

# 심맥관계 활동과 관련있는 연수 척수로 세포에 작용하는 신경흥분전달물질에 대한 연구

서 동 만\*·김 상 정\*\*·임 원 일\*\*·김 전\*\*·김 종 환\*\*\*

=Abstract=

## A Study on the Neurotransmitters Acting on the Medullospinal Tract Cells Related to the Cardiovascular Activity

Dong-Man Seo \*, Sang Jeong Kim \*\*, Wonil Lim \*\*, Jun Kim \*\*, Chong-Whan Kim \*\*\*

The medullospinal tract cells are known to play an important role in the control of the cardiovascular activities. To clarify the modes of action of the neurotransmitters on these cells, glutamate, GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid) and bicuculline were applicated iontophoretically into the rostral ventrolateral medulla in adult cats anesthetised with  $\alpha$ -chloralose.

Followings are the results obtained :

1. The spontaneous activities of the cardiac-related neurons in rostral ventrolateral medulla (RVLM) were increased by the glutamate and decreased by the GABA.
2. Bicuculline, an antagonist of GABA, alone didn't increase the frequency of the action potentials, but could reverse the cellular response to the GABA, simultaneously applicated.
3. GABA seemed to decrease the peak as well as the basal discharge of the neurons in RVLM, but hardly changed their periodicities.
4. The cellular responses of RVLM evoked by the peripheral nerve stimulation could be inhibited by the iontophoretically released GABA.

In conclusion, GABA seemed to act as an inhibitory neurotransmitter on the cardiac-related neurons in RVLM of the cats anesthetized with  $\alpha$ -chloralose. But the maintenance of the periodicities of these cells after the application of bicuculline suggested that the

---

\* 울산대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Ulsan University

\*\* 서울대학교 의과대학 생리학교실

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

\*\*\* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University

† 본 논문은 1992년도 과학재단 목적기초연구비와 1994년도 한국건강과학 재단의 지원에 의하여 수행된 것임

논문접수일 : 96년 11월 20일 심사통과일 : 97년 10월 28일

책임저자 : 김 전, (110-790) 서울특별시 종로구 연건동 28 서울대학교. 생리학 교실. (Tel) 02-740-8233, (Fax) 02-763-9667.

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

afferent activity of the baroreceptor didn't play a key role in the spontaneous activities of the RVLM neurons

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:441-50)

**Key word:** 1. Neurotransmitter  
2. Cardiac Nerve  
3. Neuron

## 서 론

연수가 동맥혈압의 조절에 관여하는 중추신경기구로 알려지기 시작한 것은 100여년이 지났지만 현대적 의미에서 이를 추구하기 시작한 것은 비교적 최근의 일이다. 고양이의 상부연수의 복측표면을 노출시킨 후 glutamate, glycine, acetylcholine 등의 흥분전달물질을 국소적으로 투여하였을 때 동맥혈압에 변동을 초래함이 보고된 이후<sup>1)</sup> 이 부위(rostral ventrolateral medulla, RVLM)에 대한 손상실험, 전기 및 화학적 자극 실험 등에 의하여 안정상태의 동맥혈압의 유지에 RVLM이 결정적인 역할을 함이 알려졌다<sup>2)</sup> 이 부위는 면역조직화학적으로 아드레날린 세포들이 주로 분포하는 C1영역이고<sup>3)</sup> 이 부위로부터 교감신경계 절전신경핵인 흉수(thoracic spinal cord)의 intermediolateral nucleus(IML)로 축삭을 보냄이 전기생리학적 혹은 형태학적 연구를 통하여 밝혀졌다.<sup>3,5)</sup> 현재의 지견으로는 RVLM이 흉수 절전신경핵에 대한 premotor nucleus로 연수에서 나가는 교감성 흥분의 최종공통로라고 믿어지고 있으며 RVLM 신경세포들이 긴장성으로 활동하여 그 흥분을 IML로 보내어 말초 교감신경활동을 결정한다고 생각하고 있다. 즉 RVLM에 있는 세포들은 일종의 승압세포(pressor cell)들로서 이들의 활동이 증가하면 동맥혈압이 상승하고 활동이 감소하면 동맥혈압이 하강하는 것으로 생각되고 있다.

일찍부터 연수를 국소적으로 자극하였을 때 감압반응을 유발하는 부위들이 알려져 있는 바<sup>6,7)</sup> 이곳에 있는 세포들의 흥분은 직접 흉수의 IML에 전달된다고 보다는 그 흥분이 RVLM에 억제적으로 작용한 후 그 결과 교감신경의 활동이 저하되어 동맥혈압이 하강하는 것으로 해석하고 있다. 그러나 혹자는 RVLM을 통하지 않고 직접 척수로 감압성 흥분을 전달하는 경로가 존재한다고 보고하고 있어<sup>8,9)</sup> 이에 대한 결론은 유보된 상태이다.

연수에 있는 신경세포가 동맥혈압의 유지 및 조절에 관여하기 위해서는 1) 안정상태에서도 혈압을 유지하기 위해서 자발적 긴장성 흥분을 보여야 하고, 2) 축삭을 흉수의 IML에 보내고, 3) 그 세포의 활동이 말초 교감신경의 활동과 밀

접한 연관이 있어야 하고, 4) 동맥혈압의 변동을 감지하는 기구와 연결되어야 한다. 이러한 조건을 만족시키는 신경세포들의 활동에 대해서는 여러 연구자들의 보고가 있다.<sup>2,10)</sup>

동맥혈압의 변동을 감지하여 중추의 동맥혈압 조절기구로 전달하여 대처하는 감압반사는 일찍부터 알려져있다. 경동맥동이나 대동맥동의 신전감수기에서 올라가는 구심정보는 미주신경을 통하여 연수로 들어가 고속핵(solitary nucleus)에 전달됨은 명백하다. 그러나 이곳에 전달된 구심정보가 연수내에서 어떤 경로를 통해 동맥혈압의 조절에 기여하는지는 잘 알려져있지 않다<sup>11)</sup>. 혹자는 고속핵으로부터 축삭을 직접 RVLM으로 보내는 신경세포들을 확인하여 고속핵에 있는 억제성 중간뉴런이 작용할 가능성을 시사하고 있으나<sup>12)</sup> 대부분의 생리학자들은 하부연수의 복측측부(caudal ventrolateral medulla, CVLM)가 감압반사에 중요한 역할을 하며, 이곳으로부터의 억제성 흥분이 RVLM으로 전달되어 감압반응이 나타난다고 보고있다.<sup>7,11,13)</sup> 그러나 일부 보고처럼 RVLM의 승압세포들 이외에 감압정보를 척수로 내려보내는 독립된 경로가 있다면 감압반사가 이를 이용할 가능성도 있다<sup>9)</sup>. 한 가능성으로는 의핵(ambiguus nucleus)에서 시작되어 심장을 지배하는 미주신경의 가치를 들 수 있다<sup>14)</sup>.

