

## 개의 성문폐쇄반사에 미치는 중추조절의 영향에 관한 연구

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 음성언어의학연구소

김영호 · 강주완 · 김광문

= Abstract =

### Glottic Closure Reflex in an Anesthetized and Awake Canine Model

Young-Ho Kim, MD, PhD, Ju Wan Kang, MD and Kwang-Moon Kim, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology, Institute of Logopedics and Phoniatrics,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background and Objectives :** Sphincteric function of the larynx, essential to lower airway protection, is most efficiently achieved through strong reflex adduction by both vocal cords. We hypothesize that central facilitation is an essential component of a bilateral adductor reflex and that its disturbance could result in weakened sphincteric closure.

**Materials and Method :** Seven adult 20kg dogs underwent evoked response laryngeal electromyography under 0.5 to 1.0 MAC isoflurane anesthesia. The internal branch of superior laryngeal nerve was stimulated through bipolar platinum-iridium electrodes and recording electrodes were positioned in the ipsilateral and contralateral thyroarytenoid muscles.

**Results :** Consistent threshold responses were obtained ipsilaterally under all anesthetic levels. However, contralateral reflex responses disappeared as anesthetic levels approached 1.0 MAC. Additionally, at 0.5 MAC, late responses (R2) were detected in one animal.

**Conclusion :** Alteration of central facilitation by deepening anesthesia abolishes the crossed adductor reflex, predisposing to a weakened glottic closure response. Precise understanding of this effect may improve the prevention of aspiration in patients emerging from prolonged sedation or under heavy psychotropic control.

**KEY WORDS :** Glottic closure reflex · Anesthesia.

## 서 론

후두의 가장 중요하고 기본적인 기능인 하기도 방어 기능은 양측 진성대가 동시에 내전함으로써 가장 효과적으로 이루어진다. 그러한 작용은 양측 갑상피열근의 활성화가 야기됨으로써 성문의 폐쇄로 완성된다. 이러한 관점에서 볼 때, 후두의 구심성 감각신경인 상후두신경의 내지를 자극하면 후두의 반사적인 폐쇄를 확실하게 일으키는 실험적 연구가 가능하다.

일측 상후두신경 내지의 전기적 자극후에 세가지 범주의 후두보호반사반응이 관찰되어 왔다. 첫째로, 동측성대의 내

전을 야기시키는 10~18msec의 잠복기를 갖는 조기반응이 마취된 고양이,<sup>1)2)</sup> 개,<sup>1)3)</sup> 돼지<sup>4)</sup> 등에서 관찰되었으며, R1으로 지칭되는, 이 짧은 잠복기의 유발반응은 마취된 상태의 사람에서도 일관되게 관찰된 바 있다.<sup>1)</sup> 두번째 범주로서의 후두반사반응은 짧은 잠복기 이후에, 반대측 성대의 내전이 동시에 일어나는 것으로서 이는 교차내전반사라고도 지칭된다. 이러한 교차반사는 마취된 고양이에서는 일관되게 관찰되었지만, 개, 돼지에서는 잘 관찰되지 않았으며, 마취상태의 사람에서는 관찰되지 않았다.<sup>1)</sup> 세번째 범주의 내전반응으로, R2로 명명되는, 50~80msec의 긴 잠복기를 갖는 반응이 양측성 반응으로 관찰된 바 있는데, 이는 각성상태의 깨어있는 사람에서만 보고되었다.<sup>5)</sup>

이같은 과거의 관찰로 볼 때, 마취상태의 개, 돼지 및 사람에서는 교차 R1반사나 R2내전반사의 존재를 입증할 수 없다는 것을 알 수 있다. 그러나 반면에, 종(種)간의 차이는 있지만, 깨어있는 상태하에서 교차내전반사가 존재한다는 사실은 교차유발반응이 마취의존성이라는 가능성을 제

논문접수일 : 2003년 10월 20일

심사완료일 : 2003년 10월 25일

책임저자 : 김영호, 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 이비인후과학교실, 음성언어의학연구소  
전화 : (02) 361-8478 · 전송 : (02) 393-0580

E-mail : yhkimmd@yumc.yonsei.ac.kr

시해 준다. 따라서 연구자는 후두의 교차내전반응이 연수 상방 중추의 영향에 의존하여 조절되는 반응으로서, 전신 마취에 의해 중추의 조절능력이 소실되면 내전반사도 따라서 소실된다고 가정하였다.

