

심실 내 장애물에 의한 심실세동의
동역학적 변화

연세대학교 대학원

의 학 과

구 본 권

심실 내 장애물에 의한 심실세동의
동역학적 변화

지도교수 김 성 순

이 논문을 박사 학위논문으로 제출함.

2004년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

구 본 권

구본권의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2004년 6월 일

감사의 글

본 논문의 시작부터 완성까지 체계적인 지도와 조언을 해주신 김성순 교수님께 깊은 감사를 드리며, 본 연구에 대해 조언을 아끼지 않으신 최규옥 교수님, 장병철 교수님, 권혁문 교수님, 그리고 안덕선 교수님께도 고개 숙여 감사드립니다.

아울러 본 연구의 계획과 수행과정에서 지원과 노고를 아끼지 않으신 이문형 교수님과 바쁜 중에도 실험을 함께 해준 정보영, 서정철, 김일권 선생님과 늘 배려해 주시고 이끌어 주시는 연세대, 서울대 순환기내과 교수님들께도 깊은 감사를 드립니다.

성실과 사랑의 소중함을 가르쳐 주셨고, 언제나 기다려 주시며, 인생의 등불이 되어 주시며, 오늘의 제 모습을 만들어 주신 양가 부모님들, 힘이 되어 주는 가족들, 그리고 늘 곁에서 지켜주고 따뜻한 지지를 아끼지 않으며, 같이 기뻐하고 아파해 주었던 사랑하는 아내 이효진과 항상 새로운 미래를 만들어 가는 건우, 민정이에게 이 논문을 바칩니다.

저 자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 연구 대상	5
2. 우심실 관류 시스템	5
3. 광학적 지도 분석 시스템	5
4. 장애물 형성 및 형광활성도 분석	6
5. 통계적 분석	7
III. 결과	8
1. 광학적 지도 분석 시스템 모델 구축	8
2. 장애물에 따른 파형의 변화	8
3. 장애물의 크기에 따른 광학 활성 전위파 주기의 변화	13
4. 장애물에 따른 심실빈맥으로의 전환	15
IV. 고찰	17
V. 결론	21
참고문헌	22
영문요약	25

그림 차례

Figure 1. Schematic presentation of the optical mapping system	6
Figure 2. Baseline optical mapping images and optical fluorescent signals	9
Figure 3. Optical mapping images after the creation of an obstacle	10
Figure 4. Attachment of the electrical activities around an obstacle	10
Figure 5. Two holes and single attachment	11
Figure 6. Transient rotation of the wavefront around an obstacle	12
Figure 7. Rotation and attachment	12
Figure 8. Changes of cycle length according to the size of obstacles in tissues with single obstacle	14
Figure 9. Changes of cycle length according to the number of obstacles	15

표 차례

Table 1. Changes of cycle length before and after creation of obstacles	14
---	----

국문요약

심실 내 장애물에 의한 심실세동의 동역학적 변화

심실세동의 발생 및 유지 기전을 연구하는데 있어 심실 내 자연적 또는 인위적 장애물들에 의한 심실세동의 동역학적 변화에 대한 다양한 연구들이 진행되어 왔다. 그러나 기존의 연구들은 컴퓨터 모의실험이나 인위적 장애물이 없는 심근에서의 연구 결과이거나 한 가지 형태의 장애물에 대한 연구이었고, 고전적인 전기적 지도분석법을 이용한 연구이어서 다양한 장애물의 크기에 따른 동역학적 변화나 장애물에 대한 회귀 파면의 변화에 대해 명확히 알 수 없었다.

본 연구에서는 심실세동이 유발된 돼지의 우심실 관류 조직을 대상으로 다양한 크기의 장애물을 만들어 서로 다른 크기의 장애물과 두 개의 장애물에 의한 회귀파면들의 동역학적 변화를 광학적 지도분석 시스템을 이용하여 분석하고, 장애물들이 회귀파면을 안정화시켜 심실빈맥으로의 전환을 유도할 수 있을지에 대해 관찰하고자 하였다. 돼지의 우심실을 분리하여 Tyrode 용액이 지속적으로 관류되도록 만들어진 조직 관류 시스템에 위치시킨 후 광학적 지도분석법을 이용하여 조직에서 발산되는 형광을 분석하였다. 조직 내 장애물은 피부조직 생검용 펀치를 이용하여 직경 2 mm부터 점차 크기를 늘려 최대 8 mm 크기의 장애물을 만든 후 주위에 다른 8 mm 크기의 장애물을 하나 더 만들면서 파면의 변화를 관찰하고, 세동 주기의 변화를 분석하였다. 연구 결과, 전체 20개의 장애물들 중 14개의 장애물에서 회귀파면의 일시적 변화를 관찰할 수 있었는데, 회귀파면이 지나간 후 주위조직이 재분극된 상태에서 장애물 주위에 일시적인 형광활성도를 보이거나 회귀파면들의 장애물 주위로의 일시적인 회전현상들이 나타났는데, 이러한 현상은 6 mm 이상 크기의 장애물에서만 관찰할 수 있었다. 장애물의 크기와 수에 따른 광학활성 전위파 주기를 분석한 결과 장애물이 없는 상태의 평균 주기는 118.5 ± 24.7 msec 이었고, 8 mm 크기의 장애물을 만든 후에는 135.4 ± 30.4 msec, 두 개의 장애물을 만든 후에는 159.4 ± 47.7 msec로 장애물에 따라 주기가 유의하게 길어지는 소견을 보였다($p=0.01$). 장애물의 크기와 광학 활성 전위파의 주기는 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.38$, $p=0.007$). 전체 열 개의 조직 중 세 개의 조직에서 두 개의 장애물을 만든 후 심실세동에서 심실빈

맥으로의 전환을 관찰할 수 있었다.

결론적으로, 본 연구에서 심실세동이 유발된 조직에서 일정 크기 이상의 장애물들은 심실세동을 안정화시키는 효과를 보였으며, 이러한 효과의 일부는 파면들의 장애물 주위로의 일시적인 부착 현상이나 회전현상에 의해 나타난다는 것을 알 수 있었다. 또한 장애물들은 일부의 조직에서 심실세동에서 심실빈맥으로의 전환을 유도할 수도 있다는 것을 알 수 있었다.

핵심 되는 말: 심실세동, 장애물, 광학적 지도분석 시스템, 우심실, 파면

심실 내 장애물에 의한 심실세동의 동역학적 변화

<지도교수 김 성 순>

연세대학교 대학원 의학과

구 본 권

I. 서 론

심인성 급사는 구미 선진국에서 중요한 사망 원인 중의 하나이고, 미국의 경우 연간 약 300,000명 정도가 심인성 급사로 사망한다.¹ 국내에서도 허혈성 심장 질환자 수가 증가함에 따라 심인성 급사 환자의 수도 급격히 증가하고 있다.²⁻⁵ 심인성 급사는 대부분에서 심실세동이 원인인데 심실세동은 심근의 전기적 활성이 무 체계적이고, 비 정형적이어서 심전도 상 불규칙한 진동 파를 보이고, 심실 여러 부위가 계통 없이 수축 확장하여 심박출량이 없는 상태로 적극적인 치료를 하지 않으면 환자는 수 분내에 사망에 이르게 된다.

심실세동의 치료는 고식적인 약물치료와 제세동기의 삽입으로 크게 나눌 수 있다. 제세동기의 삽입으로 많은 심실세동으로 인한 심인성 급사 환자가 생명을 유지하였지만, 고가의 장비이고 관혈적인 시술을 통해 기기를 삽입해야 한다는 점에서 그 사용이 제한적이므로 보다 안전하고 효과적인 치료법의 개발이 절실한 실정이다. 그러나 심실세동의 약물 치료는 이전의 대규모 임상 연구들^{6,7}에서 약물치료가 오히려 심인성 급사로 인한 사망률을 높인다는 결과가 나타난 이후 더 이상 크게 발전하지 못하고 있다.

