Original Articles Korean Circulation J 2000;30(11):1404-1416

심실세동에서 흥분파의 분열 기전

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실,[1] UCLA 의과대학 심장내과,[2]
Cedars-Sinai 의료원 심장내과[3]
이문형[1] · Zhilin Qu[2] · James N Weiss[2] · Alan Garfinkel[2]
Hrayr S Karagueuzian[3] · Peng-Sheng Chen[3]

Wavebreak Mechanism during Ventricular Fibrillation in Isolated Swine Right Ventricle

Moon-Hyoung Lee, MD[1], Zhilin Qu, PhD[2], James N Weiss, MD[2], Alan Garfinkel, PhD[2], Hrayr S Karagueuzian, PhD[3] and Peng-Sheng Chen, MD[3]

[1]Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Hospital, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea, [2]Division of Cardiology, Departments of Medicine, Physiology and Physiological Science, UCLA School of Medicine, Los Angeles, [3]Division of Cardiology, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA

ABSTRACT

Background : Several different patterns of wavebreak have been described by mapping of the tissue surface during fibrillation. However, it is not clear whether these surface patterns are caused by multiple distinct mechanisms or by a single mechanism. **Method** : To determine the mechanism by which wavebreaks are gener-ated during ventricular fibrillation, we conducted optical mapping studies and single cell transmembrane potential recording in 6 isolated swine right ventricles. **Results** : Among 763 episodes of wavebreak (0.75 times/sec/cm2), optical maps showed 3 patterns : 80% due to a wavefront encountering the refractory waveback of another wave, 11.5% due to wavefronts passing perpendicularly each other and 8.5% due to a new (target) wave arising just beyond the refractory tail of a previous wave. Computer simulations of scroll waves in 3-D tissue showed that these surface patterns could be attributed to two fundamental mechanisms : head-to-tail interactions and filament break. **Conclusion** : We conclude that during sustained ventricular fibrillation in swine RV, surface patterns of wavebreak are produced by two fundamental mechanisms : head-to-tail interaction between waves and filament break. **(Korean Circulation J 2000;30(11):1404-1416)**

KEY WORDS : Reentry · Mapping · Electrophysiology · Action potentials · Restitution.

서 론

Moe 등[1]은 컴퓨터 모의실험을 통해 세동의 기전으로 multiple wavelet hypothesis를 주창한 바 있는데 이에 따르면 많은 wavelet이 독립적으로 존재하면서 무작위로 심근에서 돌아다니고 wavelet간의 상호 작용의 결과로 파분리(wave splitting)가 지속적으로 발생하여

논문접수일 : 2000년 11월 20일
심사완료일 : 2000년 12월 19일
교신저자 : 이문형, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과학교실
전화 : (02) 361-7071, 7084 · 전송 : (02) 393-2041 E-mail : mhlee@yumc.yonsei.ac.kr

새로운 daughter wavelet 을 형성하는 것이 세동의 유지 기전이라 하였다. 그 후에 발표된 실험적인 연구는 심방[2-4]과 심실[5-7]에서 multiple wavelet의 존재를 보여준 바 있다. 한편 이제까지 심장조직 표면에서의 활성화 지도(activation map)를 통해 보고된 바에 따르면 wave-break의 기전으로 두 가지가 제시되었다. 즉 두개의 wave가 수직으로 마주치거나[7][8] 혹은 자연적[9]이거나 조율[10][11]시에 wavefront가 선행된 파의 불응기에 해당하는 wavetail과 조우할 때 wavebreak이 발생한다고 하였다.

그러나 기존의 다전극을 이용한 지도화 기법으로는 실제로 wavefront-wavetail의 충돌현상 즉 재분극의 양상을 직접 관찰할 수 없기 때문에[8] 탈분극 양상에 근거하여 추론을 하는 수 밖에 없다는 것이 이 기법의 단점으로 지적되고 있다. 한편 기존의 광학적 지도화 기법으로 보고된 wavebreak 형성에 관한 보고는 모두 조율시에 관찰한 것이며[10][11] 실제로 세동에서 wavebreak의 양상이 보고된 바는 없다. 그리고 앞에서 기술한 wavebreak의 기전 중 어떤 것이 정말로 중요한 기전인지 또 조직의 표면에서 관찰된 현상 이외에 입체적인 구조에서 관찰되는 다른 기전이 있는지는 보고된 바가 없다. 본 연구는 유리된 돼지 우심실[6]에서 발생한 심실세포의 광학적 지도[12]와 단일세포 유리전극을 이용한 활동전위 양상을 관찰하여 세동의 유지 기전 중 어떤 것이 중요한가를 알아보고 3차원 컴퓨터 모의실험을 통해 동물실험에서 관찰된 현상이 재현될 수 있는가를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

실험조직과 광학적 지도화

모두 6마리의 돼지(20 30 kg)를 pentothal sodium 30 mg/kg 정주로 마취시킨 후 중앙 흉벽 절개술을 시행하고 표면 심전도의 지속적인 관찰 하에 신속하게 심장을 적출하였다. 이중 3마리는 심내막 관찰에 사용하였고, 3마리는 심외막 관찰에 사용하였다. 적출한 심장을 4℃ Tyrode 용액(NaCl, 125.0 ; KCl, 4.5 ; $MgCl_2$, 0.5 ; $CaCl_2$, 0.54 ; NaH_2PO_4, 1.2 ; $NaHCO_3$, 24.0 ; glucose, 5.5(이상 단위 mM/l) ; albumin, 50 mg/l)에 담근 상태에서 우측 관동맥에 6-F polyethylene 도자를 삽입하고 이를 통해 지속적으로 95% 산소가 용해된 Tyrode 용액을 분당 15 cc의 속도로 주입시켰다. 그 후 우심실만을 심장으로부터 분리시키고 분리된 우심실 내에 분포하고 있는 관상동맥의 노출된 말단부는 3-0 silk로 결찰하여 전체 심근에 Tyrode 용액이 골고루 잘 관류되게 하였다. Tissue bath내에 온도 측정기를 설치하여 실험 전 기간 중 tissue bath내의 온도가 36.5℃를 유지하도록 하였다. Tissue bath 내에서는 95% 산소가 혼합되고 항온기를 통해 37℃ Tyrode 용액을 흐르게 하여 관동맥에 의한 심근 관류 이외에도 조직의 표면이 관류되도록 하였다. 조직이 안정된 후 1 μmol/l의 pyrimidine 4-(2-(6-(dibutylamino)-2-naphthalenyl)-1-(3-sulfopropyl) hydroxide(di-4-ANEPPS, Molecular Probes, Inc)로 20분간 염색한 후 심실세동의 활성양상을 광학적 지도화 기법을 이용하여 기록하였다. 단일세포의 활동전위는 전통적인 유리전극(glass electrode)을 이용하여 기록하였으며 심전도는 단극도자를 조직의 양끝에 놓고 관찰, 기록하였다. 모든 우심실은 유리하는 동안에 심실세동이 발생하여 실험기간 내내 지속되었다.[2]

광학적 지도화 기법[12]에서 광원으로써 510±40 nm의 band-pass filter를 적용한 250-W tungsten-halogen lamp(Model 66196, Oriel Corp., Stratford, CT, USA)를 사용하였으며 광원에 의해 유도된 형광은 600 nm long-pass filter(R60, Nikon, Tokyo, Japan)로 여과하여 25 mm/f 0.85 video lens(Fujinon CF25L, Fuji Photo Optical Co., Omiya City, Japan)를 장착한

