

복외측 하부연수의 전기자극이 고양이의 척수후각세포의 활성에 미치는 영향

최윤정 · 고광호 · 오우택*

서울대학교 약학대학

Effects of Electrical Stimulation of the Caudal Ventrolateral Medulla on the Activity of Dorsal Horn Neurons of the Spinal Cord in the Cat

Yoon Jeong CHOI, Kwang Ho KO and Uh Taek OH*

College of Pharmacy, Seoul National University Seoul 151-742, Korea

(Received February 25, 1993; accepted March 9, 1993)

Abstract—Electrical or chemical stimulation of many areas in the brainstem modulates activity of dorsal horn neurons (DHN). This is known to be mediated by a population of bulbospinal neurons. Yet, little is known about responses of DHNs to stimulation of the caudal ventrolateral medulla (CVLM). Thus, the purpose of the present study is to see if there is any change in activity of DHNs when CVLM is stimulated electrically. Thirty-one DHNs were recorded from dorsal horn of the spinal cord. Fourteen DHNs (45%) were classified as wide dynamic range neurons and 9 (19%) were high threshold cells, and 4 (13%) and 4 (13%) were deep and low threshold neurons, respectively. Among 31 neurons tested for responses to stimulation of CVLM, 21 DHNs (68%) were inhibited by the electrical stimulation of CVLM (200 μ A, 100 μ s duration, 100 Hz), and 9 cells (29%) did not show any change in neuronal activity. One neuron was excited by the stimulation. The electrical stimulation of CVLM not only inhibited spontaneous activity of DHNs but also inhibited evoked responses of DHNs to somatic stimulation in the receptive field. These data suggest that CVLM is one of the pain-modulatory areas that control transmission of ascending information of noxious input to the brain from the spinal cord.

Keywords □ medulla, dorsal horn neuron, pain modulation, analgesia, cat.

뇌의 여러 부위를 전기자극하면 진통작용을 유발시킬 수 있다. 예를 들면 중뇌의 Periaqueductal gray (PAG)를 자극하면 강한 진통작용을 유발하며, 이러한 작용은 PAG 이외에 시상의 복측기저핵, 시상하부, 청반핵 및 봉선핵에서 발견된다(Liebesskind 등, 1973; Mayer와 Liebesskind, 1974; Gebhart와 Toleikis, 1978; Katayama 등, 1984; Jones와 Gebhart, 1986):

또한 자극시 진통작용을 유발하는 뇌의 여러 부위를 전기자극하면 척수의 신경세포가 억제를 받는다. 예를 들면, PAG 부위를 전기자극하면 척수내 배척각에 있는 척수시상로세포, 척수망상로세포 및 여러 종류의 척수후각세포를 억제하며(Carstens 등, 1979, 1982; Gebhart

등, 1983), 이와 같은 현상은 Nucleus Raphe Magnus (NRM)을 자극하였을 때에도 관찰할 수 있었다(Fields 등, 1977; Guilbaud 등, 1977; Willis 등, 1977; Gerhart 등, 1981; Ammons 등, 1984; Chapman 등, 1985). 이 외에도 뇌교의 배외측 부위인 청반핵(Hodge 등, 1983; Mokha 등, 1985), 시상의 복측기저핵(Gerhart 등, 1983), 시상하부(Carstens 등, 1982)에서 발견되었다. 이처럼 뇌의 여러 부위가 자극될 때 척수내의 신경세포의 전기적 활동이 억제되는 현상은 이들이 자극될 때 진통작용을 나타내는 현상을 설명하는 기전이 된다(Willis, 1985).

뇌간 중 하부연수는 척수의 상부와 인접한 곳으로서 많은 하행성 및 상행성 섬유가 서로 교차하는 곳이며 이 부위의 복외측부위에는 외측망상핵(Lateral Reticular Nucleus, LRN)이 존재하며 특히 이 핵은 척수와 소뇌

*To whom correspondence should be addressed.

간의 정보전달에 중요한 핵으로 알려져있다. 최근에 흰 쥐에서 이 부위를 자극하여 강한 진통작용을 관찰하였고 (Aicher와 Randich, 1990), Ossipov와 Gebhart(1986)는 흰 쥐의 LRN 부위를 자극하여 Tail-Flick Reflex가 강하게 억제되는 사실을 관찰하였다. 또한 이 부위의 자극시 척수세포가 억제된다는 사실(Morton 등, 1983)이 보고 되었으며 이것은 이 부위의 자극이 진통작용을 유발하는 것을 설명할 수 있는 증거가 된다. 그러나 이러한 진통 작용의 전기생리학적 증거가 주로 흰 쥐에서 많이 연구가 되어왔고 고양이에서는 충분치 못한 실정이다. 또한 복 외측 하부연수의 자극이 어떤 종류의 척수세포의 활성화에 어떠한 영향을 미치는가가 밝혀지지 않고 있다. 따라서 본 실험은 고양이의 하부연수의 복외측부위의 전기자극이 척수세포에 어떠한 영향을 미치는가를 보고자 하였다. 즉, 고양이의 복외측 하부연수부위를 자극하고 이 자극이 척수후각세포의 활성을 억제하는가를 관찰하여 이 부위가 뇌의 다른 여러 부위처럼 하행성억제를 하는가를 보고자 하였다.

