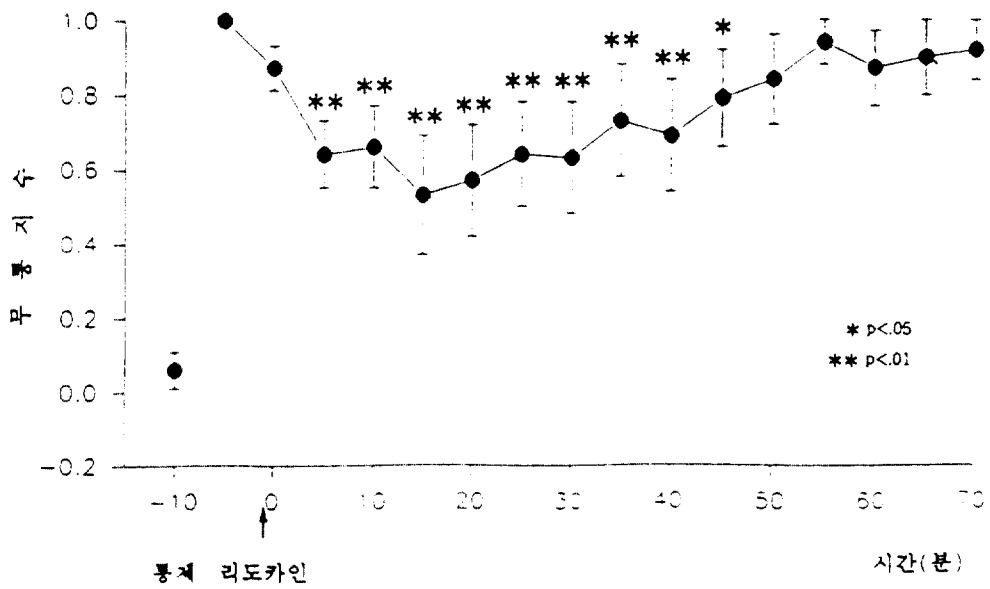


그림 2. 중뇌수도주변회백질의 리도카인 주입에 따른 전측 시개전핵 자극으로 인한 무통 효과의 시간 경과에 따른 변화

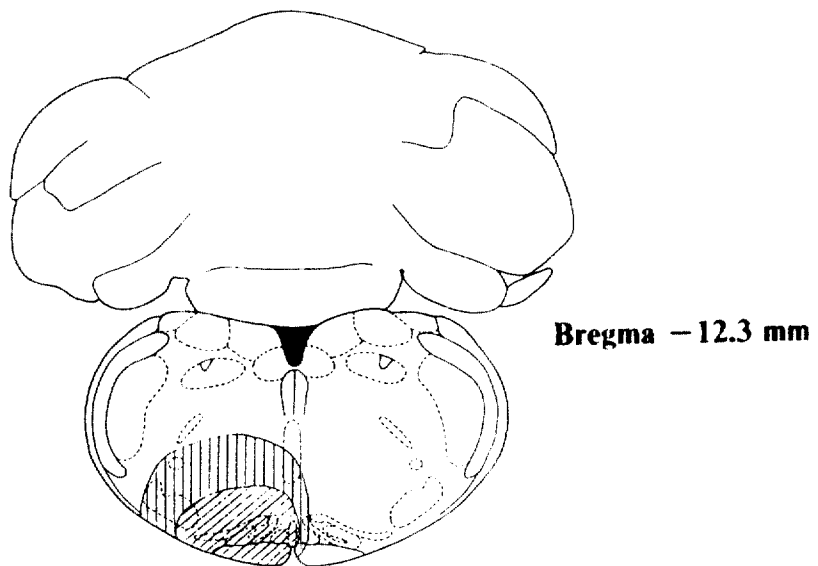


그림 3. 하울리브 수준의 복측 연수에 주입된 WGA-HRP의 복측 연수에서의 확산 정도

점차 회복되었다. 리도카인 주입시 전측 시개 전핵을 자극하더라도 무통지수는 그 범위가 -.41에서 .82까지였으며, 2개의 사례에서 기저수준 이하까지 감소했다. 이러한 사실과 표 1을 통해 살펴볼 때 중뇌수도주변회백질에 대한 리도카인의 주입은 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 억제한다는 것을 알 수 있다.

