臨床耳鼻：第4卷·第2號·1993
Clin. Otol. pp 270~275
Vol. 4, No. 2, 1993

기니픽의 체온에 따른 청성뇌간유발반응의 변화에 대하여

국립의료원 이비인후과*·고려대학교 의과대학 이비인후과학교실
전영훈*·채성원·이광선

Auditory Brainstem Response and Temperature Relationship in the Guinea Pig

Young Hoon Chun, M.D.,* Sung Won Chae, M.D., Kwang Sun Lee, M.D.
*National Medical Center**
Department of Otolaryngology, College of Medicine, Korea University

=Abstract=

The auditory brainstem response(ABR) has been used to determine the threshold and to evaluate the retrocochlear lesions and etc. However, various nonpathological conditions such as core temperature, age, noise trauma and methods of reducing body movement artifact could affect the response.

To elucidate the relation between the auditory brainstem response and body temperature, ABRs were recorded in 16 guinea pig with changing the temperature. A 90dB HL alternating click sound was delivered through the insertion type tube stimulartor.

The latencies of Ⅰ, Ⅲ, Ⅳ, and interpeak latencies(IPLs) Ⅰ-Ⅲ, Ⅲ-Ⅳ, Ⅰ-Ⅳ were significantly shortened while the body temperature increased from 32 to 41℃. However the amplitudes were not significantly changed with different temperatures. The mean value of IPLs at 37℃ were 1.52±0.30(msec) in Ⅰ-Ⅲ, 1.18±0.74(msec) in Ⅲ-Ⅳ, and 2.70±0.66(msec) in Ⅰ-Ⅳ, respectively.

The simple regression slope for IPLs Ⅰ-Ⅲ, Ⅲ-Ⅳ, and Ⅰ-Ⅳ were 0.06, 0.03, and 0.09.

These results showed that the influence of the body temperature shoud be accounted in the interpretation of ABR in the guinea pig.

KEY WORDS : ABR · Body Temperature · Guinea Pig.

서 론

청성뇌간유발반응(ABR)은 청신경중추계로의 생리적 및 병리적 상태를 반영하며 이는 파형 Ⅰ과 Ⅴ간의 peak interval의 잠복시간이 개체간의 일정한 변화에 근거한다. 또한 각 파형간의 잠복시간에 영향을 줄 수 있는 요소로 체온, 연령, 음향외상, 검사중 움직임을 줄이는 방법 등을 고려할 수 있다.

심장수술이나 barbiturate-induced coma 등의 체온하강에 따른 IPLs의 증가가 보고되었지만[13,17] extracranial probe로 측정된 체온과 뇌간의 온도와는 차이가 있으며 실제적인 intracranial 체온을 측정함의 제한으로 인간에 있어서 체

온과 interpeak latencies(IPL)의 산술적인 관계를 얻기가 어려운 점이 있다.

그러므로 저자는 기니픽을 이용하여 전신적인 온열요법으로 체온을 변화시키면서 청성뇌간유발반응을 측정하여 체온과의 관계유무를 알고자 하였다.

대상 및 방법

Preyer반사 양성인 16마리의(대부분이 200~250gm의 생후 3주이내) 백색 기니픽에서 sodium pentobarbital(35㎎/㎏)을 복강내로 주입하여 마취한 후(대부분 체온이 38℃) 체외적으로 얼음마사지로 32℃로 낮추고 적어도 10 feet의 일정거리에서 100W 백열등으로 전신적 온열을 가하면서 41℃까지의 체온변화를 디지탈온도계를 항문에 주입하여 적어도 1℃의 증가를 15분동안 유지하면서 측정하였는데 실험도중 온도계에 직접적인 효과는 없었다. ABR 검사기기는 Biologic사의 Traveler Express으로 needle electrode를 사용하여 동측 유양돌기에 기준전극(reference electrode), 두정부에 활성전극(active electrode), 발바닥에 접지전극(ground electrode)을 부착시켜 electrode impedance를 5KΩ이내로 하였다. 음자극은 Etymotic research사의 ER-3A tubephone TM insert earphone을 이용하여 강도는 90dB HL, 자극빈도는 19.1회/sec의 alternating click sound를 총 2048회를 주어 10msec동안 측정하고 band pass filter범위는 3~3,000Hz이었고 외이도에 삽입형 tube로 고정후 자극을 주었다.