본 연구의 목적은 개 모델로부터 다양한 농도의 마취하에서, 근전도를 이용하여 갑상피열근에서 교차내전반사의 존재를 확인한 후, 중추신경계의 조절이 후두의 양측성 내전반사에 있어서 필수적인 부분이며 그 조절의 장애는 일측의 교차반사를 소실시킴으로써 곧 일측성 반사반응으로 귀결되어, 결국 성문의 괄약근적 수축을 약화시키게 되는 지<sup>6)</sup>를 알아보고자 하였다. 이로써 장시간의 안정상태에서 깨어나는 환자들이나,<sup>7,8)</sup> 많은 용량의 향정신성약물을 사용중인 환자들<sup>9)</sup>에서 흡인의 발생위험이 증가되는 현상에 대한 설명을 얻을 것으로 기대하였다.

### 연구 재료 및 방법

체중 약 20kg의 일곱 마리의 잡종 개를 실험동물로 하였다. 개의 성대모델을 선택한 이유는 개 성대의 특징이 해부학적 및 생리학적으로 사람의 그것과 가장 유사하기 때문이다.<sup>1)</sup>

Atropine (0.05mg/kg, SQ) 과 xylazine (2mg/kg, IM) 을 마취유도제로 주사한 다음 경구기관삽관 후 isoflurane 을 이용하여 전신마취를 시행하였다. 심전도, 호흡수, 동맥혈 산소농도와 체온을 지속적으로 관찰하며, 체온은 heating pad 를 이용하여 섭씨 38도 정도로 유지시켰다. 본 실험을 시작하기 전까지 마취유도제의 약효가 다 소실되게 하기 위하여 충분한(약 90분간) 시간이 요구되는 바 그동안 아래의 준비과정을 시행하였다.

동물을 양와위로 고정하고 수술부위를 소독한 후, 경부 중앙에 설골로부터 흉골병 상부에 이르는 종결개를 가하여 후두와 기관을 노출시켰다. 4번째 기관연골 하방에 기관절

개술을 시행하여 경구기관튜브를 발거한 다음, 기관절개공을 통하여 기관튜브(내경 6mm)를 삽관하고 피부에 고정하여 흡입마취를 유지하였다. 양측 상후두신경의 내지를 노출시킨 후 갑상연골막 관동직전에서 절단하였고, 갑상연골의 일부를 제거하여 시야를 충분히 확보함으로써 양측 성대로의 실험적 접근을 용이하게 하였다.

MP100WSP data acquisition system (Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) 의 STM100C module 과 EMG100 module 을 이용하여 전기자극 및 근전도 기록을 시행하였다. 자극전극으로는 양극성 백금 침전극을 절단된 상후두신경의 내지에 접촉시키고, 기록전극은 단극성 백금 침전극을 갑상피열근의 중앙부에 삽입하였고, 기준전극은 동측 핵대근에, 접지전극은 흉쇄유돌근에 각각 삽입하였다. 양측 상후두신경의 내지를 동시에 자극하는 것이 보다 생리적으로 정상에 가깝겠지만, 교차내전반사의 존재가 모호해질 수 있으므로 전기자극은 일측 상후두신경의 내지에 순차적으로 각각 시행하였다.

