

## 마취된 흰 쥐 시상의 복후내측핵내 유해성 뉴론의 특성

이형일 · 박수정 \*

전북대학교 치과대학 치과보존학교실, 구강생리학교실 \* 및 구강생체과학연구소

ABSTRACT

### RESPONSE CHARACTERISTICS OF VENTRAL POSTEROMEDIAL THALAMIC NOCICEPTIVE NEURONS IN THE ANESTHETIZED RAT

Hyung-Il Lee, Soo-Joung Park \*

Department of Conservative Dentistry, Oral Physiology\* and Institute of Oral Bioscience, College of Dentistry, Chonbuk National University

Extracellular single unit recordings were made from the ventral posteromedial thalamic (VPM) nociceptive neurons to determine mechanoreceptive field (RF) and response properties. A total of 44 VPM thalamic nociceptive neurons were isolated from rats anesthetized with urethane-chloralose.

Based on responses to various mechanical stimuli including touch, pressure and pinch applied to the RF, 32 of 44 neurons were classified as nociceptive specific (NS) neuron. The other 12 neurons, classified as wide dynamic range (WDR), showed a graded response to increasingly intense stimuli, with a maximum discharge to noxious pinch.

The VPM nociceptive neurons showed various spontaneous activity ranged from 0-6 Hz. They were located throughout the VPM, and had an contralateral RF including mainly intraoral (and perioral) regions. The RF size was relatively small, and very few neurons had a receptive field involving 3 trigeminal divisions. The NS neurons activated only by pressure and pinch stimuli had high mechanical thresholds compared to WDR neurons activated also by touch stimuli. The VPM nociceptive neurons were tested with suprathreshold graded mechanical stimuli. Most of 21 NS and 8 WDR neurons showed a progressive increase in number of spikes as mechanical stimulus intensity was increased. In some neurons, the responses reached a peak before the highest intensity was given. Application of 5 mM CoCl<sub>2</sub> (10  $\mu$ l) solution to the trigeminal subnucleus caudalis did not produce any significant changes in the spontaneous activity, RF size, mechanical threshold, and response to suprathreshold mechanical stimuli of 9 VPM nociceptive neurons tested.

17 of 33 VPM nociceptive neurons responded to noxious heat as well as noxious mechanical stimuli applied to their RF. Application of the mustard oil, a small-fiber excitant and inflammatory irritant, to the right maxillary first molar tooth pulp induced an immediate but short-lasting neuronal discharges upto approximately 4 min in 16 of 42 VPM nociceptive neurons.

These results suggest that VPM thalamic nucleus may contribute to the sensory discriminative aspect of orofacial nociception.

**Key words** : VPM, orofacial nociception, rat

## I. 서 론

시상은 척수와 뇌간의 감각핵으로부터 대뇌피질로 상행하는 모든 유해 자극에 관한 정보를 받아들여 처리하고 중계한다고 알려져 있으며, 통각 전달기전의 중요한 구성요소이다. 유해성 감각 정보의 상행 경로는 시상의 감각핵 군에 속하는 여러 핵에서 끝나는데, 각각의 핵들이 유해성 감각정보를 처리하는 데 있어 서로 다른 역할을 하는 지에 대해서는 논란이 있어 왔으나, 시상 외측에 위치한 핵들은 주로 통각의 식별에 관여하고, 반면 시상 내측에 위치한 핵들은 주로 통각의 정서적-동기부여적 측면에 기여한다는 의견이 널리 받아들여지고 있다<sup>1,2)</sup>.

구강안면부로부터의 체성감각 정보는 삼차신경을 통해 삼차신경 감각핵을 경유하여 시상과 대뇌피질 체성감각영역에 차례로 투사된다. 뇌간의 삼차신경 감각핵은 주감각핵, 척수감각핵으로 나뉘어지며, 후자는 문측소핵, 극간소핵, 미측소핵으로 구성된다. 일반적으로 촉,압각을 전달하는 삼차신경 주감각핵은 배측주핵과 기능적으로 유사한 반면, 척수후각과 구조와 기능이 유사하여 연수후각으로도 불려지는 삼차신경 척수감각핵 미측소핵 내 많은 뉴론은 유해자극 및/혹은 온도 자극에 반응한다<sup>3)</sup>. 시상의 외측에 위치하는 복후핵은 복후외측핵과 복후내측핵으로 구성되며, 배측주핵과 주감각핵으로부터 내측 계제로와 삼차신경 계제로를 거쳐 촉,압각 정보를 받는데, 머리로부터 오는 감각정보는 복후내측핵으로 투사하며, 사지와 몸통으로부터 오는 감각정보는 복후외측핵으로 투사한다<sup>1,2)</sup>. 이외에도 시상의 복후핵은 유해자극과 온도자극에 관한 정보를 전달하는 주요한 상행경로인 척수시상로와 삼차신경시상로로부터 감각정보를 받는데, 척수후각에서 시작된 척수시상로는 복후외측핵으로 투사하고, 척수감각핵에서 시작된 삼차신경 시상로는 복후내측핵으로 투사한다<sup>1,2)</sup>. 척수시상로부터 정보를 받는 복후외측핵 뉴론은 대뇌피질 체성감각영역으로 투사되며, 통각의 식별에 관여할 것으로 사료되어 왔다<sup>4-6)</sup>. 원숭이<sup>7-9)</sup>, 고양이<sup>10-12)</sup>, 너구리<sup>13)</sup>, 쥐<sup>14-17)</sup>를 사용한 전기생리학적 연구에서 수용야에 가해진 유해한 기계적 자극 혹은 열자극에 반응하는 뉴론이 시상의 복후외측핵에 존재함이 관찰되었다. Guilbaud 등<sup>15)</sup>은 유해 자극에 반응하는 뉴론이 쥐의 복후외측핵을 통해 산재한다고 보고한 바 있으며, Peschanski 등<sup>17)</sup>은 쥐 시상의 복후외측핵내 유해성 뉴론이 유해 자극의 위치, 강도, 지속기간에 대한 정확한 정보를 전달할 수 있다고 하였다. 고양이<sup>18-20)</sup>나 원숭이<sup>21)</sup>의 복후내측핵에서도 역시 구강안면부에 가해진 유해한 자극에 반응하는 다수의 유해성 뉴론이 존재한다고 보고되었다.

해부학적 연구에 따르면 쥐에서 시상의 복후내측핵은 반대측 뇌간에 위치한 삼차신경 주감각핵, 극간소핵 뿐만 아니라 미측소핵으로부터 투사를 받는다<sup>22,23)</sup>. 또한 치수 감각

신경은 주로 통각에 관여할 것으로 여겨지고 있는데<sup>3)</sup>, 마우스에서 치수로부터 상행하는 신경로가 삼차신경 감각핵을 거쳐 시상의 복후내측핵과 대뇌의 체성감각영역으로 투사함이 확인된 바 있다<sup>24)</sup>. 전기생리학적 연구에서 쥐의 미측소핵에 유해한 자극에 반응하는 유해성 뉴론인 WDR 혹은 NS 뉴론이 많이 존재하며, 미측소핵내 유해성 뉴론이 시상의 복후내측핵으로 투사한다고 보고되었다<sup>3,25)</sup>. 쥐 시상의 복후내측핵에 관한 다수의 전기생리학적 연구에서 복후내측핵은 구강 안면 피부영역으로부터 구심성 정보를 받는 것이 확인되었는데, 대부분 비유해성 자극을 사용하여 LTM 뉴론의 특성만을 관찰하였다<sup>26,27)</sup>. 쥐의 시상 복후내측핵내에 유해성 뉴론이 상당히 존재할 것으로 예상되지만, 쥐가 통각과 관련된 전기생리학적, 신경화학적, 및 행동학적 연구에 특히 유용하게 사용되어 왔는데도 불구하고, 쥐의 복후내측핵 내 존재하는 유해성 뉴론의 특성을 자세히 관찰한 연구는 거의 없는 실정이다. Dallel 등<sup>28)</sup>이 복후핵의 미측부에서 구강 안면 자극에 반응하는 유해성 뉴론을 확인한 바 있으며, 이외에도 쥐<sup>29)</sup>와 고양이<sup>30)</sup>의 복후내측핵 내에서 치수의 전기자극에 반응하는 뉴론이 존재함이 보고된 바 있다.

그러므로 본 실험에서는 마취된 쥐를 사용하여 시상의 복후내측핵에서 유해성 뉴론을 찾아내어 확인한 후, 자발적 활동, 기계적 수용야 (mechanoreceptive field, RF)의 범위와 위치, 기계적 자극에 대한 역치, 수용야에 가한 유해한 기계적 자극과 열자극에 관한 반응 등의 반응 특성을 살펴보고자 한다. 아울러 유수신경과 무수신경의 풍부한 지배를 받는 치수는 여러 가지 다양한 자극이 가해졌을 때 주로 통각을 유발하므로, 노출된 치수에 직경이 가는 신경섬유를 흥분시키며 염증을 야기하는 약물인 mustard oil (MO)을 적용시킨 후 유해성 뉴론의 반응을 관찰하고자 한다. 삼차신경 척수감각핵 미측소핵은 일반적으로 구강안면 부위로부터 오는 유해성 정보를 처리하는데 있어 가장 중요한 역할을 하는 뇌간 중계핵으로 간주되어 왔으며, 척수후각과 구조와 기능이 유사하므로 연수후각으로 불리어 왔다. 그러나 문측소핵을 포함한 삼차신경 척수감각핵 문측부도 구강안면 통각기전에 관여함을 제시하는 연구결과들도 보고되어 왔다. 이에 중추신경계내에서 시냅스 전달을 효과적으로 차단하는  $CoCl_2$ <sup>31-33)</sup>를 미측소핵에 적용시키기 전 후의 복후내측핵내 유해성 뉴론의 반응특성을 비교하여 보고자 한다.

