

개흉견에서 자율신경계가 심실세동의 역치 및 동력학에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 순환기내과학교실

홍그루 · 신동구 · 강지훈 · 배준호 · 정항재 · 박종선 · 김영조 · 심봉섭

Change of Electrical Restitution Kinetics and Ventricular Fibrillation Threshold during Direct Autonomic Stimulation in Canine Heart

Geu-Ru Hong, M.D., Dong-Gu Shin, M.D., Ji-Hoon Kang, M.D., Jun-Ho Bae, M.D.,
Hang-Jae Chung, M.D., Jong-Seon Park, M.D., Young-Jo Kim, M.D. and Bong-Sup Shim, M.D.
Cardiovascular Division, Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : It is known that ventricular fibrillation (VF) can be enhanced by sympathetic activity and antagonized by vagal activity, and that the kinetics of electrical restitution is a key determinant of VF induction or maintenance. However, little is known about the effects of autonomic stimulation on electrical restitution. Therefore, we studied the effect of sympathetic (SS) and vagus nerve stimulation (VS) on the electrical restitution and VF induction. **Materials and Methods :** A monophasic action potential (MAP) was simultaneously recorded from the endocardium and epicardium of the left ventricle in 12 open chest canine hearts. The restitution kinetics were studied using a single ventricular extra-stimuli (S_2), following a 15 beat drive train (300 ms), down to the effective refractory period (ERP). S_2 -MAPD was plotted against the preceding diastolic intervals, fitted to exponential curves and the maximum restitution slope (S_{max}) measured. The VF threshold (VFT) was determined as the minimum current that would induce VF with rapid pacing (50×50 ms). Parameters were studied at the baseline (control) and separately during VS and SS. **Results :** SS increased the S_{max} of the endocardium (1.14 ± 0.37 vs. 0.80 ± 0.25 , $p < 0.001$), but not that of the epicardium, and also increased the transmural dispersion of S_{max} and decreased the VFT (1.8 ± 1.3 mA vs. 3.4 ± 1.6 mA, $p < 0.05$), even without significant shortening of the ERP, but VS had the opposite effects. There was a significant correlation between the endocardial S_{max} , transmural dispersion of the S_{max} and the VFT, respectively ($r = -0.64$, $p < 0.001$ and $r = -0.531$, $p = 0.003$). **Conclusion :** The role of the autonomic nervous system in ventricular arrhythmogenesis is by means of electrical restitution kinetics modulation. (Korean Circulation J 2005;35:539-546)

KEY WORDS : Ventricular fibrillation ; Autonomic nervous system ; Action potentials ; Kinetics.

서론

자율신경계는 심장의 전기 생리학적 특성을 변화시킴으로써 심장 부정맥의 발생과 유지에 중요한 역할을 한다.¹⁻¹²⁾ 심실 빈맥성 부정맥의 발생은 자율신경계에 의해 영향을 받으며, 교감신경계의 활성화는 심실 내막과 외막의 불응기

(refractoriness)를 감소시키고,¹⁻⁵⁾ 심실세동의 유발역치를 낮추어^{6,7)} 심실빈맥이나 심실세동과 같은 심실 빈맥성 부정맥의 발생을 용이하게 하지만, 미주신경의 자극 즉, 부교감신경계의 활성화는 심실의 불응기를 연장시킴으로써 심실세동의 발생을 억제하는 항세동효과(anti-fibrillatory effect)가 있는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹²⁾ 하지만 교감신경계와 부교감신경계가 어떤 상호작용으로 심실세동의 유발과 유지에 관여하는지에 대해서 설명할 수 있는 기전에 대한 연구는 없다.

심실세동의 기전으로 파동간의 간섭(wave-wave interaction)과 자발적인 파동파손(wavebreak)이 심실세동의 유발

논문접수일 : 2005년 4월 8일

심사완료일 : 2005년 6월 8일

교신저자 : 신동구, 705-035 대구광역시 남구 대명동 317-1

영남대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (053) 620-3843 · 전송 : (053) 654-8386

E-mail : dgshin@med.yu.ac.kr

과 유지에 주요한 기전으로 알려져 있다.¹³⁻¹⁶⁾ 파동파손을 일으키는 기전으로 이미 존재하는 심근의 전기생리학적 또는 해부학적인 이질성에 의한 불응기의 분산(dispersion of refractoriness)에 의해 파동파손이 일어날 수 있지만,¹⁶⁻¹⁸⁾ 심장의 상환특성(restitution property)에 기인하는 동적 이질성(dynamic heterogeneity)이 심실세동의 발생에 보다 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 다시 말해서, 활동전위 기간(action potential duration: APD)과 바로 직전의 확장기 간격(diastolic interval: DI)의 관계, 즉 APD 복원 또는 상환(APD restitution, APDR) 관계가 심근의 전기 생리학적 불안정성의 여부를 결정짓는 매우 중요한 지표가 된다는 것이다.²⁰⁻²²⁾ 이러한 심근의 전기적 상환 현상은 심실세동의 발생 및 유지에 있어서 중요한 결정인자라고 할 수 있다.¹⁹⁻²³⁾

본 연구의 목적은 교감 및 부교감 신경계가 심근의 전기 생리학적 변화와 심실 빈맥성 부정맥의 발생에 미치는 영향을 관찰하고, 심실의 전기적 상환현상에 미치는 효과를 조사하여 심실세동의 유발 정도의 차이를 전기적 상환현상이론으로 설명하고자 하였다.

재료 및 방법

연구는 본 대학의 연구소 동물관리 및 사용 위원회의 규정을 준수하여 이루어졌다.

대상 동물

실험 동물로는 체중 20~24 kg의 건강한 한국산 잡견 12마리를 암수 구별 없이 사용하였다.