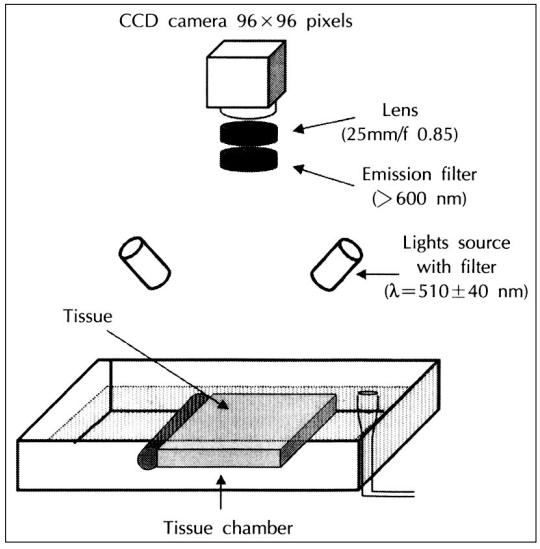

Fig. 1. Optical mapping setup. Schematic diagram od optical mapping apparatus. See text for details.

12bit digital charge coupled device(CCD : CA-D1-0256T, Dalsa Inc., Ontario, Canada) 카메라로 기록하였다(Fig. 1). 카메라의 shutter 속도는 3.75 ms이고 해상능은 96×96 pixel이었다. 광학적 지도화 후 얻은 자료는 frame grabber(IC-PCI-DIG16, Imaging Technology, Bedford, MA, USA)가 장착된 개인용 컴퓨터로 전송하여 분석하였다. 실험기간 동안 조직을 tissue bath의 바닥에 곤충핀으로 고정하였으며 세동시에 근수축이 미미하여 흥분-수축 분리제(Excitation-Contraction uncoupler)를 사용하지 않았다.

형광신호처리

형광신호는 잡음을 줄이기 위해 각각의 pixel 신호에 5배수 시·공간적 여과를 적용하여 median 값을 각 pixel의 신호로 대치한 후 역전시켰다. 이 과정을 전신호에 적용하여 새 값을 구한 후에 최대 값을 255로 하고 최소 값을 0로 하여 신호를 재배치 하였다. 이 과정을 통해 얻은 pixel의 해상도는 0.27mm에서 0.68 mm로 감소하였다.

신호잡음을 최소화한 형광신호는 자료분석을 위해 흑백동영상으로 변환하였다. 최대값은 하얀색으로 대치하여 탈분극이 극대로 된 상태를 의미하며, 최소값은 검정으로 변환하여 완전히 재분극된 상태를 표시하게 하였으며 모든 pixel값은 256 단위의 gray scale로 표시하였다.

컴퓨터를 이용하여 wavebreak을 객관적으로 발견하기 위해 한 흥분파에서 wavefront와 waveback이 교차되는 점을 wavebreak이라고 정의하였다. 광학적 지도에서 wavefront는 붉은 색으로 표현하였고 waveback은 파란색으로 표현하였다.[13] 그래서 정의에 따라 붉은 선과 파란 선이 교차하는 점을 wavebreak이 된다. 이렇게 컴퓨터로 측정한 wavebreak은 동영상으로 일일이 확인 한 후 mosaic 양상을 보이거나 연속적인 frame에서 관찰되지 않으면 배제하였다. 이렇게 함으로써 실제 wavebreak 수 보다는 적게 계산되었겠으나 관찰된 wavebreak는 모두 정확하다 할 수 있겠다. 또한 각 frame의 wavefront를 추적하여 흥분파의 isochronal map을 작성하였다.

활동전위

유리전극을 이용해 기록한 활동전위를 분석하기 위해 활동전위의 최대점과 활동전위 사이의 기간, 활동전위기간의 90%값(APD_{90})과 확장기 기간(diastolic interval : DI)을 컴퓨터로 산정하였으며 활동전위복원곡선(action potential duration restitution curve ; APDR curve)은 APD_{90}과 그 활동전위 직전의 DI값사이의 관계를 ORIGIN 5.0(Microcal Software, Inc., Northamton, MA, USA)의 exponential fitting 기능을 이용하여 작성하였다.[6]

컴퓨터 모의실험

3차원 구조에서 세동의 양상을 관찰하기 위한 모의실험은 Luo-Rudy의 Phase 1활동전위 모델을 전용하여 활동전위와 활동전위 restitution 성상을 변조하여 수행하였으며 no flux boundary condition을 적용하였다.[14] 시간단위는 0.02에서 0.2 ms로, 공간단위는 0.015 cm로 하여 공식(1)을 적분하기 위해 기존의 산술기법을 적용하였으며[18] 가상조직의 크기는 4.8×4.8×0.9 cm3로 하였고 전체 섬유(fiber)의 회전각은 120° (=13.3 °/m)로 하였으며 모의 실험의 시작은 하나의 온전한 3차원 나선(scroll wave)에서 시작하였다. 모의실험은 San Diego supercomputer center에서 수행하였다. 실험에 이용한 수학 모델은 Table 1과 같다.

통계처리

자료의 통계처리와 분석은 ORIGIN(Microcal Software, Inc., Northampton, MA, USA)을 이용하였다. 연속형 자료는 평균±표준편차로 표시하였고, 두 군사이의 자료의 처리는 Student t-test로 비교하였다. p 값이 0.05이하인 경우에 통계학적 유의성이 있다고 보았다.

결 과

실세동에서 활동전위 기간복원성(Action potential duration restitution)

심실세동시 단일세포에서 기록한 활동전위에서 APDR 곡선을 구하기 위해, DI와 APD_{90}을 계산하였다. 세동의 평균 파장은 79±17 ms 이었으며 평균 DI는 12±8 ms이었다. 심실세동시 전형적인 활동전위 양상은 Fig. 2A와 같았다. 각 실험조직에서 심실세동시 APDR curve의 최대 기울기는 2.4에서 7.6이었다(Fig. 2B).

광학적 지도로 본 심실세동시 Wavebreak

세동이 지속되는 동안 multiple wavelet이 관찰되었다. 모두 83초의 세동지도에서 763예의 wavebreak이 관찰되어 새로운 wavebreak은 초당 단위면적당(cm^2) 0.75번이 일어남을 알 수 있었다. 그 중 612예의 wavebreak은 wavefront가 이웃하거나 그 직전에 지나간 흥분파의 불응기에 해당하는 흔적부위와 조우할 때 발생하였다. Fig. 3은 전형적인 예인데 선형파의 중심부가 그 직전에 같은 방향으로 진행되었던 흥분파의 불응기(Fig. 3에서 파란선으로 표시됨)와 마주쳐서 선형파의 중앙부는 전도되지 못하고 wavebreak이 일어나(Fig. 3, frame b) 두 개의 wavelet이 생성되며 이는 wavebreak이 일어났던 점을 중심으로 Fig. 9 회귀현상(노란 화살표)을 보이게 된다. 그리고 두 wavelet은 합쳐지면서 다시 양측 방향으로 진행한다(양측화살표).

Fig. 4C는 Fig. 3에서 있었던 Fig. 9 회귀의 isochronal map이다. Wavebreak이 일어난 지점(1 - 6)과 그렇지 않은 점(a - f)에서의 실제 광학적 신호를 시간 축으로 표시하면 panel A, B와 같고 회귀가 있었던 지점을 중심으로 광학적 신호를 살펴보면 온전한 회귀가 관찰되었다(panel D). Panel A에서 주황색 화살로 표시된 활동전위는 wavebreak이 일어나기 직전에 교대현상을 보였다.