감압반사의 경로에 RVLM 승압세포들이 포함된다면 감압감수기의 축진성 흥분은 연수 어디서인가 억제성 흥분으로 바뀌어야 한다. 중추신경계에서의 억제성 흥분 전달물질로는 우선 GABA를 들 수 있다. 현재의 지견에 의하면 CVLM에 있는 감압반사 신경세포가 GABA를 함유하고 그 가치를 RVLM에 보내 RVLM의 작용을 억제하리라 보여진다. 따라서 RVLM세포는 심장주기에 상응하여 주기적으로 GABA의 작용을 받고 그결과 RVLM세포의 주기성이 결정된다고 생각된다. 그러므로 GABA 억제제인 bicuculline을 RVLM에 국소적으로 투여하면 RVLM세포의 주기성은 없어지리라 기대된다. RVLM 승압세포들에 대한 신경흥분전달물질의 작용에 대한 연구는 기록하고 있는 세포 바로 주위에 약물을 투여하는 iontophoresis법이 중요한 방법이 되리라 판단되는 바 아직 보고된 결과는 많지 않은 형편이다. 따라서 본 연구에서는 RVLM에 존재하는 심맥관계 활동과 관련이 있는 세포에

대한 흥분전달물질의 작용기전을 규명코자 한다. 세부적으로는 1) RVLM에 존재하는 심맥관계 활동과 관련이 있는 세포들을 세포외기록법으로 확인하고, 2) 이들에 대한 glutamate 및 GABA의 작용을 iontophoresis 법을 사용하여 관찰하며, 3) GABA억제제인 bicuculline의 효과를 관찰하여 RVLM 세포의 활동에 감압감수기의 흥분이 어느 정도의 영향을 미치는지 추정하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 실험동물의 준비

성숙한 고양이(체중 2~3 kg) 25마리를 암수 구분없이 사용하였다. 실험동물을 atropine(0.25 mg, i.m.)으로 전처치하고 ketamine hydrochloride(15 mg/kg, i.m.)로 진정시키고  $\alpha$ -chloralose(60 mg/kg, i.v.)로 마취하였다. 기도과 대퇴동맥 및 정맥에 카테터를 삽입하였다. Pancuronium bromide(Mio-block, 초기용량 0.4 mg, 유지용량 0.4 mg/시간)를 투여하여 전신근육을 이완시키고 동물을 인공호흡시켰다.(호흡용적 30~40 ml, 호흡횟수 15~25/분). 동맥혈압을 physiograph (Gould, Recorder 220) 상에서 연속 감시하고 정맥카테터를 통하여 Hartmann-용액을 전 실험기간에 걸쳐 주입하였다 (10~15 ml/시간). 항온전기담요(Homeothermic Blanket Control Unit, Harvard사)를 사용하여 직장온도를  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  범위내에 유지하였고 호식말기 공기의 탄산가스 농도를 감시하여 (Normocap O<sub>2</sub> & CO<sub>2</sub> monitor, Datex) 3.5~4.5%에서 유지하였다.

흉추에 laminectomy를 시행하여 제2-4흉수를 노출시키고 좌측 하지의 피부를 절개하고 좌골신경을 박리하여 노출시켰다. 후두골을 제거하고 소뇌를 진공흡입하여 제거한 후 제4뇌실의 바닥을 노출시켰다. 수술이 끝나면 동물을 정위고 정장치에 옮기고 노출된 신경조직의 주위에 절개된 피부를 이용하여 mineral oil pool을 만들었다. 체열손실과 조직의 건조화를 방지하기 위하여 온수순환 heating coil을 사용하였다. 호흡운동에 의한 신체의 움직임을 줄이기 위하여 양측에 개흉술을 시행하였다. 모든 준비가 끝나면 동물을 안정상태에서 한시간 이상 안정시킨 후 실험에 착수하였다.

### 자극 및 기록

노출된 좌골신경에 백금으로 된 3극전극(tripolar electrode)을 설치하고 자극기(Pulsemaster A300, WPI사)에 연결하였다. A $\delta$ -섬유를 흥분시키기 위해서는 1 mA, 0.1 msec, C-섬유를 흥분시킬 때에는 10 mA, 0.5 msec의 구형파(square pulse)를 가하여 자극하였다. 동물의 흉부에 심전도를 기록하기 위한 전극을 설치하고 심박계(Ratemeter 4522, Device사)를 통하여 교

류증폭기(DAM 80, WPI 사)에 연결하였다. 흉수에는 역전도 자극법을 시행하기 위한 자극용 양극전극(bipolar electrode)을 T1-T2수준에서 dorsolateral sulcus부위로부터 1.5~2 mm 깊이까지 삽입하고 자극시 동맥혈압의 변동이 가장 큰 부위에 최종적으로 위치하였다. 이곳을 자극할 때는 500  $\mu\text{A}$ , 0.1 msec의 자극을 사용하였다.

연수에서 단일 신경세포의 활동을 기록하기 위해서 탄소 섬유(carbon filament: 직경 8  $\mu\text{m}$ )가 들어있는 유리미세전극(말단저항: 1~3 M $\Omega$ )을 사용하여 세포외기록법(extracellular recording technic)을 시행하였다. 이 전극을 통하여 검출된 신호들은 교류증폭기(DAM 80, WPI사)를 사용하여 1,000-10,000 배 증폭하였으며(Low filter는 300 Hz, High filter는 10 kHz에 맞추었음) 증폭된 신호를 oscilloscope상에서 연속 감시하면서 일부는 window discriminator(Frederick Haer & Co.)와 laboratory interface(CED 1401)를 통한 후 컴퓨터를 사용하여 수록 및 분석하였다.

### Iontophoresis

Iontophoresis용 전극은 3~5 barrel의 전극을 제작하였다. 이때 전극의 중앙에 있는 탄소섬유를 지닌 전극을 기록전극으로 사용하였고 나머지 전극들에는 iontophoresis할 약물들을 채운 후 iontophoresis module(S-7000, WPI사)에 연결하였다. 사용한 약물은 l-monosodium glutamate(0.15 M, Sigma), GABA(0.15 M, Sigma), bicuculline methiodide(0.01 M, Sigma) 이었고 0.15 M NaCl이 든 barrel을 current neutralization에 사용하였다. glutamate는 (-)전류를, 다른 것은 (+)전류를 사용하여 iontophoresis 하였고 holding current는 7 nA로 하였다. 기록된 세포가 있는 부위를 확인하기 위해서 기록이 끝난 후  $\pm 20 \mu\text{A}$ 의 직류전류를 20초간 흘려 미세손상을 가하거나 한 barrel에 2% pontamine sky blue를 채운 후 iontophoresis 하고 추후에 조직학적으로 검색하였다.

