

뇌 해마가 제거된 흰쥐의 전기충격에 대한 내력(耐力)*

가톨릭대학 의학부 생리학·물리학교실

배 선 호 · 김 철**

=Abstract=

Tolerance by Electric Shock in Hippocampectomized Rats

Sun Ho Bai and Chul Kim

*Department of Physiology & Physics, Catholic Medical College,
Seoul, Korea*

A study was designed to clarify the influence of the hippocampus upon tolerance by electric shock. Forty-eight male rats were used, of which 14 rats had their hippocampal tissue on both sides removed through an opening in the parieto-occipital cortex (hippocampal group), 17 rats received damage to the parieto-occipital cortex only (cortical control group), and 17 rats served as normal control animals.

After 24 hours' fasting with water ad libitum, each animal was restrained on a plate with added electric shock (4 mA A.C., 1.5 sec in a duration, and once per minute in average) to the tail for the last 24 hours without food and water. The mortality in each animal group and the mean survival time of the dead animal during the repetition of electric shock were calculated.

Results obtained were as follows:

1. The mortality was lower significantly in the hippocampal group than in the two control groups.
2. The mean survival time of the dead animal was longer insignificantly in the hippocampal group than in the two control groups.

The inference from the above results is that the hippocampus exerts a inhibitory influence upon tolerance by electric shock.

머 리 말

뇌 해마와 스트레스 반응의 관계는 오래전부터 검토되어 온 과제이나 아직 이렇다 할 정설이 없다. 다만 김철과 김창욱(1961)은 흰쥐에서 해마를 제거한 후 만성적 스트레스에 의한 부신피질의 아스코르빈산 함유량의 증가가 미약하다고 보고하였으며, 이어서 김철과 김창욱(1962)은 흰쥐에서 해마를 제거하면 약한 소리

에 의한 전신 경련 발작(seizure)이 억제된다고 발표하였다. 최근에 본 교실의 장임수와 김철(1974)은 전기충격에 의한 위 궤양의 발생 빈도를 조사하는 실험 과정에서 해마 제거 동물의 폐사 빈도가 적게 나타남을 보았다.

본 연구에서는 장임수와 김철(1974)의 성적을 토대로 하여 전기충격으로 인한 내력(耐力)에 대한 해마의 영향을 더욱 구체적으로 밝히고자 시도하였다.

재료 및 방법

실험 동물 : 평균 체중이 192(176~222) g 되는 흰쥐

* 1974년도 문교부 학술 연구 조성비로 수행되었음.

** 생리학·물리학교실 주임교수

수컷 48마리를 세 무리로 나누어, 한 무리에서는 대뇌 피질을 거쳐 해마를 빼버리고(해마군, 14마리), 또 한 무리에서는 해마를 덮는 대뇌피질을 부분적으로 제거하였으며(대뇌피질 대조군, 17마리), 나머지 한 무리는 머리의 피부만을 절개하였다(정상 대조군, 17마리).

뇌 수술: 해마 조직을 제거함에 있어서는 미리 pentobarbital sodium (4 mg/100 g 체중)을 복강 속에 주사하여 동물을 마취하고 머리의 피부를 가능한 한 무균적으로 절개하여 두개골을 노출시킨 다음 시상봉합(sagittal suture)에서 외측으로 4 mm, 람다봉합(lambda suture)에서 문측(物側)으로 4 mm 떨어진 지점의 양측 두정골에 각각 지름이 3 mm 되는 구멍을 뚫고 뇌막을 제거하여 대뇌피질을 노출시켰다. 흡인장치를 사용하여 노출된 대뇌피질을 지름이 3 mm 되게 제거하고 이 구멍을 거쳐 먼저 해마의 복측 부분을, 이어서 해마의 배측 부분을 가능한 한 완전히 양측성으로 제거하였다. 이때 해마와 접하는 시상(thalamus) 및 뇌저 대뇌피질이 손상되지 않도록 세심한 주의를 기울였다. 대뇌피질 대조군에서는 해마를 제거할 때에 거쳐야 할 대뇌피질 부분만을 지름이 3 mm 되게 양측성으로 제거하였으며, 정상 대조군은 머리의 피부만을 절개하였다가 다시 봉합하였다. 수술후 3일 동안 매일 체중 100 g 당 penicillin G 30,000단위를 투여하여 감염을 방지하였으며, 적어도 수술후 4주일이 지나 동물이 충분히 건강을 회복한 다음에 실험을 실시하였다. 이때 실험 동물의 평균 체중은 314(254—390) g 이었다.

