

# 마취된 흰쥐의 SI 신피질 및 VPL 시상에서 말초 구심성 감각차단에 의해 유발되는 신경망 재구성 특성 연구

정 성 철

제주대학교 의학전문대학원 생리학교실

## Abstract

### Characterization of neural network reorganized by peripheral deafferentation in SI cortex and VPL thalamus of anesthetized rats

Sung-Cherl Jung

Department of Physiology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Partial blocking of a sensory transmission from the periphery to the central nervous system by amputation, cold block and local anesthesia induces immediate somatotopical reorganization at multiple levels of the somatosensory system of adult mammals. The emergence of new receptive field (RF) or expansion of RF to RF boundary (RFB) after temporary deafferentation (TD) by local anesthesia has been suggested to be mediated with synaptic correlation among neurons. In this study, we characterized the alteration of neural network among neurons in each area during TD. TD induced the suppression of excitatory postsynaptic activities triggered by RF center (RFC) neurons, while those by RFB and RF outside (RFO) neurons in both SI cortex and VPL thalamus increased during TD. The quantification of neuronal activities changed during TD strongly suggests that the reorganization in SI cortex is more conspicuous than that in VPL thalamus. This means that TD-induced suppression of RFC activities may primarily lead the facilitation of RFB and RFO neurons, functionally disinhibiting the lateral inhibition among neurons. (J Med Life Sci 2009;7:230-236)

**Key Words :** SI cortex, VPL thalamus, Somatotopy Deafferentation, Reorganization, Plasticity, Neural network

## 서 론

말초 피부에 형성되어 있는 감각수용장 (receptive field, RF) 에서 발생한 체감각 정보는 중추신경계로 전달되어 표현된다. 특히 일차체감각 신피질 (SI 신피질, primary somatosensory cortex)에서는 말초 감각수용장에서 처리하는 정보량에 따라 그 지도가 형성되어 있는데 이를 부위별 연결대응 (somatotopy) 이 라고 하며, somatotopy에 포함되어 있는 각 영역은 기능적으로 고유한 말초 감각수용장을 표현하도록 구성되어 있다<sup>1-3)</sup>. 또한 이러한 SI 신피질의 감각수용장 표현은 기능적으로 배측후내측 (VPM, ventral posterior medial thalamic nucleus) 시상핵이나

배측후외측 (VPL, ventral posterior lateral thalamic nucleus) 시상핵과 뇌간의 cuneate nucleus (CN)에도 나타나는 것으로 보고 되었다<sup>4, 5)</sup>.

감각 신경계의 정보처리는 말초 감각수용기관부터 중추신경계에 이르기까지 주변환경이나 신체변화 등에 의한 상황의존적인 조절기능을 가지고 있다. 특히 체감각 신경계의 상황의존적 조절 기능들은 말초 체감각 수용장의 일시적 또는 영구적인 변화에 의해 중추 체감각신경계에 감각수용장의 재구성 (reorganization)이 이루어지는 것으로 나타나는데, 성장이 완전히 멈춘 성숙된 뇌에서도, 말초신경섬유 절단 (nerve transection), 손가락 절단 (digit amputation), 척수 절단 (spinal cord transection) 등과 같은 영구적인 체감각 입력정보의 변화에 의한 SI 신피질의 체감각 표현의 변화가 보고되었으며<sup>6, 8)</sup>, 국소마취 (local anesthesia)나 저온 차단 (cold block) 등의 일시적인 감각차단 (Temporary deafferentation, TD)에 의해서도 빠르게도 회복 가능한 체감각 표현의 재구성이 SI 신피질 및 피질하 구조물들에서 일어난다는 것이 알려졌다<sup>9, 10)</sup>.

상황의존적인 체감각계의 신경가소성 변화에는 중추 체감각 신경세포들의 반응특성 변화와 관련이 있을 것으로 사료된다. SI

Address for correspondence : Sung-Cherl Jung  
Department of Physiology, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaeakno, 690-756, Jeju, Korea  
E-mail : jungsc@jejunu.ac.kr

This work was supported by Hyo-Chun research fund of Jeju National University, School of Medicine in 2009 (Intramural No. 2009-0294)

신피질 신경세포들간의 정보전달 특성변화는 주로 침묵축삭 (silent axon connection)의 가동, 기존의 축삭변형에 의한 새로운 축삭 연결의 형성, 기존축삭 연결의 효율성 및 특성 변화 등에 의한 것으로 추측되어 지고 있다<sup>11, 12)</sup>. 따라서, 이러한 신경세포의 축삭전달 조절기전들은 중추 체감각신경계에서 정보전달 특성이 단일 신경세포가 아닌 세포들간의 집단적 신경망에 의해서 나타난다는 것을 의미한다. 그러나, 살아있는 동물의 뇌에서 말초 감각수용장 변화에 의한 중추체감각신경계의 신경가소성에 실제 위에서 서술한 신경세포들간의 축삭전달 조절기전들이 관여를 하고 있는지에 대해서는 구체적으로 알려져 있지 않다. 따라서, 체감각 신경계의 신경가소성 기전을 정확히 파악하기 위해서는 변화되는 세포들의 활동성에 따른 주변 다른 세포들과의 상호연관성을 알고, 또 세포들 사이에 형성되어 있는 신경망을 관찰하여 그 반응특성을 조사할 필요성이 있다.