### 세포활동의 탐색

기록전극을 obex를 기준으로 상부 2~6 mm, 정중선으로부터 3~4 mm되는 제4뇌실의 표면에 위치한 후 미세조정기(Narishige, PC-5N)를 사용하여 단계적으로 삽입하면서 세포활동을 탐색하였다. 주로 기록된 깊이는 4000~7000  $\mu\text{m}$ 이었다. 우선 자발적으로 흥분하는 세포를 찾아 충분한 크기로 분리한 후(signal to noise ratio가 3이상인 것을 대상으로 함) 이 세포가 심맥관계 활동과 관련이 있는가를 R파후 히스토그램(post R-wave histogram)을 500 sweep, bin width 10 msec, bin No. 100으로 하여 작성하였다. 이때 trigger signal로는 심전도상의 R-파를 사용하였으며 동맥혈압과 심전도는 20회 평균하여 컴퓨터에 수록하였다. 연수척수수(medullospinal tract)세포

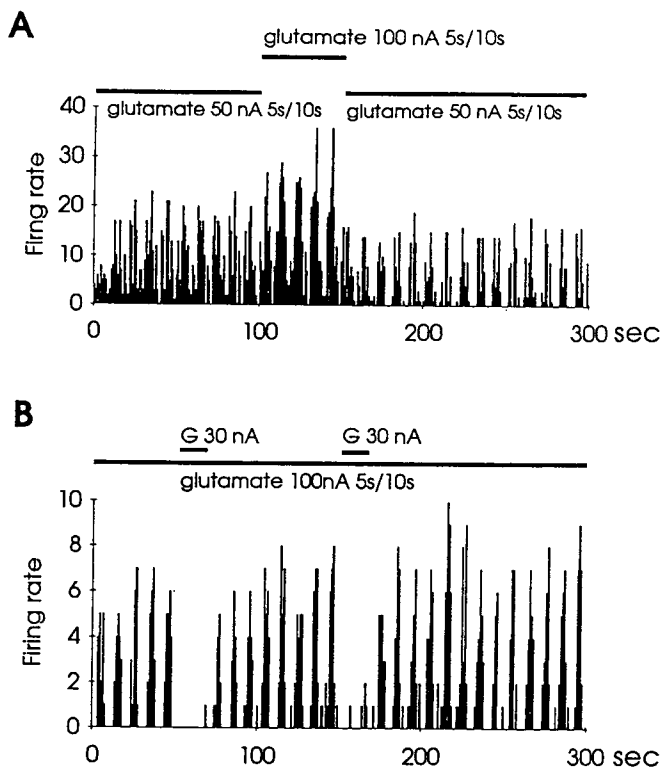


Fig. 1. Example of glutamate evoked responses in medullary neurons.

를 확인하기 위하여 역전도자극(antidromic stimulation)법을 시행할 때에는 통상 쓰이는 판정기준을 사용하였다. 즉 1) 잠복기가 일정하고, 2) 고빈도의 자극에 반응하며 3) 자발적인 활동전압과 충돌하는 경우 연속적으로 세포라고 판정하였다.

#### 실험동물의 처리

실험이 끝나면 동물을 과량의 마취제를 사용하여 치사시키고 연수와 흉수의 일부를 떼어내어 4% formalin 용액에서 일주일 이상 고정된 후 조직학적 검색을 시행하였다.

### 결 과

실험의 첫단계로 주기적으로 glutamate를 iontophoresis하여 유발되는 신경세포 활동을 관찰하였다. Fig. 1에 대표적인 세포들의 예를 보였다. A에는 50 nA의 glutamate를 10초 간격으로 5초간 주기적으로 주입하여 신경세포의 흥분을 유발한 후 100~150초 동안 주입량을 100 nA로 증가하였던 예이다. B에서는 주기적으로 20 nA의 glutamate 주입에 의하여 주기적인 신경세포의 활동이 유발되었으며 이 반응은 50 및 150초에서 20초간 가한 30 nA의 GABA에 의하여 억제되었다.

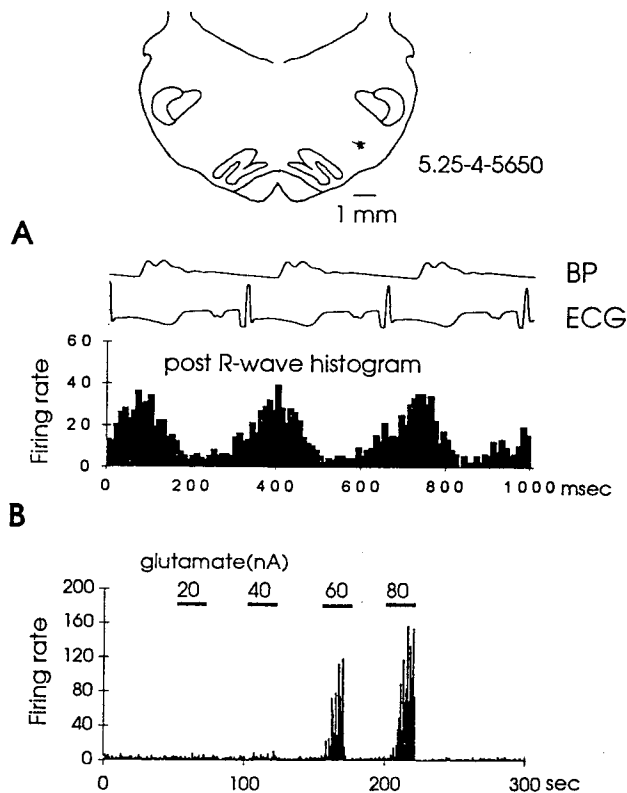


Fig. 2. Effects of glutamate on spontaneous activity of the cardiac related neurons in rostral ventrolateral medulla.

모두 20개의 세포에서 유사한 결과를 얻었다.

Fig. 2에는 자발적으로 흥분하면서 R파후 히스토그램 상 심장활동과 일치하는 주기를 가진 세포로 obex로부터 5.25 mm, 외측으로 4 mm, 뇌실바닥으로부터 5,650  $\mu$ m(5.25-4-5650)

깊이에서 기록되었다. 그림에서 보듯이 50, 100, 150, 200초에서 20초간 glutamate를 20, 40, 60 및 80 nA로 iontophoresis 하였을 때 그 활동이 점진적으로 증가함을 볼 수 있다. Fig. 3에 보인 세포는 역시 심장주기에 상응하는 주기적 활동을 보이는 세포로 기록한 부위의 좌표는 5.25-3.5-6940 으로 50, 100, 150, 200 및 250초에 20초간 GABA를 각각 100, 70, 50, 30 및 10 nA로 iontophoresis하였을 때 10 nA에서는 이렇다할 변화가 없었으나 30 nA에서는 명백한 억제효과를 관찰할 수 있다. Fig. 4에는 심맥관계의 주기적 활동과는 관련이 없으나 호흡주기와는 관련을 갖는 신경세포의 자발적 흥분에 미치는 GABA와 glutamate의 효과를 관찰한 것이다. 이세포의 좌표는 4.5-3.75-6480 이었으며, A에서 보듯이 호식공기중 탄산가스 농도의 주기적 변동에 맞추어 세포활동이 변동하고 있으며 B에서 보이는 바와 같이 70 nA의 GABA에 의하여 주기적 활동은 억제되었으나 100 nA의 glutamate에 의해서는

