Original Articles Korean Circulation J 1998;28(6):998-1006

흰쥐에서 기립성 저혈압에 대한 전정교감신경반사의 역할

원광대학교 의과대학 내과학교실,[1] 생리학교실[2]
이건화[1] · 정진원[1] · 박옥규[1] · 이문영[2] · 김민선[2] · 박병림[2]

Role of Vestibulosympathetic Reflex on Orthostatic Hypotension in Rats

Keon Hwa Lee, MD[1], Jin Won Jeong, MD[1], Ock Kyu Park, MD[1],
Moon Yong Lee, MD[2], Min Sun Kim, MD[2] and Byung Rim Park, MD[2]
[1]Departments of Internal Medicine and [2]Physiology, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

ABSTRACT

Background : The orthostatic hypotension in response to the assumption of an upright posture is regulated by activation of sympathetic nerves. Role of the vestibular system and neural pathway on orthostatic hypotension were investigated. **Methods** : Changes of arterial blood pressure produced by head-up tilting, rotatory stimulation of the vestibular system, or electrical stimulation to the vestibular nerve, vestibular nuclei, and rostral ventrolateral medulla (RVLM) were measured in Sprague-Dawley rats. Also, field potentials were recorded in the vestibular nuclei and RVLM and c-Fos expression was evaluated in the brain stem in order to investigate the vestibulosympathetic pathways. **Results** : The three phasic blood pressure responses were elicited by head-up tilting: initial fall, early recovery, and late sustained pressure at near control levels, the magnitude of the pressure fall was parallel with the degree of head-up tilting in normal rats. Return position from head-up tilting recovered control level of blood pressure after a brief rapid elevation. However, bilateral labyrinthectomy resulted in exaggerated initial falling and devoid of early recovery phase during postural change. Sinusoidal rotation about off-vertical axis of the vestibular system elicited more elevation of blood pressure than rotation about earth vertical axis. Electrical stimulation of the vestibular nerve, vestibular nucleus, and RVLM produced elevation of blood pressure, which was the most prominent by stimulation of RVLM. Field potentials composed of P, N1, N2 waves in the vestibular nuclei were recorded by stimulation of the vestibular nerve, while weak potentials in RVLM were recorded by stimulation of the vestibular nuclei. An electrical stimulation of the vestibular nuclei expressed c-Fos immunoreactive cells in RVLM. **Conclusion** : These results suggest that the otolith organ of the vestibular system plays a major role in control of orthostatic hypotension, and the pathway of vestibulosympathetic reflex in control of blood pressure involves the vestibular nuclei, RVLM, intermed-iolateral nuclei of the thoracic spinal cord. **(Korean Circulation J 1998;28(6):998-1006)**

KEY WORDS : Orthostatic hypotension · Vestibular system.

서 론

심혈관계는 중력가속도에 매우 예민하기 때문에 체위의 단순한 변동도 심장으로 들어가는 정맥혈의 흐름에 변화를 초래한다. 즉, 평균 신장의 성인이 누워있는 자세로부터 일어서면 기립성 높이(orthostatic column)는 6

논문접수일 : 1998년 3월 18일
심사완료일 : 1998년 6월 25일
교신저자 : 박옥규, 570 - 749 전북 익산시 신용동 344 - 2 원광대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (0653) 850 - 1000 · 전송 : (0653) 52 - 8480
E - mail : byungp@wonnms.wonkwang.ac.kr

배 증가한다. 심장으로 들어가는 혈액은 이러한 중력의 저항을 이겨내지 못할 경우 심장충혈의 감소, 심박출량의 감소, 뇌혈류량의 감소로 인하여 실신을 동반한 기립성 저혈압을 초래할 수 있다.[1] 체위의 변동시에는 기립성 저혈압의 발생으로 인한 뇌혈류의 감소를 방지하기 위하여 압수용체에 의한 혈압의 상승, 정맥환류의 증가로 심장충혈을 증가시키기 위한 하지근의 수축,[2] 횡경막의 수축에 의한 흉곽내압의 감소,[3] 복강내압의 증가[4] 등의 기전이 작용할 뿐만아니라 감각수용체가 관여하는 것으로 알려져 왔다. 그러나 압수용체는 체위변동시 출현하는 순간적인 혈압의 변동에 반응하기 보다는 체위변동 후 장기간의 혈압감소에 대하여 반응하기 때문에[5] 기립성 저혈압의 보상을 위한 가장 중요한 순간적인 기전은 심장충혈을 증가시키기 위하여 혈관수축을 초래하는 교감신경활동성을 증가시키는 것이다.[6] 따라서 체위변동을 감지하고, 그 구심성 신호를 교감신경계와 연계성을 갖는 수용체가 관여함을 추측할 수 있다. 이러한 관점에서 전정기관은 체위의 변동에 반응하여 자세의 조절에 관여함과 동시에 순간적인 기립성 저혈압의 보상에도 영향을 미칠 것으로 시사되었다.[7]

전정기관은 전정안구반사와 전정척수반사를 통해 자세를 조절할 뿐만아니라[8] 동요병의 발생과 관련하여 자율신경계에도 영향을 미치는 것으로 알려져 왔다.[9][10] 즉, 전정기관의 비정상적인 자극은 오심, 구토, 현기증, 빈맥 등의 자율신경계 증상을 동반하는 전정자율신경반사를 초래하며, 전기자극이나 온도자극을 이용한 전정기관의 자극은 교감신경의 활동성을 변화시킬 수 있음이 보고되었다.[10][11] 혈압의 조절에 관여하는 전정기관의 역할은 명확하지 않지만 교감신경계를 경유하여 작용할 것으로 추측할 수 있으며, 또한 기립성 저혈압의 순간적인 보상작용에는 교감신경계가 중요한 역할을 갖는다는 점을 고려할 때[6] 체위의 변동에 의한 기립성 저혈압의 보상작용에는 전정기관이 교감신경계를 통하여 관여하고 있음이 시사되지만 전정기관으로부터 교감신경계에 이르는 신경로는 명확하게 규명되어 있지 않다.

