

# 상부복외측 연수 심혈관계 세포의 체성교감반사시 자발적 흥분발사특성 분석 : I. 실험적 연구

구용숙·노진아·차은종\*

= Abstract =

## Spontaneous Firing Characteristics of Cardiovascular Neurons in the Rostral Ventrolateral Medulla During Somatosympathetic Reflex : I. Experimental Study

Yong Sook Goo, Jina Roh, Eun Jong Cha\*

A number of experimental evidences suggest that the rostral ventrolateral medulla(RVLM) is the final common pathway in the regulation of arterial blood pressure. A group of neurons in the RVLM, called the cardiovascular neurons (CVN), show spontaneous activity temporally synchronized with the periodic cardiac cycle. These neurons affect the sympathetic nerve discharge(SND), thus are believed to be responsible for blood pressure control. The present experiment identified 98 CVNs in 42 cats based on the temporal relationships between each neuron's activity with both the cardiac cycle and SND. In 20 CVNs, changes of spontaneous firing rate(FR) during the somatosympathetic reflex(SSR) were studied. Five different firing patterns were observed during the pressor and depressor responses of SSR, implying that they form an interconnected neuronal circuit interacting with one another to generate efferent signals for blood pressure regulation. In the following companion paper, the firing patterns of CVN are analyzed to develop a minimal neuronal circuit model explaining the present experimental outcome.

**Key words** : Rostral ventrolateral medulla(RVLM), Cardiovascular neuron(CVN), Somatosympathetic reflex (SSR).

### 서 론

동맥혈압의 조절중추가 연수에 존재함은 오래전부터 알려져 왔다<sup>1)</sup>. 안면신경핵(facial nucleus)의 미측 끝에서부터 시작하여 하감람(interior olive)의 문측 1/3에 이르며 배측으로는 nucleus ambiguus에 의해, 내측으로는 inferior olive에 의해 경계 지어지는 상부 복외측연수(RVLM, rostral ventrolateral medulla)<sup>2~4)</sup>의 vasomotor neuron은 말초로부터의 구심성 흥분을 받을뿐 아니라<sup>5)</sup> 심혈관계 조절에 관여하는 여타의 다른 뇌간영역으로부터 구심성 흥분을 받는다<sup>6)</sup>. RVLM에는 자발적 흥분을 보이며

교감신경의 흥분발사(SND, sympathetic nerve discharge)에 긴장성 영향을 미치는 세포가 존재할 뿐만 아니라<sup>7)</sup> 흥수의 intermediolateral nucleus (IML)로 axon을 내는 연수척수로 세포가 존재한다. 이들 중 일부는 자발적인 흥분발사도가 심장박동 주기와 잘 일치하기 때문에 심혈관계세포(CVN, cardiovascular neuron)라 불리며 동맥혈압조절에 깊이 관여하는 것으로 믿어진다<sup>8,7)</sup>.

동맥혈압의 조절기전을 규명하기 위하여 연수내 국부가 위치에 따라 서로 다른 기능을 가진다는 가정 하에 전기적 혹은 화학적 자극을 연수내 국부에 가하며 동맥혈압을 관찰하는 방법이 있으나, 특히 동맥혈압을 감소시키는 부

\* 충북대학교 의과대학 생리학교실\*, 의공학교실

\* Departments of Physiology and Biomedical Engineering\* Chungbuk National University Medical College

통신저자 : 차은종, (360-763)충북 청주시 개신동 산 48번지, Tel. (0431)69-6331, Fax. (0431)69-6609

이 연구는 1994년도 교육부 한국학술진흥재단의 신진교수연구비 지원에 의한 결과임.

위에 관해서는 서로 상반되는 실험 결과가 관찰된다<sup>8-10</sup>. 특정부위에 대한 자극이 일관된 동맥혈압의 변화를 유발하지 않는 것은 서로 다른 조절기능을 가지는 세포들이 동일부위에 존재한다는 것을 시사한다. 왜냐하면 동맥혈압조절의 최종공통로로 믿어지는 RVLM 내에는 여러 신경세포들이 회로망을 이루어 서로 상호 영향을 미칠 것이고 이들의 통합적인 결과에 의해 동맥혈압이 결정될 것이기 때문이다. 즉, 특정부위 혹은 특정세포 하나를 자극한다고 하더라도 세포 하나의 영향이 최종적으로 동맥혈압에 일관된 변화를 초래할 수는 없을 것이다. 따라서 연수 내 국부를 자극하며 혈압반응을 관찰하는 것은 방법 그 자체에 한계가 있다.

