

# 적출 돼지 우심실에서 $K_{[ATP]}$ 통로 개방제가 심실빈맥 유발 및 활동전위기간 상환현상에 미치는 영향

고려대학교 심혈관센터, 순환기내과

박희남 · 황교승 · 이상철 · 김병수 · 이수진 · 심완주 · 노영무 · 김영훈

## Pro-fibrillatory Effects of $K_{[ATP]}$ Channel Opener and the Action Potential Duration Restitution Kinetics in Isolated Swine Right Ventricle

Hui-Nam Pak, MD, Gyo Seung Hwang, MD, Sang Chil Lee, MD, Byung Soo Kim, MD  
Soo Jin Lee, MD, Wan Joo Shim, MD, Young Moo Ro, MD and Young-Hoon Kim, MD

Division of Cardiology, Korea University Cardiovascular Center, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Background and objectives :** It remains to be defined how  $K_{[ATP]}$  Channel Opener facilitates to induce ventricular arrhythmias. The purposes of this study are to assess the effects of  $K_{[ATP]}$  Channel Opener,  $PCO_{400}$ , on the action potential duration (APD) and APD restitution (APDR) kinetics, and their relationship with induction of ventricular tachycardia (VT)/fibrillation (VF), pro-fibrillatory effects. **Materials and Methods :** We recorded transmembrane potentials (TMPs) by microelectrode technique to explore the effects of  $PCO_{400}$  in nineteen isolated perfused swine right ventricles. TMPs were recorded on the endocardial side at the concentrations 0  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 2.5  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, and washed-out period (1 hour). Ventricular refractory periods were measured while scanning diastole with premature ventricular beats during pacing at the cycle length of 600 ms at each concentration. The maximal slopes (Smax) of APDR were calculated with the data of S1S2 pacing and VF. **Results :**  $PCO_{400}$  reduced  $APD_{90}$  ( $208 \pm 76$  ms to  $41 \pm 9$  ms during S1,  $p < 0.001$ ,  $111 \pm 32$  ms to  $54 \pm 28$  ms during VF,  $p < 0.001$ ). While  $PCO_{400}$  tended to increase Smax of APDR at the concentration of 1  $\mu$ M (0.6 to 0.7 by S1S2, 2.3 to 3.0 during VF), it reduced Smax at higher concentrations ( $-0.01$  by S1-S2,  $p < 0.05$ ;  $-1.1$  during VF,  $p < 0.01$ ). The increment of  $PCO_{400}$  concentration was associated with facilitated VT/VF induction (24.4% to 100%,  $p < 0.001$ ). Spontaneous VF induction rate was the highest at 1  $\mu$ M (38.5%) which resulted in the highest Smax. **Conclusion :**  $PCO_{400}$  shows pro-fibrillatory effect by APD reduction and dynamic changes of Smax, Smax is closely related to spontaneous induction of VT/VF, and  $APD_{90}$  shortening below 70 ms is critical for the maintenance of VT/VF. (Korean Circulation J 2004;34(3): 296-303)

**KEY WORDS :** ATP sensitive potassium channel ; Action potential duration ; Restitution ; Proarrhythmia.

### 서론

심실세동은 급사의 가장 흔한 원인이다. 임상적인 관

찰에 따르면 심실세동은 심실빈맥이 선행하여 나타나는 것이 일반적이다.<sup>1)</sup> 그러나, 유발된 대부분의 심실빈맥은 비지속성 심실빈맥으로 자연 종료되는 반면, 일부 심실

논문접수일 : 2003년 9월 29일

심사완료일 : 2003년 11월 25일

교신저자 : 김영훈, 136-705 서울 성북구 안암동 고려대학교 심혈관센터, 순환기내과

전화 : (02) 920-5445 · 전송 : (02) 927-1478 · E-mail : yhkmd@unitel.co.kr

빈맥만이 심실세동으로 지속된다. 이러한 현상은 역동적으로 유발된 불응기의 분산(dispersion of refractoriness), 다시 말해 상환현상(restitution)<sup>2)</sup>으로 설명할 수 있다. 그러나 세동간격 주기(cycle length ; CL)의 변화와 활동전위기간(action potential duration ; APD)이 어떻게 상환곡선의 가파른 부분으로 이동하는지에 대한 연구는 아직까지 제한적이다. 심장 상환현상에 의한 역동적인 이질성은 고정적인 전기생리학적, 해부학적 이질성 만큼이나 심실세동의 유발과 유지에 중요한 것으로 알려져 있다.<sup>1-4)</sup> 김 등<sup>5)</sup>은 심실세동의 기전으로 파동간의 간섭(wave-wave interaction)과 자발적인 파동파손을 보고한 바 있다. 짧은 파장(wavelength)과 활동전위기간 상환현상(APD restitution ; APDR)은 자발적인 파동파손의 중요한 요소이며, APDR 곡선의 최대기울기(Smax)가 가파를수록 심근에서 나선파동의 분쇄가 쉽게 일어난다.  $K_{[ATP]}$  통로는 심근허혈시 활성화되는 전해질 통로로 심근 전조전(precondition) 현상에도 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup> 그러나 이의 전기생리학적 영향에 대해서는 알려진 바가 적다. 이에 저자 등은  $K_{[ATP]}$  통로 개방제인  $PCO_{400}$ 이 APD와 APDR, Smax 및 세동 주기장(VF cycle length)에 어떤 영향을 미치는지, 2) 이러한 변화가 심실세동의 유발과 유지에 어떻게 기여하는가를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

본 연구는 연구소 동물관리 및 사용 위원회의 규정을 준수하여 이루어졌다.

