

심박수 변이도를 이용한 전정자율신경반사의 분석

오경아¹, 박옥규¹, 김민선², 김재효², 박병림²

¹원광대학교 의과대학 내과학교실

²원광대학교 의과대학 생리학교실

Analysis of Vestibuloautonomic Reflex by Heart Rate Variability

Kyung Ah Oh¹, Ok Gyu Park¹, Min Sun Kim², Jae Hyo Kim², Byung Rim Park

¹Department of Internal Medicine,

²Department of Physiology, Wonkwang University School of Medicine

Abstract

There is substantial evidence that anatomical connections and functional interactions exist between vestibular and autonomic systems. Heart rate variability (HRV) including mean, standard deviation, coefficient of variation (CV), power spectrum was analyzed for evaluation of the physiological role of the vestibular system on control of heart rate in rabbits.

In anesthetized rabbits, electrical stimulation of the vagus nerve decreased heart rate and decreased LF/HF by increasing HF. On the contrary, electrical stimulation of the cervical sympathetic nerve increased heart rate and increased LF/HF by increasing LF. Atropine, cholinergic blocker, increased heart rate and increased LF/HF by reducing HF, and propranolol, β -adrenergic blocker, decreased heart rate and decreased LF/HF by reducing LF. In unanesthetized rabbits, stimulation of the vestibular system induced by rotation or caloric increased heart rate and increased LF/HF by increasing LF. Also electrical stimulation of the vestibular nerve produced the same effects as rotation or caloric in anesthetized rabbits. These results suggest that Stimulation of the vestibular system increased heart rate not by inhibiting the parasympathetic nerve but by activating the sympathetic nerve.

서 론

전정기관은 반규관과 이석기관으로 구성되어 전자는 각가속운동을, 후자는 선가속운동을 감지하여 안구운동에 관여하는 전정안구반사와 골격근의 수축에 관여하는 전정척수반사를 초래하여 반사적인 자세의 조절에 관여한다 (Wilson & Melville Jones, 1979). 그러나 일측 전정기관의 손상은 오심, 구토, 현기증 등의 자율신경 증상을 초래하며 (Schaefer & Meyer, 1974), 전정기관이 혈압 및 호흡의 조절에 관여하고 (Yates & Miller, 1996), 동물에서 양측 전정기관의 손상으로 인한 기립성 저혈압의 발생 (Doba & Reis, 1974; Lee et al, 1998) 등은 전정기관과 자율신경계와의 연계성을 설명하는 것이다.

혈압 조절에 관여하는 전정기관의 역할에 대해서는 많은 연구가 수행되었다 (Doba & Reis, 1974; Yates, 1996; Lee et al, 1998). 그러나 혈압 조절에 관여하는 전정기관의 역할을 규명하기 위해서는 전정기관과 심장을 지배하는 자율신경계와의 직접적인 관련성을 추구하는 것이 중요하다. 최근 심전도에서 R-R 간격의 전력스펙트럼 분석을 이용한 심박수 변이율은 비침습적인 방식으로 심박수를 측정하여 심장의 자율신경계 기능을 평가 할 수 있기 때문에 널리 이용되고 있다 (Akselrod et al, 1985; Pagani et al, 1986; Stein et al, 1994).

일측 전정기관의 손상은 멀미증상을 포함한 자세부조화를 동반하기 때문에 (Precht et al, 1966) 전정기관의 자극에 의하여 실험적으로 멀미를 유발할 수 있을 것이다. 따라

서 이 연구에서는 가토에서 회전자극과 온도 자극, 그리고 전기자극을 이용하여 전정기관을 자극하였을 때 심전도에서 심박수 변이율을 분석하여 심장에 미치는 전정기관의 역할을 규명함과 동시에 멀미에 관여하는 자율신경계의 반응을 추구함으로써 전정기능의 이상에 의하여 초래되는 여러 가지 자율신경계 증상의 회복을 위한 기틀을 마련할 수 있을 것이다.

