

자동신경 냉각장치를 이용한 흡식반사와 호식반사의 온도특성 측정

송 영 진* · 차 은 종**

= Abstract =

Measurements of Temperature Characteristics of The Lung Inflation and Deflation Reflexes Using Automated Vagal Cooling System in Anesthetized Dogs

Young - Jin Song,* Eun Jong Cha**

Characteristics of the lung inflation and deflation reflexes were measured at various temperatures on the cervical vagi in five anesthetized mongrel dogs. Nerve temperature was maintained at the body temperature, and 2-14°C with 2°C apart using a specially designed automated vagal cooling apparatus with an accuracy to within $\pm 0.1^\circ\text{C}$ at each temperature. The inflation reflex was blocked abruptly at 8-10°C. The deflation reflex started weakened at 14°C, thereafter showed a gradual blockade with the temperature decreased with a substantial variance among the animals.

It was approximately 75% blocked at 2-6°C. These differences in temperature characteristics made it hard to differentiate the deflation reflex from the inflation reflex. In one animal, however, the inflation reflex was completely blocked with the deflation reflex almost alive at 6-8°C. This suggests that differential cold blockade of the vagal reflexes can be done only in selected subjects. Furthermore, the fact that these two reflexes were blocked at different temperatures may be due to the differences in the nerve fiber size and the changes in the conduction velocity with temperature.

1. 서 론

미주 신경을 통해 전달되는 흡식반사(inflation

reflex or hering-breuer reflex)는 1회 호흡당 호흡량(Tidal volume)을 결정한다[1]. 이에 반해 동일한 신경을 통해 전달되는 호식반사(deflation reflex)는 그 역할이 불분명했으나 최근 호식반사가 폐용적(functional residual capacity : FRC) 조절에 관여할지도 모른다는 보고가 있었다[2]. 이들 반사가 호흡 조절에 관여하는 것을 연구하기 위해서는 미주 신경의 신경 전달을 차단하는 기술이 필요하며 저자들은 최근 간단한 제어장치를 냉각 회로에 적용하여 차단정도를 정확히 조절할 수 있는 장치를 개발한 바 있다[3]. 흡식 및 호식반사가 모두 호흡조절에 관여하므로 이들의 반사특성을 동일한 실험 대상으로부터 측정할 필요가 있으나 아직 보고된 바 없다. 이에 저자들은 신경냉각장치

(접수 : 1991년 10월 30일)

* 충북대학교 의과대학 외과학교실

** 충북대학교 의과대학 의공학교실

이 연구는 1990년도 충북대학교 학술연구재단에 의해 지원되었음.

* Dept. of Surgery, College of Medicine

Chungbuk National University

Cheongju, Korea.

** Dept. of Biomedical Engineering, College of

Medicine Chungbuk National University

Cheongju, Korea.

를 사용하여 흡식 및 호식반사의 온도특성을 동일한 실험대상으로부터 측정하였다.

2. 방 법

실험동물 : 5마리의 잠종견(15-30kg)에 pentobarbital sodium(25-30mg/kg)을 정맥 주사하여 마취한 후 필요한대로 30mg의 유지량을 주입하여 마취를 유지하며 실험하였다. 마취후 경부미주신경을 경동맥으로부터 분리한 후 Cooling coil을 부착하였다.

Cooling coil을 silastic tube로 둘러싸고 vaseline을 입힘으로써 신경 주변이 마르는 것을 방지하였다. 실험동물에 tracheostomy를 수행하여 자발적으로 호흡하도록 하였다.

측정장치 : 실험동물의 기도에 fleisch pneumotach과 differential pressure transducer(Valdine MP45 ± 5 cmH₂O)를 연결하여 기류신호를 연속적으로

측정하였다.

기류신호는 multi-channel recorder(2000, Gould)로 기록하였다. Cooling coil의 표면에 thermocouple probe(IT-18, Sontotek)를 부착하여 신경의 온도(T_n)를 측정하였다.