Weiss 등⁸은 이전 연구들^{6,7}에서 사용한 약물들이 심실빈맥의 발생은 줄일 수 있었지만, 심실빈맥에서 심실세동으로의 진행을 막지 못했거나, 오히려 이러한 진행을 촉진시켰기 때문에 효과적이지 못했을 것이라고 추정하였다. 따라서 심실세동의 발생기전과 동역학에 대한 더 많은 연구와 이해가 이루어져야만, 이에

대한 더욱 안전하고 효과적인 치료법이 개발될 수 있을 것이다.

심장부정맥의 발생기전을 이해하기 위하여 조직 내의 장애물과 부정맥을 유발하는 회귀 파들과의 관계에 대해서는 다양한 연구들이 진행되어 왔다.⁹⁻¹³ 조직 내의 장애물은 전기 전도를 막는 장벽의 역할을 하고, 이러한 장애물의 존재는 심실세동의 동역학적 양상을 변화시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 기존의 연구들은 컴퓨터 모의 실험, 인위적 장애물이 없는 심근에서의 연구 결과이거나 한 가지 형태의 장애물을 인위적으로 만든 후 시행한 연구이므로 심실조직에 실제로 존재하는 다양한 형태나 수의 장애물과 심실세동의 동역학적 관계에 대해서는 명확히 알 수가 없었다.

한편 심실세동의 기전에 관한 생체 연구는 생체에서 세동을 유도할 경우 개체가 즉시 사망에 이르게 되어 시행이 불가능하다. 따라서 심실세동에 관한 연구는 체외 실험이 필수 불가결하며, 이를 위한 세동 등 빈맥의 동물 모델은 중요한 연구 도구로 인식되고 있다. 또한 최근에는 조직 내의 전기적 활성도를 광학적인 방법으로 기록하는 방법이 개발되어 빈맥의 동역학적 변화에 대한 연구에서 유용하게 이용되고 있다.¹⁴⁻¹⁶

심근 내에 다양한 크기와 여러 개의 장애물을 인위적으로 만든 후 심실세동을 유발하게 되면 심실내의 장애물과 심실세동을 구성하는 여러 개의 회귀 파면(wavefront)들의 동역학적 관계에 대한 더 많은 정보를 얻을 수 있고, 향후 약물의 효과를 평가하거나 새로운 치료법을 개발하는데, 기초 자료로 이용될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 첫째, 돼지의 우심실 관류 조직에 대한 심실세동을 연구할 수 있는 광학적 지도 분석 시스템(optical mapping system)의 체외 실험모델을 확립하고, 둘째, 심실세동이 유발된 심실 내에 다양한 크기의 장애물을 만들어 장애물의 크기에 따른 회귀파면의 동역학적 양상의 변화를 관찰한 후 하나의 장애물을 더 만들어 두 개의 장애물에 대한 회귀파면의 변화를 관찰하고, 셋째, 이러한 장애물들이 회귀파면들을 안정화시켜 심실빈맥으로의 전환을 유도할 수 있을 지에 대해 관찰하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

실험동물은 30~35 kg의 돼지를 사용하였고, 연세대학교 의과대학 임상의학 연구소 윤리위원회의 허가를 받아 동물실험을 시행하였다. 전신 마취 후 중앙 흉골절개술을 시행하고 신속하게 심장을 적출 하였다. 적출된 심장을 Tyrode 용액(NaCl, 125.0; KCl, 4.5; MgCl₂, 0.5; CaCl₂, 0.54; NaH₂PO₄, 1.2; NaHCO₃, 24; and glucose, 5.5)에 담근 상태에서 우 관상동맥의 기시부와 우심실만을 심장으로부터 분리하였다. 분리된 우심실의 우 관상동맥에 5 French 폴리에틸렌 도자를 삽입하고, 이를 통해 지속적으로 Tyrode 용액을 주입시켰다. 분리된 우심실 내 분포하고 있는 관상동맥의 노출된 말단부는 3-0 실크로 결찰하여 전체 심근에 Tyrode 용액이 골고루 관류되도록 하였다. Tyrode 용액이 든 작은 상자에 조직을 넣은 후 이를 얼음이 든 상자에 넣은 상태로 실험실로 이동하였으며, 이동 기간동안 우 관상동맥에 위치시킨 도자를 통해 지속적으로 Tyrode 용액을 주입시켰다.

2. 우심실 관류 시스템

우심실 관류 시스템은 조직욕조(tissue bath) 내와 우 관상동맥에 위치시킨 도자를 통해 지속적으로 Tyrode 용액이 관류되게 하여 관상동맥에 의한 심근관류 이외에도 조직의 표면이 지속적으로 관류되게 하였다. 관류시스템에 순환되는 용액은 지속적으로 95% 산소가 혼합되도록 하였고, 온열기를 이용하여 용액의 온도를 37℃로 유지시켰다.

3. 광학적 지도 분석 시스템

광학적 지도 분석 시스템은 2개의 램프 및 조직에서 발생하는 형광을 감지하는 charge-coupled device(CCD) 카메라와 이를 분석하는 프로그램이 장착된 컴퓨터로 구성하였다(Fig. 1). 램프는 500±30 nm 필터가 장착된 두 대의 250 watts 텅스텐 할로젠램프를 이용하였고, 조직에서 발산되는 형광은 600 nm long-pass 필터와 25 mm/f 0.85 비디오 렌즈가 장착된 12비트 디지털 CCD 카메라(Dalsa Inc., Waterloo, Canada)로 얻었다. 형광 활성화도는 한 번 기록 때마다 435 frames/초의 속도로 2.3초간 총 1000 frame을 기록하였다. 이렇게 얻은 자료는 LabVIEW 프로그램

(version 6.0, National Instrument, Austin, Texas, USA)을 이용하여 컴퓨터에서 분석하였다. 진동에 의한 간섭을 막기 위해 광학적 지도 분석 시스템을 항 진동 테이블(Shinhan, Siheung, Korea) 위에 설치하였다.

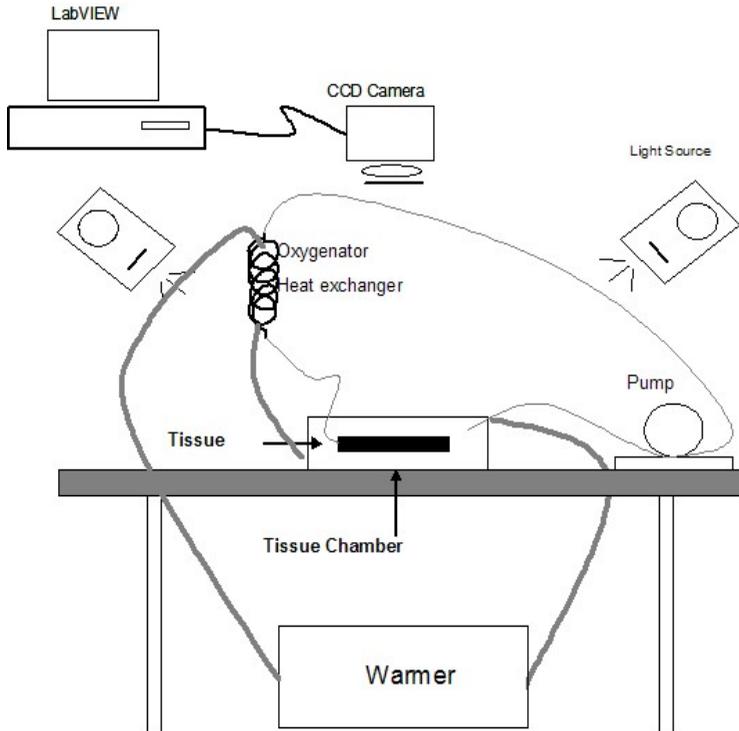


Fig. 1. Schematic presentation of the optical mapping system. Oxygenated and heated Tyrode solution perfuses the tissue through a 5 French catheter cannulated to the right coronary artery. Two tungsten halogen lamps are used as light sources. Charge-coupled device camera grabs the fluorescent signals from the tissue and these signals are analyzed using the LabVIEW program.

