大韓胸部外科學會誌 第13卷 第3號
Vol. 13, No.2, September, 1980

冷血 potassium心停止液을 利用한 心筋保護의 實驗的 硏究

李 東 俊*

-Abstract -

The Experimental Study of Myocardial Protection by Using Cold Blood Potassium Cardioplegia in Open Heart Surgery

Dong Jun Lee M.D.*

We attempted to evaluate the effectiveness of cold blood potassium cardioplegia (Group B) compared with that of intermittent aortic cross clamp with topical hypothermia(Group A) in each six dogs.

The studies were performed under the extracorporeal circulation with moderate hypothermia by using Mongrel dogs.

1. In Group A(6), it was difficult to maintain the temperature below 20°C. but in Group B(6), it was possible to maintain the temperature.

2. In blood pressure and myocardial recovery ability, Group B was more excellent than Group A.

3. There was no significant difference in Na^+, Ca^+, and Cl^- between both groups, but in K^+ level, Group A was mild decreased and Group B was nearly normal level.

4. In serum LDH level, Group A was higher than Group B, but in SGOT level there was no significance between both groups.

5. On electromicroscopical study, Group A showed severe change in mitochondria, but Group B was nearly normal view.

Thus we suggest that cold blood potassium cardioplegia would be more effective than intermittent aortic cross clamp with topical hypothermia for myocardial protection in open heart surgery.

I. 緖 論

開心術時 大動脈起始部를 鉗子로 遮斷하지 않으면 반드시 冠狀動脈에서 流入해온 血液이 手術視野를 防害한다. 그리하여 開心術 初創期에 手術視野內에 血液의 流入을 防止키 위해서 間歇的으로 大動脈起始部를 遮斷(15分차단後 1~2分間灌流)했다. 그러나 이 方法은 甚한 心筋損傷을 가져와서 死亡率이 높기때문에 單獨使用이 中止되었다. 그리하여 開心術을 施行해온 20餘年間 心筋을 保護하는 가장 좋은 方法이 무엇인가에 對해서 많은 硏究와 論爭이 되어왔다.

大動脈遮斷後 必須的으로 오는 心筋損傷을 減少시키는 最初方法으로써 局所的 心筋冷却法[1-5]이 使用되어 왔으나 滿足하지 못했다.

近來에 利用되고 있는 化學性心停止液(chemical cardioplegic solution)[6-10]이 여러사람들에 依해서 開發되어 使用하고 있는데 그 效果에 對하여 相當한 論爭中에 있다. 中等度全身低溫法(體溫= 28℃), 局所的心筋冷却法(心筋溫= 10 to 20℃)과 心停止液을 併用하면 더욱 心筋保護가 잘되기 때문에 널리 利用되고 있다.

最近 Barner[11]等은 前述한 化學的心停止液代身에 Kcl (25mEg/l)를 混合한 冷却血液(10℃前後)을 冠狀動脈에 間歇的으로 灌流시킴으로써 心筋保護에 큰 役割을 한다고 報告했다. 이와같은 冷血potassium心停止液은 血液을 더 添加함으로써 心停止中에 心筋에 酸素飽和度를 維持하고 間歇的 投與時마다 酸素를 再供給할 수 있는 長點이 있다.

* 全南醫大 胸部外科
* *Dept. of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Chonnam National University.*

心筋保護가 잘되었는가를 보기위해서는 ①心筋의 酵素(生化學的) ②心臟機能(血力學的) ③酸素代謝 ④electrical activity의 變形 ⑤電子顯微鏡的所見 等으로 判定되고 있다.

著者는 여러 心筋保護法中 最近에 提案된 冷血 potassium 心停止液을 使用한 群과 間歇的大動脈遮斷과 局所冷却法을 併用한 群을 比較考察하기 위해서 雜犬에서 動物實驗을 하였다.

Ⅱ. 實驗方法

12마리의 잡종犬(10～16 kg)을 利用했으며 모두 thiopental Sodium(약 30mg/kg)을 靜脈內에 注入함으로써 角膜反射는 없어지고 100% 酸素를 利用하여 陽壓으로 人工呼吸을 시켰다.

人工心臟器는 Rygg-Gyvsgaard, rotary pump이며 人工肺로는 BOS-10을 使用했다. 直腸, 食道, 心室中隔의 溫度를 電子溫度計로 測定했다.

充塡液의 體外循環時 充塡量은 1100ml로 하고 처음 充塡液은 heat exchanger를 통하는 400ml을 合하여 1500ml로 하였으며 그 내용은 Hartman씨 용액과 5% 포도당액을 主로 하여 血液(다른雜犬에서 採血), Mannitol(0.8 gm/kg), Heparin(1mg/kg), 7.5% Sodium bicarbonate(3ml/100me blood), Calcose(0.8%) 5ml/100cc blood, Ampicill in 2.0gm 등을 첨가하였으며 充塡液에 첨가되는 血液量은 요구되는 Hct 値를 30%가 되게 投與했다(Table I).

Table 1. Composition of Priming Solution

Total Priming Volume : 1500 ml.
1) Hartman sol. : 5% D/W(2 : 1)
2) Blood collection in Blood bag containing ACD off other dog.
3) Mannitol(0.8 gm/Kg)
4) Heparin(1 gm/Kg)
5) 7.5 % Sodium bicarbonate(3 cc/Blood 100 cc)
6) Calcose(5 cc/Blood 100 cc)
7) Ampicillin(2.0 gm)
Desired Hematocrit : 30 %

적은 Polyethylene catheter를 大腿動脈과 右心房에 넣어 大動脈壓과 中心靜脈壓을 測定함과 同時에 採血目的으로 利用했다.

大動脈과 上下大空靜脈에 카눌라를 넣기 直前에 heparin(2mg/kg)을 右心房에 注入하고 左心室의 過大擴張을 막기위해 vent를 心尖部에 넣어 50～100ml/min 速度로 吸入해냈다.

右側肋間切開法을 利用하고 動脈카눌라는 12～16Fr, 大空靜脈카눌라는 1/4 inch tygon 카눌라를 2個 使用하고 灌流量은 75～95 ml/kg/min로 하였으며 酸素投入量은 灌流量의 1.5～2倍로 하여 酸素分壓을 約 200 mmHg로 維持했다. 動脈血壓은 70～100 mmHg로 하고 中等度低溫法을 利用했다(28℃).

間歇的으로 冷血이 冠狀血管을 灌流시키기 위해 冷却튜브(1/4 inch, 9 m, 液量 450 ml)를 動脈管으로 부터 分離시켜 0～4℃ 얼음물에 담구어 통과시켰다. 이때 통과된 冷血의 溫度는 6～10℃였다(Fig I).

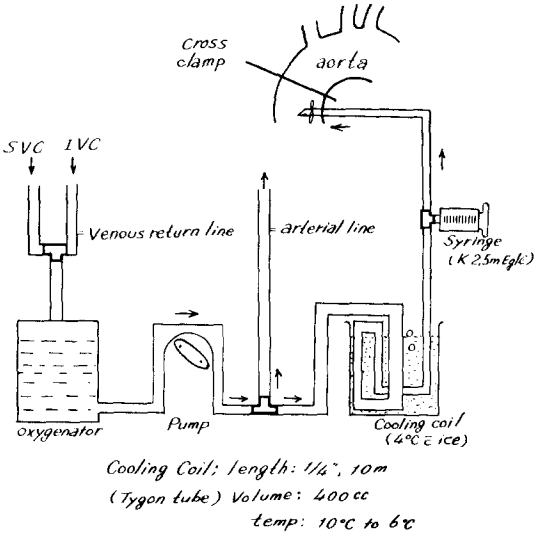

Fig. 1. The circuit used for cold blood potassium cardioplegia is shown.

