

체성교감반사를 매개하는 상부 복외측연수  
심혈관계세포의 흥분발사특성 분석

구용숙, 차은종\*

충북대학교 의과대학 생리학교실, 의공학교실\*

Firing characteristics analysis of cardiovascular neurons mediating  
somatosympathetic reflex in the rostral ventrolateral medulla

Yong Sook Goo and Eun Jong Cha\*

Departments of Physiology and Biomedical Engineering

Chungbuk National University, Cheongju, Korea

요약

체성-교감 반사 유발시 동맥혈압의 조절에 관여한다고 생각되는 상부 복외측 연수 내의 심혈관계 세포를 대상으로 흥분발사의 반응특성을 측정, 분석하였다. 심장 박동주기와 시간적으로 동기되는 흥분발사를 보이는 심혈관계 세포를 찾은 후 체성-교감 반사의 승압반응과 감압반응을 유발시키며 각각에 대해 동일한 세포의 흥분발사의 변화를 측정하고 5가지 유형의 반응특성을 얻을 수 있었다. 이들 간에 구성되어 있는 회로망 연결을 설명하고자 2 가지 종류의 특성 세포와 적절한 자극 전달 경로 및 세포간 회로망 연결을 도입하여 본 연구의 실험결과를 모두 설명할 수 있는 가장 간단한 최소 세포회로망 모델을 구성하였다. 최소 모델의 고찰 결과 고유한 감압경로의 존재가능성이 도출되었다.

I. 서론

동맥혈압의 조절중추는 연수에 존재한다<sup>[1]</sup>. 상부 복외측연수(RVLM, rostral ventrolateral medulla)의 vasomotor neuron은 말초로부터의 구심성 흥분을 받을 뿐 아니라<sup>[2]</sup> 심혈관계 조절에 관여하는 여타의 다른 뇌간영역으로부터 구심성 흥분을 받는다<sup>[3]</sup>. RVLM에는 자발적 흥분을 보이며 교감신경의 흥분발사(SND, sympathetic nerve discharge)에 긴장성 영향을 미치는 세포가 존재할 뿐만 아니라<sup>[4]</sup> 흥수의 Intermediolateral nucleus(IML)로 axon을 내는 연수 척수로 세포가 존재한다. 이들 중 일부는 자발적인 흥분발사도가 심장 박동주기와 잘 일치하기 때문에 심혈관계세포(CVN, cardiovascular neuron)라 불리며 동맥혈압조절에 깊이 관여하는 것으로 믿어진다<sup>[3,4]</sup>.

연수내 극부를 전기적 혹은 화학적으로 자극하며 동맥혈압의 변화를 관찰함으로써 혈압조절 경로를 규명하고자 하는 노력이 있어왔으나 특히 동맥혈압을 감소시키는 부위에 관해서는

서로 상반되는 실험결과가 관찰된다<sup>[5-7]</sup>. 특정 부위가 일관된 동맥혈압의 변화를 유발하지 않는 것은 서로 다른 기능을 가지는 세포들이 동일 부위에 존재한다는 것을 시사한다. 왜냐하면 동맥혈압조절의 최종공통로로 믿어지는 RVLM 내에는 여러 신경 세포들이 회로망을 이루어 서로 상호 영향을 미칠 것이고 이들의 통합적인 결과에 의해 동맥혈압이 결정될 것이기 때문이다. 즉, 특정 부위 혹은 특정 세포 하나를 자극한다고 하더라도 세포 하나의 영향이 최종적으로 동맥혈압에 일관된 변화를 초래할 수는 없을 것이다.