흥분파의 수직충돌에 의한 Wavebreak

모두 86예에서(11%) 기존에 보고된 바와 유사한 양상의 wavebreak이 관찰되었다.[7] Fig. 5는 전형적인 예인데 하나의 wavefront가 직전에 수직으로 지나간 흥분파의 불응기에 부딪히면 충돌한 지점에서 진행하지 못하고 회귀성 흥분파를 형성하게 된다. Fig. 6은 Fig. 5에서 관찰된 회귀파의 isochronal map(panel B)과 실제 광학적 신호를 나열한 것이다.

Waveback에서 기원한 Wavefront

65예에서(8.5%) 흥분파 간의 충돌없이 새로운 wavelet이 불응기조직에서 형성되는 것을 관찰하였다. 이 때 형성된 과녁모양의 새로운 흥분파는 직전의 흥분파와 반대의 방향으로 진행하였으며 직전의 불응기 조직으로 인해 wavebreak이 발생하였다(Fig. 7).

Wavebreak 근처에서의 활동전위 양상

Wavebreak이 발생한 지점에 근접한 곳에서의 실제 활동전위 양상을 광학적 지도와 비교하여 본 결과 wavebreak이 일어난 지점에서 2 mm 이상 떨어진 곳에서의

Table 1. Computer simulation equation

The partial differential equation for cardiac conduction is[14] :

$$C_t = -I_{ion}/C_m + \nabla . \tilde{D} \nabla v \qquad (1)$$

where V is the TMP and C_m the membrane capacitance. I_{ion} is the total ionic current density of the membrane. $\tilde{D} = \tilde{E}/S_v C_m$ is the diffusion tensor, where $\tilde{E}$ is the conductivity tensor and S_v the surface-to-volume ratio of the cell. We use no flux boundary condition[14] : $\tilde{n} \cdot (\tilde{D} \nabla v) = 0$, where $\tilde{n}$ is the unit vector normal to the boundary. We assume the fibers are parallel and uniform in the x-y plane but rotate along the z-direction. Therefore, $\tilde{D}$ has the following matrix structure[14] :

$$\tilde{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{yx} & 0 \\ D_{xy} & D_{yy} & 0 \\ 0 & 0 & D_{zz} \end{pmatrix}$$

where

$$\begin{aligned} D_{xx} &= D_{\parallel} \cos^2 \theta(z) + D_{\perp} \sin^2 \theta(z) \\ D_{yy} &= D_{\parallel} \sin^2 \theta(z) + D_{\perp} \cos^2 \theta(z) \\ D_{xy} &= D_{yx} = (D_{\parallel} - D_{\perp}) \sin\theta(z) \sin\theta(z) \\ D_{ZZ} &= D_{\perp} \end{aligned} \qquad (3)$$

$D_{\parallel}$ is the diffusion constant along the fiber direction, and $D_{\perp}$ is the transverse diffusion constant. We use $D_{\parallel} =$ 0.001 cm^2/ms and $D_{\perp} = 0.0002$ cm^2/ms. *Thdta* (z) is angle between the fiber and the x-axis. We use a uniform fiber rotation angle $\theta(z) = \alpha z$ with being a constant. I_{ion} in Eq. (1) is taken from the LR1 AP model.[17] We varied some parameters to change the APD and APD restitution. The parameters were selected so that APD restitution was steep enough to cause spontaneous wave break in the simulated 3D tissue when the thickness exceeded 0.4 cm. We used $\bar{G}_{NZ} = 16$ mS/cm², $\bar{G}_K = 0.0423$ mS/cm² and $\bar{G}_{si} = 0.047$ mS/cm². We also sped up the Ca^{2+} kinetics : i.e., $\tau_d \rightarrow 0.5\,\tau_d$ and $\tau_f \rightarrow 0.5\,\tau_f$.

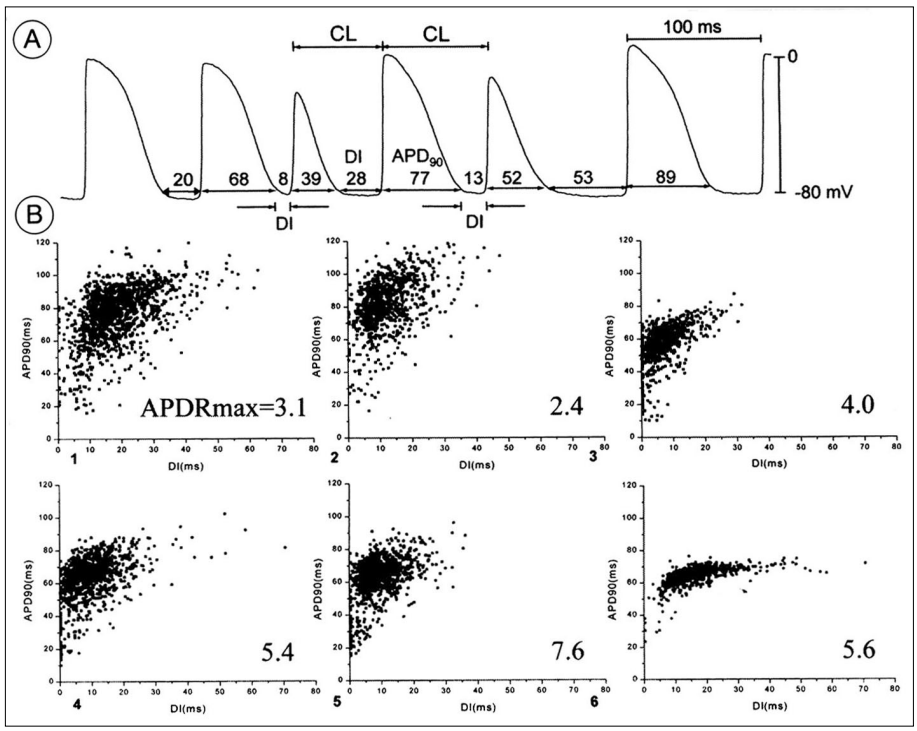

Fig. 2. AP recorded during VF and APD restitution curves during VF in 6 isolated swine RV. Panel A is a typical TMP recording showing that APD is positively related to the preceding DI. Panel B shows APD restitution characteristics in all six tissues. APDR max, the maximum slope of the APD restitution curve, is identified by numbers in each of the 6 tissues. CL=cycle length.