이를 극복하는 한 방법으로, 본 연구에서는 RVLM을 포함하는 전반적인 혈압조절 경로를 통과하며 혈압반응을 일으키는 체성교감반사(SSR, somatosympathetic reflex)를 유발하고, SSR에 의한 혈압반응이 유발되는 동안 다수의 RVLM 내 CVN으로부터 자발적 흥분발사를 측정하였다. RVLM 내 CVN은 동맥혈압 조절에 깊이 관여하므로<sup>6,7</sup>, SSR에 의해 유발되는 동맥혈압반응은 이들의 자발적인 흥분발사의 결과일 것이다. 이 때 개개의 CVN의 흥분발사가 통합되어 혈압반응이 나타나므로 여러 유형의 CVN들의 흥분발사특성을 종합적으로 분석하면 동맥혈압 조절에 있어서 RVLM 내 CVN의 역할을 규명할 수 있을 것이다. 본 연구에서는 말초신경을 자극하며 SSR을 유발하여 혈압반응을 관찰한 후, SSR이 유발되는 동안 엄밀한 신호처리과정을 거쳐 선정된 CVN의 자발적 흥분발사의 변화를 측정하였다. 본 논문에서는 신호처리과정과 동물실험결과에 대하여 보고하였고, 이어서 게재하는 동반 논문에서는 CVN의 흥분발사 특성을 분석하여 회로망 모델을 구성하였다. 이 두 논문을 통하여 동맥혈압 조절에 있어서 RVLM 내 CVN의 역할에 관한 새로운 견해를 제시하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 실험대상 및 장치

$\alpha$ -chloralose로 마취시킨(60mg/kg, i.v.) 42 마리의 고양이를 암수 구분없이 실험동물로 사용하였다. Pancuronium bromide로 호흡을 마비시킨 후(초기용량 : 0.4mg, 유지용량 : 0.4mg/hr), 인공호흡기(645, Harvard)로 호흡시켜 호기말(end tidal) CO<sub>2</sub> 농도를 3~4%로 유지시켰다(CD-102/02, Normocap). 체온조절장치(50-7079, Harvard)를 사용하여 직장온도를 37±1°C로 유지시켰다. 동맥혈압의 측정(52-9966, Harvard)과 각종 약물의

주입은 각각 대퇴동맥과 대퇴정맥을 통하여 수행하였다.

교감신경의 흥분발사(SND)를 기록하기 위하여 제 2 흉추 추궁제거술(laminectomy)을 시행하여 해당 흉수를 노출한 후 제 1, 2 늑골 두부를 제거하였고 stellate ganglion 및 inferior cardiac nerve를 노출, 박리 시켰다. RVLM neuron의 활동전압을 기록하기 위하여 후두골을 제거한 후(occipital craniectomy), 소뇌를 진공흡입하여 제 4 뇌실 및 연수의 배측부를 노출하였다. 말초신경을 자극하기 위하여 왼쪽 하지의 후정중을 열어 좌골신경(sciatic nerve)을 노출, 박리하였다. 수술을 마친 후 고양이를 입체고정장치(stereotaxic apparatus : SN-2, Narishige)와 spinal investigation unit(SM-12, Narishige)에 고정시켰다. 절개된 피부를 사용하여 척수와 하지에 mineral oil pool을 만들고 온수를 순환시켜 열손실을 방지하였다. Thoracotomy를 실시하여 호흡으로 인한 움직임이 기록전극에 영향을 미치는 것을 방지하였다.

피하조직에 핀 전극을 찢어넣어 심전도(lead I) 신호를 기록하였다. 심전도 신호를 Schmitt trigger 회로를 통과시켜 R-wave를 감지해 내었다. Hydraulic microdrive(PC-5N, Narishige)에 연결된 탄소 필라멘트 전극(2-3 Mohm)을 연수 표면으로부터 3~7mm 삽입하여 복외측 연수 신경세포의 활동전압을 기록하였다. 삽입위치는 3차원 미세조정기(SM-15, Narishige)로 조정하여 obex를 기준으로 4~7mm 문측, 정중선으로부터 3~4.5mm 외측이 되도록 하였다. 기록되는 활동전압을 차동교류 증폭기(passband 0.3~10 kHz, 증폭률 ×10,000; DAM-80, WPI)로 증폭한 후 디지털 오실로스코프(4094C, Nicolet)에 저장하였다. 이 신호를 window discriminator(Frederick Haer & Co.)를 통과시켜 단일세포의 흥분발사신호를 얻었다. 오른쪽 절후 inferior cardiac nerve에서 활동전압을 기록함으로써 말초교감신경 활동도(SND)를 측정하였다. Mineral oil pool에 잠긴 신경다발에 설치한 백금 쌍극 hook 전극을 통해 활동전압을 기록하였고 이 때 통과대역폭을 1~1000 Hz로 하고 10,000배 증폭하여(DAM-80, WPI) 교감신경의 흥분발사가 서파(slow wave)의 형태로 나타나도록 하였다. 모든 신호는 A/D 변환하여(10 kHz, 1401, CED) 컴퓨터(IBM-PC/AT)에 저장한 후 분석하였다.

