

# Cardioplegic Solution의 心筋保護 効果에 관한 實驗的 研究

李 鍾 國\*

〈指導: 李 聖 行 教授〉

- Abstract -

## An Experimental Study on the Myocardial Protection Effects of the Cardioplegic Solution.

Chong Kook Lee, M.D.\*

(Director : Prof. Sung Haing Lee M.D., Ph.D.)

The increasing use of cardioplegic solution for the reduction of ischemic tissue injury requires that all cardioplegic solution be carefully assessed for any protective or damaging properties.

This study describes functional, enzymatic and structural assessment of the efficiency of three cardioplegic solutions (Young & GIK, Bretschneider, and  $K^+$ -Albumin solution) in a Modified Isolated Rat Heart Model of cardiopulmonary bypass and ischemic arrest.

Isolated rat heart were subjected to a 2-minute period of coronary infusion with a cold cardioplegic or a noncardioplegic solution immediately before and also at the midpoint of a 60-minute period of hypothermic ( $10\pm 1^\circ C$ ) ischemic cardiac arrest.

The results of this study were as follow :

1. Spontaneous heart beat after ischemic arrest occurred 16 seconds later after Langendorff reperfusion in the Young & GIK group ( $n=6$ ), and 40 second later in the Bretschneider group ( $n=6$ ) and 6 minute later in the  $K^+$ -Albumin group ( $n=6$ ), and 16 minute later in the control group (non-cardioplegia).

A good recovery state of spontaneous heart beat was shown in the Young & GIK and Bretschneider groups.

2. The percentage of recoveries of heart function at 30 minute after postischemic working heart perfusion were: heart rate  $91.6\pm 3.1\%$  ( $P<0.01$ ), peak aortic pressure  $83\pm 3\%$  ( $P<0.01$ ), coronary flow  $70\pm 8\%$  ( $P<0.05$ ) and aortic flow flow rate  $39\pm 9.3\%$  ( $P<0.05$ ) in the Young & GIK group. This percentage of recoveries of the Young & GIK group was significantly greater than the control group.

In the Bretschneider group, the percentage of recoveries were: heart rate  $87.8\pm 7.5\%$  ( $P<0.05$ ), peak aortic pressure  $71\pm 2.3\%$  ( $P<0.05$ ) and aortic flow rate  $33.2\pm 6.6\%$  ( $P<0.05$ ). The percentage of recoveries were significantly greater than in the control group.

In the  $K^+$ -Albumin group, recoveries of heart function were poor.

3. Total CPK leakage was  $131.2\pm 12.75$  IU/30 min/gm. dry weight in the control group,  $50.65\pm 12.75$  IU in the Young & GIK group,  $69.40\pm 32.21$  IU in Bretschneider group, and  $103.65\pm 15.47$  IU in the  $K^+$ -Albumin group during the 30 minute postischemic Langendorff reperfusion. Total CPK leakage was significantly less ( $P<0.001$ ) in the Young & GIK group, than in the control group.

\* 본 논문의 요지는 제 12 차 추계 대한 흉부외과학회 석상에서 구술 발표되었음.

\* 朝鮮大學校 醫科大學 胸部外科學敎室

\* Dept. of Thoracic and Cardiovascular Surgery Chosun University Hospital.

4. Direct correlation between percentage recovery of aortic flow rate and total amount of CPK leakage from Myocardium was noticed. (Correlation Coefficient  $r = 0.76, P < 0.001$ ).

5. Mild perivascular edema was the only finding of light microscopic study of myocardium after 60 minute ischemic arrest with cold cardioplegic solutions and hypothermia.