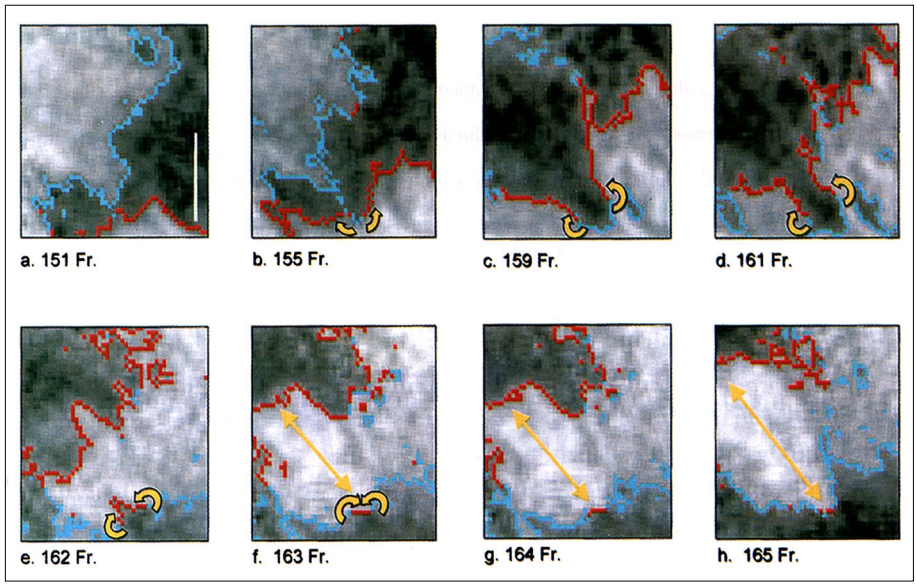

Fig. 3. The wavebreak and initiation of reentry by a wavefront encountering the trailing edge of refractoriness from a neighboring wave. Shown are sequential wave maps recorded by the optical mapping system during VF. The red line denotes the wavefront and the blue line the wave tail. Curved yellow arrows indicate the direction of the reentrant wavefronts. The double headed yellow arrow draws attention to two waves traveling in opposite directions. The vertical white bar at the right lower corner of frame a is 1 cm long.

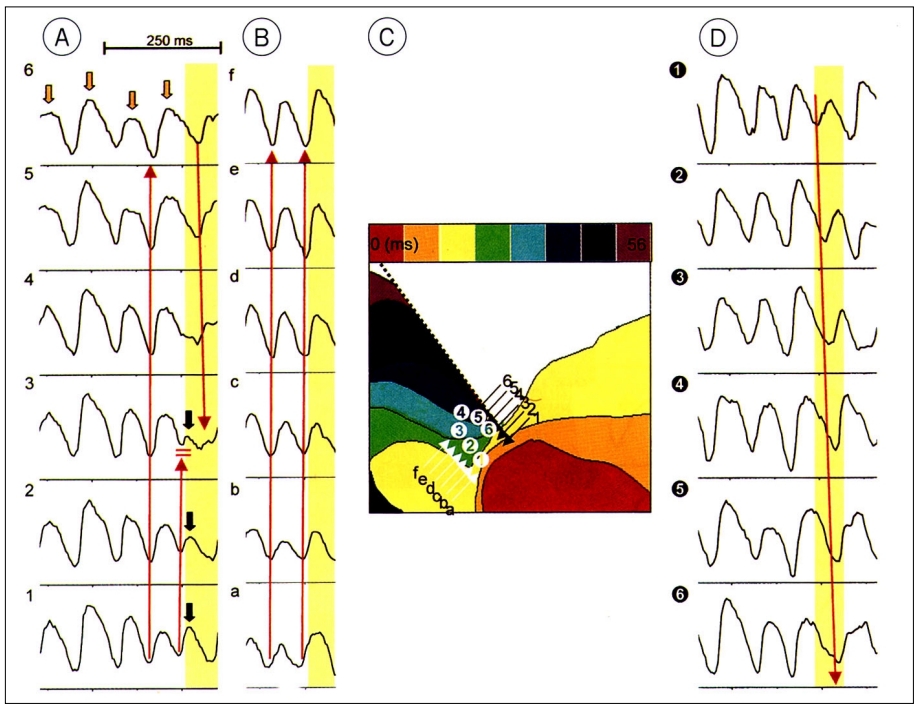

Fig. 4. Isochronal map (C) and optical potentials (A, B and D) of wavebreak. This is the same episode as that shown in Fig. 3. The upper portion of Panel C shows an isochronal map with arrows pointing to the two wavebreak sites. The lower portion of Panel C shows the same isochronal map with numbers and letters corresponding to the recordings shown in panels A, B and D. The yellow segments in A, B and D indicate the time window during which the activations in frames a to h of Fig. 3 were registered.

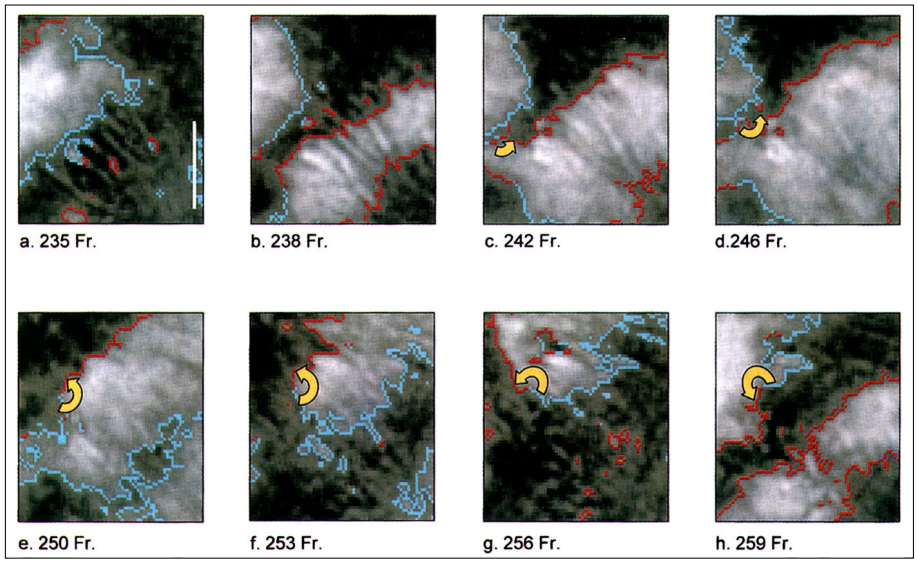

Fig. 5. The wavebreak and initiation of reentry by perpendicular interaction of two wavefronts. Shown are sequential dynamic wave maps of activation and repolarization. The red line represents the wavefront ; the blue line shows the refractory wave tail.

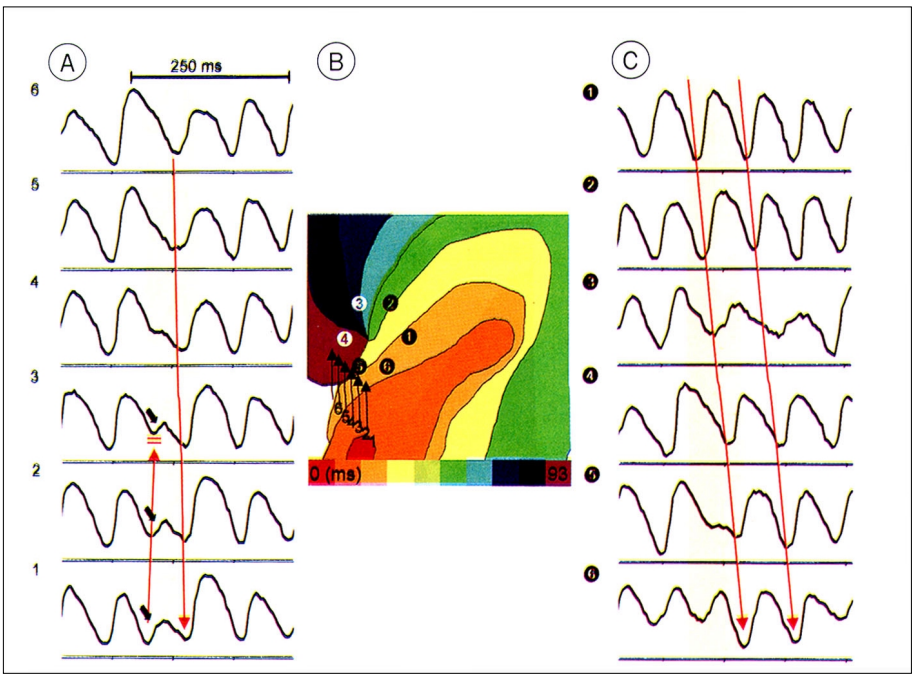

Fig. 6. Isochronal map (B) and optical signals (A and C) of wavebreak associated with the perpendicular interaction of two waves. This is the same episode as that shown in Fig. 5. The arrow in the upper isochronal map in Panel B shows the site of wavebreak. The lower portion of Panel B shows the same isochronal map with numbers and letters corresponding to the recordings shown in panels A and C. The yellow segments in panels A and C indicate the time window during which the activations in frames a to h of Fig. 5 were registered.

