

고양이에서 동맥혈 탄산가스 분압의 변동이 연수의 통각정보 처리과정에 미치는 영향

이영탁* · 김중환** · 김 전***

=Abstract=

Effect of the Changes in Arterial Carbon Dioxide Pressure on the Neuronal Activities of Rostral Ventrolateral Medulla in the Cat

Young Tak Lee, M.D.*, Chong Whan Kim, M.D.** , Jun Kim, M.D.**

Endogenous analgesic systems are known to be activated by peripheral noxious stimulation as well as arterial carbon dioxide elevation. In the present study, neuronal activities in the rostral ventrolateral medulla were identified and classified in according to their rhythmic activities, and their responses to noxious peripheral nerve stimulations before and after elevating the arterial carbon dioxide partial pressure were investigated.

Using extracellular recording technic, a total of 53 spontaneously active neurons were recorded from the rostral ventrolateral medulla in α -chloralose anesthetized cats. These were classified as cardiovascular (28), respiratory (16), both cardiovascular and respiratory (2) and noncardiovascular - nonrespiratory (7).

Among the 28 cardiovascular neurons eleven showed increased activities during arterial hypercapnia, thirteen showed decreased responses, and four showed no change. Nine respiratory neurons showed increased responses to arterial hypercapnia, six showed decreased responses and one showed no change. Neither of the cardiovascular and respiratory neurons showed significant change in its activity during arterial hypercapnia; however, four of the noncardiovascular - nonrespiratory neurons exhibited decreased their activities in response to arterial hypercapnia while two exhibited increased activities.

Arterial hypercapnia increased the responses of cardiovascular neurons to peripheral nerve stimulation with C-intensity, while not changing the responses to A^δ-stimulation significantly.

From the above results it was concluded that during arterial hypercapnia, some cardiovascular neurons and respiratory neurons have increased activities as well as increased responses to C-fiber stimulation.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ; 29 : 477-86)

Key words: 1. Blood gas analysis
2. Neurons
3. Carbon dioxide

* 부천세종병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sejong General Hospital

** 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University

*** 서울대학교 의과대학 생리학과 교실

Department of Physiology, Seoul National University

논문접수일: 95년 12월 4일 심사통과일: 96년 1월 17일

통신저자: 이영탁, (422-232) 경기도 부천시 소사구 소사본2동 91-121, Tel. (032)340-1207, Fax. (032) 349-3005

서 론

말초에서 올라가는 통각정보는 중추신경계에 들어가면서 여러 갈래의 평행경로(parallel pathway)를 통하여 처리된다. 연수 수준에서의 통각정보 처리는 연수를 통한 심맥관계 활동, 호흡 등의 전신반응으로 이행되며 한편으로는 내재성 진통계를 활성화시킨다. 동맥혈압의 변동은 교감신경계를 경유하여 나타나므로 말초 통각자극에 의한 동맥혈압의 변동은 대표적인 체성교감반사(somatosympathetic reflex)의 하나이다¹⁾.

체성교감반사를 유발하는 체성 유해자극 정보 중 A^δ-섬유에 의한 정보는 감압반응을, C-섬유에 의한 정보는 승압반응을 보이며²⁾ 이들의 척수내 상행경로가 다름이 보고된 바 있다^{3, 4)}. 또 말초 교감신경활동을 기록할 때 말초 감각 신경 중 A^δ-섬유가 자극될 때와 C-섬유가 자극될 때 나타나는 반응이 서로 다르며 몰핀 등 수종의 진통제들의 효과가 A 및 C-반응에 대해 서로 다름이 보고되었다^{5, 6)}. 이상의 보고들은 말초신경을 자극한 후 유발되는 동맥혈압 혹은 교감신경 활동의 변화를 관찰하여 얻은 결과를 보고한 것인데 반해, 최근 교감신경활동과 관련이 있는 연수의 세포 수준에서 체성교감반사를 연구한 보고들⁷⁾도 있다. 그러나 이러한 통각정보가 심맥관계나 호흡계와 같은 전신반응과 상호작용하는 기전에 대한 연구는 많지 않은 실정이다.

통각정보는 조직의 손상을 중추로 알려 유해한 자극으로부터 벗어나고 손상을 입은 조직의 회복을 돕는데 그 의의가 있지만 개체의 생존을 위해서는 경우에 따라 신체 일부에 손상이 가해지더라도 이를 묵살할 필요가 있으며 이를 위해 손상부위로부터 계속 올라오는 통각정보를 차단할 진통계의 존재가 요구된다. 이러한 내재진통계 중 대표적인 것은 상부연수의 솔기핵(nucleus raphe magnus)에서 통합된 후 배외측 섬유단(dorsolateral funiculus)을 통하여 척수로 하행하여 말초의 유해자극 정보가 척수 후각에서 처리되는 과정을 억제하는 내재진통계가 알려져 있다⁸⁾. 이 과정에서 흥분전달물질로 오피오이드(opioid)와 세로토닌(serotonin)이 관여한다고 알려져 있다⁹⁾. 생체에 스트레스를 주는 여러 stressor들은 이러한 내재진통계를 활성화시켜 진통효과를 나타낸다고 알려져 있다. 통각자극 그 자체도 대표적인 stressor이므로 내재진통계를 활성화시킨다. 이러한 관점에서 최근의 한 보고는 흡식공기의 탄산가스 분압을 증가시킬 때 진통효과가 있음을 흰쥐에서 tail flick 검사와 포르말린 검사를 시행하여 관찰하고 이때 내재성 오피오이드 진통계가 관여함을 밝히고 있다¹⁰⁾. 사람에서

저환기시 통각에 대한 역치가 올라감도 잘 알려져 있다.

일반적으로 과탄산증은 척수 운동신경세포나 횡경막 신경의 활동을 억제하고, 척수후각의 통각세포인 wide dynamic range 세포의 활동을 억제하고, 연수배측표면 부위의 전기적활동이 억제 혹은 촉진되고, 연수복외측부세포들은 크게 영향을 받지 않는다는 보고들이 있다. 신경세포에 대한 과탄산증의 억제효과는 탄산가스가 쉽게 세포내로 들어가 세포내 pH를 떨어뜨려 나타나는 것으로 설명된다¹¹⁾. 즉 세포내 산증에 의한 대사활동의 저하가 신경세포의 활동을 감소시킨다는 가정이다. 과탄산증은 또 강력한 stressor로 카테콜아민의 분비를 증가시키고 교감신경의 활동을 증가시킨다고 알려져 있다¹²⁾. 이때 과탄산증은 신경세포의 활동을 증가시켜야 한다. 따라서 과탄산에 의한 진통기전은 세포내 pH의 저하외에 내재진통계의 활성화가 개재될 가능성도 있다. 그러나 이들이 보고한 흰쥐를 사용한 행동검사(behavioral test)만으로는 과탄산증에 의한 진통효과의 기전을 규명하기 어려우며 이를 위해서는 중추신경세포 활동에 대한 체계적인 연구가 요구되는 바 아직 이에 대한 추구는 보고된 바 없다.