본 연구에서는 기립성 저혈압의 보상작용에 대한 전정기관의 역할을 보다 체계적으로 추구하고 그 신경로를 규명하기 위하여 흰쥐에서 체위변동에 의한 혈압의 변동과 양측 전정기관을 절제하였을 때의 효과를 관찰하였으며, 또한 전기생리학적인 방법과 최근 신경표지자로 널리 알려진 c-Fos 단백질의 발현을 이용하여[12][13] 교감신경계와 관련된 뇌간과 전정신경핵과의 연관성을 추구하였다.

대상 및 방법

실험동물

체중 250 350 g의 건강하고 성숙한 Sprague-Dawley계 흰쥐 35두를 암수의 구별없이 사용하였으며, 전정기능이 정상인 동물을 선택하기 위하여 실험에 이용하기 전에 전정기능검사를 실시하였다.[14] Chloral hydrate 300 mg/kg를 복강내에 주사하여 마취하였으며 필요에 따라 소량을 추가 투여하였다.

혈압의 측정

고동맥을 통하여 polyethylene 관의 끝부위가 가능하면 심장에 접근하도록 깊숙이 삽입하여 체위변동에 의한 수주압의 영향을 배제하도록 한 후 압력변환기(pressure transducer, Gould Statham)에 연결하여 polygraph(Grass 7E)상에 기록하였다. 평균혈압은 " (systolic pressure+2 diastolic pressure)/3 "에 의하여 산출하였다.

체위의 변동

동물을 배와위의 상태에서 고정틀에 사지와 두부를 묶어 체위변동시 움직임을 배제하였으며, 동물의 심장부위에서 좌우축을 중심으로 30°, 60°, 90° 상방으로 회전시켜 체위를 변동하였다. 체위의 변동은 갑작스런 기계적 자극을 배제하기 위하여 2 3초 동안에 이루어졌으며, 변동된 체위는 25초 동안 지속적으로 고정하였다. 체위의 변동에 따른 수주압의 영향을 배제하기 위하여 혈관에 삽입된 혈압측정용 polyethylene 관의 위치를 회전축에 일치하도록하였으며, 압력변환기도 회전축과 동일한 높이에 고정하였다.

전정기관의 파괴

경부의 전측부를 절개한 후 측두골의 수포(temporal bulla)를 통하여 원형창을 노출시키고 수술현미경하에서 원형창을 중심으로 파괴한 후 흡인펌프로 전정신경의 말단부위를 흡인하여 양측의 전정기관을 파괴하였

으며, 실험 후 조직학적으로 확인하였다.

전정기관의 자극

전정신경에 전기자극을 가할 목적으로 측두골의 수포를 통하여 원형창(round window)을 노출시키고, 주위에 미소한 구멍을 뚫어 끝부위가 노출된 직경 0.1 mm의 teflon 피복된 전극을 삽입하여 자극용 전극으로 하였으며, 무관전극은 수포내에서 자극용 전극의 주위에 삽입하여 고정하였다. 전기자극은 구형파자극기를 이용하여 100 500 uA, 0.1 1.0 ms, 100 Hz의 자극을 가하였다. 또한 전정기관에 회전자극을 가할 목적으로 전정기능이 정상인 동물을 정현파회전자극기[14]상에 고정한 후 양측 전정기관의 중심점에서 수직축을 중심으로 좌우측으로 회전자극을 가하여 주로 수평반규관을 자극하였으며, 30°탈수직축 회전자극(off-vertical axis rotation)을 가하여 이석기관을 자극하였다.[15)16)]

전정신경핵과 문측 복외측연수의 전기자극 및 신경활동성의 기록

실험동물을 뇌정위장치(Narishige Co.)에 고정한 후 뇌정위지도상에서 람다(lambda)로부터 AP 3.5 mm, ML 1.0 mm, DV 6.8 mm의 위치에[19)] stainless steel의 미세침전극(WPI Co.)을 삽입하여 내측 전정신경핵을 전기자극하거나 신경활동성을 기록하였다. 침전극의 위치를 추정할 목적으로 전극삽입 후 회전자극을 가하였을 때 유발되는 뉴론의 활동성을 측정하였다. 침전극의 위치를 확인한 후 삽입한 침전극에 100 300 uA, 1.0 ms, 100 Hz의 전기자극을 가하여 혈압에 미치는 전정신경핵의 자극효과를 관찰하였으며, 전정신경의 전기자극에 의한 전정신경핵의 영역전위(field potential)를 기록하기 위해서는 3 5 MΩ의 미세침전극(WPI Co.)을 이용하였다. 실험 후 전극의 위치를 확인할 목적으로 1 2 mA의 직류전류를 20초간 통과하여 조직을 손상시킨 후 2% formalin용액에 고정하여 조직학적으로 관찰하였다. 또한 문측 복외측연수를 자극하거나 활동성을 기록할 목적으로 뇌정위지도상에서 람다로부터 AP 3.5 3.8 mm, ML 1.5 2.0 mm, DV 5.0 6.0 mm의 위치에[17)] stainless steel의 미세침전극(WPI Co.)을 삽입하였으며, 전정신경핵과의 연결성을 추구하기 위하여 전정신경핵을 전기자극하였을 때 영역전위를 측정하였다. 혈압의 변동에 미치는 역할을 추구하기 위해서는 100 500 uA, 1.0 ms, 50 100 Hz의 전기자극을 가하였으며, 전극의 위치는 실험 후 조직학적으로 확인하였다. 전정신경핵과 문측 복외측연수의 영역전위는 signal averager(CED 1401)를 이용하였다.