활동전위차(action potential amplitude), APD 90, (dV/dt) max, DI는 각각 54±16 mV, 62±16 ms, 33±19 V/s and 11±8 ms 이었다. 5예에서 wavebreak이 유리전극도자 근처에서(2 mm 이내) 있었는데(Fig. 8) 이때의 활동전위 parameter 값은 각각 31±15 mV, 36±13 ms, 11±7 V/s, 5±4 ms로서 wavebreak 지점에서 떨어진 부위와 비교 했을 때에 비해 유의하게 감소되어 있음을 보여주었다. wavebreak 지점과 활동전위 parameter 간의 상관성이 좋은 것은[11] 본 연구에서 분석한 wavefront, waveback, wavebreak이 비교적 정확하다는 것을 반증한다.[19]

3차원 가상 심장조직에서의 컴퓨터 모의실험

실험에서 관찰된 wavebreak 현상을 규명하기 위해 Luo-Rudy의 Phase 1 심실 활동전위 모델(LR1)을 이용해 모의실험을 하였다. LR1 모델에서 APDR curve의 기울기를 증가시킨 결과 하나의 3차원 회선파가 분열되어 심실세동과 같은 양상을 보였으며 이 때 실험에서 관찰한 바와 같은 형태의 wavebreak이 관찰되었다. 첫째, wavefront-wavetail의 충돌에 의한 wavebreak이 있었고(Fig. 9) 둘째, wavefront와 다른 흥분파의 불응기와의 수직충돌에 의한 기전이 확인 되었으며(Fig. 10)[7] 마지막으로 과녁형의 새 흥분파가 형성되어 wavebreak이 일어나는 것은 3차원 나선파의 골격(scroll filament)이 심하게 뒤틀려서 원형의 daughter scroll을 형성하여 조직의 표면에 근접할 때 조직의 표면에서는 과녁형의 흥분파로 표현되었으며 나선파의 골격이 표면에 도달하면 골격이 단절되면서 표면에서는 wavebreak의 형태로 나타남을 발견하였다(Fig. 11).

Discussion

본 연구의 결과로 보아 심실세동시 조직표면에서 관찰되는 모든 wavebreak 현상은 하나의 흥분파의 앞부분(head)이 인접한 흥분파의 불응기부분(tail)과 충돌하거나 나선골격(scroll filament)이 분열할 때 일어 난다고 할 수 있겠다. 이때 잔존하는 불응기와 wavebreak 형성에 관한 것은 Krinsky[20]의 주장과 일치하는

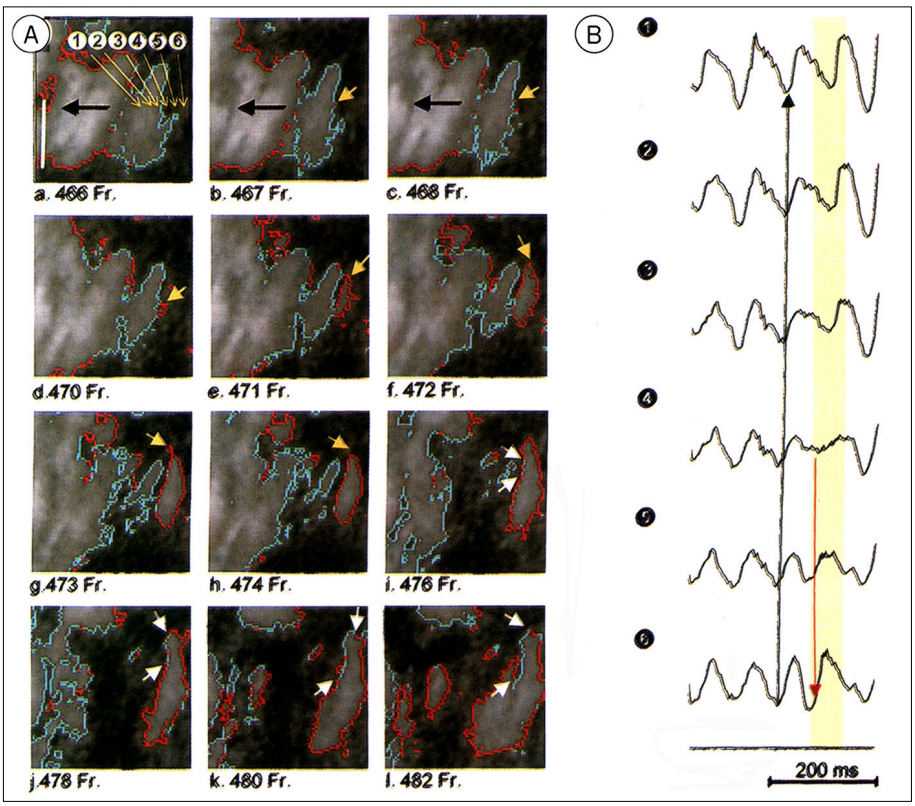

Fig. 7. Wavebreak occurring without wave-wave interaction. Panel A shows a wave propagating from right to left (black arrows). From the end of a previous waveback, a wavelet emerges and propagates in the opposite direction (yellow arrows) with new wavebreaks (white arrows). Panel B shows optical signals. The numbers correspond to the locations shown in panel A-a. The yellow segment in panel B indicates the time window during which the activations in frames a to l of panel A were registered.

현상이고 골격분열에 의한 wavebreak 기전도 Fenton과 Karma[14]가 보고한 바와도 일치한다.

심실세동의 유지기전

Multiple wavelet hypothesis[1]에 따르면 세동시에 wavebreak에 의해 새로운 wavelet이 끊임없이 생성된다고 한다. 이때 wavebreak는 restitution과 같이 역동적인 전기생리학적 특성 때문이거나 혹은 상흔과 같은 해부학적 장애물 혹은 국소적인 전기생리학적인 성상의 차이로 생기는 불균질성으로 인해 발생하여 일부에서는 온전한 회귀성 파를 형성하기도 한다.[21-23] 그러나 세동에서의 활성양상(activation pattern)은 매우 복잡하여 모든 wavebreak이 회귀파나 나선파를 형성하는 것은 아니므로 본 연구에서 관찰된 wavebreak 수가 종래에 보고된 phase singularity와 일치하지 않을 수 있다.[9]

광학적 지도화 기법[24]은 동물실험에서 부정맥의 활성양상(탈분극) 뿐 아니라 재분극의 양상도 관찰이 가능함으로 해서[25] 실험적 연구에 많이 사용되고 있으며 Gray등[9]은 wavefront가 불응기 부분과 충돌할 때 wavebreak이 일어난다고 보고한바 있는데 본 연구에서는 그 보고를 확장하여 돼지 심장에서의 심실세동을 체계적으로 분석하였다. 본 연구의 결과로 보면 Gray등[9]이 제시한 기전이 80%로 가장 흔했으나 그 외에도 흔치는 않았으나 수직충돌과 골격분열이라는 두 가지 기전을 더 발견할 수 있었다. 그 중 흥분파의 수직충돌에 의한 기전은 다전극 지도화 기법(multiple electrode mapping)으로 발견되었으나[7] 정확한 기전은 밝혀지지 않았었는데 이 연구로 wavefront와 불응기의 충돌이라는 정확한 기전이 확인되었다.