(2)WGA-HRP를 사용한 하행성 조절계의 투사 경로 확인

하올리브 수준의 복측 연수에 WGA-HRP를 주입한 결과 WGA-HRP로 표지된 뉴론이 여러 뇌간 부위에서 확인되었으며, 중뇌수도주변회백질과 전측 시개전핵에서도 표지된 뉴론이 발견되었다. 그림 3에는 복측 연수에 주입된

WGA-HRP가 주입된 인근 부위로 확산된 부위가 제시되어 있는데, 사선은 최소로 수직선은 최대로 확산된 부위를 보여주고 있다. 중뇌수도주변회백질과 전측 시개전핵에서 관찰된 표지된 뉴론의 분포는 확산된 정도에 따라 큰 차가 없었다. 중뇌수도주변회백질과 전측 시개전핵에서 확인된 표지된 뉴론의 분포는 각각 그림 4와 그림 5에 제시되어 있다. 그림에서 하나의 점은 대략 10개의 세포에 해당한다. 표지된 뉴론이 확인된 여러 부위중 특히 중뇌수도주변회백질의 복외측(ventrolateral) 부위에 표지된 뉴론이 집중되어 있는 것이 관찰되었다.

반면 전측 시개전핵에서 표지된 뉴론은 뉴론이 집중되어 있기 보다는 배측과 복측으로 분산된 분포를 이루고 있었다.

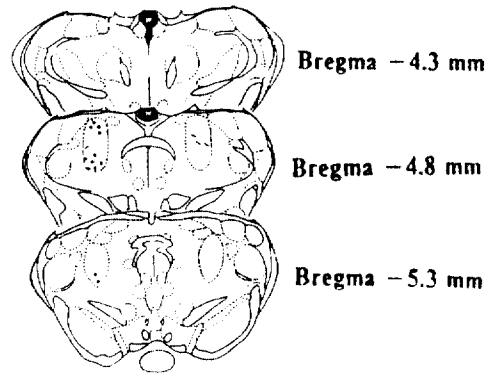
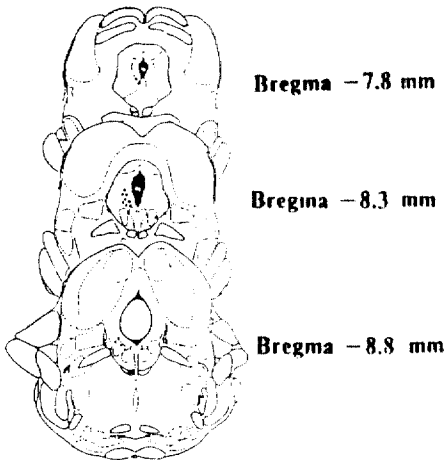


그림 4. WGA-HRP로 표지된 중뇌수도주변회백질 뉴론의 위치

그림 5. WGA-HRP로 표지된 전측 시개전핵 뉴론의 위치

중뇌수도주변회백질과 전측 시개전핵 이외에도 Darkschewich 핵(nucleus of Darkschewich), Cajal의 개재핵(interstitial nucleus of Cajal), 내측 슬상핵(medial geniculate nucleus) 등에서 표지된 뉴론이 관찰되었으며, 하올리브에서 소뇌로 가는 올리브소뇌(olivocerebellar tract)의 섬유통로도 표지된 것이 관찰되었다.