## I. 緒 論

心臟病에 대한開心術은 최근 크게發展하였으며, 이 제는過去에難治하다고 생각해 온複雜한心臟畸形까지도根本的인矯正術로서治癒시키는段階에到達하였다. 이와같이開心術의危險性이 적어지고安全性이 높아진背景에는여러가지要素가있겠지만 지난 10여년간學者들의努力은開心術을 시행하는手術手技에 있어서 어떻게 하면心筋을酸素缺乏으로 인한損傷으로부터保護하길드나는方向으로 진행하여 왔었다. 心内操作을 위해서는無血的인手術視野를 얻는다는 일이重要하며 이를 위해서大動脈을遮斷하여冠灌流를中斷할 수 밖에 없는 ischemic arrest의手技를採擇하였는데<sup>20~25,33,36~70,72</sup>, 이때心筋은酸素와 에너지源의供給中斷으로 인해損傷을 받게 되는 것이다. 大動脈을遮斷하여 초래하는心臟의 ischemic arrest 때 보다大動脈을遮斷하면서 여러가지藥物이 함유된 cardioplegic solution을冠灌流시키면心臟搏動은순식간에停止하여心筋이보유한 에너지源物質의不必要한消費를抑制함과 동시에 에너지源物質을心筋에追加供給할 수 있고 이 solution을 4°C 정도의寒冷한 것을灌流시켰을 때는心筋의溫度를下降시켜新陳代謝를減少시키는副次的인利點도 지니고 있어서 cardioplegic solution의利用이 급작스레普及하기 시작하였다. 이와 거의 때를 같이하여心臟의局所冷却(surface cooling)이 개발되어心筋保護法으로 등장하게 되었다. 이리하여 현재國內外에서는 cardioplegic solution의冠灌流法과局所冷却法을併用하여開心術에 수반하는心筋損傷을 예방하려고 하고 있다. 그러나心臟外科에 사용하는 cardioplegic solution의組成은 나라와 병원에 따라 다르며, 자기 자기의 것이優秀하다고 주장하고 있어서 모두가贊成하는 완벽한心筋保護를 얻을 수 있는 cardioplegic solution이나 보조방법이 아직開發되어 있지 않은 실정에 놓여 있다. 하겠다. 本研究의目的是 현재國內外적으로 愛用하고 있는 Young GIK 溶液, Bretschneider 溶液 및 K<sup>+</sup> Albumin 溶液等 3種의 cardioplegic solution을心筋表面冷却法과併用하여心臟溫度가 10°C 전후되게 하였을 때, 과연心筋保護作用이 어떻게 나타날 것인가를

究明하는데 있다. 本實驗에서는 흰쥐의摘出心을使用하여 modified isolated working heart model<sup>73</sup>로實驗하였는데, 이 체외순환회로가人間心臟의 좋은 biochemical model이 될 수 있을 뿐만 아니라 cardioplegic solution 및 저온법이心筋保護에 얼마만큼效果가 있는가를心臟의機能的, 配素的 및 構造的變化에 대한結果를評價할 수 있는利點이 있다. 그리고 이 model은 경제적이며, 그結果의再現性이 용이하며 단시간에 대량實驗이 가능하기도 하다.

## II. 실험재료 및 方法

### A. 實驗材料

本實驗에使用한 숫놈 흰쥐(Sprague-Dawley Strain)의 무게는 190~320 gm이었으며, 實驗前 4時間 정도絶食시켰다. 경한 Ether 점적마취하에 대퇴정맥 내로 Heparin 5 mg을 주사한 후 정중 개흉술에 의한心臟摘出 즉시, 4°C의 생리식염수에 담구어心搏動이 소실되면(약 2分 경과), Krebs-Hensleit Buffer Solution<sup>74,75</sup>으로 충전된 회로의大動脈插入管을 흰쥐의大動脈에 약 3~5 cm 정도插入後大動脈을 결찰하며 곧 Langendorff의 역류순환을心臟上方 100 cm 높이(100 cm H<sub>2</sub>O壓)의 Aortic Reservoir로 부터 약 15分間 실시하므로써,心臟機能을 Anoxia로부터 회복시키고 심장혈관내 모든 혈액성분의 제거와 동시에肺臟 및 기타 주위조직을 제거하고 결찰하며 左心房内に 左心房管도 이때에插管한다. 또한 이때에心搏動數, 最大大動脈收縮期壓 및冠灌流量을 매 5分 간격으로測定한다.<sup>8~13,15~18,31</sup>

### B. 實驗方法

#### 1. 實驗模型(The Experimental Model)

本實驗에利用한 흰쥐心臟의 체외순환 회로는 Langendorff<sup>6,74</sup>에 의해 고안된 non-working Langendorff perfusion System과 Neeley<sup>1,2</sup>에 의해 고안된 working heart perfusion system을 동시에 부착 설계하였다. non-working Langendorff perfusion system은心臟上方 100 cm 높이의 Aortic Reservoir에서 100 cm H<sub>2</sub>O의水壓으로大動脈内로 역류순환되는 회로로써 역류순환에 의한冠狀動脈