이에 본 연구에서는 RVLM을 자극하는 대신 별도의 방법을 사용하여 동맥혈압의 변화를 유발하며 RVLM 내 CVN의 흥분발사 특성을 측정함으로써, CVN들의 기능적 유형을 구분하고, 동맥혈압조절을 위하여 이들이 서로 어떠한 회로망을 구성해야 하는가 하는 것을 모델링을 통해 귀납적으로 유추하였다. 이 때 혈압을 변화시키는 방법은 RVLM을 포함하는 혈압조절경로를 통과하는 것이어야 하기 때문에 체성-교감 반사(SSR, somatosympathetic reflex)를 이용하였다. 이는 말초신경을 자극할 때 나타나는 혈압반사로서 인위적인 말초신경의 자극이 연수로 전달되고 그 결과 만들어지는 혈압조절 신호가 원심성 경로를 따라 전달되며 이에 따라 혈압변화가 유발되기 때문에 본 연구의 목적에 부합된다. 그림 1에 체성-교감 반사가 혈압 반응을 유발하는 기능적 블록 다이어그램을 보였다.

II. 동물실험

1. 실험대상 및 장치

$\alpha$ -chloralose로 마취시킨(60 mg/kg, i.v.) 42 마리의 고양이를 실험동물로 사용하였다. Pancuronium bromide로 호흡을 마비시킨 후(초기용량: 0.4 mg, 유지용량: 0.4 mg/hr) 인공 호흡기로 호흡시켜 호흡 말기 CO<sub>2</sub> 농도를 3-4%로 유지시켰으며 체온은 37±1°C로 유지시켰다. 동맥혈압 측정과 각종 약물의 주입은 각각 femoral artery와 vein을 통하여 수행하였다.

체성-교감반사를 매개하는 상부 복외측연수 심혈관계 세포의 흥분발사 특성 분석

피하조직에 핀 전극을 사용하여 심전도 신호를 추출하였다. 심전도 신호를 Shmitt-trigger 회로를 통과시켜 R-wave를 감지해 내었다. Hydraulic microdrive (PC-5N, Narishige)를 이용하여 탄소필라멘트 전극 (말단저항 = 2 - 3 Mohm)을 RVLM 내 세포로 근접시켜 단일세포의 흥분발사신호를 얻었다. 단일세포 신호를 적절히 증폭, 필터링한 후 (DAM-80, WPI) 디지털 오실로스코프에 (4094C, Nicolet) 저장하였다. 이 신호를 Window discriminator (Frederick Haer & Co.)를 통과시킨 후 A/D 변환하여 (67 kHz, 1401, CED) IBM-PC/AT 에 저장하였다. 양극성 백금전극을 사용하여 left inferior cardiac nerve로부터 교감신경의 흥분발사도를 감지하여 적절히 증폭, 필터링하여 서파(slow wave) 형태의 신호를 얻었다. 삼극성 백금전극으로 sciatic nerve를 자극하여 체성-교감 반사를 유발하였다. C-강도 (10 mA, 0.5 ms), 20 Hz 자극과 Aδ-강도 (1 mA, 0.1 ms), 1 Hz 자극시 각각 승압 및 감압 반응이 유발하였다. 그림 2에 실험장치의 모식도를 보였다.

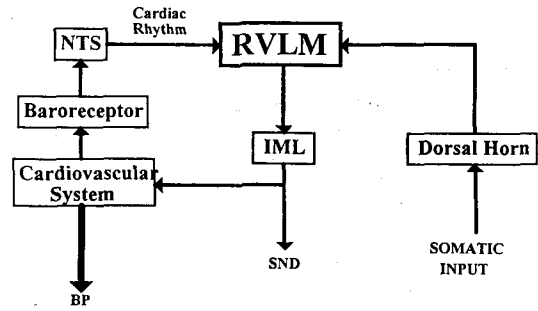
2. 자료분석

PC에 저장된 자료를 다음과 같은 방법으로 분석하였다.

- (1) Post R-wave interval histogram of unit discharges (PR-UNIT) : 심전도 상의 R-wave를 trigger 신호로 사용하여 R-wave로부터 RVLM 내 단일세포가 흥분발사하는 지점까지의 시간을 히스토그램으로 작성하였다. 이는 흥분발사도와 심장박동주기 간의 동기 (synchronization) 유무를 평가해준다.
- (2) Spike-triggered average of sympathetic nerve discharge (STA-SND) : RVLM 내 단일세포의 흥분발사를 trigger 신호로 사용하여 교감신경의 흥분발사신호를 ensemble averaging 하였다. 이는 RVLM 내 세포와 교감신경활동도 간의 관련성 유무를 평가한다.
- (3) Post stimulus time histogram of unit discharge (PSTH) : 체성-교감 반사를 유발하기 위하여 sciatic nerve 를 자극하기 시작한 시점으로부터 3 초동안 RVLM 내 단일세포가 흥분발사하는 시간간격을 히스토그램의 형태로 작성하였다.

