

고양이에서 근육감각신경 활성화로 유발된 승압반사

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 전 · 서 상 아 · 성 호 경

(1988년 11월 1일 접수)

= Abstract =

Arterial Pressor Response Elicited by Activation of Muscle Afferent Fibers in the Cat

Jun Kim, Sang A Seo, and Ho Kyung Sung

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

This study was performed to investigate the mechanism of changes in arterial blood pressure, as a typical example of somatosympathetic reflex, induced by activation of muscular afferent nerves.

Cats were anesthetized with α -chloralose (60 mg/kg, i.p.). Afferent fibers in muscle nerve were activated by various method muscle contraction, electrical stimulation of muscle nerves, intraarterial injection of some algescic substances and noxious mechanical stimulation etc-and the evoked changes in arterial blood pressure were monitored. The effects of intravenous or direct spinal administration of morphine on the changes in arterial blood pressure induced by activation of the muscle afferent fibers were observed and also the effects of spinal lesions made in the L1~L3 spinal cord on them were studied to identify the ascending spinal pathways of the somatosympathetic reflexes. Followings are the results obtained.

1) The stimulation of medial gastrocnemius nerve under non-paralyzed condition with C-strength, low frequency (lower than 20 Hz) stimuli elicited a depressor response and a pressor response was elicited with C-strength, high frequency stimuli, of which the maximal response was observed at 100 Hz stimulation.

2) When the animal was paralyzed, depressor response to stimulation of the medial gastrocnemius nerve was observed with C-strength, 0.5~5 Hz stimuli although the amplitude of the depressor response was decreased. The maximal pressor response was observed during stimulation with C-strength, 20~100 Hz stimuli.

3) Intraarterial injection of some algescic substances induced marked pressor responses while noxious mechanical stimulation of the medial gastrocnemius muscle was not enough to elicit any significant changes (larger than 10 mmHg) in arterial blood pressure.

4) Systemically administered morphine (2 mg/kg) lowered the arterial blood pressure immediately and persistently and it was reversed by administration of naloxone. Direct spinally administered morphine did not elicit any changes.

5) The pressor response elicited by the activation of muscle afferent nerves was strengthened by systemic morphine administration while the depressor response tended to decrease.

6) Morphine administered on the spinal cord directly, decreased pressor response but did not change

*본 연구는 1987년도 한국과학재단 기초일반연구비(871-0400-007-1)의 지원으로 이루어졌음.

depressor response.

From the above results it is concluded that there are separate groups of afferent nerves in the medial gastrocnemius nerve, which elicit pressor and depressor responses and the spinal ascending pathways of them are also separated from each other.

Key Words: Muscle afferent nerve, Pressor response, Depressor response, Morphine, Spinal ascending pathways

서 론

말초신경중에 들어있는 체성감각신경을 자극하면 체성교감신경 반사(somatosympathetic reflex)가 유발되는 익히 알려져 있다(Hunt, 1895; Porter, 1910; Ranson & Billingsley, 1916a & b; Johansson, 1962). Hunt 이후로 일군의 학자들은 이러한 동맥혈압의 변동이 활성화되는 감각신경의 종류(group)에 따라 결정된다고 하는 바 즉 어떤 한 신경은 자극의 변수들과는 상관없이 감압 혹은 승압반응의 어느 한가지를 유발한다는 생각이다(Johansson, 1962; Sato & Schmidt, 1973).

이에 반하여 Ranson과 Billingsley(1916a & b)는 승압 혹은 감압반응은 감각신경의 종류에 따라 결정되는 것이 아니라 이들 정보가 척수내에서 상행할 때 어느 상행경로에 연결되느냐에 따라 결정되며 자극을 받는 신경이 동일하더라도 자극하는 강도나 빈도에 따라 승압 혹은 감압반응이 모두 나타날 수 있다 하였다. 이후의 보다 정밀한 실험들에 의하면 A δ -섬유를 낮은 빈도(1 Hz 근처)로 자극할 때 유발되는 감압반응은 양측성으로 배측삭(dorsolateral funiculus, DLF)을 통하여 상행하고 C-섬유를 높은 빈도(20 Hz 이상)로 자극할 때 유발되는 승압반응은 양측성으로 배측구부위(dorsolateral sulcus area, DLS)를 통하여 올라간다고 하여(Chung & Wurster, 1976; Chung et al, 1979; Mitchell et al, 1983) 척수내에 상행하는 승압 혹은 감압 경로가 있다는 사실을 뒷받침하고 있다. 그러나 최근의 연구보고들에 의하면 승압반응은 DLS에, 감압반응은 DLF에 그 상행경로가 국한되어 있지는 않다고 한다. 운동성 승압반사(exercise pressor reflex)의 경우 척수내 승압 경로가 측삭(lateral funiculus)에 있다는 보고(Kozelka & Wurster, 1985)와 복측삭(ventro-

lateral funiculus)에 있다는 보고(Iwamoto et al, 1984)가 있으며 또 척수전근내 감각신경을 C-강도, 높은 빈도로 자극할 때 유발되는 승압반응(Chung et al, 1986)의 상행경로는 DLS가 아니라 DLF에 양측성으로 존재한다고 한다.

이렇게 보면 척수내에 상행하는 승압 혹은 감압경로가 있다는 생각은 Ranson이 처음 주장하였던 것 보다는 훨씬 복잡하지만 현재까지 말초에서 알려진 감각신경의 종류만큼 다양하리라고는 생각되지 않으므로 위에 든 두 학설이 서로 보완관계를 유지하리라 믿어진다.

체성-교감신경 반사는 감각신경을 굵기에 따라 분류할 때 비교적 가는 제III군(thin myelinated nerve, A δ -섬유)이나 제IV군(unmyelinated nerve, C-섬유)에 속하는 감각신경들이 활성화될 때 나타난다(Sato & Schmidt, 1973). 이처럼 가느다란 감각신경들이 맡아보리라 생각되는 기능 중에서 가장 잘 알려진 기능은 유해자극에 대한 정보를 전달한다는 점이다. 따라서 동맥혈압의 신경성 조절기전은 통각의 기전과 밀접한 관계가 있다(Randich & Maixner, 1984)는 점은 쉽게 이해할 수 있다.

그러나 통각만 하더라도 A δ -섬유에 의해 전달되는 자통(pricking pain)과 C-섬유에 의해 전달되는 작열통(burning pain)으로 구분되며(Lewis, 1942), 또 제III군, 제IV군에 속하는 감각신경들이 통각만을 전달한다고 볼 수 없음도 명백하다. 이러한 사실은 근육감각신경을 살펴보면 더 확실하다.