ABR은 vertex positive를 나타낸 각 파형의 잠복시간, 각 파형간의 잠복시간 및 각각의 파형이 나타전의 base line에서 vertex positive 파형의 진폭을 체온에 따른 변화를 관찰하면서 통계적 유의성을 보았다.

결 과

각 파형의 잠복시간과 진폭 및 각 파형간의 잠복시간의 체온에 따른 변화에 대하여 통계적 유의성을 구하고 각각을 산포도(그림 1~4)로 나타내었다.

1. 90dB HL에서 각 파형의 잠복시간 변화 (표 1, 그림 1)

32℃에서 파형 Ⅰ, Ⅲ, Ⅳ의 잠복시간의 평균±2표준편차는 2.20±0.86(msec), 4.04±0.48(msec), 5.27±0.66(msec)로 41℃까지 체온이 1℃씩 증가함에 따라 잠복시간이 각각 0.04msec, 0.11msec, 0.14msec 감소됨을 보였으며 상관계수는 -0.392, -0.737, -0.765이며 모두 통계학적 유의성을 나타내었다($p<0.05$).

Table 1. The relationship between temperature and latency of each wave

Temperature(℃)	Latency(mean±2SD, msec)		
	Wave Ⅰ	Wave Ⅲ	Wave Ⅳ
32	2.20±0.86	4.04±0.48	5.27±0.66
33	2.18±0.48	3.94±0.56	5.27±0.86
34	2.21±0.50	3.91±0.52	5.12±0.52
35	2.14±0.46	3.81±0.56	5.10±0.70
36	2.09±0.44	3.69±0.54	4.89±0.56
37	2.03±0.40	3.56±0.50	4.74±0.58
38	1.95±0.42	3.38±0.46	4.50±0.50
39	1.95±0.44	3.32±0.48	4.36±0.52
40	1.91±0.48	3.23±0.52	4.27±0.50
41	1.95±0.54	3.15±0.58	4.31±0.38
p-value	<0.01	<0.01	<0.01

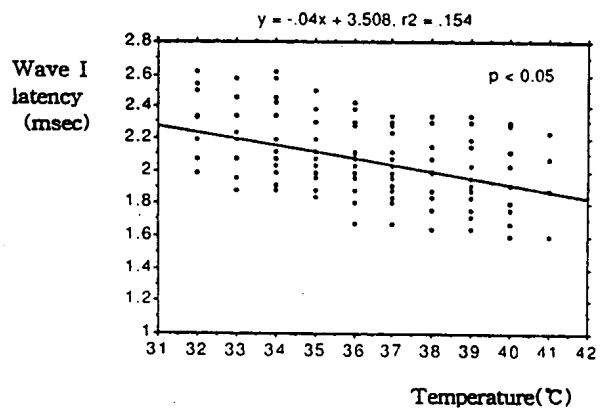

Fig. 1:1) The change of wave I latency according to the difference of temperature on scattogram.

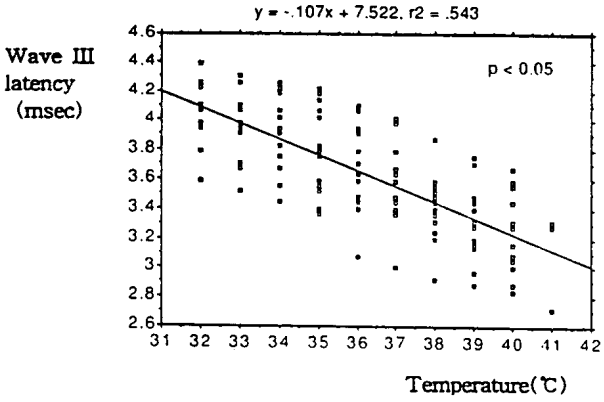

Fig. 1:2) The change of wave III latency according to the difference of temperature on scattogram.

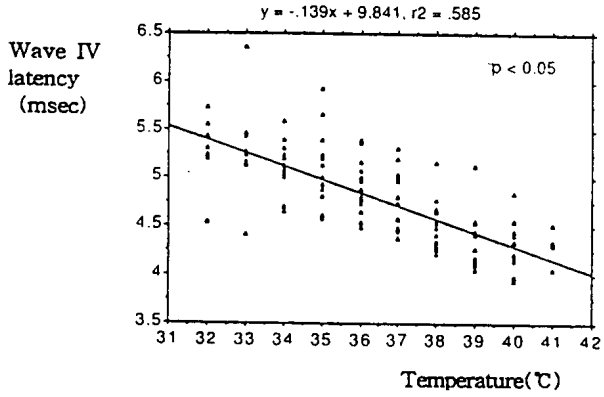

Fig. 1:3) The change of wave IV latency according to the difference of temperature on scattogram.