3. 실험방법

본 연구의 실험 순서도를 그림 3에 보였다. RVLM 내 단일세포의 PR-UNIT 이 심장박동 주기와 일치하는 주기성을 보이는 동시에 STA-SND 가 역시 유사한 주기성을 보이는 세포를 심혈관계 세포 (CVN)로 간주하였다. 이 CVN이 연수척수로 세포임을 입증하기 위하여 일부 CVN에 대해서는 역전도 자극을 수행하였다. CVN이 발견되면 체성-교감 반사의 승압 및 감압반응을 일으키며 PSTH를 측정하여 흥분발사도의 변화를 관찰하였다.



RVLM : Rostral Ventrolateral Medulla  
 NTS : Nucleus Tractus Solitarius  
 IML : Intermediolateral Nucleus of Spinal Cord

그림 1. 체성-교감 반사가 혈압변화를 유발하는 기능적 블록 다이어그램

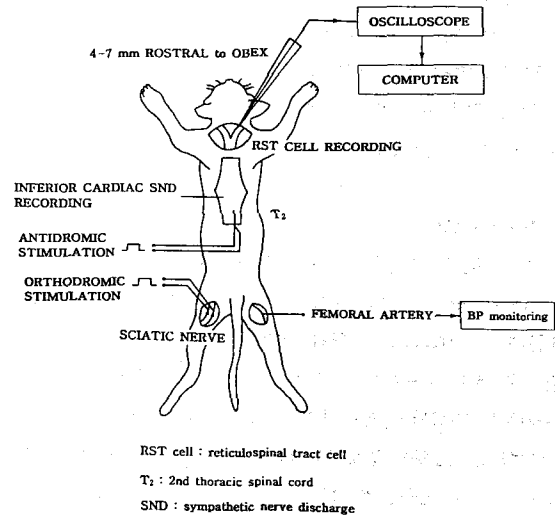


그림 2. 동물실험장치의 모식도

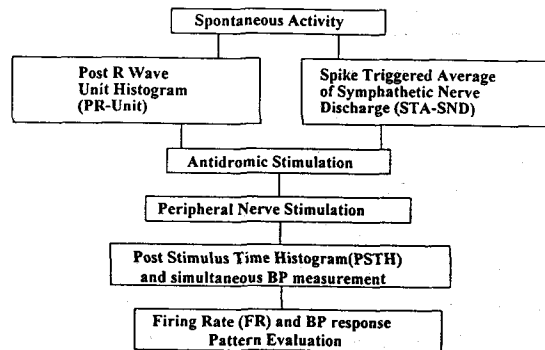


그림 3. 실험 순서도

4. 실험결과

42 마리의 고양이로부터 98 개의 CVN을 확인한 후 체성-교감 반사가 정확하게 유발됨과 동시에 기타 기술적 문제점이 전혀 없었던 17 개의 CVN을 최종적으로 엄격하게 선정하였다. 이들 17 개 CVN의 체성-교감 반사 (동맥혈압 변화)에 따른 흥분발사도의 변화를 그림 4 에 요약하였다.

