

예보된 스트레스에 의한 위궤양 발생에 미치는 뇌 해마 제거의 영향*

가톨릭대학 의학부 생리학교실

김 철·최 현·김정진·김종규
김 명 석·박 형 진·조 양 혁

= Abstract =

Effect of Hippocampectomy on Gastric Ulceration by Predicted Stress

Chul Kim, Hyun Choi, Chung Chin Kim, Jong Kyu Kim, Myung Suk Kim,
Hyoung Jin Park and Yang Hyeok Jo

Department of Physiology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

This study was undertaken to investigate the influences of predictable or unpredictable stress upon gastric ulceration, and the hippocampectomy upon the ulceration under the stressful conditions.

Sixty male albino rats (Sprague-Dawley strain) were divided equally into 3 groups: One was the hippocampal group (N=20) which received hippocampal ablation by suction, another was the cortical control group (N=20) which received partial cortical ablation over the hippocampus, and a third was the normal control group (N=20). Each group was further divided into two subgroups: One was the predicted subgroup (N=10) in which animals could predict the imminent stressful stimuli by hearing a sound (1,000 Hz, 2 sec in duration) 3 sec before the onset of the stress, and the other was the unpredicted subgroup (N=10).

After starvation for 24 hours, but water ad libitum, each rat received the electric stimulation (3 mA, 60 Hz, 2 sec in duration, and once per minute in average) for 6 hours via a pair of electrodes attached on the tale. The electric stimulation served as the stress causing the gastric ulcer. Five hours after completion of stimulation, the stomach filled with the physiological saline was removed under deep anesthesia and spread out on a small glass plate. The numbers of the ulcer in each stomach were counted and the shape was examined under the dissecting microscope.

Results obtained were as follows:

1. The mean numbers of the ulcer of the predicted subgroups were significantly larger than those of the unpredicted subgroups in the normal control and the cortical control groups, but there was no difference between the values of the two subgroups in the hippocampal group.
2. The mean numbers of the ulcer of the predicted subgroups in the normal control and the cortical control groups were larger (but not significant) than that in the hippocampal group.

It is inferred from the above results that the prediction of the stress strengthens the effect of the stress on the gastric ulceration, and the hippocampus facilitates the effect of the prediction of the stress.

* 본 연구는 1978년도 재단법인 아산 사회복지 사업재단의 연구비 지원으로 이루어진 것임.

I. 서 론

심리적 인자가 질병의 발생에 어떤 영향을 미치는지는 것은 오래전 부터 알려진 바이며, 근간에 이르러서는 실험방법이 개발됨에 따라 그러한 영향을 실험적으로 구명하려는 시도가 증가하고 있다.

Brodie 와 Hanson(1960)은 흰쥐에게 스트레스를 가하여 위궤양(스트레스 궤양, stress ulcer)을 유발시킨 바있다. Brady(1958), Paré(1964), Weiss(1970) 그리고 Glavin 과 Mikhail(1976)등은 스트레스 궤양의 발생에 관여 하는 심리적 인자들을 연구하였다. 이들은 실험동물에게 전기자극을 가하여 궤양을 발생시켰으며, 자극에 앞서 미리 전기자극이 있으리라는 것을 소리로서 예보하여 주었다. 그 결과 Brady(1958)와 Paré(1964) 등은 자극을 예보하여 준 무리에서 궤양의 발생이 더 많았다고 보고 하였으나 Weiss(1970) 및 Glavin과 Mikhail(1976)등은 오히려 예보하여 주지 않은 무리에서 더 많아진다고 서로 상반되는 주장을 하였다.

한편 흰쥐에서 뇌 해마를 제거하면 위궤양의 발생이 증가하며(장 입수 와 김 철, 1974; Kim 등, 1976), 또한 기억 및 정서활동에 장애가 나타난다는 보고 (Robert 등, 1962; Kim 등, 1970; Kim 등, 1971; 김 명석과 김철, 1974)가 있다.

이에 본 연구에서는 스트레스의 예보가 스트레스 궤양의 발생에 미치는 영향을 확인하고 또한 정서활동을 조절하는 기전이 있는 뇌 해마가 상기의 영향에 미치는 영향을 구명하고자 다음과 같은 실험을 실시하였다.

