

일측 전정기관 손상 흰쥐에서 전정안구반사와 내측전정신경핵의 c-Fos 단백질발현에 대한 전정기관의 전기자극 효과

박병림 · 황호룡 · 이문영 · 김민선

원광대학교 의과대학 생리학교실, 원광대학교 의약자원 연구센터

Effect of Electrical Stimulation of the Vestibular System on Vestibuloocular Reflex and c-Fos Expression in the Medial Vestibular Nuclei of Unilateral Labyrinthectomized Rats. Byung Rim Park, Ho Ryong Hwang, Moon Yong Lee, and Min Sun Kim Department of Physiology, Wonkwang University School of Medicine and Medicinal Resources Research Center of Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

Unilateral labyrinthectomy (ULX) causes autonomic symptoms, ocular and postural asymmetries, which disappear over time in the process of equilibrium recovery known as vestibular compensation. In the present study, in order to elucidate mechanisms responsible for the effects of electrical stimulation on vestibular compensation and investigate the relationship between vestibular compensation and c-Fos expression in the medial vestibular nuclei following ULX, we measured spontaneous nystagmus, eye movement induced by sinusoidal rotation and c-Fos expression up to 72 hs after ULX in Sprague-Dawley rats. Experimental animals were divided into two groups: ULX group with ULX only, and electrical stimulation (ES) group with electrical stimulation of $-2 \sim -5$ V, 1.0 ms, 100 Hz to the lesioned vestibular system for 4 hs/day. Spontaneous nystagmus following ULX disappeared by 72 hs in ULX group and 36 hs in ES group. In eye movement induced by sinusoidal rotation, normal pattern of eye movement by rotation toward the lesioned side was recovered 24 hs after ULX at rotation of 0.1 Hz and 6 hs after at 0.2 Hz, 0.5 Hz in ULX group. In ES group, the eye movement recovered after 12 hs at 0.1 Hz, 6 hs at 0.2 Hz, and 4 hs at 0.5 Hz. Directional preponderance which represents the symmetry of bilateral vestibular functions showed significantly early recovery in ES group compared with that of ULX group. Expression of c-Fos immunoreactive cells in the bilateral medial vestibular nuclei was severely asymmetrical till 36 hs in ULX group, and then it became a symmetry and disappeared after 72 hs. However, ES group showed the symmetry of c-Fos expression after 6 hs, which was significantly early recovery in ES group. All these findings suggest that electrical stimulation ameliorates recovery of vestibuloocular reflex following ULX by the restoration of the balance of the resting activity between bilateral medial vestibular nuclei. In addition, c-Fos expression in the medial vestibular nuclei could be used as a marker of vestibular compensation since c-Fos expression is closely related to the course of recovery following ULX.

Key Words: Vestibular compensation, Electrical stimulation, Vestibuloocular reflex, Spontaneous nystagmus, c-Fos, Medial vestibular nuclei, Rat

서 론

일측 전정기관의 손상은 오심, 구토, 현기증과 같은 자율신경계 증상 뿐만 아니라 자발안진, 두부편위, 자세부

조화 등의 전정안구반사와 전정척수반사의 이상을 초래한다(Precht et al, 1966; Schaefer & Meyer, 1974; Maioli et al, 1983; Sirkin et al, 1984; Smith & Curthoys, 1989). 그러나 이러한 증상 중에서 일부는 시일이 경과함에 따라 점차 회복되는데 이를 전정기능의 보상작용이라 한다(Precht et al, 1966; Precht & Dieringer, 1985; Smith & Curthoys,

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

1989). 일측 전정기관 손상 후 전정기관의 수용체는 재생되지 않고 Scarpa's ganglion은 정상적인 안정활동성을 회복하지 못하기 때문에(Jensen, 1983; Sirkin et al, 1984; Smith & Curthoys, 1988a, b; Newlands & Perachio, 1990) 전정기능의 보상작용은 전정신경핵, 망상체핵, 소뇌, 척수 등의 중추신경계에 의한 가소성에 의하여 이루어질 것으로 여겨졌다(Schaefer & Meyer, 1974; Lacour & Xerri, 1981; Igarashi, 1984). 전정기능의 보상작용은 동물의 종에 따라서 차이가 있지만 전정증상 중 자발안진과 같은 정적 증상은 흰쥐, 토끼, 고양이 등에서 2~5일 이내에 소실되며(Precht et al, 1966; Haddad et al, 1977; Maioli et al, 1983; Sirkin et al, 1984; Park et al, 1995), 두부회전시 출현하는 전정안구반사나 전정척수반사에 의한 반응인 동적 증상들은 시일이 경과할지라도 완전하게 회복되지는 않는다고 한다(Maioli et al, 1983; Fetter & Zee, 1988; Park et al, 1995). 일측 전정기관의 손상은 말초 수용체로부터 구심성 신호의 차단에 의하여 동측 전정신경핵에서 제 I 형 뉴론과 반대측에서 제 II 형 뉴론의 안정활동성의 감소를 초래하여(Newlands & Perachio, 1990) 양측 전정신경핵에서 각 뉴론의 안정활동성에 대한 비대칭으로 인하여 초기의 전정증상을 일으키며(Precht et al, 1966; Smith & Curthoys, 1989; Newlands & Perachio, 1990), 양측 전정신경핵에서 뉴론활동성의 비대칭성은 점차 감소하여 대칭성을 회복함에 따라 전정증상은 소실되는 것으로 알려졌다(Precht et al, 1966; Smith & Curthoys, 1989; Newlands & Perachio, 1990).

최근 전정기능의 보상작용을 촉진시키기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다(Flohr & Luneburg, 1982; Igarashi & Ishikawa, 1985; Tolu et al, 1988; Masumitsu & Sekitani, 1991; Sansom et al, 1992; Park et al, 1995; Tighilet & Lacour, 1995). Flohr & Luneburg(1982) 및 Igarashi 등(1985)은 ACTH가 보상작용을 촉진시킨다고 하였으며, Tolu 등(1988)은 칼슘길항제가 전정신경핵뉴론에 작용하여 보상작용을 촉진시킨다고 보고하였고, Sansom 등(1992)은 NMDA수용체의 길항제인 MK801, 그리고 Tighilet & Lacour(1995)는 *Ginkgo Biloba* 추출물이 NMDA수용체에 작용하여 보상작용을 촉진시킨다고 하였다. 또한 Masumitsu와 Sekitani(1991), 그리고 Park 등(1995)은 전기자극이 효과적임을 보고하였다. 이와같이 일측 전정기관 손상 후 전정기능의 보상작용을 촉진시키기 위한 연구가 많이 진행되어 오고 있음에도 불구하고 효과적인 방법은 규명되지 않고 있다. 그러나 최근 Park 등(1995)은 전기자극이 생체에서 열효과, 화학적 효과 및 생리적 효과를 가지므로써(Cummings, 1987) 말초 및 중추신경계 손상 후 신경재생 및 기능회복에 효과적이며(Borgens et al, 1990; Fehlings & Tator, 1992),