삼극성 백금전극으로 sciatic nerve를 자극하여 체성-교감반사(SSR)를 유발하였다. A $\delta$ -강도(1 mA, 0.1 ms)의 저빈도 자극(1 Hz)을 20 초동안 가하여 감압반응을 유발하였고, C-강도(10 mA, 0.5 ms)의 고빈도 자극(20 Hz)을 역시 20 초동안 가하여 승압반응을 유발하였다. 감압 또는 승압반응의 성공적인 유발여부는 자극 전후의 평균 동맥혈압의 변화를 측정하여 결정하였다.

표 1. 체성교감반사(SSR) 시 심혈관계세포(CVN)의 흥분발사도 반응유형

Table 1. Firing characteristics of cardiovascular neurons (CVN) during somato-sympathetic reflex(SSR)

흥분발사도 변화		반응유형정의	세포수
감압반응시	승압반응시		
증가(Positive)	증가(Positive)	PP	8
증가(Positive)	감소(Negative)	PN	2
변화없음 (Zero)	증가(Positive)	ZP	2
감소(Negative)	증가(Positive)	NP	4
감소(Negative)	감소(Negative)	NN	1
계			17

## 2. 신호처리기법

컴퓨터에 저장된 신호를 다음과 같은 방법으로 처리, 분석하였다.

### 1) Post R-wave interval histogram of unit discharges(PR-UNIT)

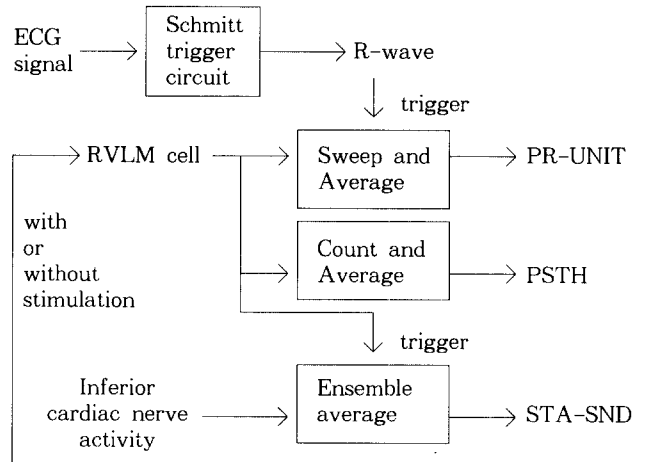
Schmitt trigger 회로를 사용하여 발생시킨 lead I R-wave에 해당하는 전기사각파를 trigger 신호로 사용하여 RVLM 세포로부터 측정되는 흥분발사 신호를 500번 sweep 하였다. 1회 sweep 기간은 1000 msec이었으며 1회 sweep 기간을 20 msec 간격으로 나누어(1000/20=50 bins) 매 bin마다 흥분발사 횟수를 측정하였다. 500번 sweep하여 얻은 흥분발사 횟수를 중첩하여 PR-UNIT을 구성하였다. 이는 흥분발사도와 심장활동 간의 관계를 평가해 주며 흥분발사도의 변화주기가 심장박동주기와 일치한다면 이들은 서로 동기되어 있음을 의미한다.

### 2) Spike triggered average of sympathetic nerve discharge(STA-SND)

RVLM 세포의 자발적 흥분발사가 관찰되면 이를 trigger 신호로 사용하여 trigger 전후 500 ms의 시간 간격 동안 교감신경 활동도를 500~1,000번 반복 기록한 후 이를 평균하여(ensemble averaging) STA-SND를 얻었다. STA-SND가 ensemble averaging의 결과 의미있다고 생각되는 파형을 보이고 이 파형이 주기적이며 그 주기가 심장박동주기와 일치한다면 이 RVLM 세포가 혈압을 결정하는 원심성경로에 존재한다는 것을 의미한다.

### 3) Post stimulus time histogram of unit discharge (PSTH)

말초신경을 A $\delta$ -강도(1 mA, 0.1 ms), 1 Hz 또는 C-강도(10 mA, 0.5 ms), 20 Hz로 20 초간 자극하여 SSR을 유발하며 5 초 간격으로 복외측 연수세포의 자발적



Sciatic nerve stimulation

그림 1. 신호처리과정의 구성도

Fig. 1. Conceptual configuration of the present signal analysis techniques

흥분발사 간격을 평균한 후 이의 역수를 취하여 firing rate(FR)를 계산하였다. FR을 연속적으로 측정하여 PSTH를 얻었다. SSR이 유발되는 동안 PSTH 상의 FR이 의미있는 변화를 보이는 세포는 말초신경을 통한 구심성 자극에 반응하는 세포임을 의미한다.