灌流로 심장기능을 유지하지마는 左心室을 통한 心搏出이 없으므로 non-working heart system이라 한다. 이 방법은 initial washout period(15分) 및 ischemia後 회복기의 첫 30分 동안 利用하며, 心臟摘出時 및 ischemic arrest時의 酸素缺乏에 대한 심장의 회복을 유도케 한다. 한편, working heart perfusion system은 Neeley<sup>1,2</sup>), Chain<sup>7</sup>) 등에 의해 고안된 것으로 心臟上方 20cm 높이의 Atrial bubble trap을 통해 20cm H<sub>2</sub>O壓으로 左心房内 循環되는 left heart preparation을 말하며 左心房内로 流入된 灌流液은 左心室을 통해 心搏動時 마다 100cm H<sub>2</sub>O壓에 해당하는 높이의 Aortic bubble trap으로 분당 20~30ml씩 流出되며, 이 量을 測定한 것이 大動脈 搏出量이다. 이때 心搏動에는 electrical pacing은 利用하지 않는다. 이 working heart perfusion은 ischemia전 15分 및 ischemia후 Langendorff perfusion을 30分間 실시한 다음에 30分間 利用되며 ischemia 전후의 심장 회복상태를 비교하는데 有意하다. 이때에도 매 5分 간격으로 心搏動數, 最大 大動脈 收縮期壓, 冠灌流量, 大動脈 搏出量을 測定한다. 本實驗에서 大動脈 搏出量은 재순환시켜 使用하였으나 冠灌流量은 재순환에 利用하지 않았다.

#### a. 部位別 機能

##### (1) Heart Chamber 및 Cannula assembly

Heart chamber의 윗부분(male portion)에 大動脈管과 左心房管을 고정시켰으며, 大動脈管은 금속관(13 Gauge)으로 결찰이 용이하도록 홈이 파여져 있으며, 左心房管은 6Fr.의 polyethylene管을 利用하여 고정시의 탄력성을 고려하였다. Heart chamber 주위에는 water jacket을 설치하여 Blanketrol Heat Exchanger(Cincinnati, Ohio)를 利用, 40°C 정도의 물이 순환되게 하므로써, Heart chamber 内の 온도를 34°C 이상으로 유지시켰다. 한편 低溫法時에는 보조 jacket을 利用하며, water jacket 대신 ice jacket을 대치시키므로써 chamber 内の 溫度를 20°C 이하가 되도록 하였다. 冠灌流量은 肺動脈 기시부의 裂傷部位를 통해 heart chamber 內로 流出되며 일정시간 모아 冠灌流量 測定 및 配素的 檢査에 利用하였다. 윗부분에는 心臟表面의 局所冷却時에 4°C 생리식염수가 접촉될 수 있게 21 Gauge Needle을 大動脈插入管 주위에 부착시켰으며 심전도(lead III) 및 心筋溫度 測定을 위해 심전도 lead와 電極溫度計의 probe(Yellow spring Instrument Co.)를 설치 고정하였다.

##### (2) Aortic Pressure Chamber(Elasticity Chamber)

Heart Chamber의 약 20cm 上方에 위치하며, 이

aortic pressure chamber는 약 1/3 정도의 공기(ml)가 차여 있어 Langendorff의 역류순환시 100cm H<sub>2</sub>O 流出壓이 大動脈內로 순환되기 직전 aortic pressure chamber를 통과하므로써 彈性을 얻어 순환된다<sup>1,4,6,8</sup>). 한편, working heart system에서는 左心房을 통해 左心室로 流入된 용액이 大動脈으로 搏出될 때 회로에서 받는 저항에 대한 彈性을 제공하며, 心室 收縮期の 損傷防止 및 정상 上行大動脈의 彈性을 흉내내어 重搏性切痕(dicrotic notch)을 포함하는 거의 정상압력곡선 모양을 얻을 수 있게 하였다<sup>1,2,4,6</sup>). 반면 이 방법에 의한 이완기압은 다소 낮았으나 冠灌流量은 충분하였다. 또 이때의 大動脈 搏出量은 aortic pressure chamber를 통과하여 100cm H<sub>2</sub>O壓에 해당하는 높이의 aortic bubble trap內로 유출되게 고안되었으며 pressure chamber 주위에는 water jacket을 설치하여 灌流液의 온도조절에 利用하였다.