특히 일측 전정기관의 손상은 말초 수용체로부터 구심성 신호의 차단으로 인하여 손상측과 반대측의 신경핵에서 안정시 전기활동성의 비대칭에 의하여 전정증상이 초래됨을 고려하여 손상측의 전정기관에 구형파 전기자극을 이용하여 말초 수용체로부터의 구심성 신호와 유사한 인위적 자극을 가하므로써 양측 전정신경핵에서 전기활동성의 대칭성을 회복하여 전정증상이 소실될 것으로 추리하였다. 그러나 현재까지의 연구에 의하면 일측 전정기관 손상 후 전정기능의 보상과정에 미치는 전기자극의 작용기전에 관한 보고는 단순히 상실된 손상측의 구심성 신호를 인위적으로 부가하므로써 회복이 촉진될 수 있으리라고 여길뿐 상세한 연구는 이루어지지 않았다.

본 연구에서는 전정기능의 보상작용이 전정신경핵을 포함한 중추신경계내에서 이루어질 것이라는 점을 고려할 때 전기자극 역시 중추신경계에 작용할 것으로 사료되어 흰쥐에서 일측 전정기관손상 후 손상측에 전기자극을 가하였을 때 안구운동의 회복과정을 관찰하고, 최근 신경표지자로 널리 사용되고있는 c-fos면역조직화학법을 이용하여(Dragunow & Faull, 1989) 내측전정신경핵로부터 c-fos발현을 측정하여 전정기능의 보상과정에 미치는 전기자극의 효과를 추구하고자 하였다.

방 법

실험동물

건강하고 성숙한 체중 250~300 g의 Sprague - Dawley계 흰쥐 50두를 암수 구별없이 사용하였으며, 특히 전정기능이 정상인 동물을 사용하기 위하여 정현파회전자극기를 이용하여(Park & Park, 1988) 전정안구반사를 측정한 후 정상 동물을 선택하였다. 실험동물은 일측 전정기관 파괴군과 전정기관 파괴 후 전기자극을 가한 전기자극군으로 분류하였다.

전정기관의 파괴

일측 전정기관에 손상을 가하기 위하여 체중 kg당 40 mg의 ketamine을 복강 내 주입하여 마취한 후 복와위의 체위에서 후이개측의 접근(retroauricular approach)에 의하여 고막, 고막장근, 이소골을 제거한 다음 난형창을 노출시키고, 하방에 위치한 원형창을 중심으로 주위를 파괴하여 전정기관의 팽대부신경을 노출시켰다. 그후 진공 펌프를 이용하여 팽대부신경을 모두 제거하여 전정기관을 파괴하였으며, 이때 안구위치의 변화로써 전정기관의 파괴 여부를 확인하였다. 전정기관 파괴 후 피부를 원상태로 봉합하고, 수술 후 감염을 방지할 목적으로 항생제

를 2일간 근육주사하였으며, 정상동물과 동일하게 사육하였다.

전정기관의 회전자극

회전자극을 이용하여 전정안구반사를 유발시킬 목적으로 동물을 복외위로 정현파회전자극기(Park & Park, 1988)상에 고정하고 후 동물의 수직축을 중심으로 $\pm 250^\circ$ 범위에서 0.1, 0.2, 0.5 Hz의 자극빈도로 회전자극을 가하여 주로 수평반규관을 자극하였다. 회전자극의 위치는 polygraph(Sensormedics R511)상에 기록하였으며, 우측방향의 회전자극은 상방을 향하는 곡선으로, 좌측방향의 회전자극은 하방을 향하는 곡선으로 표시되었다. 또한 곡선의 최상점과 최하점은 회전자극의 속도가 $0^\circ/s$ 이며, 상하의 중앙점은 회전자극의 속도가 최대에 도달하는 시점을 의미한다.

안구운동의 기록 및 분석

표준안진기록법에 의하여 탐색전극은 우측 안외각체피 부위에, 무관전극은 좌측 안외각체피 부위에, 그리고 접지전극은 탐색전극과 무관전극의 중앙부위에 삽입하여 수평안구운동을 기록하였다. 안구운동을 오랜동안 정확하게 기록할 목적으로 전극은 teflon으로 피복된 직경 0.1 mm의 강철선을 사용하였으며, 끝부위 1 mm를 노출시켜서 안외각체피에 삽입하여 봉합사로 주위조직에 고정시켜 전극의 이동을 최소화하였다. 안구운동은 전극을 통하여 예비증폭기에서 증폭시킨 후 polygraph(Sensormedics R511)상에 기록하였으며, 모든 안구운동의 기록은 암실에서 전정기관 파괴 후 72시간 동안 시행하였다. 안구운동은 속상(fast component)과 서상(slow component)으로 구성된 안진을 기록하였으며, 이때 안구가 탐색전극을 향하면 안진곡선은 상방을 향하고, 무관전극을 향하면 곡선은 하방을 향하도록 하였다. 안구운동의 분석은 안진의 출현빈도를 측정하였으며, 안진의 서상을 대상으로 안구운동의 속도를 계산하여 전정기관 파괴전의 속도를 기준으로 백분율로 산출하였다. 손상측으로의 회전자극에 의한 안구운동이 정상측의 회전자극에 의한 안구운동과 동일한 방향으로 출현할 경우 안구운동의 속도를 음의 값으로 표시하였다. 또한 양측 전정기능의 대칭성을 평가하는 방향우위성(directional preponderance)을 다음과 같이 산출하였다. [(정상측으로의 회전자극 때 안구운동의 속도-손상측으로의 회전자극 때 안구운동의 속도) ÷ (정상측으로의 회전자극 때 안구운동의 속도 + 손상측으로의 회전자극 때 안구운동의 속도) × 100].