본 연구에서는 다채널기록 (SMSUR : simultaneous multi-single unit recording) 방법을 이용하여 중추 체감각신경계에 유발된 신경가소성의 기전적 고찰을 위해, SI 신피질과 VPL 시상에서 동시에 기록된 다수의 신경세포들이 보이는 집단적 활동성의 변화를 조사하고 동일 중추 체감각 영역내의 국소적 신경망 변화를 관찰하였으며, 두 고위중추에서 보여지는 신경가소성에 차이가 있는지를 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 처치

본 실험에서는 Sprague-Dawley 계 흰쥐 (체중 250-300 g)를 사용하였으며, 실험동물에 관한 처치 및 처리는 제주대학교 실험동물위원회 규정에 의거하였다. 의식이 없는 상태에서 신경세포의 활동성 및 신경망 관찰을 위해서 실험동물을 실험전 20% urethane (Sigma, USA)으로 체중 Kg당 7ml을 복강내 주사하여 마취시키고, 실험도중 필요에 따라 마취제를 추가적으로 주사하여 깨어나지 않도록 하였다. 실험이 끝난 후에는 urethane을 과량 정맥주사하여 실험동물을 희생시켰다.

### 2. 기록용 전극의 제작

SMSUR을 이용하여 동시에 다수의 신경세포 활동성을 기록하기 위해서는 다채널 전극이 필요하다. 본 연구에서는 사용할 기록용 전극을 SI 신피질과 VPL 시상 모두 8채널 또는 16채널로 구성을 하였다. 전극 제작에 사용된 재료는 75 $\mu$ m 직경의 tungsten wire (A-M system, USA, teflon-coated)이며, SI 신피질은 2 $\times$ 4, 2 $\times$ 8의 array 형태로 제작하였고, wire 사이의 간격은 100 $\mu$ m를 유지하였다. VPL 시상은 8채널의 bundle 형태로 제작하였다.

### 3. 신경세포의 활동성 기록을 위한 기록용 전극의 삽입과 이식

Urethane으로 마취된 흰쥐를 뇌정위 장치 (stereotaxic frame, David KOPF, USA)에 고정시키고 흰쥐의 앞발 체감각정보를 받아들이는 부위를 선정하여 두개골 절제술 (craniotomy, diameter

3mm)을 실시하였다. SI 신피질에서 앞발의 체감각정보를 처리하는 부위는 뇌정전 (bregma)을 중심으로 측방으로 4-5mm, 전방으로 0.5mm에 위치하고 있으며 기록용 전극은 시상피질을 통해 일차적으로 말초 감각정보를 받아들이는 layer IV에 위치시켰다<sup>3)</sup>. VPL 시상은 뇌정전에서 측방으로 2-3mm, 후방으로 3mm에서 수직으로 6mm의 깊이에 위치해 있다 (Ref. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Second edition). 각각의 정확한 위치에 제작된 전극을 삽입하기 위해서 micropositioner (Trenswells Inc., USA, Res. 1/1000 mm)를 사용하였으며, 다채널 전극을 이용할 시에는 동시에 여러 개의 전극이 삽입되므로 뇌의 형태적 손상을 줄 수 있기 때문에 SI 신피질은 100 $\mu$ m/min, VPL 시상은 500 $\mu$ m/min의 느린 속도로 삽입하였다.

### 4. 신경 활동성 및 신경망 관찰을 위한 신경세포들의 활동성 기록

삽입된 전극을 이용하여 신경세포들의 활동성을 기록하기 위해서는 우선, 단일 신경세포들의 유무를 확인해야 한다. 이것을 위해 적정위치에 삽입된 전극을 상하로 약  $\pm$  50 micro 정도 움직이며 말초의 체감각 수용장인 앞발바닥 부위를 가볍게 두드려서 분별된 신경세포의 활동상태를 오실로스코프와 스피커 음향을 이용하여 조사하였다. 각 채널에서 동시에 나타나는 신경세포들을 SMSUR 방식에 의거하여 분리하기 위해서 Spike2 (CED, UK)와 RASPUTIN (Plexon Inc. USA) 소프트웨어에서 제공되는 voltage-time window analysis 방식을 이용한 spike sorting과정을 거침으로써 채널 당 2-3개 정도의 단일 신경세포를 분리하였다<sup>9)</sup>. 분리된 각각의 단일 신경세포들의 독립성은 동일한 소프트웨어에서 제공되는 clustering analysis와 principle component analysis를 통해 실시간 확인하였으며, 각각의 단일 신경세포들이 정보를 받아들이는 말초 감각수용장을 확인하기 위해 Frey 자극모를 이용하여 가장 민감하게 반응하는 앞발바닥의 체표면 부위를 선별하였다. 선별된 각각의 감각수용장에 따라 중추 체감각신경계의 신경세포들은 크게 receptive field center (RFC), boundary (RFB) 그리고 outside (RFO)로 나누었다.

