

# 경부미주신경의 전기자극에 의한 지속성 심박반응 및 이의 심전도적 고찰

한양대학교 의과대학 생리학교실

신 홍 기 · 김 기 순

=Abstract=

## The Prolonged Heart Rate Responses to Electrical Stimulation of Vagus Nerve in Dogs

Hong Kee Shin and Kee Soon Kim

*Department of Physiology, School of Medicine, Hanyang University*

The right cervical vagus nerve was electrically stimulated for 30 sec, and 30 minutes recording cardiac rate responses and electrocardiogram.

The main purposes of the present experiment are to determine effect of stimulation frequency on the maintenance of cardiac rate responses and to determine recovery time of sinus rhythm after asystole period followed by idioventricular rhythm during prolonged electrical stimulation of the vagus, and the optimal stimulation parameters for vagal stimulation were studied as well.

The results obtained are summarized as follows:

1. The maximum negative chronotropic responses were obtained with the following ranges of electrical parameters.

Intensity: 3 V-7 V, Frequency: 20/sec-60/sec, and pulse duration: 5 msec-20 msec.

2. Compared with the responses from sympathetic effectors, cardiac rate responses to electrical stimulation of vagus nerve were well maintained with all stimulation frequencies.

3. At all stimulation frequencies except 20/sec, sinus node started to take over primary pacemaker activity when cardiac rates were restored to about 38-40/min.

4. It was indicated that upper limit of idioventricular rhythm does not exceed 38-40/min.

5. With the stimulation parameter set of 20/sec-5 msec-3 V, sinus rhythm did not appear during 30 minutes of stimulation period. Therefore, this electrical parameter set appears to be optimal for elicitation of prolonged and maximum cardiac rate responses by vagal stimulation.

### 서 론

Weber<sup>1)</sup>가 개구리의 미주신경을 자극하여 심박수의 감소 및 심장이 이완된 상태에서 박동이 정지됨을 처음으로 보고한 이래 심장에 분포하는 미주신경을 diastolic nerve 라고도 불리우게 되었으며, 이의 기능은 주로 심박동을 억제하는 것으로만 믿어졌다. 그후 잇다

른 많은 연구에 의하여 미주신경은 심방에만 분포하며<sup>2,3)</sup>, 심박억제기능 뿐만 아니라 불응기의 단축, 심방의 수축력 및 흥분파의 방실결절 통과속도의 감소와도 관계가 깊음이<sup>4)</sup> 밝혀졌다. 이러한 미주신경에 의한 심박감소반응의 기전에 대하여 Hutter<sup>5)</sup> 등은 동방결절 세포막의 K<sup>+</sup>이온에 대한 투과성의 증대에 의한 과분극작용 때문일 것이라고 설명하였다. 또한 최근에 이르러 미주신경은 심방 뿐만 아니라 심실에도 분포하여

이의 수축력도 감소시킨다는 보고들이<sup>6-12)</sup> 늘고 있어, 심장에 있어서 미주신경은 교감신경과는 완전히 길항적으로 작용한다는 사실이 더욱 분명해진 듯하다.

그러나 한편 acetylcholine 이 유리심근 수축력을 증가시킨다는 보고와 atropine 을 처리한 동물에서 미주신경 자극 중 혹은 자극 후에 심장기능이 촉진된다는 관찰들은<sup>13-18)</sup> 미주신경은 억제작용 외에 심장기능 촉진작용도 갖는다는 견해를 대두케 하였다. 이러한 acetylcholine 에 의한 심실근의 수축력증대작용은 acetylcholine 에 의한 catecholamine 의 유리 때문이라든가<sup>14-16, 19)</sup> 심근에 2종의 cholinergic receptor 가 존재하기 때문이라고 주장되며<sup>20)</sup>, 또한 미주신경의 심장기능 촉진작용에 관하여는 atropine 의 중추성 작용에 의한 것이라는 견해도<sup>21)</sup> 있으나 경부미주신경 중에는 동물에 따라서는 교감신경섬유가 역시 혼재하고 있기 때문이라는 설이 자못 유력시 되고 있다<sup>13, 21)</sup>.