위에 설명한 3 가지 신호처리방법의 개요를 그림 1에 보였다.

## 3. 실험순서

다음과 같은 순서에 의해 실험을 수행하였다.

(1) 임의의 RVLM 세포의 활동전압을 oscilloscope로 관찰하여 자발적 흥분을 발사하는 세포를 선택하였다. 이는 자발적 흥분을 발사하는 세포만이 결국 SND에 영향을 미칠 수 있기 때문이다<sup>7)</sup>.

(2) 선택된 세포를 대상으로 PR-UNIT과 STA-SND를 동시에 산출하였다.

(3) STA-SND가 충분한 크기를 가지고 무질서하지 않은 의미있는 파형의 형태로 나타나고, PR-UNIT이 심장박동주기와 일치하는 시간적 주기성을 보이는지 확인하였다. 선택된 세포중 이 두 조건을 만족하는 세포를 cardiovascular neuron(CVN)으로 정의하였다.

(4) CVN이 발견되면 좌골신경(sciatic nerve)을 앞서 기술한 바와 같이 A $\delta$ -1Hz 혹은 C-20Hz로 자극하며 SSR을 유발하였다. 이 두 자극은 각각 동맥혈압의 감압 및 승압반응을 유발하며 그 성공여부를 동맥혈압의 변화 유무에 따라 판단하였다.

(5) SSR이 유발되는 동안 대상 CVN의 PSTH를 산출

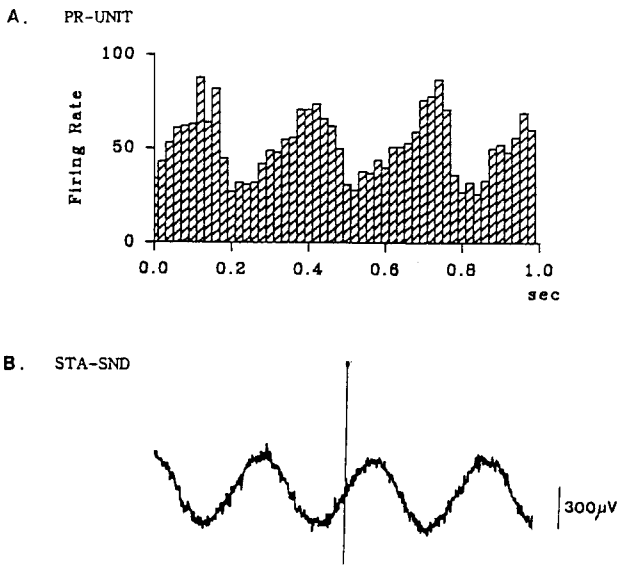


그림 2. 전형적인 CVN의 PR-UNIT(A)과 STA-SND(B)의 예  
Fig. 2. PR-UNIT(A) and STA-SND(B) of a typical CVN

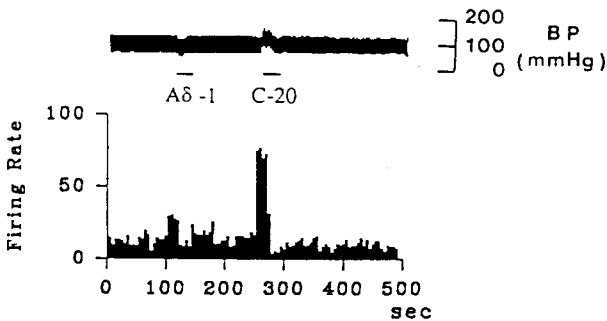


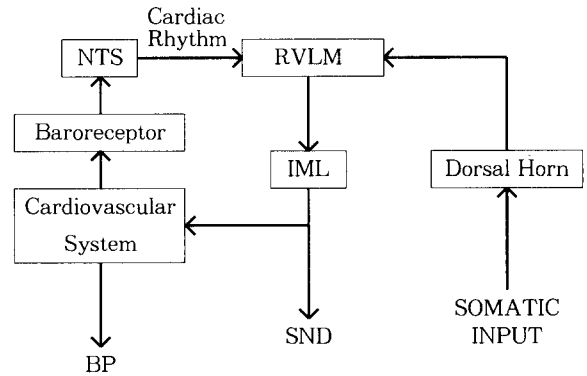
그림 3. 성공적인 SSR 유발에 의해 발생한 동맥혈압(상단)의 변화와 이에 따른 CVN의 흥분발사도(하단) 변화의 예  
Fig. 3. Blood pressure(upper) and firing rate(lower) responses to SSR

하였다.