c-Fos 면역조직 화학법

Urethan 1 g/kg를 복강내 주사하여 마취한 후 pH 7.4의 PBS용액과 4% paraformaldehyde로 심장을 관류시켜 조직을 고정한 다음 두개골을 제거하여 뇌조직을 박리하였다. 박리된 뇌조직은 4% paraformaldehyde에 고정하여 4°C에서 24시간 동안 보관하였다. 미세절단기를 이용하여 50 μm의 두께로 조직절편을 만들어서 PBS로 세척하고, 다시 PBS와 6% H_2O_2용액에서 15분동안 진탕 후 PBS로 세척하였다. 그후 PBS와 Triton-X 100에서 30분간 진탕한 후 PBS로 세척하였으며, blocking reagent에서 30분간 진탕한 후 일차 c-fos 단백항체(1 : 200 150)내에서 24시간 동안 4°C에 보관한 후 실온에서 2시간 동안 진탕시키고 PBS로 세척하였다. 그후 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 1 시간 동안 세척한 후 DAKO pen을 이용하여 슬라이드에 고정하여 50°C에서 20분간 고정한 다음 현미경으로 관찰하였다. c-Fos 단백발현세포의 분석은 digital image analysis system을 이용하여 c-Fos 면역반응세포의 숫자를 측정하였다.

통계의 분석

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

결 과

체위변동에 의한 혈압의 변화

전정기능이 정상인 모든 동물은 두위거상의 체위변동에 의하여 순간적인 혈압의 변동을 초래하였다. 체위변동 직후 3초에서 가장 많은 혈압의 감소를 초래하였으며, 그후 점차적으로 증가하여 5 10초에서 정상으

로 회복되어 체위가 변동된 상태에서는 일정한 혈압을 유지하였다. 즉, 체위변동에 의한 혈압의 변동은 두위거상 자체에 의한 혈압의 감소시기(3초 이내), 두위거상 직후 순간적인 혈압상승에 의한 초기의 회복기(5 10초 이내), 그리고 체위가 변동된 상태에서 점진적인 혈압상승으로 안정된 상태를 유지하는 후기 회복기로 구분할 수 있었다(Fig. 1). 이와같이 체위의 변동에 의하여 혈압이 감소하면 심박동수가 약간 감소하였으며, 호흡곤란을 동반하였다. 체위를 두위거상으로부터 원위치로 회복하면 체위변동에 의한 혈압상승 직후 순간적인 혈압하강에 의하여 혈압이 회복되는 양상을 보였다. 또한 두위거상의 각도가 30°, 60°, 90°로 증가함에 따라 혈압의 하강효과는 증가하므로 체위변동의 정도와 혈압의 감소는 비례적이었다(Fig. 2).

양측 전정기관을 제거한 동물 역시 두위거상에 의하여 혈압의 감소를 초래하였으며, 정상동물과 마찬가지로 체위변동의 정도에 비례하여 감소하는 양상을 보였다. 그러나 체위변동 자체에 의한 혈압의 감소는 정상동물 보다 컸으며, 그후 혈압은 회복되지않고 감소된 상태가 유지되었다. 또한 두위거상으로부터 원위치로 회복하면 완만한 혈압상승을 보였으나 정상수준까지 회복되지 못하였으며, 전정기능이 정상인 동물에서 보였던 혈압상승 직후의 순간적인 혈압하강은 출현하지 않았다(Fig. 1). 이와같이 양측 전정기관절제 동물에서 두위거상에 의한 혈압의 감소가 빠르게 회복되지않음은 전정기관이 체위변동에 의한 저혈압의 보상작용에 관여하고 있음을 시사한다.

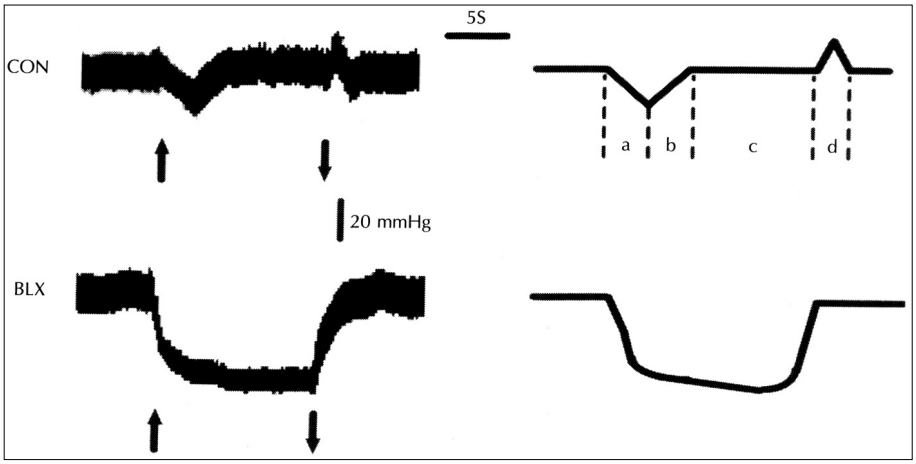

Fig. 1. Typical tracing and schematic representation showing changes in blood pressure during 25 sec of head-up tilting to 60° in labyrinthine intact (CON) and bilateral labyrinthectomized rats (BLX). Upward arrow signifies the onset of tilting and downward arrow signifies the termination. In schematic representation, a, initial fall in pressure ; b, early recovery by the vestibular system ; c, late compensation ; d, return to control level of pressure by the vestibular system.

