Original Articles Korean Circulation J 1998;28(6):961-969

잡견에서 Rapid Atrial Pacing에 의한 심방의 전기적 재형성과 이의 회복

충북대학교 의과대학 내과학교실,[1] 흉부외과학교실,[2] 마취과학교실,[3] 충북대학교 수의과대학[4]
남기병[1] · 김동운[1] · 차성일[2] · 이석재[2] · 홍종면[2] · 임승운[3] · 나기정[4] · 조명찬[1]

Pacing-induced Atrial Electrical Remodeling and its Recovery in Conscious Dog Atria

Gi-Byoung Nam, MD[1], Dong-Woon Kim, MD[1], Chengri Che, MD[2]
Seogjae Lee, MD[2], Jong-Myeon Hong, MD[2], Seung-Woon Lim, MD[3]
Ki-Jeong Na, DVM, PhD[4] and Myeong-Chan Cho, MD[1]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Thoracic and Cardiovascular Surgery, [3]Anesthesiology, College of Medicine, Chungbuk National University, [4]College of Veterinary Medicine, Cheongju, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Background : Pacing-induced atrial electrical remodeling (AER) is characterized by shortening of atrial effective refractory period (A-ERP) and its altered rate adaptation. In paroxysmal atrial fibrillation (AF), periods of AF occur with interveneing normal sinus rhythm (NSR) when atria recover from the preceding AER. Previous episodes of AF may precondition the atrial myocardium and cause different time course of AER in subsequent episodes of AF. But the influence of the preceding AER on the subsequent AER has not been described. **Methods** : Four mongrel dogs were anesthetized with enflurane. After thoracotomy, silicon band with 3 pairs of electrodes was sutured to the lateral wall of the left atrium. Atrial pacing was performed after 2 wks of recovery and autonomic blockade. Pacing protocol consisted of rapid atrial pacing (RAP) at 500 bpm (for 60 min) and recovery in NSR (for 60 min) which was repeated three times. A-ERP was measured every 10 min. The same pacing protocol was repeated after pretreatment with verapamil (0.1 mg/kg/hr). **Results** : 1) With 60 min of RAP, A-ERP decreased significantly (126±6 ms vs. 105±7 ms, $p<0.005$). 2) After cessation of pacing, A-ERP returned to 98% of baseline value in 15 minutes. Recovery from AER occurred faster than AER (78 vs 21 ms/h). 3) After pretreatment with verapamil, RAP decreased A-ERP from 127±5 ms to 116±5 ms. AER, the reduction in A-ERP, was significantly attenuated by pretreatment with verapamil (ΔERP=17±7 vs. 9±0.2 %, $p<0.05$). 4) When RAPs were repeated, AER showed a tendency of acceleration, but it was not statistically significant (ΔERP=22 ms, 24 ms, 28 ms at the end of 60 min pacing for the 1st, 2nd, 3rd pacing). **Conclusion** : RAP induced AER in conscious dog atria and it was reduced by pretreatment with calcium channel blocking agent, verapamil. Upon repeated atrial stimulations, AER did not accelerate or decelerate when the atria recovered from the preceding AER. **(Korean Circulation J 1998;28(6):961-969)**

KEY WORDS : Rapid atrial pacing · Atrial electrical remodeling · Calcium.

논문접수일 : 1998년 2월 24일
심사완료일 : 1998년 5월 21일
교신저자 : 남기병, 360 - 740 충북 청주시 흥덕구 개신동 62 충북대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (0431) 69 - 6013 · 전송 : (0431) 273 - 3252
E - mail : gbnam@med.chungbuk.ac.kr

서 론

심방세동은 기저 심질환이 없이도 발작성 심방세동에서 만성 심방세동의 형태로 진행할 수 있으며,[1] 화학적 혹은 전기적 동율동 전환의 성공률은 심방세동의 이환기간이 길면 길수록 낮아진다는 사실에서[2)3)] 심방세동은 그 자체가 시간에 따라 진행하는 성질을 갖는 것으로 생각되고 있다. 이러한 임상적 관찰에 기초하여, Wijffels 등은 ' Atrial fibrillation begets atrial fibrillation 의 개념을 정립하였으며,[4] 이들에 의하여 고안된 심방연속자극(rapid atrial pacing, 이하 RAP로 약함)을 이용한 심방세동 모델은 사람에서의 비판막성 심방세동의 발생기전의 연구와 치료법의 개발에 활발히 적용되고 있다.[5-9]

RAP에 의한 심방근의 전기생리학적 변화는 심방근 유효불응기(effective refractory period, 이하 ERP로 약함)의 감소와 심박수에 따른 ERP적응현상의 소실(loss or reversion of physiologic rate adaptation of ERP)로 요약되고,[4] 이러한 전기적 재형성은 pacing을 중지하고 정상 동율동을 유지하면 다시 재형성 이전의 상태로 회복되는 것으로 알려져,[4)10)] 적어도 수 주간의 RAP에 의한 심방의 전기적 재형성은 가역적인 현상임을 알 수 있다.