실험동물의 준비 및 방법

실험동물은 실험 6시간 전부터 금식시키고 ketamine hydrochloride(10 mg/kg)로 마취 유도 하였으며, 기관내 삽관 후 인공 호흡기(Multiplus Vent-II, Royal Medical Co, LTD, Seoul, Korea)를 사용하여 인공호흡을 시행하였다. 흡입 마취제인 enflurane을 사용하여 지속적으로 마취를 유지하였다. 우측 대퇴동맥으로 arterial sheath(6F, USCI, USA)를 삽입하여 동맥압 측정을 하였다. 양측 경부 미주신경과 정중선 흉골절개술로 좌측 및 우측 성상 신경절을 노출시킨 다음 제대견사를 걸어 신경 자극을 할 수 있도록 하였다.

7F arterial sheath를 이용하여 우측 경동맥으로 단상성 활동전압 측정도자(MAPTM: monophasic action potential catheter, EP Technologies, USA)를 좌심실 내로 삽입하여 심내막의 단상성 활동전압을 측정하고, 심초음파 유도하에 심내막과 동일한 위치에서 동시에 심외막의 단상성 활동전압을 측정하였다.

심외막 단상성 활동전압은 심외막 단상성 활동전압 기록용 전극도자(MAPTM epicardial probe, EP Technologies,

USA)를 사용하여 전극이 좌심실 전벽 심외막에 일정한 압력이 가해지도록 위치시켰다. 안정된 활동전압 신호를 얻기 위해, 특별히 고안된 지지대를 사용하였으며, 전기적 연속성을 유지하기 위해 전극과 심외막 사이에 생리 식염수에 적신 스폰지를 끼웠다. 심외막에서 심박조율을 위해 조율 전극을 계획자극기(DTU 201, Bloom associates Limited, USA)에 연결하여 심박조율을 가능하게 하였다. 심외막에서의 단상성 활동전압 기록과 동시에 경동맥을 통해 삽입한 단상성 활동전압 측정도자를 심외막의 맞은 편 좌심실 내막에 위치시킨 후 심내막 조율이 가능하도록 계획 자극기에 연결하였다. 단상성 활동전압의 전기신호는 전압 증폭기(EP Technologies, Mountain View, Ca., USA)를 통해 Biopac AcqKnowledge 3.5.7 컴퓨터 프로그램에 기록 저장하였다.

미주신경 및 교감신경의 전기적 자극은 양측 미주신경 근위부와 성상 신경절에 양극(bipolar) 전극을 부착하고 신경자극기(Biopac stimulator, STM100, Biopac Systems Inc., USA)를 사용하여 5 V, 2.5 Hz로 자극하였다.

단상성 활동 전압의 기록과 조율방법

수술 후 약 20분간 안정한 다음 실험을 시작하였으며 전 실험기간 중 유도 II 심전도와 동맥압, 심외막 및 심내막의 단상성 활동전압을 동시에 측정하였으며, sampling frequency는 1 KHz로 기록하고 모든 데이터는 MP100 system(Biopac Systems Inc., California, USA)에 기록 저장하였다.

실험은 먼저 모든 준비를 마친 다음 기저상태에서 심전도, 혈압을 측정하고, 단상성 활동전압을 심내막과 심외막에서 동시에 기록하면서 조율을 시행하였다. 동적 조율은 심외막에서 조율역치의 2배의 강도로 300 ms(S₁)로 15회 조율한 후 한 개의 조기자극(S₂, 290 ms)을 주었으며, 연속적으로 S₁을 15회 조율한 다음 S₂를 280 ms, 270 ms, 260 ms 순으로 10 ms씩 줄여서 불응기(effective refractory period, ERP)에 도달할 때까지 조율하였다. 불응기에 도달 후 다시 5 ms씩 증가시키면서 조율을 반복하였다. 심외막에서의 조율이 끝난 다음, 심내막에서 같은 방식으로 동적 조율을 시행하였으며, 기록한 활동전위(action potential)로 S₂의 MAPD(monophasic action potential duration)을 구하였다(Fig. 1).

기저 상태에서의 측정이 끝나면 성상 결절 혹은 미주신경을 전술한 방법으로 자극하면서 심전도와 혈압의 변화를 측정하였으며, 기저 상태와 같은 방법으로 심외막과 심내막에서 동적조율을 시행하면서 활동전위를 기록하였다. 한 신경 자극이 끝나면 심박수와 혈압이 기저상태로 회복 후 다음 신경 자극을 시행하였으며, 모든 실험단계에서 자율신경자극의 순서는 무작위로 시행하였다. 활동전위의 기록은 재현성을 높이기 위해, 각 단계에서 최소 20초 이상 안정적으로 신호가 기록되는 것을 확인한 후 신호를 기록, 저장하였다.

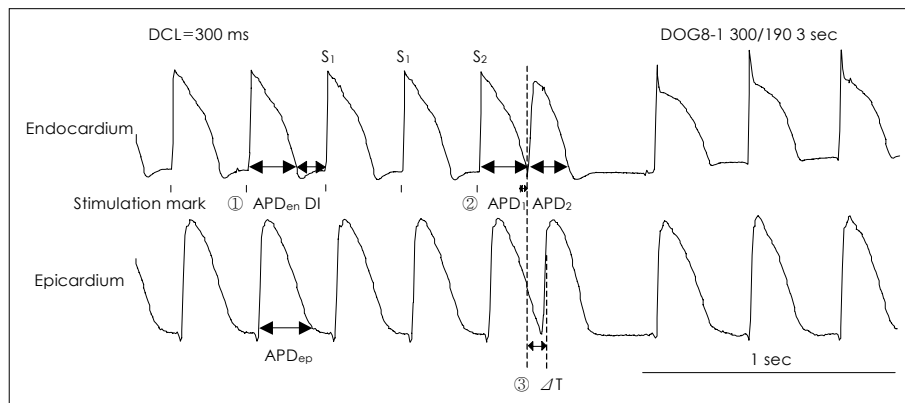


Fig. 1. Measurement of APD₉₀ and DI during S1-S2 pacing at epicardium and endocardium. APD: action potential duration, DI: diastolic interval, DCL: drive cycle length.