신경냉각장치 : 미주 신경의 신경 전달을 차단하기 위해 사용된 냉각 장치는 앞서 발표된 바 있다[3]. Cooling coil을 냉각회로에 연결하고 냉각회로를 solenoid valve를 통해 더운 물(37~40°C) 및 찬 알코올(-12~-15°C) 통에 연결하였다. 냉각회로내에 peristaltic pump(1210, Harvard apparatus)를 삽입하여 high(350ml/min) 혹은 low(10ml/min) flow rate로 동작하도록 하였다. 신경으로부터 측정된 온도 (T_n)신호를 미리 조정된 온도와 비교하여 pump의 flow rate를 high 혹은 low value로 변화시킴으로써 T_n 을 일정하게 유지하였다. 정상상태에서는 회로내에 더운물을 사용하고 신경을 냉각하고자 할 때에는 찬 알코올을 냉매로 사용하도록 so-

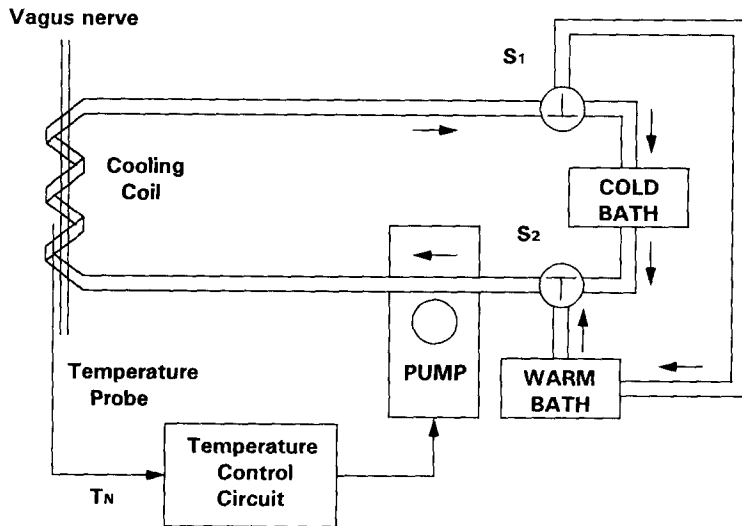


그림 1 자동 신경 냉각 장치의 구성도.

WARM BATH와 COLD BATH에는 각각 일정한 온도로 유지되는 더운물과 찬 알코올로 채워져 있다. S1과 S2는 Solenoid valve로써 냉각회로를 필요에 따라 WARM 혹은 COLD BATH로 연결하여 준다. 자세한 내용은 본문 참조.

Fig. 1 Block diagram of the automated vagal Cooling system.

lenoid valve를 조작하였다. 측정된 T_n 으로부터 pump의 flow rate를 제어하는 기능은 비교기와 증폭기가 포함된 간단한 전자회로 (3)를 제작하여 수행하였다. 냉각장치는 오른쪽 및 왼쪽 미주 신경용으로 나뉘어 있어서 양측 신경의 온도가 동일하게 유지되도록 하였다. 사용된 신경냉각장치의 개요를 그림1에 보였다.

반사유발 및 강도측정 : 흡식 및 호식반사는 각각 호식이 끝난 직후 폐용적을 갑자기 증가시키거나 감소시킴으로써 유발하였다. 공기로 채워진 240 l의 통 내부의 압력을 각각 15cmH₂O 및 -15cmH₂O로 유지한 후 이를 기도로부터 연속적으로 기록되는 기류신호로부터 호식이 끝나는 순간을 판단하여 기도에 연결함으로써 폐용적의 증감을 유발하였다. 전자의 경우 폐용적의 증가 때문에 호흡이 한동안 중지되며(apneic period) 폐용적이 증가한 후 호흡이 중지하는 현상이 사라질 때까지(혹은 자발적인 흡식이 다시 시작될 때까지)의 시간(t_{ap})을 흡식반사의 강도로 간주하였다. t_{ap} 가 길수록 반사의 강도는 크며, 흡식반사가 완전히 차단되면 t_{ap} 는 정상적인 호흡주기와 같아진다. 후자의 경우 급작스런 폐용적의 감소때문에 호흡빈도가 증가하는 현상(tachypnea)을 관찰할 수 있으며 폐용적을 감소시키기 이전에 비해 호흡주기가 감소하는 정도를 측정함으로써 호식반사의 강도를 알 수 있다. 이는 폐용적을 감소시키기 전후 3회 호흡에 소요된 시간의 비율(t_{br} =폐용적 감소 후 3회 호흡주기/폐용적 감소 전 3회 호흡주기)을 계산함으로써 그 강도를 측정하였다. t_{br} 은 %로 나타내었으며 t_{br} 이 작을수록 반사의 강도가 크고 100%일때 호식반사가 완전히 차단된다고 할 수 있다.