2. 90dB HL에서 각 파형간의 잠복시간 변화 (표 2, 그림 2)

32℃에서 파형 I-III, III-IV, I-IV의 잠복시간의 평균±2표준편차는 1.76±0.28(msec), 1.23±0.52(msec), 3.00±0.54(msec)로 41℃까지 체온이 1℃씩 증가함에 따라 잠복시간이 각각 0.06msec, 0.09msec, 0.03msec 감소됨을 보였으며 상관계수는 -0.741, -0.219, -0.573이며 모두 통계학적 유의성을 나타내었다($p<0.05$).

3. 90dB HL에서 각 파형의 진폭 변화(표 3)

32℃에서 파형 I, III, IV의 진폭의 평균±2표준편차는 2.31±3.38(μV), 2.64±3.34(μV), 0.02±2.34(μV)이며 체온의 변화에 따른 유의

Table 2. Relationship between temperature and interpeak latency

Temperature	Interpeak latency(mean±2SD, msec)		
	Wave I-III	Wave III-IV	Wave I-IV
32	1.76±0.28	1.23±0.52	3.00±0.54
33	1.77±0.50	1.33±1.08	3.09±1.02
34	1.71±0.34	1.20±0.46	2.91±0.50
35	1.67±0.38	1.29±0.90	2.96±0.94
36	1.60±0.36	1.20±0.82	2.80±0.72
37	1.52±0.30	1.18±0.74	2.70±0.66
38	1.43±0.26	1.12±0.62	2.55±0.58
39	1.37±0.22	1.04±0.60	2.40±0.58
40	1.32±0.28	1.04±0.60	2.36±0.56
41	1.21±0.34	1.15±0.90	2.36±0.90
p-value	<0.01	<0.05	<0.01

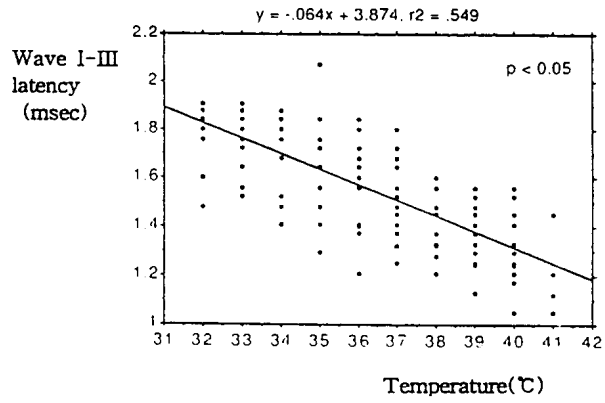

Fig. 2:1) The change of wave I-III latency according to the difference of temperature on scattogram.

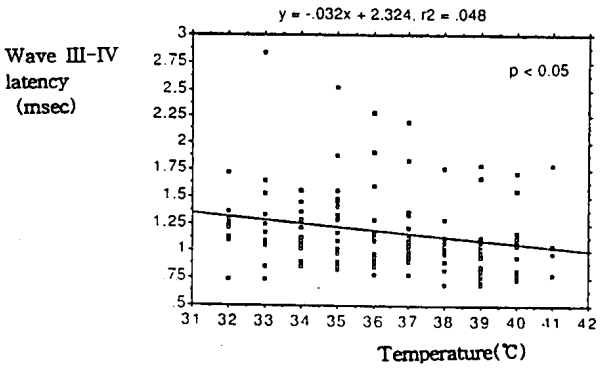

Fig. 2:2) The change of wave III-IV latency according to the difference of temperature on scattogram.