생체내에서 미주신경을 통하여 심장으로 전달되는 흥분과 빈도에 대하여는 정확히는 알려져 있지 않으나 실험적으로 최대 심맥관계 반응을 유발시키기 위하여는 일반적으로 고위증추는 고빈도, 말초신경에서는 저빈도 자극을, 또한 촉진반응은 억제반응보다 높은 빈도의 자극을 필요로 한다는 것이 통념이 되어 온듯 하나 연구자에 따라서는 최대심박 감소반응을 상당히 높은 빈도에서 얻었다는 보고도<sup>22)</sup> 있다.

한편 동방결절에 풍부히 분포하고 있는 미주신경은 강하게 자극되면 sinus rhythm 이 완전히 억제되어 심장은 무수축기에 빠지나 얼마 후에 곧 심실이 고유주기로 박동을 시작하므로써 소위 vagal escape 현상이 나타남은 잘 알려진 사실로서, Vassalle 등<sup>23)</sup>에 의하면 무수축기는 심실의 자동능이 sinus rhythm 에 의해 억제되어 있기 때문이며 미주신경의 직접적 작용 때문은 아니라 하였다.

또한 자율신경계에 있어 절전섬유를 통과하는 흥분파의 빈도가 어느 한계(20/sec)를 넘으면 synapse 에서의 화학적 전도물질의 유리에 차질이 생겨 자극은 지속되어도 반응은 유지되지 못하고, 점차 감쇠되는 소위 반응부식현상이 일어나며, 이는 주로 교감신경계 반응에서 관찰되었다.

본 실험의 주목적은 부교감신경계에 속하는 경부미주신경을 장기간 전기적으로 자극하여 자극의 빈도가 유발된 심박감소반응의 지속시간, 즉 반응감쇠에 미치는 영향과 또한 무수축기 후의 심전도상으로 보아 sinus rhythm 이 언제 회복되는 가를 구명함에 두었으며, 아울러 단기자극시 최대 심박반응을 일으키는 자극 매개

변수의 범위도 결정하였다.

## 실험재료 및 방법

실험동물로는 체중 10~15 kg 의 한국재래종 잡종개 15마리를 암수의 구별없이 사용하였으며, 모든 동물에서 체중 kg 당 250 mg 의 barbital sodium 을 정맥주사하여 마취시킨 다음 실험대에 고정하였다. 양측 경부미주신경을 감상연골의 부위에서 노출 분리하고, 실로 결찰한 후 절단하여 우측 미주신경의 원심단을 Grass 회사제 Model SD 9 Electric Stimulator 를 사용하여 자극하였고, 자극기간은 단기적 자극시는 30 초, 장기적 자극시는 30 분으로 하였다.

본 실험에서 사용한 자극조건은 단기자극시는 빈도 5/sec~120/sec, 강도 1V~7V 및 구형파지속시간 0.2 msec~20 msec 의 범위였으며 장기자극시는 강도 및 구형파지속시간을 각각 3V 및 5 msec 로 고정된 후 자극 빈도만을 10/sec, 20/sec, 60/sec, 120/sec 로 변동시켰다.

심박반응은 대퇴동맥에 연결된 Statham P 23 AC Pressure Transducer 를 사용하여 Grass Model 7 Polygraph 상에 기록하였으며, 한편 전실험동물 중 5예에서는 장기자극시 sinus rhythm 이 회복되는 때를 알기 위하여 표준 사지 유도법(Lead II)에 의하여 같은 polygraph 상에 심전도를 동시에 기록하였다.

## 실험결과

### A. 경부미주신경 원심단의 단기적 자극

모든 자극조건하에서 유효자극이며는 심박감소반응이 유발되었으나 자극빈도, 강도, 구형파지속시간 중 두 개를 고정하고, 나머지 하나를 변동시켜 우측 경부미주신경의 원심단을 자극하였을 때 유발된 심박수의 변동은 표 1 및 그림 1과 같다.