### 심근조직의 준비

총 19마리의 돼지(체중  $45.5 \pm 3.9$  kg)를 사용하였다. 각 동물은 ketamine(20 mg/kg) 근육주사로 전치치 후 thiopental sodium(20 mg/kg) 정주로 마취하였다. 마취 하에서 기도절개술 또는 기관내 삽관을 시행하였고 인공호흡을 유지하였다. 정중 흉골절개 후 심장을 빠르게 적출하였다. 적출된 심장의 우관동맥으로 6 Fr polyethylene catheter 삽입 후, 95%  $O_2$  and 5%  $CO_2$ 로 포화된 37°C Tyrode 용액을 관류시켰다. Tyrode 용액의 성분은 다음과 같다(mM) : 125 NaCl, 4.5 KCl, 0.25

$MgCl_2$ , 24  $NaHCO_3$ , 1.8  $NaH_2PO_4$ , 0.54  $CaCl_2$ , and 5.5 glucose. 관동맥 관류압은 80에서 95 mmHg를 유지시켰고 관류속도는 30 mL/min를 유지하였다. 그 다음 우심실만을 절제하고 관류액이 새는 관동맥 분지는 봉합사로 묶었다. 절제된 우심실의 크기는 대략  $5 \times 10$  cm에 6 mm 두께였다. 적출된 관류 심근조직은 산소 포화된 Tyrode 용액으로 충만된 조직통 내에 담귀 표면관류(superfusion)를 유지하였다.

### 세포막 전위의 기록과 조율 Protocol

세포막 전위(transmembrane potential ; TMP)는 3 M KCl으로 채워진 유리 미세전극을 이용하는 통상적인 방법으로 심내막 표면에 가까운 세포에서 기록하였다. 미세전극은 Ag-AgCl으로 도금된 철선을 통하여 고정항 다용량 중화 증폭장치(high resistance multicapacity buffer amplifier ; Am-2 and ME-3221 ; Biodyne Electronics Laboratory)와 연결하였다. 세포막 전위의 전기신호는 12 bit의 정확도와 5 kHz 속도로 AXON TL-1-40 A/D acquisition hardware와 Axoclamp-2A software(Axon Instruments, Inc.)로 획득하였다. Pseudo-ECG는 조직 양끝에 각각 부착한 두개의 단극(unipolar) 전극으로 기록하였고, 유리 미세전극 위치의 1 cm 이내에 양극(bipolar) 전극을 위치시켜 전위도를 기록하거나 심근조율에 사용하였다. 체세동 전극(Endotack)은 조직통 양측 구석에 조직과 직접적인 접촉없이 위치시켰다. 적출된 우심실의 심박동은 심실세동 상태였다. 심실세동이 유지되는 상태에서 세포막 전위를 1분 이상 기록하였고, 체세동 에너지 0.5 J 부터 시작하여 점차 에너지를 증량하면서 체세동 시켰다(Ventritex HVS-02 defibrillator, biphasic truncated exponential waveform shocks of 6 ms duration). 체세동이 성공하면 조직을 조율 주기장(pacing cycle length ; PCL) 600 ms로 5분 이상 조율하였다. 상환현상 기록을 위한 조율 protocol은 600 ms 간격으로 8회 조율(S1) 후 S2 기외수축 조율로 이루어졌다. S1S2 간격은 400 ms에서 시작하여 20 ms씩 감소시켰으며 S1S2 간격 300 ms부터는 심실 불응기까지 10 ms씩 감소시켰다. 심실불응이 나타나면 S1S2 간격을 8 ms 증가하였다가 다시 2 ms씩 감소시키며 심실 효과 불응기(ventricular effective refractory period ; VERP)를 측정하였다. S1S2 조율 후 신속조율(burst pacing ;

250 ms to 100 ms)로 심실세동을 다시 유발하였고, 심실세동 유발률(VF inducibility)은 성공적인 세동 유발 횟수와 신속조율 횟수의 비율로 판정하였다. 기저 심실세동과 S1S2 조율시 세포막 전위 기록을 마친 뒤, PCO<sub>400</sub>(3,4-Dihydro-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(3-oxocyclopent-1-enyl-1-oxy)-2H-1-benzpuran-6-carbonitrile, KC-131, Biomol Research Labs. Inc.) 관류를 시작하였고 각각의 농도 (1  $\mu$ M, 2.5  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 10  $\mu$ M)와 1시간 세척(washout) 후 동일한 protocol을 반복하였다.