실험 방법

실험동물: 체중 2.0 - 2.5 kg의 가토 17두를 암수 구별 없이 사용하였다.

심전도의 측정 및 심박수 변이율의 분석: 복와위의 자세에서 은-염화은 (Ag-AgCl) 침전극을 이용하여 탐색전극은 좌측 전지에, 무관전극은 우측 전지에, 그리고 접지전극은 좌측 후지에 삽입한 후 교류 예비증폭기 (Grass 7E)에 연결하여 증폭한 다음 신호를 1 KHz의 sampling rate로 수집하여 개인용 컴퓨터에 저장하였다. 심전도 자료로부터 일차 미분에 의한 영점교차방법 (zero-crossing)을 이용하여 R점을 검출하였으며, 검출한 R점을 대상으로 평균 R-R 간격, R-R 간격의 표준편차 및 변이계수, 그리고 전력스펙트럼 (power spectrum)을 산출하였다. 주파수 분석에서 0.01 - 0.15 Hz를 저주파로 교감신경의 활동성을, 0.15 - 0.40 Hz를 고주파로 부교감신경의 활동성을 나타내는 것으로 간주하였으며 (Akselrod et al., 1981), 교감신경과 부교감신경 활동성의 비율을 산출하기 위하여 저주파의 전력스펙트럼 (LF)과 고주파의 스펙트럼 (HF)의 비율 (LF/HF)을 구하였다.

전정기관의 회전자극: 전정기관의 반규관과 이석기관을 동시에 자극할 목적으로 마취를 하지 않은 동물에서 정현파회전자극기를 이용하여 수직축을 30° 기울여 탈수직축을 중심으로 회전자극하였다 (Furman & Baloh, 1992; Lim et al., 1998). 이 실험에서는 회전자극기를 수직으로부터 30° 기울인 상태에서 0.04 Hz의 주파수와 60 °/s의 속도로 회전하였다. 또한 전정기관에 온도자극을 가하기 위하여 4°C의 생리식염수 2 ml를 외이도에 주입하였다.

미주신경, 경부교감신경 및 전정신경의 전기자극: Urethane으로 마취한 후 양측 경부에서 미주신경과 교감신경을 분리하였으며, 은-염화은으로 구성된 이극성 전극을 각 신경의 절단 원위부에 연결하여 1 - 3 V, 1 ms, 20 Hz의 자극을 가하였다. 또한 전정신경을 전기자극할 목적으로 전경부의 중앙을 절개한 후 측두꼴 수포를 통하여 원형창 근처에 전극을 삽입하였으며, 3 - 5 V, 1 ms, 100 Hz의 자극을 가하였다.

교감신경, 부교감신경 차단제의 투여: 교감신경을 차단할 목적으로 propranolol 1 mg/kg을 이개정맥내에 주입하였으며, 미주신경을 차단하기 위하여 atropine 2 mg/kg을 이개정맥내에 주입하였다.

통계처리: 심전도는 각 자극에서 2분 동안 기록하여 심박수 변이율을 측정하였다. 각 동물에서 각 자극에 대하여 2분 동안 측정된 심전도를 대상으로 R-R 간격의 평균값, 표준편차, 변이계수, 전력스펙트럼값을 분석하였으며, 실험성적에 표시된 각 실험군의 평균값은 실험군내의 실험예수를 분석하였다. Student t-test를 이용하여 p값이 0.05 이하인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였으며, 모든 값은 mean±SE로 표시하였다.

실험성적

1. 자율신경의 전기자극이 심박수 변이율에 미치는 영향

미주신경의 전기자극은 심박수를 감소시켰으며 자극강도가 증가할수록 심박수 감소율은 증가하였다. 마취한 동물에서 미주신경을 전기자극하였을 때 R-R 간격은 0.801 ± 0.170 sec로 대조군에 비교하여 유의한 증가를 보였으며 ($p<0.01$), 심박수는 약 75회/min로 현저하게 감소하였다. 또한 표준편차가 유의하게 증가함에 따라 변이계수가 유의하게 증가하여 ($p<0.01$) 불규칙적인 반응을 나타냄을 시사하였다. 전력스펙트럼 분석에서는 저주파 영역과 고주파 영역이 모두 현저한 증가를 보였으며 ($p<0.01$), 특히 고주파 영역에서 보다 현저한 증가를 보였다. 그리고 고주파 영역의 현저한 증가에 의하여 LF/HF는 0.32 ± 0.25 로 대조군과 비교하여 유의한 감소를 보임으로 ($p<0.05$) 부교감신

경계의 흥분이 증가함을 시사하였다.

