

요천수에 투사하는 연수 신경세포들의 분포

조성도 · 고광호 · 오우택
서울대학교 약학대학

(Received October 29, 1991)

Studies of Origins of Neurons in Medulla that Project to the Lumbosacral Spinal Cord of the Cat

Sung Do Cho, Kwang Ho Ko and Uh Taek Oh
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—Spinal parasympathetic outflows originate in the sacral parasympathetic nuclei. The sacral parasympathetic nuclei receive inputs from the brainstem. Many areas in the medulla appear to influence sympathetic outflow of the spinal cord. Whether neurons in these areas of the medulla may project to the lumbosacral cord to affect the parasympathetic outflow has not been studied clearly. Thus, this study was intended to investigate origins of cells projecting from the medulla to the sacral parasympathetic nuclei of the spinal cord. In 3 cats, horseradish peroxidase (HRP) was injected into the lower lumbar spinal cord. HRP labeled neurons were found mainly in the following areas: nucleus retroambiguus, nucleus tractus solitarius, raphe complex and ventrolateral area of the rostral medulla. Most of these areas are known to be involved in regulation of sympathetic activity, and, thus, these results indicate that these areas are likely to affect the sacral parasympathetic outflow as they do for the sympathetic nerves.

Keywords □ Sacral parasympathetic nuclei, medulla, sympathetic nerve, HRP, autonomic nervous system, cat.

천수에는 부교감신경절전 세포들이 모여 있는 부교감신경핵이 존재하며 천수부교감신경핵은 골반장기에 투사하여 골반장기들의 기능을 조절한다.^{1,2)} 즉, 천수부교감신경절전세포들은 골반장기들에 의해 유발되는 배뇨, 배변 및 성기기능반사 등에 큰 영향을 미치며 이 반사들은 주로 골반신경을 경유하는 천수부교감신경에 의해 촉진된다.

천수부교감신경계에 의해 촉진되는 배뇨반사는 뇌간에 의한 조절을 받는다. 1921년 Barrington³⁾은 고양이에서 superior colliculus와 inferior colliculus 사이를 절단할 때 배뇨장애가 일어나지 않으나 inferior colliculus 이하의 뇌간 및 척수를 절단할 때 배뇨장애가 일어나는 것을 관찰하였다 또한, Barrington은 고양이의 배외측 뇌교를 전기적으로 소작하여

제거함으로써 방광반사가 비가역적으로 억제되는 것을 관찰하여 배외측 뇌교에 배뇨중추가 있다고 주장하였다.⁴⁾ 이후 Wang과 Ranson⁵⁾ 및 Lalley⁶⁾은 배외측 뇌교를 전기자극함으로써 방광으로 들어가는 천수부교감신경활성이 증가됨을 관찰하였다. 최근에 Holstege 등⁷⁾은 배외측 뇌교의 내측부위의 청반핵을 전기적으로 자극함으로써 방광내압이 급격히 상승하는 것을 관찰하였다. 이 현상은 배뇨가 시작될 때 일어나는 것으로서 Holstege 등은 이 결과로부터 Barrington에 의해 주장된 뇌교배뇨중추가 배외측 뇌교의 내측부위인 청반핵에 해당된다고 주장하였다.

뇌간이 배뇨반사에 관여한다는 사실은 인간에 대해서도 알려져 있다. 1982년 Blaivas⁸⁾는 많은 배뇨장애 환자들을 관찰한 결과, 천수보다 윗부분의 척

수에 손상을 입은 환자는 방광을 완전히 비우는데 어려움을 겪는다는 것을 관찰하였다. 그는 이러한 배뇨장애가 방광의 배뇨근과 요도괄약근 사이의 조절이 제대로 이루어지지 않음으로써 발생하고, 뇌교보다 윗부분에 신경손상을 입은 환자에서는 이러한 배뇨장애가 일어나지 않음을 관찰하여, 인체의 경우도 배뇨반사가 뇌교에 의해 조절된다고 주장하였다. 또한, 뇌간에는 뇌교 이외에도 배뇨반사를 조절하는 부위가 있다는 보고가 있다. McMahon과 Spillane⁹⁾은 고양이에서 뇌간의 여러 부위를 전기자극할 때 방광의 운동과 방광으로 들어가는 골반신경의 활성이 변화함을 관찰하여 뇌간에는 뇌교 이외에도 배뇨를 조절하는 곳이 있음을 보고하였다.

뇌간은 천수부교감신경계에 의한 배뇨반사 뿐만 아니라, 교감신경계에 의한 혈압조절에도 중요한 역할을 한다.¹⁰⁾ 오래전부터 뇌간의 절제실험을 통하여 연수상부의 복측부위가 혈압유지 등의 교감신경활성 유지에 중요하다는 것이 알려져 있고,^{11,12)} 이러한 사실은 연수상부의 복외측부위를 화학적으로 억제하거나 전기적으로 소작하여 제거할 때 동맥압이 급격히 하강한다는 보고들으로써 재확인되었다.^{13,14)} 또한 상부 연수의 복외측부위를 전기적으로^{13,14)} 또는 화학적으로¹⁶⁾ 자극하여 흥분시킬 때 동맥압이 급격히 상승한다는 보고들도 이 부위가 교감신경활성조절에 중요하다는 사실을 입증하는 것이다. 연수상부의 복외측부위 뿐만 아니라 뇌간의 여러 부위들이 교감신경화성조절에 관여한다고 알려져 있다. 즉, 전기자극 실험을 통하여 뇌간의 고속핵¹⁷⁾과 봉선복합체^{5,18,19)} 및 배외측 뇌교의 청반핵주변²⁰⁾이 혈압조절에 관여한다는 것이 보고되었으며 이들 신경핵은 흥수의 교감신경핵에 하향성섬유를 투사시키는 것으로 알려져 있다. 즉, 추적자를 이용한 실험에 의하면 상부연수의 복외측부위,^{16,21)} 고속핵,²²⁾ 봉선복합체²³⁾와 배외측 뇌교의 청반핵^{24,25)} 등이 흥수의 교감신경핵으로 하향성섬유를 투사한다는 것이 보고되었다. 이 사실들은 뇌간이 교감신경활성조절에 영향을 미치는 것으로 해석된다.

이와 같이 연수의 여러 신경핵이 혈압조절과 같은 교감신경기능에 관여하고 또한 배뇨반사와 같은 천수부교감신경계에 의한 기능에도 관여한다. 이러한 사실은 교감신경계에 영향을 미치는 연수의 신경핵들이 천수부교감신경핵에도 영향을 미칠 가능성이

있음을 암시한다. 그러나, 연수의 교감신경에 영향을 끼치는 신경핵 중 어느 부위들이 천수부교감신경핵에 투사하는지에 대해선 알려진 바가 적다. 이에 본 연구에서는 천수부교감신경핵이 존재하는 요천수부위에 역수송추적자인 horseradish peroxidase(HRP)를 주입한 후 연수에 축적된 HRP를 HRP 염색법을 통해 발색시켜 요천수로 투사하는 연수 신경핵들을 검색하고자 하였다.