피부감각신경들과는 달리 근육 감각신경은 주로 제III군 및 제IV군으로 이루어져 있다(Mitchell & Schmidt, 1983). 그러나 이들 섬유를 실험적으로 자극할 때 보이는 반응이 매우 다양하여 제III, 제IV군의 근육감각신경섬유들이 동일한 종류라기보다는 기능적으로 특이성을 갖는 다양한 종류의 신경섬유들이 모여있다고 보는 것이 타당하다고 생각된다

(Mense, 1986). 한 예로 α -운동신경을 역치강도의 10배 정도로 자극할 때 해당근육은 최대수축을 보이고 이때 운동성 승압반응이 유발되는데 이는 운동중에 동맥혈압을 변동시키는 중요한 인자로 생각된다 (Mitchell et al, 1983). 이 반응은 근육수축에 의하여 근육내 운동감수체(ergoreceptor)가 흥분하여 제 III 혹은 제IV군 신경을 통하여 중추로 올라가 유발된다(Coote & Perez-Gonzalez, 1970; McCloskey & Mitchell, 1972; Kaufman et al, 1983). 그러나 근육수축으로 유발된 혈압변동의 일부가 morphine이나 항 substance P 물질로 억제된다는 보고(Kaufman et al, 1985; Pomeroy et al, 1986)는 이 과정에 근육내 유해감수체의 활동도 작용함을 나타낸다.

본 연구에서는 근감각신경이 피부감각신경보다 다양한 방법으로 제III, 제IV군 신경들을 흥분시킬 수 있으므로 감각의 종류 및 척수내 상행경로에 따른 체성-교감반사의 양상을 비교하기 쉬우리라 판단하여 근육감각신경을 자극하여 유발되는 동맥혈압의 변동을 관찰하였다. 좀더 구체적으로는 자극 방법에 따라 근육감각신경 활성화에 의한 혈압변동의 차이를 관찰하고, 진통제인 morphine을 투여하여 유해자극에 대한 반응과 유해하지 않은 자극에 대한 반응을 구분하였으며 척수에 부위별로 손상을 가하여 혈압변동을 유발한 근육감각정보들이 척수의 어느 부위를 통하여 상부중추로 올라가는지를 관찰하여 체성-교감신경 반사의 기전을 규명코자 하였다.

실 험 방 법

1. 실험동물의 준비

체중 2~3 kg의 고양이를 실험동물로 사용하였다. α -chloralose (60 mg/kg, i.p.)로 마취한 후 기관 및 경정맥에 카테터를 삽입하였다. 근육수축을 관찰하는 경우 외에는 pancuronium bromide (Mio-block, Organon사 제품) 0.4 mg을 정맥주사하여 전신근육을 이완시키고 기도카테터를 인공호흡기에 연결하였다. 경정맥동신경과 미주신경을 양측성으로 절단하여 감압반사에 의한 혈압조절요인을 제거하였다. 경동맥에 카테터를 삽입하고 압력변환기

(Statham pressure transducer)를 통하여 생리적 기록장치(MX 6 Recorder, Devices제)에 연결하고 동맥혈압의 변동을 연속하여 기록, 감시하였다. 실험 기간동안 직장온도를 37 ± 1 도로 유지하였다.

제 1 요추에서 제 1 천추까지 척추에 추궁제거술(laminectomy)를 시행하여 요천수팽대부(lumbosacral enlargement)를 노출시켰다. 경수막을 열고 제 7 요수의 전근과 후근을 박리하였다. 왼쪽 하지의 뒷쪽 피부를 절개하여 좌골신경, 총비골신경 및 내측비복근(medial gastrocnemius muscle)으로 가는 신경을 박리하여 노출시켰다. 비복동맥(sural artery)을 통해 카테터의 끝을 내측 비복근으로 가는 동맥 근처까지 삽입하여 통각물질의 주입경로를 확보하였다(Fig. 1).

근수축력을 관찰할 때에는 α -chloralose로 마취만 한 후 수술을 시행하였다. Achilles건중 내측비복근의 건을 박리하여 절단한 후 장력변환기(Force transducer type 4150, Devices 제)에 연결할 수 있도록 준비하였다.

수술이 끝나면 고양이를 척수고정장치에 고정시키고 절개된 피부를 이용하여 mineral oil pool을 만들고 온수순환 heating coil을 사용하여 온도를 유지하였다. 실험기간 중 5% D/W 혹은 Hartmann 용액을 3~4 ml/kg/hr의 속도로 공급하였다.

2. 자극 및 기록

실험동물의 수술, 고정이 끝나면 한 시간 이상 회복시키고 총비골신경 및 내측비복근신경에 백금으로 된 3극전극(3-lead electrode)을 설치하였다. 자극은 자극기(Stimulator 8173, Ceptu)에서 나오는 0.1~1 ms의 방형파(square pulse)를 자극유리장치(Stimulus isolator, WPI 850A)를 통하여 빈도와 강도를 변화시키면서 가하였다.

신경자극의 역치(α -운동신경을 흥분시키는 최소강도, T)는 박리된 신경을 자극하여 유발되는 척수배면전압(cord dorsum potential)을 관찰하여 결정하든지 또는 L7 척수전근을 자극한 후 말초에서 기록한 복합활동전압으로 판정하였고 근수축을 유발할 때는 장력발생도 판정기준으로 사용하였다. 척수배면전압을 기록하기 위해서 백금으로 된 구형 단극전극(monopolar ball electrode)를 요천수팽대부

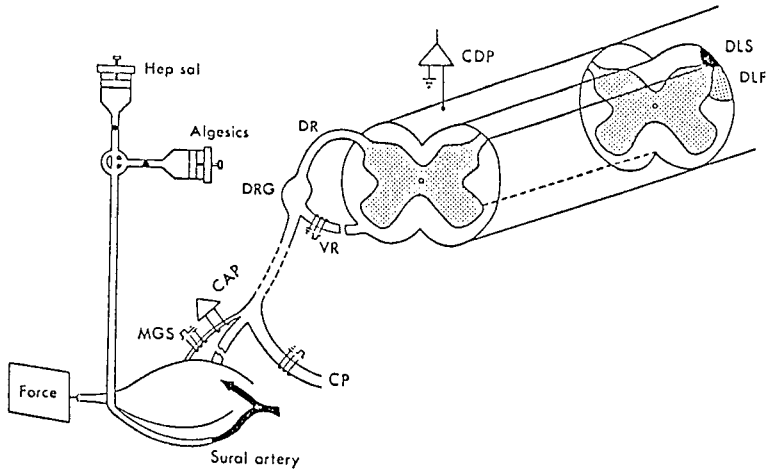


Fig. 1. A schematic diagram of the experimental set-up. Stimulating electrodes were placed under the common peroneal (CP) and medial gastrocnemius (MGS) nerves while the arterial blood pressure was being monitored. Cord dorsum potential (CDP) and compound action potential (CAP) were recorded to determine the threshold potentials. Some algesic substances were injected to activate the muscle afferent fibers. DLF: dorsolateral funiculus, DLS: dorsolateral sulcus, DR: dorsal root, DRG: dorsal root ganglion, Hep Sal: heparine saline, VR: ventral root.

배면에 설치하였고, 복합활동전압은 쌍극전극 (bipolar electrode)을 해당 말초신경에 설치하여 기록하였다. 기록전극을 교류증폭기 (DAM 80, AC differential amplifier, WPI)에 연결하여 전기적 신호들을 1000~10,000배로 증폭한 후 (low pass filter 300 Hz, high pass filter 10 KHz) 오실로스코프 (VC-6041, Hitachi) 상에서 관찰하였다.