경부 교감신경의 자극은 R-R 간격이 0.195 ± 0.003 sec로 대조군과 비교하여 유의하게 감소하여 ($p < 0.05$) 심박수는 약 308회/min로 증가하였다. 또한 변이계수가 증가하여 전기자극에 의한 반응은 매우 불규칙적임을 시사하였다. 전력스펙트럼 분석에서 저주파 영역은 유의한 증가를 ($p < 0.05$), 고주파 영역은 통계적 유의성은 없지만 감소하는 경향을 보임으로 LF/HF는 2.50 ± 0.78 으로 유의한 증가를 보였다 ($p < 0.05$). 따라서 경부 교감신경의 전기자극에 의한 LF/HF의 증가는 저주파 영역의 증가에 기인함을 알 수 있었다 (Table 1).

2. 자율신경계 차단제가 심박수 변이율에 미치는 영향

Atropine 투여에 의하여 R-R 간격은

0.187 ± 0.009 sec로 대조군과 비교하여 유의한 감소를 보였으며 ($p < 0.05$), 심박수는 약 320회/min로 증가하였다. 전력스펙트럼에서 저주파 영역은 유의한 변화를 보이지 않았으나 고주파 영역은 현저한 감소를 보임으로 ($p < 0.01$) LF/HF가 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였다 ($p < 0.01$). 이러한 결과는 atropine이 부교감신경 활동성을 차단하여 심박수를 증가시킨 것으로 볼 수 있다. 반면 propranolol은 R-R 간격을 0.287 ± 0.006 sec로 증가시켜 ($p < 0.01$) 심박수는 약 209회/min로 감소하였다. 그리고 전력스펙트럼은 저주파 영역에서 유의한 감소를 보였으며 ($p < 0.01$) 고주파 영역에서는 감소하였으나 통계적으로 유의성은 없었다. 이와 같이 저주파 영역의 유의한 감소에 의하여 LF/HF는 0.48 ± 0.05 로 대조군과 비교하여

Table 1. Alterations of HRV indexes by electrical stimulation of autonomic nerves in anesthetized rabbits

	CONTROL	VAGUS	SYMPATHETIC
MEAN	0.205 ± 0.003	$0.801 \pm 0.170^{**}$	$0.195 \pm 0.003^*$
S D	0.001 ± 0	$0.168 \pm 0.049^{**}$	$0.003 \pm 0.001^{**}$
C V	0.005 ± 0.001	$0.203 \pm 0.057^{**}$	$0.015 \pm 0.003^{**}$
L F	0.20 ± 0.04	$1354.70 \pm 683.32^{**}$	$0.49 \pm 0.09^*$
H F	0.32 ± 0.10	$4196.14 \pm 2118.08^{**}$	0.21 ± 0.08
LF/HF	0.65 ± 0.27	$0.32 \pm 0.25^*$	$2.5 \pm 0.68^*$

VAGUS, electrical stimulation of the vagus nerve; SYMPATHETIC, electrical stimulation of the sympathetic nerve. Notations are as in Table 1.

