

Progressive Dilated Cardiomyopathy in Transgenic Mice with Calsequestrin Overexpression

Myeong-Chan Cho*, Howard A. Rockman

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University;
Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599, USA

Purpose. To investigate whether alterations in intracellular Ca^{2+} homeostasis are critical for the development of heart failure, we characterized the cardiac phenotype of transgenic (TG) mice which overexpress the Ca^{2+} storage protein, calsequestrin (CSQ). Electrophysiological analysis of these mice has previously shown that CSQ overexpression causes marked suppression of Ca^{2+} induced Ca^{2+} release and the frequency of Ca^{2+} sparks.

Methods and Results. Echocardiography in 7 week old CSQ TG mice revealed a normal left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), mildly decreased fractional shortening (FS), and marked increase in septal wall thickness (SEPth) (CSQ TG (n=12) vs wild-type (n=7): LVEDD; 3.96 ± 0.24 vs 3.63 ± 0.13 mm, p=ns; FS; 37 ± 2 vs 45 ± 1 %, p<0.05; SEPth; 1.10 ± 0.06 vs 0.74 ± 0.03 mm, p<0.001). Repeat echocardiography in the same mice at 13 weeks of age showed that the phenotype progressed to one of LV enlargement, severely depressed function and wall thinning (CSQ TG vs wild-type: LVEDD; 4.98 ± 0.15 vs 3.71 ± 0.13 mm, p<0.0005; FS; 23 ± 2 vs 45 ± 2 %, p<0.0005; SEPth 0.76 ± 0.04 vs 0.74 ± 0.03 mm). Cardiac catheterization in closed-chest anesthetized mice revealed significantly depressed basal contractility (LV dp/dtmax: CSQ TG; $4,134 \pm 422$ vs wild-type; $8,170 \pm 830$ mmHg/sec, p<0.0001) with markedly impaired β -adrenergic receptor responsiveness to isoproterenol. Biochemical analysis revealed a 36 % decrease in β -adrenergic receptor density and a 50 % decrease in basal and isoproterenol stimulated adenylyl cyclase activity.

Conclusion. Overexpression of calsequestrin results in an initial phenotype of concentric hypertrophy and preserved function, which rapidly progresses to dilated cardiomyopathy. These data suggest that chronic alterations in intracellular Ca^{2+} homeostasis are important pathological elements in the transition from compensated hypertrophy to decompensated heart failure.

허혈성 심질환에 있어서 아데노신 급속 정맥투여 후 관동맥압의 변화에 관한 연구

순천향대학교 의과대학 내과학교실

봉중대*, 오중용, 배성환, 신원용, 김철현, 이광희, 현민수, 최태명, 김성구, 권영주

서론: 아데노신은 심장세포에 존재하는 A_1 수용체에 작용하여 potassium channel을 활성화시켜 관동맥의 확장과 방실 전도를 억제시키는 작용을 한다. 반감기는 1초내지 6초로 관동맥에 아주 짧게 작용한다. 관동맥 질환자에 정맥내로 관동맥의 최대충혈(Maximal hyperemia)을 일으킬 수 있는 용량을 투여하면 그 관동맥 협착부위의 예비분획유량 측정에 도움을 줄 수 있다.

목적: 허혈성 심질환자에서 관동맥조영술을 시행한후 아데노신을 급속 정맥투여하여 관동맥의 최대충혈을 유발한 상태에서 임상증상, 관동맥압, 심박동수 및 심전도변화를 관찰하기 위함이다.

방법: 관동맥조영술을 시행하여 관동맥 협착이 있는 관동맥 입구에 카테터를 삽입한 후 수축기 관동맥압, 확장기 관동맥압, 평균 관동맥압, 심박동수를 기록한다. 정맥도관의 측면을 통해 아데노신 $150 \mu\text{g/kg/min}$ 용량으로 1분30초내에서 급속히 투여하여 최대충혈상태에서 임상증상, 수축기 관동맥압, 확장기 관동맥압, 평균 관동맥압, 심박동수, 심전도 변화를 연속적으로 기록하여 아데노신 투여 전후의 혈액학적 변화를 관찰하였다.

대상: 허혈성 심질환자 8명을 대상으로 하였으며 남자 3명, 여자 5명이었으며 평균 연령 61 ± 3 세, 최근 협심증의 병력은 평균 5.5 ± 4.4 일 이었고 이중 고혈압이 있었던 환자는 5예였다. 모든 환자에서 관동맥조영술을 시행하였으며 관동맥조영술소견상 협착의 정도는 단일 혈관질환이 3예, 두 혈관 질환이 1예, 50%미만 협착이 있었던 예는 4예였으며 이중 3예에서 심초음파소견에서 심한 좌심실비후를 보였고 1예에서는 Stent 삽입 후였다.

결과: 아데노신을 급속히 정맥투여 후 약 1분30초째 정도의 증상이 발생하였으며 각각의 증상은 2분내지 2분30초째 그 증상은 소실되었다. 흉조 6예(75%), 흉통 1예(12.5%), 두통 2예(25%), 심계항진 1예(12.5%), 무증상 2예(25%)였다. 허혈성 심질환자 8예에서 아데노신 $150 \mu\text{g/kg/min}$ 용량으로 급속히 정맥투여 1분30초째 관동맥압은 유의하게 감소하였고 2분째 심박동수도 유의하게 증가하였으며 2분30초 후 투여 전으로 회복되었다. 아데노신을 급속히 정맥투여후 전도장애변화는 일시적인 제2도 방실전도장애가 2예(25%)에서 있었다.

결론: 아데노신을 허혈성 관동맥질환이 있는 환자에게 관동맥 최대충혈을 일으키는 용량으로 정맥으로 급속히 정맥주하였을때 관동맥압을 감소시키고 심박동수를 증가시키며 정도의 심혈관증상을 일으키나 안전하게 협착부위의 예비분획유량의 측정에 도움을 줄 수 있는 약물로 생각된다.