

## 일측 전정기관 손상 흰쥐에서 동측의 내측 전정신경핵 활동성에 대한 전정기관의 전기자극 효과

이 문 영 · 김 민 선 · 박 병 립

원광대학교 의과대학 생리학교실, 원광대학교 의약자원 연구센터

**Effects of Electrical Stimulation of the Vestibular System on Neuronal Activity of the Ipsilateral Medial Vestibular Nuclei Following Unilateral Labyrinthectomy in Rats.** Moon Yong Lee, Min Sun Kim, and Byung Rim Park Department of Physiology, Wonkwang University School of Medicine and Medicinal Resources Research Center of Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

The purpose of this study was to evaluate the effects of electrical stimulation on vestibular compensation following ULX in rats. Electrical stimulation (ES) with square pulse (100~300 uA, 1.0 ms, 100 Hz) was applied to ampullary portion bilaterally for 6 and 24 hours in rats receiving ULX. After ES, animals that showed the recovery of vestibular symptoms by counting and comparing the number of spontaneous nystagmus were selected for recording resting activity of type I, II neurons in the medial vestibular nuclei (MVN) of the lesioned side. And then the dynamic neuronal activities were recorded during sinusoidal rotation at a frequency of 0.1 Hz and 0.2 Hz. The number of spontaneous nystagmus was significantly different 24 hours ( $p < 0.01$ ,  $n=10$ ), but not 6 hours after ULX+ES. As reported by others, the great reduction of resting activity only in the type I neurons ipsilateral to lesioned side was observed 6, 24 hours after ULX compared to that of intact labyrinthine animal. However, the significant elevation ( $p < 0.01$ ) of type I and reduction ( $p < 0.01$ ) of type II neuronal activity were seen 24 hours after ULX+ES. Interestingly, gain, expressed as maximum neuronal activity(spikes/sec)/maximum rotational velocity(deg/sec), was increased in type I cells and decreased in type II cells 24 hours after ULX+ES in response to sinusoidal rotation at frequencies of both 0.1 Hz and 0.2 Hz. This result suggests that accompanying the behavioral recovery, the electrical stimulation after ULX has beneficial effects on vestibular compensation, especially static symptoms (spontaneous nystagmus), by enhancing resting activity of type I neurons and reducing that of type II neurons.

**Key Words:** Vestibular compensation, Electrical stimulation, Resting activity, Gain, Sensitivity, Medial vestibular Nuclei, Spontaneous nystagmus, Unilateral labyrinthectomy, Rat

### 서 론

양측 내이에 위치한 전정기관은 시각, 경부고유수용체 및 체성감각의 정보와 함께 자세조절에 중요한 역할을 갖는다(Wilson et al, 1968; Wilson & Melvill Jones, 1979; Smith & Curthoys, 1989; Curthoys & Halmagyi, 1995). 그러나, 일측 전정기관의 손상은 머리가 고정된 상황에서 나타나는 정적 증상(static symptom)과 머리의 회전운동

시 출현하는 동적 증상(dynamic symptom)으로 나뉘어지는 전정증상을 유발한다(Precht et al, 1966; Schaefer & Meyer, 1974). 정적 증상은 속상이, 정상 전정기관측으로 나타나는 자발안진과 손상측으로의 두부편위 및 척추의 측굴, 그리고 손상측 사지의 굴곡과, 반대측 사지의 신전을 나타내는 자세 부조화이며, 동적 증상은 회전자극시 전정안구반사와 전정 척수반사에서 반응정도(이득)와 양측 회전자극에 대한 비대칭성 반응 등이다(Baarsma & Collewijn, 1975; Maioli & Precht, 1983; Fetter & Zee, 1988; Hamann & Lannou, 1988; Vibert et al, 1993). 일측 전정기관의 손상에 의한 전정증상은 시일의 경과에 따라 점차

책임저자 : 박병립, ☎ 570-749 전북 익산시 신용동 344-2  
원광대학교 의과대학 생리학교실

회복을 보이는데, 정적 증상은 수일이내, 동적 증상은 수 주에서 수 개월에 걸쳐 현저한 감소를 보이며, 이와 같은 현상을 전정기능의 보상작용이라 한다(Smith & Curthoys, 1989; Curthoys & Halmagyi, 1995).

전정기능의 보상작용은 중추신경계에서 다양한 구조물들이 관여하며(Trincker, 1961; Szentagothai, 1964; Shimazu & Precht, 1965, 1966; Wilson, 1968), 그 중 전정신경핵은 중추신경계내에서 널리 분포된 신경망을 가지고 많은 신호를 통합하는 기능을 가지고 있기 때문에 전정기능의 보상작용에 있어서 중요한 역할을 갖는 것으로 알려져 있다(McCabe, 1972). 전정신경핵은 동측 전정기관의 흥분에 반응하는 제 I 형 뉴론과 반대측 전정기관의 흥분에 반응하는 억제성 중간뉴론인 제 II 형 뉴론으로 구성되어 있으며 이들은 서로 신경교차로를 통하여 연결된다. 일측 전정기관의 자극에 의한 동측 신경핵 제 I 형 뉴론의 흥분은 신경교차로를 경유하여 반대측 전정신경핵의 제 II 형 뉴론을 흥분시키며, 억제성인 제 II 형 뉴론의 흥분은 결과적으로 인접한 제 I 형 뉴론을 억제함으로써 양측 전정신경핵은 상반된 기능을 갖는다(Shimazu & Precht, 1965). 안정된 상태에서 양측 전정기관의 수용체는 매초당 100개의 구심성 신호를 전정신경핵에 전달하여(Goldberg & Fernandez, 1982) 양측 전정신경핵에서 대칭성을 유지하지만, 일측 전정기관의 손상은 말초 수용체로부터 구심성 신호의 상실로 인하여 손상측 전정신경핵 제 I 형 뉴론의 자발활동성은 감소되며, 동시에 반대측 제 I 형 뉴론의 자발활동성은 상대적으로 증가하게 된다. 손상측 제 I 형 뉴론으로부터 신경교차로를 통한 반대측 전정신경핵 제 II 형 뉴론의 자발활동성은 감소하고, 억제성인 제 II 형 뉴론의 활동성 감소는 반대측 전정신경핵 제 I 형 뉴론의 자발활동성을 증가시킨다(Wilson & Melvill Jones, 1979). 따라서 위의 두가지 효과에 의하여 일측 전정기관의 손상은 양측 전정신경핵에서 자발활동성의 불균형이 야기되고, 이로 인하여 전정증상이 나타나는 것으로 알려졌다(Shimazu & Precht, 1965). 이러한 불균형은 시일의 경과에 따라 손상측 전정신경핵의 제 I 형 뉴론에서 자발활동성의 증가로 인하여 양측 전정신경핵에서 자발활동성의 대칭성을 회복하는 것이 궁극적으로 전정기능의 보상과정을 초래하는 것으로 알려졌다(Precht, 1986; Smith & Curthoys, 1989).