Table 2. Effects of autonomic blockers on heart rate variability indexes in anesthetized rabbits

	CONTROL	ATROPINE	PROPRANOLOL
MEAN	0.205 ± 0.003	$0.187 \pm 0.009^*$	$0.287 \pm 0.006^{**}$
S D	0.001 ± 0	0.002 ± 0	$0.003 \pm 0.001^*$
C V	0.005 ± 0.001	$0.010 \pm 0.001^{**}$	$0.010 \pm 0.004^*$
L F	0.20 ± 0.04	0.22 ± 0.12	$0.10 \pm 0.02^{**}$
H F	0.32 ± 0.10	$0.03 \pm 0.01^{**}$	0.20 ± 0.05
LF/HF	0.65 ± 0.27	$7.36 \pm 1.66^{**}$	$0.48 \pm 0.05^*$

ATROPINE, after injection of atropine; PROPRANOLOL, after injection of propranolol. Notations are as in Table 1.

유의한 감소를 보임으로 ($p<0.05$) propranolol에 의한 심박수 감소는 교감신경의 억제에 기인한 것으로 볼 수 있다. 변이 계수는 신경을 전기자극하거나 마취하지 않는 상태와 비교하여 낮은 수치를 보임으로 비교적 안정적인 반응을 보였다 (Table 2).

3. 전정기관 자극이 심박수 변이율에 미치는 영향

회전자극에 의하여 R-R 간격은 0.201 ± 0.005 sec로 대조군과 비교하여 유의한 감소를 보여 ($p<0.05$) 심박수는 약 299회/min로 증가하였다. 그리고 전력스펙트럼에서 저주파 영역은 14.97 ± 4.03 (beats/min) 2 /Hz으로 유의한 증가를 보임으로 ($p<0.05$) LF/HF가 4.97 ± 0.72 로 유의한 증가를 보였다 ($p<0.01$).

또한 온도 자극에 의하여 R-R 간격은 0.209 ± 0.009 sec로 심박수의 유의한 증가를 보였으며 ($p<0.05$), 전력스펙트럼에서 저주파 영역과 고주파 영역 모두에서 유의한 증가를 보였으나 ($p<0.05$), 저주파 영역에서 더욱 많은 증가를 보여 LF/HF는 4.02 ± 0.92 로 유의하게 증가하였다 ($p<0.01$). 이와 같이 마취를 하지 않은 상태에서 전정기관의 자극은 저주파 영역을 증가시켜 LF/HF를 증가시킴으로서 전정기관은 교감신경계의 활동성을 증가시킨 것으로 볼 수 있다. 마취 상태에서 전정기관을 전기자극하였을 경우에도 심박수는

유의한 증가를 보였으며 ($p<0.05$), 전력스펙트럼에서는 저주파 영역이 유의하게 증가하여 ($p<0.01$) LF/HF가 3.80 ± 0.27 로 유의하게 증가하였다 ($p<0.01$). 따라서 마취 상태에서 전정기관의 전기자극 역시 교감신경계의 활동성을 증가시켜 심박수를 증가시킨 것으로 볼 수 있었다 (Table 3).

고 안

심박수 변이율은 평균 심박수의 변화와 밀접한 관계를 가지고 있는 R-R 간격과 R-R 간격의 표준편차, 변이계수 등을 포함한 시간영역과 R-R 간격을 스펙트럼 분석하는 주파수 영역으로 분석할 수 있으며 (Bailey et al, 1996), 자율신경계의 활동 중 교감신경과 부교감신경의 활동성을 구분할 수 있는 유용한 방법이다 (Hayano et al, 1991; Ori et al, 1992). R-R 간격의 스펙트럼 분석에서 0.15 Hz를 중심으로 저주파 영역은 교감신경의 활동성을, 고주파 영역은 부교감신경 활동성을 나타내기 때문에 실험 대조군의 전력스펙트럼을 기준으로 여러 가지 자극에 의한 반응의 전력스펙트럼을 비교한다면 교감신경과 부교감신경의 활동성의 변화 여부를 쉽게 평가할 수 있을 것이다.