심실세동 유발역치의 결정

단상성 활동전압을 측정할 다음 약 20분간 안정 후 기저 상태, 미주신경자극 시 그리고 교감신경자극을 시행하면서 급속 심박조율(50 ms×50회)로 심실세동을 유발하였다. 1 mA의 강도부터 급속 심박조율을 시행하고 심실세동이 유발 되기까지 전류의 세기를 0.5 mA씩 증가시켰다. 심실세동이 유발되는 전류의 세기를 심실세동 유발역치(ventricular fibrillation threshold: VFT)로 하였다. 심실세동이 유발될 경우 Ventritex HVS-02 defibrillator를 이용하여 제세동하였다. 약 20분간 안정 후 혈압과 심전도가 기저상태로 회복되면 각각 성상결절과 미주신경을 자극하면서 같은 방법으로 심실세동 유발역치를 결정하였다. 자율신경 자극 중 심실세동 유발의 순서도 무작위로 시행하였다.

자료분석

기저상태, 교감신경 및 미주신경자극 시 맥박수와 혈압의 변화를 측정하였다. 심내막과 심외막의 불응기와 S₂ 활동전위의 90% 회복값(APD₉₀)과 선행하는 확장기 기간(diastolic interval: DI)을 관찰자 사이에서 생기는 오류를 줄이기 위하여, Visual basic program을 이용하여 자체 개발한 프로그램을 이용하여 측정하였으며(Fig. 1), 활동전위 상환곡선(restitution curve)은 APD₉₀과 그 활동전위 직전의 DI값 사이의 관계로 Origin 5.0(Microcal Software, Inc., Northampton, MA, USA)을 이용하여 작성하였다. 각 상태에서 최대 상환곡선 기울기(maximal restitution slope: S_{max})는 sigmoidal fitting기능을 이용하여 다음 공식으로 측정하였다.

$$APD = a + b / \{1 + \exp[-(DI - c)/d]\}^{21}$$

통계처리

모든 연속형 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계처리는 SPSS 통계프로그램(SPSS for windows, ver. 10)을 이용하였다. 각 군사이의 전기생리학적 지표의 변화의 비교에는 paired t-test를 이용하였으며, 전기생리학적 지표

Table 1. Hemodynamic changes during autonomic stimulation

	Baseline	VS	SS
Systolic BP, mmHg	160±30	141±29*	188±43*
Heart rate, bpm	133±34	181±20*	160±34*

Data are mean±SD. *: p<0.01 vs. baseline. BP: blood pressure, bpm: beat per minute, VS: vagal stimulation, SS: sympathetic stimulation

와 심실세동 유발역치와의 상관관계검정은 Pearson's correlation을 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

자율신경자극에 따른 수축기 혈압 및 심박동수의 변화

총 12마리의 개에서 기저상태와 성상 신경절 및 미주신경 자극시 수축기 혈압 및 심박동수의 변화를 측정하였다(Table 1).

기저상태에서의 수축기 혈압은 163±30 mmHg였으나, 성상신경절 자극 시 수축기 혈압이 189±43 mmHg로 통계적으로 유의하게 증가하였으며(p<0.001), 미주신경 자극시에는 141±29 mmHg로 유의하게 감소하였다(p<0.001). 심박동수도 기저 상태에서 133±34회/분이나 성상신경절 자극시에는 160±34회/분으로 유의하게 증가하였으며(p<0.001), 미주신경 자극시에 81±20회/분으로 유의하게 감소하였다(p<0.001).

심내막과 심외막에서 ERP 및 APD₉₀의 변화

미주신경 자극 시 심내막에서 측정한 유효불응기(ERP)는 기저 상태에서 심내막에서 측정한 유효불응기에 비해 유의하게 증가하였다(157±15 ms vs. 149±17 ms, p<0.01). 또한 미주신경 자극 시 심외막에서 측정한 유효불응기도 기저상태의 유효불응기에 비해 유의하게 연장되었다(169±12 ms vs. 158±13 ms, p<0.001). 반면 교감신경 자극시에 심내막과 심외막에서 측정한 유효불응기는 각각 142±14 ms,

153±17 ms로 기저상태의 유효불응기 149±17 ms, 158±13 ms에 비해 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 심내막과 심외막층 사이의 유효불응기 분산(ERP transmural dispersion)은 기저 상태에서는 14±12 ms, 미주신경 자극 시에는 17±11 ms, 교감신경 자극 시에는 16±11 ms로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

한편 심내막에서 측정한 APD₉₀도 기저상태에 비해 교감신경 자극 시 감소(187.3±20.5 ms vs. 194.9±20.4 ms,

p=0.056)하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 미주신경 자극 시엔 변화를 관찰할 수 없었다(194.5±16.9 ms vs. 194.9±20.4 ms, p=NS). 반면 심외막에서 측정한 APD₉₀도 교감신경 자극 시에 기저상태에 비해 감소하였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(175.8±16.3 ms vs. 179.5±25.1 ms, p=NS). 하지만 미주신경 자극 시 APD₉₀은 기저상태의 APD₉₀과 비교했을 때 유의하게 증가하였으며(188.1±17.8 ms vs. 179.5±25.1 ms, p<0.05), 교감신경 자극 시의 APD₉₀과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었다(188.1±17.8 ms vs. 175.8±16.3 ms, p<0.001)(Table 2).