실험절차 : 신경의 온도(T_n)를 체온과 같게 유지하며 t_{ap} (sec) 및 t_{br} (%)을 측정한 후 T_n 을 점차 낮추어 가며 t_{ap} 와 t_{br} 을 반복 측정하였다. 측정온도는 체온(36~39°C), 14, 12, 10, 8, 6, 4, 2°C이었으며 모든 온도에서의 1회 측정을 완료하는 데에는 약 1시간이 소요되었다. 이를 5-7번 반복한 후 동일 온도에서 측정된 t_{ap} 및 t_{br} 의 평균치를 각각 계산하였다. 동일 실험동물에 대한 평균치가 그 실험동물

의 반사강도를 나타내는 척도라고 간주하였으며 이러한 과정을 5마리의 잠종견에게 수행하였다.

3. 결 과

흡식반사 : 실험동물에 따라 다소 차이는 있었으나 신경의 온도(T_n)가 10°C 이상인 경우에는 흡식반사가 거의 차단되지 않았으며 t_{ap} 는 20~40sec를 유지하였다. T_n 이 8°C에 이르면 t_{ap} 는 급격히 감소하여 7~12sec로 관찰되었으며 이는 그 온도에서의 정상적인 호흡주기와 일치하였다. 따라서 흡식반사는 8~10°C 사이에서 급격히 차단되는 것으로 판정할 수 있었다. 그림 2에 5마리의 잠종견으로부터 측정된 온도에 따른 흡식반사 강도를 보였다.

호식반사 : 호식반사의 경우 실험동물에 따라 큰 차이를 보였으며 흡식반사와는 달리 반사현상이 급격히 차단되는 온도를 발견할 수 없었다. T_n 이 14°C에 이를때까지는 1마리의 실험동물을 제외하고는 (No. 3) 폐용적의 감소에 따른 t_{br} 이 10-50%이었으며 이는 폐용적의 감소 때문에 호흡빈도가 2배 이상으로 증가하였음을 의미한다(tachypnea). T_n 이 14°C 이하로 내려감에 따른 t_{br} 의 변화는 온도강화와 거의 선형적인 관계를 이루었다. 실험동물 No. 3을 포함한 4마리의 잠종견에서 T_n 이 6°C이하인 경우 폐용적을 급격히 감소시켰음에도 불구하고 호흡빈도는 25%이하의 증가만이 관찰되었으며 t_{br} 은 75~100%의 값을 보였다. 따라서 이들 4마리의 경우 호식반사가 충분히 차단되는 온도는 6°C로 간주할 수 있었다. 1마리의 잠종견의 경우 호식반사의 차단온도는 4°C이었으며 다른 잠종견과는 달리 4°C에서 6°C 사이에서 호식반사의 급격한 차단을 관찰할 수 있었다(No. 5). 5마리의 잠종견으로부터 관찰된 호식반사의 강도를 그림3에 보였다.

