

자라에 있어서 靜脈環流量的 增加가 心搏에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 生理學教室

梁 又 振 · 李 鍾 銀 · 吉 洵 植

=Abstract=

Effects of Increasing the Venous Return on the Heart Rate in the Water Turtle —Myogenic Regulatory Mechanisms in the so-called Bainbridge Reflex—

Woojin Yang, Jongeun Lee and Won Sik Gill

Department of Physiology, Chonnam University Medical School

By the intravenous infusion of saline solution through the postcaval vein, the effects of increasing the venous return on the heart rate were studied in the water turtle (*Amyda japonica*). The following results were obtained:

- 1) Prior to saline infusion, when the initial heart rate was below 50~55/min the heart rate was increased by the infusion. When the initial rate was above this value no changes in heart rate were observed following the infusion.
- 2) When the heart rate was decreased by vagal stimulation, the infusion elicited a remarkable increase in the heart rate.
- 3) Increased heart rate caused by the infusion was not affected by vagotomy or sympathectomy.
- 4) These results suggest that the increase in heart rate secondary to increased venous return is under the control of a myogenic regulatory mechanism, not a neural mechanism.

Bainbridge(1915)는 麻醉犬에서 靜脈內에 生理的食鹽水나 血液을 注入하였을 때에 心搏增加가 惹起됨을 觀察하고 이는 心房內에 存在하는 伸長受容體(stretch receptor)의 興奮이 迷走神經求心性纖維를 通하여 延髓에 傳達되어 일어나는 反射作用에 基因한다고 報告한 以來 이 現象은 所謂 "Bainbridge reflex"라고 알려져 왔다. 그러나 近來에 와서도 이와 같은 生理的現象이 神經을 通해서 惹起되는 一種의 反射作用인지 또는 神經과는 無關하게 心筋自體의 機能에 依한 것인지는 研究者間에 意見의 一致가 되지 않고 있는 實情이다.

Kappagoda等(1972 a & b)은 上空靜脈과 右心房의 連接部를 伸長시키고 右迷走神經의 活動電位를 測定하여 右心房內壓의 增加時에 活動電位가 增加되는 것을 보고 이때 惹起되는 心搏增加가 神經反射에 基因하는 것이라고 主張하였으며, 나아가서는 神經反射의 求心性纖維는 部分的으로는 迷走神經中에 舍히되고 遠心性纖維는 頸部交感神經中에 存在한다고 하였다.

그러나 Wiggers等(1921, 1949)은 右心房의 伸長이 오히려 徐脈을 招來한다고 報告하였으며 Coleridge等

(1955)은 새로운 見解를 披瀝하여 많은 學者들의 關心을 모았다. Coleridge等에 依하면 右心房의 伸長에 依한 心搏變化는 右心房伸長以前의 心搏數에 따라 決定되는 것으로서, 臨界搏動數(critical heart rate)를 基準으로 하여 그 以上일 때에는 心房筋의 伸長에 依하여 徐脈을 일으키며 臨界搏動數 以下일 때의 心房筋伸長은 心搏增加를 일으킨다고 한다. 即 心房內壓의 增加는 實驗前初期搏動數(initial heart rate)에 따라 心搏의 增加 또는 減少를 일으키는 二重效果를 나타낸다는 것이다. 이는 그후 一部研究者들의 實驗에서 그 妥當性이 認定되었으나 아직도 그 成因機轉은 確實하지 않다. Blinks(1956)는 右心房內壓增加로 基因한 心搏增加를 觀察하고 이는 壓力의 增加가 直接 pacemaker tissue에 促進의으로 作用하기 때문이라 하였으며, Pathak(1958)는 pacemaker에서의 膜代謝에 影響을 끼쳐 衝擊發生이 變化하기 때문이라고 論述함으로써 神經反射作用이라기보다 筋原性으로 調節되는 것임을 示唆하였다.

著者等은 자라에 있어서 生理的食鹽水の 靜脈內注

入이 心搏에 미치는 影響을 調査하고 所謂 "Bainbridge reflex"에 對한 成因機轉을 探索하여 이에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗材料 및 麻醉

體重 600 gm 內외의 자라(*Amyda japonica*)를 雌雄의 區別없이 擇하여 使用하였다. 자라는 河川에 捷息하고 龜類에 屬하는 冷血動物로서 그 心臟이 二房一室로 構成되고 冠狀動脈이 없을 뿐만 아니라 豊富한 迷走神經支配를 받고 있으므로 所謂 Bainbridge reflex의 成因機轉을 究明하는 데 좋은 實驗材料이다. 麻醉劑로서는 urethane을 使用하였으며 10% 溶液 5~8ml를 腹腔內에 投與하였다.