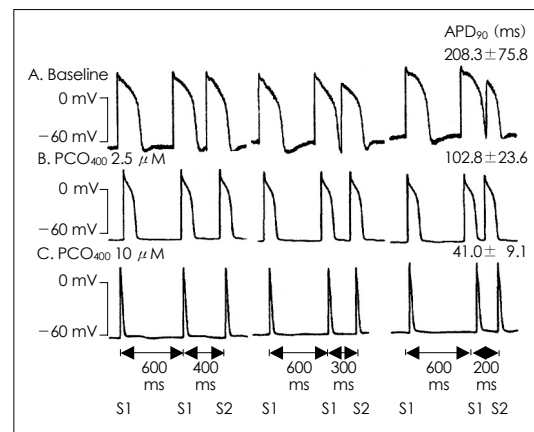
## 자료 분석

세포막 전위는 상품화된 software (Linux EDA)을 사용하여 분석하였다. APD<sub>90</sub>은 90% 재분극까지의 활동전위기간으로 정의하였으며, 확장기 기간(diastolic interval ; DI)은 선행하는 활동전위의 APD<sub>90</sub> 위치에서 그 다음 활동전위의 시작점까지의 시간으로 정의하였다. APDR 곡선은 S2의 APD<sub>90</sub>과 선행하는 DI를 각각 x축과 y축에 좌표로 표시하여 얻었다. APDR곡선의 최대 기울기(Smax)는 다음 공식을 이용하여 계산하였다 ;  $(A_1/\tau_1) \cdot \text{Exp}(-DI/t_1)$ . 결과 자료는 평균±표준편차로 기록하였다. 각 PCO<sub>400</sub>농도에서의 전기생리학적 지표를 비교하기 위하여 ANOVA with Newman-Keuls tests를 시행하였다. 심실백맥/세동 유발률을 비교하기 위하여 Fisher's exact test를 시행하였다. 귀무가설은 p<0.05로 기각하였다.

## 결 과

### APD<sub>90</sub>와 세동간격 주기(VF cycle length)에 대한 PCO<sub>400</sub>의 영향

PCO<sub>400</sub>농도 증가에 따라 S1S2 조율 도중 APD<sub>90</sub>와 ERP가 현저히 감소되는 것이 관찰되었으며, 고농도의 PCO<sub>400</sub>에서는 활동전위곡선의 고원(plateau)이 소실되었다(Fig. 1C). PCO<sub>400</sub>은 S1 조율주기 600 ms일 때, APD<sub>90</sub>을 208±76 ms(baseline)에서 41±9 ms(10



**Fig. 1.** Transmembrane potential (TMP) recordings of S1S2 pacing protocol at baseline (A), and PCO<sub>400</sub> concentrations 2.5  $\mu$ M (B) and 10  $\mu$ M (C). As decreasing S1S2 coupling intervals, action potential duration 90% (APD<sub>90</sub>) of S2 decreased at baseline because of restitution properties. However, restitution properties disappeared and relatively long diastolic interval was noted at high concentration of PCO<sub>400</sub> (B and C).

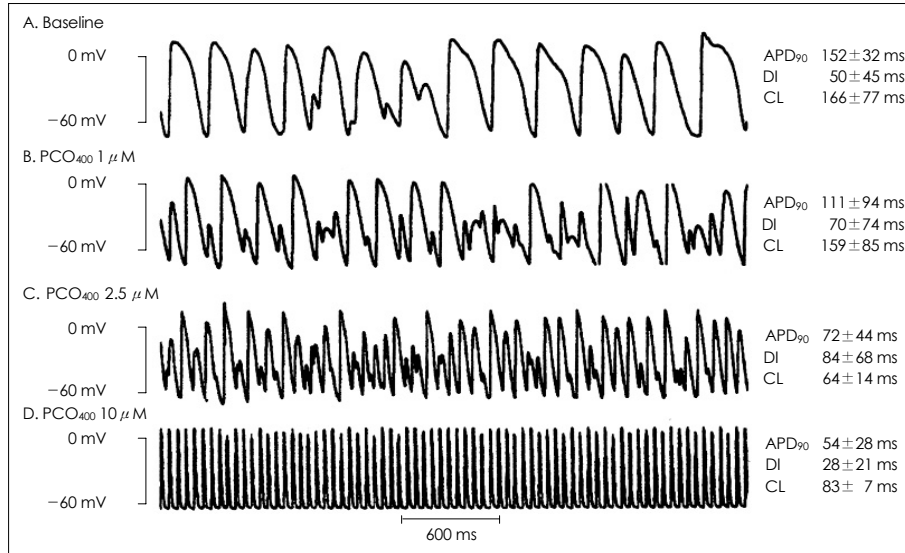
**Table 1.** APD dynamics during S1S2 pacing protocol and VF