실험 장치: 피험 동물을 구금(拘禁)하는데에 사용한 구금판은 무색 투명한 plexiglass (polymethyl methacrylate)(그림 1)로 만들었으며, 이 구금판에 피험 동물을 고정하여 다시 방음상자(30×43×30 cm) 속에 넣어서 주위에서 오는 소음을 덜었는데, 방음상자는

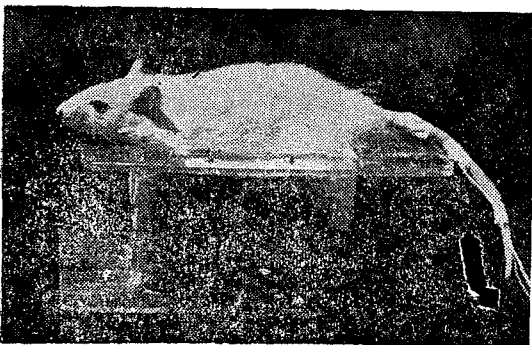


Fig. 1. A restrained rat on the restrained plate.

polystyrene(두께 2.5 cm)으로 만든 것으로서 위면(穹頂)에는 이중 유리를 끼워 속에 든 피험 동물의 행동을 관찰할 수 있게 하였다. 그밖에 진공 펌프를 사용하여 1 cm H₂O의 음압으로 방음상자 속에 있는 공기를 배제함으로써 환기를 촉진시켰다. 고정판과 방음상자는 각각 6개씩 마련하였다.

실험 절차: 해마군과 대뇌피질 대조군 및 정상 대조군에서 각각 2마리씩 선택하여 24시간 동안 물은 주되 먹이 없이 지나게 한 다음 구금판에 4다리를 묶어 고정하고 방음상자에 넣어 1시간 동안 방치한 후 24시간에 걸쳐서 전기충격을 가하였다. 이 기간 중에는 물 및 먹이를 주지 않았다. 전기충격을 가함에 있어서는 전극몰(electrode paste, Day-Baldwin, Inc. 제품)을 써서 개개 동물의 꼬리 양쪽에 한 쌍의 은판전극(8×15 mm, 두께 0.5 mm)을 1 cm의 간격으로 부착시키고, 3마리를 직렬로 연결한 다음 자동 전기충격 발생기(automatic shock generator 700, Grason-Stadler Co., Inc. 제품)를 써서 4 mA의 교류전류가 1.5초 동안씩 반복하여 흐르도록 하되 충격의 시간 간격을 매번 변동시켰다(평균 1분). 전기충격을 가하는 동안 실험자는 30분 간격으로 방음상자의 이중 유리창구를 통하여 동물의 행동 및 폐사 여부를 관찰하였다.

뇌 조직 검사: 실험이 모두 끝난 후에는 동물을 pentobarbital sodium으로 깊이 마취시킨 다음 심장을 노출하고 이를 거쳐 생리적 식염수와 이어서 10% formalin을 관류하여 뇌를 고정하였으며, 전기충격을 가하는 동안 실험 동물이 죽을 경우에는 곧 심장을 거쳐 위와 같은 방법으로 뇌를 고정하였다. 고정된 뇌 조직을 전두면에서 절단하여 50 μm 두께의 동결 절편들을 만든 후 뇌 손상 부위와 그 크기를 조사하였다. 조직 표본에 나타난 해마 손상의 크기는 세 관찰자가 각각 독자적으로 평가한 다음 얻은 값을 평균하여 해마 전체 조직에 대한 배분율로 표시하였다.

해마군 및 대뇌피질 대조군의 대뇌피질 손상은 양측성인데 앞뒤 한계가 고삐(habenula)의 문측단(物側端)에서 미측으로 대략 0.5 mm 가량의 거리에 있는 수준에서부터 사구체 상구(superior colliculus) 중앙 수준에 이르는 사이이며, 정중선에서 4 mm 가량 바깥쪽에 있는 점을 중심으로 양측에 놓였는데 지름이 약 3 mm 되는 둥근 것이었다.