본 연구에서는 상기 관점에서 동맥혈내 탄산가스 분압을 변동시킬 때 연수에서의 대표적으로 통각정보 처리과정에 관여하는 rostral ventrolateral medulla(이하 RVLM이라 칭함) 세포의 활동이 어떻게 변화하는가를 관찰하고 아울러 말초신경 자극에 대한 이들 세포의 반응이 탄산가스 분압 변동에 의하여 영향을 받는지를 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물의 준비

본 연구에서는 모두 16마리의 성숙한 고양이(체중 2~3 kg)를 암수 구분없이 사용하였다. 고양이를 아트로핀(0.1 mg)으로 전처치한 후 케타민(10~20mg/kg, 근육)으로 진정시키고 알파 클로랄로스(60mg/kg, 정주)를 사용하여 마취시켰다. 기도, 대퇴동맥 및 정맥에 카테터를 삽입한 후 판쿠로니움 브로마이드(0.4mg/hr)를 투여하여 전신근육을 이완시키고 인공호흡기로 인공호흡시켰다(일호흡량 25~35 ml; 분당호흡수 20~30회). 일부의 고양이에서는 총경동맥이 내경동맥과 외경동맥으로 분지하는 부위까지 추적한 후 경동맥동신경을 제거하였다. 이를 위해 분지부위의 주위조직에 느슨하게 실을 돌린 후 결찰하여 동맥혈압이 상승하는지를 확인하였다. 동맥카테터는 압력변환기를 거쳐 physiograph에 동맥혈압의 변화를 연속기록하고 정맥 카테터를 통해서 약물 및 수액을 공급하였다. 전 실험기

간 동안 직장온도($37.5 \pm 1^\circ\text{C}$: Homeothermic Control Unit, Harvard사), 심전도 및 호식기말 탄산가스분압(3~4%: Normocap, Datex사)을 연속 감시하고 하르트만 용액을 연속주입(10~15 ml/hr)하여 안정된 상태를 유지하였다.

후두골의 일부를 제거하고 소뇌를 흡인 제거하여 제4뇌실의 바닥을 노출시켰다. 흉추에 추궁제거술을 시행하여 흉추의 일부를 제거하고 T1-3의 흉수를 노출시키고 왼쪽 하지의 좌골신경, 총비골신경을 노출하여 박리하였다. 절개된 피부편을 이용하여 노출된 부위에 광유 풀(pool)을 만들고 온수순환 코일을 사용하여 보온하였다.

수술이 끝나면 정위고정장치(stereotaxic apparatus)에 옮겨 고정된 후 한시간 이상 안정시켰다.

2. 자극 및 기록

1) 자극 : 좌골신경 혹은 총비골신경에 백금제 3극전극을 설치하여 중추에 가까운 극을 접지하고 가운데 극을 음극으로하여 자극기(Pulse Master, WPI)에 연결하였다. 자극은 자극기로부터 나오는 구형파(square pulse)를 자극유리기(Stimulus Isolator, WPI)를 통하여 가하였으며 통상 A^δ -섬유를 흥분시키는 역치강도의 수십~백배(0.1ms, 500~1000 μA) 되는 A^δ -강도, 저빈도 혹은 100~1000배(0.5~1ms, 1~10mA) 되는 C-강도, 고빈도의 자극을 가하여 체성교감성 승압 혹은 감압반사가 유발되도록 하였다. 역전도자극(antidromic stimulation)을 위해서는 노출된 흉수의 배측구(dorsolateral sulcus)부위에 양극전극을 거치시킨 후 미세조정기를 이용하여 배측표면으로부터 1.5~2.0mm 깊이까지 삽입하고 0.1 ms, 500 μA 의 자극으로 가장 뚜렷하게 동맥혈압의 변동을 초래하는 부위에 자극전극의 끝이 위치하도록 조정하였다.

2) 기록 : 연수에서 단일 신경세포활동을 기록하기 위해 탄소세사(carbon filament) 미세전극을 제작하여 사용하였다¹³⁾. 전극에 의하여 포착된 신호는 교류증폭기(DAM 80, WPI)를 사용하여 10,000배 증폭한 후 오실로스코프상에서 관찰하고 동시에 window discriminator(Fraederik & Haer)를 통하여 나온 신호를 laboratory interface (CED 1401)를 통하여 컴퓨터에 수록하여 저장하고 후에 분석하였다. 심전도 기록용 전극을 흉골의 위,아래에 설치하고 교류 증폭기(Device Ratemeter, 4522)를 사용하여 증폭한 후 오실로스코프에서 관찰하면서 R-파를 컴퓨터 및 기록계의 유발(trigger)신호로 사용하였다.

3. 실험내용

기록전극을 미세조정기를 이용하여 빗장(obex) 상부

3~5 mm, 정중선에서 3.5~4.5mm 떨어진 제4뇌실 바닥에 설치한 후 단계적으로 삽입하면서 신경세포의 활동을 세포외기록(extracellular recording)법으로 관찰하였다. 세포가 발견되면 이들이 심맥관계 활동과 관련이 있는지를 심전도상의 R-파를 유발신호로 하여 post R-wave 히스토그램을 작성하여 확인하였다. 또 이들이 연수척수로 세포인지를 확인하기 위해서는 흉수에 설치한 양극전극을 사용하여 역전도 자극을 시행하고 통상적인 기준, 즉 일정한 잠복기를 보이고, 고빈도 자극에 충실히 반응하고, 정전도(orthodromic conduction)된 활동전위와 충돌(collision)하는지를 관찰하여 연수척수로 세포인지의 여부를 판정하였다. 호흡과의 연관성은 호식말 탄산가스 수준을 유발신호로 하여 히스토그램을 그려 확인하였다. 세포가 확인되면 말초신경에 가한 자극에 대한 세포의 반응을 post stimulus time 히스토그램을 작성하여 관찰하였으며 이때의 동맥혈압의 변동도 함께 관찰하여 분석하였다.

다음 단계로는 호흡기의 빈도 혹은 일호흡용적을 조절하여 또는 흡기 중에 탄산가스 농도(10~20%)를 높여 동맥혈의 탄산가스 분압을 변화시키고 이때의 신경세포의 자발적 활동의 변화와 말초신경 자극에 대한 변화를 관찰하여 대조 상태와 비교 분석하고 탄산가스 분압의 상승이 진통효과를 가져오는지 확인하고자 하였다.

동맥혈의 탄산가스 분압은 필요할 때마다 동맥혈을 채혈하여 혈액가스분석기(Nova Biomedical사)를 사용하여 관찰하였다.

4. 실험동물의 처리 및 통계

세포활동의 기록이 끝나면 탄소세사 미세전극을 통하여 100 μA 의 직류전류를 20~30초간 흘려 기록 부위에 미세한 전기손상을 만들었다. 실험이 끝나면 동물을 과량의 마취제로 희생시키고 노출된 연수부위를 떼어내어 4% 포르말린속에서 일주일 이상 고정시킨 후 통상적인 조직학적 검사를 시행하여 기록된 세포의 위치를 확인하였다. 필요한 경우 성적을 paired 혹은 non paired t-test를 이용하여 5%의 유의도를 기준으로 처리하였다.