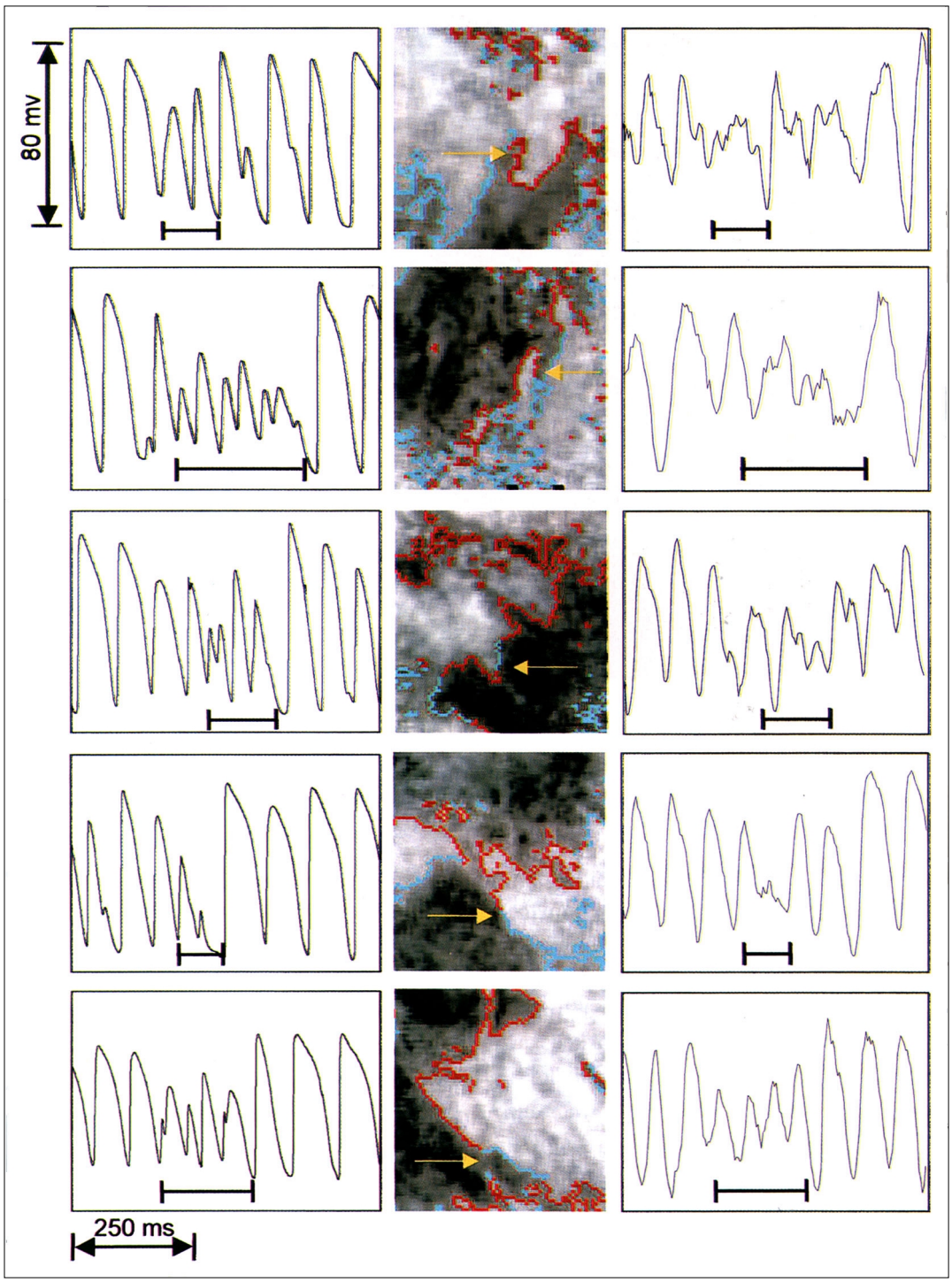

Fig. 8. Five examples of single cell TMP (left column) and simultaneously registered fluorescent signals (right column) at or near the wavebreak (middle column). Each of the five rows represents one episode. The line segment below each panel indicates the times when wavebreak and reentrant wavefronts were recorded by the optical mapping system. The yellow arrows point to the site where TMP and fluorescent signals were recorded in each episode.

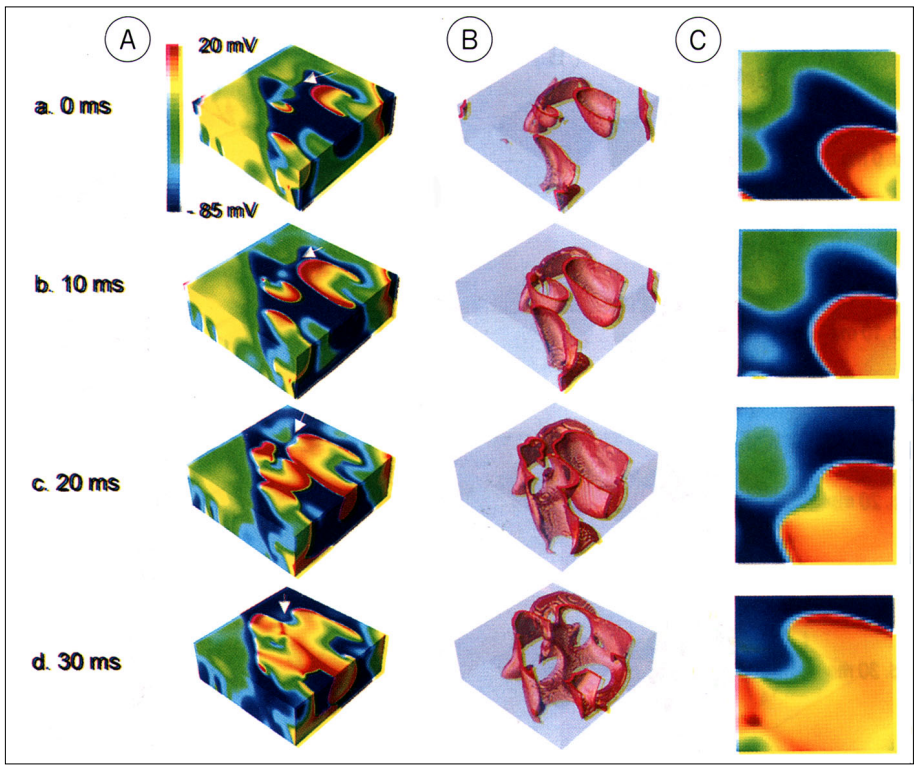

Fig. 9. 3-D simulation of wavebreak by a wavefront running into the trailing edge of refractoriness. Panel A shows the surface activation patterns (red=wavefront, green=waveback) at the times indicated. The white arrows indicate the region where this mechanism of wavebreak occurs. Panel B shows the corresponding scroll wavefronts in the tissue (red=rising membrane voltage). Panel C is a blow-up of the region of wavebreak on the upper surface (near the white arrows in A). Residual refractoriness (green) was left over by a previous wavefront and when the next wave (red) encountered this refractory region, wavebreak occurred, generating two new scroll waves. Compare with the experimental wavebreak in Fig. 3.