자율신경자극에 따른 APDR slope의 변화

APD₉₀과 그 활동전위 직전의 DI값 사이의 관계를 도식화해서 나타낸 APD restitution curve에서 최대 기울기(S_{max})는 심내막에서 측정했을 때, 미주신경 자극시 기저상태에 비해 유의하게 감소(0.49±0.16 vs. 0.80±0.25, p<0.001)하였고, 교감신경 자극시에는 유의하게 증가하였다(1.14±0.37 vs. 0.80±0.25, p<0.001). 하지만 APDR slope을 심외막에서 측정했을 때는 미주신경 자극 시 S_{max}가 0.45±0.23, 교감신경 자극 시에 0.43±0.18로 모두 기저 상태의 S_{max}인 0.55±0.23에 비해 의미있는 차이가 없었다. 심외막과 심내막의 APDR 분산(APDR transmural dispersion)은 기저 상태에 비해 교감신경 자극 시 유의하게 증가하였으며(0.76±0.41 vs. 0.41±0.26, p<0.05), 미주신경 자극 시 APDR 분산보다 현저하게 증가하였다(0.76±0.41 vs. 0.22±0.19,

Table 2. Change of ERP, APD₉₀, APDR slope and VF threshold during baseline state and autonomic stimulation

	Baseline	VS	SS
ERP, msec			
Endocardium	149±17	157±15 [†]	142±14 [¶]
Epicardium	158±13	169±12 [‡]	153±17 [¶]
Dispersion	14±12	17±11	16±11
APD ₉₀ , msec			
Endocardium	194.9±20.4	194.5±16.9	187.3±20.5 [§]
Epicardium	179.5±25.1	188.1±17.8*	175.8±16.3 [¶]
APDR slope			
Endocardium	0.80±0.25	0.40±0.09 [‡]	1.14±0.37 [‡]
Epicardium	0.55±0.23	0.45±0.23	0.43±0.18
Dispersion	0.41±0.26	0.22±0.19	0.76±0.41 [*]
VFT, mA	3.4±1.6	5.0±2.3*	1.8±1.3*

Data are mean±SD. *: p<0.05, †: p<0.01, ‡: p<0.001 vs basal. §: p<0.05, ||: p<0.01, ¶: p<0.001 vs VS. ERP: effective refractory period, APD₉₀: action potential duration at 90% repolarization at 300 ms of drive cycle length, VFT: ventricular fibrillation threshold, APDR: action potential duration restitution, VS: vagal stimulation, SS: sympathetic stimulation

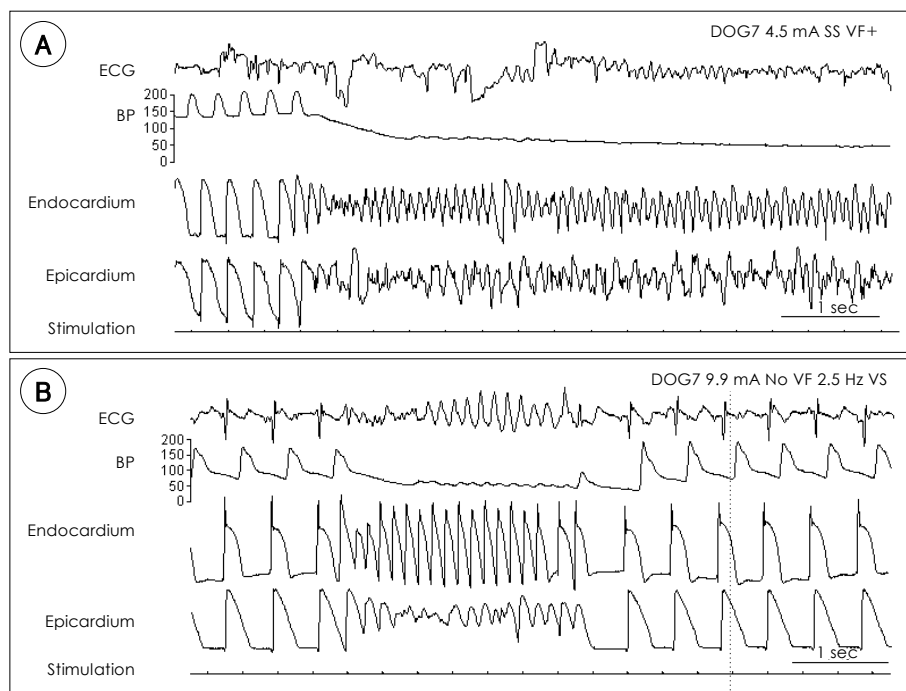


Fig. 2. Representative example of induction of ventricular fibrillation (VF) during sympathetic stimulation (A) and vagal stimulation (B). VF induced at strength of 4.5 mA during sympathetic stimulation, however, during vagal stimulation, VF was not induced despite of higher stimulus strength (9.9 mA). This suggests increased ventricular fibrillation threshold during vagal stimulation. BP: blood pressure.

$p < 0.01$). 하지만, 미주신경 자극 시 APDR 분산은 기저상태에 비해 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (0.41 ± 0.26 vs. 0.22 ± 0.19 , $p = \text{NS}$)(Table 2)(Fig. 2).