실험방법

수 술

체중 1.8~3.1 kg의 암수 고양이 8마리를 사용하였다. 고양이를 Ketamine(10 mg/kg, im)으로 안정시킨 뒤 α -chloralose를 고양이의 복강내에 주사(60 mg/kg)하고 주사후 약 1~2 시간이 경과 했을 때 실험동물이 완전히 마취된 것을 확인하였다. 마취의 확인은 고른 호흡, 동공 축소, 통각반사 소실로 관찰하였다. 근이완제 및 수액을 공급할 목적으로 대퇴정맥을 노출시켜 정맥 카테터를 삽입하고 대퇴동맥에는 동맥혈압의 변화를 관찰하기 위하여 동맥카테터를 삽입하였다. 기도를 절개하여 기도관을 삽입하였고, 기도관의 체외쪽 끝을 인공호흡기(Narco Biosystem)에 연결하여 인공호흡을 시켰다. 이때 호흡수는 분당 17~22회로, 흉강내압은 7~10 cmH₂O, 흡기대 호기의 비는 1:1로 유지하였다. 전신근육을 이완시키기 위하여 정맥 카테터를 통하여 Pancuronium bromide(0.3 mg/kg/hr)를 일정량 서서히 주입시켰다. 실험 기간 동안 전기담요를 사용하여 직장온도가 37±1°C로 유지되도록 하였다.

근수축 반사가 완전히 억제되었을 때, 척추궁 절제 수술을 실시하였다. 피부를 절개하여 요추를 노출시키고 요추주위의 근육을 제거하였다. 요추의 극돌기를 절개하여 척추궁을 노출시킨 다음 척추궁을 절제하여 척수를 노출시켰다. 하부연수를 노출시키기 위하여 후두골을 제거하였고, 이후 환추후두골막을 잘라내었다. 수술이 끝나면 실험동물을 임체고정장치(Stereotaxic apparatus)에 옮기고 하부연수를 잘 노출시키기 위하여 머리의 각도를 45° 정도 구부렸다. 제 2 및 제 4 요추의 극돌기를 집게로 집어 척수가 움직이지 않도록 고정시켰다. 또한

하체를 고정시키기 위하여 둔부의 장골을 장골집게로 집어 고정시켰다. 척추와 둔부가 고정된 후 경막을 열고 노출된 척수가 마르지 않도록 mineral oil pool을 만들고, 온수 순환 heating coil로 pool의 온도를 유지하여 노출된 척수의 온도를 일정하게 하였다.

전기자극 및 활동전압의 기록

노출된 하부연수의 경막을 열고, 두개의 양극 전극(외경: 1 mm)을 문역(obex) 기준으로 미측으로 2~3 mm, 중앙선으로부터 외측으로 3~4 mm, 배측표면으로부터 3.0~4.5 mm의 길이로 삽입하였다. 전기자극은 이 양극 전극을 통하여 50~200 μ A의 강도로 100 usec의 pulse파를 100 Hz의 주파수로 주었다.

한 개의 신경세포의 활동전압을 측정하기 위하여 유리된 미세전극(탄소섬유 포함)을 척수의 왼쪽 회백질에 꽂았다. 기록하고자 하는 신경세포는 어느 정도 자발적 활성이 있거나, 혹은 수용장의 자극에 일정한 반응을 보이는 세포만을 골랐다. 신경세포의 활동전압의 크기를 최대화하기 위하여 극미동기(micro-stepper)를 사용하여 전극의 위치를 아주 미세하게 옮겼다. 미세전극에 의하여 받아들인 신경세포의 활동전압을 교류증폭기를(WPI, DAM80) 사용하여 증폭시킨 후, 출력을 선별기(window discriminator)에 입력시켜 한 세포의 전기적 활성을 다른 세포의 활동전압 혹은 다른 잡음으로부터 분리시켰고, 이 선별기의 출력을 컴퓨터와 시그널 분석기에 입력시켜 단일 신경세포의 전기적 활성을 분석하였다.

오실로스코프에 나타나는 척수후각세포의 활동전압이 다른 세포의 활동전압과 분리되어 기록되기 시작하면, 이 세포의 수용장을 확인하였다. 수용장의 확인이 끝난 후 자극에 가장 민감한 부분을 붓으로 쓸거나, 손가락으로 집거나, 톱니집게로 집거나하여 이들 자극에 대한 세포들의 반응에 따라 세포를 WDR, HT, LT, 혹은 Deep으로 분류하였다. 붓에 의한 약한 자극에는 반응을 하지않고 손가락으로 집거나 톱니집게로 강하게 집을 때만 흥분이 되는 세포를 HT세포라 분류하였고, 수용장을 붓으로 쓸어낼 때 세포의 활성이 약간 증가하다가 수용장을 강하게 누르거나 집게로 꼬집으면 세포활성이 자극강도에 비례하여 더욱더 증가하는 세포는 WDR세포라 불렀다. LT세포는 피부를 붓으로 자극할 때 최대로 반응을 하며 강한 기계적자극에 더 이상 반응이 증가하지 않는 세포를 말하고, Deep세포는 피부자극에는 아무런 반응이 없고 근육에 압박을 가하거나 관절을 굽혀 자극할 때만 반응을 보이는 세포로 분류하였다.