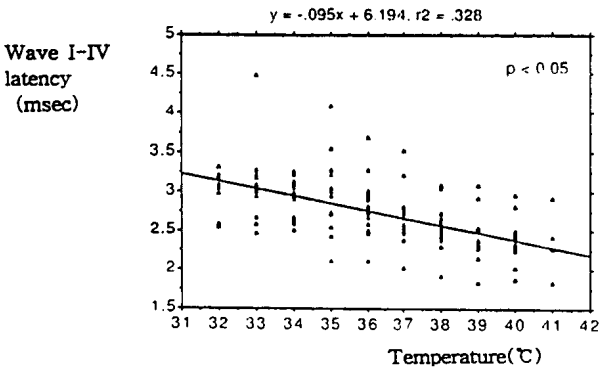

Fig. 2:3) The change of wave Ⅰ-Ⅳ latency according to the difference of temperature on scattogram.

Table 3. The relationship between temperature and amplitude of each wave

Temperature(℃)	Amplitude(mean±2SD, μV)		
	Wave Ⅰ	Wave Ⅲ	Wave Ⅳ
32	2.31±3.38	2.64±3.34	0.02±2.34
33	2.54±3.92	2.71±3.92	0.13±2.56
34	2.15±3.20	2.78±3.18	1.53±1.32
35	2.55±4.06	2.76±4.60	1.24±1.52
36	2.61±4.44	2.83±4.72	0.06±1.47
37	2.84±4.38	2.63±4.54	0.23±3.86
38	2.61±3.60	2.72±3.32	0.42±3.36
39	2.16±3.28	2.30±3.38	0.51±3.32
40	2.15±2.92	1.98±3.06	0.19±3.38
41	1.04±1.48	2.13±2.30	0.40±3.56
p-value	>0.05	>0.05	>0.05

한 변화가 없었다(p>0.05).

4. 체온에 따른 파형의 변화(그림 3)

개체마다 일정한 형태의 파형을 보였는데 8마리에서 Ⅰ, Ⅲ, Ⅳ파형, 7마리에서 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ파형를 나타내었는데 후자중 3마리는 Ⅲ파형, 4마리는 Ⅱ파형이 뚜렷하였다. 다른 1마리는 37~41℃에서 Ⅱ파형이 나타나면서 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ의 파형을 보였다.

고 찰

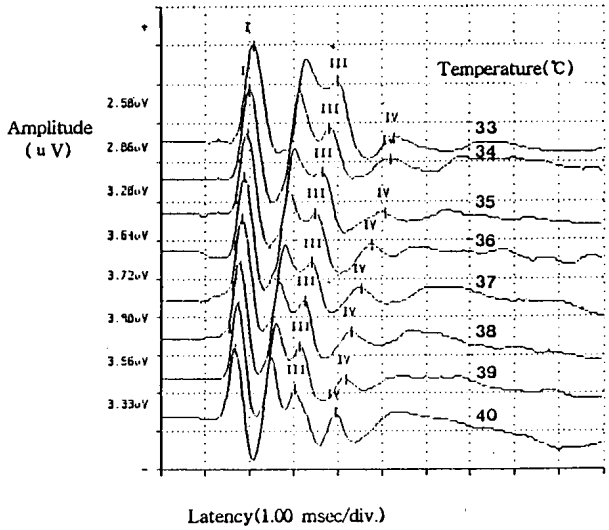

Fig. 3. The change of wave latency according to the difference of temperature.

기니픽의 청성뇌간유발반응은 음자극후 10 msec이내에 5개의 positive 파형(P1, P2, P3, P4, P5)와 4개의 negative 파형(N1, N2, N3, N4)로 구성되며[8] 체온이 일정하게 유지되는한 각 파의 진폭 및 잠복시간은 일정하고 사람이나 고양이와는 달리 파형 Ⅰ, Ⅱ, Ⅳ에 비하여 Ⅲ가 뚜렷하게 보인다[2]. 본 연구에서도 대부분 그러한 양상을 보였다. 또한 파형 Ⅳ가 사람의 파형 Ⅴ에 해당되며 2/3의 빈도가 P4가 자극강도가 증가됨에 따라 2개의 작은 구성으로 분리되며 이것은 low-pass filter를 100Hz에서 30Hz로 낮출수록 더욱 현저해진다[14]. 각각의 파형발생은 파형 Ⅰ(P1, N1)은 동측의 Ⅷ nerve, 파형 Ⅱ(P2, N2)는 동측의 cochlear nucleus, 파형 Ⅲ(P3, N3)은 반대측의 superior olivary complex와 lateral lemniscus, 파형 Ⅳ(P4)는 superior olivary complex의 인접된 외측의 양측뇌간, 파형 Ⅴ(N4)는 양측의 lateral lemniscus에서 유발되는 것으로 알려져 있지만[18] 실제로 각각의 파형이 독단적인 위치에서 유발되는지 아니면 여러부분의 활성도가 각 파형의 형성에 같이 관여[14]하는지에 대하여 논란의 여지가 있다. 또한 청성뇌간유발반응의 발생의 neural process도 graded synaptic potential 혹은 all or none potential인지 확실하지 않다. Binaural interaction은 인간에서는 파형