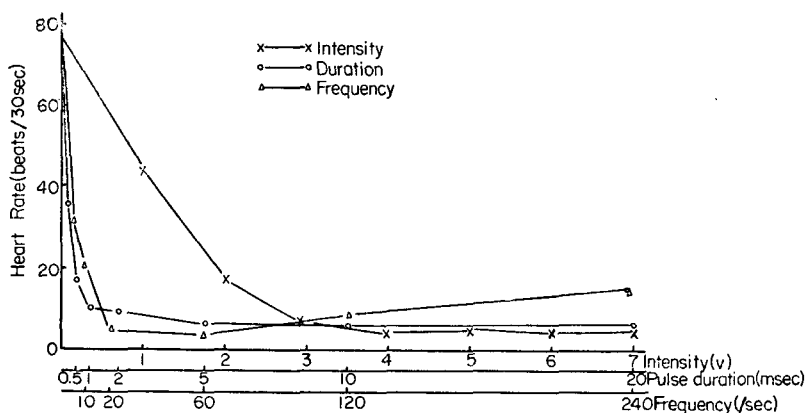
심박감소반응은 자극강도 3V 이상, 구형파지속시간은 5 msec 에서 최대반응을 보이며, 한편 자극빈도에 있어서는 20/sec 및 60/sec 에서 최대반응을 보이나 120/sec 및 240/sec 로 자극빈도가 증가하면은 오히려 감소되는 경향을 보였다.

### B. 경부미주신경의 장기적 자극시의 심박반응

경부미주신경을 비교적 장시간 전기적으로 자극할 때 유발된 심박감소반응의 유지에 미치는 자극빈도의

**Table 1. Effects of stimulating parameters on cardiac rate responses to electrical stimulation of the right vagus nerve in the dogs**

	Pulse duration (msec)							
	Control	0.2	0.5	1	2	5	10	20
Mean	73.4	36.0	17.1	11.7	9.5	6.7	6.5	6.8
±SE	3.6	5.2	3.8	2.2	1.4	0.8	1.2	1.7
	Intensity (V)							
	Control	1	2	3	4	5	6	7
Mean	76.3	44.3	17.1	6.0	5.0	5.3	4.7	5.1
±SE	3.5	2.6	3.6	1.0	1.0	1.0	1.1	0.9
	Frequency							
	Control	5/sec	10/sec	20/sec	60/sec	120/sec	240/sec	
Mean	77.7	32.1	21.2	5.0	4.0	8.8	16.0	
±SE	3.2	1.6	1.8	0.6	0.6	1.6	2.0	



**Fig. 1. Effects of stimulating parameters on cardiac rate responses to electrical stimulation of the right vagus nerve in the dogs.**

영향을 보고져 자극과 지속시간 및 강도를 각각 5 msec 및 3 V 로 고정하고 자극빈도만을 변동시켜 우측 미주 신경을 30 분동안 지속적으로 자극하였을 때의 심박수 변동치는 표 2 및 그림 2와 같다.

모든 자극빈도에서 무수축기가 있었으나 30 초내에 vagal escape beat 가 있었기 때문에 자극최초 30 초에 있어서 심박반응이 영으로 떨어진 경우는 없었다. 그림 2에서 보는 바와 같이 120/sec 를 제외한 모든 빈도에서 심박수는 자극초기 30 초간 ventricular escape beat 에 의하여 급격히 회복되었고 그후 자극완료까지 극히 서서히 회복되었다.

### C. 경부미주신경의 장기자극시 심박의 심전도적 고찰

자극강도 및 자극과 지속시간을 고정하고 자극빈도만을 변동시켜 경부미주신경을 30분간 자극하였을 때 처음 무수축기가 있는 후 vagal escape beat 가 시작되어 심박이 서서히 회복될 때 pace making activity 가 시작한 곳을 알기 위하여 심전도를 표기하여 얻은 결과는 표 3 및 그림 3과 같다.

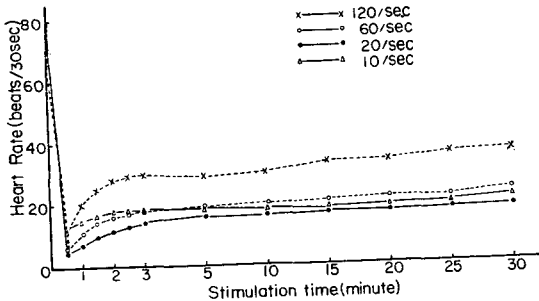
자극빈도 10/sec 로 자극하였을 때 무수축기가 계속 되다가 약 30 초만에 idioventricular rhythm 이 시작되

**Table 2. Heart rate responses to electrical stimulation of right cervical vagus nerve for 30 minutes with varying frequency of stimulation at 5 msec pulse duration and intensity of 3V in 15 dogs**