II. 재료 및 방법

실험동물 : 실험동물로는 본 교실에서 제대 사육중인 Sprague-Dawley 계의 흰쥐 수컷 60마리를 사용하였으며, 수술시 그들의 체중은 평균 283 g (230~320 g) 이었다. 이들 동물은 뇌해마 제거수술을 받은 무리(해마군, 20마리), 뇌 해마를 덮고 있는 대뇌피질의 일부를 제거한 무리(대뇌피질 대조군, 20마리) 및 대조용 정상동물의 무리(정상대조군, 20마리) 등으로 나누었으며, 이들을 다시 각각 전기자극이 가해질 것을 예보해주는 무리(예보군, 각각 10마리)와 그렇지 않은 무리(비예보군, 각각 10마리)로 나누었다.

뇌 수술 : 해마조직을 제거함에 있어서는 미리 Pentobarbital sodium(몸무게 100 g 당 3 mg)을 복강 속에

주사하여 동물을 마취하고 머리 피부를 가능한 무균적으로 절개하여 두개골을 노출시킨 다음 시상봉합(sagittal suture)에서 외측으로 4 mm, 인자봉합(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 복측부분을, 이어 해마의 배측부분을 가능한한 완전히 양측성으로 제거하였다. 이때 해마와 접하는 시상 및 뇌저 대뇌피질이 손상되지 않도록 주의하였다. 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 Penicillin G(몸무게 100 g 당 60,000 I.U.)를 투여하여 감염을 방지하였으며, 적어도 수술 후 3주일이 지나 동물이 충분히 건강을 회복한 다음에 실험을 실시하였다.

실험장치 : 피험동물을 구급하는데 사용한 상자(구급상자 : 높이 5 cm, 폭 5 cm, 길이 14~17 cm)는 무색

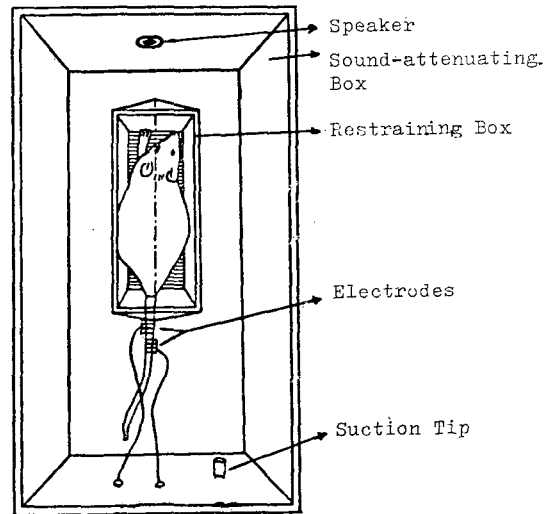


Fig. 1. A diagram of restraining and sound-attenuating boxes. A pair of electrodes for stimulation are applied to the rat's tail. A speaker is attached inside the box for predictable sound.

투명 아크릴판(그림 1)으로 만들었는데 다만 밑면에는 배설물이 떨어지기 쉽게 하기 위하여 방바닥보다 약간 높은 평면에 굽은 철사를 나란히 깔았다. 이 구금상자를 다시 방음상자(30×43×30 cm) 속에 넣어서 주위에서 오는 소음을 덜었는데, 방음상자는 Polystyrene(두께 2.5 cm)으로 만든 것으로서 위면(뚜껑)에 이중유리를 끼워 속에 든 피험동물의 행동을 관찰할 수 있게 하였다. 그밖에 진공펌프를 사용하여 1 cm H₂O의 음압으로 방음상자 속에 있는 공기를 빼제함으로써 환기를 촉진시켰다. 구금상자와 방음상자는 각각 12개씩 마련하였다.

실험절차 : 각 무리에서 2마리씩 임의로 선택하여 24 시간 동안 먹이 없이 물만으로 지나게 한 다음 구금상자 속에 넣고 꼬리에 자극용 전극을 부착시킨후 다시 방음상자 속에 넣었다. 자극용 전극으로는 한쌍의 은관(8×15×0.5 mm)을 사용하였으며 이들은 전극풀(electrode paste, Day-Baldwin Inc. 제품)을 사용하여 쥐의 꼬리에 1 cm 간격으로 부착하였다. 전기 자극을 가함에 있어서는 6마리를 직렬로 연결한 다음 자동전기자극 발생장치(automatic shock generator 700, Grason-Stadler 제품)를 이용하여 3 mA의 교류전류를 2 초 동안 흘리는 일을 평균 1분 간격(개개의 시간 간격은 일정치 않음)으로 6시간 동안 계속 반복하였다. 예보군에게는 전기자극이 있기 3 초전에 2 초동안 소리(1,000 CPS)로서 전기자극이 있으리라는 것을 예보하여 주었으며, 비예보군에게는 전혀 이러한 일을 하지 않았다.