	S1S2 Protocol					
	PCO <sub>400</sub> 0 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 1 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 2.5 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 5 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 10 $\mu$ M	Washout
ERP (ms)	26.9±45.4	195.1±33.7*	138.8±62.4 <sup>†</sup>	134.0±48.2 <sup>‡</sup>	—	—
APD <sub>90</sub> (ms)	208.3±75.8	166.1±65.9	102.8±23.6*	72.3±15.3 <sup>†</sup>	41.0±9.1 <sup>‡</sup>	192±48.8
Smax	0.6	0.7	0.7	0.04	-0.01*	1.0
	VF					
	PCO <sub>400</sub> 0 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 1 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 2.5 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 5 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 10 $\mu$ M	Washout
APD <sub>90</sub> (ms)	111.1±31.9	151.9± 93.5	71.5±44.2	33.2± 5.5 <sup>†</sup>	54.5±28.2*	—
DI (ms)	49.5±54.5	69.9± 74.4	84.1±67.8	28.3±11.6	27.8±20.7	—
CL (ms)	166.4±76.9	225.9±160.8	158.6±81.3	64.4±13.8 <sup>†</sup>	83.1± 6.7*	—
Smax	2.3	3.0	1.3	-0.02 <sup>†</sup>	-1.1*	—

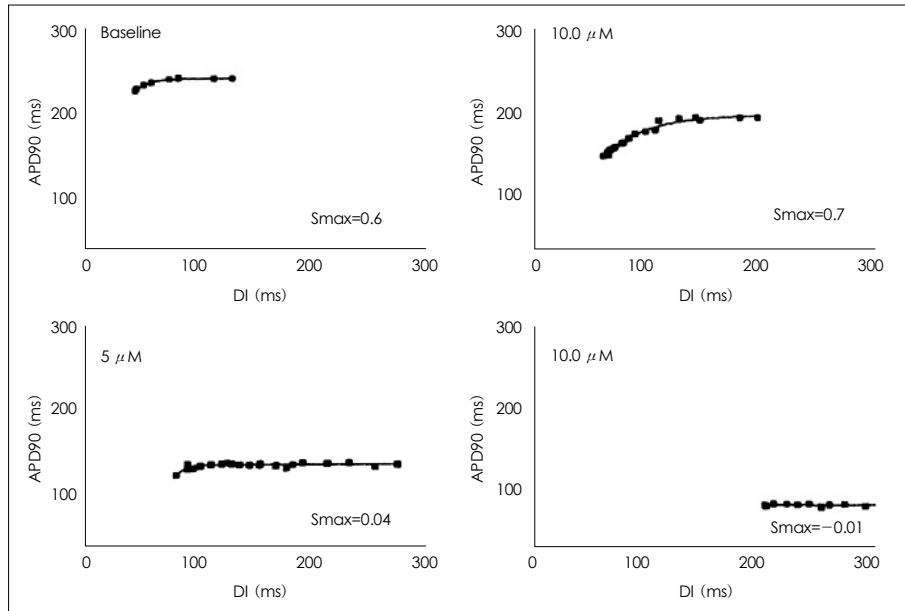
\*: p<0.05 vs. 0  $\mu$ M, <sup>†</sup>: p<0.01 vs. 0  $\mu$ M, <sup>‡</sup>: p<0.001 vs. 0  $\mu$ M. APD: action potential duration, ERP: effective refractory period, Smax: maximal slope of restitution curve, DI: diastolic interval, CL: cycle length

$\mu\text{M}$ )로 유의하게 감소시켰다( $p<0.001$ ). ERP는  $269 \pm 45$  ms(baseline)에서  $134 \pm 48$  ms( $5 \mu\text{M}$ )로 감소시켰다( $p<0.01$ ; Table 1). 심실세동은 모든 예에서 성공적으로 유발되었다. 세동간격 주기는 기저상태에서  $166 \pm 77$  ms로 비교적 다양한 활동전위 형태를 보였다(Fig. 2A). 저농도의  $\text{PCO}_{400}$ 에서의 세포막 전위 전극도는 세

동간격 주기 및 활동전위의 형태가 매우 다양하고 분절되며, 중간중간에 낮은 진폭으로 진동하는 형태로 관찰되었다(Fig. 2B, C).  $5\sim 10 \mu\text{M}$ 의 고농도  $\text{PCO}_{400}$ 에서는 세동간격 주기는 더욱 감소하였지만 세포막 전위기록은 오히려 규칙적이면서 매우 빠른 세동이나 다형심실 빈맥의 형태를 나타냈다(Fig. 2D). 평균 세동간격 주기는



**Fig. 2.** Transmembrane potential (TMP) recordings of VF and pro-fibrillatory effects of  $\text{PCO}_{400}$ .  $\text{PCO}_{400}$  markedly reduced action potential duration 90% (APD<sub>90</sub>) and VF cycle length. However, VF became organized at high concentration of  $\text{PCO}_{400}$  (D).