III. 세포 회로망 모델

1. 흥분발사유형 분류

CVN들의 세포회로망을 모델링하기 위하여 체성-교감 반사 유발시 발생한 흥분발사도의 변화유형을 분류하였다. 편의상 승압 및 감압반응을 유발하는 C-20 Hz 자극과 Aδ-1 Hz 자극을 각각 S<sub>L</sub>, S<sub>H</sub> 로 표기하기로 한다. S<sub>L</sub> 혹은 S<sub>H</sub>를 말초신경에 가하며 RVLM 내 CVN 의 흥분발사를 측정하는 경우 각각의 자극에 대하여 감소 (N, negative), 변화없음 (Z, zero), 그리고 증가 (P, positive) 의 3 가지 경우가 존재하므로 3×3 = 9 가지의 유형이 가능하지만 두 자극 모두에 대해 흥분발사가 변화하지 않는 (ZZ) 세포는 무의미하므로 이를 제외하면 총 8 가지의 반응유형이 가능하다. 그림 4 의 실험결과를 분류해 보면 가능한 8 가지 유형 중 NE, ZN 과 PZ를 제외한 5 가지 (ZP, PP, PN, NP, NN) 의 반응유형이 관찰되었다.

2. 말초신경모델

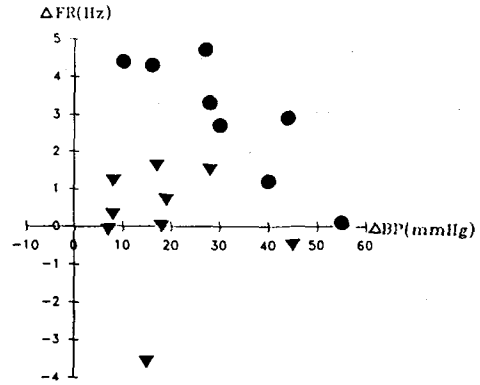
승압반응을 유발하는 S<sub>H</sub> 자극은 자극 정도가 크기때문에 C-fiber를 통해 전달되며 Aδ-fiber가 C-fiber 보다 훨씬 크기 때문에 Aδ-fiber를 통해서도 전달된다. 그러나 S<sub>L</sub> 자극은 그 정도가 작기 때문에 Aδ-fiber를 통해서만 전달되고 C-fiber를 통해서 전달되지 않는다<sup>18,9)</sup>. 따라서 S<sub>L</sub> 자극이 RVLM으로 전달되었다면 동일한 경로를 통하여 S<sub>H</sub> 자극도 전달될 수 있을 것이다. S<sub>H</sub> 자극만을 전달하는 말초신경경로를 CH-pathway, 그리고 S<sub>L</sub>과 S<sub>H</sub> 자극 모두를 전달하는 경로를 AL-pathway 라 하면 체성-교감 반사시 말초신경자극을 RVLM으로 전달하는 경로를 그림 5 와 같이 모델화 할 수 있다.

3. 특성세포 설정

동맥혈압 조절에 직접 관여하는 세포를 Target neuron (T) 라 부르고 T의 흥분발사도의 증감에 따라 혈압도 증가하거나 감소한다고 가정하자. 동맥혈압은 궁극적으로 조절세포의 흥분발사에 따라 결정될 것이므로 이와같은 특성세포의 가정은 가장 단순하면서도 기능적으로 합리적이다. 이 때 동일한 세포 (T) 의 흥분발사가 말초신경자극에 의해 (예컨대 S<sub>L</sub>) 감소하였다면 이는 말초자극이 이 세포에 전달되는 경로 상에 이 세포를 억제하는 세포가 존재한다고 볼 수 있다. 이와같은 두번째

종류의 특성세포를 Inhibitor neuron (I) 이라고 표기하자. 즉, 말초자극이 직접 가해지면 T와 I 모두 흥분발사가 증가하지만 I의 흥분발사 증가는 T를 억제하여 흥분발사를 감소시킨다. 이와같은 두 가지 종류의 특성세포는 신경세포 회로망에서 흔히 발견할 수 있다.

A. C-20 Hz



B. Aδ-1 Hz

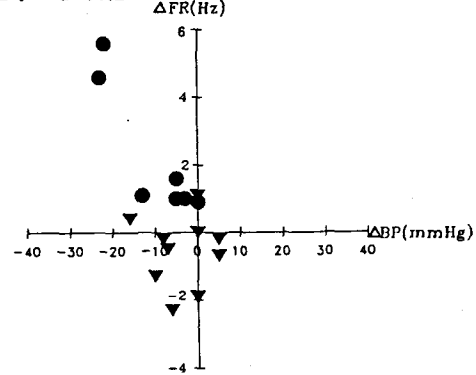


그림 4. 체성-교감 반사 유발시 발생하는 동맥혈압 변화 (ΔBP)와 심혈관계 세포의 흥분발사도 변화 (ΔFR). C-20 Hz (승압반응), Aδ-1 Hz (감압반응).