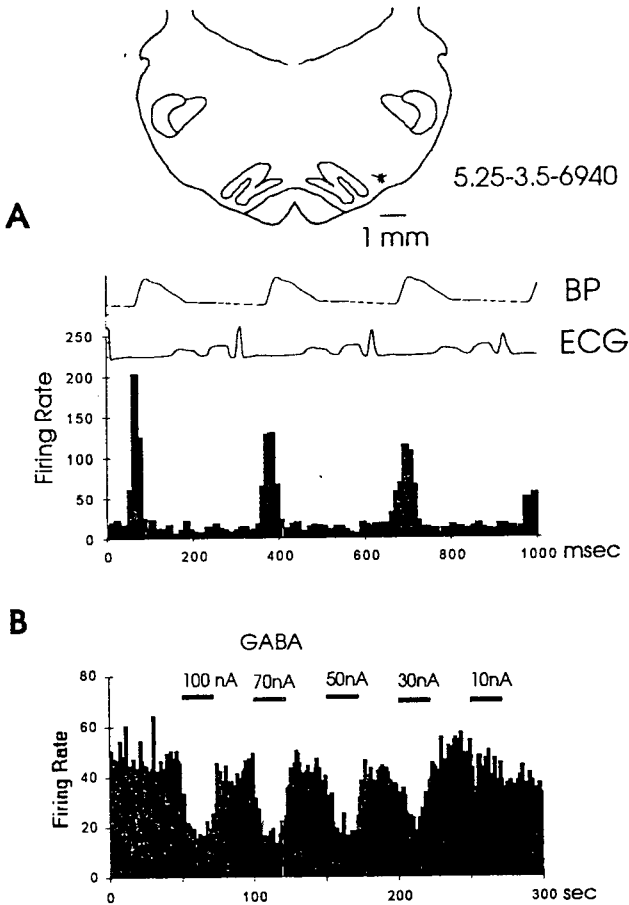


Fig. 3. Effects of GABA on spontaneous activity of the cardiac-related neurons in rostral ventrolateral medulla.

영향을 받지 않음을 관찰하였다. 이상의 결과는 고양이의 상부연수 복외측부에 존재하는 각종 세포들에 대한 흥분 전달물질로서 glutamate는 흥분적으로, GABA는 억제적으로 작용함을 확인한 것이다.

다음 단계로는 심장주기와 상응하는 주기적 활동을 갖는 세포들을 대상으로 조사하였다. Fig. 5에는 한 신경세포에서 glutamate와 GABA를 순서대로 적용하였을 때의 결과를 보였다. 이 세포의 좌표는 4.75-4.5800으로 심장주기에 상응하는 주기성을 갖고 50 및 150초에 20 nA의 GABA를, 100 및 200초에 60 nA의 glutamate를 각각 20초간 iontophoresis하였다. 그럼에서 보듯이 이세포는 GABA에 의해서 억제되고 glutamate에 의해서는 촉진되어 한세포에 두가지 흥분전달물질이 같이 작용할 수 있음을 관찰하였다. 모두 12개의 세포에서 유사한 결과를 얻었다. Fig. 6에는 한 신경세포에서 GABA와 그 억제제인 bicuculline을 iontophoresis하였을 때의 결과를 보였다. 이 세포의 좌표는 5.25-3.5-6940으로 50, 100 및 250초에 20초간 가해진 50 nA GABA에 의하여 명확하게

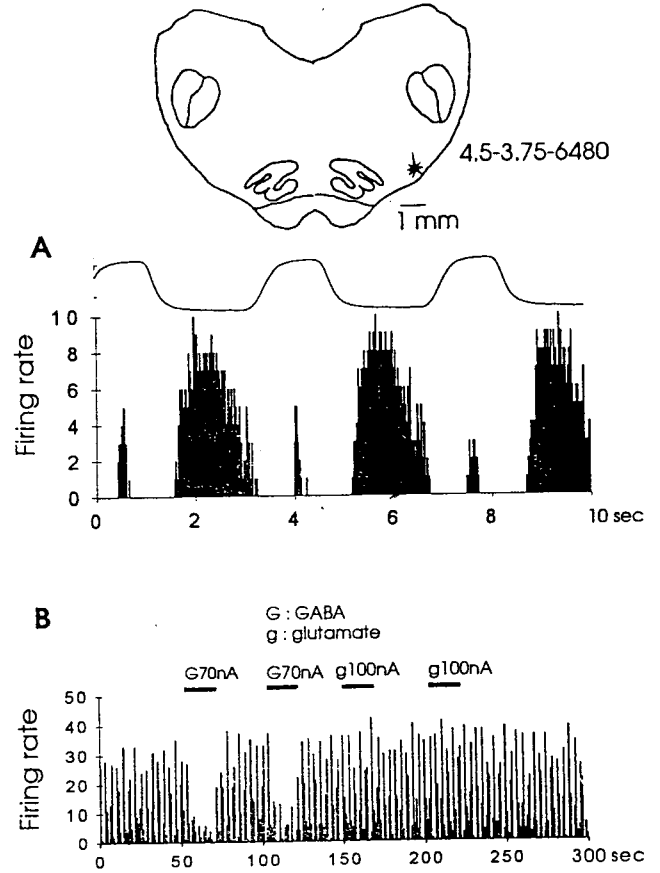


Fig. 4. Effects of glutamate and GABA on a respiratory neuron in rostral ventrolateral medulla.

억제되었다. 그러나 150초에 20초간 가한 GABA의 억제제인 50 nA bicuculline에 대해서는 다소의 시간이 경과한 후 활동이 증가함을 볼 수 있다. 한 두세포를 제외하고 bicuculline의 작용은 뚜렷하지 않으면서 작용시간도 느렸다. 그러나 Fig. 7에서 보듯이 GABA와 같이 투여하였을 때는 bicuculline의 효과를 관찰할 수 있었다. 이 세포의 좌표는 5.5-3.75-4430으로서 50 nA의 GABA보다 100 nA를 가하였을 때 더 뚜렷한 억제효과를 보였고 150초에서 가한 50 nA의 bicuculline은 이렇다할 변화를 보이지 않았다. 그러나 200초에서 20초간 100 nA의 GABA와 50 nA의 bicuculline을 동시에 iontophoresis 하였을 때 GABA의 억제효과가 크게 감소하였음을 볼 수 있다. 이러한 결과는 4개의 세포에서 확인하였다. 이 실험 동안 같이 관찰한 동맥혈압은 흥분전달물질의 투여에도 불구하고 큰 변화를 관찰할 수 없었다.

일반적으로 알려져 있기로는 상부연수의 복외측부에 있는 교감성 신경세포들은 감압감수기로부터의 억제성 흥분을 받으며 이 흥분은 GABA를 통하여 증대된다고 하므로 본 실험

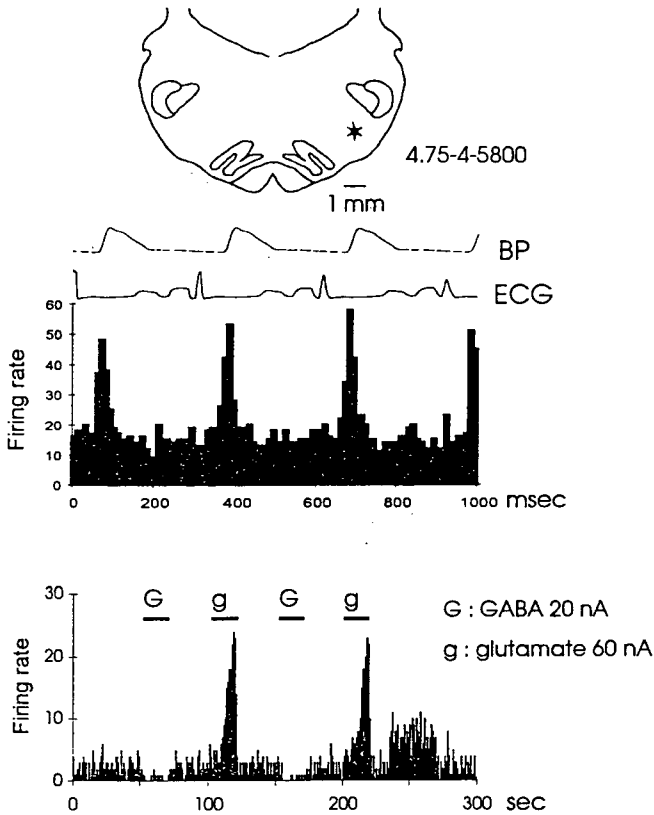


Fig. 5. Effects of glutamate and GABA on a cardiac-related medullary neuron.