전기자극

전정기관을 파괴한 후 teflon으로 피복된 stainless steel wire를 파괴된 팽대부 부위에 삽입하여 치과용 세멘트로 고정하고 반대측 끝부위는 피부밖으로 노출시켜 본 실험실에서 제작한 소형 전기자극기에 연결하였다. 전기자극은 $-2 \sim -5$ V, 1.0 ms, 100 Hz의 구형파를 하루 4시간씩 오전, 오후 두차례에 나누어 가하였다.

c-Fos 면역조직 화학법

일측 전정기관 손상 후 2, 6, 12, 24, 48, 72시간에서 urethan 1g/kg로 마취한 후 pH 7.4의 PBS용액과 4% paraformaldehyde로 심장을 관류시켜 조직을 고정한 다음 두개골을 제거하여 뇌조직을 박리하였다. 박리된 뇌조직은 4% paraformaldehyde에 고정하여 $4^\circ C$ 에서 24시간 동안 보관하였다. 미세절단기를 이용하여 50 μm 의 두께로 조직절편을 만들어서 PBS로 세척하고, 다시 PBS와 6% H_2O_2 용액에서 15분동안 진탕 후 PBS로 세척하였다. 그 후 PBS와 Triton-X 100에서 30분간 진탕한 후 PBS로 세척하였으며, blocking reagent에서 30분간 진탕한 후 일차 c-fos 단백질(1 : 200~150)내에서 24시간 동안 $4^\circ C$ 에 보관한 후 실온에서 2시간 동안 진탕시키고 PBS로 세척하였다. 그 후 이차항체(biotinylated anti-rabbit & anti-mouse immunoglobulin)에서 30분 동안 진탕 후 PBS로 세척하고, streptavidin peroxidase에서 30분 동안 진탕 후 PBS로 세척하고, chromogen(aminoethyl-carbazol: AEC) 염색을 하였으며, 증류수로 1시간 동안 세척한 후 DAKO pen을 이용하여 슬라이드에 고정하여 $50^\circ C$ 에서 20분간 고정한 다음 현미경으로 관찰하였다. c-Fos 단백질발현세포의 분석은 내측 전정신경핵에서 digital image analysis system을 이용하여 c-fos 면역반응세포의 숫자를 측정하였다.

통계의 분석

각 실험군 간의 통계처리는 student t-test를 이용하여 p값이 0.05 이하인 경우에 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

자발안진

정상 동물은 안정된 상태에서 자발안진이 출현하지 않지만 일측 전정기관의 손상은 그 직후부터 지속적인 자발안진이 출현하였다. 이때 안진은 속상이 정상 전정기관 측을 향하는 수평안구운동이었으며, 전정기관 손상

직후 안진의 출현빈도는 3.9 ± 0.5 beats/sec ($n=12$, Mean \pm SD)로써 육안으로 안진의 방향을 구별할 수 없을 정도로 빠르게 출현하였으나 시간이 경과함에 따라 점차 감소하였다. 이러한 감소현상은 전정기관 손상 초기에는 빠르게 진행되었으나 시간이 경과함에 따라 그 효과는 점차 감소하여 손상 48시간에는 0.6 ± 0.2 beats/sec로 거의 소실되었으며, 72시간 이후에는 출현하지 않았다.

전정기관 손상 후 손상측의 전정기관에 전기자극을 가하는 동안에는 자발안진이 소실되었으며, 전기자극을 중단하면 안진이 다시 출현하였다. 그러나 안진의 출현빈도는 전정기관 손상군에 비하여 현저히 감소하였으며, 특히 손상 초기에 감소효과는 더욱 뚜렷하였고, 대부분 36시간 이내에 완전히 소실되었다(Fig. 1).

회전자극에 의한 안구운동

정상 동물에서 수직축을 중심으로 좌측이나 우측방향으로 회전하면 안진이 출현하였으며, 이때의 안진은 회전자극과 동일한 방향으로 속상이, 반대방향으로 서상이 출현하였다. 즉, 우측방향의 회전자극에 의해서 안진의 속상은 우측방향으로, 서상은 좌측방향으로 나타났으며, 좌측방향의 회전자극에 의해서는 안구운동이 반대방향으로 전환되었다. 안구운동의 속도는 회전자극의 속도가 증가함에 따라 점차 증가하였으며, 회전자극이 주어지지 않는 시점에서는 안구운동이 출현하지 않았다. 그리고 동일한 회전자극의 속도에서는 양측 방향으로의 회전자극에 의한 안구운동의 속도가 거의 동일하게 대칭성을 이루므로써 양측 전정기능의 대칭성을 표현하는 방향우위성은 10% 미만의 수치로써 양측의 전정기능이 대칭성

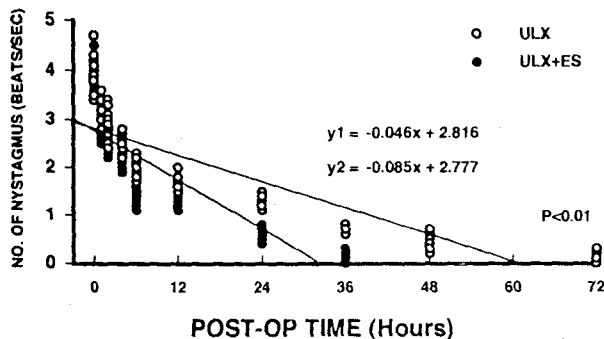


Fig. 1. Effect of electrical stimulation on spontaneous nystagmus following unilateral labyrinthectomy. Spontaneous nystagmus disappeared by 72 hours in unilateral labyrinthectomy(ULX) and 36 hours in electrical stimulation following unilateral labyrinthectomy(ULX+ES).

임을 보였다.

그러나 일측 전정기관을 손상한 직후에는 좌측이나 우측 어느방향의 회전자극에 의해서도 안진의 속상이 정상측의 전정기관을 향하므로써 자발안진의 방향과 일치하였다. 즉, 좌측 전정기관의 손상 직후 우측 방향의 회전자극에 의해서 안진의 속상은 우측을, 서상은 좌측을 향하였으며, 좌측 방향(손상측)의 회전자극에 의해서도 속상은 우측을, 서상은 좌측을 향하였다. 이때 안구운동의 속도는 정상측으로의 회전자극 때 손상측으로의 회전자극에 비하여 훨씬 증가하였다. 손상측으로의 회전자극에 의한 비정상적인 안구운동은 0.1 Hz의 회전자극에서 24시간 이후까지, 0.2, 0.5 Hz의 회전자극에서는 6시간 이후까지 지속됨을 보이므로써 안구운동의 방향우위성 또한 100% 이상으로써 양측 전정기능이 매우 심한 비대칭성을 보였다. 그러나 시간이 경과하여 손상측으로의 회전자극에 의해서 정상적인 양상의 안구운동이 회복됨에 따라 방향우위성은 현저히 감소하여 72시간에는 모두 20% 미만으로 양측의 전정기능이 대칭성을 이루므로써 손상