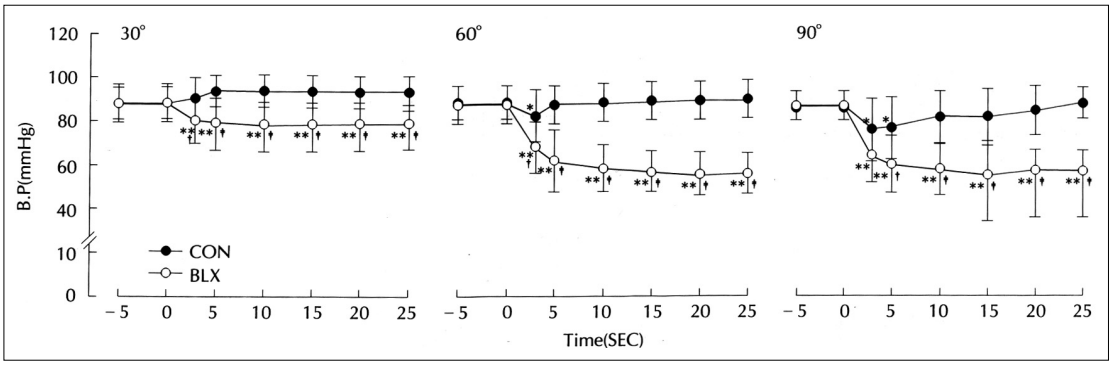

Fig. 2. Effects of bilateral labyrinthectomy on blood pressure during head-up tilting. The rat was tilted head-up at 30°, 60°, 90° after bilateral labyrinthectomy (BLX). 0 sec represents the onset of tilting and head-up tilting is terminated at 25 sec. *p<0.05, **p<0.01, compared with before tilting ; †p<0.05, ‡p<0.01, compared with labyrinthine intact rats (CON). Numbers of rats are 10 and 9 in CON and BLX, respectively.

전정기관의 회전자극 및 전기자극에 의한 혈압의 반응

혈압의 변동에 미치는 전정기관의 역할을 추구하기 위하여 전정기능이 정상인 동물에서 회전자극이나 전기자극을 이용하여 전정기관을 자극하였다. 전정기관에서 회전자극에 관여하는 반규관계의 역할을 추구하기 위하여 동물의 수직축을 중심으로 정현파회전자극을 가하여 수평반규관을 선택적으로 자극하였을 때는 혈압변동을 관찰할 수 없었지만, 선가속운동에 관여하는 이석기관만을 선택적으로 자극할 목적으로 탈수직축 회전자극을 가하면[15)16)] 약간의 혈압 상승을 보였다. Fig. 3은 동일한 동물에서 수직축을 중심으로 가한 회전자극에 의하여 수평반규관을 자극했을 때와 탈수직축의 회전자극에 의하여 이석기관을 자극했을 때의 혈압변동을 기록한 것으로 회전자극을 가하지 않는 상태에서는 일정한 혈압이 지속적으로 유지되었으며, 0.16 Hz의 정현파회전자극에 의하여 수평반규관을 자극하였을 경우에도 혈압의 변동을 관찰할 수 없었다. 그러나 동일한 회전자극속도로 탈수직축 회전자극을 가하면 회전자극의 속도가 최대인 시점에 일치하여 혈압이 상승함을 보여준다.

전정신경에 전기자극을 가하면 혈압의 상승 혹은 하강의 두가지 반응을 보였으나 실험의 2/3에서 혈압상승을 보였다. 혈압상승의 정도는 자극강도에 비례하여 증가하는 양상을 보였다. Fig. 4는 자극의 강도에 비례하여 혈압의 상승정도가 증가하였으며 자극동안은 혈압의 상승이 지속적으로 유지되었다.

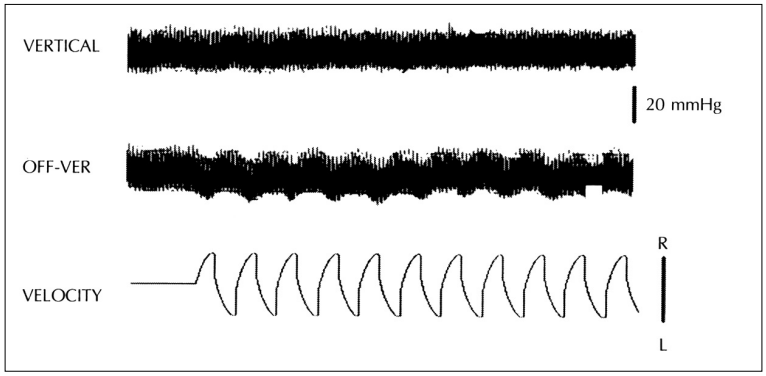

Fig. 3. Responses of blood pressure induced by sinusoidal rotation of the vestibular system. Sinusoidal rotation (0.16 Hz) about vertical axis (VERTI-CAL) of the vestibular system does not show any significant changes of blood pressure, but off-vertical axis rotation (OFF-VER) elicites changes of blood pressure synchronized with maximum stimulation of the vestibular system. Velocity curve (VELOCITY) represents maximum velocity at upper and lower peaks.