말초자극에 대한 세포의 반응을 분류한 후 하부연수의 복외측부위를 전기자극하여 이자극이 척수후각세포활성에 어떤 영향을 미치는가를 관찰 기록했다. 한 track의 조사가 끝나면 전극을 뽑아 0.5~1 mm씩 전극을 전후 좌우로 이동하여 새로운 track을 조사하였다. 필요한 자료들은 컴퓨터 interface (CED 1401)를 통하여 컴퓨터에

저장한 후 추후에 레이저 프린터를 사용하여 재생하였다.

조직학적 확인

한 신경세포의 기록이 끝나면 미세유리전극을 통하여 약한 직류의 전류(50 μ A)를 흘려 넣어 전극의 끝 부위를 병변시켜 이 기록부위를 표지 하였다. 또한 하부연수의 자극부위가 어디인지를 확인하기 위하여 금속전극을 통하여 약한 직류전류(50 μ A)를 20~30초 동안 흘려 넣었다. 실험이 끝나면 포화-KCl로 안락사 시키고, 두개골과 척추를 제거하고 척수후근들을 세어 기록한 척수후각세포의 척수분절의 위치를 확인하였다. 하부연수와 요수를 떼어내어 potassium ferricyanide를 함유한 10% formalin 용액에 적어도 5~7일 이상 고정시킨 후 48 μ m 간격으로 냉동미세박절기(Cryostat-Microtome, Damon/IEC)를 사용하여 냉동박절했다. 현미경하에서 prussian blue 반응의 초록색 반점이 있는 곳을 확인하여 이를 하부연수의 자극부위로 기록하였으며 척수후각에 나타난 병변을 확인하여 이를 기록부위로 표시하였다. 뇌조직의 절편을 슬라이드에 올려 보관하고 기록전극 및 자극전극의 위치는 투사도법(camera lucida drawing)을 사용하여 기록부위들의 지도를 작성하였다.

통계처리

모든 실험 결과들은 평균치±표준에러로 나타내었고 두개의 서로다른 평균치의 비교는 ANOVA test 및 post-hoc test로 분석하였다. 그중 post hoc test는 Newman-Keuls test를 기준으로 하였다. 값의 차이는 p<0.05인 경우를 기준으로 하여 유의성 여부를 판정하였다.

실험결과

총 8마리의 고양이에서 31개의 척수후각세포를 찾아 이를 대상으로 실험하였다. 이들 세포들은 요수 4번과 7번 사이에 분포하였고, 이들 세포들의 수용장은 주로 왼쪽 뒷발과 다리에 국한되었다. 수용장의 말초조직 자극시 척수후각세포가 나타내는 반응의 양상에 따라 31개의 척수후각세포를 분류하였던바 WDR 세포가 14개(45%), HT 세포가 9개(29%), 나머지 LT 및 Deep 세포가 각각 4개씩(13%)이었다.

복외측하부연수의 전기자극에 대한 척수세포의 자발 활성이 어떻게 변하는가를 Fig. 1A에 나타내었다. 이 세포는 수용장에 해당되는 뒷발을 붓으로 살살 문지르는 것과 같은 약한 자극에 의해서는 흥분되지 않다가, 수용장을 강하게 누르거나 꼬집는 것과 같은 강한 기계적 자극에 의해서는 흥분이 되는 HT세포이었다. 또한 이 세포는 아무런 자극을 안 주어도 활성이 있는 자발활성이 상당히 높은 세포였다. 이 세포에 자극의 크기가 200 μ A, 지속시간이 100 μ sec 주파수 100 Hz의 전기자극을 하부연수에 약 10초간 두번 주었을 때(막대기) 세포의 자발 활성이 각각 40%, 54% 정도 억제를 받았다. 자극을 멈