일측 전정기관 손상 후 전정 기능의 보상작용을 촉진시킬 목적으로 운동요법과 약물요법이 시도되고 있으며(Tolu et al, 1988; Masumitsu & Sekitani, 1991; Sansom et al, 1992; Park 등, 1995b; Tighilet & Lacour, 1995), Masumitsu와 Sekitani(1991), 그리고 Park 등(1995b)은 전기자극이 전정기능의 보상작용을 촉진시킬 수 있다고 보고하였다. 특

히 Park 등(1995a, b)은 전기자극이 생체에서 열효과, 화학적 효과 및 생리적 효과를 가지므로(Cummings, 1987) 말초 및 중추신경계 손상 후 신경재생 및 기능회복에 효과적인 일 뿐만아니라(Borgens et al, 1990; Fehlings & Tator, 1992), 손상측의 전정기관에 가한 전기자극은 상실된 구심성 신호를 대신하여 손상측 전정신경핵의 자발활동성을 증가시키므로 양측 전정신경핵에서 활동성의 대칭성을 회복하여 전정증상이 소실될 것으로 추측하였다. 그러나, 현재까지의 연구에 의하면 일측 전정기관 손상 후 전정기능의 보상작용에 미치는 전기자극의 작용기전에 관한 보고는 단순히 손상측의 상실된 구심성 신호를 인위적으로 대체시킴에 따라 회복이 촉진될 수 있으리라고 추측할 뿐 상세한 연구는 이루어지지 않았다.

본 연구에서는 일측 전정기관 손상 후 전정기능의 보상작용에 미치는 전기자극의 작용기전을 규명하기 위하여 일측 전정기관 절제술을 시행한 흰쥐에서 일정시간 동안 손상측의 전정기관에 전기자극을 가하였을 때 전정안구반사와 밀접한 연관성을 갖는 내측 전정신경핵으로부터(Wilson & Melvill Jones, 1979) 제 I, II 형 뉴론의 자발활동성 및 회전자극에 의한 뉴론활동성을 전기생리학적으로 측정하여 전정증상 회복과의 상관성을 추구하고 있다.

## 방 법

### 실험동물

체중 250~300 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 암수 구별없이 사용하였으며, 전정기능이 정상인 동물만을 선택하기 위하여 정현파 회전자극기를 이용하여 전정기능검사를 시행하였다. 실험동물은 양측 전정기관이 모두 정상인 대조군(CON: 7예)과, 일측 전정기관을 파괴한 손상군(ULX: 10예), 일측 전정기관 손상 후 전기자극을 가한 자극군(ULX+ES: 10예)으로 분류하였다.

### 전정기관 절제술

전정기관 절제술은 30 mg/kg의 pentobarbital sodium을 복강내 주사하여 마취한 후 배와위의 자세에서 경부의 전측면을 절개한 후 좌측 측두골의 수포를 통하여 내이에 접근하여 원형창을 중심으로 전정기관의 팽대부를 파괴한 후 흡입 펌프로 전정신경의 말단부를 흡입하였다(Hamman & Lannou, 1988). 전정기관의 파괴 여부는 손상 직후 양측 안구의 편위와 두부편위, 자세 부조화 및 마취가 깨 후 자발안진의 출현 등으로 확인하였다.

## 전기자극

전정기관 절제술과 동시에 teflon으로 싸여진 stainless steel wire로 말단부가 약 1 mm 정도 노출된 전극을 양측의 전정기관 주위에 삽입하였다. 즉, 전정기관을 파괴한 좌측은 팽대부를 통하여 손상된 전정신경의 말단부를 향하여 전극을 삽입하였으며, 우측은 수포에 작은 구멍을 내어 전극을 삽입한 후 고정하였고, 양측에 고정된 전극은 피하조직을 통해 경부의 배측으로 노출시켰다. 전기자극은 100~300  $\mu$ A, 0.1 ms, 100 Hz의 음전류(cathodal current)를 지속적으로 가했으며, 전정신경핵 뉴런의 전기활동성을 기록하기 직전까지 자극하였다. 전기자극도 중 스트레스를 최소화하기 위하여 고정대 상에 묶지 않았으며, 손상군과 동일한 조건으로 사육하면서 자극을 시행하였다.

## 자발안진의 기록

동물이 움직이지 않고 안정된 상태일 때 표준안진기록법에 의하여 암실에서 자발안진을 기록하였다(Barber & Stockwell, 1980). 자발안진은 전정기관 파괴 후 3, 6, 12, 24시간에서 기록하였으며, 10초간 5회 반복하여 평균값을 구하였다. 안진을 측정하는 동안에는 전기자극을 중단하였다.

## 전정신경핵 뉴런의 전기활동성 기록

동물을 pentobarbital sodium으로 마취한 후 동물용 회전자극기 위에 고정되어 있는 뇌정위장치에 고정하였다. 전정신경핵 뉴런의 전기활동성을 기록하기 위하여 후두부를 노출하고 치과용 드릴을 이용하여 두개골절제술을 시행하였으며, 경막을 절개한 후 기록용 전극을 삽입하였다. 머리는 회전자극에 의하여 수평반규관이 효과적으로 자극을 받을 수 있도록 30° 전방으로 굴전하였고, 전정신경핵의 위치는 뇌정위지도에 따라 lambda로부터 후방 3.5 mm, 측방 1 mm에서(Paxinos & Watson, 1986) 부터 전후좌우 0.3 mm 간격으로 이동하며 회전자극에 의해 반응하는 세포를 찾았으며, 반응세포는 0.1 Hz, 0.2 Hz의 순으로 회전자극 하였다. 기록용 전극은 1 kHz에서 impedance가 5 M $\Omega$ 인 stainless steel 미세전극(WPI Co.)을 사용하였으며, 세포외단일뉴런기록법을 이용하여 단일뉴런의 전기활동성을 선택적으로 기록하기 위하여 waveform discriminator(SPS Co.)를 사용하였다.