실험 1은 각 실험동물에서 마취의 심도를 다양하게 변화시켜 가면서, 좌측 상후두신경의 내지를 전기적으로 자극하였다. 마취농도는 각 동물을 최소폐포농도 0.5MAC (minimum alveolar concentration) 이하, 0.5 MAC, 0.75 MAC, 1.0 MAC 및 1.0 MAC 이상의 5가지의 다른 마취심도에 순차적으로 노출시켰으며 1 MAC을 isoflurane의 흡입농도 1.5%로 하였다.<sup>10)</sup> 1 MAC에서는 뇌파검사상 델타파의 활성의 증가를 특징으로 하는 뇌파의 억제현상이 나타나며, 2 MAC은 뇌파의 electrical silence가 나타나는 농도이다.<sup>11)12)</sup> 실험결과와 수집시에는 다른 약제의 사용은 하지 않았으며, 마취의 심도를 변화시킬 때마다 적어도 20분 가량의 시간 (equilibration time)을 기다림으로써 농도가 일정한 수준에 도달하게끔 하였다. 전기자극은 강도 0.1mA, pulse duration 0.1msec의 방형파로 하였으며, 자극 강도는 일관된 근전도 결과가 나올 때까지 0.1mA씩 순차적으로 증가시켰다. 각 마취농도 당 평균 6회 이상을 반복하여 기록하였다.

실험 2는 실험 1과 동일한 과정을 우측 상후두신경의 내지를 이용하여 시행하였다. 실험 1, 2에서 얻은 R1, crossed R1 및 R2의 비율을 계산하고, 각 반응의 잠복기의 평균치를 구하였다. 통계처리는 Student's t-test를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 실험 1

좌측 상후두신경의 내지를 전기자극하였을 때, 동측과 반대측의 유발전위의 평균 잠복기는 동측이 24.7~27.4msec,

Table 1. Left iSLN stimulation

	MAC				
	<0.5	0.5	0.75	1.0	>1.0
Ipsilateral R <sub>1</sub>					
Efficiency (%)	30/30 (100)	5/5 (100)	17/17 (100)	34/34 (100)	31/33 (94)
Latency (ms)	26.7 ± 1.2	26.2 ± 1.5	26.7 ± 1.4	24.7 ± 3.4	27.4 ± 0.9
Contralateral R <sub>1</sub>					
Efficiency (%)	20/30 (67)	11/15 (73)	5/20 (25)	1/17 (6)	0/23 (0)
Latency (ms)	27.3 ± 0.7	29.4 ± 1.0	28.8 ± 0.7	28.0 ± 0.0	

MAC : minimal alveolar concentration

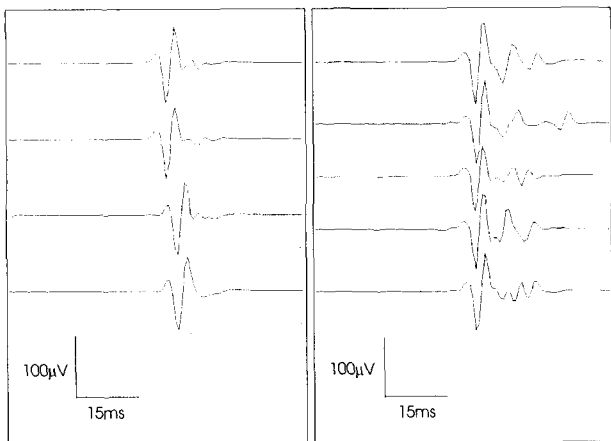
Latency : average + 1 SD

반대측이 27.3~29.4msec였다(Table 1). 각 마취심도에서 자극횟수에 대한 유발반응의 발현 빈도를 백분율로 구하였을 때, 동측 R1 반응은 모든 마취심도에서 100%에 가깝게 나타났다(Fig. 1). 그러나 반대측 R1 반응은 마취심도가 0.75 MAC을 넘어서면서 급격히 감소하였으며, 1 MAC에 이르러서는 6%에서만 관찰되었고, 1 MAC 이상에서는 반응이 소실되었다( $p<0.01$ ) (Fig. 2).

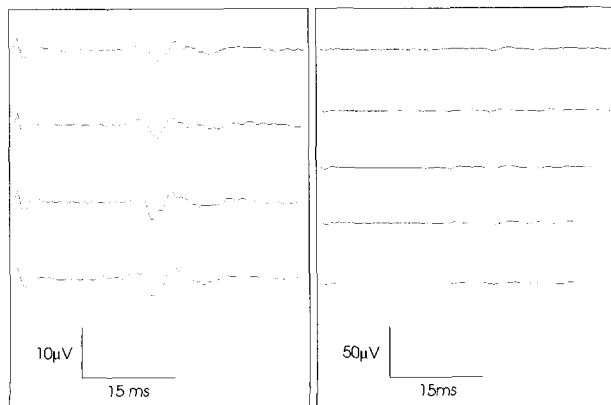
반대측의 R1유발반응의 1 MAC 미만과 1 MAC 이상에서 얻은 결과를 서로 비교해 볼 때 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $p<0.01$ ) (Table 2).