결 과

실험의 첫 단계로는 우선 RVLM부위에서 자발적 흥분을 보이는 단일세포의 활동전위를 충분한 크기로 분리한 후 이들 세포들이 심맥관계 세포인지 혹은 호흡관련 세포인지를 확인한 후 이들 세포들이 동맥혈 탄산가스 분압이 변동할 때 어떻게 변동하는가를 관찰하였다. 16마리의 고

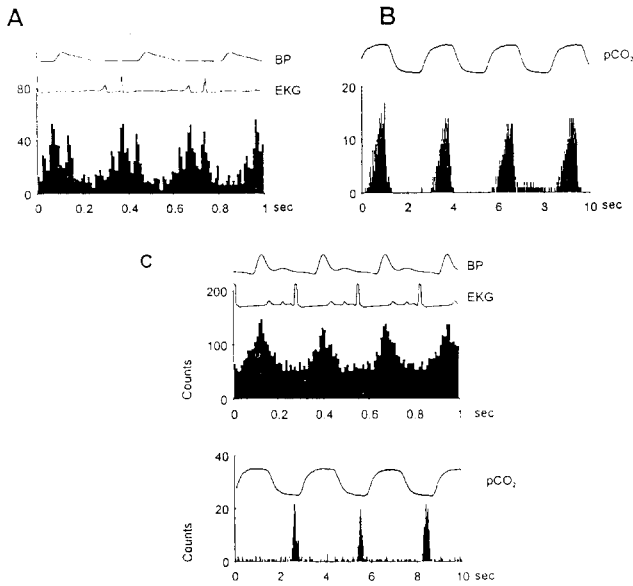


Fig. 1. Typical discharge patterns of nerve cells recorded from the rostral ventrolateral medulla. The cell in A pannel showed spontaneous periodic discharge pattern related to cardiac rhythm and B cell, to respiratory rhythm. C cell shows relation both to cardiac and respiratory rhythms. The post R wave histograms (A & C) were compiled from 500 sweeps using EKG R-wave as trigger signals and the post PCO₂ level histograms were compiled from 10 sweeps using t₁c peak PCO₂ level as trigger signals. INT-H : interval time histogram.

양이에서 모두 53개의 세포가 자발적 활동을 RVLN에서 기록하였다. 이들 세포 중 28개는 심맥관계 세포로, 16개는 호흡관련 세포로 판정하였으며 2개의 세포는 심맥관계 및 호흡활동 모두가 관련있었다. 7개의 세포는 자발적 흥분은 보이나 이들의 흥분주기성이 심맥관계주기나 호흡주기와 무관하였다. Fig. 1.에 그 대표적인 예를 표시하였다. A에 나타낸 세포는 심전도와 동맥혈압의 변동주기와 신경세포의 활동주기가 밀접한 관련을 보이고 있는 심맥관계 세포의 예이며 B에는 호식기말 호흡기체내 탄산가스 분압의 변동주기와 세포활동이 주기가 동일한 호흡관련 세포의 예를 표시하였다. C에는 기록한 세포활동의 주기가 심장주기와 일치하면서 동시에 호흡주기와도 일치하는 세포의 예이다.

대부분의 경우에서 탄산가스 분압이 변동할 때 동맥혈압은 소폭으로 상승하였으며 경우에 따라서는 동맥혈압의 유동성(fluctuation)을 유발하였다. Fig. 2.에 심맥관계 세포 중 동맥혈 탄산가스 분압이 상승할 때 세포활동이 저하 혹은 상승하는 세포의 예들을 보였다. A의 세포는 일호흡량을 35ml에서 25ml로 낮추어 과탄산증을 유발하였을 때

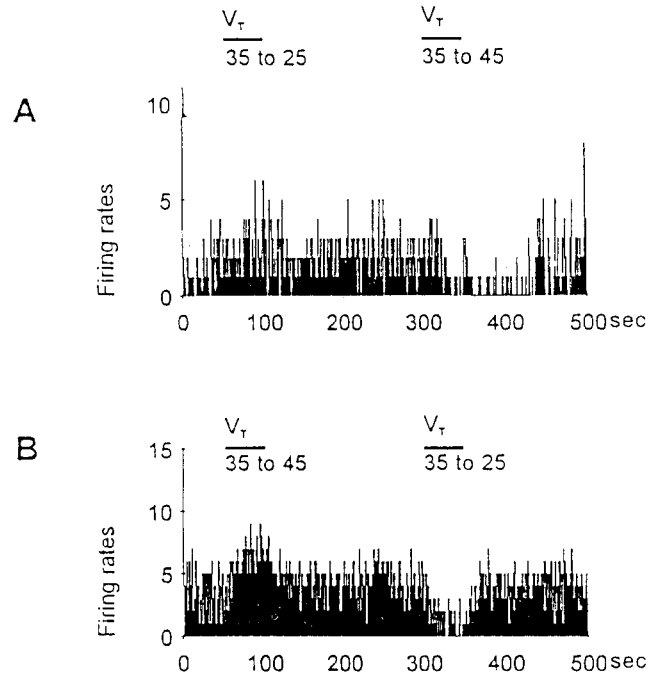


Fig. 2. Responses of medullary cardiovascular neurons to arterial hyper an hypocapnea. The cell in A pannel increased its activity in response to arterial hypercapnia while B cell decreased its activity in response to hypercapnia. Hyper and hypocapnea were induced by respiratory tidal volumes. V_t : respiratory tidal volume in ml.

세포활동이 증가하고, 일호흡량을 35 ml에서 45 ml로 증가시켜 저탄산증을 유발하였더니 세포활동이 감소하였던 세포로 이때 동맥혈압의 변동은 뚜렷하지 않았다. B에 보인 세포는 A세포와는 반대로 일호흡량을 증가시켜 저탄산증을 유발하였더니 세포활동이 증가하고, 일호흡량을 감소시켜 과탄산증을 유발하였더니 세포의 활동이 억제되었다. 모두 28개의 심맥관계 세포를 확인하였는 바 이중 13개의 세포는 탄산가스 분압이 높아질 때 세포활동이 감소하고 탄산가스가 낮아지면 세포활동이 증가하였다. 이는 심근이나 골격근을 비롯한 일반적인 흥분성 세포의 탄산가스에 대한 반응 양상이라고 생각된다. 4개의 세포에서는 동맥혈 탄산가스 분압의 변동이 세포활동에 큰 영향을 주지 못하였다. 11개의 세포는 탄산가스 분압이 상승할 때 세포의 활동도 증가하고 분압이 떨어지면 세포의 활동도 감소하였다. 11개중 4개는 과탄산증에 처음에는 세포활동이 증가하였으며 후에 거의 완전하게 소실되었다가 회복하였다. 이러한 세포의 예를 Fig. 3.에 표시하였다. 이 세포는 post R-wave 히스토그램상에서 심전도 및 동맥혈압 주기와 일치하는 주기적 활동을 보였으며(A) 10% 탄산가스