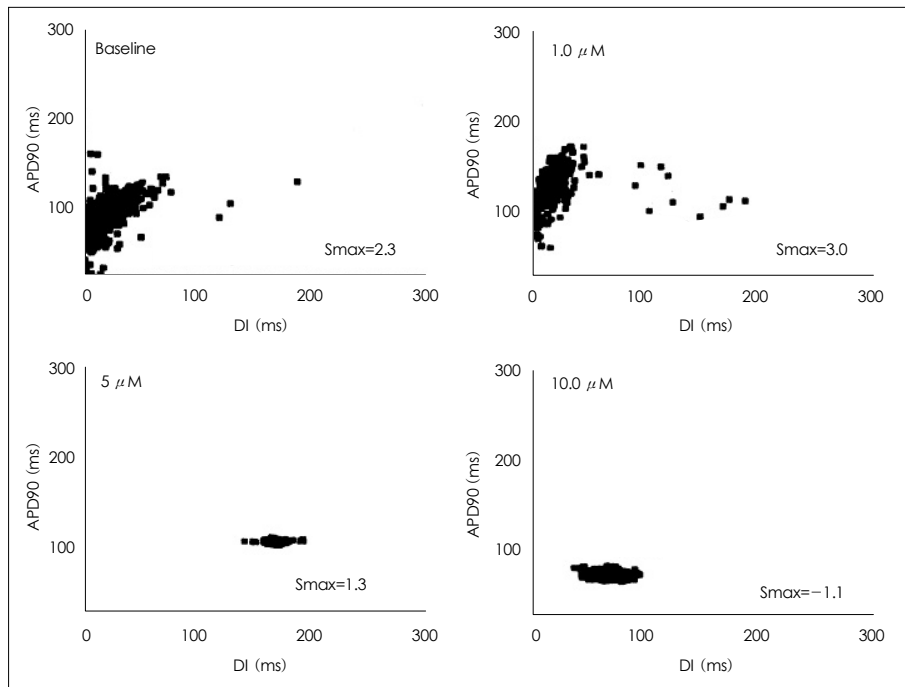
**Fig. 3.** Action potential duration restitution (APDR) curves with  $\text{PCO}_{400}$  infusion. Maximal slope of restitution (S<sub>max</sub>) was steepened at the concentration of  $1 \mu\text{M}$ . Whereas, S<sub>max</sub> was flattened at higher concentrations ( $5\sim 10 \mu\text{M}$ ).

기저상태( $166 \pm 77$  ms)에 비해 의미있게 감소( $5 \mu\text{M}$ 에서  $64 \pm 14$  ms,  $p < 0.01$ )하였다(Table 1). 1시간 세척 후에 600 ms로 조율시 측정된 APD<sub>90</sub>는 기저치에 가깝게 회복되었다(Table 1).

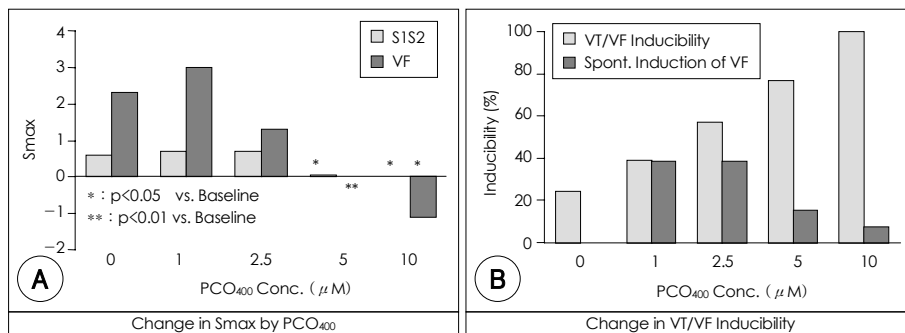
#### APD 상환현상에 미치는 PCO<sub>400</sub>의 영향

PCO<sub>400</sub>은 S1S2 조율로 얻어진 APDR 곡선의 최대

기울기(Smax)를  $5 \mu\text{M}$  이상의 고농도에서 현저하게 감소시켰다( $0.6$ 에서  $0.04$  이하,  $p < 0.05$ ; Fig. 3). 또한 고농도의 PCO<sub>400</sub>은 심실세동 중의 역동적 APD 상환곡선의 Smax를 현저하게 감소시켰다( $0 \mu\text{M}$ 에서  $2.3$ ,  $10 \mu\text{M}$ 에서  $-1.1$ ,  $p < 0.05$ ; Fig. 4). 그러나  $1 \mu\text{M}$ 의 저농도에서는 S1S2에 의한 APDR( $0.7$ )이나 역동적 APDR( $3.0$ )의 Smax를 증가시키는 경향을 보였다(Fig. 5A).



**Fig. 4.** Dynamic action potential duration restitution (APDR) curves during VF with PCO<sub>400</sub> infusion. Maximal slope of APDR (Smax) was increased at the concentration of  $1 \mu\text{M}$ . However, Smax was decreased at higher concentrations ( $5$ – $10 \mu\text{M}$ ).



**Fig. 5.** A: change in maximal slope of restitution curve (Smax) according to PCO<sub>400</sub> concentrations. One  $\mu\text{M}$  PCO<sub>400</sub> increased Smax. However, Smax was decreased again at higher concentration of PCO<sub>400</sub> ( $5$ – $10 \mu\text{M}$ ) regardless of S1S2 protocol or during VF. B: changes in VT/VF inducibility. The increase of PCO<sub>400</sub> concentrations gradually increased the inducibility of VT. However, spontaneous VF induction was higher at the concentration of  $1 \mu\text{M}$  which resulted in higher Smax.