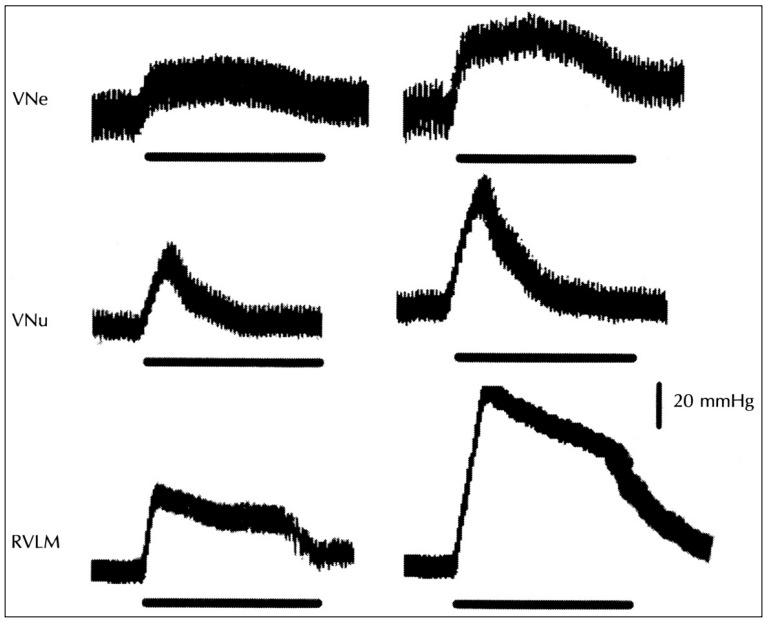

Fig. 4. Effects of electrical stimulation of the vestibular nerve (VNe), vestibular nucleus (VNu) and rostral ventrolateral medulla (RVLM) on blood pressure. Stimulus intensity was lower in left column (VNe, 0.2 mA ; VNu, RVLM, 15 uA) and higher in right column (VNe, 0.4 mA ; VNu, RVLM, 25 uA) with 0.1 ms, 100 Hz. Horizontal bars represent the period of stimulation.

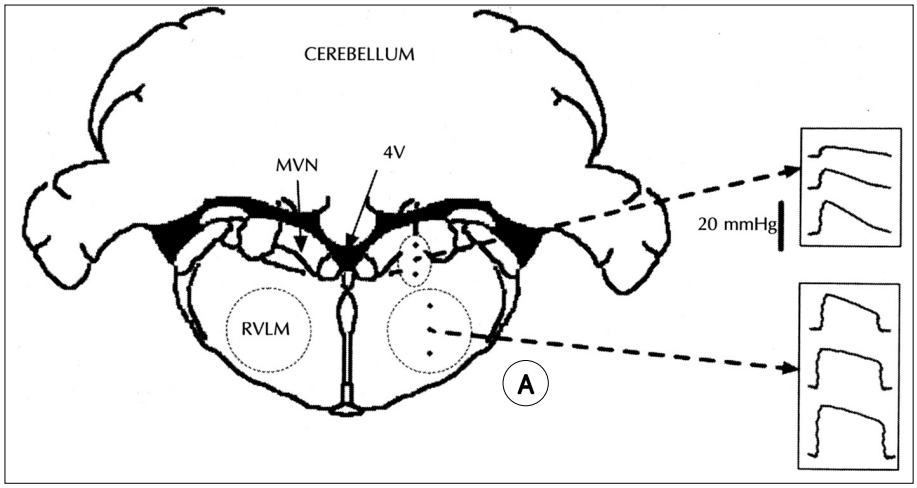

Fig. 5. Responses of blood pressure depending on location of electrical stimulation in the vestibular nucleus and RVLM. Stimulation of caudal medial vestibular nuclei and inferior vestibular nuclei, and subretrofacial nuclei of RVLM is more potent effect on elevation of blood pressure. MVN, medial vestibular nuclei ; 4V, 4th ventricle.

혈압에 미치는 전정신경핵 및 문측 복외측연수의 영향

뇌간에 위치한 내측 전정신경핵을 전기자극하면 모든 실험예에서 혈압의 상승을 초래하였으며, 자극강도에 비례하는 반응을 보였다. 또한 자극부위에 따라 반응의 정도가 다양하였으며, 미측 내측전정신경핵과 하측전정신경핵부위에서 가장 예민한 반응을 보였다. 그러나 전정신경을 자극했을 경우에 비교하여 전기자극에 의하여 순간적인 혈압상승 후 즉시 감소하는 역동적인 반응(dynamic response)을 보였다. 뇌간에서 혈압조절에 중요한 역할을 갖는 것으로 알려진 문측 복외측연수[18)19)20)] 부위를 전기자극하면 전정신경이나 전정신경핵을 전기자극하였을 경우보다 현저한 혈압상승효과를 초래하였으며, 특히 하부의 안면신경핵 후하부위(subretrofacial nucleus)에서 가장 예민한 반응을 보였다(Fig. 5).

따라서 체위성 혈압변동에 관여하는 전정자율신경반사로를 전기생리학적 방법으로 추구하기 위하여 전정신경핵과 문측 복외측연수에서 영역전위를 기록하였다. Fig. 6은 전정신경을 전기자극하였을 때 3개의 파형으로 구성된 전정신경핵의 영역전위를 보여주는 것으로, 대부분 0.4 0.7 ms의 잠복기를 갖는 P 파형, 0.8 1.2 ms의 N1 파형, 1.4 2.5 ms의 N2 파형으로 구성되었다. 그리고 전정신경핵을 전기자극하였을 때 문측 복외측연수에서 기록된 영역전위는 매우 미약한 파형을 보였다.