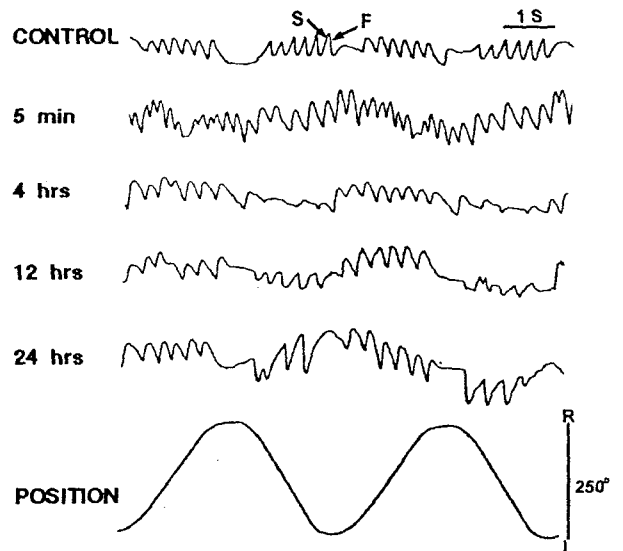


Fig. 2. Recovery of eye movement induced by sinusoidal rotation with 0.2 Hz following left labyrinthectomy. Right beating nystagmus by rightward rotation and left beating nystagmus by leftward rotation occurred in intact labyrinthine rat(CONTROL). But just after left labyrinthectomy(5 min), the fast component of nystagmus was directed toward the intact labyrinthine(right) side, even though the rotation imposed was toward the lesion(left) side. Eye movement recovered normal pattern by rotation toward the lesion side after 12 hours.

측 전정기능의 많은 회복을 보였다.

전기자극군은 회전자극에 의한 안구운동에서 전정기관 손상군에 비하여 보다 빠른 회복을 보였다. 즉, 0.1 Hz의 회전자극에서는 12시간, 0.2 Hz에서는 6시간, 0.5 Hz에서는 4시간 이후에 손상측으로의 회전자극에 의해서 안구운동이 회복되기 시작하므로써 방향우위성의 회복도 전정기관 손상군에 비하여 현저하게 빠른 회복을 보였다. 따라서 일측 전정기관 손상 후 전기자극은 초기단계의 회복과정에 효과적임을 보였다(Fig. 2~4).

또한 회전자극 동안에 손상측의 전정기관에 전기자극을 가하면 자발안진이 소실되고 손상측으로의 회전자극에 의하여 정상적인 안구운동이 출현하였다. 즉, 일측 전정기관 손상 후 자발안진이 출현하고, 손상측으로의 회전자극에 의하여 자발안진의 양상이 지속된 상태에서 전기자극을 가하면 손상측으로의 회전자극에서 정상적인

안구운동이 출현하여 양측 방향의 회전자극에 의한 안구운동이 대칭성을 회복하였다(Fig. 5).

c-Fos 면역반응세포의 발현

일측 전정기관 손상 후 내측 전정신경핵으로 부터 c-Fos 면역반응세포의 발현을 측정하였다. 전정기능이 정상인 동물의 내측 전정신경핵은 c-Fos의 발현을 보이지 않았으나 일측 전정기관 손상 2시간 후에는 동측에서 81 ± 19 개(M \pm SD), 반대측에서 212 ± 60 개의 면역반응세포를 보이므로써 양측 전정신경핵에서 심한 비대칭성을 보였다(P<0.01). 전정기관 손상 6시간 후 손상측은 76 ± 11 개, 정상측은 60 ± 19 개로써 손상 2시간에 비교하여 감소하였으며, 정상측의 감소율이 더 높았다(p<0.05). 그 후 시간이 경과함에 따라 c-Fos 면역반응세포의 발현은 점차 감소함과 동시에 정상측이 더욱 감소된 비대칭성을

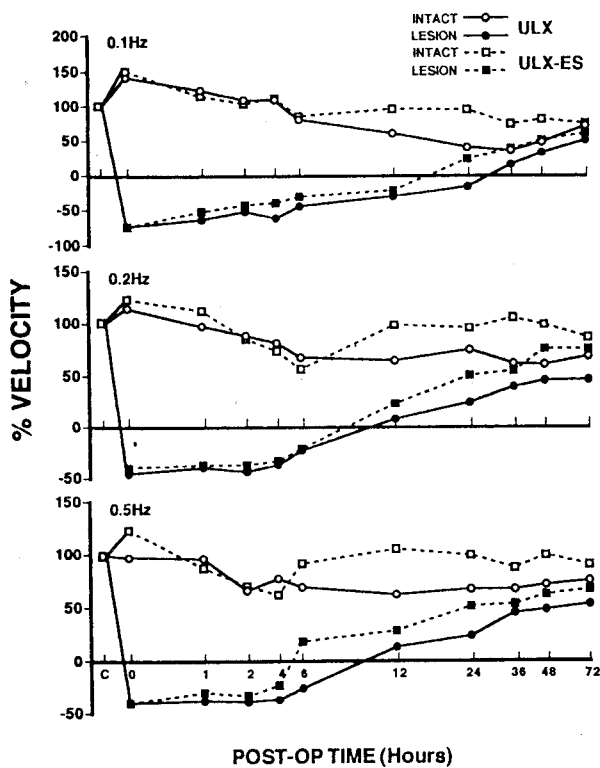


Fig. 3. Effect of electrical stimulation on eye movement induced by sinusoidal rotation following unilateral labyrinthectomy. Percent change in slow component velocity of nystagmus(% velocity) was calculated. Negative values are out of phase in eye movement induced by rotation toward the lesion side.

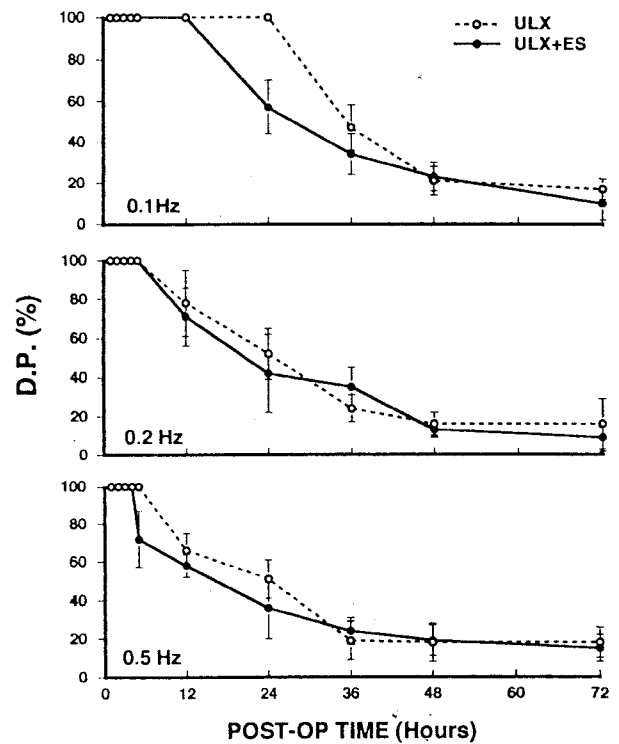


Fig. 4. Directional preponderance(D.P.) of eye movement induced by sinusoidal rotation following unilateral labyrinthectomy, which represents the symmetry of bilateral vestibular functions. D.P. =(velocity on rotation toward intact side-velocity on rotation toward lesion side) / (velocity on rotation toward intact side + velocity on rotation toward lesion side) * 100. 100% includes more than 100% also.