**Table 2.** DFT<sub>50</sub> and VT/VF Inducibility

	PCO <sub>400</sub> 0 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 1 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 2.5 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 5 $\mu$ M	PCO <sub>400</sub> 10 $\mu$ M
DFT <sub>50</sub>	1.00 $\pm$ 0.98	—	1.70 $\pm$ 0.95	2.0 $\pm$ 0.0	2.0 $\pm$ 0.0
VT/VF Inducibility (%)	24.4	38.9	57.1	76.9	100
Spontaneous Induction of VF (%)	0	38.5 (5/13)	38.5 (5/13)	15.4 (2/13)	7.7 (1/13)

DFT<sub>50</sub>: defibrillation threshold of 50% success, VT/ VF: ventricular tachycardia/fibrillation

### PCO<sub>400</sub> 농도에 따른 심실세동의 유발률과 세동지속의 기전

PCO<sub>400</sub>은 신속조율에 의한 심실세동 유발률을 농도에 비례하여 증가시켰다(기저상태에서 24% vs. 10  $\mu$ M에서 100%,  $p < 0.0001$ ). 그러나 조율없이 저절로 유발되는 자발적 심실세동 유발률은 오히려 1~2.5  $\mu$ M에서 더 높았다(기저상태에서 0% vs. 1  $\mu$ M과 2.5  $\mu$ M에서 각각 38.5%,  $p < 0.0001$ ; Table 2). 자발적인 심실세동 유발시 PCO<sub>400</sub>의 평균농도는 2.2  $\mu$ M이었다. 이와 같은 현상은 PCO<sub>400</sub>의 APD<sub>90</sub> 감소 및 Smax 변화효과와 심실세동의 기전과의 관련성을 나타낸다. APD<sub>90</sub>가 감소되면서 Smax가 증가되는 저농도의 PCO<sub>400</sub>에서는 심실세동의 자발적인 유발이 쉽게 이루어지고 매우 불규칙한 세동의 형태를 보이는 반면, 고농도에서는 APD<sub>90</sub> 감소가 더욱 현저해지나 Smax는 감소되었으며, 이때 자발적 심실세동 유발률은 감소되고 신속조율에 의한 심실세동 유발률은 증가되는 특징을 보였다. 특히S1S2로 조율한 APD<sub>90</sub>가 70 ms이하인 고농도에서 심실세동 유발률은 현저히 높았으며(40.1% vs. 88.5%,  $p < 0.001$ ) 유발된 심실세동의 주기는 매우 빠르지만 규칙적이고 세밀한 심실세동 또는 다형심실빈맥의 형태를 나타내었다(Fig. 2). 5  $\mu$ M 이상의 고농도의 PCO<sub>400</sub>에서 유발된 심실세동은, 전례에서 자발적인 세동없이 지속되었으며, 전기적 세동이 성공적으로 이루어진 후 저절로 재유발되어 중단없이 지속되는 경우가 흔히 관찰되었다.

## 고 찰

본 연구를 통해서 APD<sub>90</sub>와 Smax가 심실세동의 유발과 지속에 중요한 역할을 함을 알 수 있었다. K<sub>[ATP]</sub> 통로 개방제인 PCO<sub>400</sub>은 Smax를 증가시키는 저농도에서는 심실세동 유발을 증가시켰고 APD<sub>90</sub> 단축이 현저한 고농도에서는 심실세동의 지속을 용이하게 하였다.

### 심실세동의 유발과 지속 기전으로서의 ADP 상환현상

본 연구의 결과는 심실세동 유발과 지속에 있어 APD 상환역학이 중요하다는 것을 나타내는 것이다. Krinsky가 나선파동 회귀를 부정맥의 기전으로 제시한 후,<sup>7)</sup> 세동의 기전을 설명하고자 많은 가설들이 제시되었다. 이중 다발성 파동(multiple wavelet) 가설은 파동파손(wavebreak)이 이미 존재하는 전기생리학적 이질성, 특히 불응기의 분산(dispersion of refractoriness) 정도에 크게 영향을 받는다는 것이었다.<sup>8)</sup> 그러나 이미 존재하는 이질성이 파동파손의 유일한 기전은 아니다. 역동적으로 나타나는 전기생리학적 이질성은 심실세동의 유발과 지속의 또 다른 기전으로 제시되었다. 이같은 역동적으로 일어나는 파동파손에 일차적으로 영향을 주는 것이 활동전위 상환현상(restitution properties)이다. Nolasco와 Dahlen 등<sup>9)</sup>은 상환곡선의 최대 기울기(Smax)가 가파를 때 빠른 주파수로 심근조직을 조율하면, 때 조율마다 APD가 자연히 길어졌다 짧아졌다 진동하는 것을 증명하였다. 이와 같은 역동적으로 발생하는 전기생리학적 불안정성이, 이미 존재하는 전기생리학적 이질성에 추가될 때, 파장(wavelength)의 공간적 다양성은 전기전도능(safety factor)을 결정하는데 중요하다고 알려져 있는 근원-침몰 부조화(source-sink mismatch)를 증폭시키게 되고 결과적으로 국소적인 파동파손과 회귀현상을 유발하게 된다.<sup>10)</sup> 역으로, APD 상환곡선의 기울기가 감소할 때, 나선파동의 파손은 방지되며 나선파동은 점차 안정화된다.<sup>11)</sup> 그러므로 APD 상환곡선 기울기의 감소를 통한 역동적 불안정성의 방지는 심실세동 예방을 위해 매우 중요한 표적 중의 하나가 될 수 있다.<sup>2)</sup>