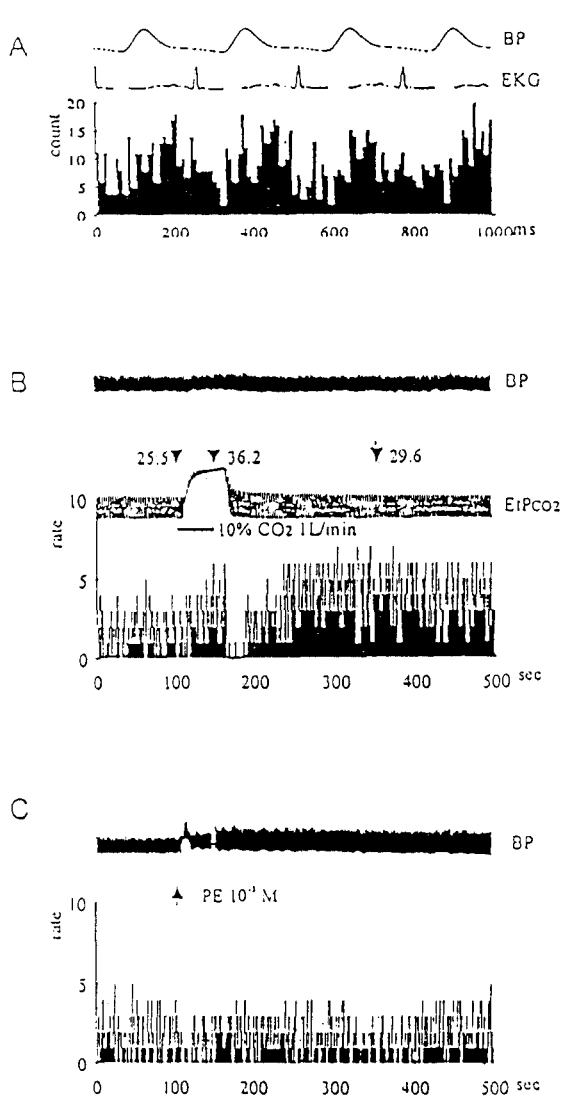


Fig. 3. An example of cardiovascular neuron which showed initial excitation followed by inhibition during hypercapnia induced by ventilation with air containing 10% carbon dioxide. The cell was determined as sympathoexcitatory cell(C) and showed cardiac related rhythmic activity(A). Cell activity was increased initially by hypercapnia, followed by complete inhibition. After cessation of carbon dioxide inhalation cell activity increased above normal level and maintained for a long time.

를 포함하는 공기로 호흡시킬 때 동맥혈 탄산가스 분압은 25.5mmHg에서 36.2mmHg로 증가하였고 이때 세포의 활동은 처음에는 증가하다가 일시 활동이 정지하고 얼마 후 다시 대조상태보다 높은 활동이 유발되고 점차 대조상태로 회복되었다(B). 이와같은 사실은 이 세포가 동맥혈 탄산가스 증가에 의하여 활성화됨을 의미한다. 이 세포는

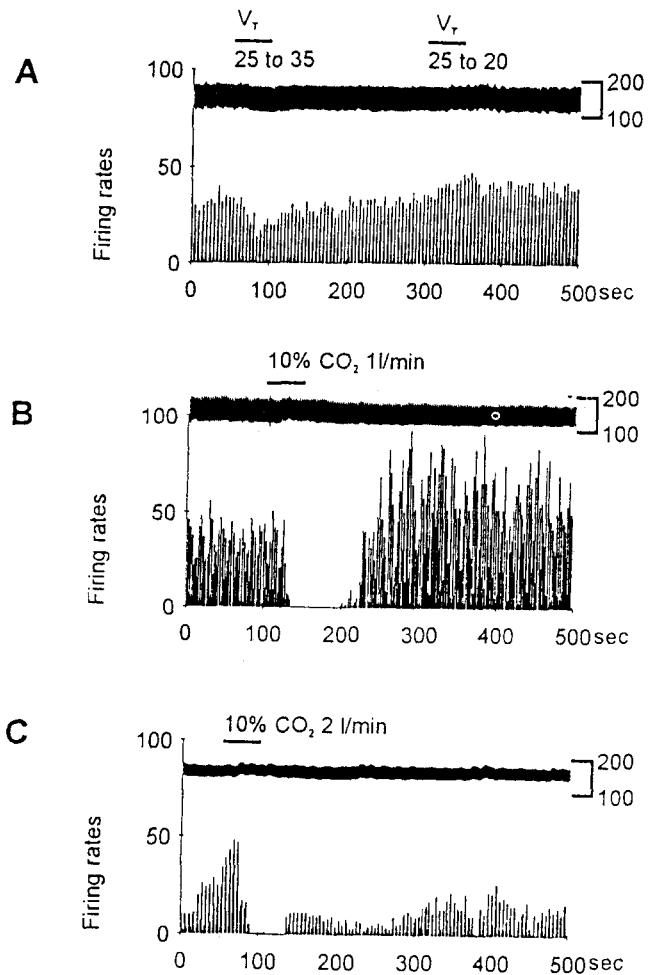


Fig. 4. Responses of medullary respiration related neurons to arterial hypercapnia. The cell in A panel showed increased response to hypercapnia induced by decreased tidal volume. B cell decreased its activity during 10% carbon dioxide inhalation followed by higher activity after cessation of carbon dioxide inhalation. C cell activity was increased followed by complete inhibition for a couple of ten seconds and slowly return to control level.

phenylephrine(0.1 ml, 10-3M)에 의하여 유발된 동맥혈압의 상승으로 세포활동이 감소하는 것으로 보아 교감흥분성 세포라고 판정하였다(C).

다음은 호흡과 관련이 있는 세포들을 추적하였는 바 호흡공기의 탄산가스 농도의 변화주기와 세포활동의 변화주기를 관찰하여 호흡관련 세포를 추적하였다. 모두 16개의 호흡관련 세포를 확인하였는데 이들 세포활동의 주기와 심장주기 사이의 유의성은 관찰할 수 없었다.

Fig. 4.에 몇몇 호흡관련 세포들의 동맥혈 과탄산증 혹

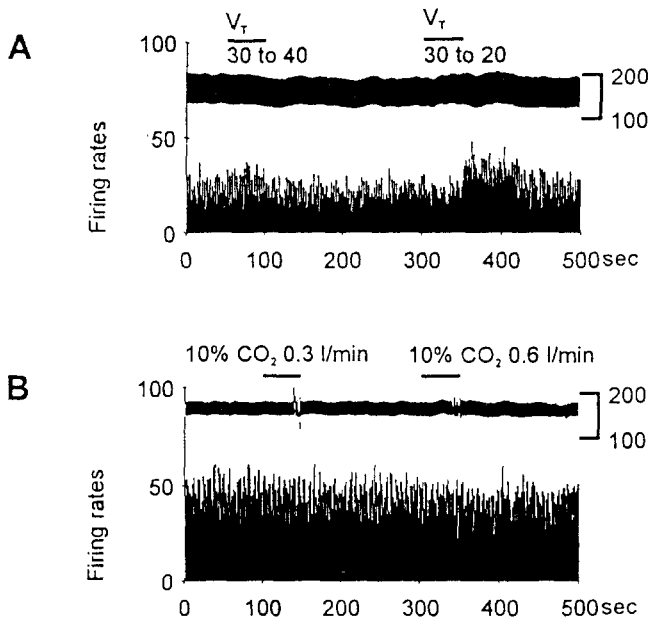


Fig. 5. Responses of medullary neurons which showed both cardiac and respiration-related rhythmic activity to arterial hypercapnia. In A panel, the cell increased its activity in response to hypercapnia while the cell in B panel showed no apparent responses to hypercapnia.