전기자극이 끝난 후에는 동물을 구금 상자에서 꺼내어 개개의 사육상자에 넣고 먹이와 물없이 5시간 동안 방치한 다음 위점막을 관찰하는 실험을 실시하였다.

위점막의 관찰 : 휴식기간이 끝나면 동물을 Pentobital sodium으로 깊이 마취시킨 다음 회복하였다. 식도의 하단부를 결찰한 다음 십이지장을 거쳐 생리적 식염수 7 ml를 위 속에 주입한 후 십이지장의 상단까지 결찰하고 위를 적출하였다. 적출한 위를 10% formalin 용액에 5분간 담가 두어 어느정도 고정시킨 다음 대만을 따라 절개하고 점막면을 위로 하여 유리판(10×20 cm) 위에 펼쳐 놓은 뒤 해부현미경(배율 7-42×)하에서 위점막에 나타난 궤양의 위치, 모습 및 수효를 측정하였다.

측정치의 통계적 처리 : 측정치는 t test에 의하여 통계적으로 처리하였으며, 유의성의 수준은 5%에 두었다.

뇌 조직검사 : 마취된 동물에서 위를 적출하는 일이 끝나면 곧 심장을 거쳐 생리적 식염수와 이어서 10% formalin을 관류함으로써 뇌를 고정하였다. 고정된

뇌의 조직을 전두면에서 절단하여 70 μm 두께의 동결절편을 만들어 뇌 손상부위를 확인하였다. 대뇌피질 대조군 및 해마군의 대뇌피질 손상은 앞뒤 한계가 대략 교배(habenula)의 문측단에서부터 사구체상구(superior colliculus) 중앙수준에 이르는 사이였으며 양측에 놓여 있는데 지름이 대략 3 mm 되는 둥근 것이었다. 대뇌피질 대조군에서는 해마 기타 대뇌피질 아래에 있는 조직에 손상이 있는 예는 없었다. 해마군에 있어서 해마의 제거율은 평균 97.4%였으며, 해마조직이 남아 있는 모든 예에서 이 조직의 복측문측단의 근소한 부분만이 발견되었는데 양측성으로 남아 있는 것이 5예, 일측성으로 남아 있는 것이 6예 있었다. 해마교련(hippocampal commissure)은 모든 예에서 거의 모두 제거되었으나 중격핵(septal nucleus)에는 손상이 없었다. 시상의 백측부분이 경미하게 손상된 예가 3예 있었다.

III. 성 적

궤양은 위체(corpus)에 주로 나타났으며 천공이 된 예는 없었다. 개개 무리에서 얻은 성적결과 표 1에 제시한다.

발생한 궤양의 수효를 보면 세무리 사이에는 이렇다할 차이가 없었다. 정상대조군 및 대뇌피질 대조군에서 예보군의 값이 비예보군의 값에 비하여 유의하게 많았으며(각각 $P < .05$), 해마군에서는 두무리 사이에 이렇다할 차이가 없었다. 세무리의 예보군에서 해마군의 값은 두 대조군의 값에 비하여 유의하지는 않으나 적은 경향을 나타냈으며 세무리의 비예보군 사이에는 이렇다 할 차이가 없었다.

한편 궤양의 발생율(각 무리에 있어서 전체 마리수

Table 1. Mean number of ulcer per stomach and incidence(% of subgroup total number, in parentheses) of rats with ulcer

Groups	Predicted	Unpredicted
Normal Control (N=20)	2.00*±1.18 (80)	1.00±0.89 (60)
Cortical Control (N=20)	1.90*±1.15 (70)	0.70±0.64 (60)
Hippocampal (N=20)	1.30±1.10 (70)	1.20±0.98 (70)

* The values are significantly different from those of the unpredicted group.

에 대한 궤양이 발생한 마리수의 백분율)은 세무리 모두에 있어서 예보군과 비예보군 사이에 유의한 차이가 없었으나 정상대조군 및 대뇌피질 대조군에 있어서 예보군의 값이 비예보군의 값에 비하여 많은 경향을 나타내었다.