한편, 발작성 심방세동(paroxysmal atrial fibrillation)에서는 심방의 전기적 재형성(AER)과 재형성으로부터의 회복(recovery from AER)이 반복되어 이루어지고, 반복되는 세동발작에서의 전기적 재형성은 첫 세동발작에 의한 심방의 전기적 재형성과는 그 시간경과가 동일하지는 않을 가능성이 있으나, 이러한 반복적인 심방세동에 의한 심근의 전기적 재형성에 대하여는 아직 연구된 바가 없다.

저자들은 전기적 재형성 과정을 거친 후 회복된 심방근에 새로운 세동발작이 일어날 때, 이미 일어난 세동발작은 뒤이어 나타나는 세동발작에 일종의 전처치 효과((preconditioningeffect)를 나타내어 뒤이어 발생한 세동발작의 전기적 재형성의 시간경과를 가속화 혹은 감속화시킬 수 있을 것으로 가정하고, 이를 알아보기 위하여 반복적인 RAP을 시행하며 심방의 ERP의 시간에 따른 변화를 관찰하였다.

RAP에 의한 전기적 재형성의 기전으로는 RAP의 과정중에 발생하는 세포내 칼슘축적이 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고,[9-11] RAP 후 혹은 나아가 심방세동의 동율동 전환 후의 심방의 수축부전(contractile dysfunction) 혹은 기절현상(stunning)의 기전으로 설명되고 있으나,[12] 이들 현상에 관한 자세한 기전은 아직 밝혀져야 할 부분이 많이 남아있다. 따라서 RAP에 의한 전기적 재형성에 칼슘차단제의 효과를 관찰하여 세포내 칼슘축적이 RAP에 의한 급성 전기적 재형성에 어떻게 관여되는지를 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

전극의 부착

체중 13 19 kg(15±2 kg)의 한국산 잡견(mongrel dog) 4마리를 이용하였다. 수술전 8시간 동안 금식을 시키고 전지 두정맥(cephalic vein)을 통해 thiopental sodium(12 15 mg/kg)을 정주해 마취를 유도한 후 내경 7 mm의 기관내 튜브를 삽관하였다. 100% 산소와 1.5 2.0% enflurane으로 마취를 유지하였고, vecuronium bromide(Norcuron®) 0.15 mg/kg를 정주하여 근이완을 시켰다. 일회 호흡량 15 20 ml/kg, 분당 호흡수 14 16회, 최대 흡기압이 15 20 cm H_2O 가 되도록 인공호흡을 시켰다. 식도 청진기를 삽입하여 심박수와 호흡음을 감시하였고, 수술중 혈액량 유지를 위해 Ringer s lactate 용액을 8 mg/kg/hr의 속도로 주입하였다.

V자형의 실험대위에 우측위(right decubitus)자세에서 좌측 개흉술(left thoracotomy)을 시행한 후 심낭을 열어 심방이 노출되도록 하였다. 3쌍의 전극이 부착된 실리콘 밴드를 좌심방 혹은 좌,우심방에 부착하였다. 개개 전극의 직경은 1 mm였고, 각 쌍에서 전극의 간격은 3 4 mm, 전극 쌍간의 간격은 10 mm였다. 전극을 부착한 후 심낭을 봉합하고, 흉강의 공기를 제거한 후 흉강을 닫았다. 전극과 연결된 전선은 9개의 핀을 꽂을 수 있는 connector에 연결하여 피하 터널을 통하여 목 뒤로 뽑아 내었다. 수술 직전 그리고 수술후 5일간 항생제(cefamezine 0.5 g)를 매일 1 2회 근육주사하였다.

전기생리학적 검사

전기생리학적 검사는 수술 2주 후부터 잡견을 cage에 두고 시행하였다. RAP은 심장자극기(DTU - 215, Bloom & Associates, Reading, PA)를 사용하였으며, 심장내 전기적 신호는 EVR(band width 30 500 Hz)로 증폭하여 HTR 열감응 기록기 혹은 EP Lab(Quinton Instrument Co, WA)의 optical disk에 저장하였다. 심방은 2 msec의 자극기간으로 이완기 역치의 2배의 크기로 자극하였다. 심방 유효불응기(A - ERP)는 9 beat의 basic drive stimuli(S1 - S1, 400 msec) 후에 기외자극(S2)을 불응기보다 충분히(이전 불응기의 10 15 msec) 작은 간격에서 시작하여 5 msec 간격으로 증가시키고, 불응기 근처에서는 1 2 msec 간격으로 증가시켜, 심방으로의 전도가 일어나지 않는 가장 큰 S1 - S2 간격을 해당 전극부위의 A - ERP로 하였다. RAP 중에는 RAP을 중지하고 ERP를 측정하였으며, 심방세동 혹은 repetitive atrial activity가 나타날 때는 직전의 S2값을 ERP로 하였다.

Rapid atrial pacing

모든 실험은 자율신경 차단(autonomic blockade) 상태에서 실시하였다. 자율신경 차단은 심방자극 30분전에 atropine(0.04 mg/kg)과 propranolol(0.2 mg/kg)을 일시에 정맥주사하고, 이후에는 유지용량으로 각각의 약물을 0.007 mg/kg/hr, 0.04 mg/kg/hr의 속도로 연속주사하였다.