에서 다음 단계로는 GABA 및 bicuculline의 지속적인 투여가 이들 신경세포의 주기적 활동에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. Fig. 8에 나타낸 세포는 좌표가 5.75-3.75-5210 으로 R파후 히스토그램을 작성하는 동안 지속적으로 GABA(150 nA) 혹은 bicuculline (35 nA)를 가하였다. GABA에 의하여 대조상태와 비교하여 세포의 활동이 감소함을 볼 수 있는데 이때 주기적 활동보다는 basal discharge가 더 크게 감소하였다. bicuculline을 투여하였을 때에는 주기적 활동 후에 다소간 감소하는 경향을 보이나 전체적으로는 대조상태와 비교하여 크게 변화하지 않았다. 6개의 세포에서 GABA의 억제 효과는 뚜렷하였으나 bicuculline은 일부 세포에서 세포활동을 증가시키는 경향이 있었다. Fig. 9에 그 대표적인 예를 보였다. 이 세포는 bicuculline의 지속적 작용에 의하여 주기적 활동 및 basal discharge가 모두 증가하여 안정상태에서 GABA신경에 의하여 긴장성으로 억제됨을 보였다.

마지막으로 말초신경의 자극으로 유발된 체성교감성 승압 혹은 감압반응에 GABA가 관여하는지를 관찰하였다. Fig. 10에 보인 세포는 그 좌표가 5-4-5200으로 심장주기에 상응하는 주기적 활동을 보인 세포로 좌골신경을 A $\delta$ -강도로 자극하였을 때 세포활동이 증가하였으며 이는 GABA를 투여하여 억제되었다. 4개의 세포에서 유사한 결과를 얻었다.

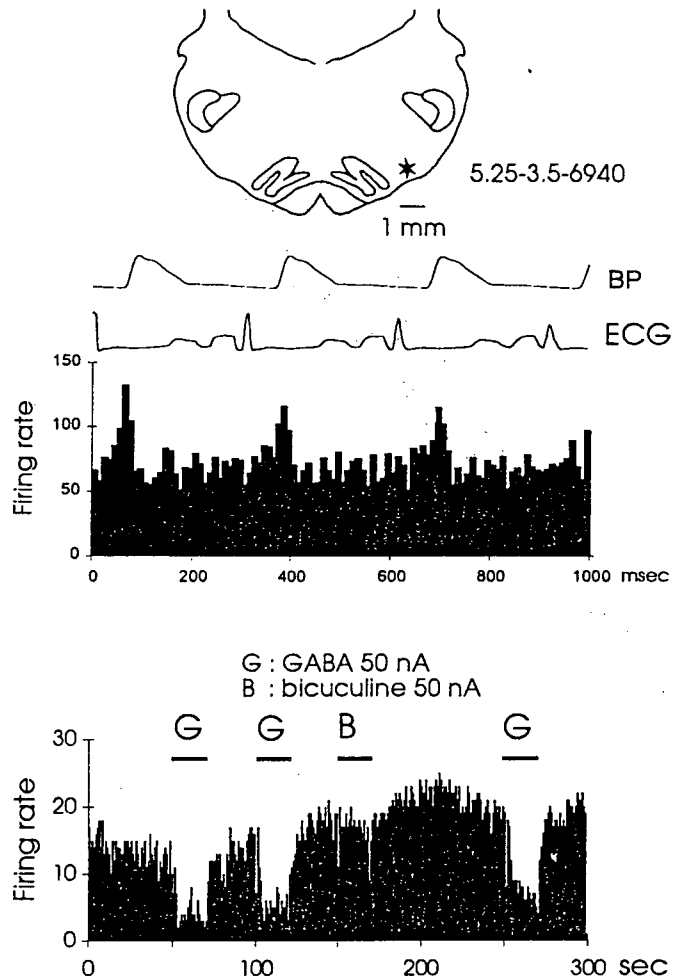


Fig. 6. Effects of GABA and bicuculline on a cardiac-related medullary neuron.

## 고찰

동맥혈압의 조절에 관여하는 중추조절기구가 연수에 존재함은 이미 100여년 전부터 알려져왔지만 구체적으로 연수내 어느 부위와 연관이 있는지에 대한 연구는 최근들어 활발하게 진행되고 있다. 연수에 존재하는 신경세포가 교감신경의 활동을 지배한다면 그 세포는 자발적인 흥분을 보이고, 흥수의 교감신경핵으로 가지를 보내야하며 이 세포의 활동과 말초의 교감신경 활동이 서로 연관되어야 하며 동맥혈압 조절의 가장 중요한 요소인 감압수용기로부터의 흥분을 주기적으로 받아야 한다. 이러한 조건들을 만족시키는 부위로 현재 RVLM이 널리 인정되고 있다. 이와 관련된 최근의 업적들을 요약하면: 1) RVLM에 긴장성으로 교감신경의 활동에 영향을 미치는 부위가 존재하며<sup>8,15)</sup> 2) 이 부위는 면역조직화학적으로 아드레날린을 함유하는 세포가 모여있는 C1부위와 겹치며<sup>3)</sup> 3) RVLM에 세포체가 있고 말단이 흥수의 교감신

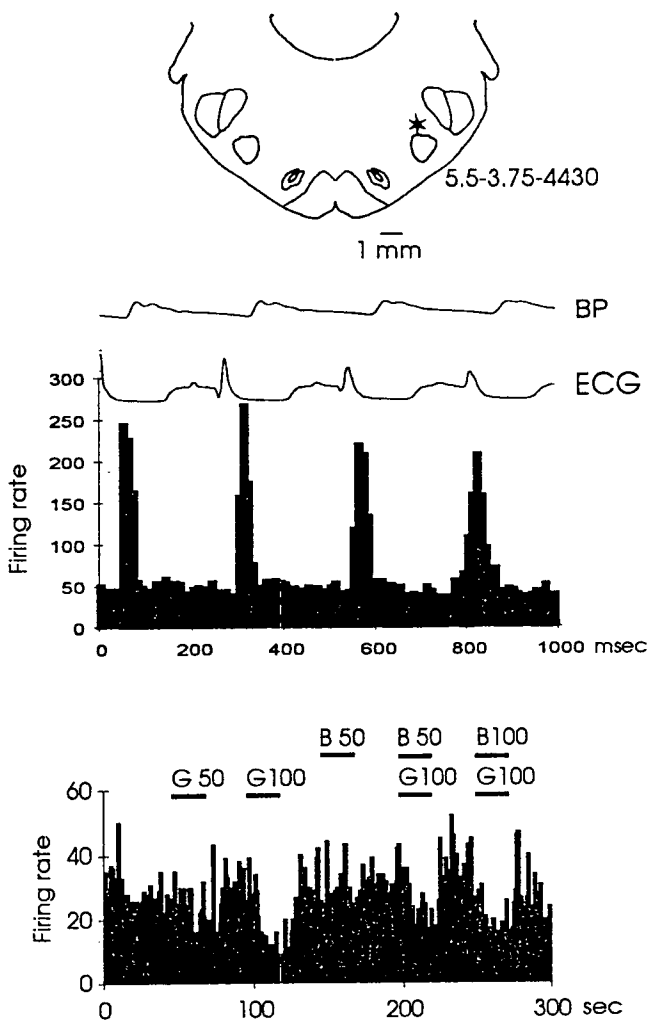


Fig. 7. Simultaneously applied bicuculline reduced the response of medullary cardiac-related neuron to iontophoretically applied GABA.