4. 고 찰

실험장치 : 미주 신경의 신경 전달을 차단하는 여러 가지 방법들 중(4, 5, 6) 신경을 냉각하는 방법은 냉각후 다시 체온과 같게 온도를 유지함으로써

신경을 손상시키지 않고 반복실험을 수행할 수 있다는 장점이 있다. 특히 의식이 있는 실험동물에게도 skin loop surgery(6)를 행함으로써 신경차단실험을 수행할 수 있다. 그러나 기존의 연구들은 신경의 온도를 수동으로 유지하였기 때문에 온도 유지의 정확도가 떨어지고 같은 온도를 반복할 때 정확한 온도를 재현하기 어려우며 정상체온으로부터 신경의 온도를 강하시킬때 온도가 강하하는 과정을 표준화할 수 없었다. 결과적으로 실험결과의 정확성이 떨어지고 실험시간이 길어지기 때문에 신빙성있는 자료를 제공하기 어려웠다. 본 연구의 경우 신경냉각 과정을 자동화하였기 때문에 실험의 반복성과 편의성이 크게 향상되었다. T_n 을 일정한 온도에서 0.2°C 이내의 오차로 유지할 수 있었고 체온으로부터 T_n 을 강하시키는데 걸리는 시간은 온도에 따라 차이는 있으나 $15\sim 40\text{sec}$ 이었으므로 실험시간을 크게 단축할 수 있었다. 실험시간의 단축은 마취상태하의 동물실험시 아주 중요한 요소로써 실험동물의 자발적인 상태변화를 최소화할 수 있으며 반복실험이 가능해지므로 실험결과의 신뢰도가 크게 증가하였다고 사료된다.

흡식반사: 폐용적이 갑자기 증가하면 폐벽에 위치하는 stretch receptor로부터 증가된 폐용적신호가 호흡중추로 되먹임되어 흡식을 중지하게 된다. 이는 일정기간의 호흡중지현상(apnea)으로 나타나며 이를 흡식반사라 부른다. 이는 1회 호흡당 호흡량이 결정되는 기전중의 하나로서 호흡량 조절을 위해 중요한 역할을 한다. 신경의 온도(T_n)에 따른 흡식반사의 차단정도는 실험대상이 다름에도 불구하고 뛰어난 일치성을 보였으며 또한 일정온도에서 급격히 차단되는 것을 관찰할 수 있었다($8\sim 10^\circ\text{C}$, 그림2). 따라서 T_n 이 8°C 이하이면 흡식 반사는 존재하지 않는다고 가정할 수 있었다. Fishman등⁷⁾이 의식이 있는 잠종견에게 skin loop surgery를 수행한 후 측정된 결과 흡식 반사는 $5^\circ\text{C}\sim 15^\circ\text{C}$ 의 넓은 영역에 걸쳐 점차 그 효과가 차단되었다. 또한 실험동물간의 차이도 상당히 존재하였다. 그러나 이는 실험 방법의 차이에 의해 설명될 수 있다. 먼저 그들은 신경을 둘러싸고 있는 skin 주위로 냉각수를 흘려주며 냉각수 자체의 온도를 수동으로 조

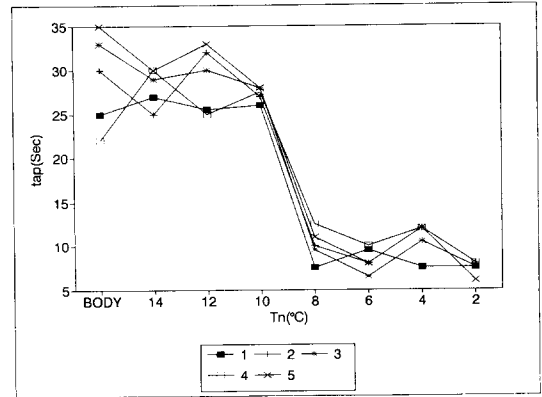


그림 2 온도에 따른 흡식반사의 특성 측정결과.

5마리의 잠종견으로부터 측정된 t_{ap} 의 평균치들으로써 $8\sim 10^\circ\text{C}$ 사이에서 t_{ap} 가 급격히 감소하는 것을 알 수 있다. 실험동물을 나타내는 부호 옆의 번호는 실험동물의 번호를 의미한다.