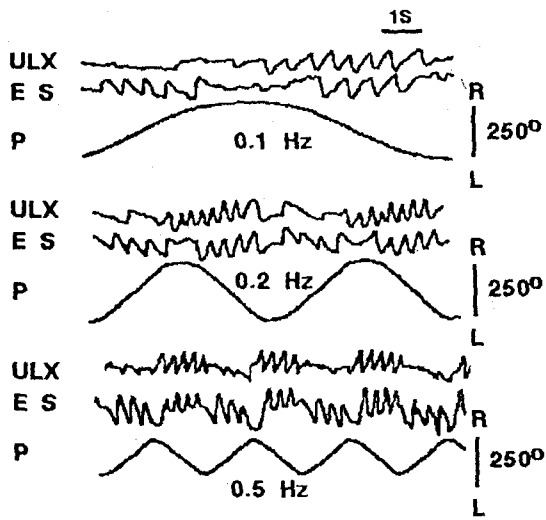


Fig. 5. Effect of electrical stimulation on eye movement during sinusoidal rotation following right labyrinthectomy. Electrical stimulation to the lesion side vestibular system during sinusoidal rotation(ES) produced the normal pattern of eye movement on rotation toward the lesion side.

지속하였으며, 손상 48시간에 손상측은 39 ± 12 개, 정상측은 27 ± 10 개로써 양측이 대칭성에 접근하였다. 그리고 손상 72시간에는 양측에서 모두 10개 내외로 감소하여 양측 전정신경핵에서의 비대칭성은 소실되었다. 이와같은 c-Fos 면역반응세포는 내측 전정신경핵의 두측(rostral portion) 보다는 미측(caudal portion)에서 주로 출현하였다.

그리고 전기자극군은 일측 전정기관 손상 2시간에서 손상측이 정상측보다 현저하게 증가된 c-Fos출현을 보였으나($p < 0.01$), 그후 점차 감소하여 6시간 이후 부터는 손상측이 정상측보다 증가되었지만 양측에서 통계적 차이는 보이지 않으므로써 양측 전정신경핵에서 c-Fos면역반응세포의 비대칭성이 전정기관 손상군보다 빠르게 소실됨을 보였다(Fig. 6, 7).

고찰

전정기관은 각가속운동에 관여하는 반규관(canal)과

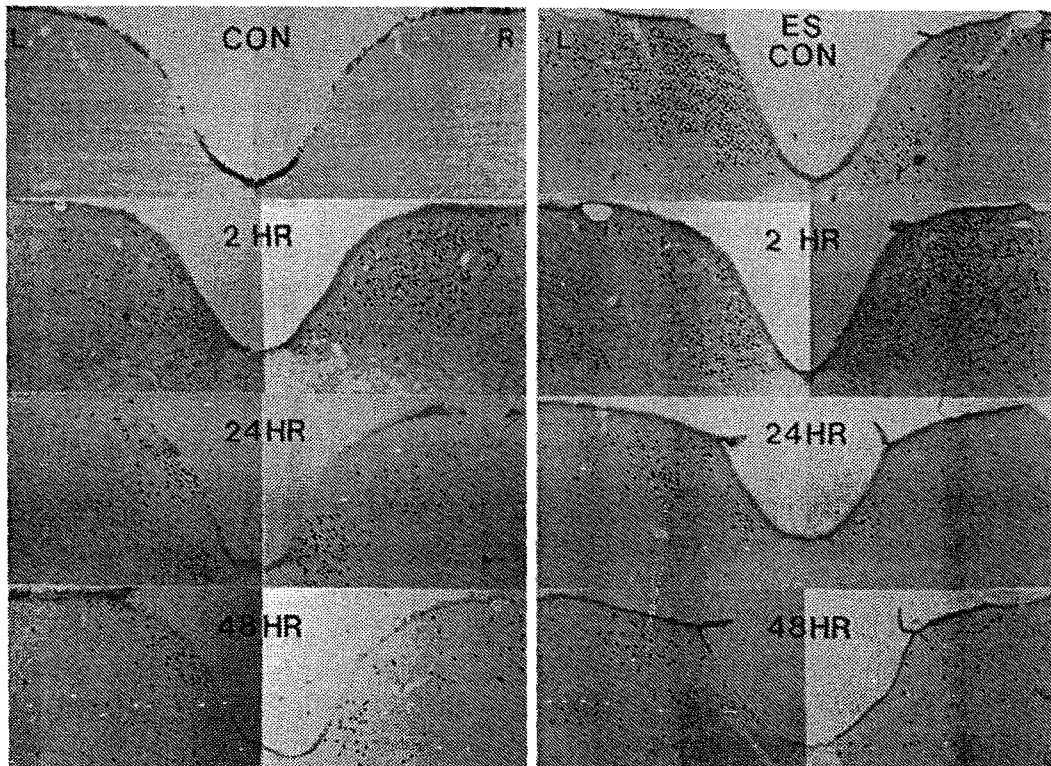


Fig. 6. Photomicrographs of c-fos immunoreactive cells in the medial vestibular nuclei following left labyrinthectomy. c-Fos was not expressed before unilateral labyrinthectomy in control group(CON), but large number of c-Fos immunoreactive cells were expressed before unilateral labyrinthectomy in electrical stimulation group(ES-CON) which was stimulated to the left vestibular system. Time represents post-labyrinthectomy.

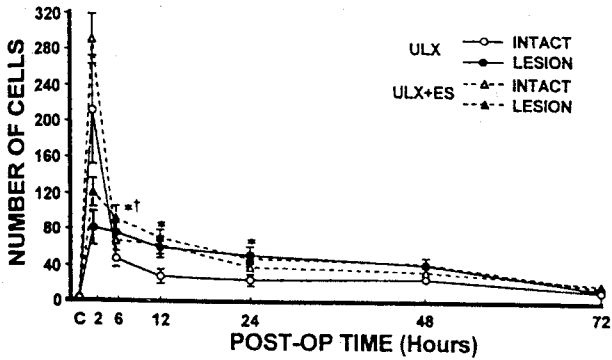


Fig. 7. Number of c-Fos immunoreactive cells in the medial vestibular nuclei following unilateral labyrinthectomy. Electrical stimulation facilitated the symmetrical distribution of c-Fos immunoreactive cells in intact and lesion side vestibular nuclei.