心停止液의 投入方法은 50ml의 注射器에 Kcl 25 mEq/l를 미리 뽑은다음 冷却튜브로 부터 50ml가 되게 하여 大動脈起始部에 反復投與했다.

처음에 150ml을 투여하고 다음 心中隔溫度가 20℃以上 되거나 EKG에 心搏動이 나타나면 反復투여 하였으며 4℃ 生理食鹽水를 心臟表面에 點滴하여 局所冷却을 했다.

12마리를 A郡과 B郡으로 나누어 A郡(6)는 生理食鹽水 4℃로 心臟表面을 點滴하여 冷却시키면서 大動脈鉗子를 除去하여 冠狀血管에 血流通過를 反復하여 遮斷時間을 都合 40分이 되게하고 B郡(6)은 大動脈遮斷을 40分間 계속하면서 間歇的인 冷血 K-心停止液을 투여해서 心室中隔溫度를 20℃以下로 維持했으며 平均 投與된 心停止液은 250～300 ml였다.

A,B 群 모두 心停止後 右心室을 切開하고 冠狀血管을 灌流하여 右心室에 모인 血液(A群) 乃至 冷血의 心停止液(B群)을 吸入器로 除去하여 人工肺로 들어가게 했다.

이렇게하여 A와 B群의 手術前後의 血壓의 變動, 心臟의 蘇生狀態, 血淸電解質, 血淸酵素와 手術도중 心室中隔의 溫度變化를 測定하고 心肺器 作動直前의 心筋과 作動이 끝난 30分後의 心筋을 各各 生檢해 電子顯微鏡的으로 觀察 比較하였다.

Ⅲ. 實驗成績

1. 心室中隔 溫度의 變化

A群에서는 手術도중 心室中隔溫度를 20℃以下로 維持하는 것이 어려워 22±1℃로 維持되었으며 B群에서는 A群과 달리 20℃以下로 容易하게 維持할 수 있었다 (Table Ⅱ)

2. 血壓變化

平均 大動脈壓과 中心靜脈壓을 手術前 中, 後에 各各 測定되었으며 手術도중 血壓을 70～100 mmHg를 維持하기 위해 心肺器로 血流量을 調節했으며 다른 藥物의 投與없이 전부 血壓을 維持할 수 있었다.

血壓의 變化는 A群에서는 手術前 痲醉下에서 109±3.4 mmHg, 手術後 86.5±2.6mmHg이고, B群에서는 手術前 痲醉下에 110±3.8mmHg 手術後 97.0±4.26 mmHg를 나타냈다(Table Ⅱ) (Fig 2).

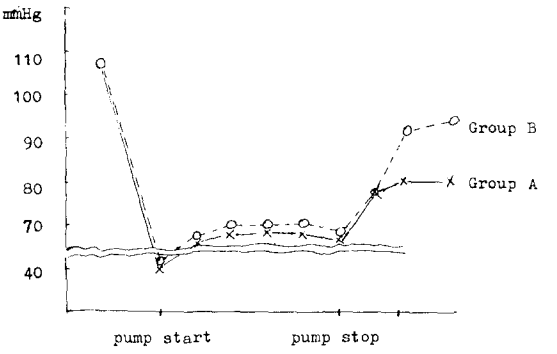

Fig. 2. Blood Pressure of Group A vs. Group B during Extracorporeal Circulation.

3. 心臟 蘇生 能力

A.B 兩群에서 心停止後 再灌流하여 直腸溫度를 30℃ 혹은 食道溫度를 32℃以上에서 心臟의 蘇生能力을 觀察하였는데 A群中 2例에서 自然蘇生하고 2例에서는 defibrillotor의 수번의 使用으로 겨우 蘇生되었으며 2例에서는 蘇生이 失敗했다.

B群에서는 3例에서 自然蘇生하고 3例에서는 1내지 2回의 defibrillotor 使用으로 모두 蘇生되었다.

Table Ⅱ. Group A and Group B. Myocardial preservation: Analysis of Septal temperature, LVSP, Recovery and Serum enzymes.

		Septal Temp.		LV peak systolic pressure		Recovery	Hemoglobin		LDH (Wreblewski Unit)			SGOT (Reitmann-Frankel U)			Biopsy
		During Crossclamp	Control	End Cross clamp	Change (%)	End Cross clamp	Control	End Cross clamp	Control	End Cross clamp	Change (%)	Control	End Cross clamp	Change (%)	
Group A	1	23.5	98	–	–	Death	12.7	9.5	84	158	88	25	80	220	–
	2	24.5	108	80	26	Spont.	13.0	9.7	66	226	242	18	98	444	+
	3	25.5	110	92	16	D.C.	13.5	10.2	44	178	304	37	110	197	+
	4	22.5	115	–	–	Death	14.2	–	57	–	–	52	–	–	–
	5	23.5	103	83	19	D.C	12.5	8.9	77	193	150	21	121	476	–
	6	23.5	121	91	25	D.C	14.5	10.0	80	248	210	40	125	212	+
		23.8 ±0.4	109.0 ±3.4	86.5 ±2.6	21.5 ±2.4		13.4 ±0.33	9.7 ±0.22	68 ±6.3	201 ±16.2	200 ±37	32.2 ±5.07	107 ±8.17	310 ±62	
Group B	1	16–20	113	110	3	Spont.	13.7	10.4	78	128	64	35	60	71	+
	2	17–22	107	92	14	D.C	13.5	9.8	71	100	41	38	140	268	–
	3	16–20	102	–	–	Spont.	13.1	9.4	54	–	–	50	–	–	–
	4	17–21	98	85	13	D.C	12.9	10.1	86	145	69	40	75	88	+
	5	16–19	123	98	20	D.C	14.1	9.9	82	152	85	24	105	338	–
	6	17–20	116	102	12	Spont.	14.4	9.8	59	121	105	20	125	525	+
		18.4 ±0.3	110 ±3.79	97 ±4.26	12.4 ±2.73		13.6 ±0.23	9.9 ±0.14	72 ±5.2	129 ±9.2	73 ±11	34.5 ±4.48	101 ±14.9	258 ±84.12	

4. 電解質의 變化

A,B 各群에서 血淸電解質 Na^+, K^+, Ca^{++}, Cl^-을 手術前後에 測定했는데 Na^+, Ca^{++}, Cl^-의 變化는거의 없고 K^+만이 A群에서 약간의 減少를 보이고 B群에서는 거의 減少를 보이지 않았다(Table Ⅳ).

5. 血液內 Hb, Hct値의 變化

血液內의 Hb과 Hct 値는 Table Ⅴ에서 보는 바와같이 A,B群 모두 거의 要求되는 値에 가까웠다(Table Ⅴ).