## II. 실험재료 및 방법

체중이 약 250-350 g인 Sprague-Dawley계, 수컷, 흰 쥐 30마리를 대상으로 실험을 수행하였다. Urethan (1 g/kg)과 alpha-chloralose (50 mg/kg)의 혼합용액을 복강내 주사하여 마취시킨 후, 기도관을 삽입하고, 좌측 외경

정맥에 캐놀을 삽입하였다. 우측 상악 제1대구치에 MO를 적용시키기 위해, 저속 치과용 드릴을 사용하여 와동을 형성하여 치수를 노출시켰다. 생리식염수를 뿌리면서 치수각으로부터 pin-point bleeding될 정도의 깊이로 교합면에 와동을 형성하고, 생리식염수로 적신 솜으로 임시 충전하였다. 동물의 두경부를 뇌정위장치에 고정시키고 suboccipital craniotomy를 시행하여 뇌간을 노출시켰다. 좌측 시상 복후내측핵 상방의 두개골에 hole (3×3 mm<sup>2</sup>)을 형성하고, 경막을 조심스럽게 제거하였다. Gallamine triethiodide (초기용량 35 mg/kg; 유지용량 14 mg/h)를 정맥내 주사하여 paralysis시킨 후, 소동물용 인공호흡기로 호흡을 유지시키고, 호식공기내 탄산가스 농도가 3.5-4.5% 되도록 일호흡량과 호흡 빈도를 조절하였다. 마취를 유지시키기 위해 필요한 경우 urethan (200-300 mg/kg, i.v.)을 추가 투여하였다. 실험기간 동안 심장 박동수를 계속 관찰하였으며, 동물용 전기담요를 사용하여 체온을 37-38 °C로 유지시켰다.

단일 뉴런의 전기적 활동을 기록하기 위해 epoxy resin으로 피복된 텅스텐 미세전극 (5-20 M $\Omega$ , FHC, USA)을 사용하였다. 뉴런의 활동전위를 증폭시킨 다음 오실로스코프 상에서 관찰하였으며, window discriminator와 아날로그/디지털 변환기 (CED 1401plus, CED, UK)를 거친 후 spike 2 프로그램을 사용하여 (CED, UK) 컴퓨터의 하드 디스크에 저장한 후 분석하였다. 좌측 시상 복후내측핵을 탐색하기 위해 미세전극을 bregma 기준<sup>34)</sup> 후방 2.5-4.0 mm, 측방 2.0-3.0 mm 범위내에 위치시켰다. 복후내측핵 부위를 통해 미세전극을 전진시키고 동시에 안면 피부 혹은 구강내 점막에 다양한 기계적 자극 (brush, pressure, pinch)을 가하면서 구강안면 영역으로부터 유해성 감각정보를 받는 뉴런을 찾아내었다. 구강 안면 부위에 가한 유해한 기계적 자극에 반응하는 뉴런이 확인되면, 뇌간 삼차신경 감각핵<sup>25,35)</sup>에서와 동일한 기준으로, 즉, 유해하지 않은 기계적 자극 뿐만 아니라 유해한 기계적 자극에도 모두 반응하며 자극강도를 증가시킴에 따라 활동전위 발사빈도가 증가하면 wide dynamic range (WDR) 뉴런, 유해한 기계적 자극에만 반응하면 nociceptive-specific (NS) 뉴런으로 분류하였다.

일단 유해성 뉴런이 확인되면, 기계적 수용야의 위치와 범위, 자발적 활동, 기계적 역치 자극강도, 수용야에 가해진 기계적 자극, 전기자극 및 유해한 열자극에 대한 반응, 노출된 치수에 적용시킨 MO에 대한 반응을 관찰하였다. 각 유해성 뉴런의 수용야는 brush, blunt probe와 forceps를 사용하여 결정하였다. 수용야의 위치를 결정하기 위해 수용야가 구강내부 (intraoral, IO), 구강주변부 (perioral, PO), 안면부 (facial, F), 몸통 (body, B)중 어떤 부위에 속하는지 관찰하였다. 또한 이미 보고된 뇌간 삼차신경 감각핵 뉴

런의 수용야<sup>25,36)</sup>의 특징과 비교해 보기 위해 구강안면부위를 삼차신경의 세 가지인 안신경, 상악신경, 하악신경의 지배영역으로 나누고, 수용야가 각각의 세 영역중 어느부위에 분포하는지를 표시하였다. CoCl<sub>2</sub> 용액을 적용시키기 전, 후의 수용야의 크기를 비교하기 위해 구강 안면 영역을 포함한 쥐의 신체를 13개의 부위 (상/하악 구강내부, 혀, 상/하악 구강주변부, 코, 양쪽 귀, 앞발 및 뒷발, 꼬리)로 임의로 나누고 자극을 가했을 때 반응이 유발되는 부위의 수를 구하고, RF score로 표시하였다. 또한 일부의 뉴런에서는 RF의 중앙에 한 쌍의 stainless steel 침전극을 삽입한 후 단일 전기자극을 가해, 수용야로부터 A-섬유 (0.2 ms, < 1 mA) 혹은 C-섬유 (2.0 ms, < 5 mA)의 입력을 받는지 관찰하였다. 구강점막 혹은 안면 피부의 기계적 자극에 대한 뉴런의 역치 자극 강도는 strain-gauge를 장착시켜 자극강도를 기록할 수 있도록 고안된 modified forceps를 사용하여 측정하였다. 기계적 자극 강도를 점차 증가시키면서 유발되는 활동전위 발사빈도가 자발적 활동전위 빈도 이상으로 증가하기 시작하는 최저자극강도로 역치자극강도를 결정하였다. 기계적 자극에 대한 유해성 뉴런의 반응을 관찰하기 위해 modified forceps를 사용하여 RF에 5초 동안 기계적 자극을 가하였다. NS와 일부 WDR 뉴런의 경우 25 g, 50 g, 100 g, 200 g의 자극을 가하였고, 일부 WDR 뉴런의 경우 10 g, 20 g, 40 g, 80 g의 자극을 가하였다. 기계적 자극에 대한 뉴런의 반응은 자극을 가하는 동안 유발된 활동전위의 수에서 자극 직전 같은 기간 동안 발생한 자발적 활동전위의 수를 뺀 수로 측정하였다. 이어서 일부의 뉴런에서는 시냅스 전달을 가역적으로 차단하는 CoCl<sub>2</sub> 용액을 미측소핵에 적용시킨 후 복후내측핵내 유해성 뉴런의 반응 특성이 변화하는지를 살펴보았다. 실험당일 생리적 식염수에 용해시켜 준비한 5 mM CoCl<sub>2</sub> (Sigma, USA) 용액 10  $\mu$ l를 미측소핵을 함유하는 연수의 표면에 적용시키고 난 후 8-12분 사이에 유해성 뉴런의 자발적 활동, RF score, 역치자극 강도, 유해한 기계적 자극에 대한 반응을 다시 측정하여 비교하였다. 대조약물로 생리적 식염수 10  $\mu$ l를 사용하였다.

유해성 뉴런이 수용야에 가해진 유해한 열자극에 반응하는지 관찰하기 위해 수용야에 51-53°C의 radiant heat를 3초간 가하였다. 또한 치수자극에 대한 반응을 살펴보기 위해 상악 우측 제 1대구치에 형성한 와동에 임시충전한 솜을 제거하고 MO (allyl isothiocyanate, 95%; Aldrich Chemical Inc., USA)로 적신 paper point 조각을 적용시키고 CAVIT (ESPE, Germany)으로 밀폐하였다.

반복되는 유해한 기계적 자극, 열자극, 혹은 전기자극을 가하기 위해 수용야에 삽입한 침전극 혹은 노출된 치수에 적용시킨 MO에 의해 뉴런이 sensitization되는 것을 방지하기 위해 각 동물 당 한 개의 유해성 뉴런만을 대상으로 반

응 특성을 관찰하였다. 실험이 끝난 후 기록 전극에 8  $\mu$ A의 anodal current를 10초간 흘려보내 병소를 만든 다음, 마취제를 과량 투여하여 희생시킨 후 10% buffered formalin 용액을 심장내로 관류시켰다. 뇌를 제거한 후 통상적 조직표본 제작에 의해 유해성 뉴런의 위치를 확인하였다. 모든 수치는 평균  $\pm$  표준오차로 표시하였다. CoCl<sub>2</sub> 용액 혹은 식염수를 적용시키기 전 후의 자발적 활동전위 빈도, RF score, 기계적 자극강도, 기계적 자극에 대한 반응의 차이는 Wilcoxon signed rank test로 검증하였다.

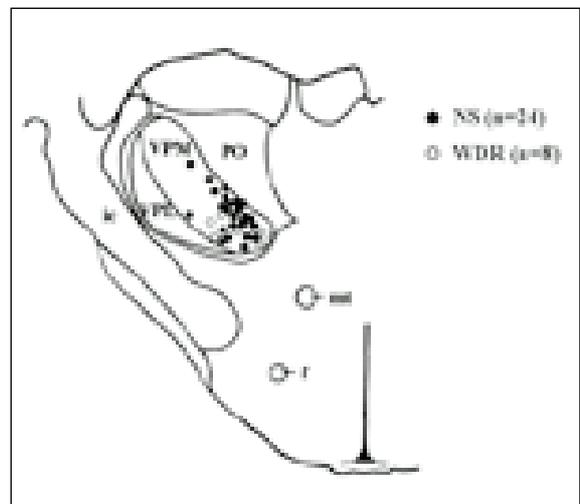
### III. 실험결과

쥐의 좌측 시상 복후내측핵으로부터 총 44개의 구강안면 영역에 가해진 유해한 기계적 자극에 반응하는 유해성 뉴런이 기록되었다. 이들은 수용야 중 가장 예민하게 반응하는 부위에 가한 기계적 자극에 대한 반응에 따라 32개의 NS 뉴런과 12개의 WDR 뉴런으로 분류되었다. 쥐의 시상복후내측핵 내 조직학적으로 위치가 확인된 유해성 뉴런의 분포는 Fig. 1과 같다. 유해성 뉴런들은 복후내측핵을 통해 산재하였으며, NS 뉴런과 WDR 뉴런이 분리되어 존재하지 않고 서로 섞여 있었다. 복후내측핵에서 관찰된 WDR 뉴런과 NS의 뉴런의 대표적인 예가 Fig. 2에 나와 있으며, 유해성 뉴런의 수용야와 반응특성이 Table 1에 요약되어 있다.