수평 선가속운동에 관여하는 타원낭(utricle) 및 수직 선가속운동에 관여하는 구형낭(sacculle)으로 구성되어 있으며, 안정시에 양측 전정기관의 구심성 신경섬유는 100 spikes/sec의 신호를 전정신경핵으로 전달하므로써(Fernandez & Goldberg, 1971) 양측 전정기능의 대칭성을 초래한다. 그러나 두부의 운동에 의하여 전정기관 수용체에 자극이 주어지면 일측은 흥분하고 반대측은 억제되어 구심성 정보를 전달한다. 전정수용체로부터 발생한 신호는 구심성 신경을 통하여 뇌간의 전정신경핵으로 전달된 후 안구운동신경핵이나 척수의 운동신경핵에 전달되어 전정안구반사나 전정척수반사를 초래하여 자세의 조절에 관여한다(Szentagothai, 1950; Wilson & Mevill Jones, 1979).

일측 전정기관의 손상에 의하여 초래된 자발안진과 안구의 편위는 손상측의 전정수용체로부터 구심성 신호가 차단됨과 동시에 반대측의 수용체로부터 정상적인 긴장성 신호가 전달됨에 따라 양측 전정신경핵에서 안정시 전기활동성의 비대칭을 초래하며, 또한 교차연결(commisural connection)을 통한 제 II 형 중간뉴런의 작용에 의하여 손상측 신경핵의 활동성은 더욱 억제되고, 반대측은 더욱 흥분하는데 기인한다(Precht et al, 1966). 따라서 이러한 현상은 정상측의 전정기관에 흥분적 자극을 가한 효과와 동일하다. 즉, 일측 전정기관의 손상으로 인하여 발생한 자발안진은 속상이 정상 전정기관측을 향하였으며, 안구의 위치는 손상측에서 하방으로, 정상측에서 상방으로 편위되므로써 일측 전정기관의 흥분은 동측의 상.내측 안근군과 반대측의 하.외측 안근군을 수축시킨다는 Kim 등(1987)의 보고와 일치하였다. 전정기관 손

상에 의한 자발안진은 손상 2시간 이내에 급격한 감소를 보인 후 감소율은 점차 약화되어 48시간에는 완전히 소실되었다. 따라서 이시기를 전정증상 중에서 급성증상이 소실되는 시점이라고 할 수 있으며, 가토에서의 3~4일 이나(Park et al, 1995) 전정신경염 환자에서 3~12개월에 비교하면(Sekitani, 1988) 매우 짧은 기간이라 할 수 있다. 전정기관 손상 후 급성증상의 소실 시기에 대한 차이는 동물의 종의 차이에 기인한다고 할 수 있으며, 따라서 전정기능의 보상작용에 대한 기간도 동물에 따라 많은 차이가 있을 것으로 사료된다(Kim et al, 1993; Park et al, 1995).

회전자극에 의한 안구운동은 일측 전정기관 손상 직후에는 좌측이나 우측의 어느방향으로 회전자극 할지라도 언제나 속상이 정상 전정기관측을 향하는 자발안진의 양상으로 출현하였고, 정상측의 회전자극에 의해서는 안구운동의 속도가 자발안진에 비하여 증가하였으나 손상측의 회전자극에 의해서는 감소되었다. 이러한 현상은 손상측의 수용체가 기능을 하지 못한다는 점을 고려할 때 양측 어느 방향으로의 회전시 정상측의 수용체만이 반응함을 알 수 있다. 따라서 정상측의 수용체는 동측 방향의 회전으로 흥분신호를 발생하여 동측 전정신경핵을 흥분시키고, 흥분된 신호는 교차연결로를 통하여 반대측 전정신경핵을 억제시키기 때문에 흥분효과는 더욱 증가될 것이다. 또한 손상측으로의 회전자극시에는 손상측 수용체는 기능을 못하고 정상측 수용체의 억제신호만이 발생하여 정상측 전정신경핵을 억제시키고, 또한 억제된 신호는 교차연결로를 통하여 손상측 전정신경핵을 흥분시키지만(Precht et al, 1966) 전정수용체의 손상으로 인한 억제효과가 있기 때문에 손상측 전정신경핵의 흥분효과는 정상측이 흥분했을 때와 비교하여 보다 미약할 것으로 사료된다. 전정기관 손상 후 회전자극에 의한 안구운동이 시일의 경과에 따라 점차 회복되었으며, 저빈도의 회전자극보다 고빈도의 회전자극에서 보다 빠르게 회복되는 양상은 약한 자극보다는 강한 자극에 의한 반응이 보다 빨리 회복됨을 보여준다. 그러나 시일이 경과함에 따라 안구운동이 점차 회복된다 할지라도 72시간에서 방향우위성이 정상치인 10% 미만으로(Barber & Stockwell, 1980) 감소되지 못함은 전정기능의 보상과정에서 동적증상은 쉽게 회복되지 않음을 의미한다. 그러나 전정기능의 보상과정에서 손상된 말초 전정기관은 재생이 불가능하다는 점을 고려하면(Jensen, 1983), Precht 등(1966)의 주장에 의한 뇌간의 교차연결로에 의해서 정상측의 전정신경핵의 억제신호가 제 II 형 중간뉴런을 통하여 손상측 신경핵의 제 I 형 뉴런을 탈억제화시킴에 의한다고 할 수 있으나 손상측의 전정신경핵은 대부분의 구심성 신호를

이루는 말초수용기로 부터의 입력이 차단된 상태에서 다만 정상측의 신경핵으로 부터 중간뉴론을 통한 입력을 받는다면 시일의 경과에 따른 보상기전을 설명하기 곤란하다. 왜냐하면 구심성 신호가 차단되면 전정신경핵 뉴론은 점차 변성되기 때문이다.