실험방법

본 실험에서는 Mesulam²⁶⁾이 사용한 HRP 염색법을 이용하여 연수내의 하향성 신경세포를 추적하였다. HRP는 peroxidase의 일종으로서 신경조직에 주입되면 주입된 부위의 신경말단과 손상된 축삭에 의해 흡수되어 신경세포체로 역수송된다. 이와 같이 신경세포에 의하여 역수송된 HRP를 과산화수소와 발색제를 가하여 발색시켜 HRP가 어디로 역수송되었는가를 확인하는 방법으로서, 이 방법에 의해 발색된 신경세포는 신경세포가 위치하는 곳에서부터 HRP가 주입된 부위까지 축색을 보내는 것을 의미하게 된다. 본 실험에서는 tetramethyl benzidine(TMB)을 발색제로 하여 HRP를 가진 연수내 신경세포를 염색하였다.

본 실험을 하기 위하여 실험동물로 체중 1.5~2.4 kg의 암수 고양이 6마리를 사용하였다. 마취제에 의한 기도분비 항진과 심혈관계 억제를 막기 위해, Atropine을 고양이의 둔부에 근육주사(0.06 mg/kg)하고, 마취 유도제로서 ketamine을 고양이의 둔부에 근육주사하였다(15 mg/kg). Ketamine 주사후 약 5분이 경과했을 때 α -chloralose를 고양이의 복강내에 주사하였다(60 mg/kg). 실험동물이 충분히 마취되었는가를 확인한 후 고양이의 등과 대퇴부의 털을 깨끗이 깎고 고양이의 대퇴부를 외과용 칼로 절개하여 대퇴정맥을 노출시켰다. 약물을 주입하기 위하여 Polyethylene관(PE-20)을 대퇴정맥에 삽입하고, 관이 빠지지 않도록 관과 혈관을 수술용 봉합사로 묶어 고정시켰다. 이어서 기도를 통해 기도관을 삽입하고 기도관의 체외쪽 끝을 인공호흡기(Narco Bio-system, Inc., U.S.A.)에 연결하여 인공호흡을 시켰다. 이 때, 흉강내압은 7~10 cmH₂O, 호흡회수는 분당 15~20 회를 유지하였다. 온도계를 항문에 삽입하여 체온을

관찰하였으며, 전기담요를 이용하여 체온이 37°C로 유지되도록 하였다. 근육반사를 억제하기 위해 d-tubocurarine 2~3 mg을 대퇴정맥에 삽입한 Polyethylene관을 통해 2~3분간에 걸쳐 서서히 주입하였다. 근수축반사가 완전히 억제되었을 때, 척추궁 절제술을 실시하였다.

척추궁 절제 및 HRP 주입—요천골 팽대부를 덮고 있는 피부와 근육을 절개하여, 요천골 팽대부를 노출시켰다. 노출된 요천골 팽대부의 척추궁들을 골절자로 절제한 후, 경막을 제거하여 척수를 노출시켰다. 노출된 척수에 30% HRP(Sigma, Type VI) 용액 20 μ l (Tris 완충액, pH 7.4; 2% DMSO 함유)를 척수배측에 5 μ l-주사기를 삽입한 후 HRP를 서서히 4회 주입하였다. HRP를 주입한 후 절개부위를 봉합사로 봉합하고 수술부위의 감염을 막기 위해 gentamicin을 주사하였다(30 mg/kg, im). 수술이 끝난 후 근육마비용으로 주사한 d-tubocurarine의 약효가 사라져 정상적으로 자체호흡을 하게 되었을 때 인공호흡을 중지하고 기도관을 제거하여 실험동물을 회복시키고 주입한 HRP의 역수송시간을 고려하여 HRP 주입으로부터 98~123시간 동안 보호하였다. 이후 조직검사를 위해 고정액을 심장관류할 때까지 gentamicin (30 mg/kg)을 매 8시간마다 근육주사하였다.

조직검사—HRP 주입으로부터 98~123시간이 경과한 후, 고양이를 ketamine(15 kg/mg)과 α -chloralose(60 mg/kg)로 다시 마취시키고, 혈액응고방지를 위해 heparin 500 unit를 대퇴정맥으로 주사한 후, 의과용 가위로 흉곽을 열고 심장을 노출시켰다. 곧바로 heparin 500 unit를 함유한 0.9% 생리식염액 200 ml(20°C)를 심장을 관통한 후 대동맥을 통해 관류시켰다. 이 때, 우심이를 절개하여 전신관류된 액이 체외로 빠져나가게 하였다. 0.9% 생리식염액의 전신관류가 끝난 직후, aldehyde 고정액(1% paraformaldehyde와 1.25% glutaraldehyde를 포함한 0.1 M 인산완충액; pH 7.4, 20~30°C) 2000 ml를 심장을 통해 관류시켰다. 고정액의 관류가 끝났을 때 두개골과 척추를 제거하여 뇌와 척수를 노출시켰다. 노출된 뇌와 척수로부터 경수 1번부터 꼬리쪽으로 척수후근들을 세어, HRP를 주입한 척수분절의 정확한 위치를 확인하였다. 이어서 뇌조직과 HRP를 주입한 척수부위를 적출하여 aldehyde 고정액에 12시간 동안 침전시켰다(4°C). 조직을 고정액에서 꺼내어 냉동박절시

조직의 파괴를 막기 위해 5%, 10%, 20%, 30%의 서당용액들(pH 7.2~7.4, 4°C)에 각각 24시간 이상, 12시간 이상, 12시간 이상, 12시간 이상 차례로 침전시켰다.²⁾ 서당 용액에서 뇌조직과 척수를 꺼내어, 냉동 미세박절기(Cryostat-microtome, Damon/IEC, U.S. A.)로 두께 56 μ m로 박절하여, tetramethyl benzidine을 이용한 발색반응 때까지 0.1 M 인산완충액(pH 7.4, 4°C)속에 침전시켜 놓았다.