(6) PSTH로부터 SSR의 감압 및 승압반응시 대상 CVN의 firing rate의 변화여부를 증가(positive), 변화없음(zero), 감소(negative)의 3가지 유형으로 각각 분류하였다.

4. 조직학적 확인

실험이 완료되면 연수의 한 track 내 두 곳과 척수의 우측 IML로 약 20 초동안 100µA의 직류전류를 흘려주어 미세 전기손상을 만들고 이 손상부위를 기준으로하여 다음과 같이 기록부위를 확인하였다. 실험동물에 과량의 마취제를 주입하여 치사시킨 후 연수와 척수를 적출하여



RVLN : Rostral Ventrolateral Medulla  
NTS : Nucleus Tractus Solitarius  
IML : Intermediolateral Nucleus of Spinal cord

그림 4. 체성-교감반사가 혈압조절에 영향을 미치는 기전의 블록 다이어그램  
Fig. 4. Functional block diagram of SSR related to blood pressure regulation

10% formalin에 일주일 이상 고정하였다. Vibratome을 이용하여 100µm 두께의 절편을 제작하였다. 제작된 절편을 cresyl violet로 염색한 후 현미경 시야에서 조직학적 검색을 시행하여 확인된 기록부위를 사진촬영(×16; Diaplan, Leitz) 하였다.

결 과

1. 심혈관계 세포(CVN)의 확인

총 42마리의 고양이에서 자발적 흥분을 보이는 RVLN 세포 중 PR-UNIT이 심장박동 주기와 일치하는 주기적 변화 양상을 보이고 동시에 STA-SND가 의미있는 (충분히 크고 무질서하지 않은) 연속파형을 보이는 98 개의 CVN을 찾았다. 그림 2에 전형적인 CVN의 PR-UNIT과 STA-SND를 보였다. 두 신호 모두 심장박동 주기와 잘 일치하는 주기성을 보이고 있다.

2. 체성-교감 반사(SSR)

Sciatic nerve를 Aδ-1 Hz와 C-20Hz로 자극하여 SSR을 유발하였다. 98 개의 CVN에 대해 SSR을 유발한 결과 20 개의 CVN에 대한 실험에서 성공적인 감압 및 승압 반응을 얻었다. 감압 및 승압 반응시 평균 동맥혈압의 변화는 각각 -10 및 +30 mmHg 이었다.

3. SSR 유발시 자발적 흥분발사도의 변화

20 개의 CVN 중 3 개의 CVN에서는 SSR의 감압 및

승압반응시 자발적 흥분발사(FR)가 변화하지 않았다. 나머지 17 개의 CVN은 감압 혹은 승압반응시, 혹은 두 경우 모두에 있어서 유의한 FR의 변화를 보였다. 그림 3에 SSR의 감압 및 승압반응시 FR이 모두 증가한 CVN의 예를 보였다. FR이 변화한 17개의 CVN을 변화양상에 따라 분류한 결과를 표 1에 보였다. 표 1에서 유형 PP의 경우 SSR시 A $\delta$ -1Hz에 의한 감압반응과 C-20Hz에 의한 승압반응이 일어날때 자발적 흥분발사도(FR)가 모두 증가한 CVN이 8 개임을 나타낸다.

#### 4. 조직학적 확인

실험이 끝나면 전술한대로 연수를 적출하여 연수표본을 제작하였으며 현미경시야에서 검색하였다. 전기손상으로 인하여 생긴 구멍의 위치로부터 기록부위를 재구성한 결과 CVN의 위치는 inferior olivary complex의 외측, nucleus reticularis parvocellularis의 ventral extension의 내측에 위치하였다. 이는 일반적으로 RVLM이라 일컫어지는 해부학적 위치와 잘 일치하였다<sup>11)</sup>.