3. 근육감각신경의 흥분유발

운동성 승압반사를 유발하기 위해 L7 척수전근 혹은 내측비복근신경을 10T로 자극하여 근수축을 일으켰고 이때의 결과를 근육이완 후 내측비복근신경을 A δ -강도 혹은 C-강도로 자극하였을 때와 비교하였다. 또 통각물질로 알려진 KCl, NaCl 등과 lactic acid, sodium lactate 등을 비복동맥에 단일주사하여 내측비복근으로 가는 동맥혈류에 섞여 들어가게 하여 화학물질에 의해 활성화되는 근육감각신경의 영향도 관찰하였다. 근조직에 직접 기계적 자극도 가하였다.

4. Morphine이 체성-교감신경 반사에 미치는 영향

위와같은 여러가지 방법으로 근육감각신경을 흥

분시켰을 때 유발되는 동맥혈압의 변동을 관찰한 후 morphine을 정맥주사하거나 척수배면에 직접 투여하여 유해자극 감수성 구심신경을 차단하였을 때와의 차이를 관찰하였다.

5. 척수손상 실험

위에서 본 동맥혈압의 변동을 유발하는 구심정보들이 척수내에서 어느 부위를 통하여 나타나는지를 알기 위해 T13~L2 수준에서 dorsolateral sulcus area, dorsolateral funiculus 또는 dorsal half 등에 기계적 손상을 가하여 같은 실험을 하고 그 결과를 비교하였다.

6. 통계처리 및 실험동물의 처리

실험성적 중 시간적 변화는 paired t-test로, 집단간의 차이는 non paired t-test를 시행하여 통계적 유의성을 검증하였다. 전 실험기간에 걸쳐 적절한 마취술식을 사용하여 통증반응이 일어나지 않도록 하였으며 실험이 끝나면 마취제를 다량 주사하여 안락사시켰다.

실험 성적

1. 근육감각신경 활성화로 유발된 동맥혈압의 변동

내측비복근신경에 포함된 A α -섬유를 활성화시키는 데 필요한 자극의 역치강도는 자극기간 0.1 ms 일 때 $16 \pm 3 \mu A$ (평균치 \pm 표준오차, $n=17$), 1 ms 일 때 $8 \pm 3 \mu A$ 이었다. 이때 척수배면전압으로 쟁 값과 복합활동전압으로 쟁 값 사이에 차이가 없었다. 근수축으로 쟁 역치는 0.1, 1 ms에서 각각 19 ± 4 , $11 \pm 3 \mu A$ ($n=6$) 으로 이때 A-군에 속하는 복합 활동전압에서 근수축의 크기와 비례해서 변하는 파형을 확인할 수 있었다. 일단 A-섬유의 역치강도 (T)가 결정되면 자극강도와 빈도를 변화시키면서 그때 유발되는 감압 혹은 승압반응을 관찰하였다.

Fig. 2에 내측비복근신경을 자극하여 얻은 감압 및 승압반응을 보이고 있다. 그림에서 낮은 빈도로

자극할 때 30 mmHg 정도의 감압반응을 볼 수 있으며 이 반응은 50 T 정도의 자극강도로도 유발되나 충분히 나타나기 위해서는 보다 높은 강도의 자극을

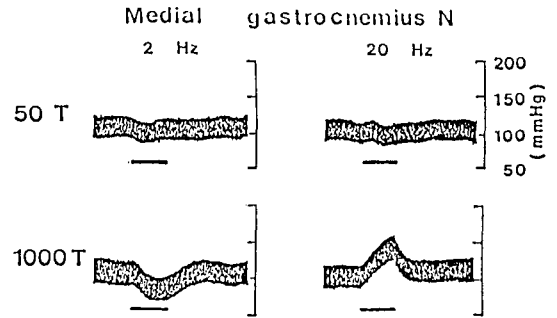


Fig. 2. Examples of arterial pressor and depressor response to stimulation of the medial gastrocnemius nerve. A pressor response needed activation of C-fibers with 20 Hz, while a depressor response needed stimuli of lower frequencies. Horizontal bars indicate the time interval of 20 sec during which the nerve was stimulated. T: threshold potential for activation of A α -fibers.

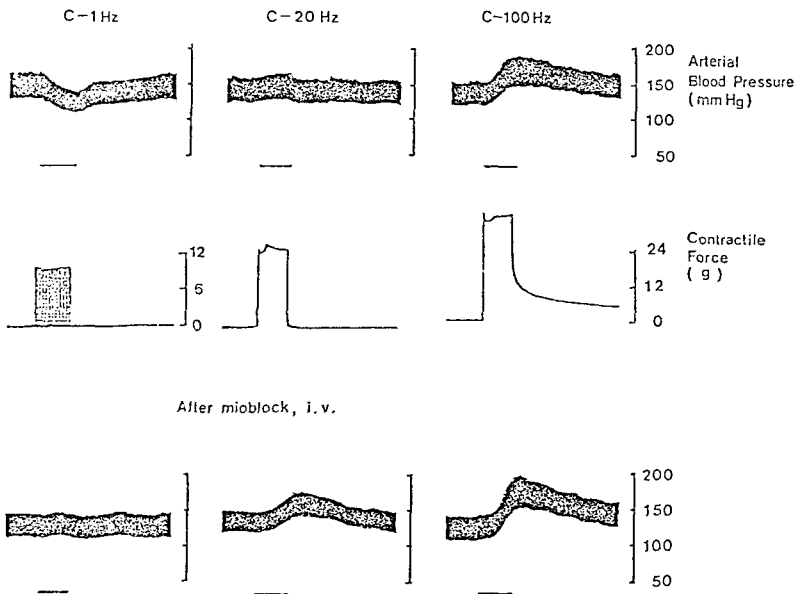


Fig. 3. Changes in arterial blood pressure to the stimulation of medial gastrocnemius nerve. In the upper trace muscle was allowed to contract by stimulation of the nerve and the changes in contractile force of the muscle were shown in the middle trace. A dose of 0.4 mg pancuronium bromide (mioblock) was administered intravenously during the experiment shown in the lower trace. Horizontal bars indicate the 20 sec time interval of stimulation.

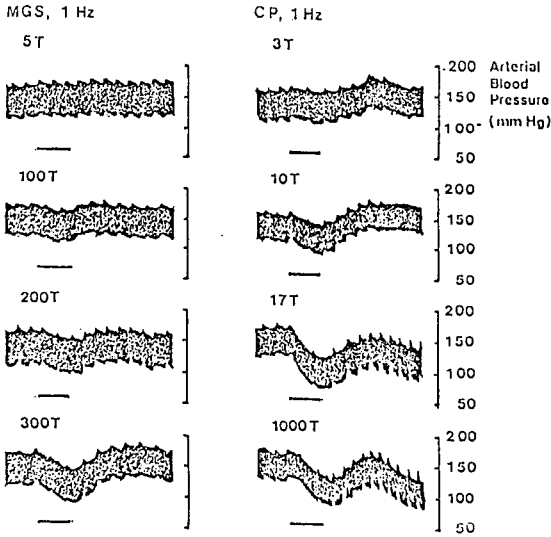


Fig. 4. Threshold intensities for the induction of depressor response to the stimulation of medial gastrocnemius (MGS) and common peroneal (CP) nerves. The depressor response to MGS nerve needed stimuli with C-strength while that to CP nerve, with A δ -strength. Horizontal bars indicate 20 sec.