Fig. 2 emperature characteristic of the imflation rafles. Different sysbols represent different animals.

절하였다. 이 경우 신경의 실제 온도가 어느 정도 정확히 유지되었는지 알 수 없고, 특히 실험일이 달라지면 skin 및 신경주위 조직의 변화에 따른 냉각수와 신경의 온도차이 변화가 예상되므로 측정치의 분산은 훨씬 컸으리라 예상된다. 또한 의식이 있는 실험동물을 사용하는 경우 실험동물이 신경이 냉각되는 것을 감지하여 이에 따라 이차적인 반응을 보였으리라 예상된다. 이를 검증하기 위하여 한마리의 잠종견에게 skin loop surgery를 시행한 후 그들과 같은 방법으로 부수적인 냉각실험을 한 결과 shivering, alertness, discomfort 등이 관찰되었다. 마지막으로 폐용적을 증가시키기 위하여 그들은 일정량의 공기를 기도내로 주입한 후 기도를 폐쇄하는 방법을 사용하였다. 이 경우 기도와 폐에 인가되는 임피던스는 무한대가 되고 이는 극히 비생리적인 환경이라 할 수 있다. 본 연구의 경우 240 l 의 reservoir를 사용하여 양압에($15\text{cmH}_2\text{O}$) 의해 폐용적은 증가하나 임피던스는 거의 증가하지 않도록 하였으므로 실험동물의 반응은

폐용적 증가에만 관계된다고 볼 수 있다. 이러한 여러가지 차이들을 고려할 때 본 연구의 결과가 보다 신뢰성이 높다고 생각된다.

호식반사 : 폐용적의 감소는 호흡중추를 자극하는 효과가 있고 이는 1회당 호흡량의 감소와 호흡빈도의 증가로(tachypnea) 나타난다. 이를 호식반사라 부르며 그 중요성은 많이 연구되지 않았으나 최근 호흡능률의 증가를 위해 폐용적이 조절되며 호식반사가 이에 관계된이라는 보고가 있었다²⁾. 호식반사 역시 1회당 호흡량에 영향을 미치기 때문에 호흡량 조절의 연구시 앞서 논의한 호흡반사와 함께 측정 및 연구되어야 하는 반사현상이다. 그러나 동일한 실험동물로부터 이들 두 반사효과를 동시에 측정한 연구는 없다. 또한 신경냉각기술을 이용하여 호식반사를 측정한 연구도 없으므로 본 연구의 결과를 다른 연구와 비교할 수 없었다. 본 연구의 결과 호식반사는 호흡반사와 비교할 때 실험대상에 따른 분산이 크며 차단 온도가 넓은 영역에 걸쳐 있음을 알 수 있었다. T_n 이 14°C 이하일 때에는 T_n 이 감소함에 따라 반사강도가 점차로 약

해짐을 관찰할 수 있었고 호식반사가 완전히 차단되는 온도는 2~6°C로 결론 지을 수 있다(그림 3).