V, VI 그리고 고양이나 기니픽은 P4, N4, P5에 관여하며 이것은 superior olivary complex바로 위에서 유발된다[16]. 본 연구는 일측 자극만을 시행하여 위의 반응을 얻을 수가 없었다.

청성뇌간유발반응에 영향을 줄 수 있는 요소로 체온, 연령, 음향외상, 검사중 움직임을 줄이는 방법, 마취제재 등을 고려할 수 있다. 김 등[1]은 기니픽에서는 생후 3~4주후부터 성숙된 동물과 같은 5개의 파형이 나타나며 잠복시간은 생후 첫 2주동안 두드러진 감소를 보이고 성숙된 동물과 같아지는 시기는 생후 3~4주후 였으며, 진폭의 변화는 초기파들(파형 I, II, III)은 나이에 따라 감소하고 후기파들(파형 IV, V)은 증가하는 것으로 보고하였다. Mouse의 연구에서 연령이 증가됨에 따라 P1의 진폭이 증가됨을 보이고 120dB asynchronous noise를 5분간 주고난 뒤에는 모든 파의 진폭이 감소됨을 보이고 P1의 잠복시간이 증가됨을 보였다[9]. 이는 인간의 ECoG에서의 N1, N2에 해당하는 P1a와 P1b가 P1a mode의 사라짐에 따라 비교적 긴 latency의 P1b의 단기적효과에 기인하며 N2보다 와우의 basal portion에 유래한 N1이 높은 강도의 소음에 예민하다[9]. Girbil의 ketamine/xylazine의 청성뇌간유발반응에 대한 연구[15]는 P1을 제외한 다른 파형의 잠복시간은 증가하고 진폭은 다양함을 보이며 특히 억제신경활동의 감소와 synchronization의 unit증가로 P4, P6의 진폭은 증가된다. 또한 자극빈도가 많아지고 넓은 bandpass filter로 마취효과가 커짐을 보였고 고양이의 pentobarbital의 청성뇌간유발반응에 대한 연구[6]는 잠복시간의 변화가 없음을 보였다.

체온이 낮아짐에 따라 mouse와 rhesus에서는 파형 V의 진폭과 잠복시간은 변동이 심하여 첫 4 peak를 측정하였는데 모든 파형의 잠복시간이 증가되지만 higher brainstem level에서 더욱 현저함을 보였는데 이는 신경섬유의 수초화(myelinization) 또한 synaptic delay에 기인하는 것으로 여겨진다[5,9]. 기니픽의 연구에서는[7] 체온이 감소됨에 따라 잠복시간이 증가되고 진폭은 다양함을 보였는데 이는 본 연구와 일치한다. 이들은 각 파형간의 잠복시간은 체온 1℃의 하강에 따라 5.3%의 변화를 보고하였다[7]. 고양이 연구에서는[13] 체온의 하강에 따라 잠복시간이 증가되고 진폭의 감소됨이 파형 I-III보다 III-V에서 현저함을 보였는데 이는 본 연구와 대조적이다. Rat 연구에서는[4] 온도의 증가됨에 따라 잠복시간이 감소하며 다시 체온이 감소하면 가역적인 과정을 보이는데 뇌간상부에 synapse의 수가 많아 I-III보다 III-IV에서 변화가 현저하였다. 진폭은 온도증가시 반응하는 신경섬유가 감소하므로 작아지며 이는 비가역적인 반응을 나타낸다. 개의 연구에서는[10] 온도증가시 중추신경계의 전도속도의 증가로 파형 I보다 IV의 잠복시간이 현저한 감소를 보이고 III, IV의 이중 파형이 고온에서 관찰되었다. 인간에서는[12] 체온이 증가되면서 잠복시간은 역시 감소하지만 파형 III-V보다 I-III, I-V의 slope가 높았으며 후자의 1℃에 따른 각 파형간의 잠복시간은 0.11, 0.16msec이다. 또한 운동후 파형 III, V의 잠복시간은 감소되며[11] 37℃이하의 온도에서는 파형 I-V간의 잠복시간은 1℃마다 0.2msec, 38~40℃에서는 0.15msec의 correction factor를 주장하였다[3].