## 고 찰

### 1. RVLM의 혈압조절 기전

동맥혈압의 조절중추는 연수에 존재하며<sup>1)</sup>, 상부복외측 연수(RVLM)는 동맥혈압 조절기전의 최종 공통로로 믿어진다<sup>2-7)</sup>. 그 이유로는 1)RVLM의 vasomotor neuron이 말초로부터 구심성 흥분을 받고<sup>5)</sup>, 2)심혈관계 조절에 관여하는 여타의 다른 뇌간영역으로부터 구심성 흥분을 받으며<sup>6)</sup>, 3)자발적 흥분을 보이며 교감신경의 흥분발사에 긴장성 영향을 미치는 세포가 RVLM에 존재할 뿐만 아니라<sup>7)</sup>, 4)흥수의 intermediolateral nucleus(IML)로 axon을 내는 연수척수로 세포가 존재하기 때문이다. 그 실험적 증거로 RVLM 내에 전기 혹은 화학적 자극에 반응하여 혈압을 상승시키는 승압부위가 존재한다<sup>6)</sup>. 그러나 혈압을 하강시키는 감압반응을 유발시키는 부위에 대한 실험적 연구는 서로 상반되는 결과를 보인다<sup>8-10)</sup>. 이와같이 상반되는 실험결과가 관찰되는 것은 동맥혈압 조절기전에 관여할 때 동일한 기능을 담당하는 세포가 동일부위에 존재하지 않고 서로 다른 기능을 하는 여러 종류의 조절세포들이 동일부위에 분포하고 있음을 시사한다. 이 경우 특정부위를 자극하며 혈압의 변화를 관찰하는 것으로는 의미있는 결과를 얻을 수 없다. 왜냐하면 동일한 자극에 대해 서로 다른 방식으로 혈압조절에 관여하는 세포들이 모두 자극될 것이기 때문이다. 특정 세포 하나를 자극한다고 하여도 이 세포와 연관을 맺고 있는 세포망 내의

다른 세포들이 역시 반응하며 이들 모두의 통합적인 결과에 의해 혈압변화가 유발될 것이기 때문에 일관된 혈압변화를 관찰하기 어렵다.

### 2. 실험설계

이를 극복하기 위하여 본 연구에서는 말초자극 → 조절중추 → 혈압반응을 일으키는 반사현상인 체성-교감반사(SSR)를 유발하며 조절중추의 최종공통로에 해당하는 RVLM 내 세포의 흥분발사도(FR)의 변화를 측정하였다. SSR에 대해 FR이 변화하는 세포들이 혈압조절에 관여하는 세포라고 한다면 이들의 FR과 혈압변화는 직접적인 인과관계에 있을 것이므로 이들의 FR 반응유형으로부터 RVLM이 혈압변화를 일으키는 조절기전을 유추할 수 있을 것이다. 이 때 FR의 반응유형이 2 가지 이상이면 이들 간의 상호관계를 분석하여 혈압이 조절되는 기전에 대한 통찰이 가능할 것이다. 상술한 논리에 입각하여 본 연구에서는 말초신경(sciatic nerve)을 자극하여 SSR을 유발한 후 RVLM 내 세포들의 FR 변화를 실험적으로 관찰하였다. 이어서 게재하는 동반논문에서는 서로 다른 유형의 FR 반응을 보이는 세포들 간의 기능적 상호관계를 밝히기 위하여 회로망 모델을 구성하였다. 구성된 세포 회로망 모델의 분석결과를 토대로 동맥혈압 조절시 RVLM의 역할에 대한 새로운 지견을 제시하고자 하였다. 본 실험 결과의 타당성을 확보하기 위하여 엄격하게 실험환경을 제어하였고 정확한 상호 분석을 행하고자 노력하였으며 이를 아래에 설명한다.

### 3. SSR에 의한 인위적인 혈압조절 유발

먼저 정상시의 혈압조절과 유사한 혈압조절을 일으킬 수 있는 방법으로 SSR을 선택하였다. SSR은 말초신경이 자극되어 혈압변화가 일어나는 반사현상으로써 말초자극은 구심성 경로를 통하여 RVLM으로 전달된다. RVLM으로 전달되는 말초자극은 정상시 심혈관계의 baroreceptor로부터 전달되는 심혈관계에 관한 정보와 마찬가지로 RVLM 내의 조절세포에 영향을 미칠 것이다. 따라서 SSR은 심혈관계의 조절경로를 인위적으로 제어하는 수단으로 사용할 수 있으며 관련 부위 간의 블록 다이어그램을 그림 4에 보였다. 다음으로 RVLM에 위치하는 세포가 자발적 흥분을 보인다고 해서 모두가 동맥혈압의 조절에 참여한다고 볼 수는 없으며 1)혈압변동에 관한 구심성 정보를 받는 동시에, 2)교감신경활동도(SND)와 연관을 맺는 세포만이 실제로 원심성 흥분을 통한 동맥혈압의 조절에 기여할 것이다. 이 두 가지 조건을 만족하는 세포를 찾기 위하여 아래에 설명하는 두 가지 신호처리기법을 적용하였다.