RAP은 2 msec의 자극기간을 갖는 전류를 이완기 역치의 4배의 크기로 분당 500회(cycle length, 120 msec)로 투여하였다. A - ERP의 측정과 심방의 자극은 각기 다른 전극쌍을 통하여 이루어졌다.

RAP에 의한 전기적 재형성과 이의 회복

60분 동안 RAP을 시행하면서 10분 간격으로 A - ERP 를 측정하여 전기적 재형성의 시간경과를 구하였고, 이후 자극을 중단하여 동율동 상태를 유지시키며 60분 동안 5분 간격으로 A - ERP를 측정하여 재형성으로부터 회복되는 과정의 시간경과를 관찰하였다(Fig. 1A).

칼슘 차단제인 verapamil이 전기적 재형성에 미치는 영향

RAP 시작 30분전에 verapamil을 loading용량(0.15 mg/kg)으로 일시에 정맥주사하고, 이후에는 유지용량(0.1 mg/kg/hr)으로 연속주사하면서[1]의 protocol을 반복하였다.

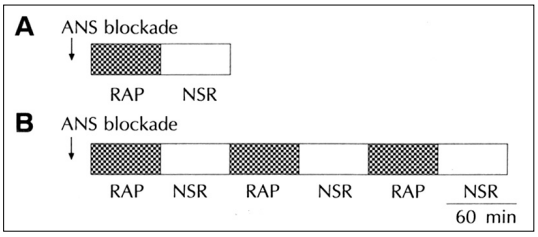

Fig. 1. A : Pacing protocol consisted of 60 min of rapid atrial pacing (RAP) and 60 min of normal sinus rhythm (NSR). B : For repeated atrial pacing, pacing and recovery were repeated three times. Autonomic blockade was achieved by pretreatment with propranolol and atropine. Atrial effective refractory period was measured every 10 min.

반복된 RAP에 의한 전기적 재형성 시간경과의 변화

60분간의 RAP - 60분간 동율동을 3차례 반복하며 RAP 도중 10분 간격으로 A - ERP를 측정하여, 3차례의 반복적인 RAP에 의한 전기적 재형성의 시간경과를 비교하였다(Fig. 1B).

통계분석

통계분석은 통계 package(SAS, version 6.04)로 처리하였으며, 측정치는 평균±표준편차로 표시하였다. RAP에 의한 심방의 ERP의 변동은 Wilcoxon signed rank test로, verapamil에 의한 ERP의 감소율은 Mann - Whitney test로, 반복된 RAP에 의한 ERP의 감소율은 Friedman test로 분석하였다. P - value 0.05 이하를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

RAP에 의한 심방의 전기적 재형성과 회복과정의 시간경과

4마리의 잡견에서 6회의 RAP에 의한 심방의 전기적 재형성을 관찰하였다. 심방의 유효불응기는 RAP을 시작하기 전 평균 126±6 ms에서, 60분 동안의 RAP 후 평균 105±7 ms로 감소하였다(ΔERP=21±10 ms, 감소비율=17±7%, $p<0.005$). RAP을 중단하고 정상 동율동을 유지하였을 때 심방의 유효 불응기는 15분 후에 기저치의 98%로 회복되었다. 60분동안의 RAP을 시행하며 10분 간격으로 측정한 ERP와, 이후

RAP을 중단하고 60분 동안의 정상동율동을 유지하며 5분 간격으로 측정한 ERP의 변화를 살펴보면, 전기적 재형성은 RAP을 시행하는 60분 동안 지속적으로 진행되었고(21 ms/hr), 재형성으로부터의 회복은 이보다 빨리(78 ms/hr) 진행되었다(Fig. 2).

칼슘차단제 verapamil에 의한 전기적 재형성의 변화

Verapamil투여 후 동율동 간격은 566±49 ms에서 1053±14 ms로 현저하게 증가하였으나($p<0.01$), 분당 40회 이하의 동서맥이나 동정지는 나타나지 않았다. Verapamil 전처치후 60분간의 RAP에 의한 A - ERP의 감소율은 기저 A - ERP의 9±0.2%(12±1 ms)로서(RAP전 AERP : 127±5 ms, RAP후 AERP ; 116 ±5 ms), 이는 verapamil을 투여하지 않았을 때 RAP에 의한 A - ERP의 감소율 17±7%에 비하여 현저하게 감소하였다($p<0.05$)(Fig. 3).

반복된 RAP에 의한 전기적 재형성 시간경과의 변화

전기적 재형성에서 회복된 심방근에 새로 RAP이 가해져 전기적 재형성이 반복되어 일어날 때, A - ERP는 RAP 이전의 수준으로 완전히 회복되었다 할지라도 먼저 일어난 RAP은 뒤이어 일어난 RAP의 시간경과를 더욱 빠르게 혹은 더욱 느리게 변화시킬 수 있을 것으로 가정하고, 60분간의 RAP과 60분간의 정상동율동을 3회 반복하며, 각각의 RAP기간중의 A - ERP의 변화를 측정하였다.