## 정현파 회전자극

회전자극에 대한 전정신경핵 뉴런의 활동성을 관찰하기 위하여 정현파 회전자극기를 이용하였다. 회전자극기

는 본 연구실에서 제작한 것으로 속도 추종성과 속도제어 범위가 넓은 DC servo-motor system(400 W Goldstar Co.)과 DC servo-motor system의 회전속도 및 위치제어를 위한 개인용 컴퓨터(486 DX2), 그리고 interface card(Keithley Co.)로 구성되었다. 컴퓨터 프로그램을 이용하여 정현파를 구현하고 이를 정현파의 속도값으로 변환한 다음 interface card를 경유하여 모터를 정현파 회전시키고 모터에 부착된 속도계 및 위치계의 변환값을 다시 interface card를 이용하여 컴퓨터에 feedback시켜 입력값과 출력값을 비교하여 보정값을 다시 motor에 전달하여 정확하게 정현파 회전할 수 있도록 하였다. 이때 정현파 자극기의 회전각은 좌우 180°로 고정하고 회전자극주파수를 0.1 Hz, 0.2 Hz로 변화시켜 전정기관의 수평반규관을 자극하였다. 최대회전각속도는 좌우 180°의 0.1 Hz에서는 110°/sec, 0.2 Hz에서는 220°/sec였다.

## 뉴런 활동성의 분석

뉴런활동성의 분석은 spike 2의 분석프로그램(Cambridge Electronic Design Co.)을 이용하였다. Spike 2에 저장된 뉴런활동성으로부터 자발활동성을 분석하기 위하여 회전자극 전 60초 동안의 뉴런 활동성의 평균값을 계산하였다. 회전자극에 대한 전정신경핵 뉴런 활동성의 변화를 분석하기 위하여 Spike 2에서 뉴런활동성을 5~10회 회전자극에 대한 평균 time histogram으로 나타내고 평균값을 산출하였다. 평균값을 FFT(Fast Fourier Transformation)를 이용하여 뉴런활동성의 평균값과 회전자극기의 속도값에 대한 curve fitting을 실시하고, FFT에 의해 산출된 뉴런 활동성의 값과 회전자극기의 속도값으로부터 이득(gain), 민감도(sensitivity) 등을 구하였다. 이득은 회전자극기의 최대회전자극속도에 대한 전정신경핵뉴런의 최대활동성의 비로 산출하였고, 민감도는 자발활동성에 대하여 회전자극에 의한 뉴런의 최대활동성의 비로 산출하였다. 각 뉴런의 자발활동성, 이득 및 민감도에 대한 각 실험군 간의 차이를 Kruskal-Wallis 검사와 Mann-Whitney U 검사를 이용하여 통계적 분석을 실시하여 p값이 0.05 이하인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

## 조직검사

기록전극의 위치를 확인할 목적으로 뉴런에서 활동성을 기록한 후 0.3 mA로 30초 동안 전류손상을 가하였다. 모든 실험 후 urethane 1 g/kg로 마취하여 4% paraformaldehyde를 심장관류하고 뇌를 고정한 후 표본을 얻었다. 냉각절단기를 이용하여 뇌를 60~100  $\mu$ m의 두께로 절단한 후 cresyl violet 염색하여 현미경과 화상분석장치(image analyzer system)를 이용하여 전정신경핵에서 전극삽

입부위를 컴퓨터에 저장 후 각 실험동물에서의 삼입부위를 비교하였다. 만약 전극의 기록부위가 내측 전정신경 핵 이외의 부위에 위치한 경우에는 결과분석에서 제외시켰다.

결 과

자발안진의 변화

양측 전정기관이 정상인 동물은 안정시에 자발안진이 나타나지 않았으나 일측 전정기관이 손상된 후에는 안정된 상태에서도 정상측을 향하는 속상과 손상측을 향하는 서상으로 구성된 자발안진이 출현하였다. 손상 직후에는 마취의 영향으로 손상측의 안구가 하외측을 향하고, 정상측의 안구는 상내측을 향하는 안구의 편위가 심하게 나타났다. 마취상태로 부터 회복되면 자발안진이 나타났으며, 손상 직후에  $33.8 \pm 7.8$  beats/10sec(Mean  $\pm$  SD) 이었으나 시간에 따라 점차 감소함을 보였다. 이러한 감소경

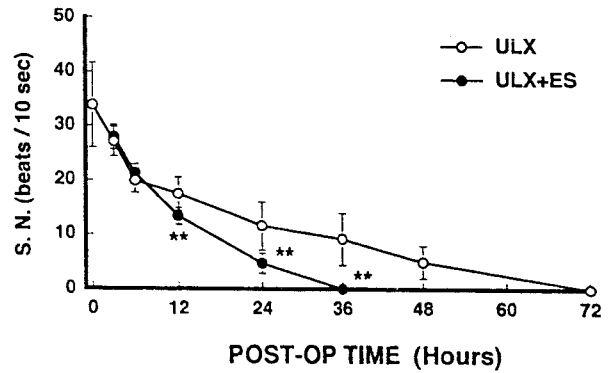


Fig. 1. Effect of electrical stimulation to the lesioned ampullary portion on reduction of spontaneous nystagmus(S.N.) after unilateral labyrinthectomy. Electrical stimulation facilitated the reduction of spontaneous nystagmus at the early stage of vestibular compensation. ULX, unilateral labyrinthectomy; ULX + ES, electrical stimulation of the lesioned ampullary portion after labyrinthectomy. \*Denotes significant difference between ULX and ULX + ES groups. Values are means  $\pm$  SD(\*\*p < 0.01).