발색반응 및 대조염색—박편들을 인산완충액으로부터 꺼내어 이차중류수로 1회 10초씩 6회 세척하였다. 이어서 박편들을 0.005% tetramethyl benzidine, 2.5% 무수에탄올과 0.1% sodium nitroferricyanide를 포함한 초산 완충액 100 ml에 넣고, 20°C에서 20분간 진탕하였다. 진탕이 끝났을 때, 박편들이 들어 있는 용액에 0.3% 과산화수소수 2 ml를 가한 후 20°C에서 20분간 다시 진탕시켜 HRP를 함유하고 있는 세포들을 발색시켰다. 발색반응이 끝난 박편들을 0.01 M 초산완충액(pH 3.3, 4°C)으로 1회 5분씩 6회 세척한 후, gelatin 피포 slide에 올렸다. 이 때 박편을 하나씩 건너 뛰어 두 군으로 나누고 이중 한군을 대조염색시키고 나머지 군은 대조염색 시키지 않았다. 두 군으로 나누어진 박편을 slide 상에서 12~24시간 동안 공기중에 방치하여 건조시켰다. 이 중 한 군을 1% neutral red 용액(pH 4.8)에 2~3분간 담구어 대조염색하였다. 곧 이어서 두 군의 박편들을 70% 에탄올, 95% 에탄올, 무수에탄올, xylene, xylene에 각각 10초, 10초, 10초, 5분, 4분간 담구어 탈수시켰다. Gelatin 피포 slide 상에서 탈수가 끝난 박편위에 polymount 1방울을 떨어뜨린 후 coverslip을 덮었다. 이 박편들을 명시야 조명하에서 검경하여 발색된 세포들을 확인하였으며 필요에 따라 문역을 기준으로 하여, 연수의 상하부측 방향으로 500 μ m의 간격에 해당하는 박편들을 투사도법(camera lucida drawing)으로 그려 발색된 세포들을 그 위에 표시하였다.

결 과

암수 고양이 6마리에 HRP를 주입하였다. 이중, 3마리의 실험동물에서 하부요수인 요수 5번과 7번 분절 사이에 HRP가 주입되었고 나머지 실험동물에서는 이보다 훨씬 상부에서 주입되었다. 따라서 본 실험은 하부요수에 HRP가 주입된 실험에 대한 결과만을 나

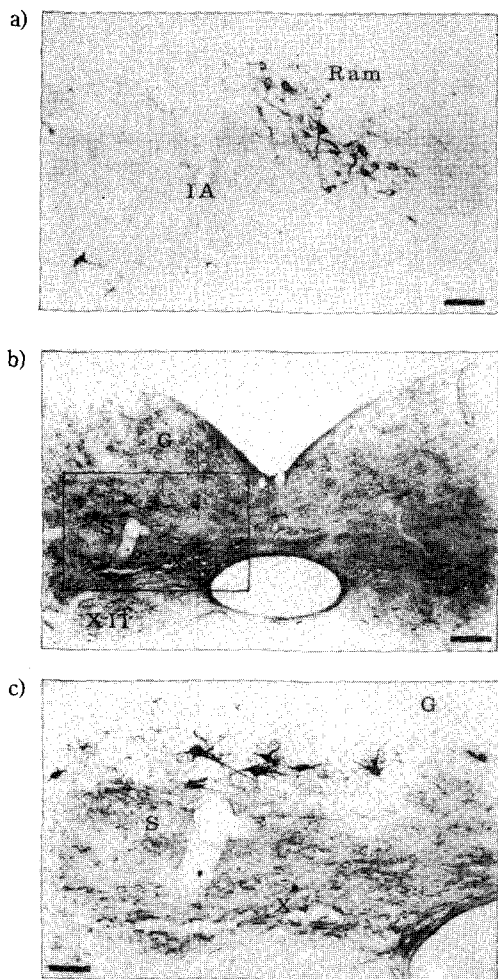


Fig. 1—Photomicrograph showing labeled neurons found in the caudal medulla. (a), Nucleus retroambiguus at the level 2.4 mm caudal to the obex. Note that darkly labeled neurons and several lightly labeled neurons with clear cytoplasm and pale dendrites are clustered in the nucleus. (b), HRP-labeled neurons in the nucleus tractus solitarius at the level 0.7 mm caudal to the obex. (c), High power photomicrograph showing HRP reaction products depicted in the inset of (b). Note that labeled neurons with intensified HRP-reaction product are aligned along the length in the dorsal margin of the nucleus. Scale bar represents 250 μ m in (a) and (b) and 100 μ m in (c). IA, internal arcuate fiber; G, nucleus gracilis; Ram, nucleus retroambiguus; S, nucleus tractus solitarius, X, nucleus nervi vagi dorsalis motorius; XII, nucleus nervi hypoglossi.

타내었다.

실험동물의 하부요수에 HRP를 주입하였을 때, 발색된 신경세포들은 연수의 광범위한 영역에 분포함을 발견할 수 있었으며 발색된 세포들은 tetramethyl bezidine와 반응하여 연보라색에서부터 짙은 남청색의 색깔을 띠었다(Fig. 1, 3~5). 발색된 입자들은 세포체에 고루 분포되어 있었으며 많은 경우 큰 수상돌기에도 염색이 되었음을 발견하였다. 간혹 축색돌기에 발색이 된 경우도 발견할 수 있었으나 대부분의 경우 발색된 입자들은 세포체와 수상돌기에 국한되어 존재하였다. 발색제의 자연적 산화 또는 혈구에 의한 산화로 인한 artifact는 형태가 일정하지 않고 작기 때문에 세포체에만 국한되어 있는 일정한 모양의 HRP 반응입자들과 쉽게 구별할 수 있었다.

하부연수—하부연수에서 발색된 세포들은 주로 복외측 연수에 존재하는 후의핵(nucleus retroambiguus)과 배내측 연수의 고속핵(nucleus tractus solitarius) 하부에 분포하였다(Fig. 1a). 이들은 상부연수에서와는 달리 이 두 부위에만 국한되어 있었으며 다른 부위에서는 발색된 세포들이 거의 발견되지 않았다.

후의핵은 하부의 추체교차(pyramidal decussation)에서부터 상부의 외측망상핵이 나타나기 시작하는 수준까지 뻗어 있는 핵으로서 내측궁상섬유(internal arcuate fibers)의 외측에 위치하며, 이 핵내에서 발색된 세포들은 문역에서부터 2.5 mm 정도 하부에 밀집되어 있고 그보다 상부에서는 거의 발견되지 않았다. 이 세포들의 형태는 주로 중간 크기의 가는 방추상 및 원형이었고(Fig. 1a) 주로 배내측에서 복외측으로 향하는 축을 가지고 있었으며, 이 세포들의 수상돌기들이 뻗어 가는 방향도 이와 동일한 방향이었다.