경핵에서 끝나는 연수척수로(medullospinal tract) 세포가 존재하고<sup>9), 4) RVLM을 전기적 혹은 화학적으로 자극하면 동맥혈압이 상승하고 손상을 입히면 혈압이 하강하며<sup>12), 5) 이들 세포들은 감압감수기(baroreceptor)로부터 억제성 흥분을 받는다.<sup>10,13,15,16-18) 이러한 연구결과로부터 얻은 결론은 RVLM 부위에 흉수감수기 흥분에 대한 premotor nucleus의 역할을 하는 세포들이 있으며 이들은 긴장성으로 활동하여 안정상태 동맥혈압을 유지하며 이들의 활동이 증가하면 동맥혈압이 상승하고 활동이 감소하면 혈압이 하강한다고 인정되고 있다.</sup></sup></sup>

RVLM에 있는 세포들이 동맥혈압의 조절에 관여한다면 이들 세포에 대한 가장 중요한 구심정보의 하나는 말초 감압감수기로부터의 정보일 것이다. 말초혈압이 상승하면 이는 RVLM세포에 대한 억제성 흥분이 되어야 하며 전술한 바와

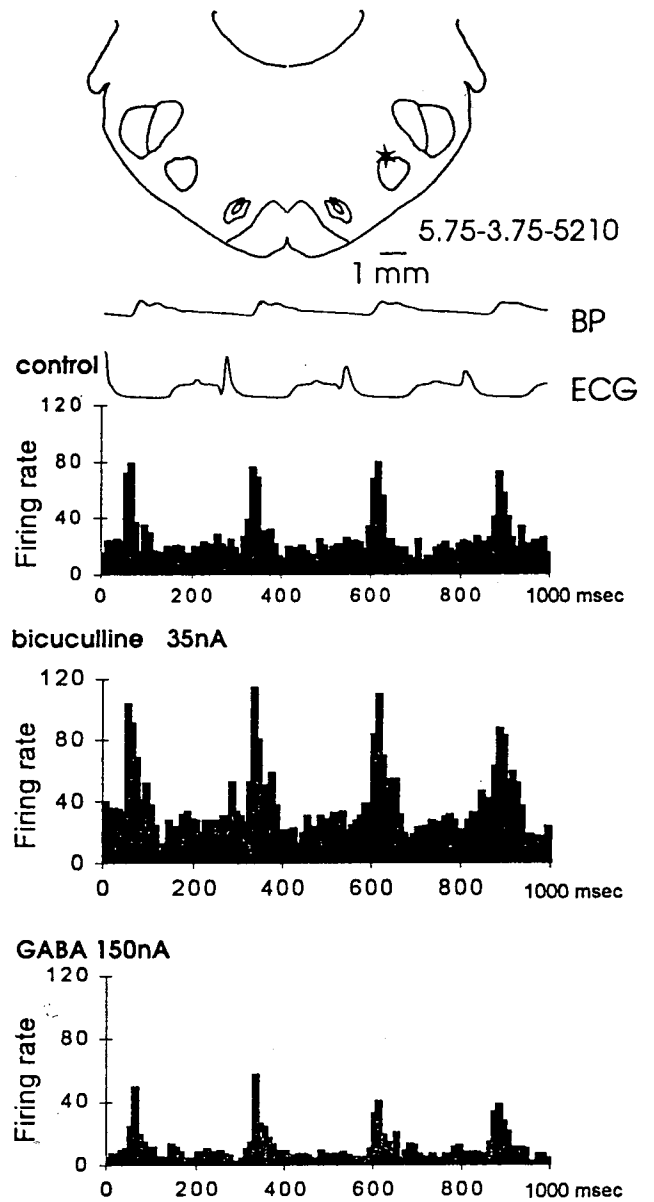


Fig. 8. Effects of GABA and bicuculline on the periodicity of the cellular activity.

같이 이에 대한 증거들은 많이 보고되어 있다. 감압감수기로부터의 흥분은 일차적으로 고속핵(solitary nucleus)에서 처리됨은 명백하다. 그러나 이 반사경로가 연수내에서 어떻게 구성되어 있는지에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다. 고속핵으로부터 직접 RVLM으로 가치를 보내는 세포들에 대한 보고<sup>12)는 감압정보가 고속핵으로부터 직접 RVLM에 전달될 가능성을 시사한다. 그러나 대부분의 연구자들은 감압경로에 하부연수복외측부(caudal ventrolateral medulla, CVLM)의 개체를 인정하고 있으며<sup>7,13) 최근에 CVLM에 존재하는 감압반사에 관여하는 신경세포의 활동이 확인되었다<sup>11) 감압반사는 혈압을 떨어뜨리는 반사이므로 CVLM의 흥분이 혈압</sup></sup></sup>

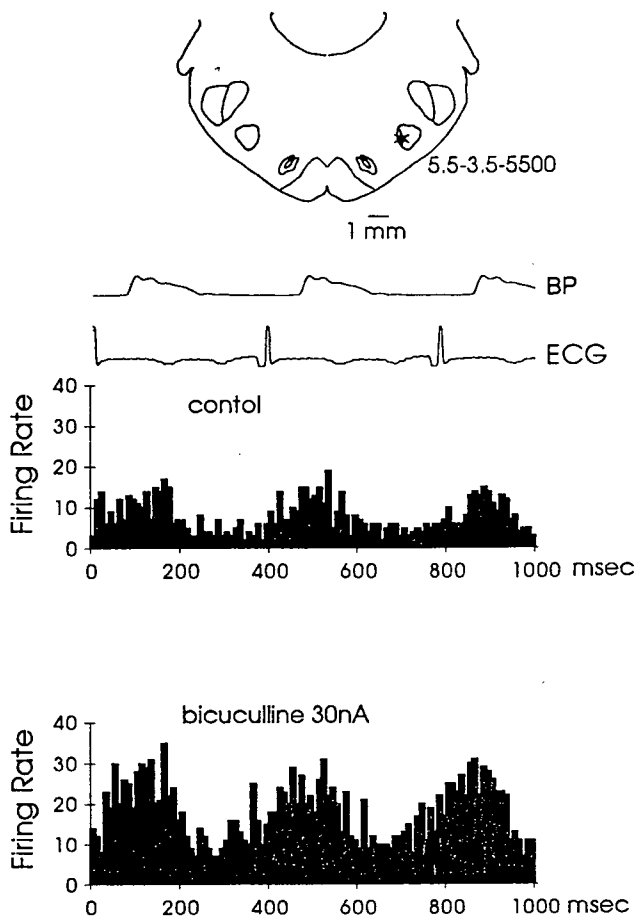


Fig. 9. Neuronal activity that showed increased activity during continuous bicuculline application.