필요로 한다. 20 Hz의 높은 빈도와 1000 T의 높은 강도에 의해서는 40 mmHg 정도의 승압반응을 볼 수 있다. 이와같은 반응은 전신근육을 이완시킨 후 신경을 자극하였을 때 유발된 것으로 근육이완제를 쓰지 않았을 때는 다른 양상을 보였다.

Fig. 3에 근육이완제를 투여하기 전후의 결과를 보이고 있다. Pancuronium을 투여하기 전에는 C-강도, 1 Hz의 자극으로 20 mmHg 이상의 감압반응을 보이나 20 Hz에서는 이렇다할 반응이 없고 100 Hz의 상당히 높은 강도에서 35 mmHg 정도의 승압반응이 유발되었음을 볼 수 있다. 가운데 열에 표시한 곡선들은 이때 내측비복근의 수축력을 보인 것이다. 근육이완제를 투여하였더니 C-강도, 낮은 빈도에서 보았던 감압반응이 감소하고 승압반응은 20 Hz에서도 잘 나타나고 있음을 하열에서 볼 수 있다. 낮은 빈도에서의 감압반응이 근육을 이완시키지 않은 상태에서 더 크게 나타났으므로 이완시키지 않은 상태에서 감압반응을 유발하는 역치강도를 살펴본 것이 Fig. 4이다. 감압반응이 일어나는 강도는 적어

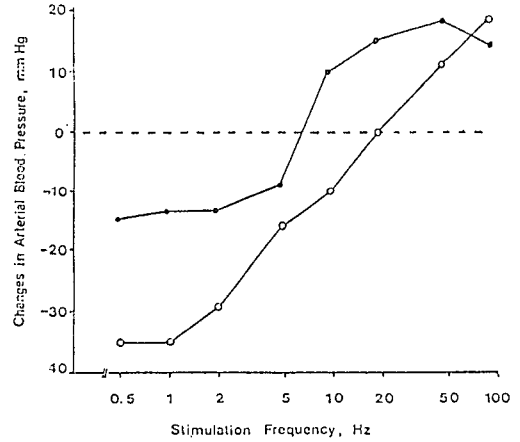


Fig. 5. Frequency responses of arterial blood pressure changes to the stimulation of medial gastrocnemius nerve under non-paralyzed (open circle) and paralyzed (solid circle) conditions.

도 100 T 이상은 되어야 하였던 바 이때 근수축은 2~3 T의 강도로도 이미 최대수축을 보였다. 그림의 오른쪽에는 같은 동물에서 피부감각신경과 근육감각신경의 복합신경인 총비골신경을 자극하였을 때 유발되는 감압반응의 역치강도를 결정한 것으로 감압반응이 20 T보다 작은 강도에서 최대치에 도달함을 보여주고 있다.

근육이완제 투여 전후의 자극빈도에 따른 승압 및 감압반응을 종합하여 Fig. 5에 표시하였다. 그림에서 보듯이 근육을 이완시키기 전에는 감압반응이 0.5~20 Hz의 넓은 범위에서 볼 수 있었고 승압반응은 100 Hz에서 가장 컸다. 근육이완 후에는 0.5~5 Hz에서만 감압반응을 보였으며 그 크기는 이완 전의 절반으로 줄어들었고 승압반응은 20~50 Hz에서 최대치를 보이며 그 크기는 이완시키기 전이나 같은 정도였다.

비복동맥(sural artery)에 삽입한 카테터를 통하여 여러가지 통각유발물질(algesics)을 단일주사하여 유발되는 동맥혈압의 변동을 Fig. 6에 나타내었다. 단일주입시 먼저 통각물질 0.15 ml를 주입한 후 헤파린 식염수 0.1 ml를 추가하여 카테터안의 약물까지 밀어넣었다. 그림에서 보듯이 투여한 1 M KCl, NaCl, sodium lactate (Na-Lact) 및 ammonium chloride(NH₄Cl)들이 모두 강력한 승압반응을 나타

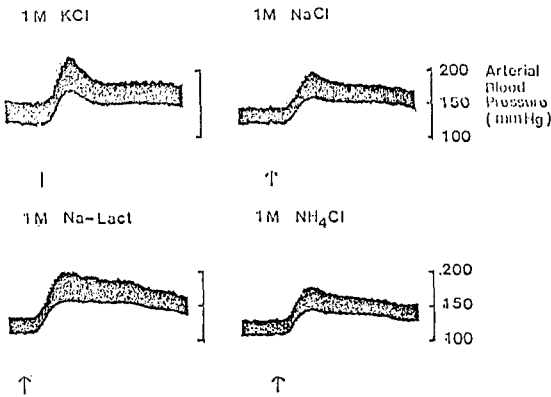


Fig. 6. Pressor responses to the intraarterial administration of KCl, NaCl, sodium lactate (Na-Lact) and ammonium chloride solutions. Algesic substances were injected through sural artery to the blood flow to the lower limb. Arrows indicate the time of injection. Paper speed: 25 mm/min.

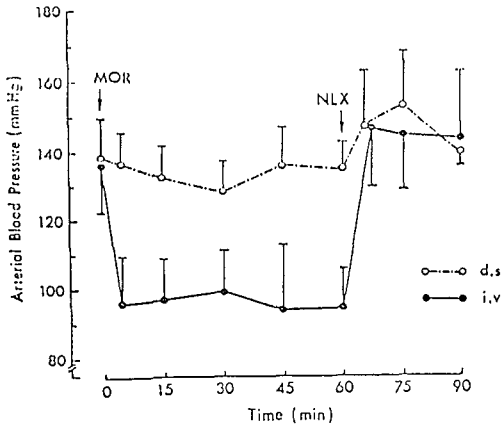


Fig. 7. Changes in the mean arterial blood pressure as time went by, after administration of morphine intravenously or direct spinally. Vertical bars indicate standard errors. MOR: morphine, NLX: naloxone.

내었으며 감압반응을 보이는 것은 없었다.

이상의 방법 외에 비복근을 침으로 찌르거나 꼬집는 자극으로는 10 mmHg 이상의 혈압변동을 관찰할 수 없어 국소의 유해한 기계적 자극은 전신적인 혈압변동을 유발하기 어렵다고 판단하였다.

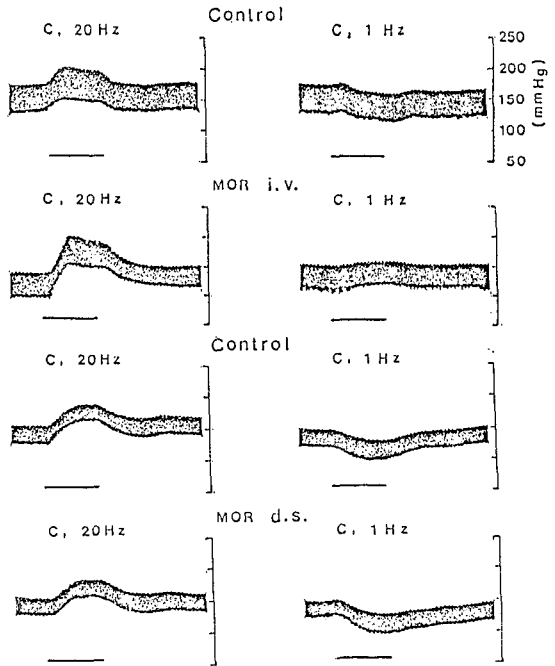


Fig. 8. Effects of intravenously or direct spinally administered morphine on the arterial blood pressure response to stimulation of the medial gastrocnemius nerve. Note that intravenous morphine strengthened the pressor response while direct spinal morphine suppress it.