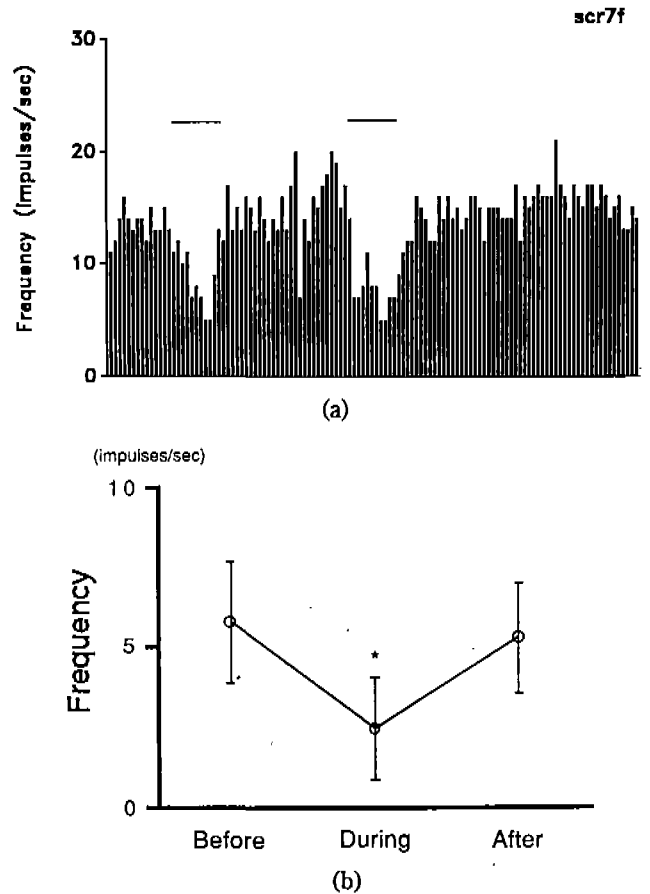


Fig. 1. Effect of electrical stimulation to the caudal ventrolateral medulla on spontaneous activity of dorsal horn neurons. A) A neuron is spontaneously active, and when electrical stimulation (bar) was applied to the caudal ventrolateral medulla (200 μ A, 100 μ S, 100 Hz) the spontaneous activity was greatly reduced. B) Summary of effects of electrical stimulation of the caudal ventrolateral medulla (200 μ A, 100 μ S, 100 Hz) on spontaneous activity of 11 dorsal horn neurons.

추었을 때는 세포의 활성이 자극전의 수준으로 다시 회복되었다.

이와 같은 하부연수의 전기자극이 척수후각세포활성을 어느 정도 억제하는가를 시험하기 위하여 11개의 자발 활성을 가진 세포에 동일한 자극(200 μ A)을 가하였다. Fig. 1B에 나타나듯이 하부연수를 자극하기 전에는 척수 후각세포의 자발적 활성이 평균 5.8±1.9 impulse/sec이었는데, 하부연수의 자극은 이 활성을 2.4±1.6 impulse/sec로(58%) 유의성있게 낮추었다. 또한 자극을 멈추었을 때 척수세포의 활성은 5.3±1.7 impulse/sec로 회복되어 하부연수의 전기자극전의 활성과 거의 같았다. 복외측 하부연수의 전기자극에 의한 척수후각세포의 자발활성의 억제는 전기자극의 강도에 비례하여 나타났다. 즉, 자극을 100 μ A, 140 μ A, 200 μ A로 서서히 증가시킬 때 척수세포의 활성억제는 각각 57.1±14.24, 69.7±13.5 및 88.5±8.8%로 나타나 자극의 강도가 커질수록 척수세포의 활

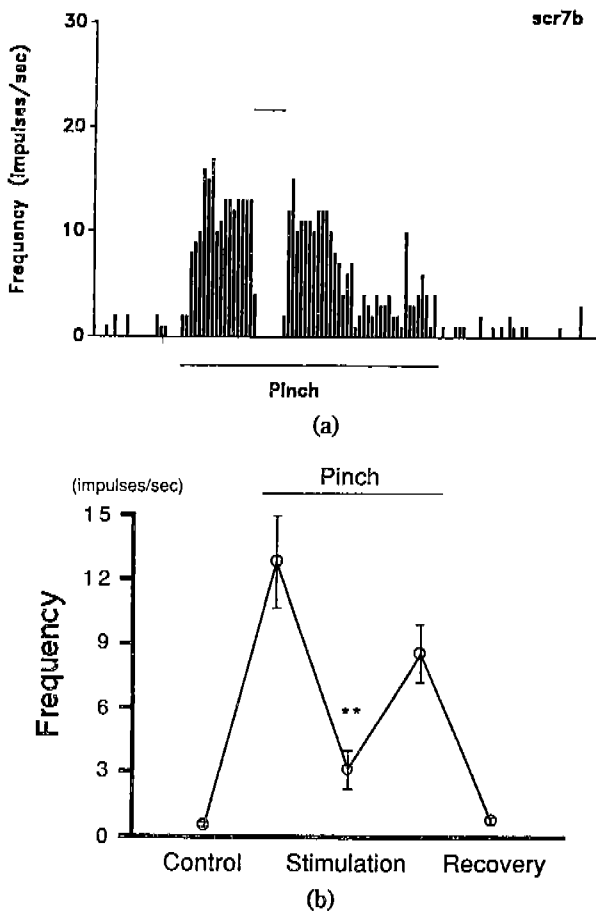


Fig. 2. Effect of electrical stimulation to the caudal ventrolateral medulla on response of dorsal horn neurons to noxious peripheral stimulation such as pinch. A) Activity of a dorsal horn neuron was increased during pinching the skin and/or the muscle in the receptive field. This neuronal response to the noxious peripheral stimulation was greatly depressed by an electrical stimulation of the caudal medulla (upper bar). B) Summary of effects of electrical stimulation of the caudal ventrolateral medulla on neuronal response of 13 dorsal horn neurons to pinch.

성억제가 강한 것으로 나타났다.