뇌간에서 c-Fos 면역단백의 발현

체위성 혈압조절에 관여하는 부위를 면역조직화학적 방법으로 추구하고자 전정신경핵을 전기자극하였을 때

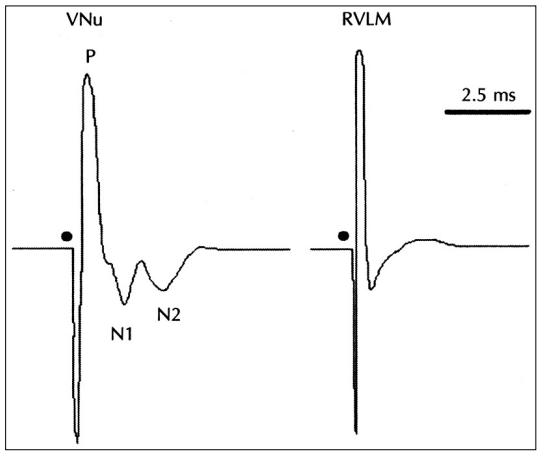

Fig. 6. Field potentials in the vestibular nuclei (VNu) and RVLM. Field potential of the vestibular nuclei is composed of 3 waves, P, N1, N2, by electrical stimulation of the vestibular nerve at 0.5 mA, 0.1 ms. Electrical stimulation of the vestibular nuclei at 20 uA, 0.1 ms evokes very weak potential in RVLM. Dot (●) represents the time of stimulation.

뇌간에서 c-Fos 면역단백의 발현을 측정하였다. 전기자극을 가하지 않는 동물의 뇌간부위에서 c-Fos 면역단백은 관찰할 수 없었으나, 혈압이 상승할 정도의 자극강도로 전정신경핵을 전기자극하면 문측 복외측연수와 고속핵 부위에서 c-Fos 면역단백이 발현하였다(Fig. 7).

고 안

전정기능이 정상인 동물은 두위거상에 의하여 약 5초 정도의 순간적인 혈압의 감소 후 정상으로 회복되는

점진적인 반응을 보였으며 두위를 원위치로 복원한 후에는 순간적인 혈압의 상승 후 회복되었다. 그러나 양측 전정기관을 절제한 동물에서는 두위거상에 의한 혈압의 감소가 더 컸으며 두위를 복원한 시기에도 순간적인 혈압의 변동을 관찰할 수 없음은 전정기관이 자세변동에 의한 순간적인 혈압변동을 억제하는 것으로 볼 수 있다. 두위거상에 의하여 초기에 출현한 혈압의 감소는 중력에 의한 물리적 반응으로 두위의 거상 정도에 따라 혈압이 변동하는 것을 알 수 있으며, 그후 혈압이 점차 증가하는 현상은 전정기관의 작용에 의한 것으로 추측할 수 있다. 그러나 자세조절에 관여하는 전정기관은 예측기능(feedforward function)을 가지며, 전정안구반사와 전정척수반사의 반응시간은 1.0 2.0 msec로 단일 혹은 2차 신경연접로로 구성되어있는 점을 고려할 때[8] 체위변동시 혈압조절에 관여하는 전정자율신경반사는 전정기능의 특성인 예측기능보다는 일반적인 반사작용과 마찬가지로 귀환기능(feedback function)을 가지며, 긴 반응시간으로 다연접성 신경로에 의하여 이루어지고 있음을 알 수 있다. 전정기관 중에서 혈압조절에 관여하는 부위를 선별하기 위하여 반규관과 이석기관을 개별적으로 자극하였다. 동물의 수직축을 중심으로 정현파회전을 가하여 수평반규관을 선택적으로 자극하면 혈압의 변동을 관찰할 수 없었으며, 이러한 현상은 체위성 혈압이 전정기관의 반규관계에 의하여 영향을 받지않을 뿐만아니라 혈압측정장치의 압력센서가 외부의 물리적인 자극에 의하여 영향받지않음을 시사하는 것이다. 그러나 탈수직축회전자극에 의하여[15][16] 혈압의 변동을 초래함은 체위변동에 의한 혈압조절은 전정기관 중 이석기관이 관여함을 시사하는 것으로 Yates와 Miller[21]가 고양이에서 회전자극 동안에 내장신경의 활동성을 측정한 결과 횡요(rolling) 자극시 보다는 종요(pitching) 자극의 두위거상시 신경활동성이 증가한다는 보고와 연관성을 보였다.

일반적으로 자세의 변동에 의한 기립성 저혈압의 조절에 관여하는 것으로 알려진 압수용체와 말초의 구심성신호의 특성을 고려할 때[7][22][23] 압수용체는 수주압의 증가로 인한 수용체의 신장자극에 의하여 혈압의 조절반사를 초래하기 때문에 7 9초 정도의 반응시간이 요구되며,[24] 변동된 자세에서 혈압을 지속적으로 일정하게 유지하는 역할을 갖는다.[23] 그리고 경부고유수용체를 포함한 말초의 구심성신호가 체위성 혈압조절에 관여한다고 하지만 마취후 동물을 고정하거나 근이완제의 투여, 혹은 사지마비환자의 경우와 같이 구심성신호가 차단된 상태에서도 자세의 변동에 의한 혈압조절 기능이 이루어짐을 고려할 때[22] 자세의 변동에 의한 기립성 저혈압은 순간적인 자세의 변동에 의하기 때문에 전정기관이 중요한 역할을 수행함을 예측할 수 있다. 즉, 전정기능이 정상인 동물에서 체위변동에 의한 순간적인 혈압의 감소후 회복은 전정기관의 역할로 볼 수 있으며, 체위가 변동된 상태에서 혈압의 변동에 관여하는 것은 압수용체가 중요한 역할을 한다.[23] 그러나 양측 전정기관을 절제하여 전정기관의 구심성신호를 제거한 후 체위를 변동시키면 초기의 순간적인 혈압회복이 출현하지 않을 뿐만아니라 혈압이 지속적으로 감소된 점은 전정기능이 정상인 동물에서 압수용체에 의한 혈압 회복효과가 전정기능과 어떠한 관련성이 있을 것으로 유추되지만[9] 그 연관성은 확실하지 않으며 압수용체를 제거한 상태에서의 실험이 요구된다.