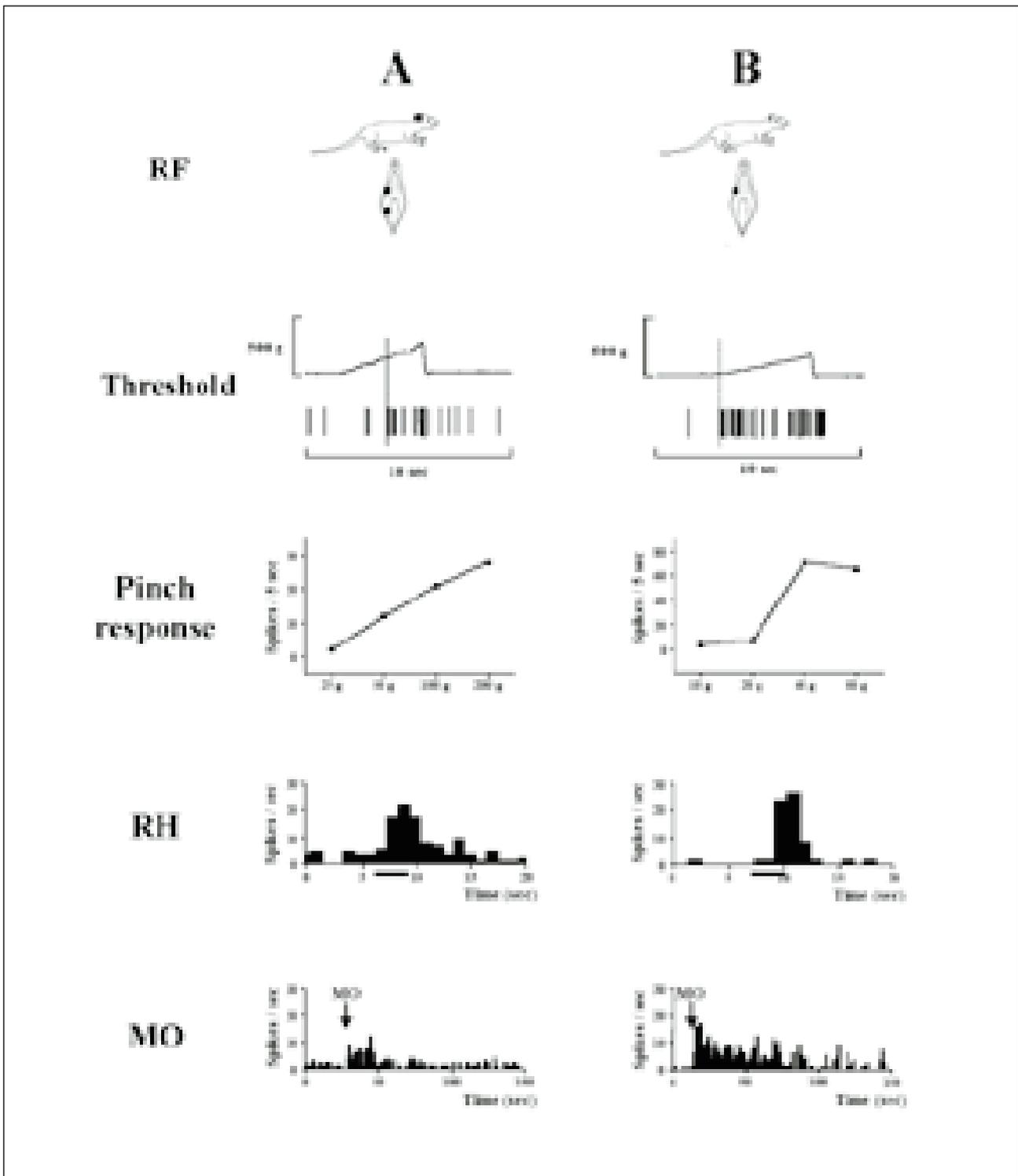
유해한 자극에 반응하는 뉴런의 자발적 활동발사빈도는 뉴런에 따라 매우 다양하였으며, 범위는 0-6.0 Hz이었다. 32개의 NS 뉴런과 12개의 WDR 뉴런 중 각각 18개, 4개의 뉴런이 1 Hz 이상의 높은 자발적 활동전위 발사빈도를 보였는데, 그중 2개의 NS 뉴런은 5 Hz 이상의 자발적 활동전위 발사빈도를 나타냈다. 5개의 NS 뉴런과 4개의 WDR 뉴런만이 0.1 Hz 이하의 낮은 자발적 활동전위 발사빈도를 보였으며, 그 외 나머지는 0.1 Hz에서 5 Hz 사이의 자발적 활동전위 발사빈도를 보였다. 평균 자발적 활동전위 발사빈도는 NS 뉴런의 경우  $1.7 \pm 0.3$  Hz이었고, WDR 뉴런의 경우  $1.0 \pm 0.3$  Hz이었다.

기계적 자극에 대한 반응에 의해 결정된 복후내측핵 내 44개의 유해성 뉴런은 모두 구강내부를 포함하는 수용야를 가지고 있었고, 그중 20%의 뉴런에서는 수용야가 구강내부 뿐만 아니라 구강주변부에 분포하였으며, 18%의 뉴런에서는 안면부도 수용야에 포함되어 있었다 (Table 1). Fig. 3에 쥐의 복후내측핵내 유해성 뉴런과 이미 보고된 바 있는 쥐의 뇌간 삼차신경 감각핵 미측소핵<sup>25)</sup>과 문측소핵<sup>36)</sup>내 유해성 뉴런의 수용야의 특징이 비교되어 나와 있다. 쥐의 미측소핵 내 97개의 유해성 뉴런 중 51%, 문측소핵내 49개의 유해성 뉴런 중 90%의 뉴런이 구강내부에 수용야를 가지고 있었다. 또한 복후내측핵내 32개의 NS 뉴런 중 94%, 12개의 WDR 뉴런 중 92%에서 수용야가 대부분 삼

차신경의 세 가지 (안신경, 상악신경, 하악신경)가 지배하는 영역중 한 개 혹은 두 개의 가지가 지배하는 영역에 걸쳐 분포한 반면, 소수의 유해성 뉴런만이 세 개의 가지가 지배하는 영역을 모두 수반하는 수용야를 가지고 있었다. 이에 반해 미측소핵의 경우 97개의 유해성 뉴런 중 46%의 뉴런에서 수용야가 세 개의 가지가 지배하는 영역에 모두 걸쳐 분포하고 있었고, 반면 문측소핵의 경우 세 개의 가지가 지배하는 영역을 모두 포함하는 큰 수용야를 가지는 뉴런이 하나도 없었다. 모든 복후내측핵 유해성 뉴런은 기록한 측과 반대측의 구강안면 부위에 수용야가 분포하였다. 44개의 유해성 뉴런중 3개의 뉴런에서는 구강 안면 영역 뿐만 아니라 앞발 혹은 뒷발에 가해진 유해한 기계적 자극에도 활동전위가 유발되었으나, 악관절, 저작근, 골막에 가해진 유해한 기계적 자극에 반응하는 뉴런은 없었다. 9개의 유해성 뉴런 (7 NS, 2 WDR)을 대상으로 구강점막 혹은 구강 주변부 피부에 위치한 수용야의 중심부에 전기자극을 가한 결과, 3개의 뉴런은 A-섬유, 3개의 뉴런은 C-섬유, 3개의 뉴런은 A-섬유 뿐만 아니라 C-섬유로부터 입력을 받는 것이 관찰되었다. 일부의 뉴런에서는 수용야에 A-섬유 뿐만



**Fig. 1.** Location of the histologically confirmed recording sites plotted on the diagram of ventral posteromedial thalamic (VPM) nucleus. Coronal section of rat brain at 3.3 mm posterior to the Bregma (Paxinos and Watson, 1998). Filled circles show the location of nociceptive specific neurons, whereas open circles show the location of wide dynamic range neurons. VPM, ventral posteromedial thalamic nucleus; VPL, ventral posterolateral thalamic nucleus; PO, posterior thalamic nuclei; ic, internal capsule; mt, mammillothalamic tract; f, fornix.

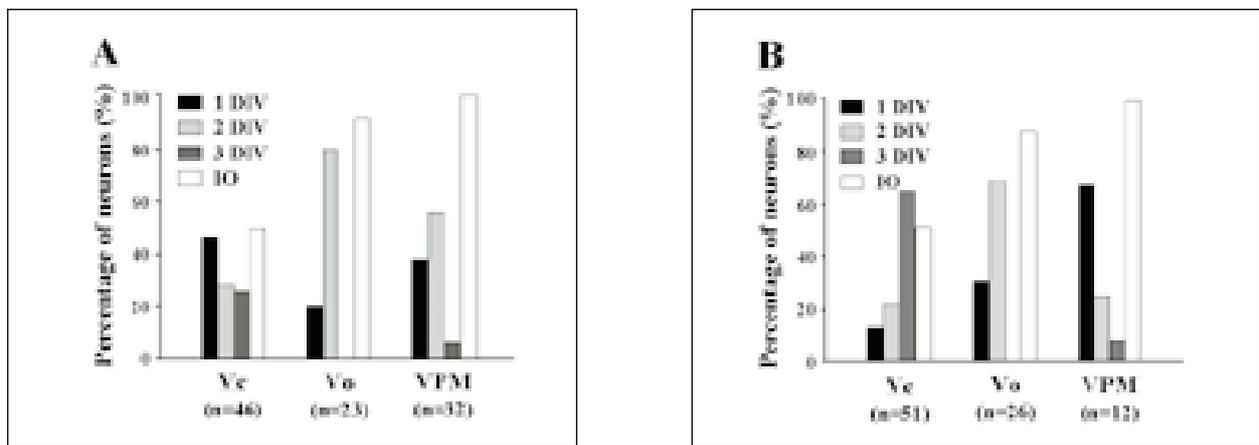


**Fig. 2.** Example of receptive field (RF) and response properties of VPM nociceptive neuron. A: nociceptive specific neuron, B: wide dynamic range neuron. RF: The dot represents the spot from which the neuron could be activated. Threshold: Line over the action potentials showing the mechanical force applied to the RF. Pinch response: The stimulus-response curve (force vs firing rate) of neuron. RH: Peristimulus time histogram (PSTH) showing the response to radiant heat applied to the RF. The bar indicates the duration (3 sec) of the stimulus. MO: PSTH showing the response to mustard oil (MO) applied into the right maxillary first molar pulp. The arrow indicates the time of MO application.