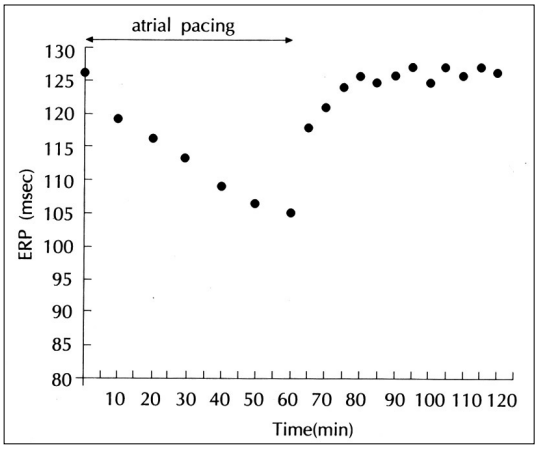

Fig. 2. With 60 min of rapid atrial pacing, atrial effective refractory period decreased from 126 ms to 105 ms ($p<0.01$). After cessation of pacing, atrial refractory period returned to 98 % of the baseline value. The time course of recovery from AER was faster than that of electrical remodeling (78 vs 21 msec/hr).

첫 60분간의 RAP, 그리고 두번째, 세번째 60분간의 RAP 후 AERP의 감소는 각각 22±1, 24±11, 28 ±12 (ERP의% 감소율은 각각 17±1, 18±7, 22± 7%) 였고. 각각의 RAP에 의한 AERP감소는 점차 가속화되는 경향을 보였으나 ERP의 감소율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 4).

ERP측정 도중 유발된 심방세동

본 실험의 RAP도중 ERP를 측정하는 과정에서 rapid irregular atrial activity가 관찰되었으며, 이중 1초 이상의 지속기간을 갖는것을 유발된 AF으로 정의할 때,

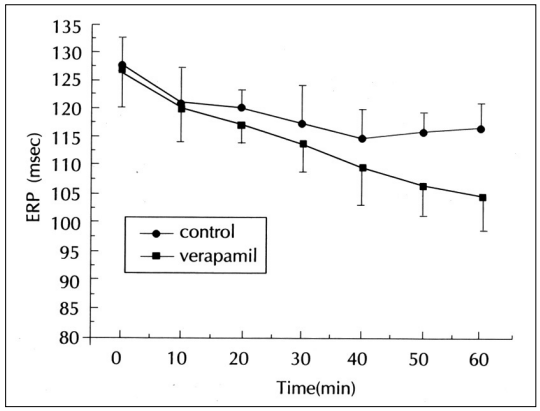

Fig. 3. After pretreatment with verapamil, the atrial ERP decreased from 127 msec to 116 msec. The percent reduction of ERP was significantly decreased in the presence of verapamil compared with that of the baseline study in the absence of verapamil (change in ERP=17 vs. 9 %, $p<0.05$).

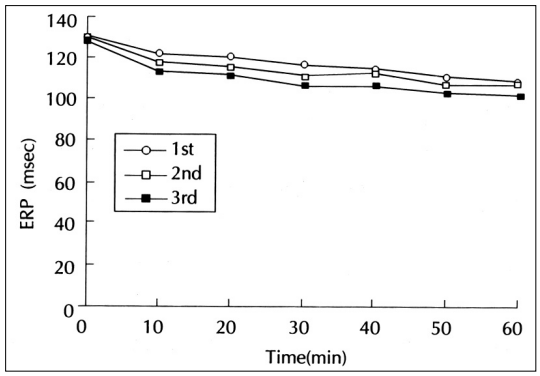

Fig. 4. When rapid atrial pacings were repeated, the decrease in ERP at the end of 1 hr pacing were 22, 24, 28 ms for the 1st, 2nd, 3rd pacing, respectively. Electrical remodeling showed a tendancy of acceleration with repeated pacing, but it was not statistically significant.

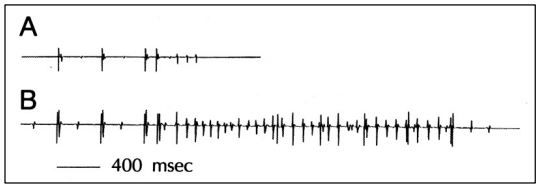

Fig. 5. A : 3 beats of repetitive atrial activity. B : A short run of atrial fibrillation was induced by atrial premature beat.

AF는 RAP도중 1마리에서만 집중적으로 나타났고, 나머지 3마리에서는 2 5 beat의 atrial activity만 관찰되었다(Fig. 5). AF가 관찰된 개체에서는 첫번째, 두번째, 세번째 RAP도중의 유발된 AF의 평균 지속기간은 각각 4580±2761, 5416±4222, 4979±2246 msec로서 커다란 차이가 없으나 유발빈도는 각각 9회, 12회, 20회로 점점 증가되었다. AF의 유발은110 msec 이상의 A-ERP에서는 거의 나타나지 않다가(총 41회의 유발된 AF 중 6회), 110 msec 미만의 ERP에서 집중적으로(총 41회의 유발된 AF 중 35회) 관찰되었다.