IV. 고 찰

본 실험에서 얻어진 모든 실험군의 비예보군에서 궤양의 발생 수효는 장 입수 와 김 철(1974)이 보고한 값들(정상대조군, 4.33 ± 2.32 ; 대뇌피질 대조군, 4.13 ± 2.76 ; 해마군, 5.00 ± 3.28)에 비하여 현저히 적은 것이 것은 아마도 전기 자극의 강도(장 입수, 4 mA; 본 실험 3 mA)와 자극 기간(장 입수, 19시간; 본 실험 6 시간)의 차이에 의한 것으로 생각된다. 해마군에 있어서 비 예보군의 궤양 수효가 두 대조군의 값들에 비하여 유의하지는 않으나 많게 나타난 것은 흰쥐에서 해마를 제거하면 궤양의 수효가 증가한다는 Kim 들(1976)의 보고(이 들은 흰쥐에게 어떤류의 자극도 가하지 않았음)와 어느정도 부합한다.

본 실험의 두 대조군에서 예보군들의 궤양 발생 수효가 비 예보군들의 그 값에 비하여 유의하게 증가한 결과는 Paré(1964)의 보고와는 잘 부합하나 Weiss (1970) 및 Glavin 과 Mikhail(1976)등의 보고와는 상반된다. Sawrey 와 Sawrey(1964)는 흰쥐에서 스트레스 궤양의 발생 정도는 기계적인 자극의 크기 보다는 자극에 대한 공포감의 강도에 더 직접적인 관련이 있다고 보고하였다. 한편 Brady(1958)와 Porter(1958)들은 흰승이에서, Paré(1964)는 흰쥐에서 각각 실험동물에게 전기자극을 가하는 방법으로 스트레스 궤양을 유발시킴에 있어 자극을 가하기 일정시간 전에 소리 또는 빛으로 곧 자극이 있으리라는 것을 예보하여 주변 궤양의 발생이 그렇지 않은 무리에 비하여 증가함을 관찰하고 자극의 예보가 조건 자극으로 작용하기때문에 자극의 강도를 강화시키고, 예보기간이 자극기간을 연장시키는 효과를 나타내게 함으로써 궤양의 발생이 증가한다고 주장하였다. 따라서 본 실험의 결과들이들(Brady, 1958; Porter, 1958; Sawry & Sawrey, 1964; Paré 1964)의 주장에 연관시켜 보면 자극의 예보기간동안에 발생하는 자극에 대한 공포감이 자극의 크기에 부가됨으로써 자극을 강화시키고, 또한 자극의 기간을 연장시키는 효과를 나타내게 하리라고 추리된다. 그러나 Weiss(1970), Glavin 과 Mikhail(1964)들은 흰쥐를 사용하여 실험한 결과 오히려 비 예보군

에서의 궤양발생이 예보군에서의 그 값에 비하여 더 많았음을 관찰하고 예보군에서는 자극의 예보기간 만이 자극인자(자극에 대한 공포감의 지속시간)로서 작용하는 반면에 비 예보군의 경우에는 자극과 자극 사이의 전체 기간이 자극인자로서 작용하기 때문에 비 예보군에서 오히려 궤양의 발생이 증가한다고 주장하였다.

한편 Kim 들(1971)은 집쥐에서 뇌 해마를 제거하면 공포반응이 유의하게 감소함을 보고하였으며, 김명석 과 김 철(1974)은 흰쥐에서 뇌 해마를 제거하면 미로 학습이 제대로 수행되지 못하는 것으로 보아 기억에 장애가 나타나는 것으로 추리한 바 있다. 이들의 결과로 미루어 볼 때 본 실험 결과중 해마군에서 예보군과 비 예보군 사이에 이렇다할 차이가 없는 것과 세 무리의 예보군 값에서 해마군의 값이 두 대조군의 값들에 비하여 유의하지는 않으나 적은 것은 뇌 해마의 제거로 인하여 예보에 의한 공포감이 감소되기 때문이며, 또한 기억장애가 나타남으로써 예보가 조건자극으로 작용하지 못하기 때문인 것으로 추리된다.

이상의 결과들로 미루어 보아 스트레스의 예보는 스트레스의 크기를 강화시키며, 뇌 해마는 이러한 강화 작용을 촉진시키는 것으로 추리된다.