**Table 2.** Changes in RF and neuronal response properties of VPM nociceptive neurons following application of CoCl<sub>2</sub> or saline to trigeminal subnucleus caudalis in adult rats

Group	Spontaneous Activity, spikes/1 min	RF score, arbitrary unit	Mechanical threshold, g	Pinch Responses, spikes/5 sec
CoCl <sub>2</sub> (7NS, 2WDR)				
Baseline value	83.1±27.6	2.4±0.4	171.0±36.7	44.1±7.0
Value 10 min after CoCl <sub>2</sub>	82.3±27.8	2.7±0.4	195.4±28.2	37.3±8.1
Saline (5NS, 3WDR)				
Baseline value	93.3±39.4	2.3±0.5	102.4±24.7	57.5±7.8
Value 10 min after saline	90.1±36.0	2.1±0.4	106.9±20.5	52.0±11.4

All values are shown as mean ± S.E. Note that RF and neuronal response properties are not significantly changed after CoCl<sub>2</sub> or saline application (Wilcoxon signed rank test).



**Fig. 3.** Histogram showing percentage of ventral posteromedial thalamic (VPM), trigeminal subnucleus caudalis (Vc) and oralis (Vo) nociceptive neurons having a mechanoreceptive field limited within one V division (1 DIV) or involving two (2 DIV) or all three trigeminal divisions (3 DIV), and a mechanoreceptive field involving intraoral (IO) region. A: NS neuron, B: WDR neuron. Vc data reported by Hu, J.W., Pain, 1990. Vo data reported by Park et al., J. Neurophysiol. 2001.

아니라 C-섬유를 흥분시킬 수 있는 자극강도의 전기자극을 낮은 빈도로 반복적으로 가했을 때, 유발되는 C-섬유의 활동전위 발사빈도가 점차 증가하는 wind-up이 발생하였다 (Fig. 4).

Modified forceps를 사용하여 측정한 NS 뉴론의 기계적 자극에 대한 역치 자극강도는 34-431 g 사이에 분포하였고, 평균 역치 자극강도는 166.8±16.7 g이었다. Pinch와 같은 강한 기계적 자극 뿐만 아니라 brush와 같은 촉자극에도 반응하는 WDR 뉴론의 기계적 자극에 대한 역치 자극강도는 2-41 g 사이에 분포하였고, 평균 역치 자극강도는

16.0±5.3 g이었다. 21개의 NS 뉴론과 4개의 WDR 뉴론을 대상으로 25 g, 50 g, 100 g, 200 g, 4개의 WDR 뉴론을 대상으로 10 g, 20g, 40 g, 80 g의 기계적 자극을 5초 동안 가해 기계적 자극강도의 증가에 따른 활동전위 발사빈도의 변화를 관찰하였다 (Fig. 6). 유해성 뉴론 중 36%의 뉴론에서 기계적 자극이 끝난 후에도 after-discharges를 보였다. NS 뉴론의 경우 대부분 자극강도가 증가함에 따라 활동전위 발사빈도의 점차적인 증가를 보였으며, 기계적 자극에 의해 유발된 평균 활동전위 빈도도 자극강도가 증가함에 따라 점차 증가하여 200 g에서 최대치에 이르렀다.

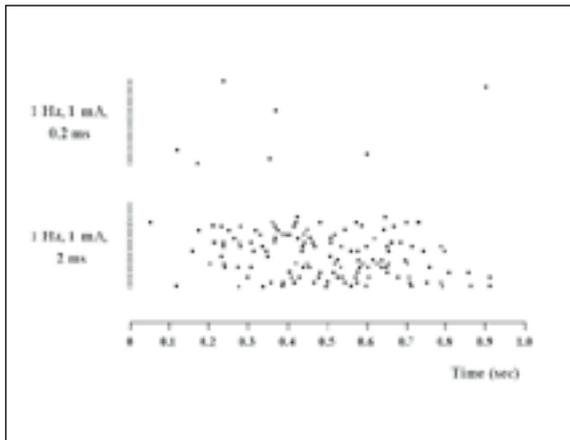


Fig. 4. The dot raster display showing response of a VPM WDR neuron to repetitive (1 Hz, 1 mA, 0.2 ms or 2 ms) electrical stimulation of its receptive field. A single dot represents the occurrence of a single action potential; rows represent successive responses shown from top (first stimulus) to bottom (20th stimulus). Note the "wind-up" of the neuron's C fiber evoked responses to successive electrical stimuli in lower trace.

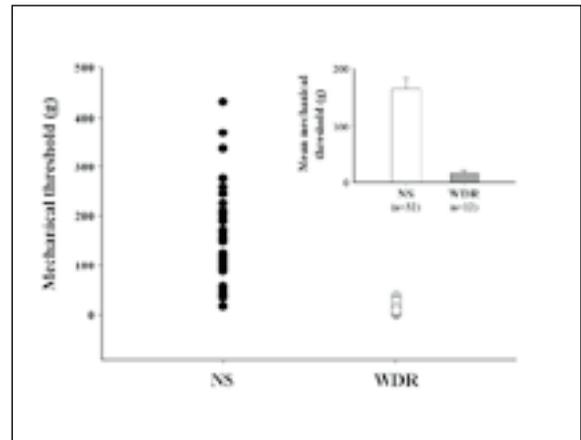


Fig. 5. Distribution of mechanical threshold of individual VPM nociceptive neurons. A: NS neuron (n=32), B: WDR neuron (n=12). Inset shows mean mechanical threshold  $\pm$  S.E.

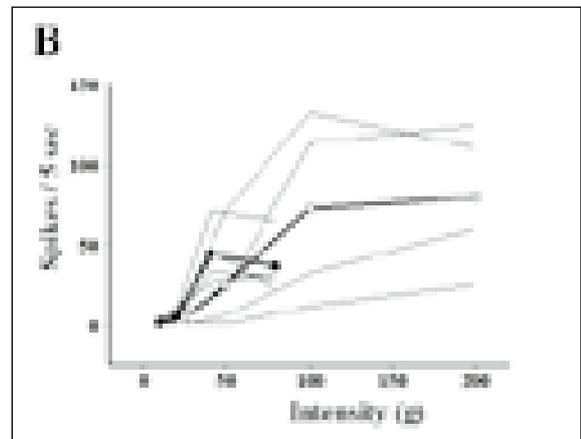
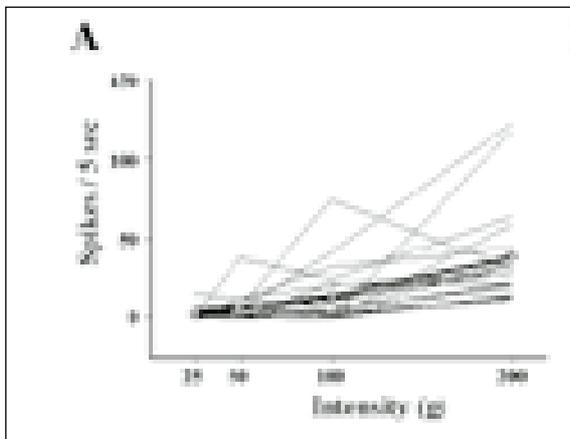


Fig. 6. Stimulus-response curve of individual VPM nociceptive neuron to graded mechanical stimuli. A: NS neuron (n=21), B: WDR neuron (n=8). Mean stimulus-response curve is drawn with the thick line. Note that WDR and NS neurons showed a progressive increase in number of spikes as mechanical stimulus intensity was increased.

WDR 뉴론의 경우 4 개의 뉴론에서는 자극 강도가 가장 높은 강도인 200 g 혹은 80 g에 이를 때까지 활동전위 발사 빈도가 점차 증가하였고, 반면 4개의 뉴론에서는 200g 혹은 80 g 자극에 이르기 전 최대치에 도달하였다.

복후내측핵에서 기록된 유해성 뉴론 중 21개의 NS 뉴론과 12개의 WDR 뉴론에서 기계적 자극을 가해 확인된 수용야의 중심부에 radiant heat를 가하여 유해한 열자극에

대한 반응을 관찰하였다. 그 결과 13개의 NS 뉴론과 4개의 WDR 뉴론이 유해한 열자극에 대해 반응을 보였으나, 나머지는 반응하지 않았다 (Table 1). 유해한 열자극에 대한 유해성 뉴론의 반응을 보여주는 예가 Fig. 2에 나와 있다. 우측 상악 제1대구치의 노출된 치수에 MO를 적용시켰을 때 30개의 NS 뉴론과 12개의 WDR 뉴론 중 각각 12개, 4개의 뉴론에서 즉각적으로 활동전위 발사빈도가 증가하였으

며, 유발된 반응은 24-260 초 동안 지속되었다 (Fig. 2). 치수에 적용시킨 MO에 대한 유해성 뉴런의 반응의 평균 지속기간은  $90.9 \pm 17.6$  초였다.

삼차신경 감각핵 미측소핵을 함유하는 연수표면에 5 mM  $\text{CoCl}_2$  용액을 적용시킨 결과, 평균 자발적 활동전위 발사빈도는 1분당  $83.1 \pm 27.6$  spikes에서  $82.3 \pm 27.8$  spikes, 평균 RF score는  $2.4 \pm 0.4$ 에서  $2.7 \pm 0.4$ , 평균 기계적 역치 자극강도는  $171.0 \pm 36.7$  g에서  $195.4 \pm 28.2$  g, 점진적으로 증가하는 기계적 자극에 의해 유발되는 반응의 합은  $44.1 \pm 7.0$ 에서  $37.3 \pm 8.1$ 로 각각 변화하였으나, 이와 같은 변화는 모두 통계적으로 유의하지 않았다 (Wilcoxon signed rank test,  $P > 0.05$ ; Table 2).  $\text{CoCl}_2$  용액에 대한 대조약물로 생리식염수를 동일하게 적용시킨 후에도 역시 자발적 활동전위 발사빈도, RF score, 역치 자극강도, 유해한 기계적 자극에 대한 반응 등에 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다 (Wilcoxon signed rank test,  $P > 0.05$ ; Table 2).