心臟搏動數의 計算

麻醉된 動物을 固定臺上에 背位로 固定하고 腹甲을 除去한 後 心臟을 露出시켜 Engelmann氏 懸垂法에 依하여 心臟搏動曲線을 燻煙紙上에 描記하고 分當心搏數를 計算하였다.

迷走神經 및 交感神經의 處理

迷走神經은 延髓의 外側部에서 起始하여 頸靜脈神經節을 形成하고 頸動脈과 並行하여 下行하면서 肩甲骨의 側方에서 節狀迷走神經節을 形成하며 無名動脈을 따라 心臟에 이른다. 頸部交感神經은 第 1, 2胸髓에서 起始하여 胸椎側方에서 交感神經節을 形成하고 上行하면서 頸動脈을 따라 下行하는 迷走神經과 合하여 vagosympathetic을 이루고 있다. 이 交感神經節로부터 나온 2條의 交感神經纖維는 迂曲하여 節狀迷走神經節에 들어가 迷走神經纖維와 함께 心臟에 이른다. 本實驗에 있어서 靜脈環流量的 增加가 心搏에 미치는 影響이 一種의 反射作用에 基因하는지를 究明하기 爲하여 心臟支配神經을 切斷할 때에는 迷走神經은 節上迷走神經節의 上部에서 그리고 交感神經은 交感神經節의 上部에서 各各 處理하였다.

生理的 食鹽水の 靜脈內注入

자라의 心臟에 이르는 靜脈環流量을 增加시키기 爲하여 冷血動物用 生理的食鹽水를 後空靜脈(postcaval vein)을 통하여 迅速히 注入하였다. 이때에 靜脈內에 注入한 食鹽水の 量에 따라 心搏에 미치는 效果가 다

르므로 最大反應을 일으키는 注入量을 미리 決定하였다. 使用한 生理的食鹽水の 組成은 다음과 같다.

NaCl 6.40 gm, KCl 0.30 gm, CaCl₂ 0.18 gm, Na HC O₃ 0.30 gm, glucose 1.00 gm, distilled water 1,000 cc

迷走神經의 電氣刺戟

實驗的으로 心搏을 顯著히 減少시켰을 때에 食鹽水 注入效果를 調査하기 爲하여, 處理한 迷走神經의 末梢端을 stimulator(Harvard, Model 345)로써 刺戟(0.5~2.0V, 10 Hz, 1 msec)하였다. 자라는 목이 길고 따라서 頸部를 下行하는 迷走神經이 길기 때문에 電氣刺戟에 便利하다.

實驗成績

1) 後空靜脈을 통한 生理的食鹽水注入이 心搏에 미치는 影響

後空靜脈을 통한 生理的 食鹽水の 注入에 依하여 右 心房의 擴張을 일으키고 心搏은 注入前搏動數에 따라 相異한 反應을 나타내었다. 即 注入前搏動數가 낮을 때에는 心搏增加를 惹起하였으나, 높을 때에는 心搏에 影響을 끼치지 못하였으며 그 臨界搏動數(critical heart rate)는 大體로 50~55回이었다. 少數例(20例中 3例)에 있어서는 食鹽水注入에 依하여 出現한 心搏增加後 一時的으로 注入前搏動數보다 낮은 徐脈이 後續되었다.

注入前搏動數가 臨界搏動數以下일 때에 食鹽水注入에 依하여 招來되는 心搏增加는 注入量에 따라 그 增

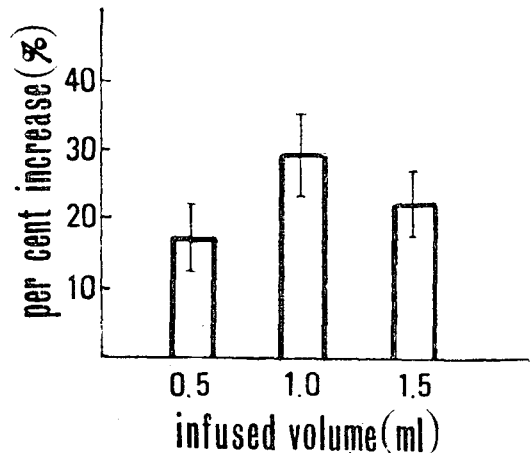


Fig. 1. Determination of the optimal infusion volume which elicits maximal response in increasing the heart rate.