6. 血淸酵素의 變化

手術前과 後의 LDH와 SGOT의 血淸値를 測定하였던바 모두 手術前보다 약간의 上昇을 보였던바 SGOT는 兩群에서 차이를 보이지 아니하며 LDH는 B群이 약간 더 意義를 보였다(Table Ⅱ, Ⅲ).

7. 電子顯微鏡的 所見

手術完了後 心搏動에 依해 一定한 血壓을 維持할 때 A, B 兩群에서 各各 3마리로 부터 生檢해서 2%의 osmic acid에 固定해서 虛血症에 依한 心筋細胞의 損傷與否를 電子顯微鏡下에서 觀察하였다. B群에서는 오직 미토콘드리아의 顆粒의 消失, 약간의 器質의 Clearing 과 crista의 破壞를 일으킨 外에 거의 正常에 가까운 所見을 보였으나(Fig 3-B) A群에서는 甚한 器質의 Clearing 과 Crystolysis 심한 浮腫등을 일으켰다(Fig 3-A).

Table Ⅳ. Changes of Serum Electrolytes(mEq/L)

	Group A		Group B	
	Before OP.	After OP.	Before OP.	After OP.
Na	136.4±0.9	134.7±3	136.0±0.8	137.5±2.0
K	3.9±0.2	3.1±0.3	3.8±0.3	3.7±0.2
Ca	4.9±0.3	4.8±0.3	4.8±0.1	4.7±0.4
Cl	104 ±1.0	90.5±1.4	103.6±0.9	91.6±1.8

Table Ⅴ. Changes of Serum Hb(Gm/100 mL)

	Group A		Group B	
	Before OP.	After OP.	Before OP.	After OP.
Hb	13.4+0.33	9.7+0.22	13.6+0.23	9.9+0.14
Hct	40.2	29.1	40.8	29.7

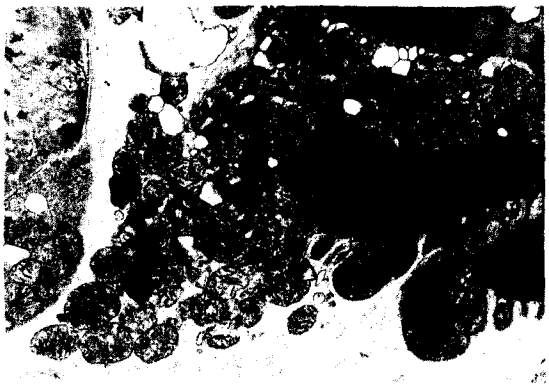

Fig. 3. Preoperative Myocardial Biopsy(Original Magnification × 14,000)

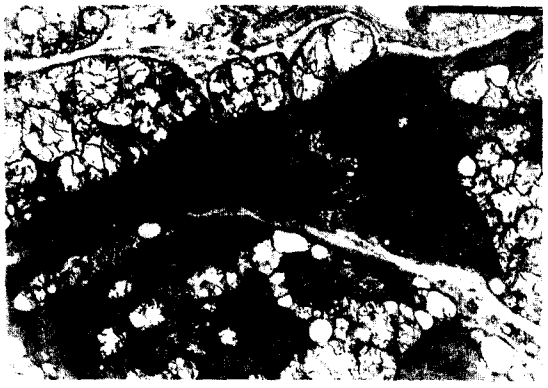

Fig. 3A. Postoperative Myocardial Biopsy of Group A : severe matrix clearing, cristolysis and severe edema(×10,000)

Table Ⅲ. Comparision of findings in Group A and Group B(intermittent X-clamp VS blood potassium cardioplegia)

Group	No.	X-clamp time(Min)	Septal Temp.	LV peak systolic pressure Cont.	ECC.	LDH(%) cont. VS end X-clamp	SGOT(%) cont. vs end X-clamp
A	6	= 40	23.8 ± 0.4	109.0 ± 3.4	86.5 ± 2.6	200 ± 37	310 ± 62
B	6	= 40	18.4 ± 0.3	110.8 ± 3.8	97.0 ± 4.3	73 ± 11	258 ± 84
			P < 0.005	N. S.	P < 0.1	P < 0.025	N. S.

± ; mean SE N. S ; not significant

Fig. 3B. Postoperative Myocardial Biopsy of Group B: mild granule loss, mild matrix clearing and nearly no disruption of cristae(×14,000)

Ⅳ. 結　　論

雜犬 12마리를 利用해서 間歇的 大動脈遮斷法에 局所冷却法을 併用하여 心停止를 일으킨 A群과 冷血 K-心停止液과 局所冷却法을 併用하여 心停止를 일으킨 B群에서 各各 心臟機能回復에 對하여 觀察하고 다음 結果를 얻었다.

1. A群에서 心保護를 위해 心室中隔溫度를 20℃以下로 維持하기 어려운 반면 B群에서는 20℃以下로 쉽게 維持할 수 있었다.

2. 血壓變動 蘇生能力에 있었서도 A群보다 B群에서 더 우수한 結果를 보였다.

3. 血清內 電解質과 血忱値등은 兩群에서 變化가 없고 다만 K^+만이 冷血을 心停止液으로 使用한 그룹에서만 正常이고 A群에서는 약간 低下되었다.

4. 血清酵素에서는 B群에서는 LDH値가 약간 양호함을 보였다.

5. 電子顯微鏡的으로 A群은 미토콘드리아의 甚한 變化를 보인데 比해 B群에서는 거의 正常에 가까운 약간의 變化를 보였다.

考　　按

開心術中 心筋保護는 手術直後 心筋蘇生力에 對해서 큰 役割을 한다. 萬一 心筋保護가 不充分할때는 二次的인 心不全症을 일으켜 死亡하기 때문이다.

開心術中 心臟蘇生이 可能한 最長의 大動脈 遮斷時間은 正常體溫時 15分, 中等度心臟冷却時 30分, 20℃ 心臟冷却時 60分, 心停止液 及 心臟冷却時 120分, 持續的選澤的冠狀動脈灌流時 120分 以上이다. 持續的冠狀動脈灌流法이 心筋保護에 最高의 方法이지만 ①致命的인 合併症(冠狀動脈損傷 心硬塞)과 ②操作이 複雜하고 ③手術視野를 防害하기 때문에 現在는 使用치 않고 있다. 120分以內에서 手術이 可能한 경우는 局所的 冷却法과 心停止液을 併用해서 開心術을 施行하고 있다. 最近 Follette[14] 等持續的으로 適切한 冠狀動脈灌流를 4時間 했을때 비로써 若干의 心筋機能低下가 온다고 보고했다.