**2. 실험 2**

우측 상후두신경의 내지를 전기자극하였을 때도 실험 1에서와 마찬가지로 역시, 반대측 반응의 빈도는 마취심도 0.75 MAC 이상에서 현저히 감소되기 시작하여 1 MAC 이상에서는 소실되었다(Table 3). 1 MAC 미만에서 얻은 반대측의 유발반응 결과를 1 MAC 이상에서 얻은 결과와 비교



**Fig 1.** Stimulation of the left internal branch of SLN. Compound muscle action potential (CMAP) recordings obtained from ipsilateral thyroarytenoid muscle at (A) 0.5MAC and (B) 1MAC.



**Fig. 2.** Stimulation of the left internal branch of SLN. Compound muscle action potential (CMAP) recordings obtained from contralateral thyroarytenoid muscle at (A) 0.5 MAC, and (B) 1MAC.

해 볼 때도 역시 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $p<0.01$ ) (Table 4).

전체 실험동물 중 1마리에서는 0.5 MAC의 마취농도에 서 상후두신경 내지의 전기자극후 55.5~136msec 범위 (평균 84msec)의 잠복기를 갖는 R2 반응이 관찰되었다 (Fig. 3).

**고 찰**

돼지모델을 이용한 과거의 연구<sup>13)</sup>에서와 마찬가지로 개 모델에 이용한 본 연구에서 얻은 저자들의 결과는 각성상태에서의 교차내전반사 즉, 반대측의 R1 유발반응을 일으키는데 중추의 조절이 필요하다는 것을 시사한다(Fig. 4).

**Table 2.** Summary of left iSLN stimulation

	Minimal alveolar concentration	
	<1.0	≥1.0
Ipsilateral R1		
% Efficiency	100 (52/52)	97 (65/67)
Latency (ms: average ± 1 SD)	26.6 ± 1.3	25.8 ± 2.9
Contralateral R1		
% Efficiency	55 (36/65)*	3 (1/40)*
Latency (ms: average ± 1 SD)	28.2 ± 1.2	28.0 ± 0.0

\* :  $p<0.01$  (Student's *t*-test)

**Table 3.** Right iSLN stimulation

	Minimal Alveolar Concentration				
	<0.5	0.5	0.75	1.0	>1.0
Ipsilateral R1					
Efficiency (%)	19/19 (100)	6/6 (100)	15/15 (100)	33/33 (100)	32/34 (94)
Latency (ms)	21.4 ± 2.6	21.6 ± 0.4	21.8 ± 1.4	22.6 ± 2.4	26.1 ± 1.6
Contralateral R1					
Efficiency (%)	24/27 (89)	19/21 (90)	13/26 (50)	1/15 (7)	0/16 (0)
Latency (ms)	22.3 ± 2.3	23.8 ± 0.8	24.0 ± 1.6	26.5 ± 0.0	
Latency : average ± 1 SD					

**Table 4.** Summary of right iSLN stimulation

	Minimal alveolar concentration	
	<1.0	≥1.0
Ipsilateral R1		
% Efficiency	100 (40/40)	97 (65/67)
Latency (ms: average ± 1 SD))	21.6 ± 2.0	23.7 ± 2.8
Contralateral R1		
% Efficiency	62 (46/74)*	3 (1/31)*
Latency (ms: average ± 1 SD))	23.1 ± 2.1	26.5 ± 0.0

\* :  $p<0.01$  (Student's *t*-test)