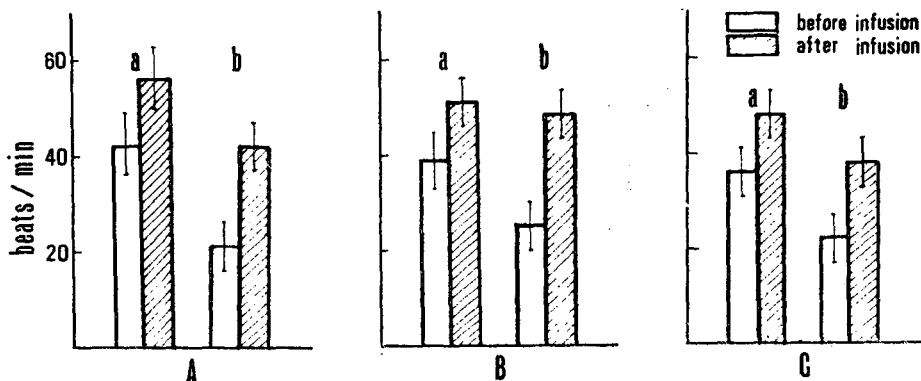


Fig. 2. Effects of the saline infusion through the postcaval vein on heart rate in the water turtle. (A), (B), and (C) were obtained under different experimental conditions: (A) intact animal, (B) after vagotomy, and (C) after sympathectomy, respectively. "a" columns show the changes in heart rate following the infusion when the heart rate was below the critical value, and "b" columns show those changes when the heart rate was decreased by vagal stimulation.

加率在 다르므로 最大心搏增加反應을 일으키는 注入量을 定하였던 바 1.0 ml 注入時에 가장 높았으므로 本實驗에 있어서 注入량을 1.0 ml로 定하였다(Fig. 1 參照).

2) 迷走神經刺戟으로 인한 心搏減少時의 靜脈內食鹽水注入이 心搏에 미치는 影響

注入前搏動數가 臨界搏動數以上일 때에는 食鹽水注入에 依하여 心搏은 影響을 받지 않으므로 迷走神經을 刺戟하여 心搏減少를 惹起시킨 後에 靜脈을 통한 食鹽水注入效果를 調査해 보았다. 이때에 食鹽水注入에 依하여 亦是 心搏增加를 惹起하였으며 그 增加率は 迷走神經刺戟 없이 臨界搏動數以下일 때에 食鹽水注入에 依한 心搏增加率보다 더욱 높았다($p < 0.01$). Fig. 2는 本實驗 12例에 있어서의 平均値를 나타낸 것이다(Fig. 2-A 參照).

3) 靜脈內食鹽水注入에 依한 心搏增加에 미치는 迷走神經切斷의 影響

靜脈內食鹽水注入에 依한 心搏增加現象이 迷走神經을 通하는 反射機構와 關聯이 있는가를 究明하기 爲하여 兩側迷走神經切斷後의 食鹽水注入效果를 調査해 보았던 바 迷走神經切斷前後의 實驗成績間에는 有意한 差異를 보이지 않았다. 또한 兩側迷走神經을 切斷한 後 一側迷走神經을 刺戟하여 心搏減少가 惹起된 境遇에는 더욱 顯著한 心搏增加率을 나타내었다(Fig. 2-B 參照).

4) 靜脈內食鹽水注入에 依한 心搏增加에 미치는 交感神經切斷의 影響

靜脈內食鹽水注入에 依한 心搏增加現象이 交感神經을 通하는 反射路와 關聯이 있는가를 究明하기 爲하여 兩側交感神經切斷後 食鹽水注入效果를 調査하여 보았던 바 交感神經切斷前後의 實驗成績間에는 有意한 差異를 보이지 않았다. 이 때에도 迷走神經을 刺戟하여 心搏減少가 惹起되었을 때에는 더욱 높은 心搏增加率을 나타내었다(Fig. 2-C 參照).