心臟의 冷却: Tyers[13]等과 Engedal[13], Follette[14]等은 大動脈遮斷時 心筋保護法中 가장 重要한 것은①心筋溫度를 10℃ 내지 20℃로 冷却[15,16,17]시키는 것이며 그 外에 ②心停止液의 構成成分 ③ Energy源 ④代謝終産物의 除去 ⑤心筋病變(ischemia, 肥大) ⑥心室細動과 心停止期間이라고 했으며 Behrendt[18]는 反對로 心停止液의 構成分이 心冷却보다 重要하다고 했다. 心臟을 冷却시킴으로써 酸素消費量을 減少시키고 代謝率을 저하시켜서 glycolysis, ATP利用度를 減少하며 lactate[19]의 蓄積을 防止해서 虛血症에 對해 心筋이 견디어 나가는 時間을 延長할 수 있다. 心筋溫度를 10℃ 以下로 冷却할때는 心筋內 微細血管의 循環障害와 赤血球凝集이 올수 있다고 했다. 그러나 手術室內에서 5℃ 冷血 Potassium 心停止液을 心肺器 回路에서 채취하여 Indirect Coomb's test를 했는데 陰性이었으며 이런 合併症은 中等度의 血液희석과 Mannitol 使用으로 防止할 수 있었다[20]. 心筋이 輕度冷却[21,22] 되었을때 全體의 心筋代謝와 酸素消費는 減少하지만 左心室의 心筋代謝와 酸素消費는 오히려 增加한다. 中等度冷却時(28℃)[23]는 左心室의 Compliance 減少와 酸素消費는 最高에 達하며, 22℃ 내지 25℃[24]以下가 되어야 Subnormal로 Compliance 增加와 Contractibility가 減少되어 左心室의 心筋保護가 잘된다. 局所的心冷却과 ischemic arrest를 併用했을때 心室細動이 오래 계속되고 또 消失되더라도心室細動이 곧 일어났다. 그러나 冷血 Potassium 心停止液을 使用했을때는 注入直時 完全히 心臟이 停止되고 弛緩되었으며 20分 내지 30分後에 心室細動이 나타났다.이와같이 直時에 또 完全히 心臟이 停止해야 心筋保護가 잘된다. 心停止液注入後 20分 내지 30分後에 心室細動이 나타나는 것은 心臟이 Collateral Circulation에 依해서 心臟의 溫度가 增加하기 때문이다. 그리하여 20分 내지 30分마다 心停止液의 再注入이 必要했다.

心停止液: 大別해서 化學性과 血液性心停止液으로 나눌 수 있다. Laks[20]는 冷血 Potassium心停止液이 冷化學性心停止液보다 優秀함을 動物實驗과 臨床에서 証明

했다. Barner[25]는 動物實驗에서 冷血 Potassium心停止液이 가장 좋은 心筋保護의 效果가 있었으며 그다음이 冷化學性心停止液였으며 冷血心停止液(K 不包含) 3個中 最下位임을 動物實驗과 臨床例에서 証明했다.

化學性心停止液은 主成分으로써, Potassium, Magnesium, calcium, Procaine(eidocaine)等이 使用되고 있으나 가장 널리 使用되고 있는 것은 potassium이다. Potassium chloride는 最初 Melrose(1955)가 高濃度 K液(245mEq/l)를 使用했으나 心筋損傷이 甚해서 中止했으며 그後 1974年부터 K濃度를 낮게함으로써[27,28,29,30] 心筋保護를 anoxic arrest로 부터 1~2時間 할 수 있었다. Potassium의 長點[31]은 ①心筋細胞膜의 transmembrane potential을 即時에 減少시키고 細胞膜을 脫分極狀態로 하여 安定시켜 心臟을 弛緩狀態로 만든다. 結果的으로 必須的인 Energy源이 必要없는 전기물리적作用이며 이때는 이완기상태를 維持하는데 必要한 極量의 Energy 만으로 充分하다. 그러므로 代謝, 酸素消費, energy消費가 顯著히 減少되어서 長時間의 anoxic arrest에 對해서 心筋을 保護할 수 있다. ②大動脈鉗子를 除去時 心搏動이 大部分 自然的으로 또 即時回復해서 心細動을 이르키지 않음으로써 心筋保護效果가 크다. ③組織學的으로 他心停止液보다 損傷이 적다. ④ potassium 注入後 即時에 또 完全히 弛緩이 오기 때문에 手術하기가 용이하다. Ellis[32]와 Weisfeldt[33]等은 potassium이 5mEq/l 와 같은 低濃度에도 그效果가 있다고 했으나[10,16,19,20,31,32,34,35] 大部分은 20~40 mEq/l 를 使用했으며 40mEq/l 以上은 使用을 禁하고 있다. Potassium이 40mEq/l 以上이 되면 Calcium이 細胞內로 流入이 發生하여 energy 要求量이 增加하기 때문이다.

最近의 傾向은 冷血液에(10℃) 25mEq/l 前後의 potassium 을 混合한 心停止液이 心筋을 가장 잘 保護한다고 한다[11,14,20,36,37].

potassium이 混合되지 않은 冷血만을 心停止液으로 使用했을때의 利點은 ①心筋이 酸素化된 狀態로 停止되었기때문에 心筋의 高-energy phosphate의 消失이 없고 CPK增加와 ATP의 低下가 없다. ② 間歇的으로 冷血을 注入함으로 心筋이 再酸素化되어 2時間의 心停止에도 不拘하고 心筋의 ATP(90%) 그대로 維持할 수 있다(反對로 低溫下 大動脈遮斷이 不過 15分이지만 이때는 ATP를 大部分 상실한다) ③ 間歇的 再酸素化로 心筋이 aerobicmetabolism이 일어나기 때문에 外部에서 附隨的으로 葡萄糖이나 insulin 等을 投與할 必要가 없다. ④ 間歇的으로 心停止液을 再注入함으로써 代謝終産物을 除去할 수 있다. ⑤ 冷血液心停止液은 本來 血淸蛋白이었기 때문에 正常 osmotic pressure를 維持한다(人工肺充塡液에 manitol, Albumin, dextan을 넣을必要가 없다. ⑥調劑를 手術中 容易하게 할 수 있고 ⑦經費가 적게 든다. ⑧ 大動脈基始部에 注入할 때 簡單하고 容易하다.

Kcl이 不包含된 冷却酸素化血液만을 間歇的으로 灌流할 때 energy保有를 維持할 수 있다고 하나 electromechanical activity가 即時 再現되며 ischemic fibrillatim이 일어나서 45% 程度의 energy 消失을일으킨다[38]. 그러나 冷却酸素化血液에 Kcl(25mEq/l)를 添加한 心停止液을 注入時는 이런 心細動과 electromechanical activity가 發生치 않기 때문에 心停止中 高 energy phosphate의 消失은 不過 10%以下이다. Follet[39]等 Blumgart[40]等 Jennings[41]等 Jennings[42] 等은 Kcl이 不包含한 冷心停止液을 使用할 때 ischemic damage의 重要原因은 再灌流에 依해서 心筋細胞膜의 mechanical activity가 再生에 依한다고 했다. 冷血停止液에 KCl 을 包含시키면 再관류에 依한 心筋손상을 防止할 수 있다. 또 aortic cross clamp直後 KCl 가 包含않된 冷血心停止液을 注入할 때는 心室細動이 數分동안 계속되어 高 energy phosphate와 酸素消費가 增加해서 手術後 心筋損傷이 오지만 KCl 包含된冷血心停止液을 注入時는 即時 또 完全히 心停止가 오기 때문에 高 energy phosphate와 酸素消費가 極少해서 心筋保護가 잘 된다.