2. Morphine의 효과

체성-교감신경 반사와 통각정보와의 관계를 알아보기 위하여 morphine을 사용하였다. Morphine은 정맥주사시 전신적인 동맥혈압의 강하를 초래하는 바 그 시간적 변화를 Fig. 7에 나타내었다. Morphine을 정맥주사(2 mg/kg) 하였더니 곧 혈압이 하강하여 대조상태에서 140 mmHg이던 평균동맥혈압이 투여후 5분에 이미 100 mmHg 이하로 떨어지고 이 상태에서 한시간 이상 지속하였다. 이 효과는 naloxone(0.4 mg)을 정맥투여 후 5분에 역전시킬 수 있었다. Morphine을 경수막을 열고 직접 척수에 투여하였을 때(0.2~0.5 mg/ml, 0.5 ml 점적)에는 동맥혈압에 이렇다할 변동이 없었다.

Fig. 8은 내측비복근신경을 자극하여 유발된 감압 혹은 승압반응에 미치는 morphine의 효과를 보이고

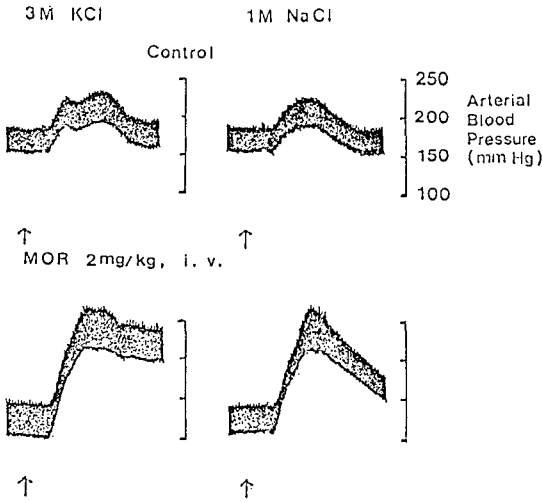


Fig. 9. Effect of morphine administered intravenously on the pressor responses to intraarterial injection of KCl and NaCl. Arrows indicate the time of injection.

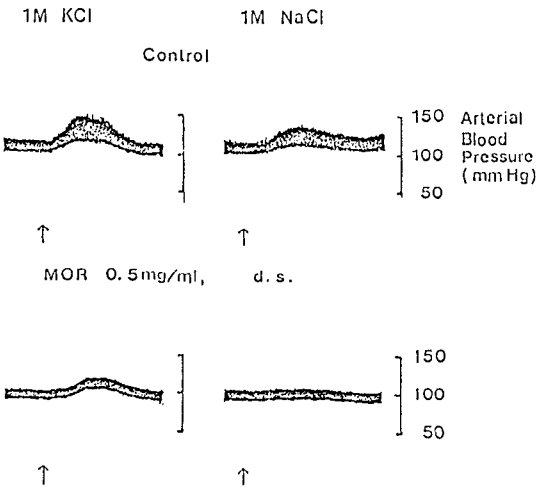


Fig. 10. Effect of morphine administered direct spinally on the pressor response to intraarterial injection of KCl and NaCl. d.s: direct spinal. Arrows indicate the time of injection.

있다. Morphine을 정맥으로 투여하였을 때 승압반응이 오히려 증가한 것을 볼 수 있으며 낮은 빈도에서 보는 감압반응은 감소하거나 그림에서와 같이 역전되는 경우도 많았다. 이에 반해 직접 척수에 투여하였을 때는 높은 빈도에서의 승압반응은 줄어드는

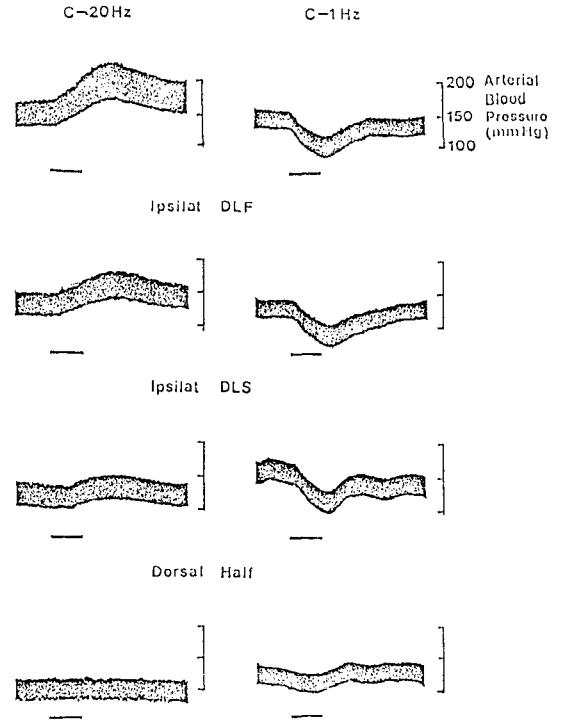


Fig. 11. Effects of spinal lesions made on L1~L3 spinal cord on the pressor and depressor responses to the stimulation of medial gastrocnemius nerve. Note that pressor response was abolished completely by the dorsal hemisection, while the depressor response remained sizably after dorsal hemisection. Ipsilat: ipsilateral, DLF: dorsolateral funiculus, DLS: dorsolateral sulcus. Horizontal bars indicate 20 sec.

경향을 보이거나 감압반응은 증가하는 경향을 보였다.

통각물질을 동맥내로 투여하여 유발되는 승압반응도 morphine을 정맥주사하였을 때 강화되는 것을 Fig. 9에 보이고 있으며 morphine을 직접 척수에 투여하였을 때는 통각물질에 의한 승압반응이 억제됨을 Fig. 10에 나타내었다. 이때 KCl에 의한 승압반응은 절반으로 감소한데 비해 NaCl에 의한 승압반응은 morphine의 직접 척수투여시 거의 완전히 소실되었다.