### 5. 중추 체감각신경계의 기능적 재구성을 유도하기 위한 실험적 처치

중추 체감각신경계에서 활동하는 신경세포들의 상황의존적 변화특성들을 관찰하고, 기능적 재구성을 형성해내는 과정을 조사하기 위하여 각 실험동물들은 실험초기 30 분동안 정상상태의 안정된 신경세포 활동성을 기록한 후 앞발의 말초 감각수용장 중 RFC 신경세포들이 반응하는 부위에 국소마취(lidocaine, 2%, 30  $\mu$ l)를 실시하였으며, 말초 감각수용장 변화에 따른 신경세포들의 특성들을 국소마취전과 비교 관찰하였다.

### 6. 결과의 통계 처리

본 실험에서 얻은 모든 측정치는 평균  $\pm$  표준 오차로 제시하였으며, 평균의 차이는 student's t-test (paired 또는 unpaired)를 이용하여 통계적으로 검정하고 유의 수준은 1% 또는 5%로 하였다.

## 결 과

본 연구에서는 마취된 쥐 (SI cortex : n=10; VPL thalamus : n=9)에서 일시적인 구심성 감각차단에 의해 유도되는 SI 신피질과 VPL 시상의 신경세포들의 상황의존적 활동성변화를 자극유발 활동성을 이용하여 관찰하였다. Figure 1은 말초 RFC에 인가된 전기자극에 유발되는 SI 신피질과 VPL 시상의 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들의 자극유발 활동성을 post-stimulus time histogram (PSTH)로 나타낸 것이다. 일시적 구심성 감각차단을 하기 이전인 정상상태 (Fig. 1A, Before TD)에서 SI 신피질의 RFC 신경세포는 말초전기자극에 대해 52.67 spikes/s의 발화율을 보이고 있었으며, RFB는 22.00 spikes/s의 발화율을 나타냈다. RFO의 신경세포는 발화율이 2.78 spikes/s로 나타났다. 그러나, 말초의 RFC 영역에 국소마취제를 주사한 20분 후 (Fig. 1A, After TD, 20min)에 RFC의 발화율은 23.37 spikes/s로 감소하는데 비해 RFB의 발화율은 51.68 spikes/s로 증가를 하고 있었으며, 동시에 RFO도 말초 자극에 대해 18.23 spikes/s의 발화율을 보이는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 반응은 시간이 지나면서 서서히 회복되어 국소마취제 주사 후 60분 (Fig. 1A, Recovery, 60min)에는 정상으로 돌아왔다. SI 신피질의 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들의 구심성 감각차단 후 반응양상은 VPL 시상의 신경세포들에서도 비슷하게 나타났다. Figure 1B의 PSTH에서 보여지는 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들은 정상상태 (Fig. 1B, Before TD)에서 각각 74.10, 43.61, 1.43 spikes/s의 발화율을 보였다. 그 후 국소마취제를 RFC에 주사한 20분 (Fig. 1B, After TD, 20min)의 발화율은 각각 25.69, 82.37, 31.69 spikes/s로 나타났으며, 60분 (Fig. 1B, Recovery, 60min) 후에는 정상상태로 회복되었다.

이러한 일시적인 구심성 감각차단에 의해 유도되는 중추 체감각 신경계의 RFC, RFB 그리고 RFO의 신경세포들의 변화양상은 시간적 발화율을 평균치로 환산한 Figure 2에서 뚜렷하게 나타난다. Figure 2A는 일시적인 구심성 감각차단 후에 유도되는 SI 신피질과 VPL 시상의 RFC 신경세포들 (SI cortex : n=35; VPL thalamus : n=27)의 평균치를 %Change로 환산하여 보여주고 있다. SI 신피질과 VPL 시상의 RFC 신경세포들은 국소마취 후 빠른 시간내에 그 발화율이 크게 감소 (5min: SI cortex :  $-57.44 \pm 6.45$  %; VPL thalamus :  $-97.15 \pm 2.16$  %)하는 것을 관찰할 수 있으며, 특이하게 SI 신피질과 비교하여 VPL 시상의 RFC 신경세포들이 더 큰 감소율 ( $p < 0.05$ )을 보이고 있다. SI 신피질과 VPL 시상 RFC 신경세포들의 발화율 감소는 국소마취제 주사 후 10분에서 최대치 (SI cortex :  $-86.44 \pm 3.47$  %; VPL :  $-98.13 \pm 1.55$  %)를 보인 후 서서히 다시 발화율이 증가하여 SI cortex는 35분 ( $2.00 \pm 7.36$  %)에 국소마취 전의 초기치로 돌아왔으며 VPL 시상은 55분 ( $-6.98 \pm 6.89$  %,  $p < 0.05$ )이 지난 후 초기치에 근접하였다. 또한, SI 신피질에서는 초기치 회복 후 일시적으로 발화율이 상승 (45min :  $16.06 \pm 8.69$  %; 50min :  $20.62 \pm 6.95$  %;  $p < 0.05$ )하였다가 회복 (60min,  $6.22 \pm 4.88$  %)되는 것을 관찰할 수 있었는데, VPL 시상에서는 나타나지 않았다. SI 신피