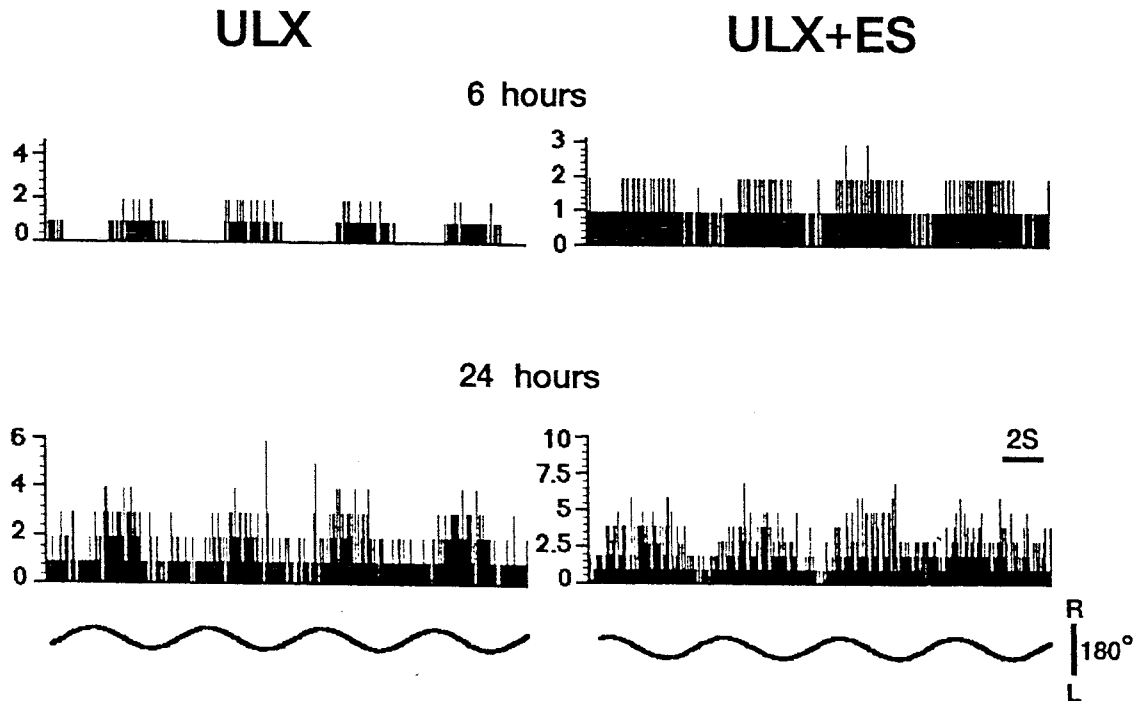


Fig. 2. Typical dynamic responses of ipsilateral(lesioned side) type I neuron to sinusoidal rotation with 0.2 Hz at 6 and 24 hours following ULX. Type I neuron of the left medial vestibular nuclei was activated by rotation toward left and inhibited by rotation toward right. Electrical stimulation activated basal level of neuronal activity.

향은 손상 직후 부터 6시간까지 손상군은  $19.9 \pm 2.18$ , 자극군은  $21.29 \pm 1.68$  beats/10 sec로 상호간에 유의한 차이를 보이지 않았으나 6시간 이후부터 자극군은  $13.38 \pm 1.54$  beats/10 sec로 현저히 빠른 감소를 보였다( $p < 0.01$ ). 자발안진의 소실시기에 있어서도 손상군은 72시간에서 소실되었으나 자극군에서는 36시간에서 소실되어 일측 전정기관 손상 후 자발안진의 회복에 전기자극이 효과가 있음을 보였다(Fig. 1).

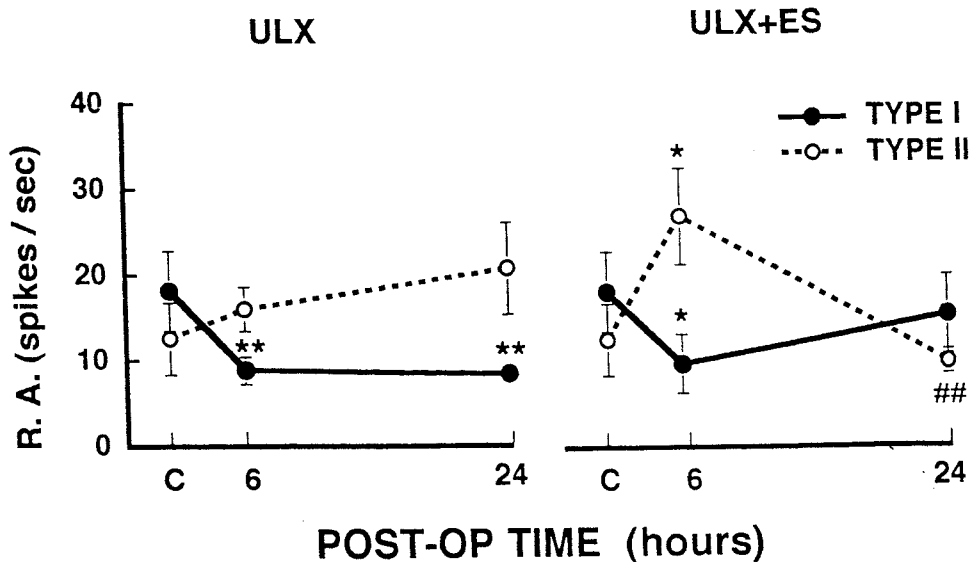
**자발활동성**

손상측의 내측 전정신경핵으로 부터 제I형 뉴론과 제II형 뉴론의 신경활동성을 분석하였다. Fig. 2는 손상군과 자극군에서 시간의 경과에 따라 기록된 전형적인 제I형 뉴론의 활동성을 보여주는 것으로 시간이 경과함에 따라 자발활동성이 점차 증가하였으며, 또한 전기자극은 자발활동성의 증가를 촉진하였다. 손상군과 자극군에서 자발활동성을 비교할 때 제 I 형 뉴론의 대조군은  $18.15 \pm 8.98$  spikes/sec(Mean  $\pm$  SD)이었으며, 손상군의 제 I 형 뉴론은 6시간에서  $8.85 \pm 6.83$ , 24시간에서  $9.38 \pm 7.33$ 으로 모두에서 유의한 감소를 보였고( $p < 0.01$ ), 제 II 형 뉴론은 대조군에서  $12.56 \pm 10.57$ , 손상 6시간에서  $16.02 \pm 16.96$ , 그리고 24시간에서  $23.40 \pm 20.69$  spikes/sec로 시간의 경과

에 따라 유의한 차이는 보이지 않았으나 24시간까지 지속적으로 증가하는 경향을 보였다. 반면, 자극군은 6시간에서 제 I 형 뉴론의 활동성이  $9.38 \pm 7.33$  spikes/sec로 유의한 감소( $p < 0.05$ )를, 제 II 형 뉴론은  $15.73 \pm 11.21$  spikes/sec로 유의한 증가( $p < 0.05$ )를 보였으나, 24시간에 이르러 대조군과 거의 유사한 수준으로 자발활동성이 회복되었다(Fig 3). 제 I 형과 제 II 형 뉴론에서 시간의 경과에 따라 손상군과 자극군을 비교하였을 때 6시간에서 제I형 뉴론은 큰 차이를 보이지 않았으나 제 II 형 뉴론은 자극군에서 더 상승됨을 보였으며, 24시간에서는 자극군이 손상군에 비해 제 I 형 뉴론은 유의한 증가를( $p < 0.01$ ), 제 II 형 뉴론은 유의한 감소를 보였다( $p < 0.01$ )(Fig 4).

**회전자극에 대한 반응**

정현파 회전자극을 가하였을 때 측정된 신경활동성서 민감도 및 이득을 분석하였다. 제I형 뉴론의 민감도는 일측 전정기관 손상후 6시간에서 0.1, 0.2 Hz의 회전자극에 의하여 60% 미만으로 심하게 감소된 양상을 보였으며, 24시간에서도 75% 미만을 보였다. 또한 제 II 형 뉴론은 6시간에서 대조군보다 증가한 후 24시간까지 점차 감소하는 경향을 보였다. 그러나 자극군은 제 I, II 형 뉴론에서 모두 시간이 경과함에 따라 점차 증가하는 양상을 보



**Fig. 3.** Time dependent changes in resting activity(R.A.) of type I and II neurons of the ipsilateral medial vestibular nuclei in ULX and ULX+ES groups. C, control group with intact labyrinth. \*Denotes significant difference between C and ULX or ULX+ES group(\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ). #Denotes significant difference between 6 hours and 24 hours following ULX. Values are mean  $\pm$  SE(# $p < 0.01$ ). Each number of recorded neurons is shown in Fig. 4.