3. 척수 손상실험

내측비복근신경을 낮은 빈도, 높은 빈도로 자극

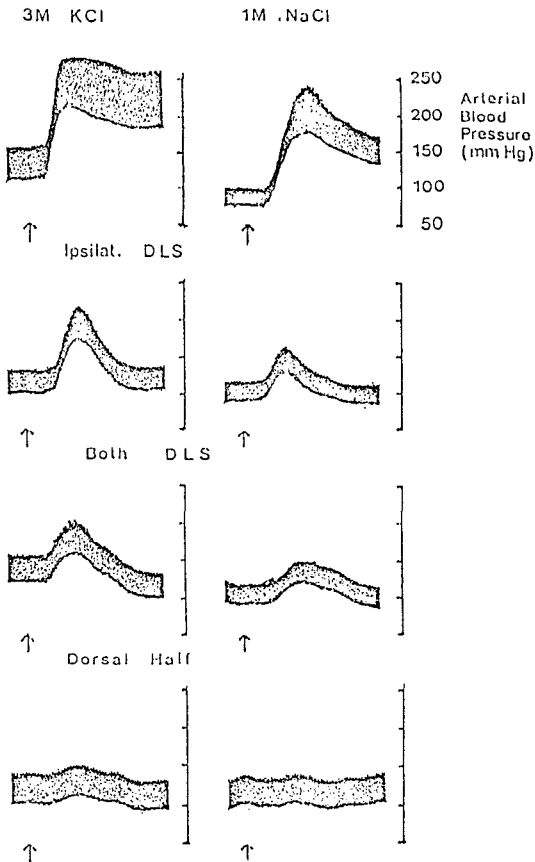


Fig. 12. Effect of spinal lesions on the pressor responses to intraarterial injection of KCl and NaCl. DLS: dorsolateral sulcus. Arrows indicate the time of injection.

하여 유발한 감압 및 승압반응에 미치는 척수 손상의 영향을 Fig. 11에 표시하였다. L1~L3 수준에서 동측(ipsilateral)의 DLF, DLS에 차례로 손상을 준 후 마지막으로 배측반부(dorsal half)를 절단하였다. 한번 손상을 주면 동맥혈압이 안정상태로 돌아오는데 수십분이 소요되었으며 이때 동맥혈압의 크기는 대조상태보다는 다소 하강하였으며 특히 배측반부를 손상시켰을 때 더 하강하였다. 손상 후의 실험은 혈압이 안정상태로 돌아온 경우에 실시하였다. 그림에서 보듯이 내측비복근 신경 자극으로 유발된 50 mmHg 정도의 승압반응이 동측의 DLF 손상으로 30 mmHg로 감소하였으며, DLS 손상을 추가하였더니 12 mmHg로 감소하였고 배측반부 손상

으로 완전히 없어져 내측비복근신경 자극으로 유발된 승압반응은 배측반부(ventral half)는 통하지 않음을 알 수 있었다.

Fig. 12에는 통각물질 투여로 유발된 승압반응에 대한 척수 손상 실험의 예를 보였다. KCl에 의한 승압반응은 강력하면서도 지속기간이 길어 승압의 정도만으로 그 효과를 판정하기에는 어려우나 동측 DLS 손상으로 절반이하로 감소하였고 반대측에 DLS 손상을 가하였을 때 승압반응이 더 감소하였으나 배측반부의 손상 후에도 승압반응의 일부가 남아 있어 배측반부에도 상행하는 승압경로가 있으리라 시사한다.

고 찰

체성-교감신경 반사의 일환으로써 말초신경 자극으로 유발되는 동맥혈압의 변동에 대해서는 Hunt (1895)가 말초 감각신경을 자극할 때 감압반응이 나타남을 보고한 이래 일찍부터 연구되어 왔다. 일군의 학자들은 동맥혈압의 변동이 흥분하는 말초신경의 종류에 따라(즉 피부감각신경이나 또는 근육감각신경이나, 혹은 제III군에 속하느냐 제IV군에 속하느냐 등에 따라) 유발되는 승압 혹은 감압반응이 결정된다고 하였다(Johansson, 1962; Koizumi et al, 1970; Schmidt & Weller, 1970; Sato & Schmidt, 1973). 자극의 빈도나 강도에 따라 승압 혹은 감압반응을 나타낸다는 사실은 이들의 설명대로라면 주어진 자극 변수에 의해서는 한 종류의 감각신경이 활성화된다고 볼 수 있겠다. 그러나 다양한 말초 감각신경의 종류에 비해(Willis & Coggeshall, 1978) 나타나는 반응은 감압 아니면 승압반응의 두 종류이므로 여러 종류의 말초신경들이 중추에서 감압반응을 유발하기 위해 폭주하고(convergence) 또 다른 여러 종류의 신경들은 승압반응을 유발하기 위해 폭주하여야 한다.

실제로 제III, 제IV군에 속하는 근육감각신경들을 흥분시켜 동맥혈압에 변동을 초래하는 방법은 많다. 제IV군의 신경을 높은 강도, 높은 빈도로 전기 자극하거나 해당 근육에 강축(tetanic contraction)을 유발시킬 때(Fisher & Nutter, 1974; Kaufman et al, 1983; Iwamoto et al, 1984), 또는 통각물질을 해

당 근육으로 가는 동맥에 투여하는 등(Mense & Schmidt, 1974; Sato et al, 1981) 여러가지 방법으로 승압반응을 유발할 수 있으며 운동성 승압반사도 알려져 있다(McCloskey & Mitchell, 1972; Mitchell et al, 1983). 제III군은 보다 낮은 강도와 빈도(Johansson, 1962)로 자극하던지 또는 연축(twitch contraction)시 활성화되어 감압반응을 나타내기도 하나(Tallarida et al, 1981) 반대로 승압반응도 보고되어 있다(Tibes, 1977; Kaufman et al, 1984). 이상과 같은 실험결과들을 만족시키기 위해선 제III, 제IV군의 섬유들이 동질적 집단이 아니고 이들은 다시 여러 종류의 소집단들로 구성되어 있다고 보아야 한다.

본 연구에서 얻어진 결과 중 낮은 빈도로 내측비복근신경을 자극할 때 감압반응을 일으키는 근육감각신경들은 우선 그 역치강도로 볼 때 총비골 신경에서 감압반응을 일으키는 신경들과는 다른 종류로 판단된다. 또 근수축이 5 T 이내 자극으로 최대수축을 보임에도 불구하고 감압반응의 역치는 100 T 이상이고 최대치가 500~1000 T에서 나타남은 이 신경들이 근수축이라는 기계적 자극에 반응하는 ergoreceptor라기보다는 다른 자극에 반응하는 신경임을 시사한다. 그러나 근육이완제 투여로 감압반응이 절반 정도로 감소하는 것으로 보아 ergoreceptor의 활동도 기여함을 알 수 있다. 근수축으로 인한 혈류역학적인 영향도 고려해야하나 최대 수축에 필요한 강도의 수십 배 이상의 강도를 요하는 점으로 이를 배제할 수 있다.

승압반응의 경우는 혼합신경인 총비골신경이나 근육신경인 내측비복근신경 모두에서 C-강도 높은 빈도의 자극에 반응하는 점으로 보아 두 신경에 공통으로 존재하는 감각신경의 종류일 가능성이 있다. 감압반응은 대개 강축(tetanic contraction)이 유발되는 자극빈도에서 소실되었다. 이에 대한 설명으로는 근수축시 근육혈류가 차단되면서 근조직에 대사물질들이 쌓이고 이에 근육내에 존재하는 C-다류성 유해감수체(C-polymodal nociceptor)가 활성화되었을 가능성(Kumazawa & Mizumura, 1977; Mense & Stahnke, 1983)을 들 수 있다. 근육을 이완시켰을 때는 승압반응이 20 Hz에서도 70~80% 이상 나타나는 점으로 보아 근수축시에는 수축으로

인한 감압반응과 상기 승압반응이 상쇄되는 자극빈도의 범위가 있으리라 생각된다.