HRP에 의해 발색된 세포들은 하부연수에서 상부연수에 걸쳐 연결되며, 배내측에 위치하는 고속핵에도 많이 발견되었다(Fig. 1, 2). 발색된 세포들은 고속핵 중에서도 하부의 교련지역(commisural nucleus)에 주로 분포하였으며 이 신경핵에서 발견된 세포들은 고속핵의 배측경계를 따라 좌우로 뻗어 분포하였다. 고속핵에서 발견된 세포들은 중간 크기의 다극상의 세포들과 작은 방추상의 세포들이 많았다(Fig. 1b, c). 발색된 세포들이 교련지역의 배측에 분포되어 있었으며 이 지역은 고속핵과 박속핵(nucleus gracilis)의 경계에 해당된다. 고속핵과 박속핵의 경계가 불분명

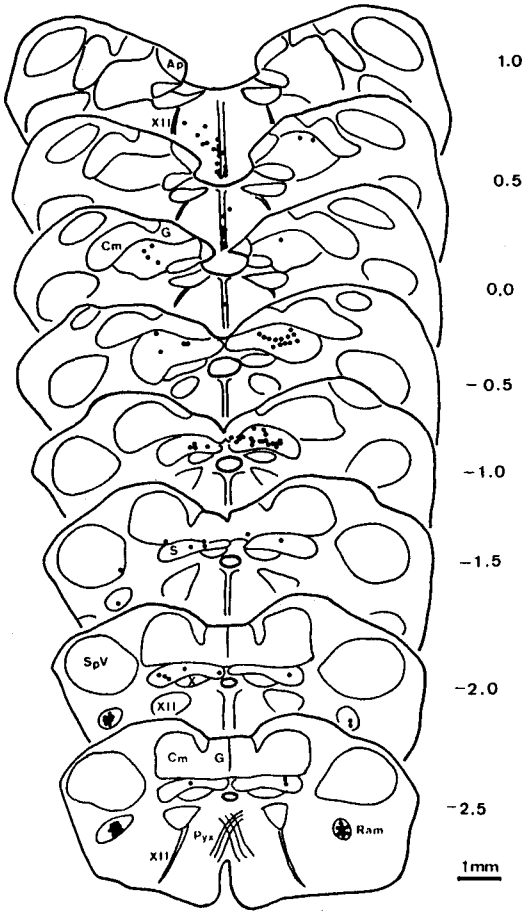


Fig. 2—Camera lucida drawing showing cells of origins of projections in the cat caudal medulla after an injection of HRP into the spinal cord (L5). Each coronal section illustrates the actual distribution of HRP backfilled cells in 56 μ m frozen section. Numbers of the right of the drawings indicate distance in millimeters rostral and caudal (-) to the obex. Ap, Area postrema; Cm, nucleus cuneatus medialis; G, nucleus gracilis, Pyx, Pyramidal decussation; Ram, nucleus ratoambiguus; S, nucleus tractus solitarius; SpV, nucleus nervi trigemini spinalis; XII, nucleus nervi hypoglossi.

하므로 이 지역에 분포하는 발색된 세포들이 모두 고속핵에 속한다고 볼 수는 없으나 거의가 고속핵에 속하는 것으로 관찰되었다. 교련지역의 고속핵의 다른 아핵인 intermediate 아핵에도 넓게 발색된 세포들이 분포하였다(Fig. 1b, 2). 문역수준의 고속핵에서는 고

립속을 중심으로 하여, 고립속 주변에 발색된 세포들이 드물게 분포하였다. 이 핵들의외에도 내측궁상섬유의 복외측 부위의 연수망상체와 박속핵, 배외측의 척수삼차신경핵의 복측에서도 발색된 세포들이 드물게 분포하였다(Fig. 2).

중부 및 상부연수—중부연수 및 상부의 발색된 세포들은 주로 뇌간 정중선의 봉선복합체와 주변의 망상체 전역에 걸쳐 광범위하게 분포하였다(Fig. 6). 중부연수에서는 봉선핵의 아핵들 중 하부배측에 위치하는 nucleus raphe obscurus(Fig. 3a, b)와 하부복측에 위치하는 nucleus raphe pallidus(Fig. 3a, c)에 발색된 세포들이 밀집되어 있었다. 아핵들 중 Nucleus raphe obscurus에서 발견되는 세포들은 정중선에 밀집되어 분포하였고 특히 이들은 주로 정중선에 평행하게 나열되었으며 크기는 중간크기의 원형세포들이었다(Fig. 3b). 이와는 대조적으로 Nucleus raphe pallidus의 발색된 세포들은 정중선의 복측에 좁은 타원형 지역에 밀집되어 분포하였으며 이 세포들은 obscurus에서 발견되는 세포와는 다른 주로 작은 난형 또는 원형의 세포들이었다(Fig. 3c). 그러나 이곳에더도 주위의 망상체에서 흔히 볼 수 있는 다극상의 큰 세포들도 간혹 섞여 있었다.

이 두 핵들보다 상부에 위치하는 봉선핵이 nucleus raphe magnus의 발색된 세포들은 추체의 배내측인 뇌간 정중선에 분포하였다(Fig. 4). 이 세포들은 주로 다극상의 중간크기의 세포들이었으며 다극상의 큰 세포들도 많이 섞여 있었다.

연수상부의 망상체인 거대세포핵과 거대세포방핵에도 발색된 세포들이 많이 분포하였다(Fig. 4). 이 세포들은 nucleus raphe magnus 수준의 뇌간 정중선의 배측에서 연수의 복외측 표면에 이르는 넓은 지역에 걸쳐 분포하였으며 raphe pallidus 주위에서도 발견되었다(Fig. 3). 발색된 세포들은 대부분 설하신경의 내측에 분포하였으며, 주로 다극상의 큰 세포들이었다(Fig. 4).

거대세포핵(nucleus gigantocellularis)의 복외측에 위치하는 상부연수의 복외측 망상체에도 발색된 세포들이 분포하였다(Fig. 5). 이 세포들은 후안면신경핵을 배측 경계로, 척수삼차신경핵을 외측 경계로, 연수복측표면을 복측 경계로, 거대세포핵과 하올리브핵을 내측 경계로 하는 영역에 분포하였다. 특히 이 부위는 동맥압의 조절 및 유지에 중요한 역할을 한