4. 장애물 형성 및 형광 활성화도 분석

조직육조 내에 우심실 조직을 고정된 후 형광 반응을 유발시키기 위해 di-4-ANEPPS를 1~2 $\mu\text{mol/L}$ 로 투여하여 심근 조직 내에 축적시켰고, 조직의 형광 발산 정도 및 분포는 형광 필터 안경을 이용하여 확인하였다.

대부분의 조직은 체외 관류를 시작하면서 심실세동이 발생하였고, 심실세동이 발생하지 않는 경우 급속 조율(rapid pacing)을 이용하여 심실세동을 유도하였다. 조직

의 실시간 형광 활성도를 확인한 상태에서 기본 영상을 획득한 후 피부 조직 생검용 펀치로 구멍을 만들어 전기전도에 대한 인위적 장애물을 만들었다. 장애물은 형광 활성도가 좋은 부위에서 주요 관상동맥 분지를 피해서 만들었다. 장애물의 크기는 처음 직경 2mm부터 시작하여 같은 부위에 2mm 간격으로 크기를 늘려서 최대 직경 8mm까지의 장애물을 만든 후 주위에 직경 8mm 크기의 장애물을 하나 더 만들면서 각각의 장애물에 따른 형광 활성도를 얻었다. 모든 조직의 형광 활성도는 심 외막 쪽에서 기록하였다. 형광 활성 지도는 필터를 이용하여 탈분극된 조직은 붉은색, 재분극된 조직은 푸른색으로 표시되게 하였다. 형광활성 지도의 4지점에서 각각의 광학활성 전위(optical action potential in fluorescence units)를 측정하였고 각 지점에서의 광학 활성 전위과의 평균 주기(cycle length)를 먼저 구한 후 이들의 평균값을 비교 분석에 이용하였다. 구멍의 크기가 변하면서 큰 파형이 반복적으로 일정한 간격으로 나타나 지속적으로 유지되는 경우(>30초)를 심실빈맥으로의 전환이라고 정의하였다.

5. 통계적 분석

자료는 평균±표준편차로 표시하였고 장애물의 크기와 광학 활성 전위파 주기의 상관관계는 스피어만 상관분석법을 이용하였고, 장애물의 수에 따른 광학 활성 전위파 주기의 차이는 repeated measures ANOVA법을 이용하여 분석하였고, 두 구간에서 전위파 주기의 차이는 Bonferroni 교정을 이용한 paired t-test를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의 하다고 정의하였고, 모든 통계학적 분석은 개인용 컴퓨터에 내장된 SPSS 10.0을 이용하였다.

III. 결 과

1. 광학적 지도 분석 시스템 모델 구축

총 15마리의 돼지를 이용하여 동물실험을 실행하였는데, 이 중 심실세동이 유지된 14마리 중 10마리에서 적절한 영상을 얻을 수 있었다. 초기 실험에서는 적출된 심장으로부터 우심실을 분리하는 과정에 시간이 많이 소모되었고, 이 과정을 실험대에서 시행하였는데, 이로 인해 분리된 심실의 생존시간이 짧아졌고 얼음 상자에 조직을 넣은 후 이동하는 과정에서 생존 심근의 양이 줄어들어 체외 순환 및 광학적 지도분석 시스템을 가동시켰을 때 생존 심근의 양이 너무 적어 적절한 영상을 얻을 수가 없었다. 이 문제를 해결하기 위해 우심실 분리 과정은 숙련된 흉부외과 의사가 시행하였고, 심장을 적출 하자마자 Tyrode 용액에 담긴 상태에서 우심실을 분리하였으며, 분리된 우심실을 다른 Tyrode 용액이 담긴 상자로 옮기는 즉시 도관을 통해 Tyrode 용액을 지속적으로 주입하여 표면 관류와 관상동맥을 통한 심근관류가 동시에 이루어지도록 하였다. 또한 우 관상동맥의 노출된 주요분지를 모두 결찰하는 과정을 통해 실험하는 동안 주입되는 Tyrode 용액이 전체 심근에 골고루 관류되도록 하였다. 이러한 개선된 방법으로 후기에 시행된 10마리의 돼지를 이용한 실험은 모두 성공적으로 진행할 수 있었다.

2. 장애물에 따른 파형의 변화

적절한 영상을 얻을 수 있었던 10개의 조직 모두 체외관류를 시작하면서 바로 심실세동이 발생하였다(Fig. 2, A). 체외 순환을 시작하면서부터 두 개의 장애물까지 만들고, 모든 영상을 얻을 때까지는 평균 30분의 시간이 소요되었다. 심실세동이 발생하지 않았던 한 조직에서는 급속조율로 심실세동을 유도하였으나, 심실세동이 유지되지 않아서 실험을 진행할 수 없었다(Fig. 2, B).

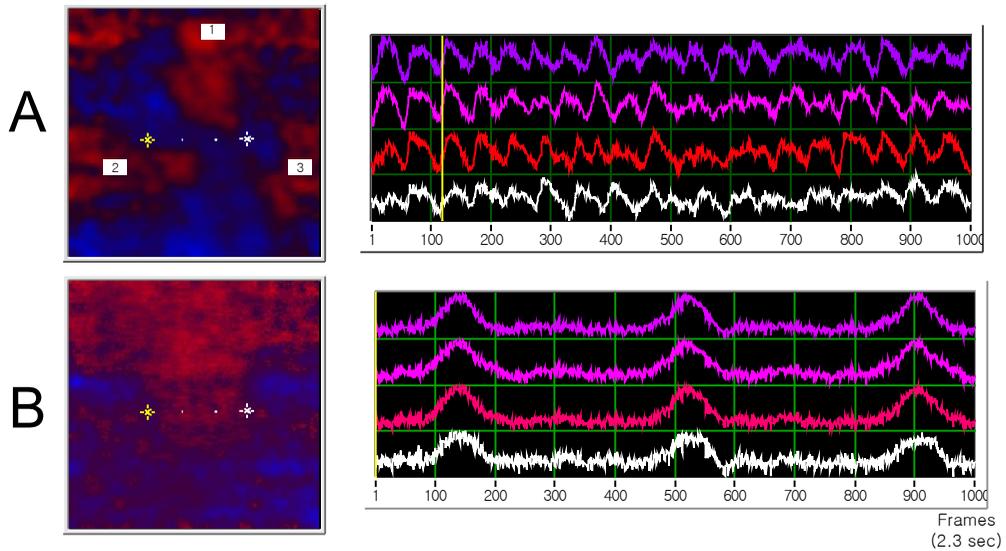


Fig. 2. Baseline optical mapping images and optical fluorescent signals. In optical mapping images (left), red represents depolarization and blue, repolarization. Four markers (* · · *) in left panel denote the sites where optical fluorescent signals were obtained. An optical fluorescent signal obtained at each marker is displayed in right panel (left - top, right - bottom).

A. This tissue shows ventricular fibrillation just after the perfusion of oxygenated and heated Tyrode solution. Multiple wavefronts (1-3) are shown in left panel and fibrillation waves in right panel. **B.** This tissue shows idioventricular rhythm. Single large wavefront is shown in left panel and slow regular rhythm in right panel.