한편 다른 학자들은 척수내에 서로 다른 승압경로와 감압경로가 있으며 활성화된 구심섬유가 위의 어느 경로에 연결되느냐에 따라 다른 반응을 나타낼 수 있다고 믿고 있다(Ranson & Billingsley, 1916a & b; Chung & Wurster, 1976; Chung et al, 1979). 구체적으로는 DLS 부위에는 승압경로가, DLF에는 감압경로가 존재한다고 한다. 최근에는 이외에도 측삭(Kozelka et al, 1981; Kozelka & Wurster, 1985), 또는 척수의 복측반부(Iwamoto et al, 1984)에도 승압경로가 있으며 척수전근내 감각섬유에 의해 유발되는 승압경로는 DLF에 양측성으로 존재한다고 한다(Kim et al, 1986).

본 실험에서 내측비복근신경을 자극하여 유발한 승압반응의 경우 척수의 배측반부를 절단시 완전히 소실된 점은 승압경로가 적어도 배측반부에 있음을 의미한다. 동축의 DLF, DLS에 손상을 주었을 때에도 일부가 남아 있어 반대측 DLF나 DLS에도 상행하는 승압경로가 있음을 시사하지만 대부분은 동축의 DLS와 DLF를 통한다고 생각된다. 통각물질을 주입한 경우 강력한 승압반응이 나타나며 이는 배측반부 절단 후에도 일부가 남아있어 Iwamoto 등이 보고한 대로 척수의 복측반부에도 승압경로가 있음을 시사한다. 사실 체성-교감신경 반사와 통각섬유 사이에 밀접한 관계가 있다고 하면 유해정보를 전달한다고 알려져 있는 척수시상로(spinothalamic tract)가 관여하여야 하며 척수시상로는 복측반부에 있다고 알려져 있으므로 주된 승압 및 감압 경로가 복측반부에 있기를 기대하지만 많은 실험결과들은 배측반부에 상행경로가 있음을 시사하여 그 피리가 좁혀지지 않고 있다. 이러한 측면에서 고양이의 경우 DLF를 통하여 올라가는 척수시상로가 있다는 보고(Jones et al, 1985)가 흥미로우며 상행하는 경로들에 대한 보다 많은 지견이 요구된다.

체성감각신경이 흥분할 때 유발되는 체성-교감반사는 주로 제III군 및 제IV군 감각신경에 의해 나타나는 바(Sato & Schmidt, 1973) 유해자극 정보를 전달하는 통각섬유도 이들 신경섬유군에 속한다고 볼 때 양자 사이에는 밀접한 관계가 있으리라는 것은 명백하나 그들 사이의 정확한 기전은 아직도 알려진

바가 거의 없다고 하겠다(Randich & Maixner, 1984).

Kniffki등(1981)은 근육내의 감수체를 운동감수체(ergoreceptor)와 유해감수체로 나누고 제Ⅲ군은 운동감수체, 제Ⅳ군은 유해감수체로 크게 구분하였다. 본 실험에서도 이러한 관점에서 morphine을 사용하여 운동감수체와 유해감수체를 구분코자 하였다. 그러나 기대와는 달리 morphine을 정맥내로 투여하였을 때 전신적인 동맥혈압의 하강에도 불구하고 승압반응이 더욱 커졌으며 최고혈압이 morphine 투여전의 최고혈압보다도 더 높은 경우가 많았다. 이처럼 정맥내로 투여한 morphine이 말초감각신경을 자극하여 유발되는 승압반응을 강화시키는 이유는 현재로서는 알 수 없다. 동맥혈압이 상승하여 감압반사(depressor reflex) 활동이 증가할 때 진통작용이 있으므로(Randich & Maixner, 1984) 반대로 생각하여 morphine에 의해 전신동맥혈압이 감소하였으므로 통증정보의 전달이 더 증가하였을 가능성을 생각할 수 있으나 본 실험에서 동물은 양측성으로 경동맥동신경과 미주신경을 절단하였으므로 연수에 승압반사를 유발할 수 있는 압감수체가 존재하지 않는 한 morphine 투여로 유발된 동맥혈압의 하강자체로는 승압반사를 유발시킬 수는 없으므로 이 가능성을 배제할 수 있다. 동맥을 통하여 혈액을 실험시켜 morphine 투여시에서와 같은 정도로 동맥혈압을 하강시킨 후에는 말초신경을 자극하여 유발되는 승압효과가 morphine 투여시와는 달리 감소하는(Kwon, 1988,) 사실도 이를 뒷받침한다 하겠다. 한편 morphine을 척수에 직접 투여하였을 때는 승압반응이 감소됨을 관찰하였다. 이러한 사실은 체성-교감신경 반사를 유발하는 구심정보 처리과정에서 morphine이 척수와 척수상부에 이원적으로 작용함을 시사한다.

Morphine을 정맥주사하면 뇌간에 작용하여 nu. raphe magnus로부터 척수로 하행하는 내재진통계(endogenous analgesic system)을 활성화시켜 척수 후각(dorsal horn)에서 말초로부터 올라가는 통각정보의 상행을 차단하여 진통효과를 가져온다고 생각된다(Basbaum & Fields, 1978; Gebhart, 1982). 한편 nu. tractus solitarius에 작용하여 결국 혈관운동중추의 활동을 저하시켜 전신적인 혈압하강을 초

래 한다(Feldberg & Wei, 1977; 1978). 또 nu. tractus solitarius를 전기 자극시 동맥혈압의 변동 없이도 진통효과를 얻을 수 있었다는 최근의 보고는(Lewis et al, 1987) 통상적으로 알려진 사 ↓ 즉 동맥혈압의 상승은 진통효과를 가져오고, 통각정보는 동맥혈압을 높인다는 것이 정확하지 않음을 말해주며 nu. tractus solitarius가 체성-교감반사의 중요한 중개핵임을 시사한다. 본 실험에서 morphine을 정맥내 투여하였을 때 관찰된 승압반응의 강화는 이러한 관점에서 앞으로의 연구를 필요로 한다.

결 론

고양이에서 여러가지 방법으로 근육감각신경을 흥분시키고 이때 유발되는 동맥혈압의 변동을 관찰하고 이에대한 morphine 투여 및 척수손상의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 근수축을 허용한 경우 C-강도, 20 Hz 이하에서 감압반응을 보였으며 승압반응은 C-강도 100 Hz에서 최대치를 나타내었다.

2) 근육을 이완시킨 경우 C-강도, 0.5~5 Hz에서 감압반응을 보였으나 근수축 허용시 보다는 감소하였다. 승압반응은 C강도, 20~100 Hz에서 최대치를 보였으며 그 크기는 근수축시와 유사하였다.

3) 통각물질의 동맥내 주입은 강력한 승압반응을 유발하였으나 근육에 대한 기계적 자극은 혈압변동을 일으키기에 충분치 않았다.

4) Morphine을 정맥내 투여하였을 때 전신적으로 지속적인 혈압 하강이 있었으며 naloxone 투여로 역전되었다. 직접 척수에 투여하였을 때는 동맥혈압에 이렇다할 변화가 없었다.