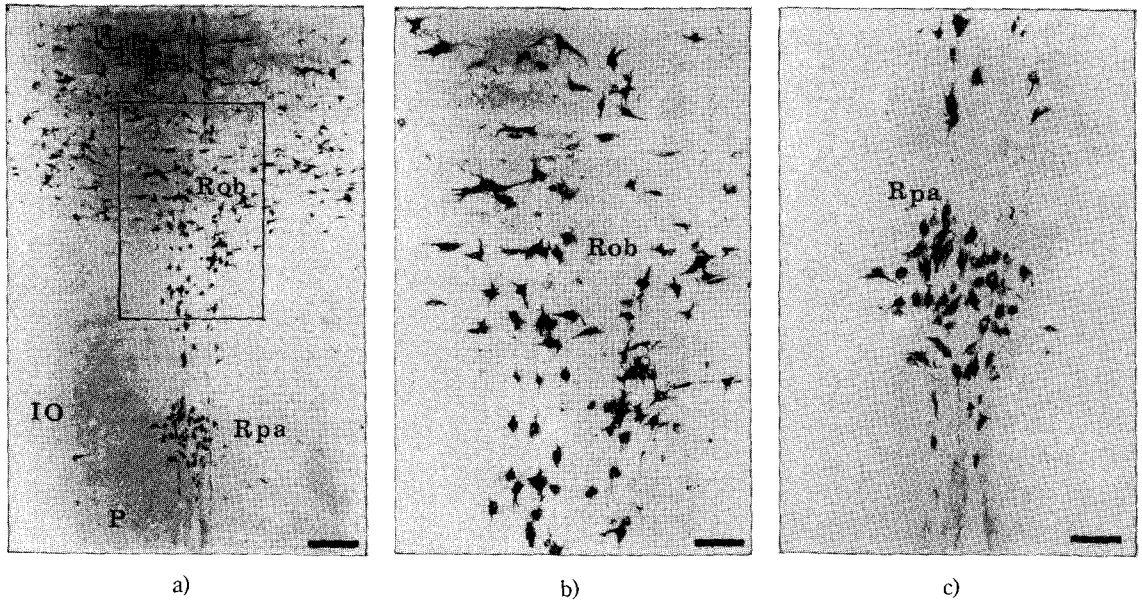


Fig. 3—Photomicrograph illustrating labeled neurons in the region of raphe complex at the level 2.0 mm rostral to the obex in the middle medulla (a). High power photomicrograph showing labeled neurons in the nucleus raphe obscurus (b) and pallidus (c). Scale bar represents 250 μ m in a) and 100 μ m in b) and c). IO, inferior olivary complex; P, pyramidal tract; Rob, nucleus raphe obscurus; Rpa, nucleus raphe pallidus.

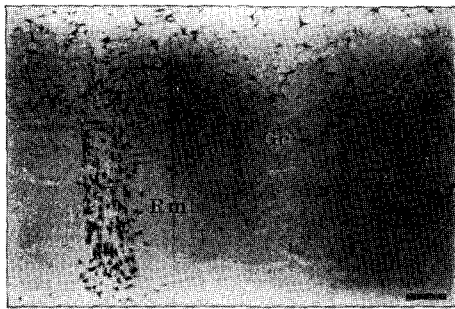


Fig. 4—Photomicrograph illustrating labeled neurons in the nucleus raphe magnus at the level 3.0 mm rostral to the obex in the rostral medulla. Scale bar represents 250 μ m. Gc, nucleus gigantocellularis; Rm, nucleus raphe magnus.

포들은 상부복외측 망상핵과 subretrofacial nucleus에 해당된다고 생각되는 지역에 분포하는 것을 발견하였다(Fig. 5, 6). 이 부위의 발색된 세포들은 세포의 크기와 분포위치에 따라 두 군으로 나눌 수 있었다. 즉, 중간 크기의 다극상 또는 방추상의 세포들은 상부복외측 망상체의 복내측에 드물게 분포하였으며(Fig. 5c), 작은 난형 또는 방추상의 세포들은 상부복외측 망상체의 배외측에 밀집되어 분포하였다(Fig. 5b). 이 세포들 중 복내측군은 거대세포방핵의 외측에 연결되어 있었으며(Fig. 5c) 배외측군은 설하신경이 연수를 떠나는 출구 주위에 위치하였다(Fig. 5b).

상부연수에서 발견된 세포들은 지금까지 기술한 부위 외에도 배외측의 전정핵에도 발색된 세포들이 많이 존재하였다.

고찰

천수부교감신경핵이 존재하는 요천수부위에 HRP를 주입한 결과 HRP에 의해 발색된 세포들은 연수의 광범위한 영역에서 발견되었다. HRP에 의해 세포들은

다고 알려진 부위로서^{13-16,43)} Ross 등은 쥐에서 이 부위를 상부복외측 망상핵(nucleus reticularis rostroventrolateralis)으로 명명하였으며,²⁶⁾ Dampney 등은 이 부위를 subretrofacial nucleus라고 명명하였다.²⁸⁾ 본 실험에서 상부연수의 복외측 망상체의 발색된 세

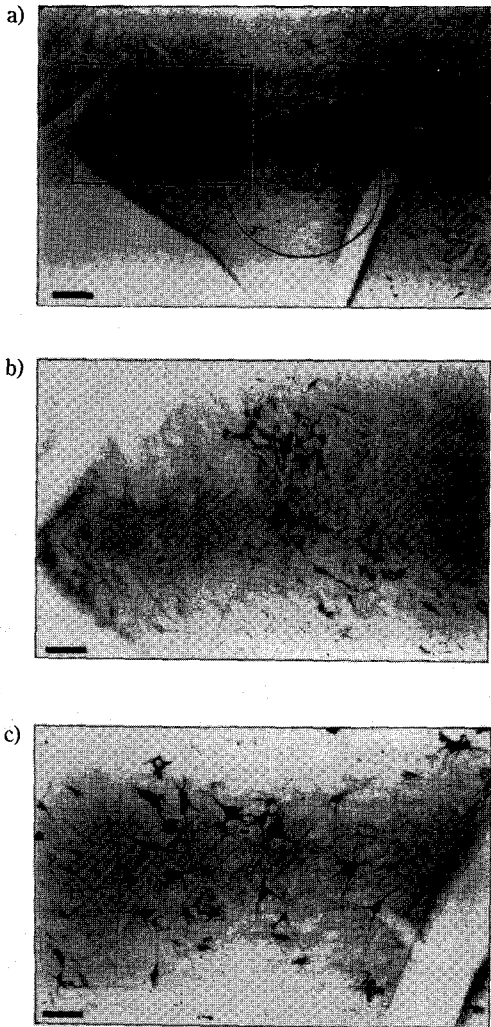


Fig. 5—a) Photomicrograph showing labeled neurons near ventrolateral aspect of the rostral medulla at the level 3.6 mm rostral to the obex. Note clusters of small oval to fusiform cells lateral to the ventrolateral wing of the reticular formation. b), High power photomicrograph showing HRP-labeled neurons in the square inset of a). Note clusters of small oval to fusiform cells lateral to ventrolateral wing of the reticular formations. c), High power photomicrograph showing HRP-labeled neurons in the round inset of a). Note that darkly stained medium-sized multipolar to fusiform cells are distributed loosely medial to lightly stained small oval to fusiform cells shown as in b). Scale bar represents 250 μ m in a) and 100 μ m in b) and c).

연수의 후의핵, 고속핵, 봉선복합체와 주변망상체에 주로 분포하였다. 이 결과는 고양이의 요천수에 HRP를 주입하였을 때 연수와 뇌교의 봉선복합체와 주변망상체가 발색되었고²⁹⁾ 고양이의 천수에 HRP를 주입하였을 때 연수의 후의핵과 배외측 뇌교가 발색되는 것을 관찰한³⁰⁾ 이전의 연구결과들과 일치한다. 특히 본 실험에서는 상부연수의 복외측 망상체에 발색된 세포들이 많이 분포하였는데, 이 지역은 주로 흉수에 투사하여 동맥압의 유지 및 조절에 중요한 영향을 미치는 곳으로 알려져 있다.^{16,21)} 이는 동맥압 유지 및 조절에 중요한 상부연수의 복외측망상체가 교감신경절전세포가 분포하는 흉수에 투사할 뿐만 아니라 부교감신경이 출력하는 요천수로도 투사한다는 것을 시사한다.