#### IV. 총괄 및 고안

본 실험결과 쥐의 시상 복후내측핵 내에 수용야에 가해진 강한 기계적 자극에만 반응하거나 혹은 강한 기계적 자극 뿐만 아니라 촉자극에도 반응하는 유해성 뉴런이 존재함이 관찰되었다. 자발적 활동전위 발사빈도는 각 뉴런에 따라 다양하였는데, 절반의 유해성 뉴런이 1 Hz 이상의 높은 자발적 활동전위 발사빈도를 보였다. 모든 유해성 뉴런의 수용야는 구강내부를 포함하고 있었으며, 대부분 삼차신경 세개의 가지 중 한 개 혹은 두 개의 가지가 지배하는 영역에 분포하였다. 유해성 기계적 자극에만 반응하는 NS 뉴런은 유해성 뿐만 아니라 비유해성 기계적 자극에도 반응하는 WDR 뉴런에 비해 기계적 역치 자극 강도가 훨씬 높았으며, 유해한 기계적 자극의 강도가 점차 증가함에 따라 복후내측핵 내 유해성 뉴런의 반응도 점차 증가하였다. 또한 상당수의 유해성 뉴런이 RF에 가한 유해한 기계적 자극 뿐만 아니라 RF에 가한 유해한 열자극 혹은 치수에 가한 MO에도 반응하였다. 또한 미측소핵에 적용시킨  $\text{CoCl}_2$  용액에 의해 복후내측핵내 유해성 뉴런의 반응특성이 유의하게 변화하지 않음이 관찰되었다.

척수시상로의 중점에 대한 해부학적 연구가 여러 종에서 수행되었는데, 종에 따른 차이를 보이며, 쥐에서 척수시상로는 복후핵, ventral posterior nucleus parvicellularis (VPpc), centrolateral nucleus (CL), submedius nucleus (Sm), parafascicular nucleus (Pf) 등에서 끝난다<sup>22,37</sup>. 전기생리학적 연구에서 유해성 뉴런이 시상의 외측 뿐만 아니라 시상 내측에 존재하는 것이 증명되었는데, 그 중 가장 많이 연구된 부위는 척수시상로가 끝나는 곳 중의

하나인 복후핵이며, 이는 구강안면 부위로부터 투사를 받는 복후내측핵과 신체의 다른 부위로부터 투사를 받는 복후외측핵으로 구성된다. 그러나 쥐의 척수시상로는 원숭이나 고양이에서와는 달리 복후핵의 도처에서 끝나며, 모든 종류의 척수시상로 뉴런, 즉 laminae I, V와 VII로부터 오는 뉴런이 모두 복후외측핵으로 투사하는데, 이는 아마도 쥐에서 체성 감각영역과 운동영역이 광범위하게 중복됨을 반영할 수도 있다<sup>2</sup>. Willis<sup>38</sup>는 시상의 복후외측핵에서 기록되는 뉴런은 비유해성 뉴런인 low threshold mechanoreceptive (LTM) 뉴런이지만, 유해성 뉴런도 다수의 LTM 뉴런 사이에 존재하며, 복후외측핵에 기록된 전체 뉴런 중 유해성 뉴런이 차지하는 비율은 약 10%라고 하였다. 마취되었거나 깨어있는 동물의 복후외측핵에서 기록된 유해성 뉴런은 유해자극과 열자극에 대한 정보를 전달하는 것으로 보고되었으며<sup>7,17</sup>, 체성감각 영역 I로 투사함이 관찰되었다<sup>39-40</sup>. Guilbaud 등<sup>15</sup>은 쥐의 복후외측핵에서 NS 혹은 WDR 뉴런으로 분류되는 많은 유해성 뉴런이 관찰되었으며, 복후외측핵 전체를 통해 LTM 뉴런과 섞여 있었다고 하였다. Peschanski 등<sup>17</sup>은 쥐의 복후외측핵내 유해한 기계적 자극에 반응하는 뉴런중 일부는 유해한 열자극에 대해서도 반응을 보였다고 하였다. 또한 Benoist 등<sup>14</sup>은 몰핀을 전신적으로 투여하였을 때 복후외측핵내 비유해성 뉴런의 반응은 영향을 받지 않았으나, 유해성 뉴런의 반응은 감소하였으며 이 효과는 naloxone에 의해 가역적으로 억제되었다고 하였다. Bushnell과 Duncan<sup>21</sup>은 깨어있는 원숭이의 복후내측핵에서 구강 안면 영역에 가해진 유해한 기계적 자극에 반응하는 유해성 뉴런이 관찰되었는데, 이들은 주로 복후내측핵의 미측 1/3에 위치하며 복후내측핵 내 전체 뉴런 중 약 10%를 차지한다고 하였다. 또한 Bushnell 등<sup>41</sup>은 깨어있는 원숭이의 행동을 관찰한 연구에서 복후내측핵으로 리도케인을 주입하였을 때 유해한 열자극과 무해한 냉자극의 식별이 손상될 수 있다고 하였다. 본 실험결과는 원숭이, 고양이에서와 마찬가지로 쥐의 복후내측핵 내에도 말초의 수용야로부터 유해성 정보를 받는 유해성 뉴런이 존재함을 보여준다. 그러므로 시상의 복후내측핵에 존재하는 뉴런 중 대부분은 LTM 뉴런이지만, 소수의 유해성 뉴런도 분명히 존재함을 알 수 있다.

수용야에 가해진 기계적 유해자극에 대한 반응에 따라 시상의 복후핵내 유해성 뉴런을 분류했을 때, 마취된 원숭이의 복후외측핵에서 기록된 유해성 뉴런 중 약 70%가 WDR 뉴런에 속했고<sup>8</sup>, 마취되지 않은 원숭이의 복후외측핵 혹은 복후내측핵에서 관찰된 유해성 뉴런은 모두 WDR 뉴런에 속하는 등<sup>7,21</sup>, 원숭이의 복후외측핵이나 복후내측핵에서는 NS 뉴런에 비해 WDR 뉴런이 우세한 것으로 나타났다. 이에 반해 마취된 흰 쥐나 고양이의 복후핵 내에서 관찰된 유해성 뉴런 중 대부분이 NS 뉴런이었다<sup>15,20</sup>. Dallel 등<sup>28</sup>

이 복후핵 미측부에서 기록한 유해성 뉴런도 대부분이 NS 뉴런에 속했다. 본 실험에서도 복후내측핵 내에서 기록된 유해성 뉴런 중 NS 뉴런이 약 2/3를 차지하였는데, 복후내측핵 내 뉴런의 수용야가 주로 구강내에 위치하였으므로 쥐의 작은 구강내 각 부위에 적절한 기계적 자극을 가하기가 기술적으로 어렵기 때문에 유해성 뉴런을 분류하는 데 오류가 발생했을 가능성을 배제할 수 없다. 본 실험을 포함하여 복후내측핵과 복후외측핵에 관한 많은 연구에서는 마취제와 근육 이완제를 사용하였고 이 약물들이 뉴런의 반응 특성에 영향을 주었을 가능성도 있다<sup>42)</sup>. 복후핵내 유해성 뉴런의 위치에 관해서 상반된 결과들이 보고되어 왔으며, 고양이 복후핵 내 유해성 뉴런의 배열은 흰 쥐 혹은 원숭이에서와 다른 것으로 알려져 있다. 예를 들면 고양이에서는 유해성 뉴런의 위치가 복후핵의 배측 혹은 복측 경계부내에만 국한되어 있으나<sup>11,12,20,43)</sup>, 쥐<sup>15)</sup>나 원숭이<sup>7-9)</sup>에서는 유해성 뉴런이 경계부 뿐만 아니라 중심부에서도 관찰되었다. 더욱이 고양이의 경우 Yokota 등<sup>20)</sup>은 WDR과 NS 뉴런이 복후핵 경계부내에서도 서로 다른 위치에 분포한다고 한 반면, Kniffki와 Vahle-Hinz<sup>43)</sup>는 서로 섞여 있다고 보고하였다. 본 실험에서 쥐의 시상 복후내측핵에서 기록된 유해자극에 반응하는 뉴런은 복후내측핵내에 산재해 있었으며, NS 뉴런과 WDR이 따로 따로 분포하지 않고 서로 섞여 있었다. 위의 결과를 토대로 볼때 복후핵내 유해성 뉴런인 NS 뉴런 혹은 WDR 뉴런 중 어느 뉴런이 더 많이 관찰되는지, 또는 유해성 뉴런이 어느 부위에 위치하는 지 중에 따라 차이가 있음을 시사한다.

Guilbaud 등<sup>15)</sup>은 쥐의 복후외측핵 유해성 뉴런의 수용야는 크고 종종 양측성이라고 한 반면, Chung 등<sup>8)</sup>은 원숭이 시상의 복후외측핵내 많은 뉴런의 수용야는 매우 작으며, 유사한 조건에서 동일한 방법으로 측정된 척수후각내 척수 시상로 뉴런의 수용야와 비교하였을 때 복후외측핵내 뉴런의 수용야가 더 작다고 보고하였다. 본 실험에서 기록된 쥐의 시상 복후내측핵 유해성 뉴런의 수용야는 대개 구강내부 혹은 구강주변부에 국한되어 있었으며, 비교적 크기가 작았다. 마취된 쥐의 연수후각에서 기록된 유해성 뉴런중 절반에 가까운 뉴런의 수용야가 삼차신경의 세 가지가 지배하는 영역을 모두 수반하였는데 비해<sup>25)</sup>, 시상의 복후내측핵내 유해성 뉴런의 경우 세 가지가 지배하는 영역을 모두 포함하는 수용야를 가지는 뉴런은 10% 미만이었다. Dallel 등<sup>28)</sup>은 복후내측핵 미측부에서 기록된 15개의 유해성 뉴런 중 모든 뉴런이 구강내부 혹은/및 구강주변부에 수용야를 가지고 있다고 보고하였다. 이들은 그중 12개의 뉴런이 안면부에도 수용야를 가지고 있었는데, 안면부에 위치한 수용야의 크기도 2 cm<sup>2</sup> 미만으로 일반적으로 작았고, 거의 대부분 기록부위의 반대측에 위치하였다고 하였다. 이와 유사하게 원숭이<sup>21)</sup> 혹은 마취된 고양이의 복후내측핵<sup>18,20)</sup>에서 기록된

WDR 뉴런에서도 수용야의 크기가 척수후각 및 연수후각내 WDR 뉴런에서보다 더 작았으며, 구강 주변부에 위치하였다고 보고된 바 있다. 수용야의 크기가 작다는 것은 시상에서 정보의 공간적인 재편성이 일어남을 시사한다. Periaqueductal gray (PAG)로부터 시상의 복후핵으로 상행하는 억제성 신경로가 존재함이 보고되었는데<sup>44)</sup>, 이는 시상 내에서 유해성 뉴런의 반응에 관한 조절 기전이 있으며, 척수후각과 연수후각에서 관찰되는 하행성 억제와는 독립적으로 일어남을 시사한다. 또한 본 실험에서 44개의 유해성 뉴런중 8개의 뉴런만이 안면부에도 수용야를 가지고 있었는데, 본 실험의 경우 유해성 뉴런의 기록 위치가 전후방으로 볼 때 복후내측핵의 중심부에 주로 위치하였고, Dallel 등<sup>28)</sup>의 경우 주로 후방에서 기록했기 때문일 가능성도 있고, 안면부로부터 오는 유해성 정보가 주로 뇌간 척수 감각핵을 거쳐 복후내측핵 이외의 다른 부위로 투사하기 때문일 수도 있다. 쥐의 시상에서 복후내측핵 이외에도 Sm은 삼차신경 척수감각핵 미측소핵으로부터 현저하게 직접 투사를 받는데, 삼차신경 시상로가 양측 Sm의 배측부로 투사하나 동측보다 반대측으로 투사하는 경우가 지배적이라고 알려져 있다<sup>45)</sup>.