高 energy phosphate生産: 心筋이 正常的인 好氣性狀態[43]에서는 많은 榮養素가 酸化되어 高 energy phosphate(ATP)가 生産된다. 即 根本的인 重要物質은 遊離脂肪酸이며 그 外에 glucose, lactate, acetate, acetoacetate, pyruvate, 아미노산, 等이 動脈血濃度에 따라 使用된다. 非好氣性狀態下[44]에서는 glucose 만이 唯一하고 重要한 高에너지를 얻을 수 있는 物質이며 그 效果面에서도 好氣性狀態의 5.5%만의 ATP을 生産한다. 이와같이 非好氣性狀態에서는 알려지지 않는 electromechanical activity에 依해서 細胞內에서는 glycolysis의 억제로 creakine phosphate(C.P)가 減少되고 ATP濃度가 減少된다. 또 細胞外인 血中에서도 ATP使用이 急增되어 점점 ATP濃度는 低下된다. Bretschneider[45]는 ATP의 critical level을 4 μmole/gm wet tissue 以下라고 했으며 이때는 心筋이 ischemic tolerance를 넘어서 大動脈遮斷을 解除時 心筋의 機能에 甚한 障害가 오고 電子顯微鏡所見도 甚한 變化를 가져온다[46]. 이 理由는 glycogenolysis의 增加로 glycogen이 細胞內에서 急히 減少하기 때문이다.

高에너지 phosphate의 使用과 貯藏: 大動脈遮斷前에 glycogen과 ATP를 適正水準으로 貯藏하고 이들을 最

少限 使用하도록 抑制하는 것이 重要하다. 그래서 Scheuer[47]等은 大動脈遮斷前에 好氣性狀態에서 glucose를 投與해서 ATP를 貯藏시켜야 한다고 했다. Butchart[48]와 Chandler等[49]은 大動脈遮斷直前에 心筋收縮을 增加시킨後(pacing: 脈搏> 150/分, isoproternol 點滴) 心臟을 急速히 또 完全히 停止시키드라도 心停止以前에 相當量의 高에너지 phosphate가 減少되어 心筋保護가 되지 않는다고 했다. 그러나 Kloke[50]等은 isoproterenol을 投與하드라도 酸素消費量은 極少量임으로 問題되지 않는다고 했다. 또 glucose와 ATP消費를 억제할려면 preischemia때 心停止가 即時에 또 完全히 와야 한다.

Buchart[48]는 心停止液을 使用않드라도 anoxic arrest前 心筋收縮이 增加한 狀態에서 anoxic arrest가 長期間 계속되면 hypoglycemia自體가 catecholamine의 分泌를 增加시켜서 心筋收縮을 더욱 促進한다고 主張했다. Braunward[51]는 心筋의 energy와 酸素消費에 關與하는 因子를 ①basal metabolism(正常 心搏動時 酸素消費의 20%) ②Contractibility ③ heart rate ④心臟內收縮壓力과 心臟壁緊張症(心停止液에 依한 정지된 심장은 正常心臟의 酸素消費量의 약 25%만 使用된다). ⑤心作業量(左心 Vent로 心內腔이 비어있으면 正常博動心臟에 比해 酸素消費의 50%)이라고 했다.

energy 供給: Butchart[48]는 動物實驗에서 心停止液을 使用치 않고 anoxic arrest前動脈glucose의 水準을 120mg/100ml로 維持했을때 ischemia後 心臟機能이 顯著히 增加함을 증명했다. 即 anoxic ischemia前에 動脈血 glucose농도를 正常 或은 그 以上으로 維持해서 ischemia arrest中 唯一하게 代謝物質로 利用할 수 있는 glucose을 미리서 投與하는 것이다.

Schever[52]等은 쥐心臟에서 catecholamine을 除去하고 glycogen 저장을 增加시킨 結果 ischemic中 ATP生産을 容易하게 했다고 보고했다. Austen[53]等은 개의 大動脈을 遮斷한 直後 이 動脈의 根部에 200ml의 葡萄糖液(1/3은 20%포도당액 2/3는 酸素附加된 冷血液)를 注入했고 또 充塡液中에 포도당(2mg to 3gm/100ml)을 混合했던 結果 ischemia後에 心室動作(performance)이 改善되었다고 한다. Hearse[54]等은 쥐心臟에 anoxia下 心停止中 포도당을 灌流시켰더니 ATP水準을 維持했다고 한다.

토끼의 心臟에 포도당을 投與하면 心筋蛋白質合成機轉을 促進시켰다[55]. 개에게 手術前 3日間 全脂肪食을 주어서 心筋 glycogen水準을 增加시켰더니 ischemia後, 心室機能이 改善되었다. 以上을 綜合해 보면 ischemia後 心筋保護를 잘할려면 ischemia 直前狀態가 가장 重要하다[48]. 即 ischemia 前에 ① energy源 酸素消費의 억제를 위해서 contractibility를 抑制하고 ②energy源의 貯藏을 위해서 外部에서 投與하는 것이다. 心筋의 energy와 酸素가 많이 消費된 狀態에서 心筋冷却이나 어떠한 心停止液을 주드라도 心筋에 甚한 障害가 온다. metabolic supply/demand index가 4.5보다 클때는 class I라고 하며, 4.5 내지 1.5일 때를 Class II, 1.5以下일 때를 Class III으로 定한 사람도 있다[48]. 이 index의 公式은 動脈內葡萄糖÷(Cross Clamp - L.V. asystole interval) × L.V. dp/dt이다.

ischemia前에 포도당은 120mg/100ml以上으로 높일 수 있다. cross-clampinterval - L.V. asystol interval은 高濃度 Potassium이 包含된 心停止液으로 急速히 停止시키면 兩者는 一定値이다. 그럼으로 ischemia Contractibility의 數値에 따라서 index가 달라지므로 이 Contractibility가 가장 重要하다. ischemia後 左心室 Performance의 機能的 分類를 左心室 Stroke Work에 따라 다음과 같이 分類한 사람도 있다[48]. 左心室 Stroke Work가 20% 以下 상실 時 Class I(Good function), 20내지 50% 상실 時 Class II(Moderated depressed), 50% 以上 상실 할때 class III(Severely deppressed)로 한다.

그러나 Hearse[56]는 葡萄糖, Manitol, insulin을 쥐心臟에 使用했을 때 오히려 有害하다고 主張했다. 即 葡萄糖은 使用한 群이 非使用群보다 ischemia後 心筋障害가 많았으며 그 量이 많을수록 (50mm/l) 心筋障害의 程度가 심했다. 그 有害機轉을 葡萄糖의 ①代謝因子와 ②滲透因子 때문이다. 前者는 非好氣性 glycolysis 增加 非好氣性 ATP 소비 增加, Cytoplasm內 proton 增加로 acidosis와 毒物이 생겨 其他의 代謝抑制를 이루고 결국 細胞損傷이 甚해진다. 後者는 300mM/l 以上의 高滲透壓일때 osmotic shock(細胞內 水分減少)로 細胞損傷이 온다는 것이다.

insulin과 포도당을 併用하면 葡萄糖單獨 使用 때보다 더 有害하다고 한다.

細胞內에서 포도당의 섭취와 代謝를 더욱 增加시키므로써 포도당의 有害作用이 增加하기 때문이다[56].

Manitol[56]도 使用群이 非使用群보다 有害하며 그 量이 增加할수록 有害하다. 그 理由는 Osmotic Shock에 依한다. 그러나 同量의 포도당 보다는 덜 有害하다고 한다. Manitol과 insulin을 併用하면 非使用群보다 有益하다. 그 理由는 不明하지만 insulin이 Manitol의 副作用을 減少시키기 때문이다.

insulin을 單獨으로 使用時[56]는 細胞膜機能, lipo-

lysis, 蛋白質合成과 分解에 有益해서 心筋을 保護한다고 한다.