하부 연수의 발색된 세포들은 후의핵에 밀집되어 분포하였다. 후의핵의 세포들은 호흡리듬과 연관된 활성을 보이는 세포들이며,³¹⁾ 이 핵의 상부쪽에 존재하는 의핵(nucleus ambiguus), Bötzinger 복합체와 함께 연수복측 호흡군을 이룬다.³²⁾ 추적자와 전기생리학적 기록을 통한 연구들에 의하면 호흡에 관련된 후의핵의 기능은 이 핵이 호흡에 관련된 근육들을 지배하는 척수내 운동신경세포들에 직접적인 영향을 미침으로써 수행된다고 알려져 있다. 즉, 후의핵은 횡격막을 수축시키는 경수의 횡격막 운동신경세포들과 늑간 근육들을 수축시키는 흉수의 운동신경세포들 및 복근을 수축시키는 요천수의 운동신경세포들에 투사한다고 알려져 있다.³³⁾ 또한 이 핵은 회부 요도 팔각근을 수축시키는 천수의 전각에 존재하는 Onuf 핵에도 투사하여 배뇨에도 관여한다고 알려져 있다.³⁰⁾ 본 연구로 후의핵이 천수의 전각에 존재하는 세포들에 투사한다는 이와 같은 연구결과들을 재확인할 수 있었다.

발색된 세포들은 고속핵에서도 발견되었다. 이 세포들은 고속핵의 하부인 교련지역의 교련아핵과 intermediate 아핵에 주로 존재하였다. 또한 고속핵의 중앙부위인 문역수준에서의 고립속 주변의 외측아핵과 복외측아핵 및 intermediate 아핵에서도 약간의 발색된 세포들이 존재하였다. 이 결과는 고속핵으로부터 척수로의 투사는 주로 intermediate 아핵과 교련아핵에서 비롯된다는 이전의 연구결과와 일치한다.²²⁾

본 실험에서 발색된 세포들이 존재하는 고속핵의

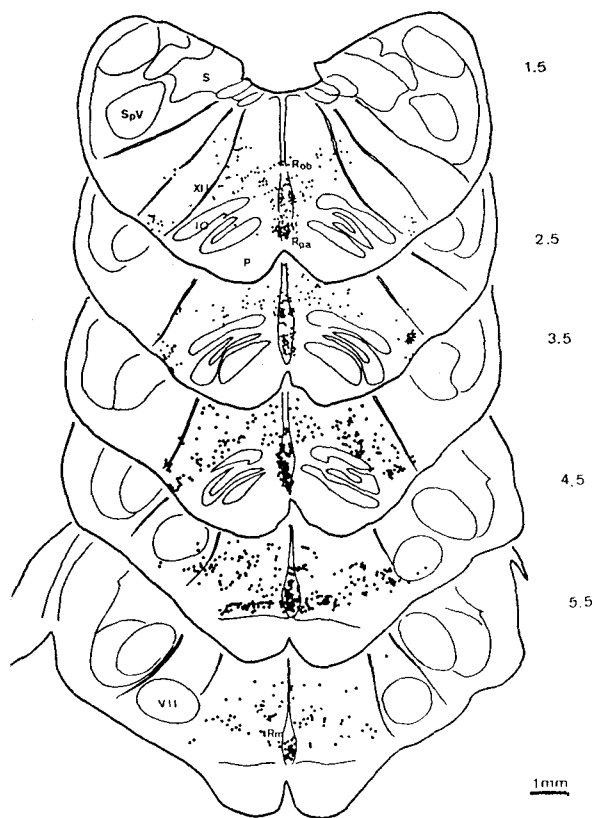


Fig. 6—Camera lucida drawings illustrating bulbospinal neurons in the middle to rostral medulla. Labeled neurons are scattered throughout the reticular formation of the medulla and raphe complex. Each dot represents retrogradely labeled neurons, and each drawing contains labeled neurons compiled from two consecutive 56 μ m sections. Numbers to the right of drawings indicate distance in millimeters rostral to the obex. IO, inferior olivary complex; P, pyramidal tract; Rm, nucleus raphe magnus; Rob, nucleus raphe obscurus; Rpa, nucleus raphe pallidus; S, nucleus tractus solitarius; SpV, nucleus nervi trigemini spinalis; VII, nucleus nervi facialis; XII, nucleus nervi hypoglossi.

아핵들은 모두 압감수체로부터 구심성섬유들이 종료하는 지점으로 알려져 있으며³⁴⁻³⁶ 압감수체로부터의 구심성섬유들은 이 아핵들의 2차 뉴런들에 시냅스한다고 알려져 있다.³⁷ 고속핵으로부터 척수로 투사하는 세포들은 척수에서는 주로 intermediolateral cell column에 투사한다고 알려져 있다.²² 또한, 교련아핵은

위장관으로부터의 구심성섬유들의 종료지점으로 알려져 있다.³⁸ 복외측아핵과 intermediate 아핵은 각각 기관지로부터의 구심성섬유들과 폐로부터의 구심성섬유들의 종료지점으로 확인되었다.³⁹ 본 실험에서 발색된 아핵들은 고속핵이 심혈관계조절, 호흡조절 및 위장관기능 조절에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 배뇨와 같은 골반장기의 기능에도 관여함을 시사한다.

많은 보고들이 봉선복합체를 전기적으로 자극할 때 강압반응 또는 승압반응이 나타난다고 하였다.^{5,18,19} 또한 면역조직화적인 방법을 통하여 봉선복합체에는 교감신경절전 세포들이 모여 있는 흉수의 intermediolateral cell column에 신경말단을 보내는 serotonin성 뉴런들이 존재한다고 알려져 있다.²³ 또한 많은 연구들이 봉선복합체가 천수의 부교감신경핵에도 신경말단을 보낸다고 보고하여 있다.^{7,40-42} 본 연구에서도 봉선복합체에 HRP에 의해 발색된 많은 신경세포들이 존재하였는데 이는 봉선복합체가 천수의 부교감신경핵에 신경말단을 보낸다는 사실을 재확인시켜 주는 것이라 할 수 있다.

연수상부의 거대세포핵에도 발색된 세포들이 많이 존재하였는데 이 핵도 척수의 천수수준에서는 천수 부교감신경핵과 Onuf 핵에 원심성 섬유들을 보낸다고 알려져 있다.^{7,40-42} 본 연구 역시 거대세포핵이 천수의 부교감신경핵과 Onuf 핵에 투사할 것이라는 가능성을 시사한다.