Stimulation frequency	Heart rate (beats/30sec)±SE					
	Control	0.5 min	1 min	1.5 min	2 min	2.5 min
10/sec	79.7±3.0	12.9±1.9	15.1±2.0	16.9±1.8	17.8±1.7	18.1±1.5
20/sec	79.9±3.3	4.5±0.9	6.9±1.0	9.7±1.1	11.3±1.6	12.6±0.7
60/sec	82.1±3.6	5.0±1.2	11.0±1.4	14.4±1.4	15.9±1.2	16.8±1.1
120/sec	77.2±3.3	11.6±1.5	20.0±2.0	25.0±2.5	27.8±3.0	29.6±3.4

	3 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
	18.3±1.7	18.4±1.2	18.4±1.2	18.5±1.4	18.9±1.2	19.9±1.2	21.4±1.4
	13.5±0.5	15.5±0.5	16.0±0.6	17.2±0.8	17.1±0.7	17.7±0.8	18.1±0.7
	18.0±1.1	18.4±1.3	19.4±1.2	20.6±1.3	21.3±1.6	21.5±1.6	23.4±2.4
	29.4±3.4	28.8±3.4	30.2±3.6	33.4±4.5	33.6±4.2	35.8±4.8	36.4±3.1



**Fig. 2. Heart rate responses to electrical stimulation of right cervical vagus nerve for 30 minutes with varying frequency of stimulation at 5 msec pulse duration and intensity of 3 V in 15 dogs.**

었으나 20분경부터 sinus rhythm이 회복되었고, 20/sec의 빈도에서는 30초부터 시작된 vagal escape beat가 자극완료시까지 idioventricular rhythm이었다. 한편 60/sec의 빈도에서는 무수축기가 30초 이상 계속되다가 40초부터 idioventricular rhythm이 시작되었으나 자극후 3분에서 부터는 간간히 sinus rhythm이 보여 10분 이상까지 계속되다가 20분경 부터는 sinus rhythm이 완전히 회복되었으며, 120/sec 빈도로 자극하였을 때는 무수축기후 약 10초간 idioventricular beat가 보이다가 1분 후부터 완전히 sinus rhythm이 회복됨을 볼 수 있었다.

**고 찰**

**A. 경부미주신경 원심단의 단기자극**

본 실험의 결과를 보면 자극의 강도와 자극과지속시

간은 어느 범위까지는 심박감소반응에 영향을 미치나 3V 및 5msec 이상에서는 반응의 증가를 보이지 않는데, 이는 반응에 관여하는 모든 신경섬유가 최대로 흥분되었기 때문이라 믿어진다. 한편 빈도에 의한 영향을 보면 20/sec~60/sec에서 최대심박감소반응을 얻을 수 있었으며, 그 이상의 빈도에서는 오히려 반응이 감소되었는데 이는 Young<sup>24)</sup>등의 실험결과와는 일치하나 陳<sup>22)</sup>의 보고와는 다소 차이가 있다. 이런 차이는 陳의 실험에서는 토끼를 사용하였기 때문이라고 생각이 되나 역시 1msec의 짧은 자극과지속시간을 사용함에도 기인이 되지 않나 사료된다. Young<sup>24)</sup>등은 60/sec 이상의 고빈도에서 반응이 감소되는 원인으로서 ① 고빈도에서의 acetylcholine 분비량의 감소, ② Ca<sup>++</sup>에 의한 cholinesterase의 활성화증대, ③ 탈분극과에 의해 형성된 강한 전장에 의한 acetylcholine의 확산능 저하등을 들고, 특히 ③의 원인이 가장 유력시 된다고 주장한 바

**Table 3. Types of cardiac rhythm elicited by electrical stimulation of the right Vagus nerve with different stimulation frequencies for 30 minutes**

(A: asystole, IV: Idioventricular rhythm, S: Sinus rhythm)

	Type of rhythm							
	Time(min)							
	20sec	30sec	40sec	1	2	3	10	20 30
10/sec	A	IV	IV	IV	IV	IV	IV	S S
20/sec	A	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV IV
60/sec	A	A	IV	IV	IV	IV+S	IV+S	S S
120/sec	A	A	IV+S	S	S	S	S	S S