심실세동 유발역치와 APDR slope의 상관관계

급속 심박조율에 의한 심실세동은 모든 견에서 유발되었으며, 제세동 후 모든 견들이 혈액학적으로 안정되었다. 심실세동의 유발역치는 기저상태에서 3.4 ± 1.6 mA였으나, 미주신경 자극 시 5.0 ± 2.3 mA로 유의하게 증가하였으며($p <$

0.05), 성상 신경절 자극 시 심실세동 유발역치는 평균 1.8 ± 1.3 mA로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$)(Fig. 2). 심내막에서 측정된 APDR curve의 최대기울기(S_{\max})와 심실세동 유발역치사이에 의미있는 상관관계($r = -0.640$, $p = 0.000$)가 관찰되었으며(Fig. 3), 이러한 상관관계는 심외막에서 측정했을 때는 관찰되지 않았다($r = -0.22$, $p = \text{NS}$). APDR 분산과 심실세동 유발역치사이에 유의한 상관관계가 관찰되었다($r = -0.531$, $p = 0.000$)(Table 3)(Fig. 4).

고 찰

본 연구로 심실세동과 같은 심실성 빈맥부정맥의 발생에 미치는 자율신경계의 작용은 주로 심근 내막에서의 활동전위 상환곡선의 기울기 등으로 도식화 할 수 있는 심근의 동적 복원성(dynamic electrical restitution kinetics)의 조절을 통해 관여한다는 것을 알 수 있었다. 즉, 교감신경의 자극은 심근 내막의 활동전위 상환곡선의 최대 기울기(S_{\max})를 증가시킴으로써 심실세동 발생역치가 감소하고, 미주신경은 S_{\max} 를 감소시킴으로써 심실세동의 발생과 유지를 억제함을 알 수 있었다.

교감신경계의 활성화는 심실 불응기의 감소,¹⁻⁴⁾ 심실내 재분극의 분산정도의 증가나 조기 혹은 지연 후탈분극현상을 증가시키며,²⁴⁾ 장기적인 활성화도의 증가는 심근의 세포자멸사(apoptosis)나 심근비후와 섬유화를 촉진시키고 교감신경의 발아(sympathetic nerve sprouting)를 야기함으로써 심실 빈맥성 부정맥의 발생 및 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁵⁾ 반대로 미주신경의 자극은 심실 불응기를 연장시키고 심실세동 역치가 증가하여 심실세동의 발생 빈도를 감소시킨다고 알려져 있다.⁸⁾¹⁰⁻¹²⁾ 그러나 교감신경계를 포함한 자율신경계의 활성화가 심실의 전기생리학적 기질의 변화를 조절하는 기전에 대해서는 알려진 바 없다.

Moe 등²⁶⁾에 의한 multiple wavelet hypothesis에서는 많은 파(wavelet)들이 독립적으로 존재하면서 무작위로 심근

Table 3. Correlation between ERP, APD and APDR slope and VFT

	ERP			APD		APDR slope		
	Endo	Epi	Disp	Endo	Epi	Endo	Epi	Disp
VFT	0.344	0.466	0.366	-0.160	-0.083	-0.640	-0.217	-0.531
p	0.005	0.000	0.047	0.424	0.661	0.000	0.258	0.000

ERP: effective refractory period, APD: action potential duration, APDR: action potential duration restitution, VFT: ventricular fibrillation threshold

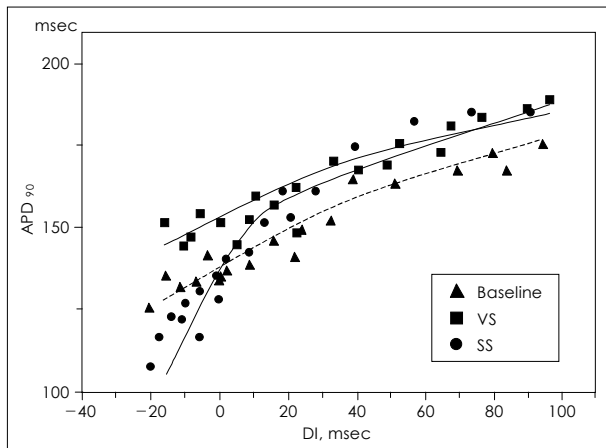


Fig. 3. Representative example of APD restitution slope during autonomic stimulation. APD₉₀: action potential duration at 90% repolarization, DI: diastolic interval, VS: vagal stimulation, SS: sympathetic stimulation, APD: action potential duration, DI: diastolic interval, VS: vagal stimulation, SS: sympathetic stimulation, DCL: drive cycle length, S: slope.