전기자극은 조직내에서 열효과, 화학적 효과 및 생리적 효과 때문에 상처의 치유, 뼈의 성장, 혈액순환의 증강 등 여러가지 목적으로 오랜동안 사용되어 왔다(Cummings, 1992). 전정기능의 보상작용을 촉진시킬 목적으로 Masumitsu와 Sekitani(1991)는 기니피그에서 직류전류를 이용하여 보상작용이 촉진됨을 보고하였고, Park 등(1995)은 가토에서 전기자극에 의하여 전정안구반사는 회복되지만 전정척수반사는 효과가 적음을 보고하였다. 본 연구에서 전기자극이 자발안진 및 회전자극에 의한 안구운동의 회복을 촉진시키는 것은 Park 등(1995)의 가토에서의 실험결과와 일치하였다. 전기자극에 의하여 자발안진의 감소가 초기에 뚜렷한 것으로 보아 전정기관 손상 직후 전기자극의 효과가 현저함을 알 수 있었다. 또한 손상측의 전정기관에 전기자극을 가하는 동안에 회전자극을 하면 정상적인 안구운동을 회복하였으나 자극강도에 따라서 변하였다. 즉, 약한 자극강도에 의해서는 전정기관의 손상효과가 지속되었으나 강한 자극에 의해서는 오히려 정상측의 전정기능이 약화된 반응을 보였다. 이러한 현상은 전정기관의 말초 수용체로 부터 전정신경핵으로 전달된 신호의 강도에 따라서 반응의 차이를 보이는 것으로 양측의 전정신경핵에서 전기활동성이 동일할 경우에는 자발안진이 소실되고 회전자극에 의한 안구운동이 정상으로 출현함을 보이므로써 양측 전정신경핵에서 전기활동성의 대칭성이 중요할 것으로 사료된다. 그리고 전기자극에 의해서 전정안구반사의 회복이 촉진됨은 전기자극이 손상된 말초 수용체로 부터 직접적인 흥분성 신호역할을 갖는다고 할 수 있으며(Park et al, 1995), 또한 전기자극은 말초의 신경지배를 확장시키거나 기능이 없이 이미 존재하는 신경망을 활성화할 수 있으며(Mendell, 1984), 기능이 없는 신경말단을 활성화하고(Snow & Wilson, 1990), 또는 신경전달물질에 대한 수용체를 조절하므로써 기능적으로 신경가소성을 초래하여(Bao et al, 1993) 전정기능의 보상작용을 촉진시킬것으로 사료되지만 정확한 기전은 단정할 수 없다.

c-Fos는 다양한 자극 후에 뉴론에서 발현되며, 많은 신경조직에서 높은 선명도를 갖는 신경표지자로 알려져 있다(Bullitt, 1989; Draisci & Iadarola, 1989; Sharp et al, 1991; Kaufman et al, 1992; Bao et al, 1993). c-Fos단백은 jun이라 불리는 초기반응 유전단백과 fos의 결합을 초래하는 2차 전령(second messenger)과 세포막에 반응하여 합성된다.

세포체에서 합성된 후에 fos와 jun에 의하여 형성된 heterodimer는 genomic DNA와 결합하기 위하여 세포핵으로 이동한다. 일반적으로 c-fos발현은 자극 후 15~90분 이내에 일어나며, 24시간 이내에 소실되는 것으로 알려져 있다(Dragunow & Faull, 1989). 전정기능이 정상인 동물의 내측 전정신경핵에서는 c-fos면역반응세포가 출현하지 않았으나 2시간 후에는 양측에서 현저히 증가하였고, 특히 정상측에서 손상측의 2배 이상 증가함을 보인것은 말초 전정기관의 손상시 주어진 물리적 자극이 세포의 흥분성 독성을 초래한 것에 기인할 것이다. 또한 손상측의 제 I 형 뉴론은 glutamate 뉴론으로 구심성 신호의 차단으로 인하여 억제되고 교차연결로를 통하여 GABA 뉴론인 반대측 제 II 형 뉴론을 억제시키며, 반대측의 제 I 형 뉴론은 정상적인 말초 수용체로 부터 지속적인 구심성 신호에 의해 흥분하여 교차연결로를 통한 손상측의 제 II 형 뉴론을 흥분시킴에 따라(Precht et al, 1966) c-fos 단백질의 발현은 신경세포의 흥분에 기인한다고 볼때(Bullitt, 1989; Lee & Beitz, 1993) 반대측 제 I 형 세포의 흥분이 반대측 내측 전정신경핵에서 c-fos 발현의 증가에 중요한 역할을 할 것으로 볼 수 있다. 그러나 전정기관 손상 6시간 이후 부터는 손상측이 반대측에 비하여 더욱 증가함을 보인 것은 손상측 제 II 형 뉴론의 활성화에 기인한다고 볼 수 있으며, 이는 전기생리학적 연구에 의하여 손상측 제 I 형 뉴론은 구심성 신호의 차단에 의하여 안정 활동성이 감소하지만 제 II 형 뉴론은 안정활동성이 증가한다는 Smith와 Curthoys(1988a, b)의 연구결과와 일치한다고 할 수 있다. 일측 전정기관 손상 후 전정기능의 보상작용은 손상측 신경핵의 활동성은 증가하고, 반대측은 감소하여 양측 전정신경핵 활동성의 균형에 의한다고 할 때 반대측 전정신경핵 활동성의 감소는 전정기능의 보상작용에서 초기단계라고 할 수 있으며, 손상측의 흥분된 내측 신경핵에서 glutamate성 교차연결로를 통하여 GABA성 중간뉴론을 흥분시켜 반대측 제 I 형 세포를 억제하거나(Smith & Darlington, 1991; Kitahara et al, 1995), 또는 말초의 구심성 신호에 의한 태상섬유와 등상섬유가 소뇌의 Purkinje섬유를 경유하여 반대측 신경핵을 억제시킴으로써(Kitahara et al, 1995) 보상작용이 시작된다고 할 수 있다.

c-Fos 면역반응세포는 전정기관 손상 후 양측 전정신경핵에서 비대칭성을 보였으나 48시간 이후에는 대칭성을 이룬 것은 자발안진이 소실되고 회전자극에 의한 안구반응이 회복되는 시점과 일치하는 것으로 보아 c-fos 단백질발현은 전정기능의 보상작용에 대한 지표로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

일측 전정기관 손상 후 전기자극은 손상 6시간 부터

양측 전정신경핵에서 c-fos 면역반응세포의 발현에 대칭성을 초래하므로써 전기자극을 가하지 않는 경우에 비교하여 대칭성의 회복이 현저하게 빨리 이루어졌다. 이는 전기자극이 자발안진 및 회전자극에 의한 안구운동의 회복을 촉진시킴과 일치하였다. 따라서 전기자극은 전정신경핵내에서의 작용뿐만 아니라 전정기능의 보상작용을 촉진시킬 수 있는 소뇌, 혹은 뇌간 등에 작용하여 손상측 전정신경핵의 뉴론은 활성화시키며, 반대측 신경핵의 뉴론은 억제시킬 것으로 추측된다.