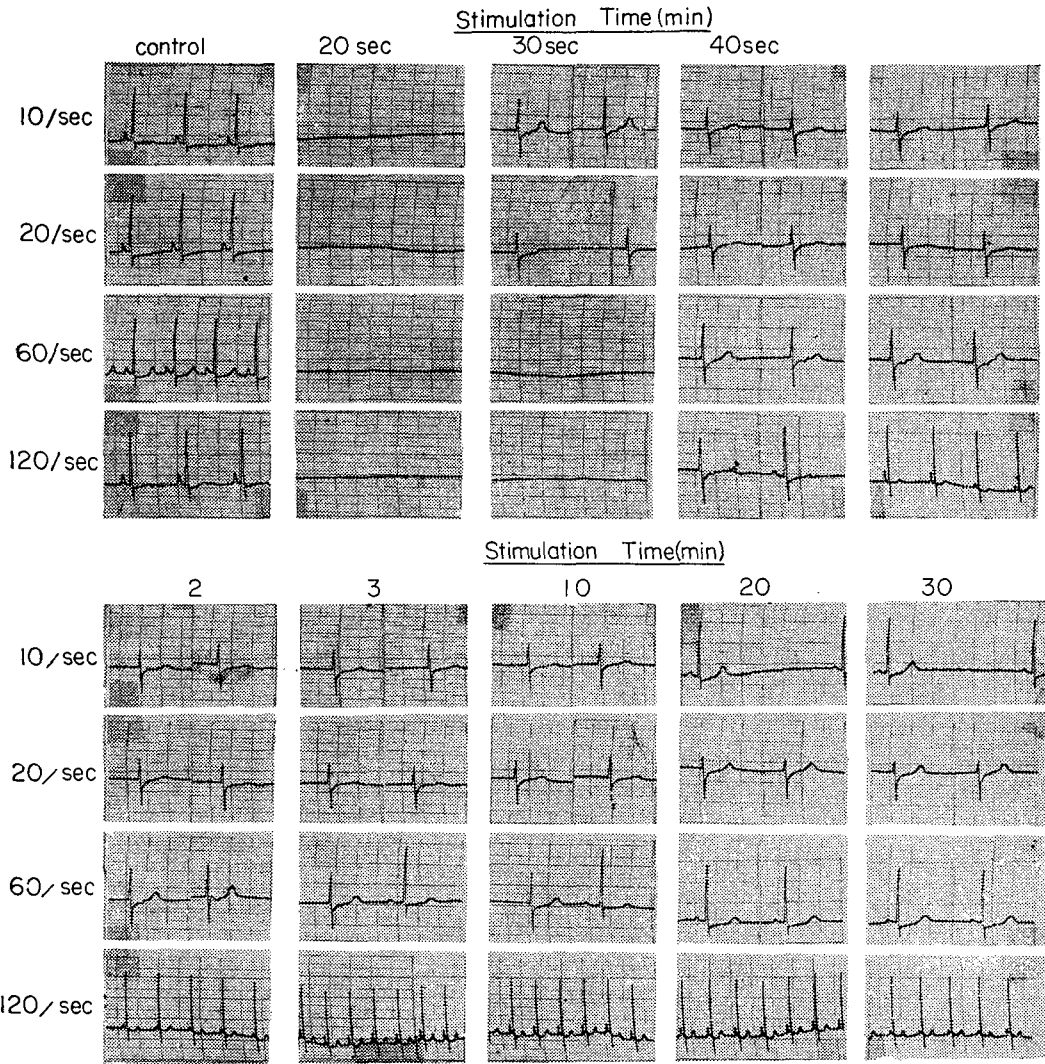


Fig. 3. Electrocardiograms recorded by standard lead II during electrical stimulation of vagus nerve with different frequencies for 30 minutes.

있다. 본 실험으로 부터 단기적 경부미주신경자극에 의한 심박감소반응을 위한 최적자극변수의 조합은 조직의 손상을 고려할 때 전체 에너지가 최소인 20/sec—5msec~3V 임을 알 수 있었다.

B. 경부미주신경의 장기자극시의 심박반응 및 이의 심전도적 관찰

생체내에서 말초교감신경을 통하여 목적장기에 달하는 흥분파빈도는 10/sec 이하의 저빈도이란 것은<sup>25,26)</sup> 잘 알려져 있으며, 부교감신경에서도 예외는 아닐 것이라고 믿어진다.