흥분성의 회복과 Wavebreak의 기전

정상적인 심장에서 공간적 이질성(異質性)은 고정된 해부학적 구조물에 의한 것이라기 보다는 APD이나 conduction velocity(CV) restitution[16]과 같은 역동적인 이질성에 기인한다고 보는 것이 더 합리적일 것이다. 본 연구에서도 모든 조직의 APDR curve의 최대 기울기가 1 이상이어서(Fig. 2) 이런 가설에 부합되었다. 최대 기울기가 1 이상이라는 것이 심장 부정맥의 형성에 중요한 요인이라고 하는 것은 주지의 사실이다.[26] 즉 기울기가 1 이상이라는 것은 작은 DI의 변화에도 APD 변화의 진동폭이 크다는 것을 의미하여[27][28] APD이 순간적으로 작아질 때 활성파 전도의 safety factor가 감소하여 결국 wavebreak을 야기하게 되는 것이다. Fig. 4A에서 보듯 wavebreak이 발생하기 직전에 지극히 작은 활동전위를 보이는 것은 restitution hypothesis와 일치한다. 이런 현상은 모의 실험 결과와도 일치하였다. 이 때 만일 APDR curve의 기울기를 1 보다 낮춘다면 나선파(scroll wave)의 분열 즉 세동을 방지 할 수 있을 것이다.[29]

요 약

연구목적 :

심장조직 표면에서의 활성화 지도(activation map)를 통해 보고된 바에 따르면 두 가지의 wavebreak의 기전으로 제시되었다. 즉 두개의 wave가 수직으로 마주치거나 혹은 wavefront가 선행된 파의 불응기에 해당하는 wavetail과 조우할 때 wavebreak이 발생한다고 하였다. 그러나 이제까지 실제 심실세동 상태에서의 wavebreak 양상에 관해서는 체계적으로 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 유리된 돼지 우심실에서 발생한 심실세동의 광학

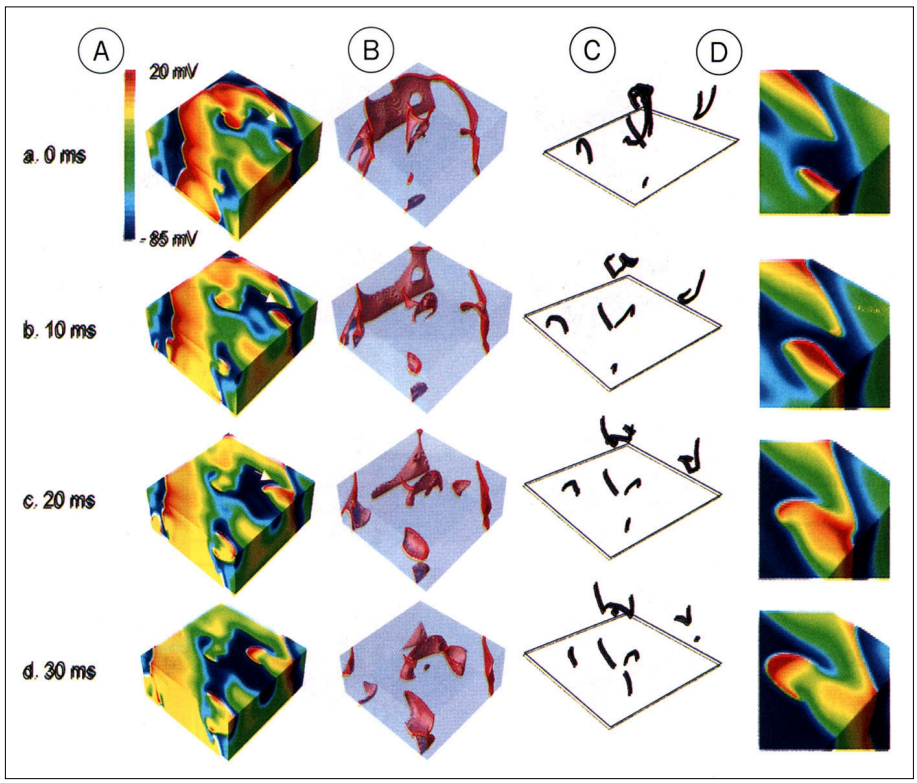

Fig. 10. 3-D simulation of wavebreak by perpendicular intersection. As in Fig. 8, panels A-D show the surface activation patterns, the scroll wavefronts in the tissue, the filament and a blow-up of the region of wavebreak (near the white arrows in A), respectively. A wavefront propagates upward to the right, leaving an area of residual refractoriness at its waveback. A different wavefront propagates upwards from the left, perpendicular to the first wavefront. It encounters residual refractoriness, causing wavebreak and a new scroll filament to form. Compare with the experimental wavebreak in Fig. 5.

적 지도와 단일세포 유리전극을 이용한 활동전위 양상을 관찰하여 세동의 유지 기전 중 어떤 것이 중요한가를 알아보고 3차원 컴퓨터 모의실험을 통해 동물실험에서 관찰된 현상이 재현될 수 있는가를 알아보고자 하였다.

방 법 :

유리된 돼지 우심실을 광과민성 염료로 염색한 후 광학적 지도화 기법을 이용해 심실세동의 양상을 기록하였고 동시에 유리전극도자를 이용하여 단일세포의 활동전위 양상을 기록한 후 컴퓨터를 이용하여 wavebreak의 양상을 체계적으로 분석, 분류하였다. 모의실험을 위해 LR1 심실 활동전위 모델을 이용하였으며 supercomputer를 이용하여 wavebreak을 재현하였다.

결 과 :

1) 심실세동의 평균 파장은 79±17 ms 이었으며 평균 DI는 12±8 ms이었다. 각 실험조직에서 심실세동시 APDR curve의 최대 기울기는 2.4에서 7.6이었다.

2) 모든 조직에서 세동이 지속되는 동안 multiple wavelet이 관찰되었다.

3) 83초의 세동 중 763예의 wavebreak이 관찰되어 새로운 wavebreak은 초당, 단위면적당(cm^2) 0.75번 발생하였다. 그 중 612예는 wavefront와 wavetail의 충돌로 발생하였고, 86예에서는 흥분파간에 수직 충돌에 의한 것이었고, 나머지 65예는 흥분파간의 충돌이 없이 발생하였다.

4) 모의 실험 결과, 조직표면에서 실제로 관찰된 모든 wavebreak은 wavefront가 잔존하는 불응기 부위와 조우하거나 3차원 scroll filament가 분열할 때의 두 가지 기전으로 설명이 가능하였다.