##### (3) Aortic Bubble Trap

Working heart system에서 20cm H<sub>2</sub>O壓으로 左心房内 灌流될 수 있도록 心臟上方 20cm 높이에 설치되어 있으며, Atrial reservoir로부터 roller pump(Travenol blood pump)에 의해 37°C 灌流液이 일정량 계속적으로 공급되고, aortic reservoir에서 넘쳐 흐른 灌流液도 이곳으로 流入되도록 고안되어 있다. 또 20cm H<sub>2</sub>O壓 이상이 될 경우에는 灌流液이 atrial reservoir로 流出될 수 있도록 회로를 설치하므로써, 항상 일정한 壓으로 左心房内 灌流될 수 있도록 하였다<sup>1,4,6,8</sup>). atrial bubble trap 内の 灌流液 溫度를 적정 유지키 위해 heat coil chamber를 trap 內에 설치하는 한편, heart chamber 內로 流入되는 Tygon tube 회로의 주위에도 water jacket을 설치하여 灌流液의 溫度유지에 利用하였다.

##### (4) Atrial reservoir 및 Aortic reservoir

Aortic reservoir와 atrial reservoir는 Shiley Blood Oxygenator(Shiley Co. California)의 heat control chamber部分을 使用하여 제작하였으며, 本實驗에서는 人工酸化器(oxygenator)와 熱交換器(heat exchanger)로서 同時 利用하였다. 심장上方 100cm 높이에 설치되어 있는 aortic reservoir에서 酸化 및 가온된 37°C의 Krebs-Hensleit buffer solution은 1/8 inch Tygon tube를 따라 aortic pressure chamber를 지나 大動脈插入管을 통해 心臟의 大動脈으로 灌流되며 Tygon tube 주위에는 water jacket이 설치되어 灌流液의 溫度를 유지시킨다. atrial reservoir에서는 37°C의 酸化된 용액을 roller pump를 통해 aortic reservoir 및 atrial bubble trap 內로 계속적으로 순환될 수 있도록 회로

를 조립하였으며, aortic reservoir 上方에는 자동수위조절장치(Constant Head Device)를 利用하여 계속 일정한 水壓(100 cm H<sub>2</sub>O)을 유지시켰다.

(5) Self sealing injection cap

大動脈 上方에 부착시켜 cardioplegic solution 주입시 利用하였으며, Langendorff perfusion 時 冠灌流 內로 氣泡(air bubble)가 流入되는 것을 예방하는 效果도 가지고 있다<sup>6)</sup>.

(6) 기 타

大動脈 上方에서 Y-字管을 통해 pressure transducer(Bentley Trantec)를 부착 大動脈壓을 測定하였으며 aortic reservoir 및 atrial bubble trap 에서 心臟으로 灌流되는 회로 中間에 20~40 $\mu$  pore filter 를 설치하여 변성 단백질 제거를 도모하였다 (圖 1-a, 1-b).

2. 灌流液의 組成

Modified Krebs-Henseleit buffer solution 에

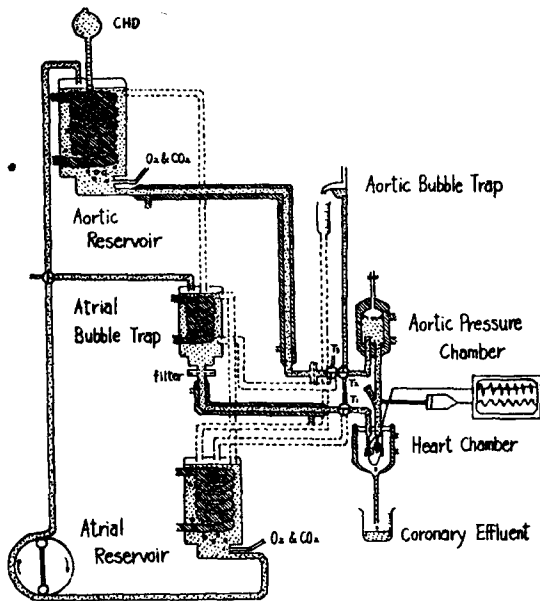


Fig. 1-a. Modified isolated working heart model. (Chosun Univ. Hosp.)

The rat heart was cannulated via the left atrium and aorta and maintained in a thermostatically controlled chamber (Heart chamber). In the working model, taps T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> were open and perfusion fluid entered the heart via the left atrium from an atrial bubble trap located 20 cm. above the heart. The left ventricle ejected perfusate via the aorta and an elasticity chamber (Aortic pressure chamber)