無酸素狀態의 初期에는 代謝의 變化를 가져오지만 末期에는 心筋細胞의 壞死를 招來하여 血淸內 CPK가 正常보다 增加한다. 더 時間이 經過하면 SGOT와 LDH도 增加하며 心筋細胞의 損傷度를 간접적으로 나타낸다. 그러나 이러한 酵素들은 特殊性이 없고 他疾患에서도 增加하므로 注意를 해야 한다. 即 CPK는 心筋疾患(MB), 外에 骨格筋疾患(MM), 肝疾患(BB) 等에 나타난다. LDH_1, LDH_2는 心筋疾患, 腎疾患, 赤血球 異狀時 LDH_5는 肝疾患, 骨格筋疾患에 增加한다. GOT는 心筋, 骨格筋, 腎疾患에 共히 增加한다. 著者의 實驗過程에서 CPK-MB와 LDH_1, LDH_2의 isoenzyme을 求하지 못해서 단순히 CPK와 LDH로 測定한 것은 그 特異性이 없었으나 心筋以外에 疾患이 없었다는 것으로 자위를 할 수 있다.

電子顯微鏡的 所見: anoxic arrest 後 心筋을 電子顯微鏡으로 觀察했을 때 ①不可逆的인 ischemic의 變化 ②不可逆的인 限界 ③細胞의 死亡을 正確히 定義할 수 없다. 그래서 Cunningham[37]等은 心筋이 잘 保存되었다는 기준을 다음과 같이 規定하는 것이 가장 좋다고 했다. 即 mitochondria가 ①全過程(anoxic arrest 前, Maximal anoxia中, 再灌流 20分後)에서 또 ②心筋의 全層(Subendocardium에서 epicardium 까지)에서 同一하게 잘 保存되어야 한다고 主張했다. mitochondria內 初期變化란 ①glycogen의 減少, ②dence Matrix granule의 減少 ③Nucleus의 Swelling, Chromatin의 Margination 및 Clumping 發生을 말하고 末期의 變化란 ①glycogen의 完全消失, ②Matrix의 消失, Crista의 破裂, Meylin 物質出現 및 amorphous 沈着 ③nuleus의 atrophy가 나타난다. 著者의 實驗에서는 15分간격으로 anoxic arrest만을 行한 對照群(A)에서는 上記한 末期變化가 나타났지만 冷却 K-血液을 使用한 群(B)에서는 初期變化만 나타났다. Magnesium의 心停止液效果에 對해서는 論議가 많다. Hearse[57]은 Doring[58], Kalmar[59], Kirsh[8] 等 主張한데 反해서 Nelson[29], Engleman[60]은 전혀 必要없다고 했다. 그 作用機轉은 ①Myofibril의 relax로 ATP要求를 減少[61]시키고 ②細胞膜을 安定시켜 陽Ion의 調節을 하며 (細胞膜 밖으로 K의 流出防止와 細胞內로 Ca의 流入防止로 mitochondria의 ATP phosphorylote能力을 維持시킨다[62]. ③Mg-ATP Complex 即 cofactor로써 作用한다(細胞의 모든 에너지 transferring rection[63], Oxidation反應[64], Synthesis 反應[65], transport mechanism = 98% Mg의 移動防止[66,67]). hypomagnessium이 되면 ①心筋損傷의 增加와 (非好氣性代謝)와 Mg에 依한 모든 代謝의 障害로 ATP는 減少하고 ATP에서 分離한 Mg은 細胞膜透過異常 增加로 細胞膜外로 移動해서 細胞內 Mg는 減少하여 Cofactor로써 作用을 상실하게 된다. 또 再灌流時 Mg-ATP Complex를 만들려면 많은 Mg이 必要하는데 Mg不足으로 ATP를 形成 못해서 心筋障害가 온다.)

②不整脈의 發生[70] (Mg이 Na-K-ATPase에 作用하거나 K. Ca의 移動의 防止不能으로)한다. Hearse[57]는 $MgSO_4$가 $MgCl_2$보다 大動脈血流量이 더 많으며 $MgSO_4$의 最適量은 15mM/l 라고 했다. 15mM/l보다 적을수록 效果가 減少하고 15mM/l 보다 점점 增加하면 細胞內에 過度한 Mg의 增加로 細胞內 Ion평형의 장해가 와서 有害하다고 했다.

Calcium의 心停止液 效果에 對해서도 論議가 많다. 贊成하는 理由로써는 Calcium 投與로 再灌流時 일어나는 Ca Paradox(心筋 rigor)를 防止한다고 한다[71,72]. 그러나 ①Ca가 不包含된 心停止液을 使用하드라도 心筋을 冷却 시키므로써 Calcium Paradox를 防止할 수 있고[73] ②Ca가 갑작히 增加時 mitochondria를 損傷시킨다고[74,74,76] 反對하는 사람도 있다.

lidocaine(procaine)의 作用은 ①Potassium이 이 mitochondria부터 流出을 억제[77,78,79] ②Sodium이 mitochondria內로 流入을 억제[80] ③Calcium이 Sarcolemmal 膜의 通過를 若干 억제[80] ④細胞下에 있는 Organelle을 保護한다[81]. Sunamori[82]는 lidocaine (11mM/l)와 Mg(8mM/l)을 併用한 心停止液이 K-Mg液 (Mg = 8mE/l, K = 20mE/l), K液 = 20mE/l 보다 훨씬 優秀하다고 했다. lidocaine-Mg液은 ②心停止液으로써의 效果와 ②細胞膜保護의 效果가 있으나 K-Mg液은 心停止液만의 效果만 있다고 한다. 또 1時間의 anoxic arrest 때는 心筋冷却法(20℃)만 使用해도 心筋保護가 잘 되나 2時間時는 心筋冷却法과 Mg-lidocaino 或은 Mg-K 心停止液을 併用해야만이 心筋保護가 된다고 했다. procaine의 短點은 一回使用했을 때는 效果가 있으나[60] 反復使用할 때는 效果가 없다고 한다[83].

REFERENCE

1. Shunway NE, Lower RR : *Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. Surg. Forum 10:563, 1959.*
2. Urschel HC, Greenberg JJ : *Differential cardiac hypothermia for elective cardioplegia. Ann Surg*

152:845, 1960.