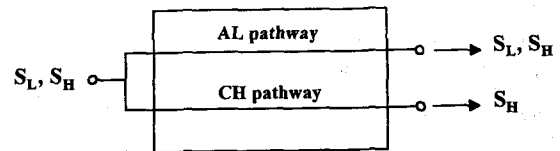


그림 5. 체성-교감 반사시 말초신경자극이 전달되는 경로의 모델 (본문 참조)

체성-교감반사를 매개하는 상부 복의측연수 심혈관계 세포의 흥분발사 특성 분석

4. 최소모델 ( minimal model )

특성세포 T와 I를 사용하여 가능한 CVN의 흥분발사 특성 8 가지 (이 중 5 가지만 실험적으로 확인되었음) 각각을 설명할 수 있는 모델을 그려보면 그림 6 과 같다. 그림 6 에서 " - " 부호는 I가 T를 억제함을 나타낸다. 예를 들어 그림 6 (b) 세포의 반응유형은 S<sub>L</sub> 자극에 대해서는 변화가 없으나 (Z), S<sub>H</sub> 자극에 대해서는 I를 통하여 T가 억제되므로 T의 흥분발사가 감소되어 (N) 궁극적으로 ZN의 반응특성을 보인다. 이들 중 동일한 자극전달 경로를 모두 겹쳐서 나타내고 불필요한 부분을 모두 삭제하여 가능한 8 가지의 반응 유형을 모두 설명할 수 있으면서 가장 작은 수의 T와 I 만을 포함하는 최소모델을 구성하면 그림 7 과 같다. 그림 7 은 2 개의 Inhibitor neuron (T<sub>11</sub>, T<sub>12</sub>) 과 4개의 Target neuron (T<sub>1-4</sub>) 만을 포함하고 있다. 예를 들어 T<sub>11</sub>의 경우 S<sub>L</sub>, S<sub>H</sub> 모두에 대해 흥분발사가 증가하는 PP 유형이고 T<sub>1</sub>은 T<sub>11</sub>의 억제정도에 따라 NP와 NN유형 모두를 나타낼 수 있다. 그림 7에서 실험적으로 확인되지 않은 NZ, ZN 과 PZ를 설명하는 세포를 제거하면 그림 8 과 같은 2 개의 Inhibitor neuron 과 3 개의 Target neuron 으로 구성되는 모델을 얻는다. 즉, 그림 8 은 본 연구의 동물실험에서 확인한 CVN의 흥분발사 특성을 설명할 수 있는 최소모델이다.

IV. 고찰

본 연구에서는 동맥혈압 조절에 관여한다고 알려져 있는 심혈관계 세포의 흥분발사 특성을 동물실험을 통하여 측정하였고 합리적인 가정에 입각하여 이들 간의 최소 세포회로망 모델을 제안하였다. 단일세포가 동맥혈압에 미치는 영향을 알 수 없는 상황에서 동맥혈압의 조절에 관여하는 세포의 특성을 규명하기 위하여는 독립적인 방법을 사용하여 혈압의 변화를 유발하며 이 혈압변화를 결정하는 세포들의 흥분발사 특성을 측정할 후 이 흥분발사 특성이 나타날 수 있도록 세포간의 연관관계를 설정해야 한다는 전략에 입각하여 본 연구를 설계하였다. 이 때 혈압변화를 유발하는 방법이 CVN을 통과해야 하기 때문에 체성-교감 반사를 활용하였다. 즉, 체성-교감 반사의 구성성 경로를 구성하는 말초신경을 통하여 말초자극이 RVLM에 전달되면 CVN들이 반응하여 흥분발사가 변화하고 이 변화는 다시 원심성 경로를 통하여 전달되어 혈압반응이 일어난다. 따라서 CVN들의 흥분발사를 측정하면 이들이 동맥혈압 조절을 위하여 어떻게 상호작용할 것인가 하는 것을 규명할 수 있을 것이다.