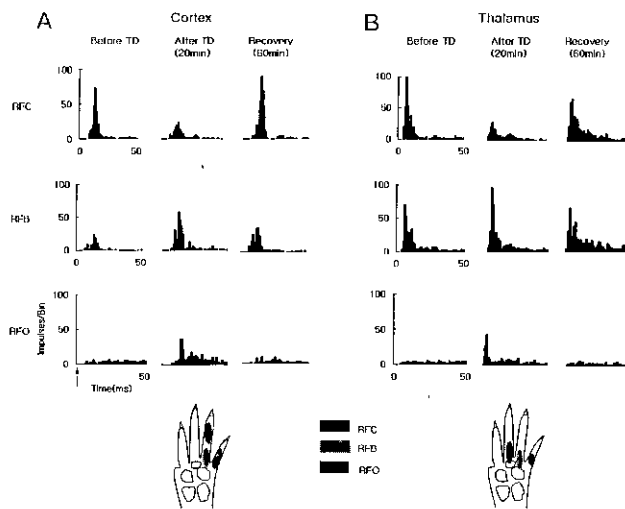
질과 VPL 시상의 RFB 신경세포들은 RFC와는 상반되는 변화를 보여주고 있다. Figure 2B에서 RFB 신경세포들은 SI 신피질 (n=23)과 VPL 시상 (n=20) 모두 구심성 감각차단 후에 발화율이 상승하였으며, 시간이 지난 후에는 정상으로 회복되었다. 그러나 두 영역에서의 시간대별 변화율과 변화폭은 큰 차이를 보이고 있는데, SI 신피질에서는 구심성 감각차단 후 15분에서 최고치 ( $21.67 \pm 11.37$  %,  $p < 0.05$ )를 보이는데 비해, VPL 시상에서는 30분대에 최고 변화율 ( $50.72 \pm 10.42$  %,  $p < 0.05$ )을 보였으며 그 변화폭도 SI 신피질과 비교하여 상당히 크게 나타났다 ( $p < 0.05$ ). Figure 2C는 두 체감각 중추에서 말초 RFO 영역을 담당하는 신경세포들이 새로이 발화하는 것을 평균치로 환산한 것이다. 일시적인 구심성 감각차단을 하기 전 RFO 신경세포들 (SI cortex : n=11; VPL thalamus : 7)은 평균  $4.52 \pm 1.08$  spikes/sec의 낮은 발화율을 가지고 있었는데, 이는 각 영역의 무자극시의 자발 활동성 (SI cortex :  $3.49 \pm 1.47$  spikes/sec; VPL thalamus :  $2.96 \pm 2.44$  spikes/sec)과 유의성 있는 차이가 없었다. 그러나 일시적인 구심성 감각차단을 시킨 후 RFO 신경세포들의 자극유발 활동성은 크게 증가를 하여 두 영역 모두 20분대에 최고치 (SI cortex :  $36.10 \pm 4.00$  spikes/sec; VPL thalamus :  $66.67 \pm 10.57$  spikes/sec;  $p < 0.01$ )를 보인 후 서서히 감소하여 50분에 초기치 (SI cortex :  $8.44 \pm 1.19$  spikes/sec; VPL thalamus :  $6.11 \pm 1.80$  spikes/sec)로 회복되었다. 그러나, 두 영역에서 RFC와 RFB 신경세포들이 보여주었던 시간대별 변화율이나 변화폭의 차이가 RFO 신경세포들에서는 나타나지 않았으며, 30-50분 동안 SI 신피질의 신경세포가 좀 더 빠른 회복율을 보였지만 두 집단에서 유의성이 나타나지는 않았다.

일시적인 구심성 감각차단 후에 SI 신피질과 VPL 시상의 RFC와 RFB 신경세포들에서 나타나는 반응 변화율의 상반된 양상과 RFO 신경세포들의 시간대별 발화율의 변화는 이 집단들 사이에 상호의존적인 관련성이 있다는 것을 의미하고 있다. 따라서, 본 연구에서는 각 신경세포들 사이의 spike time cross correlation (STCC) 분석을 통해 세포들간의 후연접 특성 - target neuron과 driving neuron 사이의 신경활동성 - 분석하였는데, Figure 3은 구심성 감각차단 후에 나타나는 SI 신피질과 VPL 시상의 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들의 후연접 활동성 변화를 보여주고 있다. 구심성 감각차단 전 (0 min)의 신경세포들 사이에 형성되는 후연접 활동성에서는 RFC와 RFB의 driving neuron들이 RFC 신경세포들에 대해 강한 활동성을 보이고 있는 것을 관찰할 수 있었으나, 말초 RFC 영역에 구심성 감각차단을 수행한 후 (20min)에는 기존의 후연접 활동성들이 RFB나 RFO의 target neuron들로 전도되어 강하게 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 기존의 RFB driving neuron들에 의해 활성화되었던 target neuron들의 후연접 특성들은 두 중추 신경계 영역에서 동일하게 더욱 강하게 나타나고 있다.