심장은 혈압조절에서 중요한 역할을 가지며 전정기관은 혈압조절과 관련성이 있기 때문에 (Yates, 1996) 심전도를 이용한 비침습

Table 3. Alterations of HRV indexes by vestibular stimulation in unanesthetized and anesthetized rabbit

	UNANESTHETIZED			ANESTHETIZED	
	CONTROL	ROTATION	CALORIC	CONTROL	ELECTRIC
MEAN	0.226 ± 0.008	$0.201 \pm 0.005^*$	$0.209 \pm 0.009^*$	0.205 ± 0.003	$0.192 \pm 0.003^*$
S D	0.005 ± 0.001	$0.008 \pm 0.001^*$	$0.010 \pm 0.001^{**}$	0.001 ± 0	$0.001 \pm 0^{**}$
C V	0.020 ± 0.002	$0.039 \pm 0.004^*$	$0.046 \pm 0.003^{**}$	0.005 ± 0.001	0.005 ± 0
L F	3.35 ± 1.03	$14.97 \pm 4.03^{**}$	$42.43 \pm 20.14^*$	0.20 ± 0.04	$0.72 \pm 0.10^{**}$
H F	4.25 ± 1.68	2.96 ± 0.58	$10.40 \pm 2.09^*$	0.32 ± 0.10	0.20 ± 0.09
LF/HF	0.79 ± 0.25	$4.97 \pm 0.72^{**}$	$4.02 \pm 0.92^{**}$	0.65 ± 0.27	$3.80 \pm 0.27^{**}$

ROTATION, sinusoidal rotation of the whole body at 0.04 Hz; CALORIC, cold irrigation into the external auditory canal; ELECTRIC, electrical stimulation of the vestibular nerve. Notations are as in Table 1.

적인 방법으로 자율신경계의 기능을 측정하는 것은 전정기관이 심장에 미치는 역할을 직접적으로 평가할 수 있을 것이다. 전정기관을 자극하기 위하여 사용되는 회전자극은 주로 수직축을 중심으로 수평반규관을 자극하는 방법을 많이 사용하고 있으나 이 연구에서는 반규관과 이석기관을 동시에 자극할 수 있는 탈수직축 회전자극을 이용하였다 (Furman & Baloh, 1992). 회전자극에 의하여 저주파 영역은 유의한 증가를 보임으로 LF/HF가 증가하였으며, 또한 온도자극에 의해서도 저주파 영역의 증가로 LF/HF가 증가함은 교감신경의 활동성이 증가함을 시사한다. 즉 마취하지 않은 동물에서 전정기관의 자극에 의한 심박수의 증가는 부교감신경 활동성의 억제에 기인하기보다는 교감신경 활동성의 증가에 기인하는 것으로 볼 수 있다. 그러나 마취하지 않은 상태에서 전정기관의 자극에 의한 심박수의 증가는 순수한 전정기관의 영향으로 단정지울 수 없으며, 스트레스에 의한 교감신경의 영향을 배제할 수 없다. 특히 회전자극이나 온도자극시 변이계수가 증가함은 반응의 불규칙성을 의미하는 것으로 전정기관 자극 이외의 스트레스와 같은 다른 요소가 포함되어 있을 가능성 이 많다. 이러한 외부 요인을 배제하기 위하여 마취한 상태에서 전정신경을 전기자극하였을 때 저주파 영역의 증가로 LF/HF가 증가한 결과는 전정기관의 자극이 외부의 영향을 받지 않고 직접 교감신경 활동성을 증가시켜 심박수에 영향을 미친 것으로 볼 수 있다. 최근 Doweck 등 (1997)의 연구결과에 의하면 사람에서 실험적으로 전정기관을 자극하여 멀미를 유발시켰을 때 교감신경의 활성화보다는 부교감신경 활동성의 감소에 기인한다고 보고하여 이 연구결과와 상반된 주장은 제시하였다. 그러나 이러한 상반된 결과는 실험대상 및 방법의 차이도 고려할 수 있지만 Doweck 등 (1997)이 제시한 부교감신경 활동성의 억제에 의한 교감신경 활동성의 상대적 증가라고 단정할 수 없는 몇 가지 근거를 제시할 수 있다. 즉 Koch 등 (1990)은 실험적으로 유발시킨 멀미증 피검자에서 혈중 epinephrine 및 norepinephrine의 농도가 증가하였으며, Gordon 등 (1988)은 실험적으로 유발시킨 멀미증 피검자에서 타액분비가 감소됨을 보고하였다. 이러한 결과는 전정기관의 자극에 의한 멀미증이 교감신경