5) Morphine의 정맥내 투여는 근육감각신경의 흥분으로 유발된 승압반응을 강화시켰으나 감압반응은 감소시키는 경향을 보였다.

6) Morphine을 직접 척수에 투여하였을 때는 승압반응이 감소하였고 감압반응에는 이렇다할 변화가 없었다.

이상의 결과들로부터 ① 근육감각신경내에는 흥분하였을 때 감압반응을 일으키는 적어도 두 종류의 신경이 있고 이들은 피부감각신경내의 감압유발신경과는 다르며, ② 승압반응은 피부에서와 같은 C

-강도, 높은 빈도로 자극할 때 흥분하는 신경에 의해 나타나고, ③ 통각기전과 동맥혈압 조절기전의 통합에 morphine이 척수와 척수상부에 이원적으로 작용한다고 사료된다.

REFERENCES

- Basbaum AI & Fields HL (1978). Endogenous control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 4, 451-462
- Chung JM, Kim J & Shin HK (1986). Blood pressure response evoked by ventral root afferent fibres in the cat. *J Physiol* 370, 255-265
- Chung JM, Webber CL Jr & Wurster RD (1979). Ascending spinal pathway for the somatosympathetic A and C reflexes. *Am J Physiol* 237, 342-347
- Chung JM & Wurster RD (1976). Ascending pressor and depressor pathways in the cat spinal cord. *Am J Physiol* 231, 786-792
- Coote JH & Perez-Gonzalez JF (1970). The response of some sympathetic neurons to volleys in various afferent nerves. *J Physiol* 208, 261-278
- Feldberg W & Wei E (1977). The central origin and mechanism of cardiovascular effects of morphine as revealed by naloxone in cats. *J Physiol* 272, 99-100
- Feldberg W & Wei E (1978). Central sites at which morphine acts when producing cardiovascular effects. *J Physiol* 275, 57
- Fisher ML & Nutter DO (1974). Cardiovascular reflex adjustments to static muscular contractions in the canine hindlimb. *Am J Physiol* 226, 648-655
- Gebhart GF (1982). Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 12, 93-140
- Hunt R (1895). The fall of blood pressure resulting from the stimulation of afferent nerves. *J Physiol* 18, 381-410
- Iwamoto GA, Botterman BR & Waldrop TG (1984). The exercise pressor reflex: evidence for the afferent pressor pathway outside the dorsolateral sulcus region. *Brain Res* 292, 160-164
- Johansson B (1962). Circulatory responses to stimulation of somatic afferents. *Acta Physiol Scand* 198, 1-91
- Jones MW, Hodge CJ Jr, Apkarian A & Stevens RT (1985). A dorsolateral spinothalamic pathway in cat. *Brain Res* 335, 188-193
- Kaufman MP, Kozlowski GP & Rybicki KJ (1985). Attenuation of the reflex pressor response to muscular contraction by a substance P antagonist. *Brain Res* 333, 182-184
- Kaufman MP, Longhurst JC & Rybicki KJ, et al (1983). Effect of static muscular contraction on impulse activity of group III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol* 55, 105-112
- Kaufman MP, Rybicki KJ & Waldrop TG, et al (1984). Effect on arterial pressure of rhythmically contraction the hindlimb muscles of cats. *J Appl Physiol* 56, 1265-1271
- Kim J, Shin HK & Grant JR, et al (1986). Ascending spinal pathway for arterial pressor response elicited by ventral root afferent inputs in the cat. *Brain Res* 377, 182-185
- Kniffki K-D, Mense S & Schmidt RF (1981). Muscle receptors with fine afferent fibers which may evoke circulatory reflexes. *Circ Res Suppl* 48, 125-131
- Koizumi KR, Collins R & Kaufman A, et al (1970). Contribution of unmyelinated afferent excitation to sympathetic reflexes. *Brain Res* 20, 99-106
- Kozelka JW, Chung JM & Wurster RD (1981). Ascending spinal pathway mediating somato-cardiovascular reflexes. *J Auton Nerv Sys* 3, 171-175
- Kozelka JW & Wurster RD (1985). Ascending spinal pathways for somatoautonomic reflexes in the anesthetized dog. *J Appl Physiol* 58, 1832-1839
- Kumazawa T & Mizumura K (1977). Thin-fiber receptors responding to mechanical, chemical and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. *J Physiol* 273, 179-194
- Kwon HJ (1988). Effect of morphine on arterial blood pressure response to the stimulation of peripheral nerve. ph. D. thesis in the Seoul National University
- Lewis T (1942). *Pain*. The Macmillan Co. New York
- Lewis JW, Baldrighi G & Akil H (1987). A possible interface between autonomic function and pain control: opioid analgesia and the nucleus tractus solitarius. *Brain Res* 424, 65-70
- McCloskey DI & Mitchell JH (1972). Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol* 224, 173-186
- Mense S (1986). Slowly conducting afferent fibers from deep tissues: neurobiological properties and central

- nervous actions. In: Progress in sensory physiology, Vol 6, Autrum H et al(ed) Springer-Verlag, Berlin
- Mense S & Schmidt RF (1974). Activation of group IV afferent unit from muscles by algescic agents. *Brain Res* 72, 302-310
- Mense S & Stahnke N (1983). Responses in muscle afferent fibers of slow conduction velocity to contractions and ischemia in the cat. *J Physiol* 342, 383-397
- Mitchell JH, Kaufman MP & Iwamoto GA (1983). The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms and central pathways. *Ann Rev Physiol* 45, 29-242
- Mitchell JH & Schmidt RF (1983). Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In: Handbook of Physiology, Section 2: The cardiovascular system, Vol III: Peripheral circulation and organ blood flow, part 2. Shepherd JT, Abboud FM(eds), American Physiological Society, Bethesda
- Pomeroy G, Ardel JL & Wurster RD (1986). Spinal opiate modulation of cardiovascular reflexes in the exercising dog. *Brain Res* 381, 385-389
- Porter WT (1910). The relation of afferent impulses to the vasomotor centers. *Am J Physiol* 27, 267-287
- Randich A & Maixner W (1984). Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev* 8, 343-367
- Ranson SW & Billingsley PR (1916). Afferent spinal path for the depressor reflex. *Am J Physiol* 42, 9-15
- Ranson SW & Billingsley PR (1916). Afferent spinal and the vasomotor reflexes. *Am J Physiol* 42, 16-35
- Sato A, Sato Y & Schmidt RF (1981). Heart rate changes reflecting modifications of efferent cardiac sympathetic outflow by cutaneous and muscle afferent volleys. *J Auton Nerv Sys* 4, 231-247
- Sato A & Schmidt RF (1973). Somatosympathetic reflexes: Afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol Rev* 53, 916-948
- Schmidt RF & Weller E (1970). Reflex activity in the cervical and lumbar sympathetic trunk induced by unmyelinated somatic afferents. *Brain Res* 24, 207-218
- Tallarida G, Baldoni F & Peruzzi G, et al (1981). Cardiovascular and respiratory reflexes from muscles during dynamic and static exercise. *J Appl Physiol* 50, 784-791
- Tibes U (1977). Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles. *Circ Res* 41, 332-341
- Willis WD & Coggeshall RE (1978). Sensory mechanisms of the spinal cord. Plenum Press. New York