을 하강시키기 위해서는 RVLM으로 억제성 정보를 전달하여야 한다. 현재 인정되고 있는 감압반사 경로를 요약하면 우선 감압감수기로부터의 정보는 연수로 들어와 고속핵에서 처리된 후 그 정보를 CVLM에 존재하는 억제성 중간뉴런에 보내고 이 억제성 정보가 다시 RVLM으로 전달되어 RVLM의 활동을 억제하고 그 결과 동맥혈압이 하강한다. 그러나 ovex로부터 0~3 mm 범위내의 의핵 (ambiguus nucleus) 근처의 복외측부에서 직접 심장으로 흥분을 보내는 부교감신경이 존재한다는 보고<sup>14)</sup>는 RVLM을 통하지 않는 감압경로도 있음을 시사한다.

중추신경계 내에서 억제성 흥분의 전달물질로는 우선적으로 GABA를 들 수 있으며 RVLM에 있는 세포들에 대해서도 GABA에 의한 억제효과를 보인 보고들이 있다<sup>19)</sup>. RVLM세포들이 감압감수기의 활동에 따라 주기적으로 GABA뉴런의 억제성 정보를 받음은 GABA억제제인 bicuculline 투여시 심장주기에 상응하는 주기성이 없어진다는 보고<sup>16)</sup>로부터 알 수 있다.

본실험의 결과를 요약하면 고양이 상부연수의 복외측부

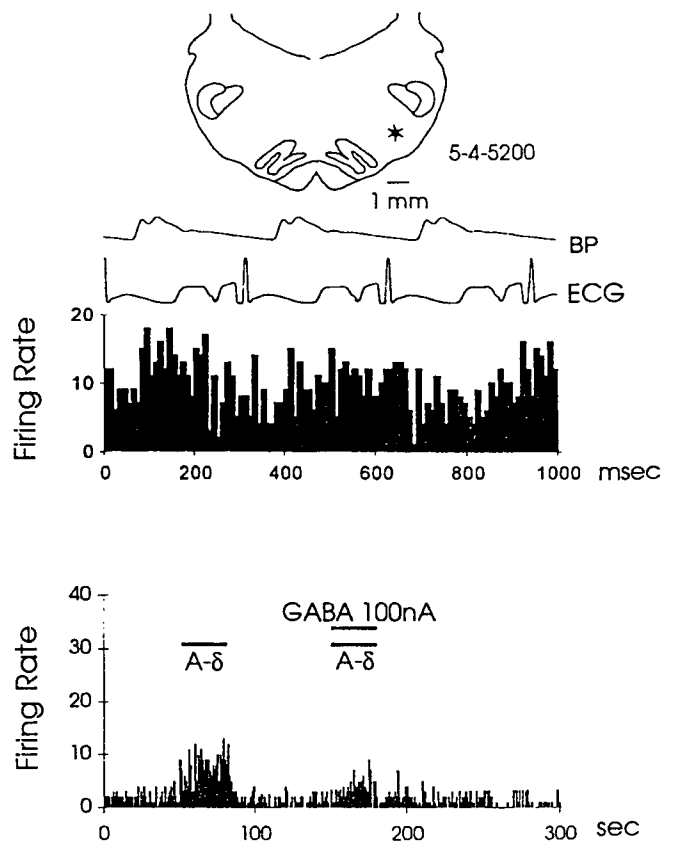


Fig. 10. Effects of GABA on the cellular response to the sciatic nerve stimulation.

(rostral ventrolateral medulla, RVLM) 에 존재하면서 심맥관계 활동과 관련이 있는 신경세포들은 1) glutamate의 iontophoresis에 의하여 활동전압의 빈도가 증가하였고 GABA에 의해서 억제되었으며, 2) GABA억제제인 bicuculline은 단독투여시의 효과는 크지 않았으나 GABA와 동시 투여시에는 GABA의 작용을 차단하였으며, 3) GABA의 작용은 RVLM세포의 주기적 활동과 basal discharge 모두를 감소시켰으며, 4) 말초신경의 자극으로 유발된 신경세포 활동이 GABA에 의하여 억제되었다. 본 실험의 결과는 우선 GABA의 일반적인 억제효과를 확인하였다. 그러나 bicuculline만 투여시 신경세포 활동전압의 빈도가 크게 증가하지 않고 GABA를 동시투여하였을 때만 그 효과가 뚜렷하였던 점은 고양이 RVLM세포에 대해 GABA신경세포의 활동이 긴장성이 아닐 가능성을 시사한다. 이는 R파후 히스토그램에서도 마찬가지이다. GABA가 주기적으로 작용한다면 bicuculline의 투여시 히스토그램상의 주기성이 없어져야하나<sup>16)</sup> 본 실험의 경우 4세포 중 하나에서는 주기성이 없어진 것으로 관찰되었으나 나머지 세 세포는 주기성에 큰 영향을 미치지 못하였다. 이러한 차이가 발생한 원인은 알 수 없으나 우선 실험동물의 차이를 들 수 있다. Guyenet 등의 경우 쥐를 사용하고 있으며 이들은 RVLM에



있는 세포들이 pacemaker기전에 의하여 주기적인 교감성 흥분을 만들어내고 있다고 주장하고 있다<sup>18)</sup>. 반면 고양이에서는 pacemaker 기전을 보이는 세포가 쉽게 관찰되지 않고 있으며 여러 신경세포들이 연결된 회로망의 특성이 자발적인 흥분을 발생한다고 한다<sup>8)</sup>. 이처럼 실험동물의 차이가 연수에서의 교감성 흥분의 발생에 큰 영향을 줄 수 있다. 또 마취상태가 RVLM의 활동에 큰 영향을 미칠 수도 있다<sup>20)</sup>. 본 실험결과에 의하면  $\alpha$ -chloralose로 마취한 고양이에서 감압반사 경로 상의 GABA뉴런의 작용이 RVLM 세포의 주기적 활동을 결정하는데 주도적인 역할을 하지않을 가능성이 있다.

연수 교감흥분이 pacemaker기전에 의한다면 심장의 SA node 세포처럼 한 신경세포 활동의 변화는 곧 동맥혈압의 변동에 연결되리라 기대할 수 있다. 본 실험에서 흥분전달물질을 iontophoresis하여 심맥관계 활동과 관련이 있는 신경세포들의 활동을 변화시킬 때 동맥혈압 자체에는 큰 변동을 초래하지 않았다. 이는 연수기전이 pacemaker 라기 보다는 'network oscillator' 가설이 옳을 가능성을 시사한다. 반면에 말초신경을 자극하여 유발된 세포활동의 변화는 GABA에 의하여 억제되었다. 이는 말초에 가한 유해자극정보가 GABA 뉴런을 통하여 RVLM 세포에 영향을 미침을 시사한다.