활동성의 증가에 기인함을 시사하는 것이다. 또한 이 연구결과에서와 같이 전정기관의 자극은 전력스펙트럼 분석에서 고주파 영역의 감소보다는 저주파 영역의 증가에 의하여 LF/HF가 증가함은 부교감신경 활동성의 억제보다는 교감신경 활동성의 증가에 기인한 것으로 심박수에 미치는 전정기관의 영향은 교감신경을 경유하여 이루어짐을 알 수 있다.

결 론

심박수 변화에 미치는 전정기관의 역할을 추구하기 위하여 토끼에서 전정기관을 자극하였을 때 심전도를 기록하여 평균 R-R 간격, R-R 간격의 표준편차, 변이계수와 전력스펙트럼을 포함한 심박수 변이율을 분석한 결과 전정기관의 자극이 부교감신경의 활동성을 억제시키는 것보다는 교감신경의 활동성을 증가시켜 심박수 증가를 초래하는 것으로 사료된다.

(과학기술부의 G7 감성공학 연구비 지원
17-03-01-A-06에 의하여 이루어졌음)

참고문헌

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-222, 1981
- Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ: Hemodynamic regulation investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 249: H867-875, 1985
- Bailey JR, Fitzgerald DM, Applegate RJ: Effects of constant cardiac autonomic nerve stimulation on heart rate variability. *Am J Physiol* 270: H2081-2087, 1996
- Doba N, Reis DJ: Role of cerebellum and vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circ Res* 40: 9-18, 1974
- Doweck I, Gordon CR, Shlitner A, Spitzer O, Gonon A, Binah O, Melamed Y,

- Shupak A: Alterations in R-R variability associated with experimental motion sickness. *J Auton Nerv Syst* 67: 31-37, 1997
- Furman JM, Baloh RW: Otolith-ocular testing in human subjects. *Ann NY Acad Sci* 656: 431-451, 1992
- Gordon CR, Ben-Aryeh H, Szargel R, Attias J, Rolnick A, Laufer D: Salivary changes associated with experimental motion sickness condition in man. *J Auton Nerv Syst* 22: 91-96, 1988
- Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67: 199-204, 1991
- Koch KL, Stern RM, Vasey MW, Seaton JF, Demers LM, Harrison TS: Neuroendocrine and gastric myoelectrical responses to illusory self-motion in humans. *Am J Physiol* 258: E304-310, 1990
- Lee KH, Jeong JW, Park OK, Lee MY, Kim MY, Park BR: Role of vestibulosympathetic reflex on orthostatic hypotension in rats. *Korean Circ J* 28: 998-1106, 1998
- Lim SK, Jeong HC, Kim GK, Jin DB, Kim MS, Lee MY, Park BR: Development of the sinusoidal rotatory chair system for evaluation of the vestibular function. *Korean J Sci Emo & Sens*, 1: 181-197, 1998
- Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH: Heart rate variability frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 10: 499-537, 1992
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S et al: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59: 178-193, 1986
- Precht W, Shimazu H, Markham CH: A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 29: 996-1010, 1966
- Schaefer KP, Meyer DL: Compensation of vestibular lesion. In: *Handbook of sensory physiology*, edited by HH Kornhuber. Springer, Berlin, 1974, pp463-490
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM: Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 127: 1376-1381, 1994
- Wilson VJ, Melvill Jones G: *Mammalian vestibular physiology*. Plenum Press, New York, 1979
- Yates BJ: Vestibular influences on cardiovascular control. In: *Vestibular autonomic regulation*, edited by Yates BJ & Miller AD. CRC Press, New York, 1996, pp97-111
- Yates BJ, Miller AD: *Vestibular autonomic regulation*. CRC Press, New York, 1996