결 론

체온의 변화에 따른 기니픽의 청성뇌간유발반응의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 체온의 증가에 따른 파형 I, III, IV의 잠복시간 및 각 파형간의 I-III, III-IV, I-IV가 감소됨을 보이고 III-IV보다 I-III, I-IV에서 더욱 현저함을 보였다($p<0.05$).

2) 체온의 증가에 따른 파형 I, III, IV의 진폭의 변화는 다양하였다($p>0.05$).

따라서 청성뇌간유발반응검사를 동물실험에 응용할 경우 체온에 따른 변화에 유의하며 검사결과 기록에 있어서 필수적인 요소인 것으로 생각된다.

References

1) 김희남 · 심윤주 · 박홍준 등 : 기니아픽에서 청각뇌간 유발반응의 출생후 성숙에 관한 연구. 한이인지 35(2) : 248~254, 1992
2) Berlin CI, Gardi JN : Binaural interaction components. Arch Otolaryngol 107 : 164~168, 1981
3) Bull JM, Cronau LH, Hall JW : Hypo- and hyperthermia in clinical auditory brainstem response measurement : two case reports. Ear & hearing 9 : 137~143, 1988
4) Cahani M, Gold S, Sohmer H, et al : Effects of body temperature elevation on auditory nerve brainstem evoked responses and EEGs in rats. Electroenceph Clin Neurophysiol 60 : 146~153, 1985
5) Doyle WJ, Fria TJ : The effects of hypothermia on the latencies of the auditory brainstem response(ABR) in the rhesus monkey. Electroenceph Clin Neurophysiol 60 : 258~266, 1985
6) Frewen T, Marsh R, Sutton LN, et al : The effects of deep barbitrate coma on multimodality evoked potentials. J Neurosurg 57 : 178~185, 1982
7) Fostic W, Marsh RR, Yamane H : Auditory brainstem response and temperature relationship in the guinea pig. Electroenceph Clin Neurophysiol 53 : 289~293, 1984
8) Harrison RV, Palmer AR : Neurone response latency in the inferior colliculus in relation to the auditory brainstem responses(ABR) in the guinea pig. Scand Audiol 13 : 275~281, 1984
9) Henry KR : Differential changes of auditory nerve and the brainstem short latency evoked potentials in the laboratory mouse. Electroenceph Clin Neurophysiol 46 : 452~459, 1979
10) Hondo H, Takahashi H, Tanaka R, et al : Auditory brainstem response during systemic hyperthermia. Int J Hyperthermia 7 : 613~620, 1991
11) Jones JD, Scott PD, Thomas CJ, et al : The influence of exercise-induced temperature elevations on the auditory brainstem response(ABR). Clin Otolaryngol 16 : 134~141, 1991
12) Kohshi K, Konda N : Human auditory brain stem response during induced hyperthermia. J Applied Physiology 69 : 1419~1422, 1990
13) Kaga K, Myokai K, Takiguchi T, et al : Effects of deep hypothermia and circulatory arrest on the auditory brain stem responses. Arch Otorhinolaryngol 225 : 199~205, 1979
14) Kano Y, Starr A : Temporal relationship between single unit activity in superior olivary complex and scalp-derived auditory brainstem response in guinea pig. Brain Research 419 : 262~271, 1987
15) Smith DI, Mills JH : Anesthesia effects : auditory brain-stem response. Electroenceph Clin Neurophysiol 72 : 424~428, 1989
16) Starr A, Wada SI : Anatomical bases of binaural interaction in auditory brainstem responses from guinea pig. Electroenceph Clin Neurophysiol 72 : 535~544, 1989
17) Stockard JJ, Sharbrough FW, Tinker JA : Effects of hypothermia on the humanstem auditory response. Annals of Neurology 3 : 7~9, 1978
18) Wada SI, Starr A : Generation of auditory brain stem responses(ABRs). III. effects of lesions of the superior olive, lateral lemniscus and inferior colliculus on the ABR in guinea pig. Electroenceph Clin Neurophysiol 56 : 352~366, 1983