은 저탄산증에 대한 반응을 보였다. A의 세포는 일호흡용적을 25 ml로부터 35 ml로 증가시켜 동맥혈 탄산가스농도를 낮추었을 때 세포활동이 감소하고 25ml에서 20ml로 감소시켜 동맥혈 탄산가스의 농도를 높였더니 세포활동이 증가하였다. 이때 동맥혈압은 다소 상승함을 관찰하였다. 이에 반해 B세포의 경우는 10% 탄산가스를 함유하는 공기를 1l/min로 흘려 호흡시켰을 때 세포활동이 완전히 소실되었다가 정상공기로 호흡시킨 후 1분 가까이 되면서 회복하기 시작하였다. 동맥혈압은 다소 상승하였다. C세포는 10% 탄산가스 공기로 흡입시킬 때 처음에는 세포활동이 크게 증가하였으나 곧 소실되었다가 회복함을 보여주고 있다. 이러한 세포는 동맥혈의 과탄산증에 의해 활성화되는 세포로 판단하였다. 16개의 호흡관련 세포 중 9개의 세포가 과탄산증으로 활동이 증가하였고 이 중 3세포는 처음에 증가하였다가 나중에 소실되는 Fig. 4.C와 같은 세포이었다. 6개의 세포는 동맥혈의 과탄산증으로 세포활동이 감소하였고 1개의 세포는 동맥혈 탄산가스 농도와 무관하게 활동하였다.

Fig. 5. 에는 자발적 흥분의 주기가 심장주기 및 호흡주기와 연관되어 있는 세포들의 동맥혈 탄산가스 농도 변화에 대한 반응을 보였다. 53세포 중 2세포가 이에 속하였는

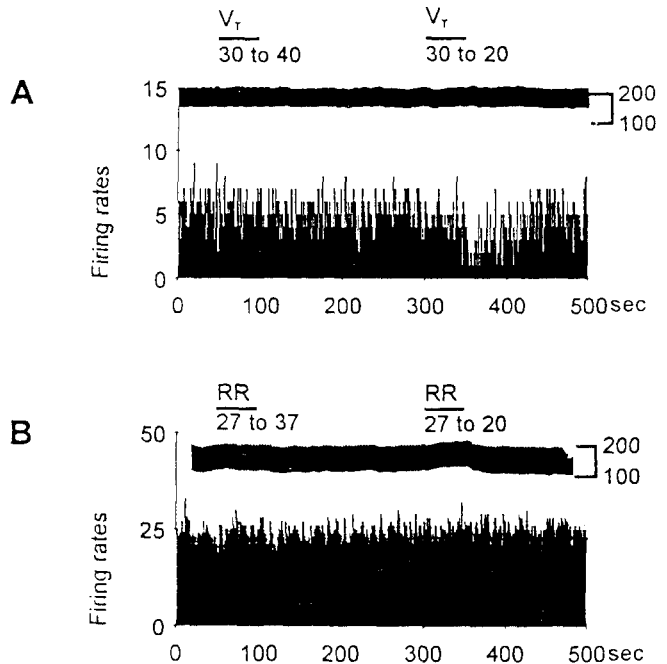


Fig. 6. Responses of non-cardiovascular and non-respiratory neurons to arterial hypercapnia. these cells showed spontaneous discharge but no apparent cardiac and respiration related rhythms. Hypercapnia decreased cell activity in a panel while no response in B cell

데 A세포는 동맥혈 과탄산증으로 세포활동이 다소 증가하였으나 B세포는 동맥혈 탄산가스의 변화에 이렇다할 세포활동의 변화가 없었다.

Fig. 6. 에는 자발적인 활동은 보이나 심장이나 호흡주기와 뚜렷한 연관이 없는 세포들의 활동이 동맥혈 탄산가스의 농도 변화에 의해 어떤 영향을 받는지를 관찰한 대표적인 예를 보였다. 모두 7개의 세포 중 4개는 동맥혈 과탄산증에 의하여 세포활동이 억제되었으며 1개는 이렇다할 변화가 없었다. 2개의 세포는 과탄산증에 의하여 활동이 증가하였고 그중 하나는 처음에 증가하다 곧 소실된 후 점차 증가되는 세포이었다. 이러한 세포들은 심맥관계 세포나 호흡관련 세포에 대한 대조세포로 간주하였다.

Sun & Reis¹¹⁾의 최근 보고에 의하면 RVLM 심맥관계 세포들의 활동이 동맥혈 탄산가스 농도의 증가보다는 저산소증에 의하여 더 강력하게 증가하였는데 본 실험에서는 이를 확인하고자 인공호흡을 정지시킨 무호흡상태에서 RVLM 심맥관계 세포의 활동이 어떻게 변하나 관찰하였는 바 Fig. 7.에 대표적인 결과를 보였다. A세포의 경우 10% 탄산가스 흡입시 세포활동이 다소 증가하는 듯하나

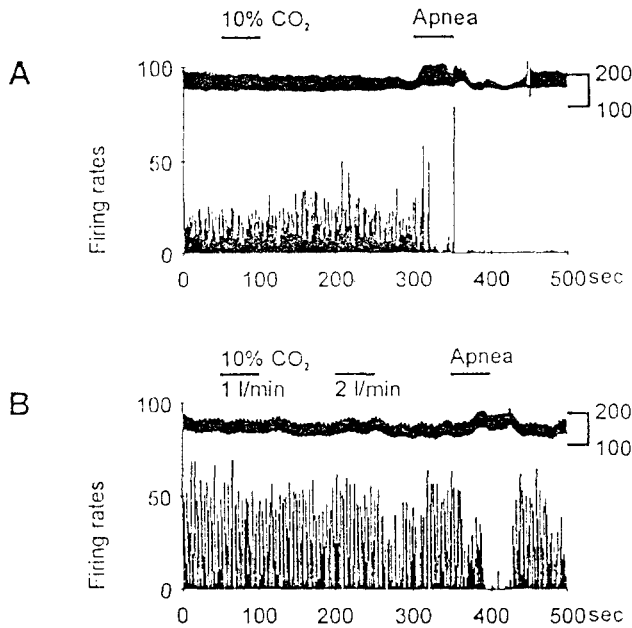


Fig. 7. Effect of respiratory arrest on the activity of cardiac related neurons in the rostral ventrolateral medulla. In A pannel, respiratory arrest inhibited the cell activity completely and irreversibly while inhalation of air containing 10% carbon dioxide had no effect on cell activity. The cell in B was inhibited by both respiratory arrest and inhalation of carbon dioxide.

무호흡상태에서는 동맥혈압의 상승과 더불어 세포활동은 완전히 소실되어 회복되지 않았다. B세포의 경우 10% 탄산가스를 2 l/min로 흘려줄 경우 세포활동이 다소 감소하였으나 무호흡시 동맥혈압의 상승과 더불어 세포활동이 소실되었다가 정상호흡시 곧 세포활동이 회복됨을 볼 수 있다. 이러한 결과들은 상기 보고와는 상반된 결과로 장차 더 추구하여야 할 문제라고 생각한다.

마지막으로 혈중 탄산가스 농도의 상승이라는 스트레스가 내재진통계를 활성화 시키는지를 알아보고자 하였다. 모두 7개의 RVLN 심맥관계 세포를 확인한 후 이들 세포들이 말초 구심흥분 중 A^δ- 혹은 C-흥분을 받는지를 post stimulus time 히스토그램으로 확인하였다. Fig. 8.에 그 결과를 나타내었다. 7개 중 4개의 세포에서는 A에서 보듯이 500 ms의 연장후에 좌골신경에 가한 전기자극에 의하여 빠른 잠복기 후에 오는 A^δ-반응과 그 뒤에 오는 C-반응을 구분할 수 있었다. 나머지 3개는 C-반응이 뚜렷하지 않았다.