against a 100 cmH<sub>2</sub>O hydrostatic pressure to the aortic bubble trap. The overflow of the aortic bubble trap is aortic flow rate. The perfusion fluid was reoxygenated in the thermostatically maintained oxygenator (Atrial reservoir) and returned via a roller pump to the atrial bubble trap and aortic reservoir. The coronary perfusate exited into the heart chamber and was collected for enzyme study and measurement of coronary flow rate. EKG and aortic pressure were monitored by EKG lead and a pressure transducer. Simulated bypass with ischemic arrest was achieved by closing taps T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> and T<sub>3</sub>. Infusion of cardioplegic solution was achieved via injection cap above the aortic cannula. In Langendorff perfusion, T<sub>3</sub> was opened and perfusion fluid entered the heart via the aorta from the aortic reservoir located 100 cm above the heart. Aortic reservoir which was the thermostatically maintained oxygenator, carried out a perfusate to aorta at a pressure of 100 cmH<sub>2</sub>O maintained with the use of constant head device (CHD). The entire apparatus was thermostatically maintained by water jacketing and coil heat chamber at the temperature required for the studies.

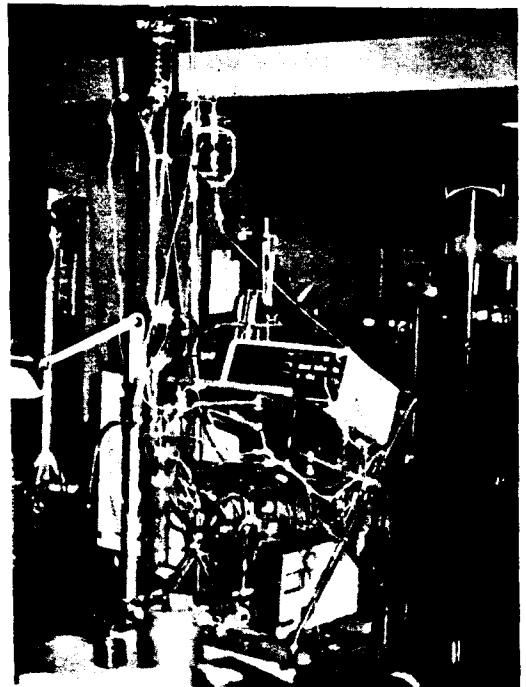


Fig. 1-b. Photograph of experimental model.

Glucose 11.1 mM/L 을 첨가시킨 것인데 95 : 5의 비율로 산소와 탄산가스를 혼합 주입하므로써, pH 7.4 및 PO<sub>2</sub> 500 mmHg 이상을 유지시키고 灌流液의 溫度가 37°C 되게 한 후 利用하였다. 本實驗에서 利用된 modified Krebs-Henseleit butter solution 1,000 ml 内에는 NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 2.5 mM, MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 1.2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, Na-EDTA 0.5 mM 및 NaHCO<sub>3</sub> 가 25 mM 되게 하였으며, Glucose 11.1 mM이 첨가되었다<sup>5,6,28,75,76</sup>. 순환시 용액의 pH는 7.42 ± 0.04, PO<sub>2</sub> 500 mmHg 이상 및 PCO<sub>2</sub> 가 32 ± 2 mmHg 정도였다 (血液 가스 分析器 IL micro 13, IL Co.).

### 3. 實驗의 經時的 過程(Experimental Time Course)

開胸하여 즉시 心臟을 摘出해낸 다음, 4°C 생리식염수에 담구어 心搏動이 소실된 후 大動脈插管을 하여 바로 Langendorff perfusion 을 15 分間 실시하는데(圖 2, A-B), 이때는 心臟内 血液成分 제거 및 細胞間質内 용액과 灌流液의 其質 농도가 평형되게 하며, 左心房插管도 이 시기에 실시하게 된다. 또한 이때에 心搏動數, 最大 大動脈 收縮期壓, 冠灌流量의 標準值를 구한다. 그 후 Langendorff perfusion 을 遮斷(圖 1, T<sub>3</sub> 遮斷)시킴과 동시에 左心房 灌流(T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 開通)를 시켜 working heart preparation 으로 전환시킨다. 이 15 分

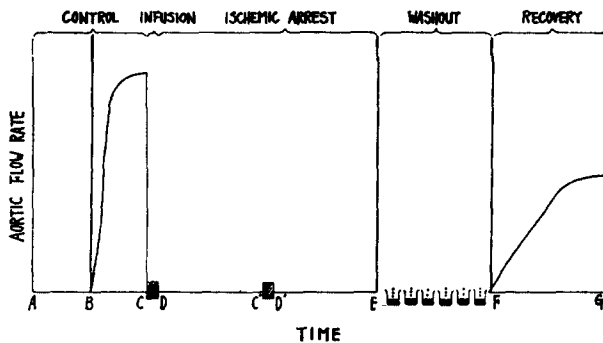


Fig. 11. Experimental time course.