### K<sub>[ATP]</sub> 통로 개방제의 심실세동 유발효과

K<sub>[ATP]</sub> 통로는 심근 허혈시 발생하는 심근 전조건(preconditioning) 현상에 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.<sup>6)</sup> K<sub>[ATP]</sub> 통로의 활성화가 부정맥을 조장할 것이라는 보고가 있는 반면,<sup>12-14)</sup> 유발 활성(triggered acti-

vity)를 감소시켜 치명적인 부정맥을 줄일 것이라는 상반된 보고도 있어서 전기생리학적 영향에 대해서는 아직까지 논란이 있다.<sup>15-17)</sup> Uchida 등<sup>12)</sup>은  $K_{[ATP]}$  통로 개방제가 심실세동 중 나선파동의 core 크기를 감소시켜 심실세동의 지속을 용이하게 하였다고 보고하였으며 Wu 등<sup>18)</sup>의 연구에 따르면 심부전 환자의 적출심장에  $K_{[ATP]}$  통로 개방제를 투여하여 APD의 현저한 감소와 함께 심실세동의 유발, 지속이 조장되었다고 한 바 있다. 이러한 사실은 나선파동의 파장 감소가 회귀현상의 core 크기를 감소시키며 상대적으로 critical mass를 크게 하는 것과 같은 효과를 나타냄으로 심실세동 유지를 용이하게 한다고 판단된다.<sup>12)19)</sup> 본 연구에서는 저농도의  $K_{[ATP]}$  통로 개방제는 Smax를 증가시켜 Wu 등의 결과와 유사하였으나 고농도에서는 Smax가 다시 감소하였고 불규칙한 심실세동은 매우 세동간격주기가 짧은 다형심실빈맥 형태로 안정화되었다. 이때 Smax의 감소는, 일정한 세동 주기장에서 극도로 짧아진 APD와 상대적으로 길어진 확장기 간격(DI)에 의한 상환현상의 소실, 또는 역상환 현상으로 해석된다. 고농도의  $K_{[ATP]}$  통로 개방제가 유발한 규칙적이고 안정화되었지만 매우 주기장이 짧은 심실세동 또는 다형 심실빈맥은 특이한 현상으로 APD의 현저한 감소는 상환현상이 없이도 규칙적이고 안정된 VF를 지속시키는데 기여한다는 것을 나타내는 것이다. Smax의 증가는 심실세동의 유발에, APD의 감소는 심실세동의 지속에 각각 중요한 역할을 하는 것으로 해석된다.

## 제한점

본 연구는 적출된 우심실의 단일 세포에서 기록된 세포막 전위 분석으로 이루어졌다. 본 연구의 결과가 인체에도 적용될 수 있을지는 불확실하다. 적출된 우심실이므로 시간 경과에 따라 허혈로 인한 전기생리적 변화가 결과에 영향을 미칠 수 있음이 예상된다. 그러나 1시간의 세척 후에 기저 상태로 회복되는 점과, 대조군 실험에서 2시간의 시간이 경과 후 특이한 변화가 없는 것으로 보아 허혈이 결과에 영향을 미쳤을 가능성은 적다고 하겠다.

## 결론

$K_{[ATP]}$  통로 개방제는 APD의 현저한 감소와 Smax의 역동적인 변화를 초래함으로써 심실세동/빈맥의 유발

과 지속을 용이하게 하였다. Smax는 심실세동/빈맥의 자발적 유발과 관계 있었으며, APD90 감소(<70 ms)는 심실세동의 지속에 있어 중요한 역할을 하였다.

## 요약

### 배경 및 목적 :

$K_{[ATP]}$  개방제가 어떤 기전으로 심실성 부정맥을 유발하는지에 관해서는 알려진 바가 적다. 본 연구의 목적은  $K_{[ATP]}$  개방제인  $PCO_{400}$ 이 활동전위기간(APD)와 APD 상환 역동학에 미치는 영향과 이외 심실빈맥/세동의 유발과의 연관성에 대하여 알고자 함이다.

### 방법 :

19마리의 적출관류 돼지 우심실에서 미세전극 기법으로 세포막 전위를 기록하였다. 세포막 전위는 심내막층에서  $PCO_{400}$  농도 0  $\mu M$ , 1  $\mu M$ , 2.5  $\mu M$ , 5  $\mu M$ , 10  $\mu M$ 과 세척 1시간 후 기록하였다. 심실불응기는 각각의 농도에서 60 ms 조율하면서 기외수축 조율을 하여 측정하였다. APD 상환곡선의 최대 기울기(Smax)는 S1S2 조율 및 심실세동 중에 기록된 활동전위로 계산하였다.