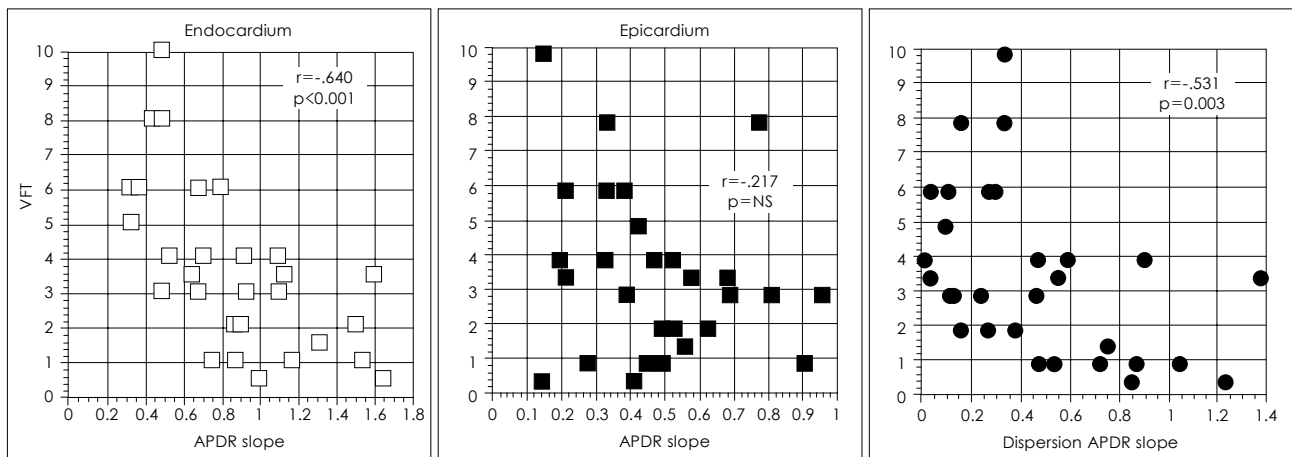


Fig. 4. Correlation of ventricular fibrillation threshold (VFT) with APDR slope of endocardium (left), epicardium (mid) and its dispersion (right). APDRS: action potential duration restitution.

에서 돌아다니고 파들간의 상호작용의 결과로 파분리(wave break)가 지속적으로 발생하여 daughter wavelet을 형성하는 것이 세동의 유지기전이라 하였다. 파분리에 의해 새로운 파(wavelet)들이 생성되어 세동이 유지되는 이유는 상환(restitution)과 같이 역동적인 전기생리학적 특성 때문이거나, 상환과 같은 해부학적 장애물 혹은 국소적인 전기 생리 학적인 성상의 차이로 생기는 불균질성으로 인해 발생한다고 생각되어졌다.¹⁶⁾ 정상적인 심장에서 공간적 이질성은 고정된 해부학적 구조물에 의한 것이라기 보다는 활동전위기간이나 전도속도상환(conduction velocity restitution)과 같은 역동적인 이질성에 기인한다고 보는 것이 더 합리적일 것이다. 활동전위기간 상환은 활동전위기간 상환곡선과 이 곡선의 최대 기울기로 정량화 할 수 있는데, 활동전위기간 상환곡선의 기울기가 1 이상이라는 것은 작은 확장기 기간(DI)의 변화에도 활동전위기간의 진동폭이 크다는 것을 의미하여, 활동전위기간이 작아질 때 활성화 전도의 안정도(safety factor)가 감소하여 결국 파분리를 야기하고 궁극적으로 심실세동에 이르게 된다. 반면에 최대기울기가 1보다 작으면, 활동전위기간과 확장기기간의 역동성이 감소하게 되어 흥분과 분리를 억제하는 효과를 가지게 된다. 다시 말해서 상환가설에서는 APDR의 성상이 심실세동의 생성과 유지에 중요한 요인이며 이를 조절함으로써 효과적으로 심실세동을 방지할 수 있을 것이라고 하였다.²⁷⁾

본 연구에서 기저상태에 비해 교감신경 자극 시에 심실 세동 발생 역치가 의미있게 감소하였고 심내막에서 측정된 활동전위기간 상환곡선의 S_{max} 가 1보다 크게 증가하였으며, 반대로 미주신경 자극 시에는 S_{max} 가 유의하게 감소되면서 심실세동 발생역치가 현저히 증가하였다. S_{max} 와 심실세동 유발 역치 사이에 유의한 상관관계가 관찰되었다. 활동전위기간 상환 곡선상 일정 DI에 대한 APD의 분산 정도와 이 곡선의 최대 경사치를 감소시키는 효과 즉, 항 상환현상(anti-restitution phenomenon)이 항부정맥 기전으로서 작용함이 최근 보고 되고 있으며,²⁷⁾ 본 실험에서 미주신경 자극에 의한 항세동 효과(anti-fibrillatory effect)도 심내막의 활동전위기간 상환곡선의 기울기를 감소시켜 심실세동의 역치를 증가시키는 효과에 의해 발생하는 것으로 생각할 수 있다. 그러므로 기존의 연구에서 보고된 바와 같이 활동전위기간 상환(restitution) 관계가 심근의 전기 생리학 적 불안정성의 여부를 결정짓는 중요한 지표라 볼 때, 심실성 부정맥의 발생에 미치는 자율신경계의 역할 역시 이러한 관점에서 보아야 될 것이라 생각된다.

그러나 심외막에서 활동전위기간 상환곡선의 기울기는 미주신경 자극 시와 교감신경 자극 시 모두 기저 상태에 비해 큰 차이가 없었으며, 활동전위기간 상환곡선의 S_{max} 와 심실세동 유발 역치 사이에도 심내막과 달리 의미있는 상관관계는 관찰되지 않았다. 교감신경 자극시 심외막과 심내막층의 S_{max} 의 분산(APDR transmural dispersion)은 기저상

태에 비해 유의하게 증가하였고, 미주신경 자극시 보다 현저하게 증가하였다.