고 찰

본 연구에서는 RAP에 의한 심방의 전기적 재형성과 이의 회복과정에서 일어나는 A-ERP변화의 시간 경과를 알아보고, 전기적 재형성의 기전으로 주목받고 있는 세포내 칼슘축적의 역할을 확인하기 위하여 칼슘차단제에 의한 전기적 재형성의 변화를 관찰하였다. 또한 전기적 재형성과 회복이 되풀이 될 때 처음에 일어난 재형성이 심방근의 전기적 변화를 초래하여 뒤이어 발생하는 세동발작에서의 전기적 재형성에 영향을 줄 수 있을 것으로 가정하고, 반복적인 RAP에 의한 재형성의 변화양상을 관찰하였다.

RAP에 의한 심방의 전기적 재형성과 이의 회복과정의 시간경과

전기적 재형성은 RAP이 진행되는 동안 지속적으로 진행되었고(감소 속도, 21.3 ms/hr), 60분간의 RAP에 의하여 기저 A-ERP의 17%가 감소하였다. 단기간의 RAP에 의한 A-ERP의 변화에 대한 기존의 연구를 보면, 7시간의 RAP중 ERP의 변화를 30분 간격으로 측정한 Goette 등의 연구에서는 첫 30분 동안에 대부분의 ERP감소가 진행되었고(24 ms/h), 이후에는 시간당 1 ms/hr의 느린 속도로 ERP가 감소하였다.[10] 본 연구에서는 첫 10분간에 가장 현저한 ERP의 감소가 있었으나 대체적으로 60분간의 pacing동안 지속적으로 감소하였고, 이와 같은 감소속도는 Goette 등이 보고한 재형성의 속도인 24 ms/hr와 유사하였다. 재형성으로부터의 회복의 시간경과는 이보다 빨라서 RAP을 중단하고 15분내에 기저치의 98%까지 회복되었다. Wijffels등은 2 4주 동안의 세동 후 정상동율동을 유지시켰을 때 1주 이내에 ERP가 회복됨을 보였고,[4] Goette 등은 7시간동안의 RAP후의 회복시 초기 30분내에 대부분(97%)의 회복이 진행되는 것을 관찰하였다.[10] 위 두 실험과 본 실험에서 재형성의 시간경과는 상이하나 이는 RAP의 속도와 RAP의 지속시간이 다르므로 단순비교는 무의미할 것으로 생각된다. 다만, 공통적으로 재형성으로부터의 회복과정은 재형성 과정의 시간경과보다는 훨씬 빠른 속도로 일어남을 알 수가 있다.

RAP에 의한 심방의 전기적 재형성의 발생기전

심방자극에 의한 심방세동모델에서 전기적 재형성의 기전으로는 자율신경계 활동도의 변화, 심방내압 증가 및 신전(stretch)에 의한 mechano-electrical feedback, 고에너지 인산화합물의 고갈에 의한 ATP 민감성 K 이온전류(I_{KATP})의 활성화, 빠른 심방 자극에 의한 memory 현상 등이 거론되었으나,[10-14] 최근 빠른 심방자극(rapid atrial pacing)에 의한 세포내 칼슘이온의 축적이 심방세동의 전기적 재형성을 초래하는 가장 중요한 요인으로 알려지고 있다.[10][11] 즉 자율신경차단이나 ATP 민감성 K 이온전류(I_{KATP}) 차단제인 gliben-clamide 등에 의하여 RAP에 의한 심방의 전기적 재형성을 막을 수 없으며, 또한 이러한 전기적 재형성은 단시간의 체액 증가 혹은 ANP의 주입에 의하여서도 유발되지 않으나,[13] 반면에 verapamil을 전처치하면 electrical remodeling을 획기적으로 감소시킬수 있슴이 goat model[11]과 dog model,[10] 그리고 human AF[9]에서 밝혀져 있고, 나아가 이러한 세포내 칼슘축적의 억제는 심방의 전기적 재형성 뿐 아니라 shortterm AF후 심방의 수축부전(atrial contractile dysfunction)도 유의하게 감소시킴이 밝혀져,[12] 심방세포내의 칼슘축적은 심방세동의 전기적 재형성의 기전 뿐 아니라, 제세동(defibrillation) 후의 심방의 기절현상(at-

rial stunning)에 대한 기전으로도 주목받고 있다. 본 연구에서도 기존의 연구결과와 같이 칼슘차단제에 의하여 ERP 감소율이 현저히 둔화되어, 칼슘차단제에 의하여 재형성과정이 현저히 억제됨을 관찰할 수 있었다. 더우기 digoxin을 통한 세포내 칼슘의 증가를 유도할 경우 심방이 재형성으로부터 회복이 더욱 느려진다는 실험적 결과[15]들에서 심방세동시 칼슘은 전기적 재형성의 발생기전 전체를 설명하지는 못하더라도, 전기적 재형성에서 가장 중요한 역할을 할 것으로 인정되고 있다.