### 결과 :

$PCO_{400}$ 은 APD<sub>90</sub>을 감소시켰다(600 ms S1 조율 :  $208 \pm 76$  ms에서  $41 \pm 9$  ms,  $p < 0.001$  ; 심실세동 중 :  $111 \pm 32$  ms에서  $54 \pm 28$  ms,  $p < 0.001$ ).  $PCO_{400}$ 은 1  $\mu M$ 의 농도에서는 Smax를 증가시켰지만(S1S2 조율 : 0.6에서 0.7, 심실세동 중 : 2.3에서 3.0) 고농도에서는 오히려 감소시켰다(S1S2 조율 : -0.01,  $p < 0.05$ , 심실세동 중 : -1.1,  $p < 0.01$ ).  $PCO_{400}$ 의 농도의 증가는 심실빈맥/세동 유발률의 증가와 관련 있었다(24.4%에서 100%,  $p < 0.01$ ). 자발적인 심실세동의 유발률은 1  $\mu M$ (38.5%)에서 가장 높았으며 이는 높은 Smax와 관련 있었다.

### 결론 :

$PCO_{400}$ 은 활동전위기간의 감소와 Smax의 역동적 변화를 유도함으로써 세동의 유발을 용이하게 하였다. Smax는 자발적인 심실빈맥/세동의 유발과 연관이 있으며 APD<sub>90</sub>이 70 ms 이하로 감소하는 상황은 심실빈맥/세동의 유지에 결정적인 역할을 하는 것으로 생각된다.

**중심 단어 :**  $K_{[ATP]}$  통로 ; 활동전위기간 ; 상환현상 ; 부정맥유발.

본 연구는 Brain Korea 21 (수혜자 김영훈)의 지원으로 이루어졌음.

## REFERENCES

- 1) Kempf FC Jr, Josephson ME. Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1984;53: 1577-82.
- 2) Weiss JN, Chen PS, Qu Z, Karagueuzian HS, Garfinkel A. Ventricular fibrillation: how do we stop the waves from breaking? *Circ Res* 2000;87:1103-7.
- 3) Kim YH, Xie F, Yashima M, Wu TJ, Valderrabano M, Lee MH, Ohara T, Voroshilovsky O, Doshi RN, Fishbein MC, Qu Z, Garfinkel A, Weiss JN, Karagueuzian HS, Chen PS. Role of papillary muscle in the generation and maintenance of reentry during ventricular tachycardia and fibrillation in isolated swine right ventricle. *Circulation* 1999;100:1450-9.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- 7) Krinsky VI. Spread of excitation in an inhomogeneous medium. *Biophysica* 1966;11:776-84.
- 8) Lee JJ, Kamjoo K, Hough D, Hwang C, Fan W, Fishbein MC, Bonometti C, Ikeda T, Karagueuzian HS, Chen PS. Reentrant wave fronts in Wiggers' stage II ventricular fibrillation: characteristics and mechanisms of termination and spontaneous regeneration. *Circ Res* 1996;78:660-75.
- 9) Nolasco JB, Dahlen RW. A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *J Appl Physiol* 1968; 25:191-6.
- 10) Qu Z, Garfinkel A, Chen PS, Weiss JN. Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in a simulated cardiac tissue. *Circulation* 2000;102:1664-70.
- 11) Garfinkel A, Kim YH, Voroshilovsky O, Qu Z, Kil JR, Lee MH, Karagueuzian HS, Weiss JN, Chen PS. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6061-6.
- 12) Uchida T, Yashima M, Gotoh M, Qu Z, Garfinkel A, Weiss JN, Fishbein MC, Mandel WJ, Chen PS, Karagueuzian HS. Mechanism of acceleration of functional reentry in ventricle: effects of ATP sensitive potassium channel opener. *Circulation* 1999;99:704-12.
- 13) Chi L, Uprichard AC, Lucchesi BR. Profibrillatory actions of pinacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:452-64.
- 14) Wilde AA, Janse MJ. Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 1994;28:16-24.
- 15) Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987; 253:H1470-6.
- 16) Vegh A, Szekeres L, Parratt J. Preconditioning of the ischemic myocardium: involvement of L-arginine nitric oxide pathway. *Br J Pharmacol* 1992;107:648-52.
- 17) Kobayashi Y, Miyata A, Tanno K, Kikushima S, Baba T, Katagiri T. Effects of nicorandil, a potassium channel opener, on idiopathic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1377-83.
- 18) Wu TJ, Yashima M, Doshi R, Kim YH, Athill CA, Ong JJ, Czer L, Trento A, Blanch C, Kass RM, Garfinkel A, Weiss JN, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen PS. Relation between cellular repolarization characteristics and critical mass for human ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1077-86.
- 19) Shuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res* 1992;71:1254-67.