3. Tyers GFO, Hughes HC, Todd GJ, Williams DR, Andrews EJ, Prophet GA, Waldhausen JA : *Protection from ischemic cardiac arrest by coronary perfusion with cold Ringer's lactate solution. J. Thorac Cardivasc Surg. 67:411, 1974.*
4. Meyer J. Reul GJ, Sandiford FM, Wukasch DC, Norman JC, Hallman GL, Cooley DA : *The value of moderate hypothemia during anoxic cardiac arrest for coronary artery surgery. J. Cardiovasc Surg. 16:465, 1975.*
5. Barner HB, Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ, Hahn JW : *Topical hypothemia for myocardial preservation. J. Thorc Cardiovasc Surg 73:856, 1977.*
6. Young WG, Sealy WC, Brown IW, Harris JS, Merritt DH : *Potassium, magnesium, and neostigmine for controlled cardioplegia. J. Thorac Surg. 37:655, 1959.*
7. Bretschneider HJ, Reidemeister JC, Heberer G : *Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and application of procaine. Int. Surg. 47:535, 1967.*
8. Kirsch U, Rodewald G. Kalmar P : *Induced ischemic arrest. J. Thorac Cardiovasc Sura. 63:121, 1972.*
9. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spiekermann PG : *Myocardial resistance and tolerance to ischemia : Physiologicial and Biochemical Basis. J. Cardiovasc Surg. 16:241, 1975.*
10. Gay WA, Ebert PA, Kass RM : *The protective effects of induced hyperkalemia during total circulatory arrest. Surgery 78:22, 1975.*
11. Barner HB, Laks H, Codd JE, Standdeven JW, Jellinek M, Kaiser GC, Menz LJ, Tyras DH, Pennington DG, Hahn JW, Willman VL : *Cold blood as the vehicle for potassium cardioplegia. Ann Thorac Surg. 28:509, 1979.*
12. Hildner FJ, Javier RP, Cohen Ls, Samet P, Nathan MJ, Yahr WZ, Greenberg JJ : *Myocardial dysfunction associated with valvular heart disease. Am j Cardiol 30:319, 1972.*
13. Engedal H, Skagseth E, Saetersdal TS, and Myklebust R : *Cardiac hypothermia evaluated by ultrastructural studies in man. J. Thorac Cardiovasc 75:548, 1978.*
14. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, and Buckberg GD : *Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. J. Thorac Cardiovasc Surg. 76:604, 1978.*
15. Griepp RB, Stinson EB, Shumway NE : *Profound local hypotermia protection during open heart surgery. J. Thorac Cardiovasc Surg. 73:366, 1977.*
16. Tyers GFO, Williams EH, Hughes HC, Todd GJ : *Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. J. Thorac Cardiovasc Surg. 73:766, 1977.*
17. Stemmer EA, Joy I, Aronow WS, Thibault W, McCart P, Connolly JE: *Preservation of myocardial ultrastructure. J. Thorac Cardiovasc Surg. 70:666, 1975.*
18. Bekrendt DM, and Jockin KE: *Effect of temperature of cardiopleic solution. J. Thorac Cardiovasc Surg 76:353, 1978.*
19. Roe BB, Hutchinson JC, Fishman NH, Vilyor DJ, Smith DL : *Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia. J. Torac Cardiovasc Surg. 73:366, 1977.*
20. Laks H, Barner HB and Kaiser G. : *Cold blood cardioplegia. J. Thorac Cardiovasc Surg. 77:319, 1979.*
21. Monoroe RG, Strang RH, LaFarge CG, Levy J. : *Ventricular performance, pressure-volume relationships, and O_2 consumption during hypothermia. Am J. Physiol 206:67, 1964.*
22. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N : *Studies of the effects of hypothermia on regional myocadial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. J. Thorac Cardiovasc Surg. 73:87, 1977.*
23. Badeer HS : *Effect of hypothermia on the contractile capacity of the myocardium. J. Thorac Cardiovasc Surg 53:651, 1967.*
24. Austen WG : *Studies of contractile force in man. The effect of myocardial hypothermia on coronary perfusion during aortic occlusion. Circulation 32:372, 1965.*
25. Barner HB, Laks H, Codd JE, Standeven JW, Jellinek M, Kaiser GC, Menz LJ, Tyras DH, Pennington G, Hahn JW, William VL : *Cold blood as the vehicle for potassium cardioplegia. J. Thorac Cardiovasc Surg. 28:509, 1979.*

26. Melorse DG, Bentall HH, Baker JBE : *Elective cardiac arrest. Lancet 2:21, 1955.*
27. Mundth ED, Goel IP and Austen WG : *Effect of potassium cardioplegia and hypothermia on left ventricular function in hypertrophied and non-hypertrophied hearts. Surg Forum 26:257, 1975.*
28. Reitz BA, Brody WR, Hickey PR, Michaelis LI : Protection *of the heart for 24 hours with intracellular (high K^+) solution and hypothermia. Surg. Forum 25:149-151, 1974.*
29. Nelson RL, Fey KH, Follette DM, Livesay JJ, Deland EC, Maloney JVJ, Buckberg G : *Intermittent infusion of cardioplegic solution during aortic cross-clamping. Surg. Forum 27:241-243, 1976.*
30. Goldstein SM, Nelson RL, McConnel DH, et al. : *Cardiac arrest after aortic cross-clamping. Effects of conventional vs. pharmacologic arrest on myocardial supply/demand balance. Surg. Forum 26: 271-273, 1975.*
31. Joseph MC and Charles RH : *Potassium induced cardioplegia. J. Thorac Cardiovasc Surg. 76:24, 1978.*
32. Ellis RJ, Mangano DT, Van Dyke DC and Ebert PA : *Protection of myocardial function not enhanced by high concentrations of potassium during cardioplegic arrest. J. Thorac Cardiovasc Surg. 78:698, 1979.*
33. Weisfeldt ML, Shock NW : *Effect of perfusion pressure on cornonary flow and oxygen usage of non-working heart. Am J. Physiol. 218:95, 1970.*
34. Farid G, Beradine HB : *Potassium induced cardioplegia during normothermic cardiac arrest. J. Cardiovasc Surg. 77:602, 1979.*
35. Adappa MG, Jacobson LB, Hetzer R, Hill JD, Kerth WJ : *Cold hyperkalemic cardiac arrest versus intermittent arotic cross-clamping and topical hypothermia for coronary bypass surgery. J. Thorac Cardiovasc Surg. 75:170, 1978.*
36. Laks H, Barner HB, Standeven JW, Han JW, Jellinek M, and Menz LJ : *Myocardial protection by intermittent perfusion with cardioplegia solution versus intermittent coronary perfusion with cold blood. J. Thorac Cardiovasc Surg. 76:158, 1978.*
37. Cunningham JN, Adams PX, Knopp EA, Baumann FG, Snively SL, Gross RJ, and Spencer FC : *Preservation of ATP, ultrastructure, and ventricular after aortic cross-clamping and refusion, (clinical use of blood K^+ cardioplegia) J. Thorac Cardiovasc Surg. 78:708, 1979.*
38. Follete DM, Steed DI, Fey K, Foglia R, Buckberg GD : *Reduction of postischemic myocardial damage by maintaining arrest during initial reperfusion. Surg. Forum 28:281, 1977.*
39. Follete DM, Fey K, Steed DL, Foglia Rp, Maloney JV, Buckberg GD : *Reducing postischemic damage by temporary modication of reperfusate calcium, potassium, PH, and osmolarity. J. Thorac Cardiovasc Surg. (submitted 1978).*
40. Blumgart HL, Gilligan DR, Schlesinger MJ : *Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries. Production of myocardial infarction. Am Herat J. 22:374, 1941.*
41. Jennings RB, Sommers HM, Symth GA, Flack HA, Linn H : *Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol 70:68, 1960.*
42. Jennings RB, Ganote CE : *Structural changes in myocardium during acute ischemia. Cir Res 35: Suppl 3:156, 1974.*
43. Bing RJ : *Cardiac metabolism. Physiol Rev. 45:171, 1965.*
44. Kones RJ : *Metabolism of the acutely ischemic and hypoxic heart. Crit Care Med 1:321, 1973.*
45. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Hohr B, Norbeck H, Spieckermann PG : *Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochmeical basis. J Cardiovasc Surg. 16:241, 1975.*
46. Spieckermann PG : *Uberlebens und Wiederbelebungszeit des Herzens. Anaesthesiol Wiederbelebung 66:1, 1973.*
47. Scheuer J, Stezoski SW : *Enhanced glycogenolysis : A protective mechanism in catecholamine-depleted rat hearts Circulation 40: Suppl 3: 1969.*
48. Butchart EG, McEnany MT, Strich G, Sbokos C, Austen WG: *The influence of prearrest factors on the preservation of left ventricular function during cardiopulmonary bypass. J. Thorac Cardiovasc Surg. 79:812, 1980.*
49. Chandler BM, Sonnenblick EH, Pool PE : *Mechanochemistry of cardiac muscle. III. Effects of norepinephrine on the utilization of highenergy phos-*

phphates Circ Res. 22:729, 1968.