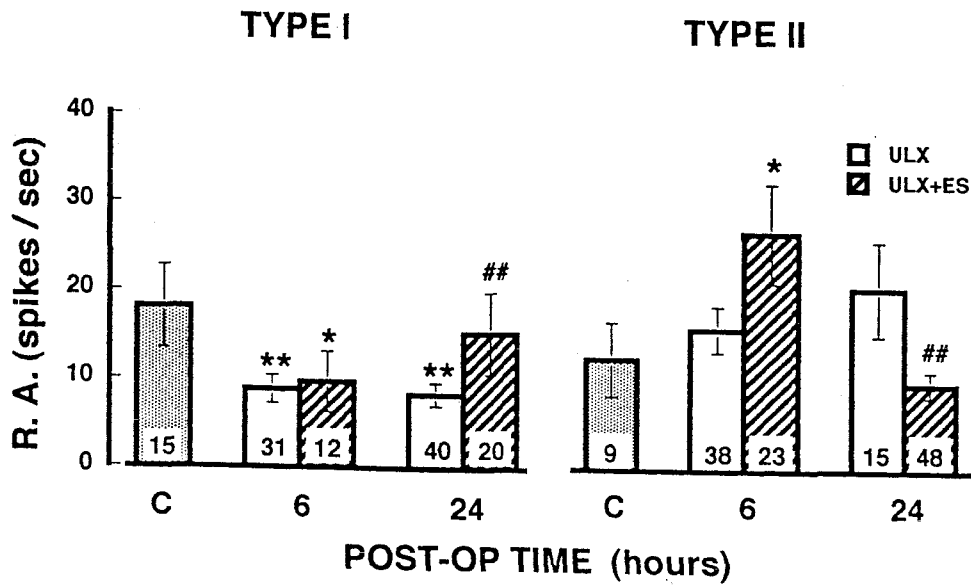


Fig. 4. Effect of electrical stimulation to the lesioned ampullary portion on resting activity(R.A.) of type I, II neurons in the ipsilateral medial vestibular nuclei at 6 and 24 hours following ULX. Each number represents the recorded neurons in this study. \*Denotes significant difference between CON and ULX or ULX + ES(\*p < 0.05). #Denotes significant difference between ULX and ULX + ES(#p < 0.05, ##p < 0.01). Notations are as in the previous figures.

Table 1. Percent changes of sensitivity in each experimental group

Type	Time	0.1 Hz			0.2 Hz		
		Control	Ulx	Ulx + Es	Control	Ulx	Ulx + Es
I	6Hrs	100	55.92 ± 7.16*	38.29 ± 5.79**	100	37.91 ± 4.74**	36.02 ± 4.27**
		(15)	(18)	(14)	(15)	(11)	(14)
	24Hrs	100	67.49 ± 5.79	113.2 ± 6.61#	100	73.62 ± 6.32	92.73 ± 4.90#
		(15)	(17)	(14)	(15)	(17)	(11)
II	6Hrs	100	121.9 ± 18.75	107.8 ± 14.84	100	107.1 ± 12.32	91 ± 11.37
		(15)	(15)	(21)	(15)	(17)	(21)
	24Hrs	100	101.5 ± 11.72	119.5 ± 17.19	100	73.46 ± 13.74	112.8 ± 9.95#
		(15)	(20)	(14)	(15)	(15)	(34)

였다(Table 1, Fig. 5). 그리고 이득은 손상군의 제 I 형 뉴런에서 24시간까지 모두 대조군의 50% 미만을 보이는 심한 감소현상을 나타냈고, 제 II 형 뉴런은 6시간에서 0.1 Hz의 회전자극에 의하여 유의한 감소를 보인 후(p < 0.05) 점차 증가하였으며, 0.2 Hz에서는 변화를 보이지 않았다. 자극군에서 제 I 형 뉴런은 0.1, 0.2 Hz에서 모두

6시간에 비교하여 24시간에서 증가를 보였으며, 제 II 형 뉴런은 6시간에 비교하여 24시간에서 감소된 양상을 보이므로 손상군과는 정반대의 반응을 보였다. 또한 자극군은 24시간에서 제 I 형 뉴런은 손상군에 비교하여 이득이 증가하였고, 제 II 형 뉴런은 손상군에 비교하여 감소하였다(Table 2, Fig. 6).

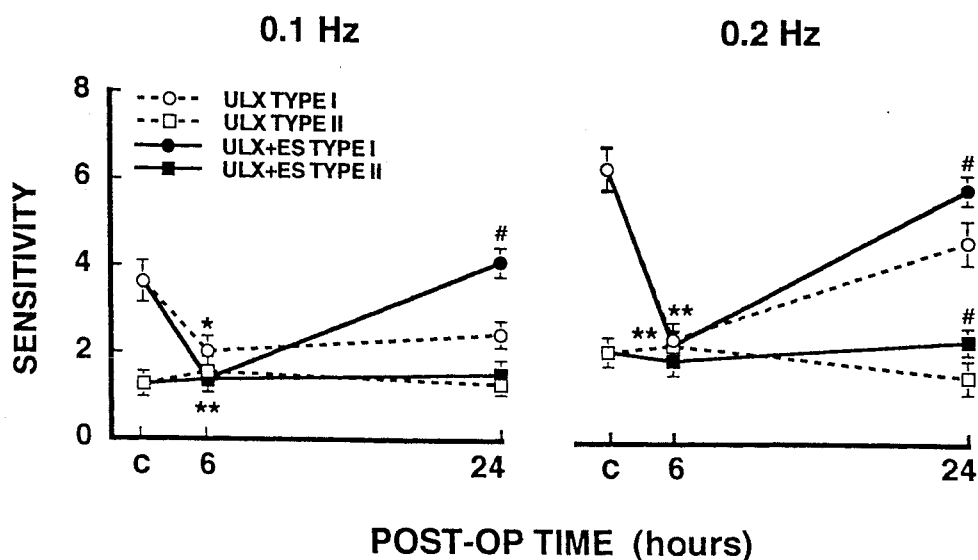


Fig. 5. Sensitivity changes of type I, II neurons in the ipsilateral medial vestibular nuclei at stimulation frequencies of 0.1, 0.2 Hz. Each number of recorded neurons is shown in Table 1. Notations are as in the Fig. 4.