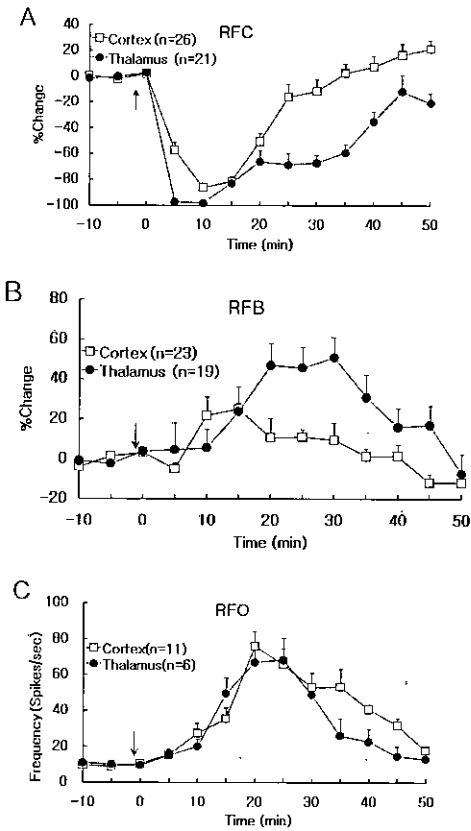
이상의 결과들은 구심성 감각차단 후에 신경세포들이 보여주는 상황의존적 활동성의 변화와 신경세포들 사이의 연접 특성들은 SI 신피질과 VPL 시상이 비슷한 양상을 갖는다는 것을 말해주고 있다. 그러나, Figure 4에 나타낸 두 체감각 중추신경계의

상황의존성에 대한 양적 분석은 차이를 보이고 있다. SMSUR 방식에 의해 검출된 전체 신경세포들 중 말초 자극에 의해 발화되는 신경세포의 양은 두 중추영역 모두 비슷하게 나타났다 (Fig 4A; SI cortex :  $58.65 \pm 4.68\%$ ,  $n=61/\text{total } 104$ ; VPL thalamus :  $56.25 \pm 5.71\%$ ,  $n=54/\text{total } 96$ ). 그러나, 전체 검출된 신경세포들 중에서 일시적인 구심성 감각차단 후에 말초자극에 의해 발화되는 새로운 신경세포 (즉 RFO)의 양은 SI 신피질이  $10.58 \pm 0.77\%$  ( $n=11$ )인데 비해 VPL 시상은  $7.29 \pm 0.68\%$  ( $p < 0.05$ ,  $n=7$ )로 낮게 나타났다 (Fig 4B). 이러한 현상들은 말초 자극에 의해 발화되는 특성뿐만 아니라 각 영역내에서 신경세포들이 형성하는 연결특성에서도 알 수 있었는데, 검출된 신경세포들에 의해 가능한 연결 개수를 기준으로 실제 STCC에 의해 확인되는 흥분성 연결 개수를 %로 환산을 하면, SI 신피질에서는  $43.24 \pm 2.62\%$  ( $n=469/\text{total } 1091 \text{ pairs}$ )의 흥분성 연결특성이 나온 것에 비해, VPL 시상에서는  $31.32 \pm 2.72\%$  ( $p < 0.05$ ,  $n=307/\text{total } 981 \text{ pairs}$ )로 상대적으로 낮은 비율을 보이고 있다 (Fig 4C). 또한, 구심성 감각차단 후에 새로이 형성되는 연결수도 SI 신피질 ( $10.64 \pm 2.09\%$ ,  $n=116 \text{ pairs}$ )이 VPL 시상 ( $6.55 \pm 0.83\%$ ,  $n=64 \text{ pairs}$ )보다 높게 나타났다 (Fig 4D). 이는 비록 두 중추영역에서 각각의 신경세포들이 보여주는 상황의존적 특성 변화의 양상은 비슷하지만, 그 빈도수를 비교했을 경우에는 SI 신피질이 VPL 시상보다 더 능동적인 상황의존성을 갖는다는 것을 의미한다.

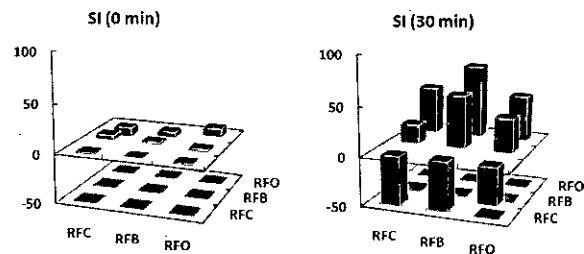
**Figure 1.** Effect of TD to peripheral RFC area on the afferent somatosensory transmission to RFC, RFB and RFO neurons that were simultaneously recorded in SI cortex and VPL thalamus of anesthetized rat. (A) Post-stimulus time histogram (PSTH) of SI cortical neurons. (B) Post-stimulus time histogram (PSTH) of VPL thalamic neurons. In both areas, evoked unit responses of each RFC, RFB and RFO neuron were triggered by subcutaneous ES under the peripheral RFC area during 5 min pre-TD control period (Before TD), during 5 min after 20 post-TD (After TD, 20min) and during 5 min after 60 post-TD (After TD, 60min). Arrow in (A) indicates the stimulus time.