논 의

이배환 등(1994)의 연구에 의하면 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 하올리브 수준의 복측 연수를 통해 하행한다는 것을 보여주지만 전측 시개전핵에서 복측 연수로 직접 하행하기 보다는 다른 영역을 거쳐 복측 연수로 투사할 가능성이 있다. 이를테면 전측 시개전핵은 중뇌의 망상체와 중뇌수도주변회백질로 투사한다는 증거가 있으며(Beitz, 1982; Berman, 1977; Weber & Harting, 1980), 특히 전측 시개전핵을 자극할 때 유해 반사의 일종인 개구 반사가 억제되는데, 중뇌수도주변회백질의 미측 부위에 국소마취제를 주입하면 전측 시개전핵의 억제 효과가 영향을 받는다(Lin et al., 1988). 이로 미루어 볼 때 전측 시개전핵의 자극 효과는 중뇌수도주변회백질을 거쳐 하올리브 수준의 복측 연수로 하행할 가능성이 높다.

이 실험에서는 중뇌수도주변회백질을 전기손상법을 사용하지 않고 국소마취제인 리도카인을 주입하여 차단하는 방법을 사용하였는데, 이것은 이배환 등(1994)의 연구 결과 전기손상법을 사용하면 완전한 차단 효과를 볼 수 없는 반면 리도카인을 사용하면 완전한 차단

효과를 비롯하여 억제 효과를 보다 명확히 관찰할 수 있기 때문이다. 이러한 방법을 사용하여 전측 시개전핵을 자극할 때 중뇌수도주변회백질에 리도카인을 주입하면 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 억제되었다. 이러한 사실은 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과가 중뇌수도주변회백질을 지나 하행한다는 것을 보여주고 있다. 그런데 중뇌수도주변회백질에 대한 리도카인의 주입 효과를 복측 연수에 대한 리도카인 주입 효과와 비교해 볼 때 중뇌수도 주변회백질의 주입으로 인한 전측 시개전핵의 무통 억제 효과가 약한 것 같이 보인다. 그렇지만 이는 중뇌수도주변회백질에 주입한 리도카인의 양이 복측 연수에 주입한 양 보다 다소 적었기 때문이라 할 수 있다. 그러나 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과가 중뇌수도주변회백질 이외의 다른 부위를 지나 복측 연수로 하행할 가능성도 배제할 수 없다.

이상의 결과는 Chiang 등 (Chiang, Dostrovsky, & Sessle, 1991)과 Lin 등(1988)이 개구 반사의 하행성 억제 회로에 중뇌수도주변회백질이 관여한다는 증거와 부합하는 것이다. 그러므로 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 통각 억제 작용은 최소한 중뇌수도주변회백질을 지나 하행한다고 할 수 있겠다.

복측 연수에 WGA-HRP를 주입했을 때 전측 시개전핵에서 표지된 뉴론이 관찰되었다. 이는 Long-Evans hooded rat에서 nuclear yellow 또는 true blue와 granular blue의 혼합물을 하올리브 복합에 주입하여 전측 시개전핵에서 표지된 세포를 확인한 Robertson(1983)의 연구와, 고양이에서 WGA-HRP를 하올리브에 주입한 후 전측 시개전핵에서 표지된 뉴론을 관찰한 Itoh 등(1983)의 연구와 일치한다. 따라서 전측 시개

전핵에서 복측 연수, 특히 하올리브핵으로 직접 하행하는 루사통로가 존재한다고 할 수 있다.

한편 복측 연수에 WGA-HRP를 주입하였을 때 중뇌수도주변회백질에 표지된 뉴런이 집중적으로 발견되었다. 이는 중뇌수도주변회백질의 자극으로 인한 통각 억제 효과가 연수를 지날 때 복내측과 복외측 연수를 통해 하행한다는 Gebhart 등(1983)의 연구와 부합된다.