결론적으로 RVLM에 있는 세포들은 감압반사 경로상의 GABA 뉴런으로부터 억제성 정보를 받아들이는 이외에 말초 자극에 의하여 활성화된 GABA 경로 및 기타 glutamate를 사용하는 흥분성 경로로부터 각종의 정보를 받아 통합하여 교감성 흥분을 만들어낸다고 보여진다.

### 결 론

고양이를 실험동물로 하여 연수의 복외측부에 iontophoresis 법으로 투여한 신경흥분전달물질인 glutamate, GABA 및 bicuculline의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

고양이 상부연수의 복외측부(RVLM)에 존재하면서 심맥관계 활동과 관련이 있는 신경세포들은

1. Glutamate의 iontophoresis에 의하여 활동전압의 빈도가 증가하였고, GABA에 의하여 억제되었다.
2. GABA 억제제 bicuculline은 단독투여시의 효과는 크지 않았으나, GABA와 동시 투여시에는 GABA의 작용을 차단하였다.
3. GABA의 작용은 RVLM세포의 주기적 활동과 basal discharge 모두를 감소시켰다.
4. 말초신경의 자극으로 유발된 신경세포 활동은 GABA에 의해 억제되었다.

이상의 결과로부터  $\alpha$ -chloralose로 마취한 고양이에게 GABA

는 RVLM에 존재하는 심맥관계 신경세포들에 대하여 억제적으로 작용하나 bicuculline의 투여후에도 이들 세포들의 주기적 활동이 유지되는 점으로 보아 RVLM세포들의 자발적 흥분에 대하여 감압반사의 흥분이 기여하는 바가 크지는 않을 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

1. Guertzenstein PG. Blood pressure effects obtained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem. J Physiol 1973;229:395-408.
2. McAllen RM. Identification and properties of subretrofacial bulbospinal neurons: A descending cardiovascular pathway in the cat. J Auto Nerv Sys 1986;17:151-64.
3. Ross CA, Ruggiero DA, Joh TH, Park DH, Reis DJ. Rostral ventrolateral medulla: selective projections to the thoracic autonomic cell column from the region containing C1 adrenaline neurons. J Comp Neurol 1984;228:168-85.
4. Caverson MM, Ciriello J, Calaresu FR. Direct pathway from cardiovascular neurons in the ventrolateral medulla to regions of the intermediolateral nucleus of the upper thoracic cord: an anatomical and electrophysiological study in the cat. J Auto Nerv Sys 1983;9:451-75.
5. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. Function of the ventrolateral medulla in the control of circulation. Brain Res Rev 1986;11:359-91.
6. Blessing WW, Reis DJ. Inhibitory cardiovascular function of neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit relationship to the area containing A1 noradrenergic cells. Brain Res 1982;253:161-71.
7. Willette RN, Punnen S, Krieger AJ, Sapru HN. Interdependence of rostral and caudal ventrolateral medullary areas in the control of blood pressure. Brain Res 1984; 321:169-74.
8. Barman SM, Gebber GL. Basis for the naturally occurring activity of rostral ventrolateral medullary sympathoexcitatory neurons. In: Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. The Central Neural Organization of Cardiovascular Control., New York Elsevier science Publishing Co. 1989.
9. Goo YS, Kim SJ, Lim W, Kim J. Depressor pathway involved in somatosympathetic reflex in cats. Neurosci Letts 1996;203:187-90.
10. Morrison SF, Milner TA, Reis DJ. Reticulospinal vasomotor neurons of the rat rostral ventrolateral medulla: relationship to sympathetic nerve activity and the C1 adrenergic cell group. J Neurosci 1988;8:1286-1301.
11. Jeske I, Morrison SF, Cravo SL, Reis DJ. Identification of baroreceptor reflex interneurons in the caudal ventrolateral medulla. Am J Physiol 1993;264:R169-78.
12. Hancock MB. Evidence for direct projections from the nucleus of the solitary tract onto medullary adrenaline cells. J Comp Neurol 1988;276:460-7.
13. Agarwal SK, Gelsema AJ, Calaresu FR. Inhibition of

- rostral VLM by baroreceptor activation is relayed through caudal VLM.* Am J Physiol 1990;258:R1271-8.
14. McAllen RM, Spyer KM. *The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat.* J Physiol 1976;258:187-204.
  15. Barman SM, Gebber GL. *Sympathetic nerve rhythm of brainstem origin.* Am J Physiol 1980; 239:R42-7.
  16. Sun MK, Guyenet PG. *Arterial baroreceptor and vagus inputs to sympathoexcitatory neurons in rat medulla.* Am J Physiol 1987;252:R699-709.
  17. Stornetta RL, Morrison SF, Ruggiero DA, Reis DJ. *Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex.* Am J Physiol 1989;256:R448-62.
  18. 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.
  19. Sun MK, Guyenet PG. *GABA-mediate baroreceptor inhibition of reticulospinal neurons.* Am J Physiol 1985;249 :R672-80.
  20. Cochrane KL, Buchholz RA, Hubbard JW, Keeton K, Nathan MA. *Hypotensive effects of lesions of the rostral ventrolateral medulla in rats are anesthetic-dependent.* J Auto Nerv Sys 1988;22:181-7.

=국문초록=

본 연구는 동맥혈압의 조절에 결정적 역할을 하는 상부연수 복외측부에 존재하는 심맥관계 활동과 관련 있는 신경세포들에 대해 iontophoresis 법으로 투여한 신경흥분전달물질의 작용기전을 규명하고자 하였다. 이를 위해서  $\alpha$ -chloralose로 마취한 고양이를 실험동물로 하여 연수의 복외측부에 multibarrel 전극을 삽입하여 심맥관계 활동과 관련 있는 신경세포의 활동을 세포외기록법으로 확인한 후 세포에 iontophoresis법으로 투여한 glutamate, GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid) 및 bicuculline의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 자발적으로 활동전압을 보이지 않는 세포에서 glutamate를 10초 주기로 5초간 iontophoresis할 때 주기적인 세포활동을 기록할 수 있었고 이 활동은 동시에 가한 GABA에 의하여 억제되었다.
- 2) 자발적으로 활동하고 있는 세포들에 대하여 glutamate를 투여하였을 때 활동전압의 빈도가 증가하였고 GABA에 의해서 억제되었다.
- 3) GABA억제제인 bicuculline을 단독으로 투여시 활동전압 빈도의 증가는 뚜렷하지 않았으나 GABA와 동시 투여시에는 GABA의 억제작용을 차단하였다.
- 4) GABA의 작용은 RVLM(rostral ventrolateral medulla) 세포의 주기적 활동과 basal discharge 모두를 감소시켰으나 주기적 양상이 없어진 세포는 드물었다.
- 5) 말초에 가한 유해자극에 의하여 유발된 신경세포 활동이 GABA에 의하여 억제되었다.

이상의 결과로부터  $\alpha$ -chloralose로 마취한 고양이에서 GABA는 RVLM에 존재하는 심맥관계 신경세포들에 대하여 억제적으로 작용하나 bicuculline의 투여후에도 이들 세포들의 주기적 활동이 유지되는 점으로 보아 RVLM세포의 자발적 흥분에 대하여 감압반사의 흥분이 기여하는 바가 크지는 않을 것으로 사료된다.

중심단어 : 심맥관계 활동, 상부연수 복외측부, iontophoresis법, glutamate, GABA, bicuculline