Table 2. Percent changes of gain in each experimental group

Type	Time	0.1 Hz			0.2 Hz		
		Control	Ulx	Ulx + Es	Control	Ulx	Ulx + Es
I	6Hrs	100 (15)	38.24 ± 5.88** (18)	41.18 ± 8.82** (14)	100 (15)	37.5 ± 8.33** (11)	33.33 ± 8.333** (14)
	24Hrs	100 (15)	29.41 ± 5.88* (15)	70.59 ± 8.82 (21)	100 (15)	41.67 ± 4.17* (17)	91.67 ± 12.5 (11)
II	6Hrs	100 (15)	68.97 ± 6.90* (15)	86.21 ± 6.9** (21)	100 (15)	95 ± 10.00 (17)	90 ± 10.00 (21)
	24 Hrs	100 (15)	75.86 ± 6.9 (20)	72.41 ± 10.34 (14)	100 (15)	95 ± 10.00 (15)	35 ± 5.00*## (34)

Parentheses represent the number of recorded neurons.

고 찰

일측 전정기관 손상 후 유발된 정적 증상은 손상측 구심성 신호의 상실에 의하여 동측 전정신경핵에서 자발활

동성의 소실에 의하여, 정적 증상의 회복은 상실된 자발 활동성의 복원에 기인하는 것으로 알려졌다(Precht et al, 1966). 그후 일측 전정기관 손상 후 전정신경핵 뉴런에서 신경활동성을 관찰한 몇몇 연구에서 동측 전정신경핵으

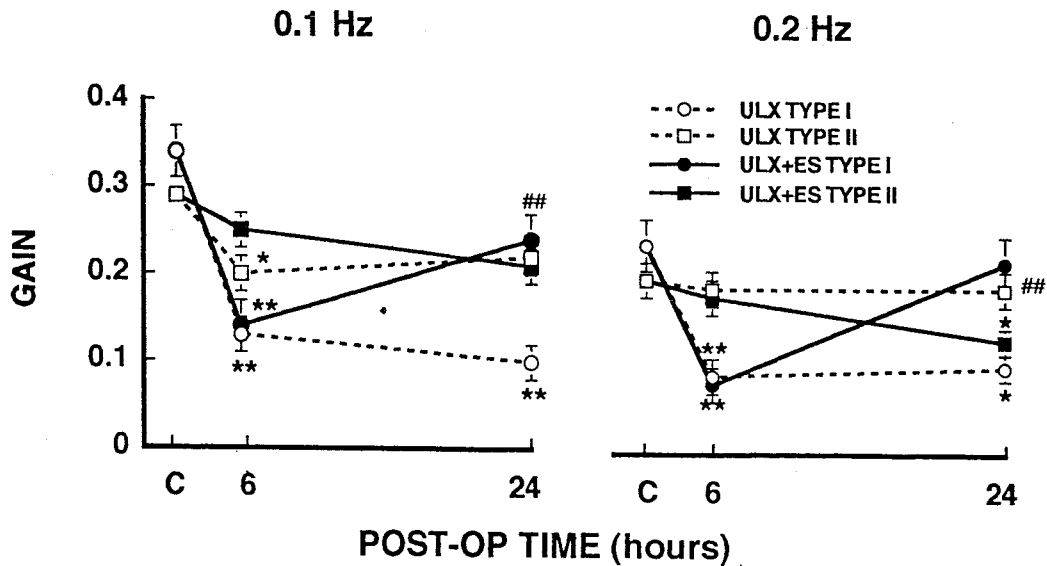


Fig. 6. Gain(spikes/s/deg/s) changes of type I, II neurons in the ipsilateral medial vestibula nuclei at stimulation frequencies of 0.1, 0.2 Hz. Each number of recorded neurons is shown in Table 2. Notations are as in Fig. 4.

로부터 자발활동성의 감소에 의해 양측 전정신경핵의 불균형이 야기됨이 보고되었으며(McCabe et al, 1972; Ried et al, 1984; Xerri et al, 1985; de Waele et al, 1988; Smith & Curthoys, 1988a, b; Newlands & Perachio, 1990a, b), 본 연구에서도 일측 전정기관 절제술 후 6시간과 24시간 모두에서 제 I 형 뉴런의 활동성은 양측 전정신경핵에서 비대칭이 관찰되었다. 그러나 일측 전정기관 손상 후 양측 전정신경핵에서 신경활동성의 회복에 대한 역할과 그 정도에 관해서는 아직 논란이 있다(Ris et al, 1995). Smith와 Curthoys(1988a, b)는 전정기관의 보상과정에서 시일에 따라 손상측 전정신경핵의 제 I 형 뉴런에서 자발활동성의 증가와 반대측에서 제 I 형 뉴런의 자발활동성 감소에 의하여 양측 전정신경핵 뉴런활동성에서 불균형의 감소가 증상의 회복과정과 밀접한 상관관계가 있음을 제시하였다.

회전자극에 의한 뉴런의 반응에서 민감도는 자발활동성에 대하여 회전자극시 최대활동성의 비율을 나타내는 것이며, 이득은 최대회전자극속도에 대한 최대활동성의 비율을 나타내는 것으로 전정기능의 회복을 평가하는 지표로 사용되어 왔다(Smith & Curthoys, 1988a, b; Newlands & Perachio, 1990 a, b). 일측 전정기관 손상 후 이득의 변화를 관찰한 연구에서 동측 전정신경핵에서 제 I 형 뉴런은 감소하고, 제 II 형 뉴런은 감소하거나 변화가 없는 것으로 알려져 왔다(Smith & Curthoys, 1988a, b; Newlands &

Perachio, 1990 a, b). 따라서 본 연구에서 일측 전정기관 손상 후 동측의 제 I 형 뉴런은 6시간에서 이득이 감소하였으며, 또한 24시간에서는 더욱 감소하는 것으로 보아 양측 전정신경핵에서 비대칭성이 더욱 증가하여 전정증상이 지속될 것으로 추측되었다. 그리고 제 II 형 뉴런에서는 6시간에서 약간 감소하였으나 시간이 경과함에 따라 이득이 증가된 양상을 보이는 것은 양측 전정신경핵에서 비대칭성을 더욱 증가시키는 것으로 제 I, II 형 뉴런 모두에서 24시간까지는 전정증상을 진행시키는 양상을 보인다고 할 수 있다. 전정기능의 보상작용이 일차적으로 양측 전정신경핵에서 뉴런활동성의 대칭성 회복에 의하여 이루어진다고 가정할 때(Precht et al, 1966; Smith & Curthoys, 1989) 전정기관 손상 후 감소된 동측 제 I 형 뉴런의 활동성은 시간이 경과함에 따라 증가하여야 한다. 즉, 동측의 제 I 형 뉴런은 구심성 신호의 상실에 의하여 활동성이 억제되고, 상대적으로 반대측 제 I 형 뉴런은 흥분된 상태이며, 또한 흥분된 반대측 제 I 형 뉴런은 신경교차로를 경유하여 억제성 중간뉴런인 동측(손상측)의 제 II 형 뉴런을 흥분시키므로 인접한 동측 제 I 형 뉴런은 더욱 억제된다. 따라서 양측 전정신경핵으로부터 뉴런활동성의 대칭성을 회복시키기 위해서는 손상측 제 I 형 뉴런의 활동성이 증가되어야 할 뿐만 아니라 동측 제 II 형 뉴런의 활동성은 점차 감소되어 이득이 회복되어야 한다. 그리고 전정신경핵 뉴런의 활동성에서 민감