일부의 뉴런에서는 구강점막과 구강주변부에 위치한 수용야에 전기자극을 가하였을 때 C-섬유에 의해 활성화됨을 암시하는 잠복기가 긴 반응이 유발되었으며, 전기자극을 낮은 빈도로 반복적으로 가했을 때 C-섬유에 의해 유발되는 반응이 점차 증가하는 wind-up 현상이 관찰되었다<sup>25,46)</sup>. Wind-up은 central sensitization과 동등하지는 않지만<sup>47)</sup>, 여러 유사한 특징을 지니며, 반복된 유해성 자극에 의해 유발되는, 지속기간이 짧은 central sensitization의 모델로서 간주되고 있다<sup>48)</sup>. 기계적 자극에 대한 복후내측핵내 유해성 뉴런의 역치자극 강도는 NS 뉴런의 경우 34-431 g 사이에 분포하였고, WDR 뉴런의 경우 2-41 g 사이에 분포하였다. 이와 같이 각 뉴런들의 역치자극 강도가 다양하므로 자극강도가 증가함에 따라 뉴런들의 점차적인 동원현상에 의해 자극강도에 관한 정보를 식별할 수도 있음을 나타낸다. 또한 대부분의 복후내측핵내 유해성 뉴런은 자극강도가 증가함에 따라 활동전위 발사빈도가 증가하였는데, 쥐의 시상복후내측핵내 NS 및 WDR 뉴런이 활동전위 발사빈도에 따라 자극 강도에 관한 정보를 식별할 수 있음을 시사한다. 이와 같은 자극 강도와 활동전위 발사빈도 간의 비례 관계는 유해자극에 대한 정보를 전달하는 대부분의 구심신경 섬유, 연수후각 뉴런, 시상 복후핵 뉴런이 나타내는 특징이다<sup>17,25,49)</sup>. Gybels 등<sup>50)</sup>은 사람에서 통각이 유해한 자극의 강도에 따라 정비례 혹은 지수함수적으로 증가함을 관찰하였다. 또한 일부의 유해성 뉴런에서는 가장 높은 기계적 자극 강도에서 반응이 plateau에 도달하거나 혹은 약간 감소하였는데, 이와 같은 현상은 시상을 포함한 통각전달로 내 여러

수준에서 관찰된 바 있다<sup>16,49</sup>). Mitchell과 Hellon<sup>16</sup>)은 이와 같은 특징을 수용기의 피로현상으로 설명하였는데, 통각전달로를 구성하는 뉴런 중 일부는 일정한 강도 이상의 유해한 자극에 관한 정보를 전달하지 않을 가능성도 배제할 수 없다. 본 실험결과는 구강 안면 영역으로부터 상행하는 정보를 처리하는 데 있어 시상의 복후내측핵은 통각의 식별에 관여함을 시사한다.

복후내측핵내 유해성 뉴런 중 WDR 및 NS 뉴런 중 절반이 수용야에 가해진 유해한 기계적 자극 뿐만 아니라 유해한 열자극에 반응하였다. Peschanski 등<sup>17</sup>)도 쥐의 꼬리에 가한 유해한 열자극에 반응하는 시상의 복후핵내 유해성 뉴런 중 일부의 뉴런들이 자극 강도 뿐만 아니라 자극받는 피부의 면적, 자극 기간에 대한 정보를 전달할 수 있다고 보고하였다. 본 실험에서 수용야에 가해진 유해자극에 반응하는 시상의 복후내측핵내 유해성 뉴런 중 상당 수는 뇌간의 삼차신경 척수감각핵내 유해성 뉴런<sup>36,51</sup>)과 마찬가지로, 쥐의 상악 제1대구치에 적용시킨 MO에도 반응하였다. 구강 내에서 발생하는 통각의 가장 흔한 원인은 치수 혹은 치주조직의 염증성 질환이고, 치통은 치과를 내원하게 하는 가장 흔한 이유이다. 치통은 비가역적 혹은 가역적 치수염과 관계있으며, 종종 다른 부위로 전이된다<sup>3</sup>). 자극시 주로 통각을 야기하는 치수는 직경이 가는 유수신경 섬유와 무수신경 섬유에 의해 조밀한 신경지배를 받고 있으며, 쥐의 구치에서는 무수신경 섬유 대 유수신경 섬유의 비율이 3.5:1에 이른다<sup>52</sup>). Barnett 등<sup>24</sup>)은 herpes simplex virus type 1을 마우스의 하악절치 치수에 주입한 후 anterograde transneuronal spread시켰을 때, 바이러스가 통각의 식별에 관여하는 시상의 복후내측핵과 대뇌피질 체성감각영역으로 퍼짐을 관찰하였다. Shigenaga 등<sup>29</sup>)도 쥐 하악절치 치수의 전기자극에 반응하는 뉴런이 시상의 복후핵과 posterior nuclear region (PO)으로 명명된 부위에 존재함을 보여주었다. Yokota 등<sup>30</sup>)은 마취된 고양이의 복후내측핵에 반대측 견치 치수의 전기자극에 반응하는 뉴런이 존재함을 확인하였다. 여러 체성감각 상행경로가 복후외측핵에서 끝난다는 해부학적 증거가 있으며, 한 개 이상의 체성감각 상행경로가 개개의 복후외측핵 뉴런으로 폭주한다고 보고되었다. Chung 등<sup>8</sup>)은 복후외측핵 뉴런에 대한 유해성 정보는 뉴런에 따라 복측과/혹은 배측의 상행로에 의해 운반된다고 하였으며, 배측 상행로에 의해 중재되는 유해성 정보는 postsynaptic dorsal column pathway<sup>53</sup>) 혹은 spinocervical tract<sup>54</sup>)를 경유해 시상에 도달할 수도 있다. Al-Chaer 등<sup>55</sup>)은 쥐에서 복후외측핵이 체성통각과 배측주를 통해 전달되는 장기통각 정보가 폭주하는 주요부위를 밝혔다. 삼차신경 감각계의 주감각핵은 척수신경 감각계의 배측주에 해당하고, 쥐의 치수신경은 삼차신경 척수감각핵 뿐만 아니라 주감각핵으로도 투사되므로, 노출된 치수에 적용

시킨 MO 자극에 의한 복후내측핵 유해성 뉴런의 반응도 삼차신경 시상로 이외의 다른 감각 상행경로를 거쳐 일어났을 가능성도 있다.

오랫동안 삼차신경 척수감각핵 미측소핵은 구강안면으로부터 오는 유해성 감각정보의 필수적인 중계역이라고 생각되어 왔으나, 최근의 연구들은 삼차신경 문측소핵을 포함한 척수감각핵의 문측부도 특히 구강내부와 구강주변부로부터 오는 유해 정보의 전달에 관여함을 시사한다<sup>3</sup>). 쥐 시상의 복후내측핵은 삼차신경 척수감각핵 중 미측소핵으로부터 올라오는 유해성 정보의 주요한 투사부위이며, 반면 문측소핵은 뇌간 반사 중추와 이외의 삼차신경 감각핵 구성성분에 상당히 투사하고, 시상에 약간의 간접적 투사를 가지지만 직접적 시상 투사는 오직 미미한 것처럼 보인다<sup>3</sup>). 쥐에서 삼차신경시상로의 기시부를 알아보기 위해 horseradish peroxidase (HRP)를 주로 복후내측핵에 국한시켜 주입하여 retrograde transport시켰을 때 표지된 뉴런들이 주로 주감각핵에서 관찰되었고, 극간소핵, 미측소핵에서도 관찰되었으나, 문측소핵에서는 거의 관찰되지 않았다고 보고되었다<sup>56,57</sup>). Peschanski<sup>23</sup>)도 역시 쥐에서 wheat-germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase (WGA-HRP)를 뇌간의 삼차신경 주감각핵, 극간소핵, 미측소핵에 주입하여 anterograde transport시켰을 때 표지된 신경종말이 복후내측핵에서 발견되었는데, 주감각핵에 주입한 경우 가장 조밀했고, 극간소핵의 미측과 미측소핵에 주입한 경우에도 발견되었다고 보고하였다. 이에 반해 Bruce 등<sup>58</sup>)은 삼차신경시상로는 주감각핵으로부터 가장 많이 시작되고, 그 다음은 극간소핵이었는데, 수가 더 적긴 하지만 미측소핵과 문측소핵으로부터 역시 시작된다고 하였다. Yoshida 등<sup>45</sup>)은 삼차신경시상로의 종말부분을 알아보기 위해 WGA-HRP를 삼차신경 척수감각핵 중 미측소핵의 미측부, 극간소핵/미측소핵 경계부 뿐만 아니라 문측소핵에 주입한 경우에도 복후핵내에서 표지된 신경말단이 조밀하였다고 간략히 언급하였다. 코발트는 시냅스전 뉴런 말단의 세포막에 있는 칼슘 통로를 억제함으로써 시냅스 전달물질의 방출을 억제하는 것으로 생각되고 있다<sup>59</sup>). CoCl<sub>2</sub> 용액은 중추신경계내에서 시냅스전달을 차단시키기 위해 종종 사용되어 왔는데, 작용개시가 빠르고 지속기간이 짧다<sup>31-33</sup>). 또한 CoCl<sub>2</sub>의 사용은 리도케인과 같은 국소마취제를 사용했을 때와 비교할 때 작용부위를 지나가는 신경섬유보다는 시냅스전달만을 선택적으로 차단하는 장점을 가진다. Allen과 Pronych<sup>31</sup>)은 2% 리도케인 혹은 10 mM CoCl<sub>2</sub> 용액 200-300 nl를 동측 혹은 양측의 미측소핵내로 직접 주입하였을 때 쥐 하악 절치의 유해한 전기자극에 의해 유발되는 승압반사가 현저하게 감소한다고 하였고, Hochstenbach와 Ciriello<sup>32</sup>)는 5 mM CoCl<sub>2</sub> 용액 100 nl를 ventrolateral medulla로 주입한 후 고장성식염수 용액으로 동측의 Sm을