전정신경의 전기자극에 의한 구심성신호는 전정신경핵에서 3개의 파형을 갖는 영역전위를 유발하였다. 잠복기가 가장 빠른 P파형은 전정신경으로부터 도달한 직접적인 구심성신호이며, N1, N2파형은 몇 개의 신경연접을 거쳐 도달한 신호로 알려져 있다.[8]. 그러나 내측 전정신경핵의 자극으로 문측 복외측수질에서 기록된 영역전위는 전정신경핵에서 기록된 전위와 비교할 때 매우 약한 파형을 보이므로써 전정신경핵과 문측 복외측수질 사이에는 직접적인 신경로를 확인할 수 없었으나 전정신경핵의 전기자극에 의한 c - Fos면역단백이 문측 복외측수질에서 현저하게 발현하는 점으로 미루어 볼 때 다만 몇 개의 신경연접을 통하여 구심성신호가 전달될 것으로 추리할 수 있다. 이러한 추측은 고양이에서 전기생리학적 기법을 이용한 Yates 등[25]의 연구결과와 최근 흰쥐에서 면역조직화학법을 이용한 Balaban[26]의 연구결과와 유사하였다.

문측 복외측수질은 혈압상승에 중요한 역할을 가지며 이 부위의 억제는 교감신경을 차단하는 것과 동일한 혈압감소 효과를 동반하는 것으로 알려졌다.[27] 그리고 Yates[10][28]와 Yates 등[25][29][30]은 전정기관의 자극은 교감신경계를 통하여 혈압의 변동을 초래한다고 보고하므로써 전정기관에 의한 혈압의 조절은 전정신경핵과 문측 복외측수질과의 관련성을 시사하였다. 다만 말초의 압수용체로부터 많은 입력을 받고있는 뇌간의 고속핵이 또한 전

정신경핵과 연결회로를 가지며,[31] 본 연구에서도 전정신경핵의 전기자극에 의하여 고속핵에서 c - Fos발현이 증가하는 것으로 보아 소수의 실험예에서 혈압 하강의 기전을 설명할 수 있으며, 체위성 혈압조절에 고속핵의 역할을 배제할 수는 없으나 교감신경이 기시하는 상부 흉수와의 연관성을 고려할 때 문측 복외측수질은 척수와 직접적인 연결로를 갖는 것으로 보고되어[32][33][34] 전정자율신경반사로를 통한 혈압의 조절은 고속핵보다는 문측 복외측수질을 경유한 신경로가 관여할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

체위변동에 의하여 초래되는 기립성 저혈압의 조절에는 교감신경계가 관여하는 것으로 알려져 왔으나 혈압의 조절기전과 신경로는 명확치 않다. 본 연구에서는 기립성 저혈압의 조절에 관여하는 전정기관의 역할 및 그 신경로를 추구하고자 하였다.

방 법 :

Sprague - Dawley계 흰쥐에서 두위거상에 따른 혈압의 변동을 측정하였으며, 회전자극에 의하여 전정기관을 자극하거나 전정신경, 전정신경핵 및 문측 복외측수질을 전기자극하였을 때 혈압을 측정하였다. 또한 전정신경핵과 문측 복외측수질에서 영역전위를 측정하고, 뇌간에서 c - Fos 면역단백을 측정하였다.

결 과 :

두위거상에 의하여 초기 혈압감소와 순간적인 혈압상승, 그리고 지속적인 상승에 의한 혈압의 회복이 나타났으며, 두위를 원위치로 복원하면 순간적인 혈압상승 후 감소에 의하여 정상으로 회복되었고, 초기 혈압감소 효과는 두위거상의 정도에 비례하였다. 그러나 양측 전정기관을 절제하면 두위거상에 의한 초기 혈압감소가 증가하고 혈압의 회복을 위한 상승 효과는 감소되었으며, 두위의 회복에 의한 순간적 혈압변화가 소실되었다. 전정기관의 회전자극에 의한 혈압의 변동에 있어서는 수직축을 중심으로 가한 회전자극 보다 탈수직축을 중심으로 가한 회전자극에 의하여 혈압의 상승효과가 증가하였다. 전정신경, 전정신경핵 및 문측 복외측수질의 전기자극에 의하여 혈압이 상승하였으며, 문측 복외측수질의 자극효과가 가장 현저하였다. 전정신경의 전기자극에 의하여 전정신경핵에서 P, N1, N2 파형이 기록되었으나, 전정신경핵의 자극에 의하여 문측 복외측수질에서는 약한 영역전위가 기록되었다. 또한 전정신경핵의 전기자극에 의하여 문측 복외측수질에서 c - Fos 면역단백이 발현하였다.

결 론 :

이상의 실험성적은 전정기관의 이석기관이 체위변동에 의한 저혈압의 조절작용에 관여하며, 이에 관여하는 전정자율신경반사로는 전정신경핵으로부터 문측 복외측수질을 통하여 흉수의 교감신경 절전섬유에 전달되는 것으로 사료된다.