심실세동이 유발된 각각의 조직에서 각 두 개씩의 장애물을 만들어 총 20개의 장애물들에 대해 파면의 변화를 관찰하였다. 여섯 개의 장애물에서는 장애물로 인한 활성 파면의 이동 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 3). 다른 14개의 장애물에서는 파면이 지나간 후 주위 조직이 모두 재분극된 상태에서도 장애물 주변에서 형광 활성도를 관찰할 수 있었는데(Fig 4, 5), 일례에서만 6 mm 크기의 장애물에서 이러한 현상을 관찰할 수 있었고, 나머지는 모두 8 mm 크기의 장애물에서 나타났다. 그러나 형광 활성도는 주위 조직이 탈분극된 상태에서만 장애물 주위에서 관찰되었고, 이동하는 회귀파면들의 영향으로 지속적인 국소 회귀를 유지하지는 못하였다.

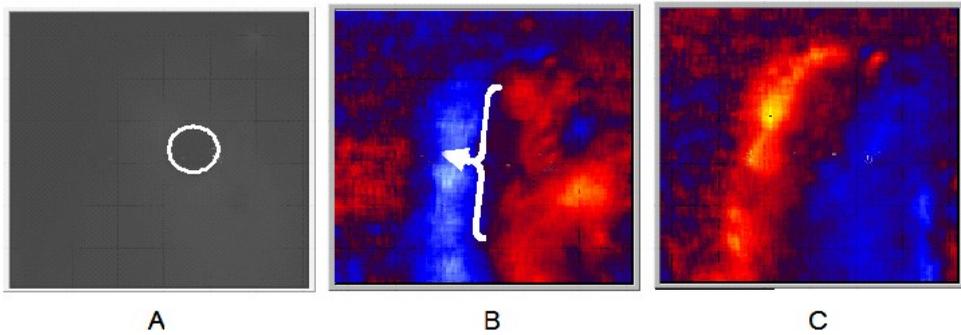


Fig. 3. Optical mapping images after the creation of an obstacle. Location of the hole in optical mapping images is the same as in an original picture. **A.** Original picture of the tissue with an 8 mm hole (white circle). **B.** A large wavefront comes from the right side of the hole. **C.** During repolarization, there is no fluorescent activity around the hole.

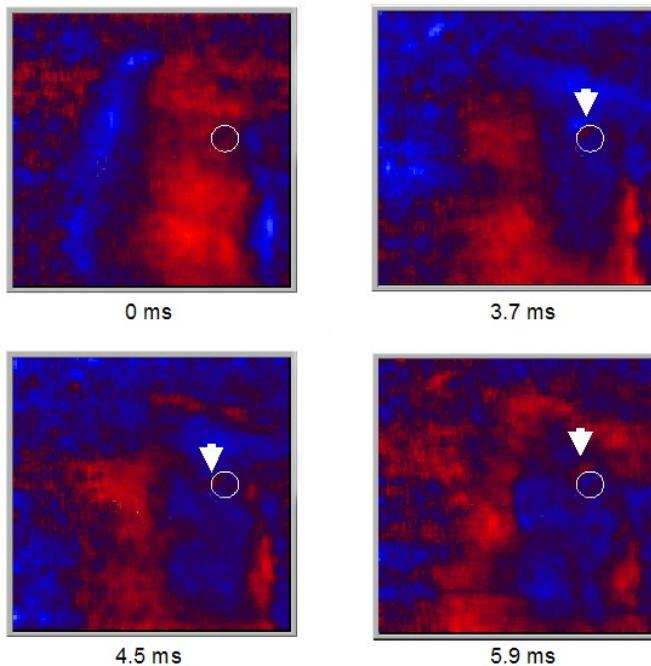


Fig. 4. Attachment of the electrical activities around an obstacle. After the passage of a large wavefront, there is an attachment of optical fluorescent signals (white arrow) along the rim of an 8 mm hole (white circle).

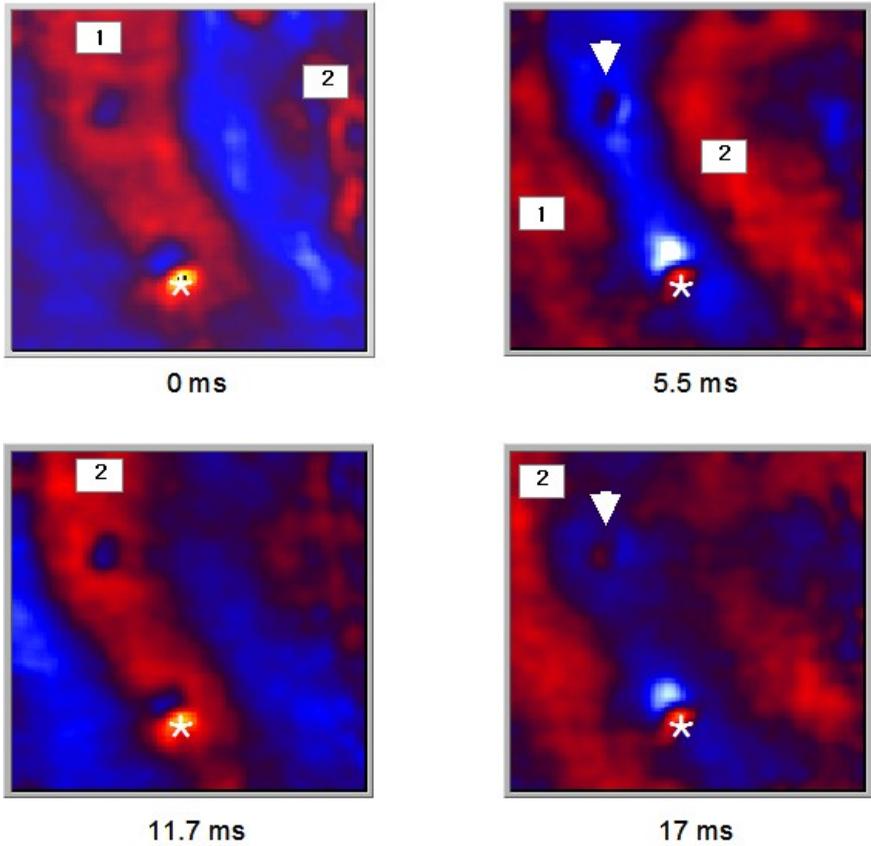


Fig. 5. Two holes and single attachment. After the passage of two wavefronts (1, 2), attachment of optical signals is noted only at the upper hole (white arrow). ms: milliseconds, *artifact just below the lower hole

활성 파면이 장애물의 주위를 회전하는 경우(Fig. 6, 7)도 3레에서 관찰할 수 있었으나, 이런 현상도 1-2회에 걸친 일시적인 회전현상이었고, 다른 파면들과 충돌(Fig. 6)에 의해서 또는 자연적으로(Fig. 7) 회전파면이 모두 소실되었다.