결 론 :

본 연구에 의하면 심실세동시에 wavebreak은 wave-

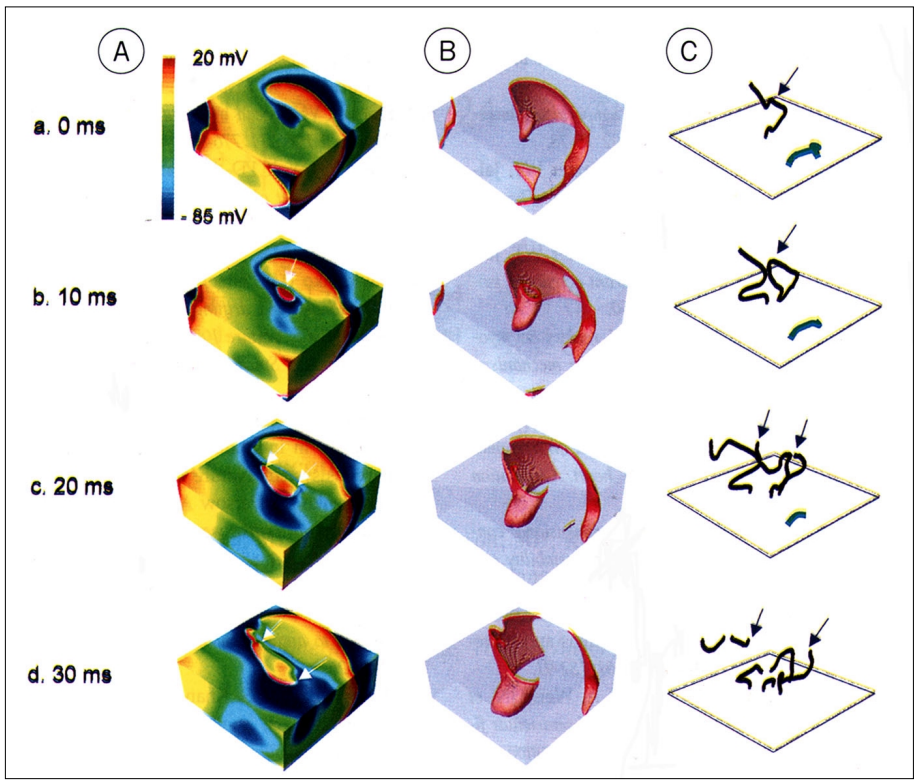

Fig. 11. 3-D simulation of wavebreak by filament break. Panels A and B show the surface activation patterns and the scroll wavefronts in the tissue, respectively. Panel C shows the scroll filaments in the tissue. The black filament develops a severe twist that buds off to form a new scroll ring in C-b (blue arrow), marking the appearance of the target wave in A-b (white arrow) as the arm of the scroll ring emerges at the top surface. When the scroll ring filament subsequently arrives at the surface, it breaks in two (C-c, blue arrows), apparent on the surface as two new wavebreaks (A-c, white arrows). Further breaks in the black filament form new scroll waves (C-c), whereas the green filament disappears at the lower border. Compare with the experimental wavebreak in Fig. 7.

front가 직전의 흥분파의 의해 활성화 되었다가 불응기 상태로 된 wavetail과 조우하거나 3차원의 나선파의 골격이 조직표면에 도달할 때 일어난다. 이 두 기전으로 정상 돼지의 우심실의 표면에서 관찰된 wavebreak의 양상을 설명하기에 충분하다 하겠다.

중심 단어 : 활동전위 · 제세동 · 전기생리 · 회귀 · 빈맥.

REFERENCES

1) Moe GK, Rheinboldt WL, Abildskov JA. *A computer model of atrial fibrillation. Am Heart J 1964;64:200-20.*
2) Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, *et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. Ⅱ: Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101:406-26.*
3) Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. *Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. Circulation 1996;94:2649-61.*
4) Konings KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JRLM, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA. *High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation 1994;89:1665-80.*
5) Kenknight BH, Bayly PV, Gerstle RJ, Rollins DL, Wolf PD, Smith WM, *et al. Regional capture of fibrillating ventricular myocardium: Evidence of an excitable gap. Circ Res 1995;77:849-55.*
6) Kim YH, Garfinkel A, Ikeda T, Wu TJ, Athill CA, Weiss JN, *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.*
7) Lee JJ, Kamjoo K, Hough D, Hwang C, Fan W, Fishbein MC, *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.*
8) Cha YM, Birgersdotter-Green U, Wolf PL, Peters BB, Chen PS. *The mechanisms of termination of reentrant activity*

in ventricular fibrillation. Circ Res 1994;74:495-506.
9) Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. *Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. Nature 1998;392: 75-78.*
10) Davidenko JM, Salomonsz R, Pertsov AM, Baxter WT, Jalife J. *Effects of pacing on stationary reentrant activity. Theoretical and experimental study. Circ Res 1995;77: 1166-79.*
11) 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.*
12) Lin SF, Roth BJ, Wikswo Jr JP. *Quatrefoil reentry in myocardium: An optical imaging study of the induction mechanism. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:574-86.*
13) Mandapati R, Asano Y, Baxter WT, Gray R, Davidenko J, Jalife J. *Quantification of effects of global ischemia on dynamics of ventricular fibrillation in isolated rabbit heart. Circulation 1998;98:1688-96.*
14) Fenton F, Karma A. *Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. Chaos 1998;8:20-47.*
15) Antzelevitch C, Jalife J, Moe GK. *Characteristics of reflection as a mechanism of reentrant arrhythmias and its relationship to parasystole. Circulation 1980;61:182-91.*
16) Cao JM, Qu Z, Kim YH, Wu TJ, Garfinkel A, Weiss JN, *et al. Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing: Importance of cardiac restitution properties. Circ Res 1999;84:1318-31.*
17) Luo CH, Rudy Y. *A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. Circ Res 1991;68:1501-26.*
18) Qu Z, Garfinkel A. *An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction. IEEE Trans Biomed Eng 1999;46:1166-8.*
19) Athill CA, Ikeda T, Kim YH, Wu TJ, Fishbein MC, Karagueuzian HS, *et al. Transmembrane potential properties at the core of functional reentrant wavefronts in isolated canine right atria. Circulation 98:1556-67.*
20) Krinsky VI. *Spread of excitation in an inhomogeneous medium. Biophys J 1966;11:776-84.*
21) Chen PS, Wolf PD, Dixon EG, Danieley ND, Frazier DW, Smith WM, *et al. Mechanism of ventricular vulnerability to single premature stimuli in open-chest dogs. Circ Res 1988;62:1191-209.*
22) Davidenko JM, Pertsov AM, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. *Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac tissue. Nature 1992;355:349-51.*
23) Winfree AT. *Spiral waves of chemical activity. Science 1972;175:634-6.*
24) Salzberg BM, Davila HV, Cohen LB. *Optical recording of impulses in individual neurones of an invertebrate central nervous system. Nature 1973;246:508-9.*
25) Davidenko JM, Persow AV, Salomonza R, Baxter W, Jalife J. *Sustained vortex-like waves in normal isolated ventricular muscle. Proc Natl Acad Sci USA 1990;355:349-51.*
26) 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.*
27) Karagueuzian HS, Khan SS, Hong K, Kobayashi Y, Denton T, Mandel WJ, *et al. Action potential alternans and irregular dynamics in quinidine-intoxicated ventricular muscle cells. Implications for ventricular proarrhythmia. Circulation 1993;87:1661-72.*
28) Karma A. *Electrical alternans and spiral wave breakup in cardiac tissue. Chaos 1994;4:461-72.*
29) Qu Z, Weiss JN, Garfinkel A. *Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: a simulation study. Am J Physiol 1999;276:H269-H283.*