반사분리(differential blockade) : 호흡 및 호식반사는 모두 호흡량 조절에 관여한다. 이들 각각이 호흡량 조절에 미치는 영향 혹은 이들 상호간의 간섭등을 연구하기 위해서는 이들 반사현상을 분리하여 차단하는 것이 필요하다. 그러나 이들이 동일한 신경을 통해 전달되므로 분리하는 것은 쉽지 않다. 만약 이들이 서로 다른 온도에서 그 신경전달이 차단된다면 높은 온도에서 차단되는 반사의 영향없이 낮은 온도에서 차단되는 반사의 역할만을 분리하여 연구할 수 있다. 본 연구에서 호흡반사는 8~10°C에서 차단되었고 호식반사는 2~6°C에서 차단되는 것이 밝혀졌으므로 6~8°C 사이로 신경의 온도를 유지한다면 호흡반사의 영향없이 호식반사만의 영향을 연구할 수 있을 것이다. 그러나 4마리의 잠종견(No. 1~4)에서는 이 온도에서 호식반사 대부분이 이미 차단되었다(t_{br} = 80%). 따라서 호식반사가 완전히 차단되는 온도가 호흡반사가 차단되는 온도보다 낮다고 하더라도 실질적인 반사분리의 효과는 없었다. 이는 호식반사가 온도에 따라 급격히 차단되지 않는다는 사실에 기인한다(그림 3). 그러나 1마리의 잠종견의 경우 호식반사가 4~6°C 사이에서 급격히 차단되었고(No. 5, 그림 3) 호흡반사는 8°C에서 차단되었기(No. 5, 그림 2) 때문에 이 실험동물의 경우에는 예외적으로 호흡반사와 호식반사를 6~8°C 사이에서 완전히 분리하는 것이 가능하였다. 그림 4에 이 실험동물의 호흡 및 호식반사 차단정도를 다시 비교하였다. 그림 4에 보인 바와 같이 T_n 이 6~8°C일때 t_{ap} = 9.5sec이므로 호흡반사는 차단되었고 t_{br} = 37%이므로 호식반사는 거의 차단되지 않았음을 알 수 있다. 즉 이 온도에서 반사현상에 관한 실험을 수행한다면 호흡반사의 영향없는 호식반사의 특성만을 연구할 수 있을 것이다. 이상의 사실에서 호흡 및 호식반사의 분리 연구는 동일한 실험대상으로부터 온도에 따른 각각의 차단정도를 측정 후 분리가 가능한 실험동물을 선택해야 함을 알 수 있다. 이때 본 연구에서 사용한 냉각기술은 크게 유용하리라고 생각된다.

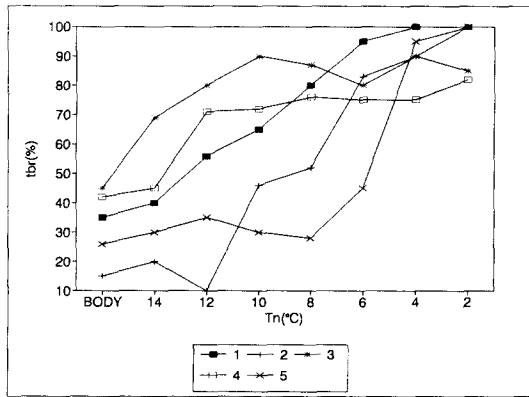


그림 3 온도에 따른 호식반사의 특성 측정결과. 5마리의 잠종견으로부터 측정된 t_{br} 의 평균치들로써 온도강하에 따라 점진적인 t_{br} 의 증가를 관찰할 수 있다. 실험동물을 나타내는 부호는 그림 2와 동일하다.

Fig. 3 Temperature characteristic of the deflation reflex. Symbols are the same as those of figure 2.

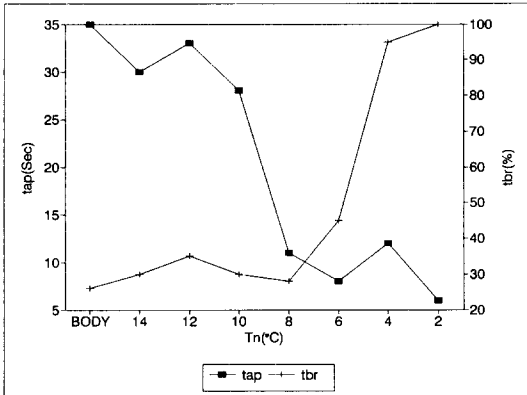


그림 4 온도에 따른 흡식 및 호식반사의 특성 비교(실험동물 No. 5).