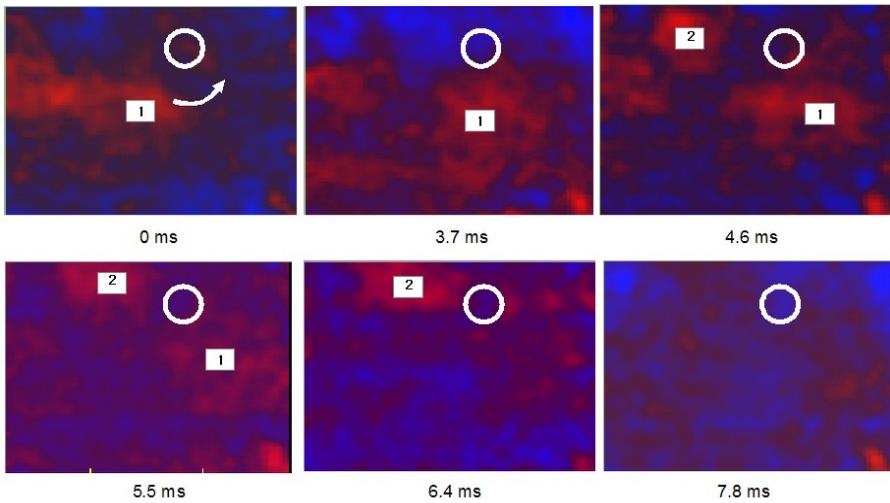


Fig. 6. Transient rotation of the wavefront around an obstacle. A large wavefront (1) approaches (0 ms) to the hole (8 mm, white circle) and rotates around it (3.7, 4.6, 5.5 ms). Collision (6.4 ms) with another wavefront (2) terminates the rotation (7.8 ms). ms: milliseconds

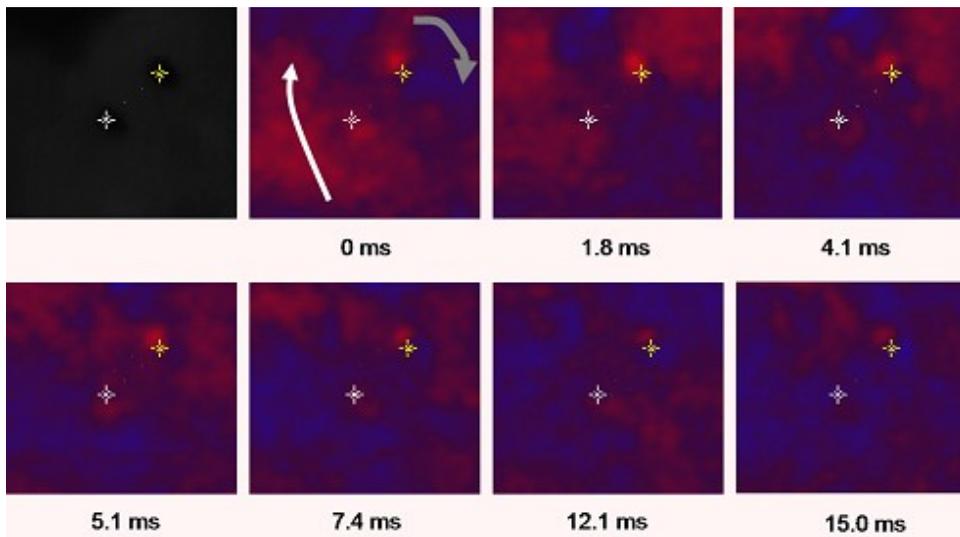


Fig. 7. Rotation and attachment. Two 8mm-sized holes are shown in the original picture of right ventricular tissue. Location of the two holes (*) in optical mapping images is the same as in an original picture (left upper). As the one wavefront passes by (white arrow), the other wavefront (gray arrow) attaches to the upper hole (0, 1.8, 4.1 ms) and rotates around it (5.1, 7.4, 12.1, 15.0 ms). Attachment of a wavefront is also seen along the rim of the lower hole. ms: milliseconds.

3. 장애물의 크기에 따른 광학 활성 전위파 주기의 변화

장애물이 없는 상태에서 광학 활성 전위파의 평균 기저 주기는 118.5 ± 24.7 msec였고 2 mm부터 8 mm까지 2 mm 간격으로 점차 장애물의 크기를 늘림에 따라 전위파의 주기도 변하였는데, 기저 주기와 비교하였을 때 2 mm(118.2 ± 25.6 msec) 및 4 mm(121.6 ± 25.1 msec) 크기의 장애물을 만든 후에는 유의한 증가가 없었으나 6 mm(126.7 ± 26.8 msec, $p=0.01$, vs. baseline) 및 8 mm(135.4 ± 30.4 msec, $p=0.02$, vs. baseline) 크기의 장애물에 대해서는 활성 전위파 주기의 유의한 증가가 관찰되었다. 장애물의 크기와 전위파의 주기는 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.38$, $p=0.007$, Fig. 8).

모든 조직에서 8 mm 크기의 장애물을 하나 더 만들면서 광학 활성 전위파의 주기가 길어지는 소견을 보였다(Table 1). 장애물이 없는 상태에서의 평균 주기는 118.5 ± 24.7 msec이었고, 8 mm 크기의 장애물을 만든 후에는 135.4 ± 30.4 msec, 두 개의 8 mm 크기의 장애물들을 만든 후에는 159.4 ± 47.7 msec로 장애물의 존재에 따라 광학 활성 전위파의 주기가 유의하게 길어지는 소견을 보였다($p=0.01$, Fig. 9).

Table 1. Changes of cycle length before and after creation of obstacles.

Tissue No.	Pre-obstacle CL (msec)	Post-obstacle CL(msec)	
		8 mm	8 mm ×2
1	105.5±1.0	142.5±1.0	220.0±13.5*
2	115.3±4.3	119.0±4.8	121.3±4.8
3	97.3±2.2	114.0±0.8	147.8±0.8
4	103.0±2.0	123.0±6.7	128.8±7.9
5	106.0±1.4	133.0±14.7	166.0±31.5
6	114.0±7.0	121.0±9.5	127.0±8.4
7	118.0±1.4	119.0±0.8	132.3±4.2
8	152.8±2.1	170.8±6.2	176.0±1.8*
9	175.5±3.0	206.8±5.6	262.3±1.5*
10	98.0±1.2	105.0±1.6	112.0±1.0
All	118.5±24.7	135.4±30.4	159.4±47.7

CL: cycle length, *Conversion to ventricular tachycardia after 2 obstacles

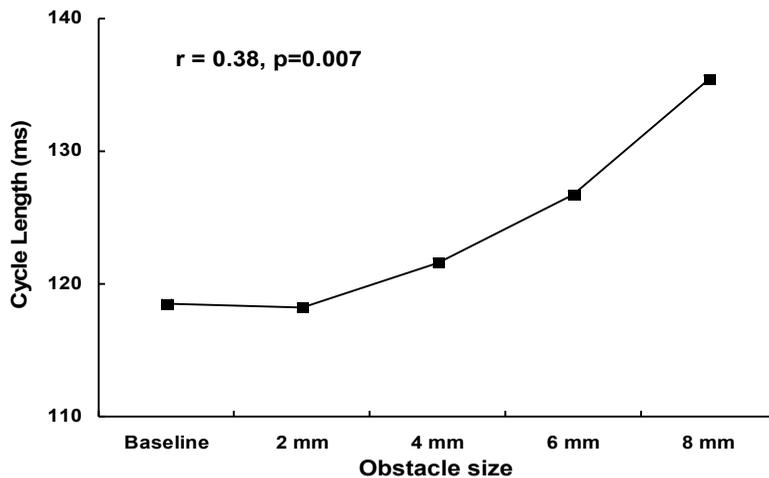


Fig. 8. Changes of cycle length according to the size of obstacles in tissues with single obstacle (Spearman's correlation analysis).