**Figure 2.** Averaged temporal changes of afferent sensory transmission through RFC, RFB and RFO neuron in SI cortex and VPL thalamus of anesthetized rats ( $n=19$ ) following application of TD to peripheral RFC area. Arrow is the time of TD application.



**Figure 3.** Averaged postsynaptic activities that were measured among RFC, RFB and RFO neurons in SI cortex and VPL thalamus of anesthetized rats. Postsynaptic activities that were triggered by evoked unit responses of neurons. Target neurons and driving neurons are arranged in X axis and Z axis, respectively. The Y axis of each histogram presents the %CHANGE. In both areas, neuronal activities driven by RFC neurons were significantly reduced during TD, while those by RFB and RFO were increased.



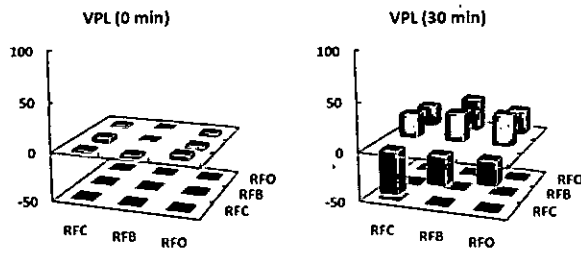
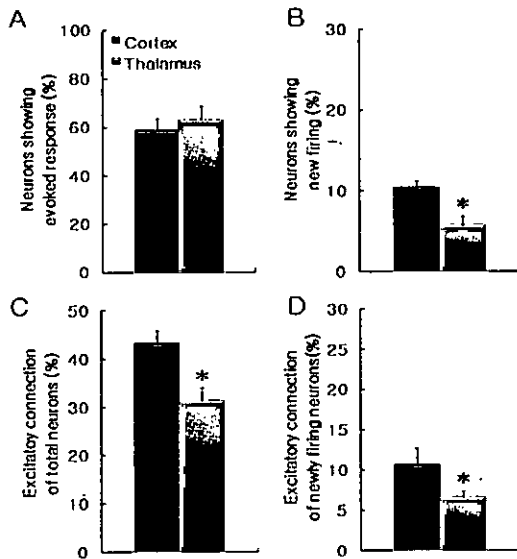


Figure 4. Quantitative comparison between SI cortex and VPL thalamus. (A) Of total sorted neurons (SI cortex : n=108; VPL thalamus : 91) by SMSUR, the percentage of neurons that were responsive to the peripheral ES before TD. (B) The percentage of emergence of newly firing neurons during post-TD period. (C) The percentage of pairs that have shown the excitatory postsynaptic activities between target and driving neurons of total paired neurons (SI cortex : n=1091 pairs; VPL thalamus : n=981 pairs) for measuring the postsynaptic activities. (D) The percentage of pairs that had the newly emerged excitatory postsynaptic activities after TD. \*, p<0.05, compared with SI cortex.



고찰

본 연구에서는 말초 감각수용장의 국소마취에 의한 일시적인 구심성 감각차단 시에 나타나는 SI 신피질과 VPL 시상의 신경가소성에 대해 신경세포들 사이의 상호의존적 활동성 변화와 신경망 조사를 통해 두 중추 역영의 신경가소성을 특성화하고자 하였다. 말초 RFC 감각수용장에 인가된 국소마취에 의해 SI 신피질과 VPL 시상의 RFC 신경세포들의 자극유발 활동성과 후연접 특성들은 억제되는데 반해 RFB의 신경세포들의 자극유발 활동성은 유의하게 증가하고 RFB에 의해 유도되는 다른 신경세포들의 후

연접 활동성도 상승하는 것을 확인할 수 있었으며, 정상상태에서는 RFC에 가해진 자극에 대해 반응하지 않던 신경세포들(RFO)이 구심성 감각차단 후에 자극유발 활동성을 보이는 것을 확인하였다. 특히, RFB와 RFO 신경세포들에 의해 새로이 형성되는 후연접 활동성들이 구심성 감각차단 후에 나타났다는 것은 중추 체감각신경계에 나타나는 상황의존적인 신경가소성을 보여주는 단적인 증거이다.