#### 4. CVN의 선정기준

RVLM 내의 특정세포가 혈압변동에 관한 구심성 정보를 받는다고 하면 혈압의 변화와 이 세포의 자발적 흥분발사도의 변화 간에는 시간적으로 일치하는 인과관계가 있어야 할 것이다. 혈압의 변화는 심장의 박동주기와 일치하는 주기성을 가지므로 만약에 RVLM 세포가 심장박동주기와 일치하는, 주기적으로 변화하는 자발적 흥분발사도의 변화를 보인다면 이 세포는 혈압변동에 관한 구심성 정보를 받는다고 볼 수 있다. 이러한 특성을 보이는 세포를 cardiovascular neuron(CVN)이라 부르며, PR-UNIT 기록법으로 CVN을 찾아낼 수 있다<sup>7)</sup>. 심장박동 주기의 기준이 되는 ECG 상 R-wave가 나타나는 시점부터 RVLM 내 특정 세포의 자발적 흥분발사의 빈도(FR)를 일정 간격마다 측정하여 심장의 주기적 활동과의 동기(synchronization) 여부를 결정할 수 있다. 이 때 신경세포의 특성상 내재하는 무질서도를 배제하기 위하여 동일 세포에 대해 500 번 sweep한 후 이들을 중첩하여 PR-UNIT을 구성하였다. 이와 같은 방법으로 심장 박동주기와 동기되어 있는 CVN을 찾은 후 이들이 SND에 영향을 미치는지 확인하기 위하여 STA-SND를 기록하였다<sup>7)</sup>. 일차적으로 대상이 되는 세포의 자발적 흥분발사가 SND에 영향을 미친다면 SND 상에는 이 세포의 흥분발사에 의한 성분이 존재할 것이고, 이 세포의 흥분발사가 주기적이므로 SND 상에 존재하는 이 세포에 의한 성분 역시 주기적이어야 한다. SND는 여러개의 RVLM 세포에 의한 통합적인 결과이므로 특정세포에 의한 성분만을 찾기 위하여 특정 RVLM 내 세포의 자발적 흥분발사 시기를 기준으로 하여 SND를 500~1,000 번 반복 기록한 후 ensemble average를 취하여 심장박동 주기와 일치하는 주기적 성분이 나타나는 세포를 최종적으로 대상이 되는 CVN으로 결정하였다. 이와 같이 결정한 CVN은 1)혈압변동에 관한 구심성 정보를 받고, 2)SND에 자신의 성분을 보이며, 3)SND는 혈압변동에 직접적인 영향을 미치므로 RVLM 내 세포 중 혈압조절에 관여하는 세포임이 거의 확실하다. CVN을 찾는 작업은 기록전극을 RVLM 내의 임의의 위치에 접근시켜 자발적 흥분발사를 보이는 세포를 찾고, PR-UNIT과 STA-SND를 기록함으로써 위의 두 조건을 만족하는 CVN만을 골라내는, 기본적으로 trial-and-error에 의한 지리한 과정이다. 본 연구에서는 총 42마리의 고양이로부터 총 98 개의 CVN을 찾을 수 있었다.

#### 5. 혈압조절 세포의 선정 기준

대상이 되는 98 개의 CVN 모두에 대해서 SSR을 유발

하고자 하였으나, A $\delta$ -1Hz 자극에 대해서는 감압반응이, 그리고 C-20Hz 자극에 대해서는 승압반응이 모두 확실하게 나타난 경우는 20개 이었기 때문에 이들 20개의 CVN으로부터 얻은 FR의 변화만을 타당한 데이터로 채택하였다. SSR의 성공적인 유발빈도가 이처럼 낮은(20/98~20%) 것은 CVN을 찾는 과정이 trial-and-error 방식일 수 밖에 없기 때문에 실험시간이 오래 걸리고 시간이 경과함에 따라 실험동물의 생리적 상태가 저하하는 경우가 흔히 발생하였기 때문이다. 또한 승압 혹은 감압 반응 중 어느 하나만이 성공적으로 유발된 경우 역시 배제하였기 때문이다. 이 경우를 제외한 이유는 가능한 한 엄밀한 실험적 방법에 의해 의미있는 CVN만을 선정하고자 하였기 때문이다. 이 CVN들이 SSR에 대해 반응하는 것은 PSTH를 기록하여 측정하였는데, 이로부터 SSR의 감압 및 승압 반응 각각에 대해 CVN의 FR이 어떤 방향(증가, 변화없음, 감소)으로 변화하였는지를 판단하여 표 1과 같이 반응 유형을 분류하였다. FR 변화의 크기보다는 변화 방향에 중점을 둔 이유는 말초자극에 positive 혹은 negative하게 반응하는 유형에 기초해서 혈압조절을 위한 RVLM의 가장 기본적인 기능을 유추하기 위함이다(동반 논문 참조). SSR의 감압 및 승압반응시 가능한 9 (=3 $\times$ 3) 가지 반응 유형 중 두 반사반응 모두에 대해 반응하지 않는 무의미한 경우에 해당하는 CVN이 3 개이었으므로 이들을 제외하면 나머지 17개의 CVN은 가능한 8 (=3 $\times$ 3-1) 가지 반응유형 중 표 1에 보인 5가지 유형에 해당하였다. 즉 가능한 반응유형 중 PZ, ZN, NZ의 3가지 유형은 관찰되지 않았으며, 이는 본 실험결과가 말초자극전달에 기인하는 의미있는 것임을 반증한다고 생각된다. 이들은 모두 SSR의 감압 혹은 승압반응 중 어느 하나에만 반응하는 세포유형으로써, 혈압조절 자체가 유일한 기전에 의해 일어난다면 두 반응 중 어느 하나에만 관여하는 세포의 존재가능성은 희박하기 때문에, 이 유형들이 관찰되지 않은 것은 합리적인 결과라고 생각되며 본 실험의 타당성을 뒷받침해 준다. 그러나 표 1에서 승압반응에만 반응하는 유형, ZP,에 해당하는 CVN이 2개 관찰되었는데 이들에 관한 실험일지를 재검토한 결과 실험환경이 건강하고 확실한 반응을 보였기 때문에 실험결과에 포함하였다. 표 1의 반응유형 중 NN에 해당하는 세포는 1개 뿐이었으나 역시 실험환경이 우수하였을 뿐만 아니라 적수의 IML로 axon을 내는 연수척수로 세포임이 확실하였으므로(역전도 자극법으로 확인함<sup>12)</sup>) 실험결과에 포함하였다.