체성-교감 반사의 승압 및 감압 반응을 유발시키며 이 두가지 유형의 자극에 대해 동일한 CVN의 흥분발사를 측정할 결과 5 가지 유형의 흥분발사가 관찰되었다. 본 연구에서와 같이 승압 및 감압 반응 모두에 대해 동일한 CVN의 반응을 측정할 연구는 없다. 그림 4 의 실험결과에서 Aδ-1 Hz 자극을 가하여 감압 반응을 일으켰을 때 혈압의 변화가 없었던 경우가 간혹 발생하였다. 그러나 세포의 흥분발사도의 변화는 관찰되었으므로

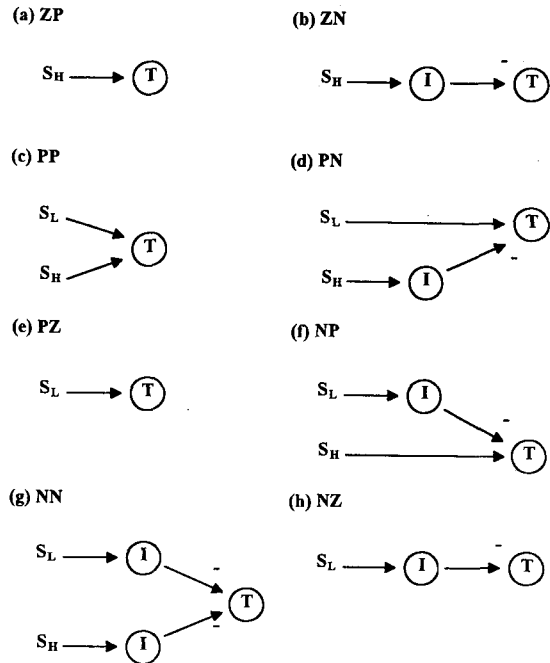


그림 6. 체성-교감 반사시 CVN의 가능한 흥분발사 특성 각각의 개념적 모델

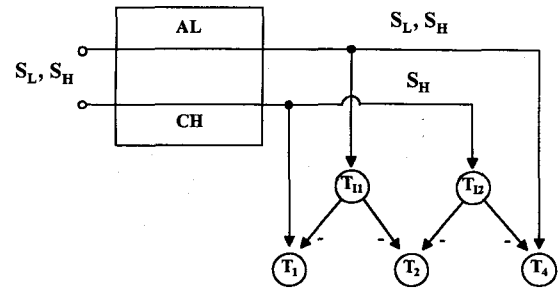


그림 7. 체성-교감 반사시 CVN의 가능한 흥분발사 특성을 모두 설명할 수 있는 최소모델

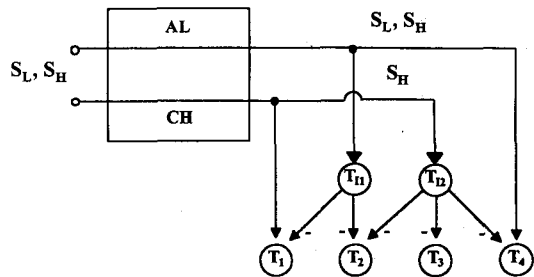


그림 8. 실험적으로 확인된 CVN의 흥분발사 특성만을 설명하는 최소모델

로 감압반응이 일어난 것으로 간주하였다. 실제로 이들 중 대부분은 혈압변화의 양은 미미하였으나 감소하는 경향은 뚜렷하였다.

두 가지의 말초신경 자극에 대하여 가능한 8 가지 중 5 가지의 반응유형이 관찰되었으므로 5 종류까지의 세포유형을 가정하면 이 흥분발사 특성을 설명할 수 있다. 본 연구에서는 가장 간단한 두 가지 종류의 특성세포를 가정하고 이들 간에 가능한 최소한의 회로망 연결을 사용하여 실험적으로 확인된 5 가지 종류의 흥분발사 유형을 설명할 수 있는 최소모형을 구성하였다.