하지만 심근세포의 각종 이온전류는 유기적으로 상호작용한다는 점,[16] 나아가 verapamil 전처치로 심방의 전기적 재형성을 완전히 억제할 수 없다는 점[11] 등을 고려할 때 심방세동에서 일어나는 전기적 재형성과정은 세포내 칼슘 축적만으로 설명할 수는 없고 아직 밝혀져야 할 부분이 많다. 심근의 재분극이 Ca^{2+} 내향전류(inward Ca^{2+} current)와 K^+ 외향 전류(outward K^+ current)에 의하여 주도된다는 점에서[17] 전기적 재형성 과정에도 K 이온전류의 참여가 예측되고, 기존의 연구에서도 세포내 칼슘에 의한 delayed rectifier(I_K) 및 transient outward current(I_{to2}) 등의 증가가 보고되었기에,[18][19] 증가된 이들 외향 K^+ 전류에 의하여도 활동전압 및 불응기의 감소가 초래될 것으로 추측되었다.[10] 하지만 잡견을 이용한 pacing-induced atrial fibrillation model에서 patch-clamp study를 통하여 단일 심근세포의 이온전류를 측정한 연구에서는 L-type Ca^{2+} 전류,[20] Na^+ 전류[21]가 감소되고, 여러 K^+ 외향전류(I_{to}, I_{Kr}, I_{Ks}, I_{Kur}, I_{K1}) 중 일과성 외향전류(I_{to})가 pacing 지속기간에 비례하여 감소되는 것으로 밝혀졌다.[20] 한편 심방세동 환자의 개흉술중 얻은 우심방이(atrial appendage)의 단일심방세포에서 연구된 결과에서도 마찬가지로 일과성 Ca^{2+} 전류의 감소[23]와 함께 일과성 외향전류(I_{to}), ultrarapid delayed rectifier 외향 K^+ 전류(I_{Kur})가 감소되어 있고[22] 이러한 외향전류의 감소는 동일환자의 Western blot analysis에서 Kv1.5 단백 발현의 감소와 연관되는 것으로 보고하고 있다.[22] 이상의 이온전류의 변화에 관한 연구와 pacing에 의한 심방세동 모델에서의 세포내 Ca^{2+} 축적 현상을 종합하면, 심방세동에서 나타나는 활동전압과 불응기의 단축 현상은 아마도 세포내 Ca^{2+} 축적이 가장 일차적 기전으로 생각되며, 이로인한 Ca^{2+} 내향전류의 감소(활동전압의 단축효과)와 동반현상으로 나타나는 K^+ 외향전류의 감소(활동전압의 연장효과)의 두가지 반대작용이 합하여 나타나는 것으로 이해되어야 할 것이다.[22-24]

반복적 세동발작 모델에서의 전기적 재형성의 의의

3차례에 걸친 RAP과 정상 동율동의 반복 시행시 나타난 ERP의 변화로부터는, 먼저 일어난 재형성이 뒤이어 발생하는 전기적 재형성에 유의한 변화를 초래하지는 않음을 알 수 있었다. 심방세동이 self-perpetuation하는 성질을 갖고 있다면, 일단 재형성에서 회복된 심방에 새로운 세동발작이 일어날 때, 최초의 재형성과정 보다는 뒤이어 나타나는 재형성과정에서 시간경과가 단축될 가능성이 있고, 이러한 사실은 ' Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. '현상의 또다른 측면으로 해석될 수 있다. 즉 발작성 심방세동(paroxysmal atrial fibrillation)에서와 같이 세동발작이 되풀이될 경우에 먼저 일어난 세동발작이 심방근에 일종의 전처치 효과를 나타내어 뒤이어 발생한 세동발작의 전기적 재형성의 시간경과에 영향을 줄 수 있는지를 확인함으로써 발작성 심방세동의 전기생리를 이해하고, 발작성 심방세동이 만성 심방세동으로 전환되는 과정을 설명하는 이론적 뒷받침이 될 것이다. 하지만 본 연구의 결과에서는, 적어도 심방이 전기적 재형성으로부터 회복된 후에는 되풀이되는 세동발작에 의한 전기적 재형성의 시간경과의 변화는 유의하게 나타나지 않음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 RAP의 반복횟수를 더욱 늘림으로써 통계적으로 유의한 변화가 나타날 가능성을 배제할 수는 없지만, 본 실험에서와 같은 지속기간과 발작빈도에서 유의한 전처치 영향이 없었다는 것은 적어도 임상적으로 이보다 적은 빈도로 나타나는 발작성 심방세동에서는 심방에 유의한 변화를 초래하지 않을 것임을 시사한다.

유발된 심방세동의 의미

RAP중 유발된 심방세동은 1마리의 동물에서만 관찰되어 그 의미를 분석하는 것은 어려우며, RAP에 의한 심방의 전기적 재형성에 의한 유발보다는 개체간의 차이에서 나타난 결과로 해석된다. 단 110 msec이하의 A-ERP에서 AF의 유발이 집중된 것은 이 이하의 ERP에서 심방에 형성된 소회귀회로(wavelet)의 크기

가 세동을 유지할 수 있는 임계 크기에 도달하였음을 시사하는 소견으로 해석할 수 있겠다.

임상적 응용

심방세동의 전기적 재형성에서 칼슘의 중요성이 밝혀짐에따라 칼슘차단제 전처치를 통하여 사람에서의 세동발작시 전기적 재형성을 줄이는 임상보고들이 있고,[9] 이러한 칼슘차단에 의한 재형성의 감소는 세동발작이 시작된 20분 후에 투여되어도 여전히 유효하므로,[8] 앞으로 심방세동에서의 칼슘차단제의 역할은 세동 발작회수의 감소, 동율동 전환시의 부가적 효과, 동율동전환 후의 재발 방지 등에 있어 그 유용성을 평가해볼 만 할 것이다.