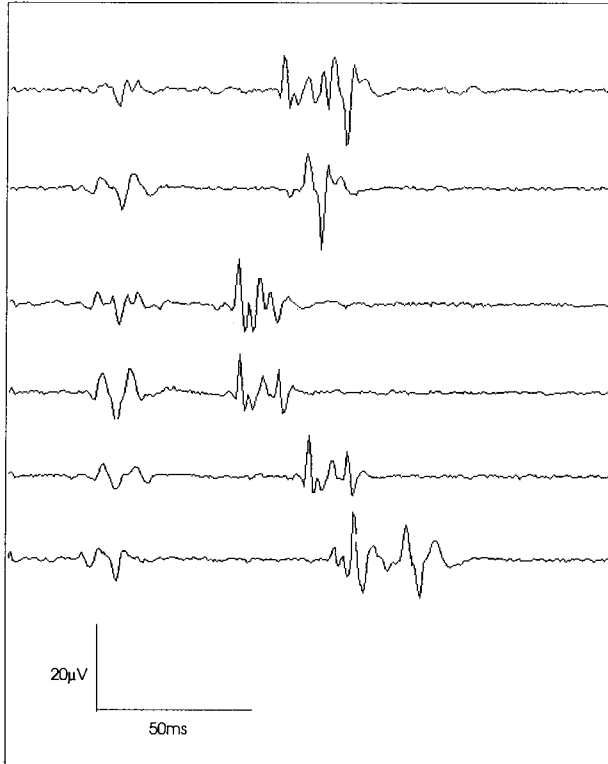


Fig. 3. Presence of R2 at 0.5 MAC. Late response (R2) were detected in one experimental animal at lowest level of anesthesia.

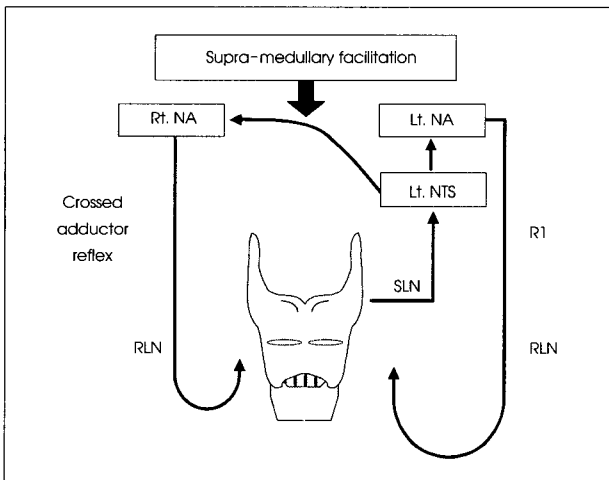


Fig. 4. Contralateral R1 evoked response under light anesthesia. Lt. NA-left nucleus ambiguus; Lt. NTS- left nucleus tractus solitarius; SLN-superior laryngeal nerve; RLN-recurrent laryngeal nerve.

더구나 약물에 의한 안정에 예민하게 반응한다는 사실은 이에 관련된 조절기전이 의핵의 운동신경원보다 더 중추쪽에 위치하고 있다는 것을 말한다(Fig. 5).

본 연구에서 얻어진 전체적인 잠복기의 크기가 과거의 개를 이용한 실험결과<sup>1)3)</sup>에서 보다 큰 것은 본 연구에 사용한 실험동물의 연령이 충분한 성견이 아니었기 때문으로 생각된다.<sup>11)</sup> 아울러 동측의 반응에서 좌측의 잠복기가 우

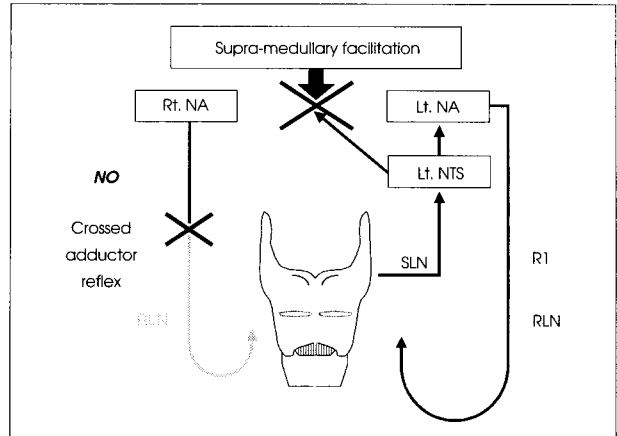


Fig. 5. Loss of contralateral R1 evoked response in deep anesthesia.