중심 단어 : 기립성 저혈압 · 전정기관 C.

REFERENCES

1) Rushmer RF. *Cardiovascular dynamics, Chap 6, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1976.*
2) Ludbrook J. *The musculovenous pumps of the human lower limb. Am Heart J 1966;17:635-41.*
3) Takata M, RobothamJL. *Effects of diaphragmatic descent on inferior vena caval venous return. J Appl Physiol 1992; 71:597-607.*
4) Moreno AH, Burchell AR, Burke JH. *Respiratory regulation of splanchnic and systemic venous return. Am J Physiol 1967;213:455-65.*
5) Spyer KM. *The central nervous organization of reflex cardiovascular control. In: Central regulation of autonomic functions, Chap 10, edited by Loewy AD & Spyer KM, New York, Oxford University Press, 199*0.
6) Gauer OH, Thron HL. *Postural changes in the circulation. In: Handbook of physiology, Sec 2, Circulation, Chap 19, edited by Dow P & Hamilton WF, Washington DC, American Physiological Society, 1965.*
7) Doba N, Reis DJ. *Role of the cerebellum and vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. Circ Res 1974;34:9-18.*
8) Wilson VJ, Melvill Jones G. *Mammalian vestibular physiology. New York, Plenum, 1979. p185.*
9) Park JC, Park OK, Park BR. *The role of the vestibular system on the control of blood pressure in rats. Kor Circulation J 1994;24:291-98.*
10) Yates BJ. *Vestibular influences on the sympathetic nervous system. Brain Res Rev 1992;17:51-9.*
11) Tang PC, Gernandt BE. *Autonomic responses to vestibular stimulation. Exp Neurol 1969;24:558-78.*
12) 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 1991; 11:2321-31.*
13) 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 1993;122:189-95.*
14) Park BR, Park HA. *A study of the sinusoidal head rotator. Chonnam Med J 1988;25:25-30.*
15) Darlot C, Denise P, Droulez J, Cohen B, Berthoz A. *Eye movements induced by off-vertical axis rotation at small*

angles of tilt. Exp Brain Res 1988;73:91-105.
16) Furman JM, Baloh RW. *Otolith-ocular testing in human subjects. Ann NY Acad Sci 1992;656:431-51.*
17) Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates. New York, Academic Press, 1986.*
18) Barman SM, Gebber GL. *Sequence of activation of ventrolateral and dorsal medullary sympathetic neurons. Am J Physiol 1983;245:R438-77*
19) Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. *Function of the ventrolateral medulla in the control of the circulation. Brain Res Rev 1986;11:359-91.*
20) Dampney RAL, Czachurski J, Dembowsky K, Goodchild AK, Seller H. *Afferent connections and spinal projections of the pressor region in the rostral ventrolateral medulla of the cat. J Auton Nerv Syst 1987;20:73-86.*
21) Yates BJ, Miller AD. *Properties of sympathetic reflexes elicited by natural vestibular stimulation: Implications for cardiovascular control. J Neurophysiol 1994;71:2087-92.*
22) Corbett JL, Frankel HL, Harris PJ. *Cardiovascular responses to tilting in tetraplegic man. J Physiol (London) 1971;215:411-31.*
23) Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology. Philadelphia, WB Saunders, 1996. p209.*
24) Scher AM, Young AC. *Servoanalysis of carotid sinus reflex effects on peripheral resistance. Circ Res 1962;12:152-62.*
25) Yates BJ, Siniaia MS, Miller AD. *Descending pathways necessary for vestibular influences on sympathetic and inspiratory outflow. Am J Physiol 1995;268:R1381-5.*
26) Balaban CD. *Immunohistchemical demonstration of the distribution of serotonin 5-HT2A receptors in the vestibular nuclei of rats. Abstr Soc Neurosci 1997;23:508-5.*
27) Ross CA, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH, Sved AF, Fernandez-Pardal J, *et al. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: Effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate and plasma catecholamines and vasopressin. J Neurosci 1984;4:474-94.*
28) Yates BJ. *Vestibular influences on cardiovascular control. In: Vestibular autonomic regulation, edited by BJ Yates & AD Miller, New York, CRC Press, 1996. p97.*
29) Yates BJ, Goto T, Bolton PS. *Responses of neurons in the rostral ventrolateral medulla of the cat to natural vestibular stimulation. Brain Res 1993;601:255-64.*
30) Yates BJ, Grelot L, Kerman IA, Balaban CD, Jakus J, Miller AD. *Organization of vestibular inputs to nucleus tractus solitarius and adjacent structures in cat brain stem. Am J Physiol 1994;267:R974-83.*
31) Kalia M, Mesulam MM. *Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat. II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac and gastrointestinal branches. J Comp Neurol 1980; 193:467-508.*
32) Morrison SF, Ernsberger P, Milner TA, Callaway J, Gong A, Reis DJ. *A glutamate mechanism in the intermediolateral nucleus mediates sympathoexcitatory responses to stimulation of the rostral ventrolateral medulla. Prog Brain Res 1989;81:159-69.*
33) Bazil MK, Gordon FJ. *Sympathoexcitation from the rostral ventrolateral medulla is mediated by spinal NMDA receptors. Brain Res Bull 1993;31:273-8.*
34) Ruggiero DA, Cravo SL, Golanov EV, Gomez R, Anwar M, Reis DJ. *Adrenergic and non-adrenergic spinal projections of a cardiovascular-active pressor area of medulla oblongata: Quantitative topographic analysis. Brain Res 1994;663:107-20.*