본 실험의 결과를 보면 자극과지속시간 및 강도를

각각 5 msec 및 3 V 로 고정하고 각 빈도로 자극하였을 때 반응초기 30~40초까지 무수축기가 있었다는 것은 일단 동방결절의 pace making activity 가 완전히 억제되었음을 알 수 있고, 그후 vagal escape beat로서 idioventricular rhythm 이 심박동을 주도하다가 120/sec에서는 10 초후, 60/sec에서는 10 분후, 10/sec에서는 20분 후에 sinus rhythm 이 primary pace maker 의 역할을 담당하게 되었으며, 20/sec에서는 30 분까지 idioventricular rhythm 이 지배하였음을 알 수 있었다.

각 빈도에서 동방결절이 primary pace maker 로 등장하였을 때의 심박동수를 보면 19~20/30sec 의 범위에 있음을 알 수 있다. 이러한 결과는 다음과 같이 분

석 설명이 될 수 있다.

즉, 각 빈도로 자극하였을 때 일단 sinus rhythm이 완전히 억제되었기 때문에 무수축기가 나타났다가 그 후 곧 동방결절이 회복기에 들어가서 sinus rhythm이 19~20/30 sec(38~40/min)로 회복이 되었을 때 idioventricular rhythm을 증가하게 되어 primary pace-maker의 기능이 동방결절로 이양된 것이며, 따라서 idioventricular rhythm의 최고치는 38~40/min를 초과하지는 않을 것이라는 것이다.

이상과 같이 생각할 때 자극빈도 120/sec, 60/sec 및 10/sec로 자극하였을 때 동방결절의 기능이 idioventricular rhythm의 상한치까지 회복되는데 각각 10초, 10분 및 20분이 걸린다고 볼 수 있다. 이렇게 각 빈도에서 미주신경의 동방결절 억제능이 점차 약화하여 결과적으로 심박수가 다소 회복하는 이유는 120/sec 및 60/sec의 고빈도에서는 synaptic transmission failure로 돌릴 수 있겠으나 10/sec의 저빈도에서는 불명하며, 굳이 가능한 원인을 생각해 본다면 생체의 적응현상을 고려해 볼 수 있을 것 같다.

각 빈도에서 sinus rhythm이 심박동을 주도하게 된 후에도 심박회복을, 즉 반응감쇠율이 대단히 완만함은 교감신경계의 반응과는 대조적인 특성이라 하겠다. 자극빈도가 120/sec의 고빈도에서도 심박동이 30분후까지 자극전 정상박동수의 반으로도 회복이 되지 않음은 동방결절에 분포하는 부교감신경의 모든 섬유가 완전히 동시에 synaptic transmission failure에 빠지지 않음을 말하고 있어, 전체섬유의 일부는 교대로 회복을 하거나 아니면 120/sec의 빈도에서는 완전한 synaptic transmission failure는 오지 않는 것으로 설명되어야 할 것 같다.

## 결 론

1. 경부미주신경의 단기자극시 최대심박반응을 일으키는 최적자극변수의 범위는 5 msec~20 msec: 20/sec~60/sec: 3 V~7 V이다.

2. 미주신경의 장기자극시 모든 자극빈도에서 반응회복이 대단히 완서하였으며, 반응이 잘 유지되어 교감신경계의 반응과는 대조적이었다.

3. 20/sec을 제외한 각 자극빈도에서 무수축기후 심박이 38~40/min로 회복되었을 때 동방결절이 심박동을 주도하기 시작하였다.

4. idioventricular rhythm의 상한치는 38~40/min를 넘지 않은 것으로 사료된다.

5. 20/sec~5 msec~3 V로 미주신경을 30분간 자극하였을 때 무수축기후 vagal escape beat는 시종 idioventricular rhythm이었으며, 따라서 이 자극조건이 장기자극에 가장 알맞는 자극매개변수이다.