SI 신피질과 VPL 시상에서 동시에 기록된 RFC 신경세포들과 RFB 신경세포들이 구심성 감각차단 후에 자극유발 활동성이나 후연접 특성에서 상반된 변화를 보여주는 것은 체감각 신경계의 신경가소성이 단일신경세포에 의해 표현되는 것이 아니라, 신경세포 집단간에 상호의존적이면서도 보완적인 관련성을 갖고 있다는 것을 의미한다. 또한, 이러한 반응들은 보다 폭넓게 RFO 신경세포들까지 적용되어 새로운 자극유발 활동성을 유도해 내고, 세포들 간에는 기존에 활동하지 않았던 새로운 후연접 활동성들이 나타났다. 구심성 감각차단 후에 새로운 자극유발 활동성을 갖는 세포들의 발현과 신경세포들간의 새로운 후연접 활동성의 활성화에 대해서는 기존에 발표된 몇가지 가설로 설명할 수 있는데, 첫 번째는 신경가소성 작용에 있어 신경세포들간에 연접이 새롭게 형성될 가능성이며, 두 번째는 기존에 존재하고 있던 신경세포들간의 흥분성 연접의 특성이 변할 가능성이다<sup>13, 14</sup>. 성숙된 뇌에서 신경세포들간의 새로운 연접이 형성되는 것은 신피질과 시상, 감각운동 영역, 소뇌와 시상, 체감각 피질등 중추신경계 여러부위에서 관찰되고 있다<sup>15, 16</sup>. 그러나, 신경세포들간에 새로운 연접 형성은 주로 성장단계의 뇌에서 관찰되는 것이며, 성숙된 뇌에서는 특정영역의 영구적 소실로 인해 충분한 회복시간을 주어야 나타나는 신경가소성으로 본 연구에서 이용된 국소마취와 같은 일시적이면서도 빠른 회복을 보이는 처치에서는 보고된 바가 없다. 일시적으로 가해지는 구심성 감각차단에 대해 보다 설득력 있는 가설로는 후자를 들 수 있는데, 기존의 신경연접의 구조적 형태들은 그대로 있으면서, 그 연접의 효율성이 변하거나, 정상상태에서는 활동하지 않던 침묵축삭들이 활성화되어 새로운 연결기능을 갖는 신경연접들이 발현을 한다는 것이다<sup>17, 18</sup>. 이러한 신경연접의 특성변화는 주로 흥분성 신경연접의 특성이 변하는 것을 설명하고 있다. 즉 일시적인 구심성 감각차단동안 나타나는 신경세포들간의 연접변화는 기존의 흥분성 연접이나 이들이 관여되어 있는 흥분성 신경세포의 흥분 역치값(threshold)이 낮아지거나, 또는 역치값 이하에 있던 흥분성 연접들이 활성화된다는 것이며, 그 작용기전은 바로 기존의 흥분성 또는 억제성 연접들의 강도가 강해지거나 약해지기 때문인 것으로 보고되었다<sup>9, 19, 20</sup>.

본 연구에서 SI 신피질과 VPL 시상에서 기록된 각각의 RFC, RFB 그리고 RFO 신경세포들의 자극유발 활동성이나 후연접 특성들은 비슷한 변화양상을 보이고 있다. 이것은 SI 신피질이 VPL 시상에서 나타나는 신경가소성을 그대로 반영한다는 것을 의미한다<sup>9</sup>. 그러나 본 연구의 결과를 정밀하게 분석하면, 두 영역에서 나타나는 각 신경세포들의 변화 진폭(magnitude)이나 지속시간(duration)이 유의하게 다르다는 것을 관찰할 수 있는