V. 결 론

스트레스의 예보가 스트레스 궤양의 발생에 미치는 영향을 구명하며, 또한 뇌 해마 제거가 이 들에 미치는 영향을 구명하고자 본 교실에서 계대 사육중인 Sprague-Dawley 계의 흰쥐 수컷 60 마리를 사용하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

흰쥐들은 해마군 20마리, 대뇌피질 대조군 20마리, 정상 대조군 20마리로 나누고 이들을 다시 각각 예보군 10마리와 비 예보군 10마리로 나누었다. 예보군에게는 스트레스를 가하기 3초전에 2초동안 1000 Hz의 소리를 들려줌으로서 곧 스트레스가 있을 것을 예보하여 주었다.

24시간 동안의 절식(물은 자유로히 마실 수 있었음) 기간 후에 꼬리에 부착시킨 전극을 통하여 전기자극(3 mA, 60 Hz, 2 sec, 평균 1분 간격)을 흘리는 일을 6시간 동안 계속하였다. 자극이 끝나고 나서 5시간 동안 방치한 후 실험 동물을 개복하고 위를 적출한 다음 해부현미경으로 위궤막을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상 대조군 및 대뇌피질 대조군에 있어서 예보군의 위 궤양 발생 수효는 비 예보군의 값에 비하여

유의하게 많았으나 해마군에서는 두 값 사이에 이렇다 할 차이가 없었다.

2. 정상 대조군 및 대뇌피질 대조군에서 예보군의 궤양 발생 수효는 해마군의 그 값에 비하여 유의하지는 않으나 많은 경향을 나타내었다.

이상의 결과로 미루어 보아 스트레스의 예보는 스트레스의 크기를 강화시키며, 뇌 해마는 이러한 강화 작용을 촉진시키는 것으로 추리된다.

REFERENCES

- Brodie, D.A. & Hanson, H.M.: *A study of the factors involved in the production of gastric ulcer by the restraint technique. Gastroenterology*, 38, 353-360, 1960.
- Brady, J.V.: *Ulcers in "Executive Monkeys."* *Sci. Amer.*, 199, 95-100, 1958.
- Chang, I.S. & Kim, C.: *Influence of hippocampotomy upon gastric ulceration produced by restraint or electric shock in rats. J. Cathol. Med. Coll.*, 27, 591-599, 1974.
- Glavin, G.B. & Mikhail, A.A.: *Stress and ulcer etiology in the rat. Physiol. Behav.*, 16, 135-139, 1976.
- Kim, C., Choi, H., Kim, J.K., Chang, H.K., Park, R.S. and Kang, I.Y.: *General behavioral activity and its component patterns in hippocampotomized rats. Brain Res.*, 19, 379-394, 1970.
- Kim, C., Kim, C.C., Kim, J.K., Kim, M.S., Chang, H.K., Kim, J.Y. and Lee, I.G.: *Fear response and aggressive behavior of hippocampotomized house rats. Brain Res.*, 29, 237-251, 1971.
- Kim, C., Choi, H., Kim, J.K., Kim, M.S., Park, H.J., Ahn, B.T. and Kang, S.H.: *Influence of hippocampotomy on gastric ulcer in rats. Brain Res.*, 109, 245-254, 1976.
- Kim, M.S. & Kim, C.: *Maze learning in hippocampotomized rat. J. Cathol. Med. Coll.*, 26, 211-220, 1974.
- Paré, W.P.: *The effect of chronic environmental stress on stomach ulceration, adrenal function, and consummatory behavior in the rat. J. Psychol.*, 57, 143-151, 1964.
- Porter, R.W.: *Some experimental observations on gastrointestinal lesions in behaviorally conditioned monkey. Psychosom. Med.*, 20, 379-394, 1958.
- Roberts, W.W., Dember, W.N. and Brodwick, M.: *Alternation and exploration in rats with hippocampal lesions. J. Comp. Physiol. Psychol.*, 55, 695-700, 1962.
- Sawrey, W.I. & Sawrey, J.M.: *Conditioned fear and restraint in ulceration. J. Comp. Physiol. Psychol.*, 57, 150-151, 1964.
- Weiss, J.M.: *Somatic effects of predictable and unpredictable shock. Psychosom. Med.*, 32, 394-408, 1970.