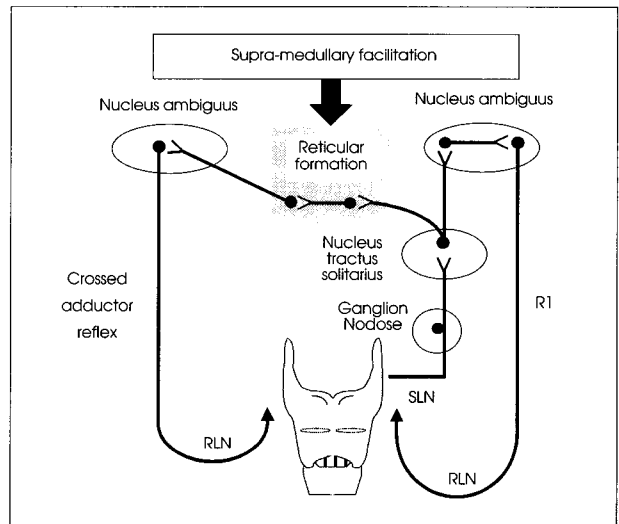


Fig. 6. Organizational model of the crossed adductor reflex pathway in the dog.

측의 그것보다 긴 것은 좌측 반회후두신경의 길이가 더 길기 때문이라고 생각할 수 있다.<sup>3)</sup>

게다가, 반대측 유발반응의 잠복기가 동측에 비하여 약 1.5~2msec가 더 긴 것으로 측정되었다. 신경전달속도가 약 5cm/msec<sup>15)</sup>이며 후두에서 뇌간까지 신경경로의 평균 거리를 약 20cm로 보고, 각 synaptic delay가 1.5msec<sup>15)</sup>라고 가정할 때, 본 연구의 결과는 다음과 같은 신경경로 모델에 해당한다고 할 수 있다(Fig. 6).

저자들은 개에서 상후두신경의 내지가 동측 의핵의 운동신경원으로 투사되는 과정에 적어도 두개의 신경연접을 거친다고 생각하며, 첫번째 연접은 동측의 고립로핵 내에서, 두번째 것은 동측의 의핵 내에서 이루어진다고 제안한다. 저자의 과거 연구<sup>13)</sup>에서 돼지는 동측과 반대측의 신경연접의 수가 같다고 가정하였고, Sasaki 등<sup>16)</sup>은 최근 연구

에서 사람은 반대측이 동측에 비해 2~3개의 신경연접을 더 가지고 있을 것이라고 제안하였다. 그러나, 개를 이용한 본 연구에서 반대측의 잠복기가 약 2msec 더 길다는 사실은 과거 Sessle<sup>17)</sup>의 연구에 비추어 볼 때, 망상체 내에 1개의 신경연접이 더 있을 것이라는 가정을 가능케 한다.

마취상태의 동물을 이용한 기존의 연구<sup>1)</sup>에서 존재가 밝혀지지 않았던 R2의 존재가 검출된 것은 후두반사에 미치는 각성상태의 정도를 연구하는데 귀중한 기초자료가 될 것으로 생각되며 향후의 지속적인 연구를 통하여 보다 명확한 이해가 필요할 것으로 생각된다.

요약해 볼 때, 성문폐쇄반사는 각성상태에서는 중추의 조절을 받아 양측성으로 나타나지만, 마취상태에서는 교차내 전반사의 소실로 일측성으로 국한될 수 밖에 없을 것이다.

약물에 의한 중추신경계 조절기능의 억제는 여러 가지의 흥미롭고 중요한 임상 현상들에 대한 일관된 설명을 주리라 생각한다. 소위 안정상태의 중환자실 환자들 혹은 입원하여 강한 항정신성 약물을 사용하고 있는 정신과 환자들에서 치명적인 흡인의 발생빈도가 증가 등이 그 예가 될 수 있다.