상부연수의 복외측 부위의 발색된 세포들은 뇌간의 복측 표면에 매우 근접하여 존재하였다. 상부연수의 복외측 부위는 최근에 혈압조절에 중요한 역할을 하는 곳으로 알려져 있다. 이 부위는 억제성 아미노산인 glycine의 주입 또는 전기소작으로 제거시 동맥압의 급격한 하강을 유발시키고¹⁴ 또한 glutamate의 주입¹⁶ 혹은 전기자극^{13,15}시 현저한 승압반응을 일으키는 곳이다. 그리고, 이 부위를 화학적으로 억제하거나⁴³ 전기소작으로 제거할 때⁴⁴ 감압반사(baroreceptor reflex)가 소실된다. 이러한 사실들은 상부연수의 복외측 부위가 동맥압의 유지 및 조절에 필수적인 부위임을 암시한다. 따라서, Ross 등은 쥐에서 이 부위가 심혈관계 기능조절에 중요하며, 주변지역과는 달리 adrenalin을 합성하는 신경세포들을 많이 함유하고 있어서, 이 부위를 독립하여 상부복외측 망상핵(nucleus reticularis rostroventrolateralis)으로 명명하였다.²⁷ 이들에 의하면 상부복외측 망상핵은 후안면신

경핵, 척수삼차신경핵, 하울리브핵으로 둘러싸인 연수복측부위이다. 고양이에서도 상부복외측 망상핵에 해당하는 지역이 발견되었다. Dampney 등은, Ross 등이 명명한 상부복외측 망상핵의 세포들이 고양이에서는 후안면신경핵(retrofacial nucleus)의 복측에 밀집되어 있음을 발견하고, 이 부위를 subretrofacial nucleus라고 명명하였다.²⁸⁾ 본 실험에서 상부연수의 복외측부위에 발색된 세포들은 Ross 등이 명명한 상부복외측 망상핵과 Dampney 등이 명명한 subretrofacial nucleus에 해당된다고 생각되는 영역에 분포하였다.

HRP를 흉수에 주입한 실험을 통하여, 상부연수의 복외측 부위 세포들은 주로 교감신경절전세포들이 모여 있는 흉수의 intermediolateral cell column으로 투사한다는 것이 보고되었으며,^{16,21)} 이 사실은 전기생리학적인 방법에 의해서도 재확인되었다.⁴⁵⁾ 상부연수의 복외측 부위를 glutamate를 주입하여 흥분시킬 때 모든 교감신경들의 활성이 증가한다는 보고를 통하여 상부연수의 복외측 부위의 세포들이 척수의 혈관운동에 관여하는 신경세포들을 흥분시키는 사실도 알려져 있다.⁴⁶⁾ 이러한 사실들은 상부연수의 복외측 망상체로부터 척수로 투사하는 하향성 신경세포들이 심혈관계기능조절에 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다. 이와함께 고양이의 하부요수에 HRP를 주입한 본 연구에서 상부연수의 복외측 부위에 발색된 세포들이 집중되어 있었던 것은 흥미있는 사실이다. 더우기 상부연수의 복외측 부위를 화학적으로 자극할 때 심혈관계 교감신경의 활성만 증가하고, 비심혈관계 교감신경의 활성은 거의 영향을 받지 않는다는 보고가 있다.^{28,45,46)} 본 연구에서는 이 부위에서 HRP에 염색되는 세포가 많이 발견되었고 이는 이 부위가 척수로 하향성섬유들을 보내어 교감신경 뿐만 아니라 척수 부교감신경계에도 영향을 미칠 가능성이 있음을 시사한다.

결 론

본 연구를 통하여 (1) 연수의 여러 신경핵들이 요천수로 하향성 섬유들을 보낸다는 것을 확인할 수 있었으며, (2) 이들은 하부연수의 고속핵, 중부 및 상부연수의 봉선복합체, 상부연수의 복외측 망상핵 등 흉수의 교감신경세포들에 영향을 미친다고 알려져

있는 신경핵들이었으며 (3) 이와 같은 사실은 교감신경계에 영향을 미치는 연수내의 많은 신경핵들이 척수의 부교감신경계에도 직접 영향을 미칠 가능성이 있음을 시사한다.

본 연구의 결과는 연수의 교감신경계 및 부교감신경계의 조절을 이해하는데 도움이 되리라 사료되며 배뇨장애 등이 골반장기의 기능이상을 규명하는 데에도 도움이 될 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 실험에 도움을 주신 서울대학교 김경진 교수님 및 이인규 교수님께 감사를 드립니다. 또한 실험을 열심히 도와준 최윤정 양에게도 감사를 드립니다. 이 연구는 91년도 한국과학재단 연구비지원에 의한 결과임(과제번호: 911-0408-063-2).

문 헌

- 1) Guyton, A.C.: *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., pp. 754-981 (1986).
- 2) Nadelhaft, I., Roppolo, J., Morgan, C. and deGroat, W.C.: Parasympathetic preganglionic neurons and visceral primary afferents in monkey sacral spinal cord revealed following application of horseradish peroxidase to pelvic nerve. *J. Comp. Neurol.* **216**, 36(1983).
- 3) Barrington, F.J.F.: The relation of the hindbrain to micturition. *Brain* **44**, 23(1921).
- 4) Barrington, F.J.F.: The effect of lesions of the hind-and mid-brain on micturition in the cat. *Q. J. Exp. Physiol.* **15**, 81(1925).
- 5) Wang, S.C. and Ranson, S.W.: Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.* **71**, 437(1939).
- 6) Lalley, P.M., deGroat, W.C. and McLain, P.L.: Activation of the sacral parasympathetic pathways to the urinary bladder by brain stem stimulation. *Fed. Proc.* **31**, 386(1972).
- 7) Holstege, G., Kuypers, H.G.J.M. and Boer, R.C.: Anatomical evidence for direct brain stem projections to the somatic motoneuronal cell groups and autonomic preganglionic cell groups in cat spinal