대뇌피질 대조군에서 해마 기타 대뇌피질 아래에 손상이 있는 예는 없었다. 해마군에 있어서는 양쪽 대뇌피질 손상부위 사이에 있는 뇌량(corpus collosum)이 흔히 손상되어 있었다.

해마 제거 동물의 뇌 조직 절편들 중의 한 예를 그림 2에 제시하였다. 해마군의 해마 조직은 평균 97.2 (96~99)% 제거되어 있었으며 모든 예에서 해마 조직의 복측 문측단의 근소한 부분만이 편도핵(amygdaloid nucleus) 수준에서 발견되었는데 그중 일측성으로 남아 있는 것이 3에 였으며, 나머지는 양측성으로 남아 있었다. 해마교련(hippocampal commissure)은 모든 예에서 거의 완전히 제거 되었었고 중격핵(septal nucleus)에는 손상이 없었다. 시상은 대부분의 예에서 손상이 없었으나, 1예에서 이 핵의 배측 가장자리가 일측성으로 경미하게 손상을 입었다. 그밖의 뇌 조직에는 아무런 손상이 없었다.

성 적

24시간 동안 전기충격을 가하는 도중 폐사한 마리수와 폐사하기 까지의 시간을 표 1에 제시하였다. 전기충격을 가하는 도중의 폐사율에서 해마군의 값은 두 대조군의 값에 비하여 유의하게 낮았다(해마군 대 정상대조군, $p < 0.005$; 해마군 대 대뇌피질 대조군, $p < 0.01$, Fisher test). 그러나 두 대조군의 값은 이렇다 할 차이가 없었다. 전기충격 실험으로 폐사한 예에서 전기충격 시작부터 폐사할 때까지의 시간(survival time)을 비교하건데 해마군의 값은 두 대조군의 값보다 긴 경향은 있었으나 통계적으로 유의하지는 못하였다. 두 대조군의 값 사이에는 별다른 차이가 없었다. 24시간 동안 먹이 없이 물만으로 지나게 하였을 때의 체중 감소와 구금 및 전기충격을 가한 후 살아남은 실험 동물에서의 체중 감소를 표 2에 나타내었다. 처음 먹이 없이 물만으로 지냈을 때의 체중 감소와 구금 및 전기충격을 가하였을 때의 체중 감소에서 세 무리 사이에 이렇다 할 차이가 없었다.

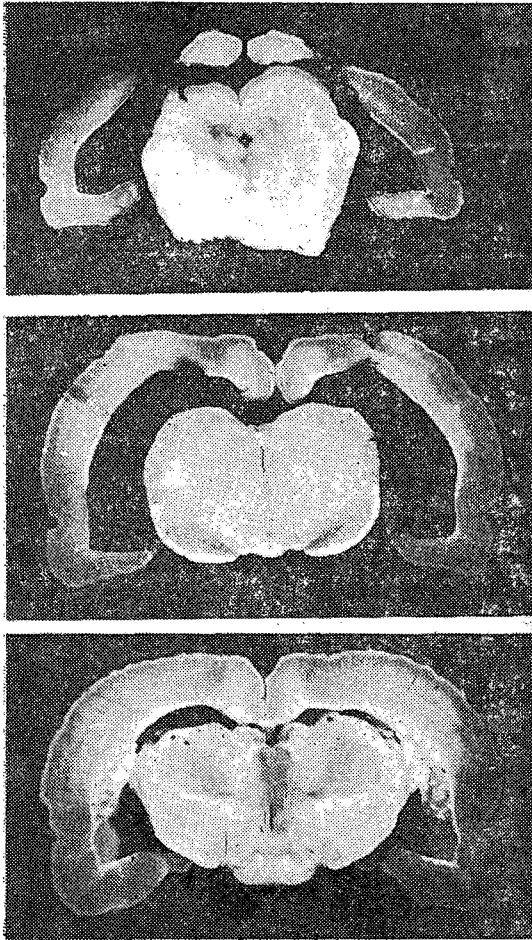


Fig. 2. Coronal sections through the brain of a hippocampetomized rat at the level of superior collicullus (top), interpeduncular nucleus (middle), and mamillary bodies (bottom).