복외측하부연수의 전기자극은 척수후각세포의 자발활성을 억제할 뿐 아니라 말초에 가해진 유해한 체성자극에 의해 유발된 척수후각세포의 활성도 억제하였다. Fig. 2에서 보듯이 이 세포는 자발활성이 거의 없는 세포였으며 이 척수후각세포는 수용장의 피부를 집게로 꼬집었더니 세포활성이 급격히 증가되었다. 이때 복외측하부연수를 전기자극하였더니(200 μ A, 100 μ sec, 100 Hz) 척수후각세포의 말초자극에 의한 반응이 강하게 억제되었다. 이 전기자극을 멈추면 활성이 자극을 주기전의 상태로 복귀하였으며 이후 집계를 제거하면 척수후각세포의 활성이 말초자극전의 상태로 돌아왔다(Fig. 2A). 이와 같은 실험을 13개의 서로 다른 세포에 실행하였다. 수용장의 피부를 자극하였을 때 척수후각세포의 활성은 0.6 ± 0.1

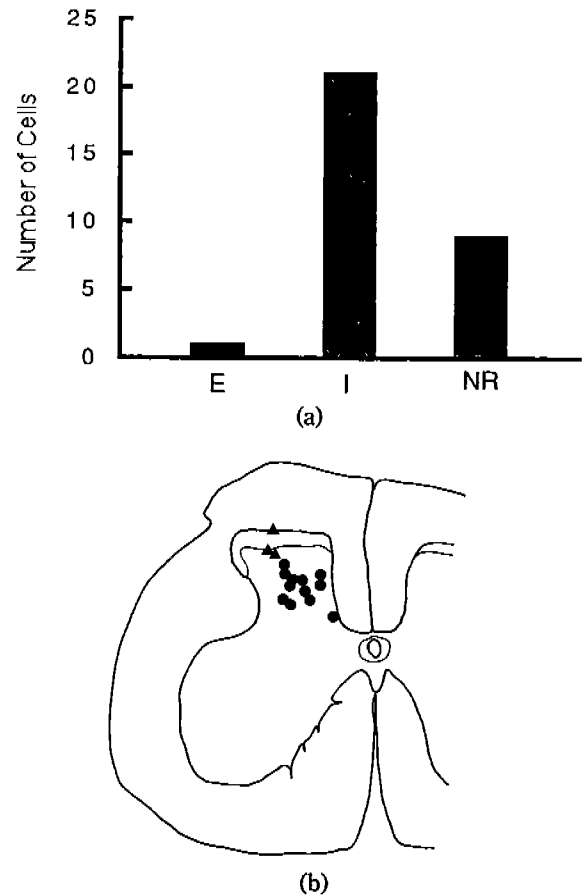


Fig. 3. A) Summary of responses of 31 dorsal horn neurons to electrical stimulations of the caudal ventrolateral medulla. B) Location of dorsal horn neurons: Circle; cells inhibited by the stimulation, triangle; cells that did not respond to the stimulation.

에서부터 12.8 ± 2.2 로 증가하였으며 200 μ A의 전기자극을 하부연수에 주었을 때 말초자극에 의한 활성은 3.1 ± 0.9 로 유의성 있게 낮아졌다. 전기자극을 멈추었을 때는 세포의 활성이 8.5 ± 1.3 으로 높아졌으며 말초에 대한 자극을 멈추었을 때는 세포의 활성이 0.8 ± 0.2 로 다시 낮아졌다(Fig. 2B).

이상의 결과를 종합하면, 기록된 총 31개의 척수후각세포의 활성은 복외측하부연수의 자극에 의해 영향을 받았으며 이중 21개(68%)의 세포는 억제를 받았고 9개(29%)의 세포는 아무런 영향을 받지 않았으며 1개(3%)의 세포가 전기자극에 의해 흥분을 받았다(Fig. 3A).

하부연수의 전기자극부위의 위치를 조직검사를 통하여 확인하였다. 대부분의 전기자극부위는 하부연수의 복외측에 위치하였으며 주로 외측상행 주위에 혹은 이보다 약간 하부에 위치하였음을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 이 그림에서 나타나듯이 전기자극이 척수세포를 억제시킨 부위나 흥분시킨 부위가 복외측부위에 고루 분포되었으며 세포의 반응이 어떤 특정지역의 자극에 국한되지는

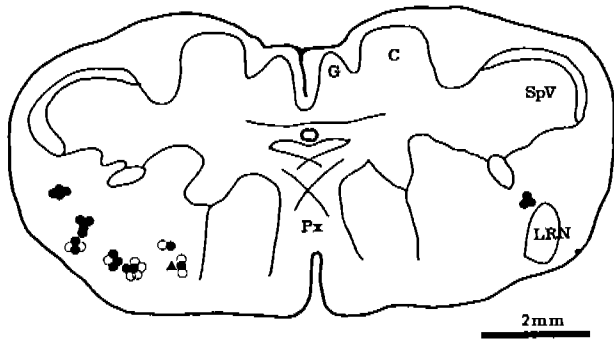


Fig. 4. Location of stimulation sites. Electrical stimulations were applied to ventrolateral aspect of the caudal medulla. Each filled circle represents stimulation site at which the stimulation caused inhibition of dorsal horn neurons, while open circle represents the stimulating sites where the electrical stimulation did not evoke any changes in neuronal activity of dorsal horn neurons. Filled triangle, excitation of dorsal horn neurons. C; nucleus cuneatus, G; nucleus gracilis, LRN; lateral reticular nucleus, Px; pyramidal decussation, SpV; spinal trigeminal tract and nucleus.

않았다.