이들 세포에서 동맥혈 과탄산증을 유발하기 전후의 활동 전위의 수를 비교하였을 때 A^δ-반응은 대조상태에서 12.6±2.9Hz(평균±평균오차, n=7)에서 과탄산증 후 13.6±3.1 Hz로 6.5±6.2%의 증가를 보였으나 C-반응의 경우 30.2±

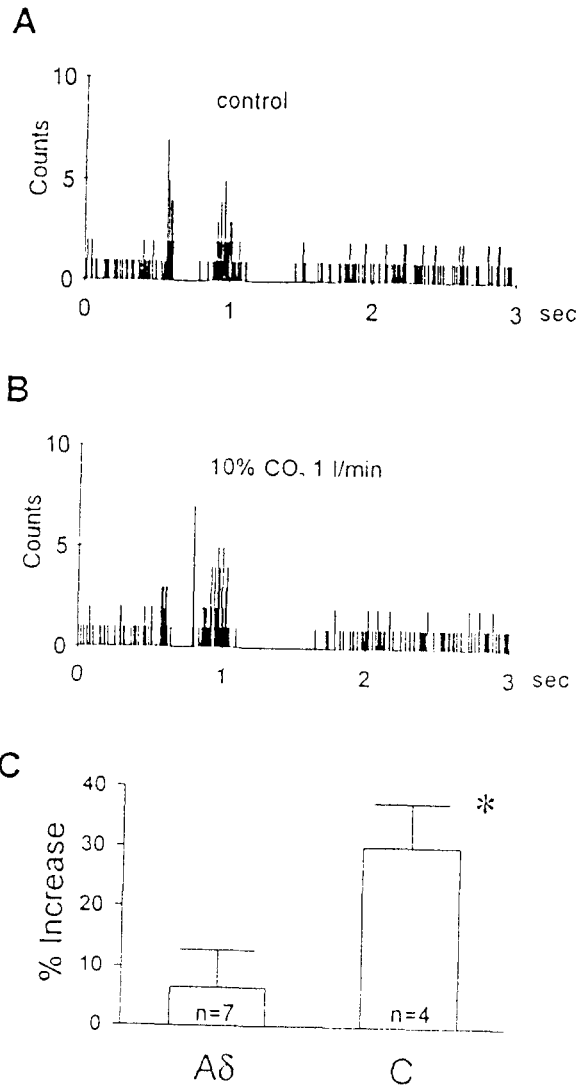


Fig. 8. Effect of arterial PCO₂ elevation on the responses of medullary neurons to noxious peripheral nerve stimulation. Post stimulus time histograms were compiled from 20 sweeps of cellular responses to the sciatic nerve stimulation with intensity of A^δ-or C-fiber activation. A pannel : control response : B pannel responses after inhalation of 10% carbon dioxide(1 l/min). As shown in C C-responses were significantly increased by arterial PCO₂ elevation(30.2±7.3%, mean±s.e., n=4, p<0.05) while A^δ responses were not significantly changed(6.5±6.2%, n=7).

7.3%로 유의하게 증가하였다. 이러한 결과는 혈중탄산가스 농도의 증가라는 스트레스가 동맥혈압의 억제보다는 상승을 유발함을 시사한다.

고 찰

본 연구의 결과를 종합하면: 1) 동맥혈 탄산가스 분압의 증가(과탄산증)시 RVLN에 존재하는 심맥관계 신경세포

의 40%, 호흡관련 신경세포의 60%에서 흥분발사가 증가하여 60% 이상이 억제되었던 비심맥관계 - 비호흡계 신경세포와 차이를 보였으며, 2) 동맥혈 탄산가스 분압의 상승은 말초의 C 섬유자극에 대한 RVLM 심맥관계 세포의 활동을 촉진시켰다.

일반적으로 탄산가스 분압이 상승하면 세포내 산증이 초래되고 대사가 억제되어 세포활동이 억제된다고 가정할 수 있다. 그럼에도 불구하고 동맥혈 탄산가스 분압의 상승시 동맥혈압의 상승 혹은 진동효과를 가져온다는 사실은 과탄산증에 의하여 활성화되는 세포가 있다는 것을 시사한다. 본 실험의 경우 심맥관계 신경세포의 40%, 호흡관련 신경세포의 60%가 과탄산증에 의하여 활동이 증가하였다는 결과는 이러한 관점을 지지한다.

중추신경세포가 과탄산증에 반응하기 위해서는 몇가지 가능성을 들 수 있다. 하나는 동맥혈 탄산가스 분압의 변동을 감지하여 중추로 그 정보를 보내는 말초 화학감수기(chemoreceptor)의 흥분을 받아 활성화 되는 경우이고 다른 하나는 중추의 신경세포가 직접 탄산가스에 의하여 흥분하는 경우이다. 또 다른 가능성으로는 평소에 특정 세포에 대하여 평소 지속적으로 억제성 흥분을 보내던 신경회로가 탄산가스 분압의 상승으로 차단되어 특정세포의 활동이 증가될 수도 있다. 첫번째 가능성인 말초의 화학감수기에 대해서는 잘 알려져있다. 즉 말초에 동맥혈 산소분압의 저하, 탄산가스 분압의 상승 혹은 pH의 저하를 감지하는 화학감수기가 경동맥소체나 대동맥소체에 존재함을 잘 알려져있다. 그러나 중등도의 저산소증(50mmHg)시 화학감수기의 활동이 심한 과탄산증(PaCO₂: 75 mmHg) 혹은 산증(pH 7.0)일 때와 같은 정도로 경동맥소체나 대동맥소체에 존재하는 말초의 화학감수기를 흥분시키는 가장 예민한 자극은 산소분압의 저하이다¹⁴⁾. 이것이 사실이라면 본실험에서 동맥혈 pH가 7.15이하로 떨어진 적이 거의 없고 유발한 과탄산증이 거의 동맥혈 탄산가스 분압이 50 mmHg이하이었다고 할 때 동맥혈 과탄산증시 말초감수기가 흥분할 가능성이 높지않음을 시사한다. 이를 보다 확실히 하기위해서는 말초감수기를 지배하는 구심신경의 활동을 차단하는 방법이 있다. 그러나 말초화학감수기의 탈신경(denervation)은 주위의 압반사(baroreflex)도 차단하기 쉬워 그 결과 동맥혈압이 불안해지므로 본 연구에서는 주로 미주신경만 절단하여 부분적으로 탈신경시켰고 완전한 탈신경실험은 두세마리에서 행하였으며 이들의 결과는 다른 실험과 큰 차이가 없었다. 미세수술의 술기가 향상되면 감압감수기로 가는 신경섬유는 보존하면서 화학감수기로 가는 신경섬유만 제거할 수 있으리라 기대되나 이를 위해서는 상당한 훈련과 연구가 더 필요하다. 두번째 가능성

으로는 상부 혹은 하부 연수의 복측 표면에 존재한다고 생각되는 중추화학감수기로 이들은 일차적으로 탄산가스 분압의 변동에 예민하게 반응한다고 알려져 있다¹⁴⁾. 그러나 구체적으로 연수복측 표면 근처 어느 부위가 중추화학감수기로 작용하는지에 대해서는 직접적인 증거는 별로 없다. 단순히 상부 혹은 하부 연수 복측 표면의 신경세포들을 조직학적으로 조사하는 것으로는 큰 도움이 되지 않는다.