Table 1. Mortality (expressed in terms of percentage of total animal) and mean survival time of the dead animal during the repetition of electric shock, in the hippocampal, the cortical control, and the normal control groups

Animal group	Mortality	Mean survival time (hr)
Normal control	14/17 (82.35%)	4.20 ± 1.99 (N=14)
Cortical control	11/17 (64.71%)	4.35 ± 6.03 (N=11)
Hippocampal	4/14 (28.57%)*, †	7.56 ± 5.53 (N= 4)

* The value is significantly different from that of the normal control group (Fisher test).

† The value is significantly different from that of the cortical control group (Fisher test).

Table 2. Weight loss (mean±S.D.) during fasting (expressed in terms of percentage of animal body weight), only restraint-electric shock (percentage of animal body weight after fasting), and fasting plus restraint-electric shock (percentage of animal body weight before fasting) of the survival animal observed in the hippocampal, the cortical control, and the normal control groups

Animal group	During fasting (24 hr)	During restraint-shock (25 hr)	During fasting and restraint-shock (49 hr)
Normal control	5.79±1.29 (N=17)	7.93±2.10 (N= 3)	12.80±1.14 (N= 3)
Cortical control	6.36±1.07 (N=17)	7.48±1.11 (N= 6)	13.77±2.52 (N= 6)
Hippocampal	6.12±1.71 (N=14)	8.12±2.29 (N=10)	13.67±2.09 (N=10)

고 찰

본 실험의 결과에 의하면 24시간 동안의 구금 및 전기충격을 가하는 기간 중 폐사한 동물의 수효(%)에서 해마군의 값은 두 대조군의 값보다 유의하게 낮았다. 이러한 성적은 본 교실에서 이미 발표한 장임수와 김철(1974)의 성적과 잘 부합된다. 그들은 흰쥐를 구금 상자에 구금시키고 전기충격(4 mA, 2 sec)을 대략 1분 간격으로 19시간 가한 결과 정상 대조군에서 44.44%, 대뇌피질 대조군에서 46.66%, 해마군에서 11.54%의 폐사율을 보였다. 그 밖에 유석진(1964)은 해마가 손상된 고양이와 해마를 덜는 대뇌피질 부분만이 손상된 고양이에게 전간발작을 일으키는 약물인 isonicotinic acid hydrazid (INAH)를 투여하였던 바 이로 인한 폐사율이 대뇌피질 손상동물 보다 해마 손상 동물에서 유의하게 낮았다고 보고하였다.

이러한 성적들로 미루어 해마를 제거하면 전기충격이나 전간발작을 일으키는 약물(INAH)에 의한 폐사율이 낮아짐을 알 수 있다. 즉 내력(耐力)이 높아지는 것이다. 그러나 장임수와 김철(1974)의 성적중 세 무리 각각에서의 폐사율이 본 실험의 결과보다 적게 나왔다. 전기충격의 강도나 빈도 및 기간에 있어서 본 실험과 거의 비슷하였으나 실험 동물을 구금할 때의 구금 정도가 본 실험에서 더 심하였기 때문에 폐사율이 높게 나왔으리라 생각된다.

전기충격으로 인한 폐사율이 해마 제거후 낮아진 사실은 해마 제거로 인하여 전기충격에 대한 감수성이 저하되는 것이 아닌가 하는 의심도 생긴다. 본 실험에서는 전기충격을 가할 때 실험 동물이 소리지르는 일이 해마 동물에서 두 대조 동물보다 덜 하였다. 장임수와 김철(1974)의 흰쥐들도 처음 20회의 전기충격이 가해지는 동안 몸을 꼬는 일(twisting)이 해마군에서 두 대조군보다 유의하게 적었다. Blanchard와 Fial(1968)에 의하면 궁금하지 않은 흰쥐에 전기충격을

가할 때 움찔하기(flinch)의 역치는 해마군의 값이 대뇌피질 대조군의 값과 크게 다를 바 없으나, 뛰기의 역치는 해마군의 값이 대조군의 값보다 유의하게 낮으며 소리지르기의 역치는 반대로 해마군의 값이 대조군의 값보다 유의하게 높더라고 하였다. 그밖에 김철들(1971)은 집쥐의 발바닥에 전기충격을 가하여 공격적 행동을 유발시키는 도중에 뛰거나 소리지르던지 이(齒)를 덜덜 떠는 일을 두 대조군에서 보다 해마군에서 적게 한다고 보고하였다. 이러한 일련의 성적들로 미루어 전기충격에 대한 해마 동물의 감수성이 낮은 듯도 하나 객관적 증거가 없다. 그외에 해마는 자극에 의하여 전간발작에서 보는 것과 같은 뇌파의 변화를 일으키기 쉬운 신경 조직이므로 본 연구에서 전기충격으로 인한 폐사율이 대조군보다 해마군에서 낮은 것도 전간발작과 관련이 있을 것으로 암시된다.