그 결과 그림 8 에 보인 바와 같이 두 가지 종류의 구심성 경로와 두 종류로 구성되는 5 개의 세포 ( 2I + 3T ) 로 구성된 회로망을 얻을 수 있으며 이는 본 연구의 실험결과를 모두 설명할 수 있다. 즉, 두가지 종류의 특성세포 유형과 적절한 회로망 연결 관계를 사용하여 5 종류의 반응유형을 모두 설명할 수 있으며 두 가지 종류의 특성세포는 어떤 회로망을 구성하더라도 필수적인 가장 작은 수의 세포종류이므로 본 실험결과를 설명할 수 있는 가장 간단한 모델이다.

본 연구의 동물실험결과에 입각하여 제안한 최소모델의 타당성을 입증할 수는 없으나 그림 8 의 T<sub>2</sub> (유형 NN) 세포는 S<sub>L</sub> 자극이 가해질 때 항상 흥분발사가 감소하는 세포를 나타낸다. 반면 T<sub>1,4</sub>의 경우에는 T<sub>11,2</sub>를 통한 억제경로와 S<sub>L</sub> 자극이 직접 전달되는 경로 간의 상대적 자극크기에 따라 흥분발사가 감소할 수도 있고 증가할 수도 있으므로 동맥혈압의 변화에 어떻게 기여하는지 결론지을 수 없다. 그러나 T<sub>2</sub>는 항상 감소하는 흥분발사를 보일 것이므로 고유한 감압경로 상에 위치하고 있다고 간주할 수 있다. 고유한 감압경로의 존재 유무가 아직 밝혀져 있지 않은 현 상황에서<sup>[5,6]</sup> 본 모델의 T<sub>2</sub> 세포는 감압경로의 존재가능성을 시사한다. 따라서 본 모델의 타당성을 밝히는 실험적 연구가 향후 과제일 것이다.

## V. 참고문헌

[1] Dittmar C. Über die Lage des sogenannten Gefässcentrums in der Medulla oblongata. Be Verh Saechs Wiss Leipzig Math Phys Kl 25 : 449 - 469, 1873.

[2] Stornetta RL, Morriss SF, Ruggiero DA, and Reis DJ. Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex. Am. J. Physiol. 256 : R448 - R462, 1989.

[3] Dampney RAL, Czachurski J, Dembowski K, Goodchild AK, and Seila H. Afferent connections and spinal projections of the pressor region in the ventrolateral medulla of the cat. J. Auto Nerv. Sys. 20 : 73 - 86, 1987.

[4] Barman SM and Gebber GL. Brainstem neuronal types with activity pattern related to sympathetic nerve discharge. Am. J. Physiol. 240 : R235 - R247, 1981.

[5] Granata AR, Numa Y, Kumada M and Reis DJ. A1 noradrenergic neurons tonically inhibit sympathoexcitatory neurons of C1 area in rat brainstem. Brain Res. 377 : 127 - 146, 1986.

[6] Barman SM and Gebber GL. Lateral tegumental field neurons of cat medulla : a source of basal activity of raphespinal sympathoinhibitory neurons. J. Neurophysiol. 61 : 1101 - 1024, 1989.

[7] 박국양, 구용숙, 김종환. 고양이 연수 복외측부 세포의 동맥혈압조절에 대한 연구. 대한 흥부외과학회지. 23 : 833 - 843, 1990.

[8] Chung JM and Wurster RD. Ascending pressor and depressor pathways in the cat spinal cord. Am. J. Physiol. 231 : H786 - H792, 1976.

[9] Chung JM, Webber CL and Wurster RD. Ascending spinal pathway for the somatosympathetic A and C reflexes. Am. J. Physiol. 237 : H342 - H347, 1979.

**Acknowledgement** 본 연구는 한국학술진흥재단에서 지원하는 '94년도 신진교수연구과제에 의한 결과임.