심내막과 심외막에서 보이는 차이 즉, 심근층에 따른 차이는 자율신경의 주행경로와 분포 및 신경수용체의 분포가 층에 따라 다르기 때문에 나타날 수 있는 결과로 생각되며,²⁸⁻³⁰⁾ 부교감신경과 교감신경 길항제에 대한 심내막과 심외막의 약리학적 반응이 다른 점으로 설명할 수 있다.³¹⁾³²⁾ 개의 심실 심내막의 경우 10^{-5} M의 아세틸콜린농도에도 활동전위기간의 변화가 없었으며, 반대로 심외막의 경우 아세틸콜린은 활동전위를 현저히 증가시키거나 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 미주신경자극 시 심내막에서 측정된 APD₉₀ 측정치가 기저상태에 비해 변화가 없었던 결과는 Litovsky 등³¹⁾의 연구결과와 일치한다고 할 수 있으나 미주신경자극에 대한 APD₉₀의 변화는 연구자마다 서로 다른 결과가 보고되고 있다.³⁴⁾ 이것은 연구에 사용된 실험방법의 차이에 따른 결과로 추측된다. 반면 심외막에서 APD₉₀은 교감신경 자극 시 기저상태에 비해 감소하는 경향을 보였으며, 미주신경 자극 시의 APD₉₀과 비교했을 때 유의하게 감소하였다. 심실 불응기는 미주신경 자극 시 심내막과 심외막 모두에서 연장되었으며, 교감신경자극 시 심내막과 심외막 모두에서 감소하였다. 이러한 결과는 기존의 여러 연구 결과와 일치하였다. 그러나 교감신경 자극 시에 심내막과 심외막에서 APD₉₀과 심실 유효불응기가 감소하였으나 유의한 차이가 없었던 것은 정상신경절의 자극강도에 따른 것으로 추정되며, 실험시의 실험동물의 혈압과 맥박의 변화를 보면 교감 및 부교감신경의 자극이 적절하였다고 생각할 수 있다. 그러므로 본 연구의 의의는 교감신경 자극시 경미한 APD₉₀과 심실 유효불응기의 변화에도 활동전위 상환곡선의 S_{max} 의 유의한 차이가 있었다는 점이며, 이 결과로 자율신경 자극시 상환곡선의 기울기를 결정하는데 있어 APD₉₀과 심실 유효불응기 외에 다른 인자가 관계됨을 짐작할 수 있겠다.

결론적으로 본 연구의 결과, 자율신경계의 심실 빈맥성 부정맥의 발생과 유지에 대한 조절기전은 활동전위기간 상환곡선의 기울기 등으로 도식화 할 수 있는 심근의 동적 복원성(dynamic electrical restitution kinetics)의 조절을 통해 관여한다는 것을 알 수 있었다.

본 연구의 제한점

정상 심장에서도 심첨부에서 기저부까지, 즉 같은 심실내에서도 Ikr이나 Iks와 같은 이온통로나 M형 세포의 분포가 이질적이기 때문에 심실세동의 유발에 영향을 미칠 수 있으나 본 실험에서는 심실 한 부위에서만 측정을 하여 자율신경자극의 심실부위에 따른 공간적 차이를 관찰할 수 없었으며, 특히 심근 중간부위에 위치한 M세포는 심외막이나 심내막층에 위치한 심근세포와는 다른 독특한 전기생리학적 특성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.³²⁾ M세포에서 활

동전위기간의 심박동수의존성은 심내막이나 심외막보다 크고 초기 후탈분극과 같은 유발능(triggered activity)이 M세포층에서 주로 발생하여 심실성 부정맥의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.³³⁾ 그러므로 M세포의 활동전위에 대한 자율신경자극의 영향을 조사하는 것이 중요하나 본 연구에서는 시행하지 못하였으며, 실험동물에서 방실차단을 하지 않았기 때문에 교감신경 자극 시 심박수가 빨라져 300 msec의 비교적 빠른 심실조율 상태에서 상환특성을 조사하였다.

요 약

배경 및 목적 :

활동전위기간 상환(action potential duration restitution) 관계가 심근의 전기 생리학적 불안정성 여부를 결정짓는 매우 중요한 지표이다. 자율신경계가 부정맥, 특히 심실의 빈맥성 부정맥발생에 중요한 역할을 한다는 것은 익히 알려져 있으나, 심장에서 자율신경계가 어떤 기전으로 심실세동의 발생과 유지를 억제 또는 유발하는가는 명확히 밝혀지지 않다. 본 연구의 목적은 교감 및 부교감 신경계가 심근의 전기생리학적 변화와 심실 빈맥성 부정맥의 발생에 미치는 영향을 관찰하고, 심실의 전기적 상환현상에 미치는 효과를 조사하여 심실세동의 유발정도의 차이를 전기적 상환현상이론으로 설명하고자 하였다.

방 법 :

실험 동물로는 건강한 한국산 잡견 12마리를 암수 구별 없이 사용하였다. 자율신경 자극 중 혈압과 심박동수의 변화, 그리고 단상활동전위기간 측정용 전극을 이용해 심내막과 심외막에서 동시에 활동전위기간을 측정하였다. 심실조율(300 ms) 중 심실 유효불응기를 측정하였고, 활동전위기간의 90%값(APD₉₀)과 확장기 기간(diastolic interval: DI)으로 활동전위기간 상환 곡선(action potential duration restitution curve)을 작성하였다. 기저상태와 교감신경 및 미주신경 자극 시 최대 상환곡선 기울기(maximal restitution slope: S_{max})를 구하여 비교하였다. 기저상태와 미주신경 및 교감신경 자극시 급속 심박조율(50회×50 ms)을 통해 심실세동을 유발하여, 심실세동 발생 역치(ventricular fibrillation threshold: VFT)를 측정하였다.

결 과 :

활동전위 상환곡선의 S_{max} 는 심내막에서 기저상태에 비해 미주신경 자극시 유의하게 감소(0.49 ± 0.16 vs. 0.80 ± 0.25 , $p < 0.001$)되었고, 교감신경 자극시에는 유의하게 증가하였다(1.14 ± 0.37 vs. 0.80 ± 0.25 , $p < 0.001$). 급속 심박조율에 의한 심실세동 유발 역치는 기저상태에서 보다 미주신경 자극시에 평균 5.0 ± 2.3 mA로 유의하게 증가하였으며($p < 0.05$), 정상 신경절 자극시에는 평균 1.8 ± 1.3 mA로 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 심내막에서 측정한 활동전위 상환곡선의

S_{max} 와 심실세동 유발역치 사이에 유의한 상관관계($r = -0.64$, $p < 0.001$)가 관찰되었다.