척수후각세포의 활성을 기록한 후 이 세포들의 기록 위치를 확인하기 위하여 척수를 박절하여 기록부위를 관찰하였다. 31개의 척수세포 중 15개 세포의 위치를 확인할 수 있었으며 이들은 주로 척수후각의 깊은 곳에 위치하고 있었다. 이들의 분포를 Rexed lamina(Rexed, 1952)로 분류하면 lamina I 및 II에 위치하는 세포가 1개, lamina III에 5, lamina IV에 5 그리고, lamina V에 위치하는 세포가 4개 발견되었다(Fig. 3B).

고 찰

본 실험에서는 중추신경에 의한 하행성 동통조절기전에 관여할 가능성이 있는 부위로 하부연수의 복외측부위를 선택하여, 이 부위의 전기자극이 척수세포의 활성에 어떤 영향을 미치는가를 확인하였다. 그 결과로 이 부위의 자극이 척수세포의 활성을 대부분 억제함을 발견하였으며, 이러한 결과는 이전에 흰쥐에서 복외측하부연수를 자극하였을 때 강한 진통작용을 관찰한 결과와 일치하였다(Aicher와 Randich, 1990). 복외측하부연수의 전기자극은 척수세포의 자발활성 뿐 아니라 말초자극에 의한 반응도 억제함을 발견하였다. 이러한 억제작용은 자극강도가 커질수록 더 강하게 억제되었다. 이 결과는 Gebhart와 Ossipov(1986)의 LRN 부위를 자극하여 Tail-Flick Reflex가 강하게 억제되는 사실과 연관이 있는 것으로 사료된다. 즉, 복외측하부연수가 척수세포에 하행성 억제를 제공하는 한 부위임을 시사하며 이는 뇌간의 다른 부위와 함께 내재진통계의 작용을 매개하는데 중요한 부위임을 시사한다.

동물이나 인간의 뇌에 내재진통계가 있다는 사실이 Reynold(1969)의 실험으로 처음 밝혀진 이래 내재진통계와의 관련 여부를 확인하고자 뇌의 여러 부위가 실험의 대상이 되어왔다. 이중 Periaqueductal Gray(PAG)가 자극시 진통작용을 유발하는 부위임이 밝혀진 이래, 쥐뿐만(Mayer 등, 1971; Akil와 Mayer, 1972; Giesler와 Liebeskind, 1976; Soper와 Melzack, 1982) 아니라 고양이(Liebeskind 등, 1973; Oliveras 등, 1974; Gebhart와 Toleikis, 1978), 원숭이(Goodman와 Holcombe, 1976) 그리고 사람(Hosobuchi 등, 1977; Richardson와 Akil, 1977; Hosobuchi 등, 1979)에서도 진통작용을 유발하는 부위임이 밝혀졌다. 그리고 이러한 진통작용은 전기자극뿐 아니라 화학적 자극에 의해서도 효과가 있었다(Pert와 Yaksh, 1975; Sharpe 등, 1974; Liebeskind 등, 1976). PAG 이외에도 봉선핵도 자극유발진통작용을 일으키는 부위라고 알려졌으며(Proudfit와 Anderson, 1975; Oliveras 등, 1979; Oleson 등, 1980), 이외에도 시상의 복측기저핵(Hosobuchi 등, 1973; Mazars, 1975), 시상하부(Balagura와 Ralph, 1973), septal과 preoptic 부위(Schmidk 등, 1971), caudate nucleus(Schmidk 등, 1971) 그리고 parabrachial-locus coeruleus 부위 (Segal와 Sandberg, 1977; Katayama 등, 1984; Jones와 Gebhart, 1986) 등도 자극하였을 때 진통작용을 관찰할 수 있었다. 이와 같이 뇌의 어떤 부위를 자극하여 얻은 진통작용의 발견은 우리의 뇌에 통각을 전달하는 기전도 있을 뿐 아니라 통각전달을 억제하는 기전도 있음을 시사하였다.

전기자극시 동물에서 진통작용을 유발하는 부위는 통각정보 전달에 중요한 척수세포의 활성을 억제한다. 예를 들면 PAG 외 여러 부위를 전기자극하면 척수내 배척각에 있는 척수시상세포, 척수연수로세포 및 여러 종류의 척수후각세포의 활성이 억제된다(Carstens 등, 1979, 1982; Gebhart 등, 1983). 하행성 억제를 나타내는 뇌의 여러 부위는 척수로 투사시키는 원시성세포가 많이 존재한다. 예를 들면 봉선핵에는 봉선-척수세포가 많이 존재한다. 이처럼 뇌의 여러 부위가 자극될 때 척수내의 신경세포의 전기적 활동이 억제되는 현상은 중추신경의 하행성 조절기전에 의해 일어난 것으로, 이들이 자극될 때 진통작용을 나타내는 현상을 설명하는 기전이 된다 (Willis, 1985).