자극하였을 때 유발되는 감압반사가 유의하게 감소하였다고 하였다. 본 실험에서도  $\text{CoCl}_2$  용액을 미측소핵에 적용시킨 후 복후내측핵내 유해성 뉴런의 변화가 유의하게 변화하지 않았으며, 이와 같은 결과도 척수감각핵의 문층부가 시상의 감각핵으로 투사함으로써 유해성 감각에 관여함을 시사한다. 삼차신경 체성감각계는 척수신경 체성감각계와 매우 유사하다. 예를 들면 위에서 언급한 바와 같이 촉.압각을 전달하는 직경이 굵은 유수신경 섬유는 주감각핵에서 끝나고, 직경이 가는 유수신경 섬유나 무수신경 섬유는 미측소핵으로 들어간다. 척수후각과 마찬가지로 미측소핵은 판상구조를 가지며 lamina I과 lamina V에 수많은 유해성 뉴런을 가지고 있으며, 이들 중 다수는 통각을 처리하는데 관여하는 고위중추로 직접 투사한다<sup>3,25</sup>. 그러나 삼차신경 체성감각계는 구조와 기능에 있어 척수신경 체성감각계에서 찾아볼 수 없는 독특한 특징을 지니고 있다. 삼차신경 체성감각계의 이러한 특징 중 하나가 치수, 치근막, 혀, 각막, 수염(vibrissae)의 신경지배이다<sup>3</sup>. 삼차신경 체성감각계의 또 다른 특징은 삼차신경의 가지에 의해 지배를 받는 말초 구조물이 뇌간 삼차신경 감각핵, 즉, 주감각핵, 문층소핵, 극간소핵, 미측소핵에 중복되어 투사된다는 점이다. 예를 들면 치수내로 HRP를 주입하여 transganglionic transport시킨 결과 HRP로 표지된 치수 감각신경 섬유는 동측에 위치한 4개의 삼차신경 감각핵으로 모두 투사되었다<sup>60</sup>. 구조적 측면 이외에도 기능적 측면에서도 중복성을 보이는데, 삼차신경 체성감각계에서는 한 종류의 감각이 서로 다른 감각핵에서 처리되기도 한다. 삼차신경 척수감각핵 미측소핵과 극간소핵의 경계부에서 삼차신경로(trigeminal tract)를 절단한 후에도 치수를 포함한 구강내부와 구강주변부의 자극에 의해 유발되는 유해성 감각, 유해성 행동 혹은 반사반응이 그대로 남아있음을 관찰하였다<sup>61-64</sup>. 쥐에서 하행하는 삼차신경로를 파괴시키지 않고 삼차신경 감각핵의 문층부에 병소를 만들거나 혹은 문층소핵을 파괴시켰을 때 치수, 구강내부, 구강주변부의 유해자극에 대한 행동 반응이 유의하게 감소하였다. 수용야가 치수를 포함한 구강내부 혹은 구강주변부에 주로 위치하는 두 종류의 유해성 뉴런, 즉, NS 뉴런과 WDR 뉴런이 문층소핵에 존재한다<sup>35,36</sup>. 미측소핵과 더불어 문층소핵도 구강안면부로부터 오는 유해감각 정보를 처리하는데 관여하기 때문에, 삼차신경을 통해 들어오는 유해감각 정보는 이원적으로 다루어진다고 볼 수 있다.

결론적으로 쥐의 복후내측핵내에는 반대편 구강안면부, 특히 구강내부(와 구강주변부)의 제한된 부위에 가해진 유해한 자극 혹은 치수자극에 반응하는 유해성 뉴런이 존재하며, 유해자극의 위치와 강도에 관한 정보를 처리하기에 적합한 반응특성을 가지므로, 쥐 시상의 복후내측핵은 구강안면부에서 발생하는 통각의 식별감각기능에 관여하는 것으

로 사료된다. 또한 시냅스를 효과적으로 차단하는  $\text{CoCl}_2$  용액을 삼차신경 척수감각핵 미측소핵에 적용시켰을 때 복후내측핵 유해성 뉴런의 수용야와 반응특성에 유의한 영향을 주지 않는 점으로 보아 미측소핵 뿐만아니라 문층소핵을 포함한 삼차신경 척수감각핵 문층부도 구강안면부의 통각기전에 기여함을 시사한다.

## V. 결 론

Urethane과 alpha-chloralose로 마취시킨 흰 쥐 시상의 복후내측핵내에서 세포외 기록법에 의해 단일 유해성 뉴런을 찾아내어 확인한 후, 반응특성을 살펴보기 위해 자발적 활동, 기계적 수용야(mechanoreceptive field, RF)의 범위와 위치, 기계적 자극에 대한 역치, 수용야에 가한 유해한 기계적 자극과 열자극에 관한 반응을 관찰하였다. 또한 여러 가지 다양한 자극이 가해졌을 때 주로 통각을 유발하는 치수에 직경이 가는 신경섬유를 흥분시키며 염증을 야기하는 약물인 mustard oil (MO)을 적용시킨 후 반응을 관찰하였으며, 중추신경계내에서 시냅스 전달을 효과적으로 차단하는  $\text{CoCl}_2$ 를 삼차신경 척수감각핵 미측소핵에 적용시키기 전과 후의 복후내측핵내 유해성 뉴런의 반응특성을 비교하였다.

쥐의 좌측 시상 복후내측핵으로부터 구강안면 영역에 가해진 유해한 기계적 자극에만 반응하거나, 혹은 강한 기계적 자극 뿐만 아니라 촉자극에도 반응하는 유해성 뉴런이 총 44개 기록되었으며, 이중 NS 뉴런은 32개, WDR 뉴런은 12개였다. 유해성 뉴런은 0-6.0 Hz의 다양한 자발적 활동전위 발사빈도를 보였으며, 절반의 뉴런이 1 Hz 이상의 높은 자발적 활동전위 발사빈도를 보였다. 복후내측핵 내 모든 유해성 뉴런은 구강내부(와 구강주변부)를 포함하는 수용야를 가지고 있었고, 90% 이상의 유해성 뉴런에서 수용야가 삼차신경 세 개의 가지 중 한 개 혹은 두 개의 가지가 지배하는 영역에 분포하였으며, 세 개의 가지가 지배하는 영역을 모두 수반하는 수용야를 가지는 유해성 뉴런은 10% 미만이었다. 일부의 유해성 뉴런에서는 수용야에 C-섬유를 흥분시킬 수 있는 자극강도의 전기자극을 낮은 빈도로 반복적으로 가했을 때 유발되는 C-섬유의 활동전위 발사빈도가 점차 증가하는 wind-up 현상이 관찰되었다. 유해성 기계적 자극에만 반응하는 NS 뉴런은 유해성 뿐만 아니라 비유해성 기계적 자극에도 반응하는 WDR 뉴런에 비해 기계적 역치 자극 강도가 훨씬 높았으며, 평균 역치자극강도는 각각  $166.8 \pm 16.7$  g,  $16.0 \pm 5.3$  g이었다. 기계적 자극강도의 증가에 따른 활동전위 발사빈도의 변화를 관찰한 결과, 대부분의 유해성 뉴런에서 기계적 자극 강도가 점차 증가함에 따라 복후내측핵 내 유해성 뉴런의 반응도 점차 증가하였다. 삼차신경 감각핵 미측소핵에  $\text{CoCl}_2$  용액을 적

용시킨 결과, 자발적 활동전위 발사빈도, 수용야의 크기, 역치자극강도, 유해한 기계적 자극에 대한 반응 등에 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

이와 같은 결과는 쥐 시상의 복후내측핵은 구강안면부에서 발생하는 통각의 식별감각기능에 관여하며, 삼차신경 미측소핵 뿐만 아니라 문측소핵을 포함한 문측부도 구강안면부의 통각기전에 기여함을 시사한다.