總括 및 考按

靜脈環流量의 增加에 依하여 心搏增加가 惹起되고 이는 神經性機轉에 基因한다는 事實이 Bainbridge(1915)에 依하여 報告된 以來 이 現象은 "Bainbridge reflex"로 呼稱되어 왔으나 今일에 있어서도 그 成因機轉은 明白히 밝혀지지 못한 채 研究者間에 意見이 一致되지 못한 實情이다. 即 靜脈環流量의 增加로 因하여 招來되는 心搏增加가 神經反射에 基因한다는 神經原說과 心筋自體의 機能에 基因한다는 筋原說이 對立되고 있다. 뿐만 아니라 Wiggers 및 Katz(1921)는 靜脈壓이 變化하더라도 心搏變化가 隨伴되지 않는 實驗例를 報告하였고, Wiggers(1949)는 繼續的인 觀察에서 靜脈壓增加時에 오히려 徐脈이 惹起됨을 報告하였다. De Graff 및 Sands(1925)도 靜脈壓을 增加시켰을 때에 實驗例의 半數만이 心搏增加를 惹起함을 觀察하였으며 Ballin 및 Katz(1941)는 上空靜脈을 機械的으

로 擴張시켰을 때에 多數例에서 心搏의 變化가 없음을 觀察하였다.

近來에 와서 Coleridge 및 Linden(1955)은 이 現象에 對하여 새로운 見解를 披瀝하여 많은 研究者들의 支持를 받게 되었다. 卽 靜脈內輸液注入에 依하여 注入前搏動數에 따라 心搏增加 또는 減少의 相異한 反應을 나타낸다는 것이다. 그에 依하면 麻醉犬에서 注入前搏動數가 臨界搏動數(critical heart rate)보다 낮으면 輸液注入에 依하여 心搏增加를 일으키나 臨界搏動數보다 높으면 注入에 依하여 오히려 徐脈을 일으킨다고 한다. 이는 그후 Pathak(1958, 1959), Jones(1962), Hirsch等(1964)에 依하여서 確認되었으나 Brooks等(1966)은 새로운 實驗의 根據로써 이를 認定하지 않고 있다. Brooks等은 麻醉犬에서 心臟洞房結節部位에 負荷를 加하였을 때에 實驗前搏動數(basal rate)에 關係없이 心搏增加를 招來한다는 것이다.

溫血動物에 있어서는 輸液의 溫度變化가 心搏에 重大한 影響을 끼치므로 著者는 本實驗에서 溫度調節이 보다 容易한 冷血動物인 자라를 對象으로 하여 靜脈環流量的 增加가 心搏에 미치는 影響을 觀察하였다. 우선 靜脈內食鹽水의 注入量에 따라 心搏增加效果가 다르리라고 思料되므로 最大反應(最大心搏增加率)을 일으키는 注入量을 調査하였던 바 1.0 ml 注入時에 最大反應을 나타냈으며 그 以上の 注入量에서는 오히려 減少된 反應을 보였다. Brooks等(1960)은 麻醉犬의 心臟에서 洞房結節이 크게 伸張될수록 反應이 큰것을 觀察하였고, Lange等(1966)도 家猫의 別出洞房結節에 負荷를 加하였을 때에 一定限度內에서는 負荷量을 增加시켜 伸長이 클수록 反應이 큼을 報告하였다. 本實驗에 있어 注入量을 增加시킴에 따라 一定限界內에서는 反應이 增加되나 그 以上の 注入量에서는 도리어 反應이 낮아지는 것은 既報告者들의 成績과 一致하며 注入量의 增加에 따라 反應이 커졌다가 다시 減少하는 原因은 確實하지 않으나 急激한 環流量增加에 基因한 一時的인 急性心不全이 그 原因인 것으로 推測된다.

室內溫度 20°C 內外에서 施行한 本實驗에 있어서 臨界搏動數 50~55회를 基準으로 하여 그 以下の 注入前搏動數일 때에는 食鹽水注入에 依하여 心搏增加가 惹起되었으나 그 以上일 때에는 心搏에 變化가 觀察되지 않았다. 이는 Meek等(1922), De Graff等(1925) 및 Coleridge等(1955)이 臨界搏動數以下の 初期搏動數에서는 右心房內壓의 增加나 右心房壁의 伸長이 心搏增加를 招來한다는 事實과 一致하나 그 以上の 初期搏動數에서는 오히려 徐脈이 出現된다는 事實과는 一致되지 않는다. 다만 食鹽水注入에 依하여 心搏增加가 惹起된