RAP에 의한 심방세동 모델은 심방세동의 자가 발전적 경향(self - perpetuating)을 설명하고 발작성 심방세동에서 만성 심방세동으로 넘어가는 연결고리를 맺어줄 수 있는 유용한 개념이다. 실제로 6주간의 RAP 후에 조직검사를 통하여 나타난 미토콘드리아 수 및 크기의 증가, rough endoplasmic reticulum의 팽대, 심근섬유의 재배열 등의 조직학적 변화는 단순한 심박수의 증가로 인하여 심근의 구조적 변화가 나타날 수 있음을 보여주는 좋은 예이고,[25] tachycardiomyopathy라는 용어가 설명하듯이 빈맥은 그 자체로 심장의 펌프기능과 구조를 변화시킬 수 있는 잠재력이 있다. 하지만 수주간의 RAP후 유발되었던 전기생리학적 변화들도 동율동이 유지되면 가역적으로 원래의 상태로 회복되고,[4] 조직검사에서도 섬유화와 같은 변화는 보이지 않으므로,[25] 이러한 심방세동모델이 구조적 심질환이 없이 발생하는 발작성 심방세동이 만성 심방세동으로 이행하는 현상에 대해서도 그대로 적용되리라고 보기는 어렵다. 저자들은 구조적 심환이 없는 발작성 심방세동에서 간헐적인 세동발작이 일어날 경우 발작후의 정상동율동에 의하여 심근의 재형성이 완전히 회복되더라도, 이전 세동발작이 뒤이은 세동 발작에 의한 재형성을 더욱 촉진하는 성질이 있다면, 비록 동율동에 의하여 재형성 효과가 사라지더라도 발작성 심방세동은 진행하는 성질을 가질 수 있을 것으로 가정였으나 이를 뒷받침할 만한 뚜렷한 촉진현상은 관찰할 수 없었다. 즉 단순히 간헐적으로 나타나는 빈맥만으로는 구조적으로 정상적인 심방에서 지속적인 심방세동으로 진행하는 것을 설명하기는 어려울 것으로 생각된다. 이러한 부분은 향후 좀더 조직적인 pacing protocol을 이용한 동물모델의 개발, lone atrial fibrillation에 대한 상세한 임상고찰을 통하여 해결하여야 할 것이다. 최근에 발표된 연구에서는 임상적으로 심질환이 없는 심방세동 환자 12명 전례에서 우심방 중격 조직의 vacuolar degeneration을 동반한 심근의 비후, fibrillolysis, 임파단핵구의 침윤, 심근세포 괴사가 관찰된 것은, lone atrial fibrillation에서도 임상적으로는 확인이 되지않는 심근 미세구조의 변화가 진행되고 있을 가능성을 보여주는 일 예이다.[26]

본 연구의 제한점

본 연구에서 설정한 RAP의 지속시간과 RAP간의 간격은 임으로 설정한 것이며, 실제 임상적으로 나타나는 발작성 심방세동은 그 지속시간, 발작빈도가 매우 다양하므로 본 실험의 결과를 일반적인 발작성 심방세동에서의 심방의 재형성에 일반화시키는 것은 한계가 있다. 향후 다양한 지속시간에서의 전처치효과 즉 수일 혹은 수주간의 세동발작이 일으키는 심방의 재형성과, 다양한 발작빈도에서의 전처치효과 등의 관찰을 통하여 좀더 임상적으로 근접한 발작성 심방세동의 발병기전을 규명할 수 있을 것이다. 또한 실험에 이용된 동물의 수가 적어 결과의 통계적 분석에 한계가 있는 점도 본 연구의 제한점으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

RAP에 의한 심방의 전기적 재형성은 심방의 유효불응기의 감소와 심박수에 따른 불응기 적응현상의 변화로 요약된다. 발작성 심방세동에서와 같이 정상 동율동과 세동발작이 되풀이 되는 경우에는, 전기적 재형성에서 회복된 심방에 새로운 재형성이 진행되며, 뒤이어 일어나는 세동발작에 의한 전기적 재형성은 이전에 일어난 재형성과는 그 시간 경과가 달라질 수 있다. 하지만 이미 일어난 세동발작에 의한 전기적 재형성이 뒤이어 일어나는 세동발작에서의 전기적 재형성에 어떠한 영향을 미칠지에 대하여는 연구된 바가 없다.

방 법 :

4마리의 잡견을 개흉술을 시행한 후 3쌍의 전극이 있는 실리콘판을 좌심방 벽에 부착하였다. 2주의 회복

기 후에 자율신경을 차단한 후 분당 500회의 속도로 60분간 RAP을 시행하며 10분 간격으로 심방의 유효불응기를 측정하였고, 이후 60분간 정상동율동에서 5분 간격으로 유효불응기를 측정하였다. 또한 60분간의 RAP과 60분간의 동율동을 3회 반복시행하며 유효불응기의 변화를 측정하였다.

결 과 :

1) 60분간의 RAP후에 심방의 유효불응기는 유의하게 감소하였다(126±6 ms vs. 105±7 ms, $p<0.005$).