## REFERENCES

- 1) Weber, E.H.: *Ann. Universali di medicina.* 116: 225, 1845.
- 2) Rushmer, R.F.: *Autonomic balance in cardiac control.* *Am. J. Physiol.* 192:631-634, 1958.
- 3) Davies, F., E.T.B. Francis and T.S. King: *Ventricular nerve cells in mammals.* *Nature* 167: 113, 1951.
- 4) Bard, P.: *Textbook of medical physiology*
- 5) Hutter, O.F. and W. Trautwein: *Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the frog heart.* *J. Gen. Physiol.* 39:915, 1956.
- 6) Wang, H.H., M.R. Blumenthal and S.C. Wang: *Effect of efferent vagal stimulation on coronary sinus outflow and cardiac work in the anesthetized dog.* *Circulation Res.* 8:271, 1960.
- 7) De Goost, H., M.N. Levy and H. Zieske: *Negative inotropic effect of the vagus upon the canine ventricle.* *Science* 144:122, 1964.
- 8) De Goost, H., M.N. Levy, H. Zieske and R.L. Lipman: *Depression of ventricular contractility by stimulation of the vagus nerve.* *Circulation Res.* 17:222, 1965.
- 9) Pace, J.B., W.C. Randall, J.S. Wechsler and D.V. Priola: *Alteration in ventricular dynamics induced by stimulation of the cervical vagosympathetic trunk.* *Am. J. Physiol.* 214:1213, 1968.
- 10) Dagget, W.M., G.C. Nugent, P.W. Carr, P.C. Powers and Yukio Murada: *Influence of vagal stimulation on ventricular contractility, O<sub>2</sub> consumption.* *Am. J. Physiol.* 212:801, 1967.
- 11) Wildenthal, K., Mierzwiak, D.S., H.L. Wyatt and J.H. Mitchell: *Influence of efferent vagal stimulation on left ventricular function in dogs.* *Am. J. Physiol.* 216:577-581, 1969.
- 12) Levy, M.N. and H. Zieske: *Compression of the cardiac effects of vagus nerve stimulation and of*

- acetylcholine injection. *Am. J. Physiol.* 216: 890-897, 1969.
- 13) Kabat, H.: *The cardioaccelerator fibers in the vagus nerve of the dog.* *Am. J. Physiol.* 128: 240-257, 1940.
- 14) Middleton, S., H.H. Middleton and J. Toha: *Adrenergic mechanism of vagal cardiac stimulation.* *Am. J. Physiol.* 158:31-37, 1949.
- 15) Hoffman, F., E.J. Hoffman, S.M. Middleton and J. Talasnik: *The stimulating effect of acetylcholine on the mammalian heart and the liberation of an epinephrine-like substance by the isolated heart.* *Am. J. Physiol.* 144:189-198, 1945.
- 16) Copon, D.D., D.P. Cirillo and M. Vassalle: *Tachycardia following vagal stimulation.* *Am. J. Physiol.* 215:569, 1968.
- 17) Chiang, T.S. and F.E. Leaders: *Cardiac stimulatory responses to vagal stimulation, nicotin and tyramine.* *Am. J. Physiol.* 211:1441-1446, 1966.
- 18) Donald, D.E., S.L. Samueloff and D. Ferguson: *Mechanism of tachycardia caused by atropine in conscious dogs.* *Am. J. Physiol.* 212:901-910, 1967.
- 19) Burn, J.H. and M.J. Rand: *Sympathetic postganglionic mechanism.* *Nature* 184:163, 1959.
- 20) Buccino, R.A., E.H. Sonnenblick, T. Cooper and E. Braunwald: *Direct positive inotropic effect of acetylcholine on myocardium: Evidence for multiple cholinergic receptor in the heart.* *Circulation Res.* 19:1097, 1966.
- 21) Randall, W.C., J.B. Pace, J.S. Wechsler and K.S. Kim: *Cardiac responses to separate stimulation of sympathetic and parasympathetic components of the vagosympathetic trunk in the dog.* *Cardiologia* 54:104-118, 1969.
- 22) 陳憲成: 家兔頸部迷走神經의 電氣的 刺戟이 心搏數에 미치는 影響. *現代醫學* 8:595, 1968.
- 23) Vassalle, M., D.L. Caress, A.J. Sloving and J.H. Stuky: *On the cause of ventricular asystole during vagal stimulation.* *Circulation Res.* 20:228-241, 1967.
- 24) Young, W. and F. Upham: *Frequency and vagal effects.* *Am. J. Physiol.*, 200:715-737, 1961.
- 25) Folkow, B.: *Impulse frequency in sympathetic vasomotor fibers correlated to the releases and elimination of the transmitter.* *Acta Physiol. Scand.* 25:49, 1952.
- 26) Bronk, D.W., Ferguson, L.K., Margaria, R. and Soldant, D.Y.: *The activity of the cardiac sympathetic centers.* *Am. J. Physiol.* 117:237, 1936.