境遇 少數例에 있어서는 心搏增加에 이어 一時的으로 徐脈이 나타나 Brooks等(1966)이 報告한 바와 같이 靜脈環流量增加에 基因한 心搏增加後 徐脈이 後續된다는 事實과 類似하였다. Brooks等은 이에 對하여 心筋에는 心搏의 促進 및 抑制을 誘導하는 受容體가 있을 것이라고 論述하고 靜脈環流量增加에 基因한 心房의 伸長은 洞房結節만을 伸長시키지 않고 또 結節組織은 다른 心房筋에 比하여 두터워 쉽게 伸長되지 않는다는 點들을 들어 心房筋受容體에서 起始하는 “reflex slowing”일 것으로 看做하였으나 보다 詳細한 檢討가 要望된다.

Bainbridge의 報告以後 Sassa 및 Miyazaki(1920)는 Bainbridge가 行한 同一한 實驗에서 誤謬가 없음을 立證하였으며 近來에 Kappagoda等(1972a)은 上空靜脈과 右心房의 連接部를 伸長시키고 右迷走神經으로부터 活動電位를 測定하여 右心房內壓增加에 따른 活動電位の 增加를 觀察함으로써 神經反射에 依하여 調節됨을 主張하였다. 그리고 나아가서 Kappagoda等(1972b)은 그 反射路의 求心性纖維가 部分的으로는 迷走神經에 存在하며 遠心性纖維는 交感神經中에 介在한다고 하였다. 그러나 Blinks(1956)는 右心房內壓의 增加에 依하여 心搏이 增加됨을 보고 이는 壓力增加에 依한 機械的伸長이 直接 pacemaker tissue에 促進的으로 作用하기 때문이라고 推理하였으며, Hollander 및 Webb(1955)도 pacemaker tissue가 伸長되어 心搏促進을 惹起하는 것으로 看做하였다. 나아가서 Pathak(1958, 1959)은 食鹽水注入에 依하여 pacemaker tissue에서 膜代謝가 影響을 받아 衝擊發生이 變化되기 때문이라 하였다. 한편 Hirsch等(1964)은 初期搏動數가 臨界搏動數以下일 때에 心搏增加가 惹起되며 이는 交感神經刺戟으로써 消失되나 臨界搏動數以上일 때에 惹起되는 徐脈은 交感神經切除로써 影響을 받지 않음을 觀察하고 Bainbridge reflex는 單純히 神經反射에 基因하는 것이 아니라 여러가지의 複合된 效果가 作用할 것이라고 結論지었다. 그러나 Donald 및 Shepherd(1963)는 心臟神經을 切斷한 개의 慢性標本에서도 靜脈內輸液注入에 依하여 心搏增加가 일어남을 報告하였으며, Lange等(1966)은 心搏增加現象이 pacemaker tissue 活性이 促進되어 Na^+ 透過性이 變化하기 때문으로 推測하여 筋原性調節에 對한 보다 發展된 見解를 披瀝하기에 이르렀다. Brooks等(1966), Brooks 및 Lange(1977)等은 神經切除에 依하여 伸長效果가 減少하나 消失되지 않음을 보고 伸長이 pacemaker tissue에 있어서 어느 程度의 脫分極을 일으키기 때문이라고 하였다. 本實驗에 있어서 迷走神經을 刺戟하여 心搏이 減

少되었을 때에는 食鹽水注入에 의한 心搏增加率이 迷走神經을 刺戟하지 않고 臨界搏動數以下에서 食鹽水注入에 의하여 出現한 增加率에 비하여 높은 것은 Brooks 및 Lange(1977)에 의한 迷走神經刺戟中에 心房筋의 伸長效果가 強化된 事實과 類似하나 그러한 強化效果가 迷走神經刺戟에 의한 膜의 過分極으로부터 基因하는 것인지는 確實하지 않다. 本實驗에 있어서 어떠한 筋原性機轉으로써 調節되는 것인가는 不明하나 迷走神經切斷 및 交感神經切斷後에도 靜脈을 통한 食鹽水注入에 의하여 正常神經支配群에 있어서와 同一하게 心搏增加를 보인 事實은 이가 神經系와 無關하게 調節되는 것임을 示唆하는 것으로 思料되며 따라서 “Bainbridge reflex”는 “Bainbridge phenomenon”으로 呼稱하는 것이 더 妥當하리라 믿어진다.