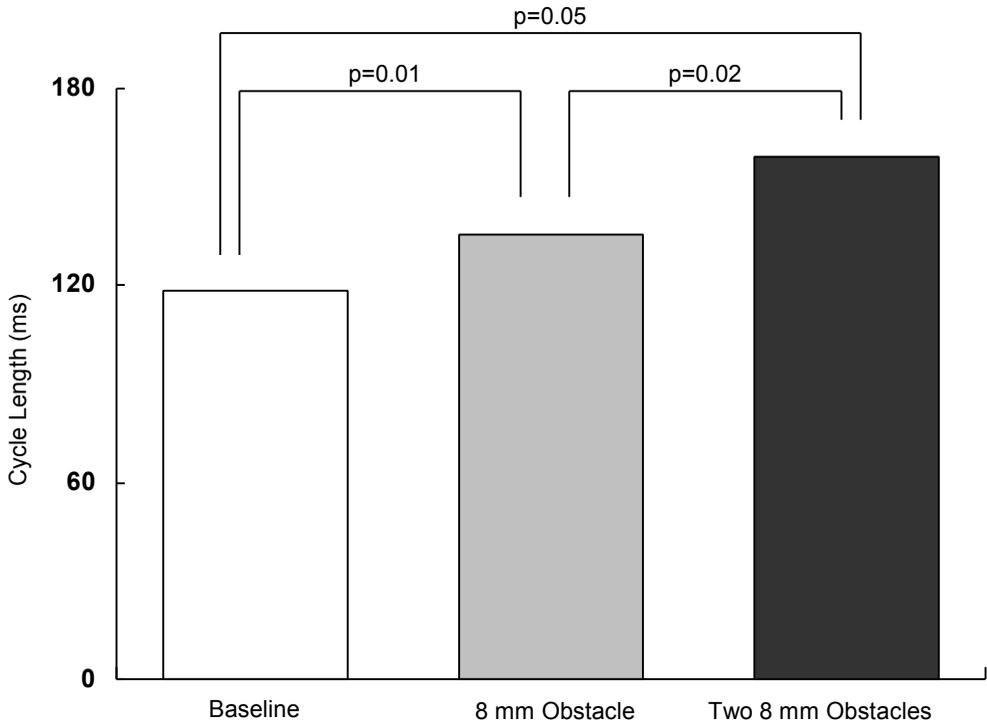


Fig. 9. Changes of cycle length according to the number of obstacles (paired t-test with Bonferroni correction).

4. 장애물에 의한 심실빈맥으로의 전환

열 개의 조직들 중 세 개의 조직(조직 1, 8, 9)에서 두 개의 장애물을 만든 후 심실세동에서 심실빈맥으로의 전환이 관찰되었다(Table 1, Fig. 9). 두 조직(조직 8, 9)의 경우 기저 주기가 150 msec 이상으로 다른 조직들에 비해 긴 상태에서 장애물의 크기가 커지면서 주기가 점차 길어지다가 두 개의 장애물을 만든 후 심실빈맥으로 전환되었다. 조직 1의 경우 기저 주기는 105.5 ± 1.0 msec로 다른 조직과 비슷하였으나, 첫 번째 장애물을 만든 후 급격히 주기가 연장되었고, 두 개의 장애물을 만든 후 심실빈맥으로의 전환이 일어났던 다른 두 조직과 비슷한 220.0 ± 13.5 msec로 길어지면서 심실빈맥으로 전환되었다.

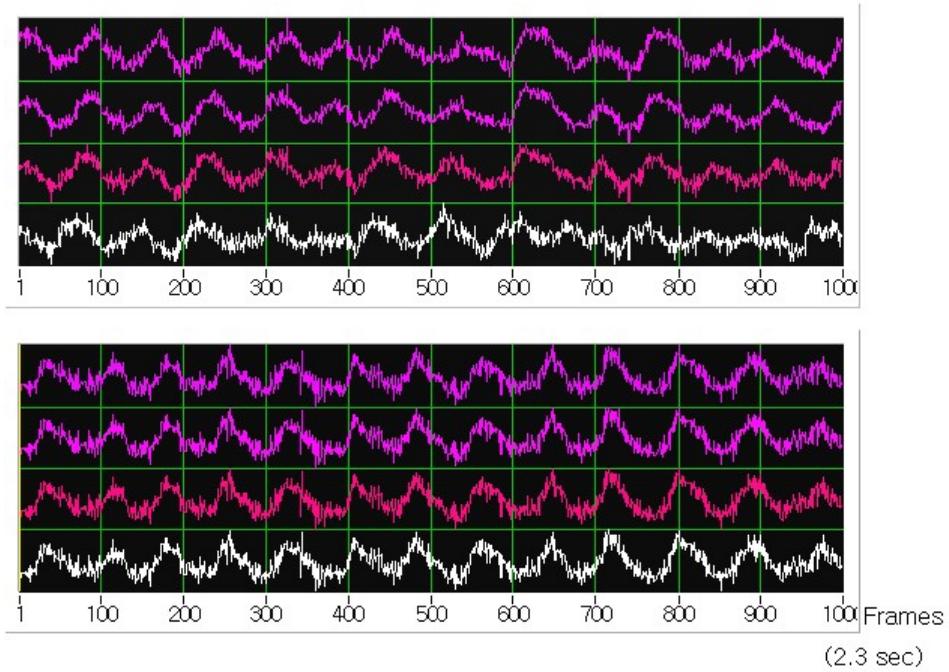


Fig. 9. Transition to ventricular tachycardia. Upper panel shows the irregular waves in tissue 8 with one 8 mm-sized hole. After creation of two 8 mm-sized holes in this tissue, these waves were changed to regularly repeated pattern (lower panel).

IV. 고 찰

세동의 기전에 대한 가장 고전적인 가설은 Moe 등이 컴퓨터 모델을 통해 제시한 다중 파(multiple wavelet) 가설이다.¹⁷ 이에 따르면 지속적인 세동은 5-6개의 무작위 적으로 이동하는 회귀 파들에 의해 유지되는데 조직의 크기, 전도속도 및 불응기 등에 따라 세동의 발생 및 유지여부가 결정된다. 이후 Allesie 등¹⁸이 여러 개의 전극도자들을 이용한 실험 기법을 이용하여 심방세동에서의 다중 파들의 존재를 증명한 바 있어 이 가설이 세동의 기본 기전으로 인식되어 왔다. 그러나 이 가설만으로는 모든 세동의 발생 및 유지 기전을 설명할 수 없었고 이에 따라 다른 가설들이 추가로 제시되었는데, Gray 등¹⁹은 광학적 지도 분석기법과 컴퓨터 모의실험 연구를 통해 일부 세동의 기전으로 무작위 적으로 이동하는 하나의 나선 파 모델을 제시하였고, 이차원적 나선 파나 삼차원적 스크롤 파의 불안정화 및 이에 따르는 파 분열(wavebreak)에 의해 세동이 발생한다는 파 분열 가설도 제시된 바 있다.^{20,21} 그러나 아직까지도 세동의 발생 및 유지를 모두 설명할 수 있는 완전한 가설은 없으며, 이를 밝히기 위한 더 많은 연구들이 필요한 실정이다.