본 연구의 결과는 이 같은 고위험도 환자들에서 예방적 조치에 대한 신경생리학적 기초를 제공할 것으로 생각되며, 항정신성 약제의 용량계획 변경이나 호흡조절감시체계의 개선 혹은 음식투여방법의 조절 등이 포함될 수 있을 것이다. 또한 성문폐쇄반사반응에는 영향을 미치지 않으면서 약제 고유의 항정신성 특징을 유지할 수 있는 대체적인 약물의 개발노력에도 자극이 될 것으로 생각한다.

후두반사의 전반에 걸쳐 개체와 종(種)간의 차이가 있음은 주지의 사실이므로 이 반사의 명확한 기전을 연구하여 향후 사람에 적용하기 위해서는 다양한 종(種)의 동물 모델을 이용한 기본적인 연구가 선행되어야 할 것이다.

**중심 단어** : 성문폐쇄반사 · 마취.

본 연구는 연세대학교 의과대학 교수비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

REFERENCES

- 1) Sasaki CT, Suzuki M. Laryngeal reflexes in cat, dog and man. *Arch Otolaryngol* 1976;102:400-3.
- 2) Kim YH, Hong WP, Kim KM, Kim HY. Superior Laryngeal Nerve Brain Stem Evoked Response in the Cat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106 (2):101-8.
- 3) Kim KM, Kim YH. An experimental study of superior laryngeal nerve brain stem evoked response in the dog. *Korean J Otolaryngol* 1998; 41 (4):501-6.
- 4) Goding G, Richardson M, Trachy RE. Laryngeal chemoreflex: anatomic and physiologic study by use of the superior laryngeal nerve in the piglet. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97:28-38.
- 5) Ludlow C, Pelt F, Koda J. Characteristics of late responses to superior laryngeal nerve stimulation in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:127-35.
- 6) Kim YH, Sasaki CT. Glottic closing force in an anesthetized and awake pig model: Biomechanical effects resulting from altered central facilitation on the laryngeal closure reflex. *Acta Otolaryngologica* 2001;121 (2):310-4.
- 7) Shifrin RY, Choplin RH. Aspiration in patients in critical care units. *Rad Clin North Am* 1996;34 (1):83-96.
- 8) Vincent MT, Goldman BS. Anaerobic lung infections. *Am Fam Physician* 1994;49 (8):1815-20.
- 9) Roy TM, Ossorio MA, Cipolla LM, Fields CL, Snider HL, Anderson WH. Pulmonary complications after tricyclic antidepressant overdose. *Chest* 1989;96 (4):852-6.
- 10) Lerman J, Oyston JP, Gallagher TM, Miyasaka K, Volgyesi GA, Burrows FA. The minimum alveolar concentration (MAC) and hemodynamic effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane in newborn swine. *Anesthesiology* 1990;73 (4):717-21.
- 11) Monitoring in anesthesia and critical care medicine. Blitt CD ed., 2nd ed., Churchill Livingstone Inc. New York, 1990. p.450-1.
- 12) Shapiro HM. Anesthesia effects upon cerebral blood flow, cerebral metabolism, electroencephalogram, and evoked potentials. In *Anesthesia*, Miller RD ed., 2nd ed., Churchill Livingstone Inc. New York; 1986. p.1268-70.
- 13) Sasaki CT, Ho S, Kim YH. Critical role of central facilitation in the glottic closure reflex. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110 (5):410-5.
- 14) Park HQ, Kim KM, Kim YH, Hong WP, Kim MS, Kim DY. Age dependence of laryngeal chemoreflex in puppies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110 (10):956-63.
- 15) Correlative neuroanatomy. Waxman SG ed., 23 ed., Appleton & Lange. Stamford; 1996. p.25-26.
- 16) Sasaki CT, Jassin B, Kim YH, Hundal J, Rosenblatt W, Ross DA. Central facilitation of the glottic closure reflex in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112 (4):293-7.
- 17) Sessle BJ. Excitatory and inhibitory inputs to single neurons in the solitary tract nucleus and adjacent reticular formation. *Brain Res* 1973;53:319-31.