1마리의 잠종견(No. 5)으로부터 측정된 t_{ap} 와 t_{br} 를 비교한 결과 6-8°C에서 흡식반사는 거의 차단되었으나($t_{ap}=9.5\text{sec}$) 호식반사는 거의 차단되지 않았음을

Fig. 4 Comparison of the different temperat characteristics of the intlation and the deflation reflexes in one animal

생리적이전 : 흡식반사는 폐벽에 위치하는 pulmonary stretch receptor를 통하여 전달된다고 밝혀져 있으나 호식 반사를 전달하는 receptor 혹은 신경 섬유에 관한 정설은 없다¹⁾. 일반적으로 서로 다른 반사현상은 구별된 신경섬유를 통하여 전달된다고 알려져 있다. 이 때 신경 전달 속도(conduction velocity)는 신경 섬유의 단면적에 비례하며 이는 단면적이 전기저항에 반비례하기 때문이라고 알려져 있다¹⁾. 또한 신경전달속도는 온도가 내려감에 따라 감소하므로¹⁾ 특정반사가 낮은 온도에서 차단된다는 것은 온도강하 때문에 신경전달 속도가 임계치 이하로 떨어졌기 때문이라고 생각할 수 있다. 신경 전달 속도의 임계치가 신경의 크기나 종류에 따라 다를 수 있으므로 흡식반사와 호식반사가 서로 다른 온도에서 차단된다는 것은 이들 두 반사를 전달하는 신경섬유의 크기와 온도에 따른 신경전달 속도 및 임계치의 변화에 기인할 수 있다고 생각된다. 본 연구에서는 특정신경섬유에 관한 측정은 행할 수 없었으며 이는 실험 기술적으로 어려운

문제이다. 따라서 향후 경부미주신경내의 특정신경 섬유에 관한 보다 자세하고 세심한 연구가 필요하다고 사료된다.

5. 결 론

미주신경의 온도를 자동 조절하며 흡식 및 호식 반사의 강도를 측정한 결과 이들의 온도에 따른 특성을 동일한 실험동물로부터 밝힐 수 있었다. 흡식반사는 특정 온도에서 급격히 차단되나 호식반사는 온도강하에 따라 점진적으로 차단되는 특성이 있었다. 호식반사가 완전히 차단되는 온도가 흡식반사보다 낮았으나 실질적인 반사분리는 실현할 수 없었다. 그러나 실험동물의 선택역하에 따라 호식반사를 흡식반사로부터 분리할 수 있음을 보였다. 이는 향후 이들 반사현상들이 호흡량 조절에 기여하는 정도를 연구할 때 유용하게 사용되리라 생각된다. 또한 이들 두 반사가 서로 다른 온도에서 차단되는 것은 신경섬유의 크기 및 신경전달속도의 온도에 따른 변화에 기인하리라 생각된다.

6. 참고문헌

- 1) Paintal, A. S., "Vagal sensory receptors and their reflex effects." *Physiol. Rev.* Vol. 53, pp. 159-227, 1973.
- 2) Cha, E. J., D. Sedlock, and S. M. Yamashiro. "Changes in lung volume and breathing pattern during exercise and CO₂ inhalation in Humans." *J. Appl. Physiol.* Vol. 62, pp. 1544-1550, 1987.
- 3) Cha, E. J., E. Chow, D. M. Vega, and, S. M. Yamshiro., "Automated temperature control system for vagal cooling." *J. Appl. Physiol.* Vol. 65, pp. 469-472, 1988.
- 4) Gasser, H. S., and J. Erlanger., "Role of fiber size in establishment of nerve block by pressure or cocaine." *Am. J. Physiol.* Vol. 88, pp. 581-591, 1929.
- 5) Phillipson, E. A., R. F. Hickey, C. R. Bainton, and J. A. Nadel., "Effect of vagal blockade on regulation of breathing in conscious dogs." *J.*

- Appl. Physiol. Vol. 29, pp. 475-479, 1970.
- 6) Stone, H. L., and V. S. Bishop., "Ventricular output in conscious dogs following acute vagal blockade." J. Appl. Physiol. Vol. 24, pp. 782-687, 1968.
- 7) Fishman, N. H., E. A. Phillopson, and J. A. Nadel., "Effect of differential vagal cold blockade on breathing pattern in conscious dogs." J. Appl. Physiol. Vol. 34, pp. 754-758, 1973.