결 론 :

자율신경계의 심실 빈맥성 부정맥의 발생과 유지에 대한 조절기전은 활동전위기간 상환곡선의 기울기 등으로 도식화할 수 있는 심근의 동적 복원성(dynamic electrical restitution kinetics)의 조절을 통해 관여한다는 것을 알 수 있었다.

중심 단어 : 심실세동 ; 자율신경계 ; 상환 ; 활동전위.

REFERENCES

- 1) Martins JB, Zipes DP. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res* 1980;46:100-10.
- 2) Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant sinus cycle length. *Circ Res* 1987;60:942-51.
- 3) Nattel S, Euler DE, Spear JF, Moore EN. Autonomic control of ventricular refractoriness. *Am J Physiol* 1981;241:H878-82.
- 4) Schwartz PJ, Verrier RL, Lown B. Effect of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness in dogs. *Circ Res* 1977;40:536-40.
- 5) Verrier RL, Thompson B, Lown B. Ventricular vulnerability during sympathetic stimulation: role of heart rate and blood pressure. *Cardiovasc Res* 1974;8:602-10.
- 6) Shin KS, Yum MK, Kim NS, Kim CR, Noh CI, Kim HS. QT and RR interval variability and spectral characteristics in response to physiologic autonomic stimulation. *Korean Circ J* 2000;30:1507-14.
- 7) Schwartz PJ, Stone HL. Left stellectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with an anterior myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:1256-65.
- 8) Vanoli E, de Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull Ss Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991;68:1471-81.
- 9) Kjellgren O, IP J, Suh K, Gomes JA. The role of parasympathetic modulation of the reentrant arrhythmic substrate in the genesis of sustained ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1276-87.
- 10) Kim JH, Kim YJ, Shim BS, Lee HW. Influence of vagus nerve on coronary occlusion and reperfusion arrhythmia in cats. *Korean J Intern Med* 1990;39:456-61.
- 11) Kolman BS, Verrier RI, Lown B. Effects of vagus nerve stimulation upon excitability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Am J Cardiol* 1976;37:1041-5.
- 12) Waxman MB, Wald RW. Termination of ventricular tachycardia by an increase in cardiac vagal drive. *Circulation* 1977;56:385-91.
- 13) Karma A. Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue. *Chaos* 1994;4:461-72.
- 14) Lee JJ, Kamjoo K, Hough D, et al. Reentrant wave fronts in Wiggers' stage II ventricular fibrillation: characteristics, and mechanisms of termination and spontaneous regeneration. *Circ Res* 1996;78:660-75.
- 15) Lee MH, Qu Z, Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Chen PS. Wavebreak mechanism during ventricular fibrillation in isolated swine right ventricle. *Korean Circ J* 2000;30:1404-16.

- 16) Kim YH, Pak HN, Lim SJ, et al. Role of K_{ATP} channel during sustained ventricular fibrillation: electrophysiological characteristics necessary for the inhibition and prevention of fibrillation. *Korean Circ J* 2001;31:359-69.
- 17) Han J, Moe GK. Non-uniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44-60.
- 18) Gough WB, Mehra R, Restivo M, Zeiler RH, el-Sherif N. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog: correlation of activation and refractory maps. *Circ Res* 1985;57:432-42.
- 19) Weiss JN, Chen PS, Qu Z, Karagueuzian HS, Lin SF, Garfinkel A. Electrical restitution and cardiac fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:292-5.
- 20) Pak HN, Kim YH, Hwang GS, et al. Antifibrillatory and proarrhythmic effects of d,l-sotalol mediated by the action potential duration restitution kinetics. *Korean Circ J* 2005;35:282-9.
- 21) Koller ML, Riccio ML, Gilmour RF Jr. Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. *Am J Physiol* 1998;275:H1635-42.
- 22) Riccio ML, Koller ML, Gilmour RF Jr. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ Res* 1999;84:955-63.
- 23) Kim YH, Yashima M, Wu TJ, Doshi R, Chen PS, Karagueuzian HS. Mechanism of procainamide-induced prevention of spontaneous wave break during ventricular fibrillation: insight into the maintenance of fibrillation wave fronts. *Circulation* 1999;100:666-74.
- 24) Lazzara R, Marchi S. Electrophysiological mechanisms for the generation of arrhythmias with adrenergic stimulation. In: Brachman J, Schomberg A, editor. *Adrenergic System and Ventricular Arrhythmias in Myocardial Infarction*. Heidelberg: Springer Verlag; 1989. p.231-8.
- 25) Anderson KP. Sympathetic nervous system activity and ventricular tachyarrhythmias: recent advances. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:75-89.
- 26) Moe GK, Rheinboldt WL, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-20.
- 27) Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS. Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation* 1999;99:2819-26.
- 28) Kent KM, Epstein SE, Cooper T, Jacobowitz DM. Cholinergic innervation of the canine and human ventricular system: anatomic and electrophysiologic correlations. *Circulation* 1974;50:948-55.
- 29) Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, Zipes DP. Phenol topically applied to canine left ventricular epicardium interrupts sympathetic but not vagal afferents. *Circ Res* 1984;55:532-44.
- 30) Takahashi N, Barber MJ, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine ventricle. *Am J Physiol* 1985;248:H89-97.
- 31) Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol: a direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res* 1990;67:615-27.
- 32) Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 1991;69:1427-49.
- 33) Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: the M cells. *Circ Res* 1991;68:1729-41.
- 34) Takei M, Sasaki Y, Yonezawa T, Lakhe M, Aruga M, Kiyosawa K. The autonomic control of the transmural dispersion of ventricular repolarization in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:981-9.