結 論

Urethane 麻醉下의 자라에 있어서 靜脈內 生理的食鹽水注入에 의한 靜脈環流量의 增加가 心搏에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

1. 後空靜脈을 통한 食鹽水注入에 의하여 心搏은 注入前搏動數에 따라 相異한 反應을 招來하였다. 即 注入前搏動數가 50~55回 以下일 때에는 食鹽水注入에 의하여 心搏增加를 惹起하였으나, 그 以上の 注入前搏動數에서는 食鹽水注入에 의하여 影響을 받지 않았다.

2. 迷走神經刺戟에 의하여 徐脈이 出現하였을 때에 靜脈內食鹽水注入은 顯著한 心搏增加를 招來하였다.

3. 食鹽水注入에 의하여 惹起되는 心搏增加는 迷走神經 또는 交感神經切斷에 의하여 影響을 받지 않았다.

4. 以上の 實驗成績은 靜脈環流量의 增加에 의하여 初期搏動數가 臨界搏動數以下일 때에 心搏增加가 惹起되며, 이는 神經反射에 依하지 않고 筋原性調節에 基因하는 것임을 示唆하는 것으로 思料된다.

REFERENCES

1) Bainbridge, F.A.: *The influence of venous filling upon rate of the heart.* *J. Physiol.* 50: 65, 1915.
 2) Ballin, I.R. & L.N. Katz: *Observation on the localization of the receptor area of the Bainbridge reflex.* *Am. J. Physiol.* 135:202, 1941.

3) Blinks, J.R.: *Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart.* *Am. J. Physiol.* 186:299, 1956.
 4) Brooks, C.M., H.Lu, G. Lange, R. Mangi, R.B. Shaw & K. Geoly: *Effects of localized stretch of the sinoatrial node region of the dog heart.* *Am. J. Physiol.* 211:1197, 1966.
 5) Brooks, C.M. & G. Lange: *Interaction of myogenic and neurogenic mechanisms that control heart rate.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* 74:1761, 1977.
 6) Coleridge, J.C.G. & R.J. Linden: *The effect of intravenous infusions upon the heart rate of the anesthetized dog.* *J. Physiol.* 128:310, 1955.
 7) De Graff, A.C. & J. Sands: *Are reflexes from the large veins or auricle of importance in the regulation of the circulation?* *Am. J. Physiol.* 74:400, 1925.
 8) Donald, E.D. & J.T. Shepherd: *Changes in heart rate on intravenous infusion in dogs with chronic cardiac denervation.* *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 113:315, 1963.
 9) Hirsch, L.J., E. Boyd & L.N. Katz: *Effect of intravenous volume infusion on heart rate in unanesthetized dogs.* *Am. J. Physiol.* 206:992, 1964.
 10) Jones, J.J.: *The Bainbridge reflex.* *J. Physiol.* 160:298, 1962.
 11) Kappagoda, C.T., R.J. Linden & H.M. Snow: *A reflex increase in heart rate from distention of the junction between the superior vena cava and the right atrium.* *J. Physiol.* 220:177, 1972 a.
 12) Kappagoda, C.T., R.J. Linden & H.M. Snow: *The effect of stretching the superior vena caval-right atrial junction on right atrial receptors in the dog.* *J. Physiol.* 227:875, 1972 b.
 13) Lange, G., H.Lu, A. Chang & C.M. Brooks: *Effect of stretch on the isolated cat sinoatrial node.* *Am. J. Physiol.* 211:1192, 1966.
 14) Meek, W.J. & J.A.E. Eyster: *The effect of plethora and variations in venous pressure on*

- diastolic size and output of the heart. Am. J. Physiol.* 61:186, 1922.
- 15) Pathak, C.L.: *Effects of changes in intraluminal pressure on inotropic and chronotropic responses of isolated mammalian hearts. Am. J. Physiol.* 194:197, 1958.
- 16) Pathak, C.L.: *Alternative mechanism of cardiac acceleration in Bainbridge's infusion experiments. Am. J. Physiol.* 197:441, 1959.
- 17) Sassa, K. & H. Miyazaki: *Influence of venous pressure on heart rate. J. Physiol.* 54:203, 1920.
- 18) Wiggers, C.J. & L.N. Katz: *The contour of the ventricular volume curve under different conditions. Am. J. Physiol.* 58:439, 1921.
- 19) Wiggers, C.J.: *Physiology in Health and Disease. 5th ed. p. 719. London: Kimpton, 1949.*