그런데, 전측 시개전핵과 중뇌수도주변회백질에서 복측 연수로 투사하는 신경 섬유는 투사하는 정도에서는 차이가 난다. 전측 시개전핵에서 복측 연수로 투사하는 뉴런은 전측 시개전핵에서 그 분포가 분산되어 있다. 반면에 중뇌수도주변회백질에서 복측 연수로 투사하는 섬유는 뉴런의 세포체가 중뇌수도의 복외측에 밀집되어 있다. WGA-HRP를 주입한 이 부위는 이배환 등(1994)의 연구에서 리도카인을 주입했을 때 전측 시개전핵의 자극으로 인한 통각 억제 효과를 가장 효과적으로 차단한 부위에 해당하는 부위이다. 그러므로 중뇌수도주변회백질의 복외측 부위가 전측 시개전핵의 자극으로 인한 무통 효과를 전달할 가능성이 있다. 이러한 신경해부학적인 실험 결과와 행동적 실험 결과 및 다른 연구자들의 결과를 종합해 볼 때 전측 시개전핵의 자극으로 인한 통각 억제 작용은 중뇌수도주변회백질의 뉴런과 시냅스를 이루고, 중뇌수도주변회백질 뉴런은 복측 연수 뉴런과 시냅스를 이루며, 복측 연수에서는 척수 쪽으로 하행성 섬유를 내려 보낸다고 할 수 있다. 그렇지만 전측 시개전핵에서 하올리브 수준의 복측 연수로 직접 투사하는 뉴런이 전측 시개전핵의 자극으로 인한 진통 효과를 담당할 수 있으며 이때 그 섬유는 중뇌수도주변회백질 부위를 지나갈 가

능성이 있다. 그러나 전측 시개전핵에서 중뇌수도주변회백질 아닌 다른 부위를 경유하여 복측 연수로 투사하는 뉴런이 자극으로 인한 무통 효과를 담당할 가능성도 배제할 수 없다.

최근 Terenzi 등(Terenzi, Rees, & Roberts, 1992)은 교(pons)의 방완 부위(parabrachial region)가 전측 시개전핵의 자극으로 인한 하행성 억제 효과를 부분적으로 매개한다는 결과를 보고했다. 이 부위는 콜린성 세포체가 많이 분포하는 부위이지만(Mesulam, Mufson, Wainer, & Levey, 1983), 이 부위의 자극이 날록손에는 민감하지 않는 것으로 보아(Katayama, Watkins, Becker, & Hayes, 1984) 이 체계에 어떤계 수용기가 관여하는 것 같지는 않다. 반면, 복측 연수를 자극함으로써 유발된 진통 작용은 날록손과 알파 아드레날린성 약물에 민감하다(Satch, Akaike, Nakazawa, & Takagi, 1980).

그러므로 전측 시개전핵의 자극으로 유발된 무통 효과를 매개하는 전체 뇌 회로를 기술한다는 것은 아직은 시기상조이다. 하지만, 본 연구 결과와 현재까지 알려진 바에 의하면, 전측 시개전핵의 자극은 최소한 두가지의 서로 다른 하행성 체계를 활성화시킬 가능성이 있다. 하나는 본 연구의 결과에서 나타난 것처럼 중뇌수도주변회백질과 복측 연수를 포함한 어떤계에 의해 매개되는 체계이며, 다른 하나는 콜린성 약물에 민감한 체계이다. 그렇지만, 이 두가지 체계는 어느 정도 중복될 가능성도 배제하지 못한다. 그리고 각 체계의 구체적인 시냅스 체계도 일반적인 생각보다 훨씬 더 복잡할지 모른다.