전기충격을 가하여 폐사한 예에서 전기충격 시작부터 폐사까지의 시간도 해마군이 두 대조군에 비하여 연장된 경향을 보였다. 유석진(1964)도 고양이에게 INAH를 주사하여 폐사한 예에 있어서 해마를 떼어내면 주사후 폐사까지의 전체 생존 시간이 정상 대조군이나 수술 대조군보다 훨씬 긴 시간의 차이가 있었다고 보고하였다. 이러한 지견들은 해마가 제거되면 내력이 높아지게 됨을 막연하나마 제시해 준다. 그 외에 전기충격을 가하기 전에 물만을 먹고 먹이 없이 살게 하였을 때나 구금 및 전기충격을 가하는 기간을 통해서도 동물의 몸무게 감소는 세 무리에서 이렇다 할 차이가 없었다. 장임수와 김철(1974)의 흰쥐에게 전기충격을 가할 때도 이와 비슷한 결과가 나온 것으로 미루어 동물의 내력과 몸 무게 감소와는 별다른 의미가 없는 것으로 추리된다.

요 약

뇌 해마가 전기충격에 의한 내력(tolerance)에 미치는 영향을 구명하기 위하여, 두정 후두 경계 부위의

대뇌피질을 양측성으로 등갈게 떼어내고, 이를 거쳐 해마를 평균 97%가량 떼어버린 흰쥐(해마군) 14마리와 해마를 떼는 대뇌피질 부분만을 떼어버린 흰쥐(대뇌피질 대조군) 17마리 및 두개골을 노출하는데 그치고 뇌에 손상을 주지 않은 흰쥐(정상 대조군) 17마리를 사용하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

24시간 동안 먹이 없이 물만으로 지나게 한 다음 구금판에 세 무리를 구금하고 24시간 동안 매회 1.5초 동안씩 계속되는 4 mA의 교류전류에 의한 충격을 1분 간격으로 반복하여 폐사하는 동물의 수효를 세어 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전기충격을 가하는 동안 폐사한 동물의 수효에서 해마군의 값은 두 대조군의 값에 비하여 유의하게 적었으나, 두 대조군 사이에는 이렇다 할 차가 없었다.

2. 전기충격으로 인하여 폐사한 예에서 전기충격의 시작부터 폐사할 때까지의 시간은 해마군의 값이 두 대조군의 값에 비하여 연장된 경향을 보여 주었다.

이상의 결과로 미루어 뇌 해마는 전기충격에 대한 내력(耐力)에 억제적 영향을 끼친다고 추리된다.

인 용 문 헌

Blanchard, R.J. & Fial, R.A.: *Effects of limbic lesions on passive avoidance and reactivity to shock. J. Comp. Physiol. Psychol.* 66: 606-612, 1968.

장임수·김철 : 흰쥐의 뇌 해마 제거가 구금 또는 잔기 충격으로 인한 위 궤양 발생에 미치는 영향. 가톨릭大學 醫學部 論文集 27:591-599, 1974.

Kim, C., Kim, C.C., Kim, J.K., Kim, M.S., Chang, H.K., Kim, J.Y., & Lee, I.G.: *Fear response and aggressive behavior of hippocampectomized house rats. Brain Res.* 29:237-251, 1971.

Kim, C., & Kim, C.U.: *Effect of partial hippocampal resection on stress mechanism in rats. Am. J. Physiol.* 201:337-340, 1961.

Kim, C., & Kim, C.U.: *Effect of hippocampal ablation on audiogenic seizure in rats. J. Comp. Physiol. Psychol.* 55:288-292, 1962.

俞碩鎭 : 腦 海馬의 損傷이 癲癇發作에 미치는 影響. 서울의대잡지 5:101-107, 1964.