도는 회전자극의 주파수에 따라 활동성이 비례적으로 증가하는 전정기능이 정상인 동물은 각 뉴런에서 선형성을 보이지만(Fetter & Zee, 1988), 일측 전정기관에서 내입과 액 이동을 차단하여 구심성 신호를 제거하였을 때 회전자극에 의한 양측 제 I 형 뉴런의 민감도는 절반으로 감소한다고 보고하여(Abend et al, 1978) 뉴런활동성의 회복을 위해서는 민감도 역시 회복되어야 함을 시사한다.

전기자극은 동통의 진단 및 치료에 널리 사용되고 있으나 전정기관에서는 소수의 보고만이 있었다(Masumitsu & Sekitani, 1991; Moore et al, 1991; Park et al, 1995a, b). Masumitsu와 Sekitani(1991)는 guinea pig에서 일측전정기관의 손상 후 손상측에 음전류를, 정상측에 양전류를 가했을 때 전기자극을 가하지 않은 군에 비해 자발안진이 빨리 소실됨을 보고하였고, Moore(1991)는 전정질환의 진단을 위한 방법으로 전기자극을 이용하였으며, Park 등(1995a, b)은 토끼와 흰쥐의 실험에서 전기자극이 자발안진 및 전정안구반사와 전정척수반사의 빠른 회복에 영향을 미친다고 보고하였다. 한편, 전정기관 절제 후 손상측에 가한 전기자극(galvanic stimulation)은 청각신경(8th Nerve)에 직접 영향을 미칠 수 있다는 보고에 따라(Pfaltz 1969), 본 연구에서는 Masumitsu & Sekitani(1991)의 실험방법과 마찬가지로 일측 전정기관의 손상 후 손상측에 음전류를, 정상측에 양전류를 가했다. 본 연구에서 일측 전정기관 손상 직후 나타나는 자발안진은 손상군과 자극군의 비교에서 손상 직후부터 6시간까지는 차이를 보이지 않았으나 12시간 이후에는 유의한 차이를 보이므로 이는 Park 등(1995b) 및 Masumitsu & Sekitani(1991)의 보고와 일치하였다.

전기자극에 의한 전정신경의 반응은 음전류를 가한 동측의 구심성 전정신경 세포는 흥분반응을, 양전류를 가한 측은 억제반응을 보인다. 이러한 반응은 내이나 입과 액 주변 등 전극의 위치와 관계없이 전기자극은 상피세포로부터 멀리 떨어진 신경세포의 축삭이나 유모세포보다는 trigger site에 작용하므로 음전류를 가한 경우 trigger site의 탈분극을 야기하여 구심성 신호가 증가하며, 양전류의 경우는 정반대로 trigger site의 과분극으로 구심성 신호의 감소를 야기한다고 하였다(Goldberg et al, 1984). 또한, 구심성 신경과 대부분 직접 연결을 이루는 세포는 주로 내측 전정신경핵에 위치한 제 I 형 뉴런이므로(Curthoys & Halmagyi, 1995) 전기자극에 의한 구심성 신호의 증가는 주로 동측 전정신경핵의 제 I 형 뉴런의 활동성에 영향을 미칠 것으로 사료되는 바, 일측 전정기관 절제술 후 구심성 신호의 상실에 의한 전정 신경핵 사이의 불균형은 손상측에 음전류를 가하여 구심성 신호를 대치할 수 있으며, 반대측에 양전류를 가하면 정상측의

구심성 신호를 억제하여 또한 불균형의 해소에 기여할 수 있을 것으로 가정할 수 있다. 자극군에서 손상측 제 I 형 뉴런의 자발활동성 증가는 손상측에 가한 음전류의 효과로 보이며, 일부는 반대측에 가한 양전류에 의하여 제 II 형 뉴런의 자발활동성 억제가 기여할 것으로 사료된다. 즉, 대부분의 제 II 형 뉴런이 양측 전정신경핵 사이의 신경교차로를 통하여 신호를 받으므로(Precht et al, 1966) 손상측 제 II 형 뉴런의 자발활동성 감소는 정상측 전정신경핵의 제 I 형 뉴런이 양전류로 인하여 억제된 것에 의한 이차적인 결과로 추측된다. 또한 자발안진이 6시간 이후부터 자극군에서 현저히 빠른 속도로 감소함을 보였는데 이는 두 실험군간의 제 I 형 뉴런의 자발활동성이 24시간에서는 유의한 차이를 보이고, 또한 자극군에서 6시간째 증가되었던 제 II 형 뉴런의 자발활동성이 24시간째에 현저히 감소되어 손상군과 현저한 차이를 보인 것은 자발안진의 시간에 따른 회복과 전정신경핵 뉴런에서 자발활동성의 변화 사이에 상관관계가 있음을 시사한다. 이러한 현상은 전정기관 손상 24시간에서 자극군의 제 I 형 뉴런은 구심성 신호의 차단으로 인하여 억제된 민감도와 이득이 증가하여 정상 수준을 회복한 결과에 의해서도 설명될 수 있다.

따라서 일측 전정기관 손상 후 손상측에 가한 음전류는 내측 전정신경핵에서 제 I 형 뉴런의 자발활동성, 이득 및 민감도의 증가를 야기하여 전정증상의 회복을 촉진시키는 것으로 사료되지만 전정기능의 보상기전과 전기자극의 효과를 보다 정확히 추구하기 위해서는 정상측 전정신경핵에서 전기자극에 의한 뉴런활동성의 기록이 이루어져야 할 것이다.

## 감사의 글

본 연구는 과학기술처의 Biotech 2000(B-02-08-02)에 의하여 이루어졌음.