## 결 론

지금까지 설명한 것과 같이 본 연구에서는 적절한 신호 처리 과정과 엄격한 논리적 근거에 의해 RVLN 내 동맥혈압 조절에 깊이 관여하는 17개의 CVN을 실험적으로 발견하였고, SSR의 감압 및 승압 반응시 이들의 자발적 흥분발사도가 어떻게 변화하는지 관찰한 결과 5 가지 유형의 반응 패턴을 얻을 수 있었다. 이들은 서로 다른 기능으로 동맥혈압의 조절에 관여할 것이므로 이들의 상호관계가 적절한 혈압반응을 나타낼 수 있도록 세포회로망 모델을 구성하였으며, 이어서 게재하는 동반논문에서 이를 논의할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. C. Dittmar, "Über die Lage des sogenannten Gefässcentrums in der Medulla oblongata", Be Verh Saechs Wiss Leipzig Math Phys, Vol. K125, pp. 449-469, 1873.
2. D. L. Brown and P. G. Guyenet, "Cardiovascular neurons of brain stem with projections to spinal cord", Am J Physiol, Vol. 247, pp. R1009-R1016, 1984.
3. R. M. McAllen, "Mediation of the fastigial pressor response and a somato-sympathetic reflex by ventral medullary neurons in the cat", J Physiol, Vol. 368, pp. 423-433, 1985.
4. D. J. Reis, D. A. Ruggiero, and S. F. Morrison, "The C1 area of rostral ventrolateral medulla: a central site integrating autonomic responses to hemorrhage", Resuscitation, Vol. 18, pp. 269-288, 1989.
5. R. L. Stornetta, S. F. Morrison, D. A. Ruggiero, and D. J. Reis, "Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex", Am J Physiol, Vol. 256, pp. R448-R462, 1989.
6. R. A. L. Dampney, J. Czachurski, K. Dembowski, A. K. Goodchild, and H. Sella, "Afferent connections and spinal projections of the pressor region in the ventrolateral medulla of the cat", J Auto Nerv Sys, Vol. 20, pp. 73-86, 1987.
7. S. M. Barman and G. L. Gebber, "Brainstem neuronal types with activity pattern related to sympathetic nerve discharge", Am J Physiol, Vol. 240, pp. R235-R247, 1981.
8. A. R. Granata, Y. Numao, M. Kumada, and D. J. Reis, "A1 noradrenergic neurons tonically inhibit sympathoexcitatory neurons of C1 area in rat brainstem", Brain Res, Vol. 377, pp. 127-146, 1986.
9. S. M. Barman and G. L. Gebber, "Lateral tegmental field neurons of cat medulla: a source of basal activity of raphespinal sympathoinhibitory neurons", J Neurophysiol, Vol. 61, pp. 1011-1024, 1989.
10. 박국양, 구용숙, 김종환, "고양이 연수 복외측부 세포의 동맥혈압 조절에 대한 연구", 대한 흉부외과학회지, 23권, 833-843, 1990.
11. D. A. Ruggiero, S. L. Cravo, A. Victoria, and D. J. Reis, Central control of the circulation by the rostral ventrolateral reticular nucleus: anatomical substrates, In: The central neural organization of cardiovascular control, Ed. M. M. Caverson and C. Polosa, Elsevier, pp. 49-79, 1989.
12. S. M. barman and G. L. Gebber, "Axonal projection patterns of ventrolateral medullospinal sympathetic neurons", J Neurophysiol, Vol. 53, pp. 1551-1556, 1985.