또 직접적으로 multibarrel iontophoresis를 사용하여 RVLM의 세포활동을 기록하면서 동일한 세포에 중탄산염(bicarbonate)등을 투여하면 중추화학감수기전에 대한 지견을 얻을 수 있으리라 예상되나¹⁵⁾ 이 방법도 그 세포가 정말로 탄산가스에 의하여 활성화되었는지에 대한 직접적인 증거는 되지않는다. 최근 과탄산가스 상황에서 c-fos 유전자 표현을 조사한 보고에 의하면 하부 및 상부 연수의 복측표면에서 150 m이내 범위에서 c-fos 단백질을 포함하는 세포들이 관찰되었다¹⁶⁾. 아마도 이 보고가 연수 화학감수기의 정확한 위치를 나타내는 보고라고 생각된다. 세번째 가능성에 대해서는 현재까지 진행된 보고를 본 적이 없으나 일반적으로 시냅스를 많이 거칠 수록 약물이나 저산소증과 같은 요인에 대하여 예민하다고 볼 때 탄산가스 분압의 상승에 의한 세포대사 억제도 하나의 작용요인이 될 가능성이 높다 하겠다.

이상의 논의에서 본 연구만으로는 RVLM에 존재하면서 혈중 탄산가스 분압의 상승으로 활성화되는 심맥관계 신경세포 및 호흡관련 신경세포들이 직접 탄산가스 분압의 변동에 반응하는지 또는 말초 화학감수기를 통하여 흥분하는지는 단정적으로 알 수 없지만 탄산가스 분압의 변동이 중추신경세포를 직접 활성화시킬 가능성이 더 큰 것으로 판단하였다.

생리학적으로 탄산가스 분압의 상승으로 활동이 증가되어야 할 신경세포로는 호흡관련 세포와 심맥관계 세포를 들 수 있다. 즉 혈중 탄산가스의 분압이 수 mmHg만 상승하여도 호흡운동이 크게 증가하며 또 동맥혈 탄산가스 분압의 상승으로 동맥 혈압이 올라가는 바 그 대표적인 예로 발살바법(Valsalva maneuver)을 들 수 있다.

이때 RVLM 심맥관계 신경세포의 활동이 올라가야 한다. 실제로는 RVLM세포의 활동이 과탄산증보다는 저산소증(hypoxia) 혹은 저산소증과 과탄산증이 혼합되어 있을 때 더 뚜렷하게 증가하는 것 같다. 이러한 현상은 특히 뇌허혈반사(cerebral ischemic reflex, CIR)에서 잘 관찰된다¹⁷⁾. 이 반사의 경로는 확실하지 않지만 그 경로의 최종단계에는 RVLM세포가 관여한다고 판단된다. 실제로 실험적 저산소증에서 RVLM 신경세포들의 활동이 변동한다는

보고들이 많다^{15,17,18)}. 그러나 이를 증명하기 위한 본 실험의 결과는 동물을 무호흡상태로 유지할 때 기록되고 있던 RVLM 세포의 활동이 소실되고 활동이 증가한 경우는 없어 상치된 결과를 얻었다. 그 이유는 동물 종의 차이 혹은 실험 방법상의 차이라고 생각되는 바 본 연구에서는 저산소증의 영향에 대해서는 목적에 벗어나므로 더 이상 추구하지 않았다. 장차 대사억제제를 iontophoresis하여 RVLM에 대한 저산소증의 영향을 더 추구할 수 있으리라 생각한다.

앞서 본대로 일반적인 신경세포의 2/3, 심맥관계 신경세포의 60% 및 호흡관련 신경세포의 40%는 동맥혈 탄산가스 분압의 상승으로 그 활동이 억제되었는 바 이들은 과탄산증에 의한 세포내 산증의 결과, 세포활동이 억제된 것으로 추정된다. 즉 동맥혈 탄산가스 분압의 상승은 세포내 탄산가스 분압의 상승을 초래하고 이는 세포내 pH를 떨어뜨리고 그 결과 대사가 억제되어 세포활동이 감소한다는 것이다. 한편 동맥혈 탄산가스 분압의 하강은 세포내 pH를 높이고 세포 활동이 증가하게 된다. 이러한 사실은 심장근이나 골격근에서도 일반적으로 관찰되는 바이다.

RVLM 신경세포들은 여러 종류의 구심흥분을 받아 이들을 통합하여¹⁹⁾ 그 정보를 척수 교감신경핵에 내려보낸다. RVLM에 대한 가장 뚜렷한 구심정보는 감압수 수기로부터의 정보이다²⁰⁾.

본 연구에서는 이를 이용하여 심맥관계세포를 확인한 셈이다. 한편 말초 유해자극정보 혹은 동맥혈내 탄산가스, 산소 농도 등의 정보를 받으며¹⁵⁾ 호흡기계의 구심정보도 받는다. 또 시상하부 등 상부구조의 하향성 조절을 받고 있다⁴²⁾. 이 가운데 본 연구에서 관찰하고자 하였던 것의 하나는 RVLM세포들의 말초 유해자극정보 처리기전에 동맥혈 탄산가스 분압의 변동이 어떤 영향을 주느냐 하는 것이었다. 처음 기대하기로는 말초 유해자극이라는 스트레스에 의하여 내재진통계가 활성화된다고 볼 때¹⁰⁾ 생체에 대한 대표적 스트레스의 하나인 탄산가스 분압의 상승이 내재진통계를 활성화시키고 이는 말초유해자극에 의하여 유발되는 체성교감반사의 일환으로서 동맥혈압의 변동에 억제적으로 작용하리라는 것이었다. 그러나 본 연구의 결과는 체성감압반사를 유발하는 A^δ-반응에 대해서는 큰 영향이 없고 체성승압반응을 유발하는 C-반응은 오히려 탄산가스 분압의 상승에 의하여 증가하였다.

이러한 결과가 사실이라면 이는 RVLM 신경세포에 대하여 말초 유해자극이나 동맥혈 탄산가스 분압이 모두 촉진적으로 작용하며 과탄산증에 의해 활성화된 내재진통계의 정보는 적어도 RVLM을 통하여 처리되지 않는 것 같다.