- cord. *Brain Res.* **171**, 329(1979).
- 8) Blaivas, J.G.: The neurophysiology of micturition, A clinical study of 550 patients. *J. Urol.* **127**, 958 (1982).
 - 9) McMahon, S.B. and Spillane, K.: Brain stem influences on the parasympathetic supply to the urinary bladder of the cat. *Brain Res.* **234**, 237(1982).
 - 10) Ruggiero, D.A., Cravo, S.L., Arango, V. and Reis, D.J.: Central control of the circulation by the rostral ventrolateral reticular nucleus: anatomical substrates. In J. Ciriello, M.M. Craverson and C. Polosa (Ed.). The central neural organization of cardiovascular control. Progress in Brain Res. **81**, pp. 49 (1989).
 - 11) Alexander, R.S.: Tonic and reflex functions of the medullary sympathetic cardiovascular centers. *J. Neurophysiol.* **9**, 205(1946).
 - 12) Dittmar, C.: Uber die Lage des sogenannten Geta-scentrums in der Medulla oblongata. *Ber. Verh. Sachs. Ges. Wiss. Leipzig. Math.-Phys. Cl.* **25**, 449 (1873).
 - 13) Dampney, R.A.L. and Moon, E.A.: Role of the ventrolateral medulla in vasomotor response to cerebral ischaemia. *Am. J. Physiol.* **239**, H349 (1980).
 - 14) Guertzenstein, P.G. and Silver, A.: Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *J. Physiol.* **242**, 489(1974).
 - 15) Dampney, R.A.L., Kumada, M. and Reis, D.J.: Central neural mechanisms of the cerebral ischemic response: Characterization, effect of brainstem and cranial nerve transections, and simulation by electrical stimulation of restricted regions of medulla oblongata in rabbit. *Circ. Res.* **44**, 48(1979).
 - 16) Goodchild, A.K., Cao, K.-Y. and Dampney, R.A.L.: The subretrofacial nucleus in the medulla of the cat: anatomical and histochemical properties and cardiovascular function. *Proc. Aust. Physiol. Pharmacol. Soc.* (1986).
 - 17) Mitsuhiko, M. and Takayama, K.: The functional subdivisions of the nucleus tractus solitarii of the cat in relation to the carotid sinus nerve reflex. *J. Auton. Nerv. Sys.* **15**, 79(1986).
 - 18) Adair, J.R., Hamilton, B.L., Scappaticci, K.A., Helke, C.J. and Gillis, R.A.: Cardiovascular responses to electrical stimulation of the medullary raphe area of the cat. *Brain Res.* **128**, 141(1977).
 - 19) Morrison, S.F. and Gebber, G.L.: Classification of raphe neurons with cardiac-related activity. *Am. J. Physiol.* **243**, R49 (1982).
 - 20) Mraovitch, S., Kumada, M. and Reis, D.J.: Role of the nucleus parabrachialis in cardiovascular regulation in cat. *Brain Res.* **232**, 57(1982).
 - 21) Amendt, K., Czachurski, J., Dembowski, K. and Seller, H.: Neurons within the "chemosensitive area" on the ventral surface of the brainstem which project to the intermediolateral column. *Pflugers Arch. ges. Physiol.* **375**, 417(1978).
 - 22) Loewy, A.D. and Burton, H.: Nuclei of the solitary tract: efferent projections of the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.* **181**, 421(1978).
 - 23) Loewy, A.D. and Neil, J.J.: The role of descending monoaminergic systems in central control of blood pressure. *Fed. Proc.* **40**, 2778(1981).
 - 24) Holstege, G., Griffiths, D., De Wall, H. and Dalm, E.: Anatomical and physiological observations on supraspinal control of the bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J. Comp. Neurol.* **250**, 449(1986).
 - 25) Saper, C.B. and Loewy, A.D.: Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res.* **197**, 291(1980).
 - 26) Mesulam, M.-M.: Principles of horseradish peroxidase neurohistochemistry and their applications for tracing neural pathways. Axonal transport, enzyme histochemistry and light microscopic analysis. In M-M, Mesulam (Ed.). Tracing Neural Connections with Horseradish Peroxidase. New York: John Wiley, pp.1 (1980).
 - 27) Ross, C.A., Ruggiero, D.A. and Joh, T. H.: Rostral ventrolateral medulla: selective projections to the thoracic autonomic cell column from the region containing C1 adrenaline neurons. *J. Comp. Neurol.* **228**, 168(1984).
 - 28) Dampney, R.A.L. and McAllen, R.M.: Specificity of presympathetic neurones in the ventral medulla of the cat. *J. Physiol.* **377**, p.58 (1986).

- 29) Basbaum, A.I. and Fields, H.L.: The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. *J. Comp. Neurol.* **187**, 513(1979).
- 30) Holstege, G. and Tan, J.: Supraspinal control of motoneurons innervating the striated muscles of the pelvic floor including urethral and anal sphincters in the cat. *Brain* **110**, 1323(1987).
- 31) Merrill, E.G.: Preliminary studies on nucleus reticulospinalis-nucleus of the solitary tract interactions in cats. *J. Physiol.* (London) **244**, p.54 (1974).
- 32) Kalia, M.: Anatomical organization of central respiratory neurons. *Ann. Rev. Physiol.* **43**, 105(1981).
- 33) Merrill, E.G. and Lipski, J.: Inputs to intercostal motoneurons from ventrolateral medullary respiratory neurons in the cat. *J. Neurophysiol.* **571**, 1837(1987).
- 34) Kalia, M. and Welles, R.V.: Brain stem projections of the aortic nerve in the cat: A study using tetramethylbenzidine as the substrate for horseradish peroxidase. *Brain Res.* **188**, 23(1980).
- 35) Panneton, W.M. and Loewy, A.D.: Projections of the carotid sinus nerve to the nucleus of the solitary tract in the cat. *Brain Res.* **191**, 239(1980).
- 36) Wallach, J.H. and Loewy, A.D.: Projections of the aortic nerve to the nucleus tractus solitarius in the rabbit. *Brain Res.* **188**, 247(1980).
- 37) Gabriel, M. and Seller, H.: Interaction of baroreceptor afferents from carotid sinus and aorta at the nucleus tractus solitarii. *Pflugers Arch.* **318**, 7(1970).
- 38) Gwyn, D.G., Leslie, R.A. and Hopkins, D.A.: Gastric afferents to the nucleus of the solitary tract in the cat. *Neurosci. Lett.* **14**, 13(1979).
- 39) Kalia, M. and Richter, D.: Morphology of physiologically identified slowly adapting lung stretch receptor afferents stained with intra-axonal horseradish peroxidase in the nucleus of the tractus solitarius of the cat. I. A light microscope analysis. *J. Comp. Neurol.* **241**, 503(1985).
- 40) Basbaum, A.I., Clanton, C.H. and Fields, H.L.: Three bulbospinal pathways from the medulla of the cat: An autoradiographic study of pain modulating system. *J. Comp. Neurol.* **178**, 209(1978).
- 41) Holstege, G. and Kuypers, H.G.J.M.: The anatomy of brain stem pathways to the spinal cord in the cat. A labeled amino acid tracing study. *Prog. Brain Res.* **57**, 145(1982).
- 42) Martin, G.F., Humbertson, A.O., Laxson, L.C., Panneton, W.M. and Tschmadia, I.: Spinal projections from the mesencephalic and pontine reticular formation in the North American opossum: A study using axonal transport techniques. *J. Comp. Neurol.* **187**, 373(1979).
- 43) McAllen, R.M., Neil, J.J. and Loewy, A.D.: Effects of kainic acid applied to the ventral medullary surface on vasomotor tone, the baroreceptor reflex and hypothalamic autonomic responses. *Brain Res.* **238**, 65(1982).
- 44) Granata, A.R., Ruggiero, D.A., Park, D.H., Joh, T.H. and Reis, D.J.: Brain stem area with C1 epinephrine neurons mediates baroreflex vasodepressor responses. *Am. J. Physiol.* **248**, H547 (1985).
- 45) McAllen, R.M.: Identification and properties of subretrofacial bulbospinal neurones: a descending cardiovascular pathway in the cat. *J. Auton. Nerv. Syst.* **17**, 151(1986a).
- 46) McAllen, R.M.: Action and specificity of ventral medullary vasopressor neurones in the cat. *Neuroscience* **18**, 51(1986b).