결론적으로 일측 전정기관 손상 후 전기자극은 손상측 전정신경핵의 뉴론은 활성화시키며, 정상측 신경핵의 뉴론은 억제시켜 양측 전정신경핵에서 활동성의 대칭성을 촉진시키므로써 자발안진과 회전자극에 의한 안구운동의 회복을 촉진시켰으며, c-fos 면역반응세포의 발현은 전정기능의 보상과정과 밀접한 관계를 가지므로써 전정기능의 보상과정에 대한 지표로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단의 핵심전문지원과제(KOSEF 951-0708-021-2)에 의하여 이루어졌음.

참 고 문 헌

- Bao J, Reier PJ, Munson JB. Enhancement of c-fos expression in neurons of the rat spinal cord after partial denervation: Evidence for functional plasticity. *Exp Neurol* 122: 189-195, 1993
- 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
- Bullitt E. Induction of c-fos like protein within the lumbar spinal cord and thalamus of the rat following peripheral stimulation. *Brain Res* 493: 391-397, 1989
- Cummings JP. Electrical stimulation of healthy muscle. In: Nelson RM, Currier DP ed, Clinical electrotherapy. *Appleton & Lange*, California, p81-96, 1987
- Cummings JP. Additional therapeutic uses of electricity. In: Gersh MR ed, Electrotherapy in rehabilitation. *CPR*, Seoul, p328-342, 1992
- Dragunow M, Faull R. The use of c-fos as a metabolic marker neuronal pathway tracing. *J Neurosci Methods* 29: 261-265, 1989
- Draisci G, Iadarola MJ. Temporal analysis of increases in c-fos preprodynorphin and preproenkephalin in mRNA's in rat spinal cord. *Mol Brain Res* 6: 31-37, 1989
- 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
- Fernandez C, Goldberg JM. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular acceleration. *J Neurophysiol* 34: 635-660, 1971
- Fetter M, Zee DS. Recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkey. *J Neurophysiol* 59: 370-393, 1988
- Flohr H, Luneburg U. Effects of ACTH 4-10 on vestibular compensation. *Brain Res* 248: 169-173, 1982
- Haddad GM, Friendlich AR, Robinson DA. Compensation of nystagmus after VIIIth nerve lesions in vestibulo-cerebellectomized cats. *Brain Res* 135: 192-196, 1977
- Igarashi M. Vestibular compensation: an overview. *Acta Otolaryngol Suppl* 406: 78-82, 1984
- Igarashi M, Ishikawa K. Post-labyrinthectomy balance compensation with preplacement of cerebellar vermis lesion. *Acta Otolaryngol* 99: 452-458, 1985
- Igarashi M, Ishikawa K, Ishii M, Schmidt KA. Effect of ACTH-(4-10) on equilibrium compensation after unilateral labyrinthectomy in the squirrel monkey. *Eur J Pharmacol* 119: 239-242, 1985
- Jensen DW. Survival of function in the deafferented vestibular nerve. *Brain Res* 273: 175-178, 1983
- Kaufman GD, Anderson JH, Beitz AJ. Fos-defined activity in rat brainstem following centripetal acceleration. *J Neurosci* 12: 4489-4500, 1992
- Kim JH, Park BR, Park CS. Studies on the interrelationship between the vestibular semicircular canals and the extraocular muscles in rabbits and cats. *Korean J Physiol* 21: 91-101, 1987
- Kim ID, Wang WK, Jang CH, Lee JH, Park BR. The course of compensation and effect of Flunarizine on the vestibular function in unilateral labyrinthectomized rats. *Kor J Otolaryngol* 36: 1106-1114, 1993
- Kitahara T, Takeda N, Saika T, Kubo T, Kiyama H. Effects of MK801 on Fos expression in the rat brainstem after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 700: 182-190, 1995
- Lacour M, Xerri C. Vestibular compensation: new perspectives. In: Flohr H, Precht W ed, Lesion-induced neuronal plasticity in sensory motor systems. *Springer*, Berlin, p240-

- 253, 1981
- Lee JH, Beitz AJ. The distribution of brainstem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. *Pain* 52: 11–28, 1993
- 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
- Mendell LM: Modifiability of spinal synapses. *Physiol Rev* 64: 260–324, 1984
- Newlands SD, Perachio AA. Compensation of horizontal canal related activity in the medial vestibular nucleus following unilateral labyrinth ablation in decerebrated gerbil. *Exp Brain Res* 82: 359–372, 1990
- Park BR, Park HA. A study of the sinusoidal head rotator. *Channam Med J* 25: 25–30, 1988
- 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 Suppl* 519: 162–167, 1995
- Precht W, Dieringer N. neuronal events paralleling functional recovery(compensation) following peripheral vestibular lesions. In: Berthoz A, Melvill Jones G ed, Adaptive mechanisms in gaze control. *Elsevier*, Amsterdam, p251–268, 1985
- Precht W, Shimazu H, Markham CH. A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 29: 996–1010, 1966
- 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*, Berlin, p463–490, 1974
- Sekitani T. Current data on vestibular neuronitis. *Pract Otol (Kyoto)* 81: 637–647, 1988
- Sharp FR, Sagar SM, Hicks K, Lowenstein D, Hisanaga K. c-Fos messenger RNA, fos, and fos-related antigen induction by hypertonic saline and stress. *J Neurosci* 11: 2321–2331, 1991
- Sirkin DW, Precht W, Courjon JH. Initial, rapid phase of recovery from unilateral vestibular lesion in rat not dependent on survival of central portion of vestibular nerve. *Brain Res* 302: 245–256, 1984
- Smith PF, Curthoys IS. Neuronal activity in the contralateral medial vestibular nucleus of the guinea pig following unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 444: 295–307, 1988a
- Smith PF, Curthoys IS. Neuronal activity in the ipsilateral medial vestibular nucleus of the guinea pig following unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 444: 308–319, 1988b
- Smith PF, Curthoys IS. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res Rev* 14: 155–180, 1989
- Smith PF, Darlington CL. Neurochemical mechanism of recovery from peripheral vestibular lesions(vestibular compensation). *Brain Res Rev* 16: 117–133, 1991
- Smith PF, Darlington CL, Curthoys IS. The effect of visual deprivation on vestibular compensation in the guinea pig. *Brain Res* 364: 195–198, 1986
- Snow PJ, Wilson P. Blind axonal endings and plasticity in the mammalian CNS. *News Physiol Sci* 5: 215–219, 1990
- Szentagothai J. The elementary vestibulo-ocular arc. *J Neurophysiol* 13: 395–407, 1950
- 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, Marni 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
- Wilson VJ, Melvill Jones G. Mammalian vestibular physiology. *Plenum Press*, New York, 1979