결 론

본 연구에서는 동맥혈 탄산가스 분압의 변동이 연수 교감신경계의 중추인 RVLM 신경세포의 활동에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. 이를 위하여 모두 16마리의 알파클로랄로스로 마취한 고양이 RVLM에서 세포외기록법으로 신경세포의 전기적 활동을 기록하고 그 활동이 동맥혈 탄산가스 분압의 변동에 의하여 어떤 변화를 보이는지를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모두 53개의 세포활동을 기록하였으며 이중 28개는 심맥관계 신경세포, 16개는 호흡관련 세포, 2개는 심맥관계-호흡관련 세포이었고 나머지 7개는 자발적 흥분을 보이나 심장주기 혹은 호흡주기와 무관한 세포이었다.
2. 심맥관계 세포 중 11개는 동맥혈 과탄산증에 의하여 세포활동이 증가하였으며 13개는 과탄산증으로 세포활동이 감소하였고 4개는 특별한 반응이 없었다.
3. 호흡관련 세포 중 9개는 과탄산증으로 활동이 증가하였고 6개는 활동이 감소하였으며 1개는 아무런 변화가 없었다.
4. 심맥관계-호흡관련 세포에서는 과탄산증으로 활동에 큰 증가나 변화는 없었다.
5. 심장 혹은 호흡주기와 무관하였던 7개의 세포 중 4개는 과탄산증으로 세포활동이 억제되었고, 2개는 촉진되었으며 1개는 변화가 없었다.
6. 말초감각신경 자극으로 심맥관계 세포에 유발된 반응에 대하여 동시에 가해진 과탄산증은 A^δ-반응에는 별 영향이 없었으나 C-반응은 증가시켰다.

이상의 결과로부터 RVLM에는 동맥혈 탄산가스 분압의 상승에 의하여 활동이 증가하는 세포들이 존재하며 이들은 말초 화학감수기의 흥분을 받을 가능성보다는 탄산가스가 중추에 직접 작용할 가능성이 더 크며 또 과탄산증에 의한 내재진통작용은 RVLM을 통하지는 않는다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Sato A & Schmidt RF. *Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics.* *Physiol Rev* 1973; 53:916-48
2. Chung JM & Wurster RD. *scending pressor and depressor pathways in the cat spinal cord.* *Am J Physiol* 1976; 231: 786-92
3. Chung JM, Weber CL & Wurster RD. *Ascending spinal pathway for the somatosympathetic A and C reflexes.* *Am J Physiol* 1979; 237: 342-7

4. Kozelka JW & Wurster RD. *Ascending spinal pathways for somatoautonomic reflexes in the anesthetized dog.* J Appl Physiol 1985; 58:1832-9.
5. Kato J, Meguro K, Sato A, Sato Y. *The effects of morphine administered into the vertebral artery on the somatosympathetic A-and C-reflexes in anesthetized cats.* Neurosci Letts 1992; 138:207-10
6. Wang C, Koutsoukou-Dritsopoulou A, Chakrabarti MK, Hodcroft A, Whitwam JG. *Differential effects of alfentanil, fentanyl, pethidine and lignocaine administered intrathecally on nociceptive responses evoked by low and high frequency stimulation of somatic nerves.* Br J Anaesth 1993; 70:63-9
7. Morrison SF, Reis DJ. *Reticulospinal vasomotor neurons in the RVLM mediate the somatosympathetic reflex.* A J Physiol 1989; 256:R1084-97
8. Basbaum AL, Fields HL. *Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis.* Ann Neurol 1978; 4:451-62
9. Willis WD. *Control of nociceptive transmission in the spinal cord.* Progress in Sensory Physiology vol 3 Springer, Berlin, 1982.
10. Gamble GD, Milne RJ. *Hypercapnia depresses nociception: endogenous opioids implicated.* Brain Res. 1990; 514:198-205
11. Sun M, Reis DJ. *Hypoxia selectively excites vasomotor neurons of rostral ventrolateral medulla in rats.* Am J Physiol, 1994; 266:R245-56
12. Rose CE, Latham LB, Brashers VL, et al. Rose KY, Snadirdge MP, Carey RM, Althaus JS, Miller ED. *Hypoxemia and hypercapnia in conscious dogs: opioid modulation of circulating catecholamines.* Am J Physiol 1988; 254:H72-80
13. Anderson CW, Cushman MR. *A simple and rapid method for making carbon fiber microelectrodes.* J Neurosci Meth 1981; 4:435-6
14. Gonzalez G, Almaraz L, Obeso A, Rigual R. *Oxygen and acid chemoreception in the carotid body chemoreceptors.* Trend Neurosci 1992; 15:146-53
15. Sun M, Jeske IT, Reis DJ. *Cyanide excites medullary sympathoexcitatory neurons in rats.* Am J Physiol 1992; 262:R182-9
16. Sato M, Severinghaus JW, Basbaum AI. *Medullary CO₂ chemoreceptor neuron identification by c-fos immunocytochemistry.* Am J Physiol 1992; 73:96-100
17. Dampney RAL, Moon E. *Role of ventrolateral medulla in vasomotor response to cerebral ischemia.* Am J Physiol, 1980; 239:H349-58
18. Guyenet P, Brown DL. *Unit activity in nucleus paragigantocellularis lateralis during cerebral ischemia in the rat.* Brain Res 1986; 364:301-14
19. Spyer KM. *Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control-Annal Review Lecture.* J Physiol 1994; 474:1-19
20. Granata AR, Kitai ST. *Intracellular analysis in vivo of different barosensitive bulbospinal neurons in the rat rostral ventrolateral medulla.* J Neurosci 1992; 12:1-20

=국문초록=

통각정보나 과탄산증이 내재진통계를 활성화 시켜서 진통효과를 가져온다는 것은 잘 알려져 있다. 이러한 일련의 과정에서 중추신경세포의 역할에 대한 체계적인 연구가 요구되는 바, 16마리의 성숙한 고양이를 α -chloralose로 마취한 후 연수 및 좌골신경을 노출시켜, 상부연수의 복외측부(rostral ventrolateral medulla, 이후 RVLM으로 칭함) 세포활동이 탄산가스 분압의 변동에 어떠한 영향을 받는지를 관찰하였다.

RVLM에서 세포의 기록법으로 그 변화를 관찰한 바, 총 53개의 세포에서 자발적인 활동을 보였고, 이중 28개는 심맥관계 세포, 16개는 호흡관련 세포, 2개는 심맥관계-호흡 동시 관련 세포이었으며, 7개는 자발적 활동은 보이나 심장주기나 호흡주기와 무관 하였다.

28개의 심맥관계 세포중 11개에서는 동맥혈내 탄산가스 분압이 상승하였을때 세포 활동이 증가하고, 13개 세포에서는 반대로 감소하였으며, 나머지 4개에서는 특별한 변화가 없었다.

16개의 호흡관련 세포중 9개에서는 동맥혈내 탄산가스 분압이 상승하였을때 활동이 증가하고, 6개에서는 감소하였으며 1개는 특별한 변화가 없었다.

2개의 심맥관계-호흡관련 세포에서는 탄산가스 분압의 상승에 큰 영향을 받지 않았다.

심장 혹은 호흡주기와 무관하였던 7개의 세포중 4개는 동맥혈 탄산가스 분압이 상승하였을때 세포 활동이 감소하였고, 2개는 상승하였으며 1개는 큰 영향을 받지 않았다.

말초 신경 자극과 동시에 탄산가스 분압을 상승시켰을 때 심맥관계 세포의 A 반응은 큰 영향이 없었으나 C반응은 상승하였다.

결론적으로 RVLM에는 동맥혈 탄산가스 분압이 상승하였을 때 활동이 증가하는 세포들이 존재하고, 이때 말초화학 감수기의 영향보다는 탄산가스가 중추에 직접 작용할 가능성이 크며 과탄산증에 의한 내재진통작용도 RVLM을 통하지는 않는다고 생각된다.