### 참고문헌

- Albe-Fessard, D., Berkley, K.J., Kruger, L., Ralston, H.J. and Willis, W.D. Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res.* 356: 217-296, 1985.
- Craig, A.D. and Dostrovsky, J.O. Medulla to Thalamus. In: P.D. Wall and R. Melzack (Eds.), *Textbook of Pain*, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1999, pp. 183-214.
- Sessle, B.J. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 11: 57-91, 2000.
- Apkarian, A.V. and Hodge, C.J. Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J. Comp. Neurol.* 288: 493-511, 1989.
- Craig, A.D., Linington, A.J. and Kniffki, K.D. Cells of origin of spinothalamic tract projections to the medial and lateral thalamus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 289: 568-585, 1989.
- Ganchrow, D. Intratrigeminal and thalamic projections of nucleus caudalis in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*): a degeneration and autoradiographic study. *J. Comp. Neurol.* 178: 281-312, 1978.
- Casey, K.L. and Morrow T.J. Ventral posterior thalamic neurons differentially responsive to noxious stimulation of the awake monkey. *Science.* 221: 675-677, 1983.
- Chung, J.M., Lee, K.H., Surmeier, D.J., Sorkin, L.S., Kim, J. and Willis, W.D. Response characteristics of neurons in the ventral posterior lateral nucleus of the monkey thalamus. *J. Neurophysiol.* 56: 370-390, 1986.
- Kenshalo, D.R., Giesler, G.J., Leonard, R.B. and Willis, W.D. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J. Neurophysiol.* 43: 1594-1614, 1980.
- Brinkhus, H.B., Carstens, E. and Zimmermann, M. Encoding of graded noxious skin heating by neurons in posterior thalamus and adjacent areas in the cat. *Neurosci. Lett.* 15: 37-42, 1979.
- Honda, C.N., Mense, S. and Perl, E.R. Neurons in ventrobasal region of cat thalamus selectively responsive to noxious mechanical stimulation. *J. Neurophysiol.* 49: 662-673, 1983.
- Yokota, T., Asato, F., Koyama, N., Masuda, T. and Taguchi, H. Nociceptive body representation in nucleus ventralis posterolateralis of cat thalamus. *J. Neurophysiol.* 60: 1714-1727, 1988.
- Simone, D.A., Hanson, M.E., Bernau, N.A. and Pubols, B.H. Nociceptive neurons of the raccoon lateral thalamus. *J. Neurophysiol.* 69: 318-328, 1993.
- Benoist, J.M., Kayser, V., Gautron, M. and Guilbaud G. Low dose of morphine strongly depresses responses of specific nociceptive neurones in the ventrobasal complex of the rat. *Pain* 15: 333-344, 1983.
- Guilbaud, G., Peschanski, M., Gautron, M. and Binder, D. Neurones responding to noxious stimulation in VB complex and caudal adjacent regions in the thalamus of the rat. *Pain* 8: 303-318, 1980.
- Mitchell, D. and Hellon, R.F. Neuronal and behavioural responses in rats during noxious stimulation of the tail. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 197: 169-194, 1977.
- Peschanski, M., Guilbaud, G., Gautron, M. and Besson, J.M. Encoding of noxious heat messages in neurons of the ventrobasal thalamic complex of the rat. *Brain Res.* 197: 401-413, 1980.
- Yokota, T. and Matsumoto, N. Location and functional organization of trigeminal wide dynamic range neurons within the nucleus ventralis posteromedialis of the cat. *Neurosci. Lett.* 39: 231-236, 1983.
- Yokota, T. and Matsumoto, N. Somatotopic distribution of trigeminal nociceptive specific neurons within the caudal somatosensory thalamus of cat. *Neurosci. Lett.* 39: 125-130, 1983.
- Yokota, T., Koyama, N. and Matsumoto, N. Somatotopic distribution of trigeminal nociceptive neurons in ventrobasal complex of cat thalamus. *J. Neurophysiol.* 53: 1387-1400, 1985.
- Bushnell, M.C. and Duncan, G.H. Mechanical response properties of ventroposterior medial thalamic neurons in the alert monkey. *Exp. Brain Res.* 67: 603-614, 1987.
- Iwata, K., Kenshalo D.R., Dubner, R. and Nahin, R.L. Diencephalic projections from the superficial and deep laminae of the medullary dorsal horn in the rat. *J. Comp. Neurol.* 321: 404-420, 1992.
- Peschanski, M. Trigeminal afferents to the diencephalon in the rat. *Neuroscience* 12: 465-487, 1984.
- Barnett, E.M., Evans, G.D., Sun, N., Perlman, S. and Cassell, M.D. Anterograde tracing of trigeminal afferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *J. Neurosci.* 15: 2972-84, 1995.
- Hu, J.W. Response properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in the rat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) related to cutaneous and deep craniofacial afferent stimulation and modulation by diffuse noxious inhibitory controls. *Pain* 41: 331-345, 1990.
- Vahle-Hinz, C. and Gottschaldt, K.M. Principal differences in the organization of the thalamic face representation in rodents and felids. In: Macchi, G., Rustiont, A. and Spreafico, R. (Eds.), *Somatosensory integration in the thalamus*, Elsevier Science, Amsterdam, 1983, pp. 125-145.
- Vos, B.P., Benoist, J.M., Gautron, M. and Guilbaud, G. Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens. Mot. Res.* 17: 109-122, 2000.
- Dallel, R., Raboisson, P., Auroy, P. and Woda, A. The rostral part of the trigeminal sensory complex is involved in orofacial nociception. *Brain Res.* 448: 7-19, 1988.
- Shigenaga, Y., Matano, S., Okada, K. and Sakai, A. The effects of tooth pulp stimulation in the thalamus and hypothalamus of the rat. *Brain Res.* 63: 402-407, 1973.
- Yokota, T., Nishikawa, Y. and Koyama, N. Tooth pulp

- input to the shell region of nucleus ventralis posteromedialis of the cat thalamus. *J. Neurophysiol.* 56: 80-98, 1986.
31. Allen, G.V. and Pronych, S.P. Trigeminal autonomic pathways involved in nociception-induced reflex cardiovascular responses. *Brain Res.* 754: 269-278, 1997.
  32. Hochstenbach, S.L. and Ciriello, J. Medullary pathways mediating depressor responses from Na<sup>+</sup>-sensitive sites in nucleus of the solitary tract. *Am. J. Physiol.* 272: R126-133, 1997.
  33. Lee, C. and Malpeli, J.G. Somata-selective lesions induced by cobaltous chloride: a parametric study. *Brain Res.* 364: 396-399, 1986.
  34. Paxinos, G. and Watson, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic, New York, 1998. 35. Dallel, R., Raboisson, P., Woda, A. and Sessle, B.J. Properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in trigeminal subnucleus oralis of the rat. *Brain Res.* 521: 95-106, 1990.
  36. Park, S.J., Chiang, C.Y., Hu, J.W. and Sessle, B.J. Neuroplasticity induced by tooth pulp stimulation in trigeminal subnucleus oralis involves NMDA receptor mechanisms. *J. Neurophysiol.* 85: 1836-1846, 2001.
  37. Cliffer, K.D., Burstein, R. and Giesler, G.J. Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotelencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J. Neurosci.* 11: 852-868, 1991.
  38. Willis, W.D. Nociceptive functions of thalamic neurons. In: Steriade, M., Jones, E.G. and McCormick, D.A. (Eds.), *Thalamus, experimental and clinical aspects*, Vol. II. Elsevier Science, Amsterdam, 1997, pp. 373-424.
  39. Gingold, S.I., Greenspan, J.D. and Apkarian, A.V. Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J. Comp. Neurol.* 308: 467-490, 1991.
  40. Jones, E.G. and Friedman, D.P. Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 48: 521-544, 1982.
  41. Bushnell, M.C., Duncan, G.H. and Tremblay, N. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *J. Neurophysiol.* 69: 739-752, 1993.
  42. Friedberg, M.H., Lee, S.M. and Ebner, F.F. Modulation of receptive field properties of thalamic somatosensory neurons by the depth of anesthesia. *J. Neurophysiol.* 81: 2243-2252, 1999.
  43. Kniffki, K.D. and Vahle-Hinz, C. The periphery of the cat's ventroposteromedial nucleus (VPM<sub>p</sub>): nociceptive neurones. In: *Thalamus and Pain*, edited by J.M. Besson, G. Guilbaud and M. Peschanski. Amsterdam: Elsevier, 1987, p. 245-257.
  44. Emmers, R. Stimulation of the periaqueductal gray subduces sensitized pain in morphine- and meperidine-dependent rats. *Exp. Neurol.* 88: 405-417, 1985.
  45. Yoshida, A., Dostrovsky, J.O., Sessle, B.J. and Chiang C.Y. Trigeminal projections to the nucleus submedialis of the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 307: 609-25, 1991.
  46. Mendell, L.M. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp. Neurol.* 16: 316-32, 1966.
  47. Woolf, C.J. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain.* 66: 105-108, 1996.
  48. Li, J., Simone, D.A. and Larson, A.A. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 79: 75-82, 1999.
  49. Georgopoulos, A.P. Stimulus-response relations in high-threshold mechanothermal fibers innervating primate glabrous skin. *Brain Res.* 128: 547-52, 1977.
  50. Gybels, J., Handwerker, H.O. and Van Hees, J. A comparison between the discharges of human nociceptive nerve fibres and the subject's ratings of his sensations. *J. Physiol.* 292: 193-206, 1979.
  51. Chiang, C.Y., Park, S.J., Kwan, C.L., Hu, J.W. and Sessle, B.J. NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudalis nociceptive neurons by tooth pulp stimulation. *J. Neurophysiol.* 80: 2621-2631, 1998.
  52. Naftel, J.P., Bernanke, J.M. and Qian, X.-B.: Quantitative study of the apical nerve fibers of adult and juvenile rat molars. *Anat. Rec.* 238: 507-516, 1994.
  53. Giesler, G.J., Nahin, R.L. and Madsen, A.M. Postsynaptic dorsal column pathway of the rat. I. Anatomical studies. *J. Neurophysiol.* 51: 260-275, 1984.
  54. Cervero, F., Iggo, A. and Molony, V. Responses of spino-cervical tract neurones to noxious stimulation of the skin. *J. Physiol.* 267: 537-58, 1977.
  55. Al-Chaer, E.D., Lawand, N.B., Westlund, K.N. and Willis, W.D. Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. *J. Neurophysiol.* 76: 2661-2674, 1996.
  56. Fukushima, T. and Kerr, F.W. Organization of trigeminothalamic tracts and other thalamic afferent systems of the brainstem in the rat: presence of gelatinosa neurons with thalamic connections. *J. Comp. Neurol.* 183: 169-184, 1979.
  57. Mantle-St. John, L.A. and Tracey, D.J. Somatosensory nuclei in the brainstem of the rat: independent projections to the thalamus and cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 255: 259-271, 1987.
  58. Bruce, L.L., McHaffie, J.G. and Stein, B.E. The organization of trigeminotectal and trigeminothalamic neurons in rodents: a double-labeling study with fluorescent dyes. *J. Comp. Neurol.* 262: 315-330, 1987.
  59. Hagiwara, S. and Byerly, L. Calcium channel. *Annu. Rev. Neurosci.* 4: 69-125, 1981.
  60. Marfurt, C.F. and Turner, D.F. The central projections of tooth pulp afferent neurons in the rat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 223: 535-547, 1984.
  61. Broton, J.G. and Rosenfeld, J.P. Effects of trigeminal tractotomy on facial thermal nociception in the rat. *Brain Res.* 333: 63-72, 1985.
  62. Ikegami, S. and Kawamura, H. Avoidance conditioning to tooth pulp stimulation in the cat after bulbar transection. *Physiol. Behav.* 23: 593-596, 1979.
  63. Young, R.F. Effect of trigeminal tractotomy on dental sensation in humans. *J. Neurosurg.* 56: 812-818, 1982.
  64. Young, R.F., Oleson, T.D. and Perryman, K.M. Effect of trigeminal tractotomy on behavioral response to dental pulp stimulation in the monkey. *J. Neurosurg.* 55: 420-423, 1981.