데, 이것은 SI 신피질에 나타나는 일시적인 구심성 감각차단에 의한 신경가소성이 단순히 수동적으로 VPL 시상의 신경가소성을 반사시키는 현상이 아니라는 것을 시사하고 있다. 최근에 시상의 신경가소성에 피질원심성 되먹임 (corticofugal feedback)이 관여를 한다는 것이 보고되었는데, 이러한 결과는 SI 신피질의 피질 하 영역 신경가소성의 반사현상을 반증하는 것이다<sup>21)</sup>. 본 연구의 결과에서도 구심성 감각차단에 의해 VPL 시상 RFC 신경세포들의 자극유발 활동성들은 초기 완전히 억제되었으며, 이들의 회복도 느리게 진행되어 국소마취 후 50분이 지나서야 초기치로 돌아오는데 비해, SI 신피질에서는 구심성 감각차단이 초기 RFC 신경세포들의 자극유발 활동성을 완전히 차단시키지 못하였으며 그에 따른 초기치 회복도 25분내에 빠르게 이루어지고 있는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서, 일시적인 구심성 감각차단에 의해 나타나는 RFC 신경세포들의 자극유발 활동성 감소는 SI 신피질보다 VPL 시상에서 보다 빠르게, 오랫동안 지속되고 그 진폭 또한 크게 나타난다는 것이며, 이러한 결과는 SI 신피질에서는 일시적인 구심성 감각차단을 보상하기 위한 상승기전이 존재하거나 SI 신피질로 올라오는 구심성 정보들이 extralemniscal pathway를 활용할 가능성을 시사하고 있다<sup>22)</sup>. 이러한 VPL 시상과 SI 신피질의 차이점은 RFB 신경세포들에서도 관찰되었는데 구심성 감각차단 후에 상승되는 RFB 신경세포들의 자극유발 활동성이나 후연접 특성이 VPL 시상에서 보다 강한 진폭을 갖고 긴 반응시간을 보이고 있다. VPL 시상 RFB 신경세포들의 활동성 증가가 SI 신피질에서보다 강하게 나타나는 것은, 말초 자극의 강도 변화나 유무에 대한 반응성이 SI 신피질 세포보다 VPL 시상 세포들에서 보다 뚜렷하게 나타나거나, 시상피질로 올라오는 축삭들이 SI 신피질에서 분산되기 때문일 수도 있으나, 최근에 SI 신피질에서는 layer VI에 있는 intrinsic horizontal connection들과 supragranular layer에 존재하는 신경세포들간의 국소적 연결망이 신경세포들의 발화율을 증가시키는 흥분성 기전들을 억제시키는 것으로 조사되어, 보다 능동적인 조절 기전들이 SI 신피질에서 작용하고 있는 것을 시사한다<sup>23, 24)</sup>. 이러한 SI 신피질 신경세포들의 국소적 연결망이 본 연구에서 나타난 신경가소성에 관련되어 있는지에 대해서는 구체적으로 알아보지 않았으나, SI 신피질에서 감각차단 후 새롭게 활성화되는 RFO 신경세포들이 VPL 시상에서보다 더 많이 관찰되었고, STCC에 의해 나타나는 흥분성 연결들이 정상상태와 구심성 감각차단 후 모두 VPL 시상보다 SI 신피질에서 유의성 있게 높은 빈도수로 나타나는 것으로 조사되어 SI 신피질의 신경가소성에는 보다 능동적인 보상 기전들과 복잡한 조절기전들이 관여할 것으로 추측된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Merzenich MM, Kaas JH, Sur M, Lin CS. Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in "SI" in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Comp Neurol* 1978;181(1):41-73.
- 2) Kaas JH. What, if anything, is SI? Organization of first somatosensory area of cortex. *Physiol Rev* 1983;63(1):206-31.
- 3) Chapin JK, Lin CS. Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats. *J Comp Neurol* 1984;229(2):199-213.
- 4) Doetsch GS, Standage GP, Johnston KW, Lin CS. Thalamic connections of two functional subdivisions of the somatosensory forepaw cerebral cortex of the raccoon. *J Neurosci* 1988;8(6):1873-86.
- 5) Liu XB, Honda CN, Jones EG. Distribution of four types of synapse on physiologically identified relay neurons in the ventral posterior thalamic nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1995;352(1):69-91.
- 6) Calford MB, Tweedale R. Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature* 1988;332(6163):446-8.
- 7) Merzenich MM, Jenkins WM. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J Hand Ther* 1993;6(2):89-104.
- 8) Garraghty PE, Hanes DP, Florence SL, Kaas JH. Pattern of peripheral deafferentation predicts reorganizational limits in adult primate somatosensory cortex. *Somatosens Mot Res* 1994;11(2):109-17.
- 9) Nicolelis MA, Lin RC, Woodward DJ, Chapin JK. Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature* 1993;361(6412):533-6.
- 10) Faggin BM, Nguyen KT, Nicolelis MA. Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(17):9428-33.
- 11) Borsook D, Becerra L, Fishman S, Edwards A, Jennings CL, Stojanovic M, Papinicolos L, Ramachandran VS, Gonzalez RG, Breiter H. Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport* 1998;9(6):1013-7.
- 12) Calverley RK, Jones DG. Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1990;15(3):215-49.
- 13) Darian-Smith C, Gilbert CD. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature* 1994;368(6473):737-40.
- 14) Donoghue JP, Suner S, Sanes JN. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res* 1990;79(3):492-503.

- 15) Keller A, Williams R, Vahaviolos J, Auffray C, Rush RA. Immunohistochemical localisation of nerve growth factor in a subpopulation of chick spinal ganglion neurons. *J Neurosci Res* 1990;27(2):136-43.
- 16) Zecevic N, Rakic P. Synaptogenesis in monkey somatosensory cortex. *Cereb Cortex* 1991;1(6):510-23.
- 17) Faber DS, Lin JW, Korn H. Silent synaptic connections and their modifiability. *Ann N Y Acad Sci* 1991;627:151-64.
- 18) Simon JR, Graff RD, Maness PF. Microtubule dynamics in a cytosolic extract of fetal rat brain. *J Neurocytol* 1998;27(2):119-26.
- 19) Pettet MW, Gilbert CD. Dynamic changes in receptive-field size in cat primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(17):8366-70.
- 20) Recanzone GH, Merzenich MM, Dinse HR. Expansion of the cortical representation of a specific skin field in primary somatosensory cortex by intracortical microstimulation. *Cereb Cortex* 1992;2(3):181-96.
- 21) Krupa DJ, Ghazanfar AA, Nicolelis MA. Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(14):8200-5.
- 22) Shin HC, Park HJ, Chapin JK. Differential phasic modulation of short and long latency afferent sensory transmission to single neurons in the primary somatosensory cortex in behaving rats. *Neurosci Res* 1994;19(4):419-25.
- 23) Jensen KF, Killackey HP. Terminal arbors of axons projecting to the somatosensory cortex of the adult rat. I. The normal morphology of specific thalamocortical afferents. *J Neurosci* 1987;7(11):3529-43.
- 24) Hickmott PW, Merzenich MM. Single-cell correlates of a representational boundary in rat somatosensory cortex. *J Neurosci* 1998;18(11):4403-16.