50. Klocke FJ, Kaiser GA, Ross J. Jr, Braunwald E : *Mechanism of increase of myocardial oxygen uptake produced by catecholamines. Am J Physiol 209:913, 1965.*
51. Braunwald E : *The determinants of myocardial oxygen consumption. Physiologist 12:65, 1969.*
52. Scheuer J, Stezoski SW : *Enhanced glycogenolysis : A protective mechanism in catecholamine-depleted rate hearts. Circulation 40: Suppl 3: 1969.*
53. Austen WG, Greenberg JJ, Piccinini JC : *Myocardial function and contractile force affected by glucose loading of the heart during anoxia Surgery 57:839, 1965.*
54. Hearse DJ, Chain EB : *The role of glucose in the survival and "recovery" of the anoxic isolated perfused rat heart Biochem J. 128:1125, 1972.*
55. Peterson MB, Lesch M : *Studies on the reversibility of anoxic damage to the myocardial protein synthetic mechanism. Effect of glucose. J. Mol Cell Cardiol 7:175, 1975.*
56. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV : *Myocardial protection during ischemic cardiac arrest (possible deleterious effects of glucose and mannitol in coronary infusates). J. Thorac Cardiovasc Surg. 76:16, 1978.*
57. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV : *Myocardial protection during ischemic cardiac arrest : The importance of magnesium in cardioplegia infusates. J. Thora Cardiovasc Surg. 75:877, 1978.*
58. Doring V, Baumgarten HG, Bleese N. Kalmar P, Poker H and Gerken G : *Metabolism and structure of the magnessium aspartate procaine arrest heart of rabbit and man. Basic Resp Cardiolo 70:186, 1975.*
59. Kalmar P, Bleese N, Doring V, Gerchen G, Kirsch U, Lierse W, Polker H, Polnius MJ and Rodewald G : *Induced ischemic cardiac arrest. Clinical and experimental results with magnessium asparate procaine solution (cardioplegia) J. Cardiovasc Surg. 16:470, 1970.*
60. Engelmann RM Avvil J, O Donighus MJ, Levitsky S : *Significance of multidose cardioplegia and hypothermia in myocardial preservation during ischemic arrest. J. Thorac Cardiovasc Surg. 75:55, 1978.*
61. Weber A. Herz R. Reiss I : *The role of magnessium in the relaxation of myofibrils. Biochemistry 8: 2266, 1969.*
62. Sordahl LA, Silver BB : *Pathological accumulation of calcium by mitochondria (modulation by magnessium). Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab 6:85, 1975.*
63. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV : *Cellular protection during myocardial ischemia (The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation 54:193, 1976.*
64. Braimbridge MV, Chayen J, Bitensky L, Hearse DJ, Jynge P, Cankovic-Darracott S : *Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? J. Thorac Cardiovasc Surg. 73:848, 1977.*
65. Jynge P. Hearse DJ, Braimbridge MV : *Myocardial protection during ischemic cardiac arrest (A possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates) J. Thorac Cardiovasc Surg. 73:848, 1977.*
66. POLIMENI PL, Page E : *Magnessium in heart muscle. Circ Res 33:367, 1973.*
67. Page E, Polimeni PL : *Magnessium exchange in rat ventricel J. Phsiol 204:121, 1972.*
68. Iseri LT, Alexander LC, McCaughey RS, Boyle AM, Myers GB : *Water and electrolyte content of cardiac and skeldtal muscle in heart failure and myocardial infarction Am Heart J. 43:215, 1952.*
69. Chippertield B, Chipperfield JR : *Heart muscle magnessium, potassium and Zinc contration after sudden death from heart disease. Lancet 2:293, 1973.*
70. Anderson TW, Neri LC, Schreiber GB, Talbot FOF, Zalrojewski A : Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnessium. *Can Med Assoc. J. 9:199, 1975.*
71. Yates JC, Dhalla NS : *Structural and functional changes associated with failure and recovery of hearts after perfusion with Ca-free medium. J. Mol Cell. Cardiol 7:91, 1975.*
72. Zimmerman ANE, Deams W. Hülsmann WC, Snijder J. Wisse E. Durrer D : *Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions. (Calcium paradox) Cardiovasc Res 1:201, 1967.*
73. Holland CE, Olsan RE : *Prevention by hypothermia of paradoxical calcium necrosis in cardiac muscle. J. Mol Cell Cardiol 7:917, 1975.*

74. Trump BF, Mergner WJ, Kahng MW, Saladino AJ : *Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia. Circulation 53 : Suppl 1:17, 1976.*
75. Jennings RB : *Relationship of acute ischemia to functional defects and irreversibility. Circulation 53: suppl 1:26, 1976.*
76. Shen AC, Jennings RB : *Myocardial calcium and magnessium in acute ischemic injury. Am J. Pathol 67:417, 1972.*
77. Johnson CL, Schwartz A : *Some effects of local anesthetics on isolated mitochondria. J. Pharmacol Exp Ther 167:365, 1969.*
78. Judah JD, McLean AEM, Ahmed K, Christie GS : *Active transport of potassium by miyochondria. (Effects of substrates and inhibitors) Biochem Biophys Acta 94:441, 1965.*
79. Azzi A, Scarpa A : *Inhibition of K^+ transport in liver mitochondria. Biochem Biophys Acta 135: 1087, 1967.*
80. Kohlhardt M : *Functional differentiation of the transmembrane sodium and calcium channels in mammalian cardiac fibers by use of specific inhibitors. Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab 5:19, 1975.*
81. Schaub RG, Stewart G, Strong M, Ruotolo R, Lemole G : *Reduction of ischemic myocardial damage in the dog by lidocaine infusion. Am J. Pathol 87:339, 1977.*
82. Sunamori M, Harrison CE : *Myocardial respiration and edema following hypothermic cardioplegia and anoxic arrest. J. Thorac Cardiovasc Surg. 78:208, 1979.*
83. Kay HR, Levine FH, Fallon JT, Grotte GJ, Butchart EG, Rao S, McEnany MT, Auaten WG, Buckberg MJ : *Effect of cross-clamping time temperature and cardioplegic agent on myocardial function after induced arrest J. Thorac Cardiovasc Surg. 76:590, 1978.*