심실세동이 유지되고 있는 조직에서는 여러 개의 회귀 파면들이 복잡한 궤적을 그리면서 이동하는 것을 관찰할 수 있고, 이러한 회귀파면의 빠르고 불규칙적인 이동이 심전도 상에서 불규칙한 진동 파로 나타난다. Gray 등²²은 분리된 심실에서 하나 또는 짝을 이룬 스크롤 파에 의해 심전도상의 다형 심실빈맥이 유발될 수 있음을 증명하였다. 심장부정맥의 발생 및 유지기전을 이해하기 위하여 조직 내의 장애물과 부정맥을 유발하는 회귀파들과의 관계에 대해서 많은 연구들이 진행되어 왔다.⁹⁻¹³ Davidenko 등²³은 여러 종류의 파면들 중 이동하지 않는 것은 흥분조직의 경계부와의 접촉에 의해 생길 수 있을 것이라고 추정하였고, Pertsov 등²⁴은 컴퓨터 모의 실험과 심근세포들을 이용한 실험에서 구성이 균질한 조건에서는 나선 파들이 고정적이거나 구성을 불균질하게 했을 때 나선 파들이 이동하는 양상을 보이고, 불연속적인 구조가 있는 경우 나선들이 이 주위를 선회한다는 사실을 관찰하였다. 그리고 Ikeda 등¹²은 분리된 심방에 다양한 크기의 구멍을 만들어 장애물을 만든 다음 회귀 파면이 장애물의 크기에 따라 어떤 양상을 보이는 가를 관찰하여 특정한 크기의 장애물이 회귀 파면을 장애물 주위로 회전하게 하고, 이 때 심전도는 심방세동에서 조동의 형태로 변화된다는 것을 확인하였다. 그러나 이러한 조직 내의 장애물과 빈맥을 유발하는 여러 파면들의 관계들은 대부분 모의 실험 결과이거나 심방의 조직을 이용한 연

구들이었으므로 실제의 심실 조직에서 이러한 현상이 나타나는지에 대해서는 아직까지 잘 밝혀져 있지 않다.

부정맥을 연구하기 위해서는 심장 내에서 전기가 어떤 형태로 전파되는지 기록해야 한다. 심장 내 전기 전파는 전기적 방법과 광학적인 방법으로 기록할 수 있다. 전극을 이용하여 전기적 방법으로 기록하는 경우는 전기의 활성화 양상(activation pattern) 만을 관찰할 수 있는데 반해, 광학적 지도 분석법은 심근 활동전위의 탈분극과 재분극에 관한 정보를 모두 제공해 준다. 이러한 정보는 심실세동, 나선 파면, 파 분열 등 심실세동의 동역학을 연구하는데 필수적이므로 최근 이 방법이 심실세동과 제세동 연구에 많이 이용되고 있다.^{10-12,25,26}

본 연구에서는 광학적 지도 분석 시스템을 이용하여 심실내의 장애물과 심실세동의 동역학과의 관계에 대해 조사하였다. 본 연구에서 밝혀진 주요 결과들은 첫째, 심실세동이 있는 조직에서 장애물의 크기가 일정 정도 이상이 되면 장애물 주위에 회귀파면이 발생하거나 장애물 주위로의 회전 현상이 나타나기도 하나, 이러한 변화는 일시적이고 지속적인 회귀나 회전은 유발할 수 없었으며, 둘째, 장애물의 크기에 따라 세동주기가 변화하며 두 개의 장애물을 만드는 경우 세동주기는 더욱 길어지며, 일부에서는 심실빈맥으로의 전환을 유도할 수 있었다는 점이다.

장애물의 크기를 직경 2 mm부터 8 mm까지 점차 크게 만들면서 심실 파면의 이동을 관찰했을 때 20개의 장애물 중 14개의 장애물에서 장애물 주위로의 일시적인 접촉이나 회귀현상을 관찰할 수 있었다. 이러한 현상은 기존의 2차원 또는 3차원 모의실험 결과들과 일치한다. 또한 Valderrabano 등¹³의 돼지의 우심실을 이용한 연구에서도 직경 8 mm의 인위적인 장애물 주위로 일시적인 회귀파면의 접촉이 관찰되었다. 그러나 이들의 연구에서는 장애물의 크기를 8 mm로 국한했으므로 장애물의 크기의 변화에 따른 심실세동 파면들의 변화를 알 수 없었고, 파면들의 변화를 전기적 방법으로 평가했기 때문에 파면들의 이동에 대한 구체적인 정보를 얻을 수는 없었다.

본 연구에서는 한 경우를 제외하고는 모두 직경 8 mm 크기의 장애물에서 이러한 현상이 나타났고, 광학 활성화 전위파의 주기도 기저 주기에 비해 6 mm 크기의 장애물부터 유의하게 증가하는 소견을 보였는데, 이는 심실세동에 관여하는 여러 파면들의 동역학에 변화를 주기 위해서는 일정 크기 이상의 장애물이 필요하다는 사실을 반영하는데, 이 크기는 조직의 크기에 따라 상대적으로 결정될 것으로 생각된다.

본 연구에서 열 개의 조직들 중 세 개의 조직에서 8 mm 장애물을 두 개 만든 후 심실세동에서 심실빈맥으로의 전환을 관찰할 수 있었다. 이러한 현상은 Ikeda

등¹²의 심방 조직을 이용한 실험에서도 관찰한 바 있고, Valderrabano 등¹³의 연구에서는 심실조직에서도 관찰된 바 있다. 심실세동에서 심실빈맥으로의 전환은 조직의 상대적 크기와 관련이 많은 것으로 알려져 있고 인공적인 장애물이 없는 경우라 하더라도 조직의 크기를 줄이는 경우 유두근 주위로의 단일 회귀파에 의한 심실빈맥으로의 전환이 나타난다고 보고된 바 있다.²⁷ 하지만 본 연구에서는 형광 활성도를 심외막 쪽에서 얻었으므로 심실빈맥이 유두근 주위로의 회귀파에 의한 것인지는 확인할 수는 없었다. 그러나 심실빈맥의 소견을 보인 세 조직 모두에서 장애물 주위로의 지속적인 회귀나 특정 부위에서의 회귀현상을 관찰할 수 없었다.

본 연구에서 조직 내의 장애물의 크기와 수를 기존 연구에 비해 더 크게 만들었음에도 불구하고 장애물 주위로의 지속적이고 안정적인 회귀현상을 유도할 수 없었으므로 이를 유도하기 위해서는 장애물과 조직의 상대적인 크기의 비가 더 커져야 될 것으로 생각되며, 이전의 연구들^{12,13}과 본 연구 결과를 볼 때 심실세동이 있는 조직에서 장애물에 의한 심실빈맥으로의 전환은 장애물에 의한 조직의 크기 감소와 파면들의 동역학적 변화가 같이 작용하여 발생하는 현상일 것이라고 추정할 수 있다. 그러나 이러한 가정을 검증하기 위해서는 더 큰 장애물이나 더 많은 수의 장애물을 만든 상태에서 파면들의 변화를 관찰하는 연구가 추가로 필요할 것이다. 그러나 본 연구와 같이 심장의 전층에 구멍을 만들어 장애물을 만드는 경우 장애물의 수가 너무 많아지거나 크기가 너무 커지는 경우 주요 관상동맥 분지의 손상으로 인해 조직의 생존시간이 짧아지고, 심실세동이 유지되지 않는다는 등의 제한점들이 있으므로 고주파 에너지나 저온손상법 등의 다른 실험기법들을 이용해야 할 것으로 생각된다.

장애물에 의한 심실세동의 심실빈맥으로의 전환은 심실세동의 치료에 대한 새로운 가능성을 제시한다. 일반적으로 심실세동의 경우 약물치료에 대한 반응이 좋지 않은 경우가 많고, 즉시 치료하지 않는 경우 사망에 이르는 치명적인 질환이므로 최근에는 체내 삽입형 제세동기를 이용하여 치료하게 되는 경우가 증가하고 있다.^{28,29} 본 연구 및 이전의 연구 결과들^{12,13}을 고려할 때 심실 내에 수술적 방법이나 고주파 에너지 등을 이용한 비 수술적 방법을 이용하여 비슷한 성질을 가진 전기전도에 대한 장애물을 만들 수 있다면 심실세동의 발생을 막을 수 있거나, 약물치료에 대한 반응을 변화시킬 수도 있을 것으로 생각된다. 그러나 모의실험에서 조직의 전 층이 아닌 일부 층에만 국한된 장애물을 만드는 경우 장애물에 대한 회귀파면의 접촉이 불안정하다는 연구 결과³⁰도 있으므로 이러한 치료법의 실제 적용 여부에 대해서는 더 많은 연구들을 필요로 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

1) 본 연구를 통해 돼지 우심실 관류 조직을 이용하여 심실세동을 연구할 수 있는 광학적 지도 분석 시스템의 체외 실험 모델을 확립할 수 있었다.