하부연수의 복외측에 위치한 외측망상핵은 그 기능이 운동에 관련이 많다고 알려졌다(Oscarsson, 1973; Zanger와 Wiesendanger, 1973). 특히 외측망상핵은 척수 소뇌로를 매개하는 신경핵으로서 이 핵의 출력은 소뇌의 mossi fiber를 이루고 있고, 또한 이 핵은 운동중추의 여러 핵으로부터 구심성 입력을 받고 있다(Bloedel와 Courville, 1981; Wiesendanger, 1983). 이러한 외측망상핵이 자극시 진통작용을 일으키며 또한 이번 실험에서 관찰함과 같이 척수후각세포의 작용을 억제하는 점으로 미루어 보아 이 부위는 운동과 통각전달을 매개하는 신

정확할 가능성이 높다. 그러나, 외측망상핵은 척수로 직접 투사하는 신경세포가 드물기 때문에 이 부위의 자극에 의한 하향성 억제작용은 뇌의 다른 부위를 통하여 매개할 가능성이 높을 것으로 사료된다.

본 실험은 고양이의 복외측하부연수를 전기자극하면 척수세포의 활성이 억제됨을 관찰하였다. 이와 같은 하향성 억제작용은 복외측하부연수가 자극시 진통작용을 유발하는 기전을 설명할 수 있으며 또한 복외측하부연수가 통각전도를 조절하는 중요한 부위가 될 수 있음을 시사한다.

감사의 말씀

본 연구는 91년도 보건사회부의 신약개발지원연구사업의 지원에 의한 것이며 또한 일부는 신의약품 개발 연구센터의 지원하에 이루어졌음을 밝히며 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

- Aicher, S.A. and Randich, A. (1990). Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. *Pain* **42**, 103-119.
- Akil, H. and Mayer, D.J. (1972). Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. *Brain Res.* **44**, 692-697.
- Ammons, W.S., Blair, R.W. and Foreman, R.D. (1984). Raphe magnus inhibition of primate T1-T4 spinothalamic cells with cardiopulmonary visceral input. *Pain* **20**, 247-260.
- Balagura, S. and Ralph, T. (1979). The analgesic effect of electrical stimulation of the diencephalic study of pain modulating systems. *J. Comp. Neurol.* **178**, 209-224.
- Bloedel, J.R. and Courville, J. (1981). Cerebellar afferent systems. In *Handbook of Physiology*, Section I, The Nervous System, Vol II, Motor control, part 2. pp. 735-829. Edited by Brooks, V.B., Am. Physiol. Society.
- Carstens, E., Yokota, T. and Zimmermann, M. (1979). Inhibition of spinal neuronal responses to noxious skin heating by stimulation of mesencephalic periaqueductal gray in the cat. *J. Neurophysiol.* **42**, 558-568.
- Carstens, E., Mackinnon, J.D. and Guinan, M.J. (1982). Inhibition of spinal dorsal horn neuronal responses to noxious skin heating by medial preoptic and septal stimulation in the cat. *J. Neurophysiol.* **48**, 981-991.
- Chapman, C.D., Ammons, W.S. and Foreman, R.D. (1985). Raphe magnus inhibition of feline T2-T4 spinoreticular tract cell responses to visceral and somatic input. *J. Neurophysiol.* **53**, 773-785.
- Fields, H.L., Clanton, C.H. and Anderson, S.D. (1977). Somatosensory properties of spinoreticular neurons in the cat. *Brain Res.* **120**, 49-66.
- Gebhart, G.F. and Toleikis, J.R. (1978). An evaluation of stimulation-produced analgesia in the cat. *Exp. Neurol.* **62**, 570-579.
- Gebhart, G.F., Sandkuhler, J., Thalhammer, J.G. and Zimmermann, M. (1983). Inhibition of spinal nociceptive information by stimulation in midbrain of the cat is blocked by lidocaine microinjection in nucleus raphe magnus and medullary reticular formation. *J. Neurophysiol.* **50**, 1446-1459.
- Gerhart, K.D., Wilcox, T.K., Chung, J.M. and Willis, W.D. (1981). Inhibition of nociceptive and non-nociceptive responses of primate spinothalamic cells by stimulation in medial brainstem. *J. Neurophysiol.* **45**, 121-136.
- Giesler, G.J. and Liebeskind, J.C. (1976). Inhibition of visceral pain by electrical stimulation of the periaqueductal gray matter. *Pain* **2**, 43-48.
- Goodman, S.J. and Holcombe, V. (1976). Selective and prolonged analgesia in monkey resulting from brain stimulation. In: *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 1, Bonica, J.J., Albe-Fessard, D. (Eds). Raven press, New York, 495-5021.
- Guilbaud, G., Oliveras, J.L., Giesler, G. Jr. and Besson, J.M. (1977). Effects induced by stimulation of the centralis inferior nucleus of the raphe on dorsal horn interneurons in cat's spinal cord. *Brain Res.* **126**, 355-360.
- Hodge, C.J. Jr., Apkarian, A.V., Stevens, R.T., Vogelsang, G.D., Brown, O. and Franck, J.J. (1983). Dorsolateral pontine inhibition of dorsal horn cell responses to cutaneous stimulation: Lack of dependence on catecholaminergic systems in cat. *J. Neurophysiol.* **50**, 1220-1235.
- Holstege, G. (1988). Direct and indirect pathways to lamina I in the medulla oblongata and spinal cord of the cat. In *Progress in Brain Research*, Vol. 77. (H.L. Fields and J.M. Besson, Eds), Elsevier Science Publishers.
- Hosobuchi, Y., Adams, J.E. and Rutkin, B. (1973). Chronic thalamic stimulation for the control of facial anaesthesia dolorosa. *Arch. Neurol.* **29**, 158-161.
- Hosobuchi, Y., Adams, J.E. and Linchitz, R. (1977). Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* **197**, 183-186.
- Hosobuchi, Y., Rossier, J., Bloom, H.E. and Guillemin, R. (1979). Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive β -endorphin in ventricular fluid. *Science* **203**, 279-281.
- Jones, S.L. and Gebhart, G.F. (1976). Quantitative characterization of ceruleospinal inhibition of nociceptive transmission in the rat. *J. Neurophysiol.* **56**, 1397-1410.
- Katayama, Y., Watkins, L.R., Becker, D.P. and Hayes, R.L. (1984). Evidence for involvement of cholinergic cells of the parabrachial region in environmentally induced nociceptive suppression in the cat. *Brain Res.* **229**, 348-353.
- Liebeskind, J.C., Guilbaud, G., Besson, J.M. and Oliveras, J.L. (1973). Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the Cat: Behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Res.* **50**, 441-446.
- Mayer, D.J., Wolfle, T.L., Akil, H., Carder, B. and Liebeskind, J.C. (1971). Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* **174**, 1351-1354.
- Mayer, D.J. and Liebeskind, J.C. (1974). Pain reduction by

- focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res.* **68**, 73-93.
- Mazars, G.J. (1975). Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg. Neurol.* **4**, 93-95.
- Mokha, S.S., Mcmillan, J.A. and Iggo, A. (1985). Descending control of spinal nociceptive transmission. Actions produced on spinal multireceptive neurones from the nuclei locus coeruleus (LC) and raphe magnus (NRM). *Exp. Brain Res.* **58**, 213-226.
- Morton, C.R., Johnson, S.M. and Duggan, A.W. (1983). Lateral reticular regions and the descending control of dorsal horn neurones of the cat: Selective inhibition by electrical stimulation. *Brain Res.* **275**, 13-21.
- Oleson, T.D., Kirkpatrick, D.B. and Goodman, S.J. (1980). Elevation of pain threshold to tooth shock by brain stimulation in primates. *Brain Res.* **194**, 79-95.
- Oliveras, J.L., Besson, J.M., Guilbaud, G. and Liebeskind, J.C. (1974). Behavioral and electrophysiological evidence of pain inhibition from midbrain stimulation in the cat. *Exp. Brain Res.* **20**, 32-44.
- Oliveras, J.L., Guilbaud, G. and Besson, J.M. (1979). A map of serotonergic structures involved in stimulation producing analgesia in unrestrained freely moving cats. *Brain Res.* **164**, 317-322.
- Oscarsson, O. (1973). Functional organization of spinocerebellar paths. In *Somatosensory System Vol. II, Handbook of Sensory Physiology*, (A. Iggo, Ed.), Springer, Berlin.
- Ossipov, M.H. and Gebhart, G.F. (1986). Opioid, cholinergic and alpha-adrenergic influences on the modulation of nociception from the lateral reticular nucleus of the rat. *Brain Res.* **384**, 282-293.
- Pert, A. and Yaksh, T. (1975). Localization of the antinociceptive action of morphine in primate brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **3**, 133-138.
- Rexed, B. (1952). The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.* **96**, 415-466.
- Reynolds, D.V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* **164**, 444-445.
- Richardson, D.E. and Akil, H. (1977). Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J. Neurosurg.* **47**, 178-183.
- Schmidek, H.H., Fohanno, D., Ervin, F.R. and Sweet, W.E. (1971). Pain threshold alterations by brain stimulation in the monkey. *J. Neurosurg.* **35**, 715-722.
- Segal, M. and Sandberg, D. (1977). Analgesia produced by electrical stimulation of catecholamine nuclei in the rat brain. *Brain Res.* **123**, 369-372.
- Sharpe, L.G., Garnett, J.E. and Cicero T.J. (1974). Analgesia and hyper-reactivity produced by intracranial microinjections of morphine into the periaqueductal gray matter of the rat. *Behav. Biol.* **11**, 303-314.
- Soper, W.Y. and Melzack, R. (1982). Stimulation-produced analgesia: evidence for somatotopic organization in the midbrain. *Brain Res.* **251**, 301-311.
- Westlund, K.N., Bowker, R.M., Ziegler, M.G. and Coulter, J.D. (1983). Noradrenergic projections to the spinal cord of the cat. *Brain Res.* **263**, 15-31.
- Wiesendanger, M. (1983). Cortico-cerebellar loops. *Exp. Brain Res. Suppl.* **7**, 41-53.
- Willis, W.D., Haber, L.H. and Martin, R.F. (1977). Inhibition of spinothalamic tract cells and interneurons by brain stem stimulation in the monkey. *J. Neurophysiol.* **40**, 968-981.
- Willis, W.D. (1985). *The Pain System. The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System*, Karger, Basel, 78-107.
- Zanger, P. and Wiesendanger, M. (1973). Excitation of lateral reticular neurons by collaterals of the pyramidal tract. *Exp. Brain Res.* **17**, 144-151.