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.
- 이배환, 홍승길, 안창일, 손진훈, 김기석 (1994). 전측 시개전핵의 하행성 통각 조절계에 대한 하올리브 수준의 복측 연수의 관여. 한국심리학회지: 생물 및 생리, 6, 15-18.
- Basbaum, A.I. & Fields, H.L.(1978). Endogenous pain control mechanism: Review and hypothesis. *Annals of Neurology*, 4, 451-462.
- Basbaum, A.I., Marley, J.J.E., O'Keefe, J., & Clanton, C.H. (1977) Reversal of morphine and stimulus-produced analgesia by subtotal spinal cord lesions. *Pain*, 3, 43-56.
- Beitz, A.J.(1982). The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience*, 7, 133-159.
- 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.
- Carstens, E., Fraunhofer, M., & Zimmermann, M.(1981). Serotonergic mediation of descending inhibition from midbrain periaqueductal gray, but not reticular formation, spinal nociceptive transmission in the rat. *Pain*, 10, 149-167.
- 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.
- Chiang, C.Y. Dostrovsky, J.O., & Sessle, B.J.(1991). Periaqueductal gray matter and nucleus raphe magnus involvement in anterior pretectal nucleus-induced inhibition of jaw-opening reflex in rats. *Brain Research*, 544, 71-78.
- 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.
- Katayama, Y., Watkins, L.R., Becker, D.P., & Hayes, R.L. (1984) Non-opiate analgesia induced by carbachol microinjection into the pontine parabrachial region of the cat. *Brain Research*, 296, 263-283.
- König, J.F.R. & Klippel, R.A.(1963). *The Rat Brain, a Stereotaxic Atlas*, New York: Krieger.
- Lin, L.-D., Chiang, E.Y., Dostrovsky, J.O., & Sessle, B.J.(1988). Role of anterior pretectal nucleus (APT) in somatosensory cortical descending modulation of jaw-opening reflex (JOR). *Society for Neuroscience Abstract*, 14, 854.
- Mason, P., Strassman, A., & Maciewicz, R. (1985). Is the jaw-opening reflex a valid model of pain? , *Brain Research Review*, 10, 137-146.
- Mesulam, M.-M. (1978). Tetramethyl benzidine for horseradish peroxidase neurohistochemistry. A non-carcinogenic blue reaction-product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 26, 106-117.
- Mesulam, M.-M., Mufson, E.J., Wainer, B.H. & Levey, A.I.(1983). Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, 10, 1185-1201.
- Paxinos, G. & Watson, C.(1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*, New York: Academic Press,
- Rajaona, J., Dallel, R., & Woda, A. (1986). Is electrical stimulation of the rat incisor an appropriate experimental nociceptive stimulus?, *Experimental Neurology*, 93, 291-299.
- Rees, H., Prado, W.A., Rawling S., & Roberts, M.H.T.(1987). The effects of intraperitoneal administration of antagonists and development of morphine tolerance on the antinociception produced by stimulating the APtN of the rat. *British Journal of Pharmacology*, 92, 769-779.
- 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.
- 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.

Sato, M., Akaike, A., Nakazawa, T., & Takagi, H.(1980). Evidence for involvement of separate mechanisms in the production of analgesia by electrical stimulation of the nucleus reticularis paragigantocellularis and nucleus raphe magnus in the rat. *Brain Research*, 194(2), 525-529.

Terenzi, M.G., Rees, H., & Roberts, M.H.T.(1992). The pontine parabrachial region mediates some of the descending inhibitory effects of stimulating the anterior pretectal nucleus. *Brain Research*, 594, 205-214.

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.

Periaqueductal Gray is Involved in Descending Pain Inhibition Elicited by Stimulating Anterior Pretectal Nucleus in Rats

Bae-Hwan Lee^{1,2,4}, Hyun-Kim^{2,4}, Young-Suk Suh^{2,4}, Seung-Kil Hong^{3,4},
Chang-Yil Ahn¹, Ki-Suk Kim¹

¹Department of Psychology, Korea University, ²Department of Anatomy, College of Medicine, Korea University, ³Department of Physiology, College of Medicine, Korea University, ⁴Neuroscience Research Institute, Korea University

This study was conducted to determine whether the periaqueductal gray (PAG) is involved in descending pain inhibition system mediated by the anterior pretecal nucleus (APT_N). Pain sensitivity was assessed using tail-flick test to radiant heat in the rat anaesthetized with pentobarbital. Microinjections of lidocaine into the PAG inhibited the analgesic effects of stimulating the APT_N. After WGA-HRP was injected into the ventral medulla at the level of the inferior olivary nuclei, the labeled neurons were detected in the ventrolateral PAG and in the APT_N. The results suggest that the PAG is at least partially involved in a descending antinociceptive pathway originating in the APT_N.