2) 심실세동이 있는 조직에서 장애물이 6mm 크기 이상이 되는 경우 장애물 주위로의 일시적인 회귀파면을 유발하거나, 일시적인 회진 현상을 유발하였다. 두 개의 장애물을 만든 상태에서도 이러한 현상을 관찰할 수 있었으나, 이 경우에도 장애물 주위로의 지속적인 회귀파면을 유도할 수는 없었다.

3) 조직 내 장애물의 존재는 광학 활성 전위파의 주기를 길어지게 하였으며, 두 개의 장애물을 만드는 경우 주기가 더욱 길어지는 소견을 관찰할 수 있었다.

4) 심실세동이 있는 조직 내에 두 개의 장애물을 만드는 경우, 일부 조직에서 심실빈맥으로의 전환을 유도하였다.

종합 해보면, 심실세동이 있는 조직에서 일정한 크기 이상의 장애물은 파면의 이동을 안정화시키고, 세동주기를 증가시켜 항 세동 효과를 나타낸다는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 장애물 주위로의 지속적인 회귀파면은 유도할 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: Epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-97.
2. Kim IS. The present condition and trend of five major causes of death in Korean. *Korean J Med Assoc* 1996;38:132-45.
3. Suh I, Jee SH, Kim IS. The perspective and status of studies on cardiovascular disease in Korea: Changing pattern of cardiovascular disease in Korea. *Korean J Epidemiol* 1993;15:40-6.
4. Lee WK. Ischemic heart disease in Korea: Is the incidence truly increasing? *Korean J Med Assoc* 1987;30:1289-92.
5. Suh I. Coronary heart disease: Epidemiology in Korea. *Korean J Med Assoc* 2002;45:851-9.
6. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial(CAST) Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
7. Waldo AL, Camm AJ, de Ruyter H, Friedman PL, Macneil JF, Pauls JF, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7-12.
8. 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.
9. Rosenblueth A, Ramos JG. Studies of flutter and fibrillation. II. The influence of artificial obstacles on experimental auricular flutter. *Am Heart J* 1947;33:677-84.
10. Brugada J, Boersma L, Kirchhof CJ, Heynen VV, Allessie MA. Reentrant excitation around a fixed obstacle in uniform anisotropic ventricular myocardium. *Circulation* 1991;84:1296-306.
11. Bernstein RC, Frame LH. Ventricular reentry around a fixed barrier. Resetting with advancement in an in vitro model. *Circulation* 1990;81:267-80.
12. Ikeda T, Yashima M, Uchida T, Hough D, Fishbein MC, Mandel WJ, et al. Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium. Role of the obstacle size. *Circ Res* 1997;81:753-64.

13. Valderrabano M, Kim YH, Yahima M, Wu TJ, Karagueuzian HS, Chen PS. Obstacle-induced transition from ventricular fibrillation to tachycardia in isolated swine right ventricles. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2000-8.
14. Girouard SD, Pastore JM, Laurita KR, Gregory KW, Rosenbaum DS. Optical mapping in a new guinea pig model of ventricular tachycardia reveals mechanisms for multiple wavelengths in a single reentrant circuit. *Circulation* 1996;93:603-13.
15. Gray RA. What exactly are optically recorded action potentials? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1463-6.
16. Lin S-F, Roth BJ, Wikswo JP. Quatrefoil reentry in myocardium: An optical imaging study of the induction mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:574-86.
17. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-20.
18. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJC. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Cir Res* 1973;33:54-77.
19. Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, et al. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 1995;270:1222-3.
20. Cha YM, Birgersdotter-Green U, Wolf PL, Peters BB, Chen PS. The mechanism of termination of reentrant activity in ventricular fibrillation. *Cir Res* 1994;74:495-506.
21. Garfinkel A, Chen PS, Walter DO, Karagueuzian HS, Kogan B, Evans SJ, et al. Quasiperiodicity and chaos in cardiac fibrillation. *J Clin Invest* 1997;99:305-14.
22. Gray RA, Jalife J, Panifilov A, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM, et al. Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* 1995;91:2454-69.
23. Davidenko JM, Pertsov AM, Salomonsz R, Baxter WP, Jalife J. Spatiotemporal irregularities of spiral wave activity in isolated ventricular muscle. *J Electrocardiol* 1992;24:113-22.
24. Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993;72:631-50.

25. Valderrabano M, Lee MH, Ohara T, Lai AC, Fishbein MC, Lin SF, et al. Dynamics of intramural and transmural reentry during ventricular fibrillation in isolated swine ventricles. *Circ Res* 2001;88:839-48.
26. Zaitsev AV, Guha PK, Sarmast F, Kolli A, Berenfeld O, Pertsov AM, et al. Wavebreak formation during ventricular fibrillation in the isolated, regionally ischemic pig heart. *Circ Res* 2003;92:546-53.
27. Kim YH, Garfinkel A, Ikeda T, Wu TJ, Athill CA, Weiss JN, et al. Spatiotemporal complexity of ventricular fibrillation revealed by tissue mass reduction in isolated swine right ventricle: Further evidence for the quasiperiodic route to chaos hypothesis. *J Clin Invest* 1997;100:2486-500.
28. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071-8.
29. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: Antiarrhythmics versus implantable defibrillators(AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study(CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg(CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;19:26-30.
30. Vinson M, Pertsov A, Jalife J. Anchoring of vortex filaments in 3D excitable media. *Physica D* 1993;72:119-34.

Abstract

The dynamics of ventricular fibrillation in a ventricle with obstacles

Bon-Kwon Koo

*Department of Medicine,
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor **Sung Soon Kim**)

The effects of artificial obstacles on the dynamics of ventricular fibrillation have been extensively investigated. However, most studies were performed with simulated tissues or using an electrical mapping system. In this study, an optical mapping system was used to assess the influence of the transmural obstacles on the dynamics of wavefronts and to determine whether obstacles can convert ventricular fibrillation to ventricular tachycardia by stabilizing wavefronts in fibrillating right ventricular tissues of pigs.

The right ventricles of pigs (n=15) were excised and placed in a tissue perfusion system with the epicardium facing up. The tissue was stained with di-4-ANEPPS. Quasimonochromatic light was shone on the tissues, and the fluorescence was collected with charge-coupled device camera. A hole was created using a skin biopsy punch from 2 mm to 8 mm in diameter. Then, the other 8 mm sized hole was made just beside the first hole. The changes of wavefront dynamics and the cycle length of optical action potential waves were investigated.

In ten tissues, optimal signals were obtained and ventricular fibrillation was maintained. Transient attachment of electrical activities along the rim of obstacles and transient rotation of wavefronts were observed in 14 obstacles. These changes were

found only in obstacles of 6 to 8 mm. During baseline ventricular fibrillation, fibrillation cycle length was 118.5 ± 24.7 msec and this was increased to 135.4 ± 30.2 msec with one 8 mm-sized hole, and to 159.4 ± 47.7 msec with two 8 mm-sized holes ($p=0.01$). There was a positive correlation between the obstacle size and cycle length ($r=0.38$, $p=0.007$). In three tissues, conversion to ventricular tachycardia from ventricular fibrillation was observed after creation of two holes.

In conclusion, obstacles of proper size has anti-fibrillatory effects in tissues with ventricular fibrillation and this phenomenon was partly explained by the temporary attachment of wavefronts to the obstacles.

Key Words: ventricular fibrillation, obstacle, optical mapping system, right ventricle, wavefront