2) 정상동율동을 유지시킨 후 15분 후 심방의 유효불응기는 RAP전의 98%까지 회복되었으며, 전기적 재형성에서의 회복은 재형성보다 빠른 속도로 진행하였다(78 vs 21 ms/h).

3) Verapail을 전처치한 후 60분간 RAP을 시행하였을 때, 심방의 불응기는 127±5 ms에서 116±5 ms로 감소하여, verapamil 전처치로 전기적 재형성이 유의하게 둔화되었다(ERP=17±7 vs. 9±0.2%, $p<0.05$).

4) 반복되는 RAP에 대하여 심방의 전기적 재형성은 가속화되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(ERP=22, 24, 28 ms for the 1 st, 2 nd, 3 rd RAP).

결 론 :

RAP에 의하여 심방의 불응기는 유의하게 감소하였으며, 이러한 전기적 재형성은 verapamil 전처치로 유의하게 감소되었다. 60분간의 RAP와 60분간의 동율동을 3회 반복하였을 때, 심방이 일단 전기적 재형성으로부터 회복되면, 먼저 일어난 전기적 재형성의 뒤이어 나타나는 전기적 재형성에 대한 효과는 유의하지 않았다.

중심 단어 : 발작성 심방세동 · 심방 연속자극 · 전기적 재형성 · 칼슘..

REFERENCES

1) Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD. *The natural history of lone atrial fibrillation: A population-based study over three decades. N Engl J Med 1987;317:669-74.*
2) Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A. *Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. Am J Cardiol 1989;64: 335-8.*
3) Van Gelder IC, Crijns HJGM, Van Gilst WH. *Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. Am J Cardiol 1991; 68:41-6.*
4) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation-A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995;92:1954-68.*
5) Li H, Hare J, Jughal K, Krum D, Biehl M, Deshpande S, Dhala A, Blanck Z, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M. *Distribution of atrial electrogram types during atrial fibrillation: Effect of rapid atrial pacing and intercaval junction ablation. J Am Coll Cardiol 1996;27:1713-21.*
6) Avitall B, Kotov A, Bharati S, Helms RW, Gupta GN. *Long term remodelling of the atria after atrial fibrillation ablation with multiple long atrial linear lesions. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:1054 (abstract).*
7) Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. *Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996;94: 1600-6.*
8) Daoud EG, Knight BP, Weiss Raul, Bahu M, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Morady F. *The effect of delayed verapamil administration on atrial fibrillation-induced electrical remodelling in humans. Circulation 1997;96(suppl I):I-75.*
9) Daoud EG, Knight BP, Weiss Raul, Bahu M, Paladino W, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Morady F. *Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. Circulation 1997; 96:1542-50.*
10) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. *Electrical remodelling in atrial fibrillation: Time course and mechanism. Circulation 1996;94:2968-74.*
11) Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MCEF, Allessie M, Crijins HJGM. *Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodelling of the atria. Circulation 1997;95: 1945-53.*
12) Leistad E, Aksnes G, Verburg E, Christensen G. *Atrial contractile dysfucntion after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY8644. Circulation 1996;93:1747-54.*
13) Wijffels MCEF, Dorland R, Kirchhof CJHJ, Allessie M. *What causes electrical remodelling of the atria due to atrial fibrillation? Circulation 1994;90(suppl I):I-41.*
14) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. *Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats. Roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electical activation. Circulation 1997;96:3710-20.*
15) Tieleman RG, Van Gelder IC, De Langen CDJ, Bel KJ, Grandjean J, Crijins HJGM. *Digoxins delays recovery from electrical remodeling of the atria in goats. Circulation 1997; 96 (suppl I):I-235.*
16) Zygmunt AC, Gibbons WR. *Properties of the calcium-activated chloride current in heart. J Gen Physiol 1992; 99:391-9.*
17) Carmeliet E. *Mechanisms and control of repolarization. Eur Heart J 1993;14(suppl):3-9.*
18) Lee KS, Marban E, Tsien RW. *Inactivation of calcium channels in mammalian heart cells: Joint dependence on membrane potential and intracellular calcium. J Physiol 1985;364:395-411.*
19) Shibata EF, Drury T, Refsum H, Aldrete V, Giles W.

Contributions of a transient outward current to repolarisation in human atrium. Am J Physiol 1989;257:H1773-9.

20) Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Nattel S. *Ionic remodelling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. Circ Res 1997;81:512-25.*

21) Gaspo R, Bosch RF, Bou-Abboud E, Nattel S. *Tachycardia-induced changes in Na^+ current in a chronic dog model of atrial fibrillation. Circ Res 1997;81:1045-52.*

22) Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM. *Ourward K current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. Circ Res 1997;80:772-81.*

23) Van Wagoner DR, Lamorgese M, Kirian P, Yuanna C, Efimov IR, Mazgalev TN. *Calcium current dinsity is reduced in atrial myocytes isolated from patients in chronic atrial fibrillation. Circulation 1997;96 (suppl 1):I-180.*

24) Zipes DP. *Electrophysiological remodelling of the heart owing to rate. Circulation 1997;95:1745-8.*

25) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. *Chronic rapid atrial pacing: Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. Circulation 1995;91:1588-95.*

26) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. *Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997;96: 1180-4.*