## 참 고 문 헌

- Abend WK. Response to constant angular accelerations of neurons in the monkey superior vestibular nucleus. *Exp Brain Res* 31: 459-473, 1978
- Baarsma EA, Collewijn H. Changes in compensatory eye movements after unilateral labyrinthectomy in the rabbit. *Arch Oto Rhino Laryng* 211: 219-230, 1975
- Barber HO, Stockwell CW. Preparations for testing. In: *Manual*

- of electronystagmography. *The CV Mosby Co, St Louis*, p68 – 81, 1980
- Borgens RB, Blight AR, McGinnis ME. Functional recovery after spinal cord hemisection in guinea pigs: the effects of applied electric fields. *J Comp Neurol* 296: 634 – 653, 1990
- Cummings JP. Electrical stimulation of healthy muscle. In: Nelson RM, Currier DP ed, *Clinical electrotherapy. Appleton & Lange, California*, p81 – 96, 1987
- Curthoys IS, Halmagyi GM. Vestibular compensation: A review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vest Res* 5: 67 – 107, 1995
- de Waele C, Serafin M, Muhlethaler M, Vidal PP. Vestibular compensation: An in vivo and in vitro study of second-order vestibular neurons. *Soc Neurosci Abstr* 14: 331 – 335, 1988
- Fehlings MG, Tator CH. The effect of direct current field polarity on recovery after acute experimental spinal cord injury. *Brain Res* 579: 32 – 42, 1992
- Fetter M, Zee DS. Recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkey. *J Neurophysiol* 59: 370 – 393, 1988
- Goldberg JM, Fernandez C, Smith CE. Responses of vestibular-nerve afferents in the squirrel monkey to externally applied galvanic currents. *Brain Res* 252: 156 – 160, 1982
- Goldberg JM, Smith CE, Fernandez C. Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. *J Neurophysiol* 51: 1236 – 1256, 1984
- Hamann K., Lannou J. Dynamic characteristics of vestibular nuclear neurons responses to vestibular and optokinetic stimulation during vestibular compensation in the rat. *Acta Otolaryngol Suppl(Stockh)* 446: 1 – 19, 1988
- Maioli C, Precht W, Ried S. Short- and long-term modification of vestibulo-ocular response dynamics following unilateral vestibular nerve lesions in the cat. *Exp Brain Res* 50: 259 – 274, 1983
- Masumitsu Y, Sekitani T. Effect of electric stimulation on vestibular compensation in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 111: 807 – 812, 1991
- McCabe BF, Ryu JH, Sekitani T. Further experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope* 82: 381 – 396, 1972
- Moore DM, Hoffman LF, Beykirch K, Honrubia V, Baloh RW. The electrically evoked vestibulo-ocular reflex. 1. Normal subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg* 104: 219 – 224, 1991
- Newlands SD, Perachio AA. Compensation of horizontal canal related activity in the medial vestibular nucleus following unilateral labyrinth ablation in decerebrated gerbil. I. Type I neurons. *Exp Brain Res* 82: 359 – 372, 1990a
- Newlands SD, Perachio AA. Compensation of horizontal canal related activity in the medial vestibular nucleus following unilateral labyrinth ablation in the decerebrate gerbil. II. Type II neurons. *Exp Brain Res* 82: 373 – 383, 1990b
- Park BR, Park SK, Kim MS, Lee MY. Modification of vestibuloocular reflex by electrical stimulation following unilateral labyrinthectomy in rats. *Exp Neurobiol* 4: 53 – 60, 1995a
- Park BR, Suh JS, Kim MS, Jeong JY, Chun SW, Lee JH. Influence of sensory deprivation or electrical stimulation on acute vestibular symptoms following unilateral labyrinthectomy in rabbits. *Acta Otolaryngol(Stockh) Suppl* 519: 162 – 167, 1995b
- Paxinos G & Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, London, 1986
- Pfaltz CR. The diagnostic importance of the galvanic test in otoneurology. *Pract Oto-Rhino-Laryngol* 31: 193 – 203, 1969
- Precht W, Shimazu H, Markham CH. A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 29: 996 – 1010, 1966
- Precht W. Recovery of some vestibuloocular and vestibulospinal functions following unilateral labyrinthectomy. *Prog Brain Res* 64: 381 – 389, 1986
- Ried S, Maioli C, Precht W. Vestibular nuclear neuron activity in chronically hemilabyrinthectomized cats. *Acta Otolaryngol* 98: 1 – 13, 1984
- Ris L, de Waele C, Serafin M, Vidal PP, Godaux E. Neuronal activity in the ipsilateral vestibular nucleus following unilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. *J Neurophysiol* 74: 2087 – 2099, 1995
- Sansom AJ, Darlington CL, Smith PF. Pretreatment with MK-801 reduces spontaneous nystagmus following unilateral labyrinthectomy. *Eur J Pharmacol* 220: 123 – 129, 1992
- Schaefer KP, Meyer DL. Compensation of vestibular lesion. In: Kornhuber HH ed, *Handbook of sensory physiology. Springer-Verlag, Berlin*, p463 – 490, 1974
- Shimazu H & Precht W. Tonic and kinetic responses of cat's vestibular neurons to horizontal angular acceleration. *J Neurophysiol* 28: 989 – 1013, 1965
- Smith PF, Curthoys IS. Neuronal activity in the ipsilateral medial vestibular nucleus of the guinea pig following unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 444: 308 – 319, 1988a
- Smith PF, Curthoys IS. Neuronal activity in the contralateral medial vestibular nucleus of the guinea pig following unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 444: 295 – 307, 1988b
- Smith PF, Curthoys IS. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res Rev* 14: 155 – 180, 1989
- Szentagothai J. Pathways and synaptic articulation patterns connecting vestibular receptors and oculomotor nuclei. In:

- Bender MB ed, *Oculomotor system*. Harper and Row, New York, p205-223, 1964
- Tighilet B, Lacour M. Pharmacological activity of the ginkgo biloba extract(EGb 761) on equilibrium function recovery in the unilateral vestibular neurectomized cat. *J Vestibular Res* 5: 187-200, 1995
- Tolu E, Mameli O, Caria MA, Melis F. Improvement of vestibular plasticity in the guinea pig with a calcium entry blocker. *Acta Otolaryngol Suppl* 460; 72-79, 1988
- Trincker D. Analysis of the physical and neurophysiological principles underlining vestibular stimulation. *Confon Neurol* 21: 372, 1961
- Vibert N, de Waele C, Escudero M, Vidal PP. The horizontal vestibulo-ocular reflex in the hemilabyrinthectomized guinea pig. *Exp Brain Res* 97: 263-273, 1993
- Wilson VJ, Wylie RM, Marco LA. Synaptic inputs to cells in the medial vestibular nucleus. *J Neurophysiol* 31: 176, 1968
- Wilson VJ, Melvill Jones G. Mammalian vestibular physiology. *Plenum Press, New York*, 1979
- Xerri C, Gianni S, Manzoni D, Pompeiano O. Central compensation of vestibular deficits. IV. Responses of lateral vestibular neurons to neck rotation after labyrinth deafferentation. *J Neurophysiol* 54: 1006-1025, 1985