Hearts were perfused in a Langendorff mode between A and B (15 minutes), were converted to a working preparation between B and C (15 minutes), were subjected to coronary infusion of various cardioplegic solutions between C and D, C' and D' (each 2 minutes), and were subjected to ischemia with hypothermia between D and E (60 minutes). Hearts were reperfused at point E initially as Langendorff preparation (37°C), and coronary effluent was collected in 5 minute batches into a container for 30 minutes. Hearts were converted at point F to a working preparation for 30 minutes.

안 心搏動數, 最大 大動脈 收縮期壓, 冠灌流量, 大動脈 搏出量의 標準值를 測定하는데, 本實驗에서는 working heart 의 첫 10 分值를 ischemia 前의 對照值(Control data)로 利用하였다. working heart 15 分後 左心房管 및 大動脈管을 폐쇄(T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub> 遮斷)시킨 후 本實驗에서 使用한 4°C 의 cardioplegic solution을 65 cm H<sub>2</sub>O 壓으로 약 2 分間(圖 2, C-D) injection cap 을 통해 주입함<sup>8,18</sup> 동시에 4°C 생리식염수로 心臟表面에 점적하여 心臟局所冷却法을 併用하여 heart chamber 의 water jacket 을 ice jacket 으로 대체시켜 心筋의 溫度가 10 ± 1°C 로 유지되게 하여(圖 10) 60 分間 ischemic arrest 를 유발시킨다. cardioplegic solution 은 첫 주입 30 分後 재차 주입한다(C'-D'). 60 分間 ischemic arrest 後 冷却法을 중지하고 37°C 灌流液으로 Langendorff perfusion을 30 分間 실시하여(E-F), 이때 매 5 分 간격으로 4°C 비이커에 冠灌流量을 모아 CPK 單位時間遊出量 測定에 利用하였다<sup>23</sup>. 이때의 冠灌流量은 再循環시키지 않았다. non-working heart perfusion 30 分後 Langendorff perfusion 을 遮斷하고(T<sub>3</sub> 폐쇄) 左心房灌流를 실시하여(T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 開通) working heart 로 바꾸어 30 分間 心臟機能의 회복상태를 測定하므로써 ischemia 後 心筋保護 정도를 평가하는데 利用하였다(F-G).

### 4. Cardioplegic Solution 의 構成表

本實驗에 使用한 cardioplegic solution 은 3 群으로써 第 1 군은 Young 溶液 및 GIK 溶液을 3 : 7 의 비율로 利用하였으며 Young 溶液 1,000 ml 内에는 Potassium Citrate 가 8 gm, MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 24.6 gm, NaCl 9 gm이 함유되어 있고 GIK 溶液 1,000 ml 内에는 Glucose 50 gm, KCl 1.6 gm, NaHCO<sub>3</sub> 0.7 gm, NaCl 0.03 gm 및 regular insulin 이 20 Unit 함유되어 있다<sup>33,34,35,72</sup>. 第 2 군은 Bretschneider 溶液(No. 3)<sup>82</sup>으로 Sondergaard<sup>44</sup> 등에 의해 使用되었던 것으로 1,000 ml 内에 NaCl 0.7 gm, KCl 0.75 gm, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 0.41 gm, procaine-HCl 2 gm 및 man-nifol 43.50 gm을 함유하고 있다. 第 3 군은 Lactated Ringer 液이 K<sup>+</sup> 이 25 mEq 되게, Albumin 은 12.50 gm/L 첨가시킨다<sup>51,67</sup>. 각 Cardioplegic solution 의 삼투압은 第 1 表와 같다. 한편 本實驗에서 對照群(control group)은 modified Ringer's solution (NaCl 147.13 mM/L, KCl 420 mM/L, CaCl<sub>2</sub> 2.25 mM/L)으로 冠灌流하였다<sup>15,23,28</sup>. cardioplegic solution 은 주입은 大動脈 上方의 injection cap 을 통해 65 cm H<sub>2</sub>O 壓으로 2 分間 주입하였으며 대개는 10 ~ 15 ml 의 溶液이 주입되었다. 첫 주입 30 分後에 같은 方法으로 再注入하였다(圖 2, C'-D').

**Table I. The composition of cardioplegic solutions.**

	gm/L	mMol./L		
<b>I-Group</b>				
<b>a. Young's solution</b>				
K <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub> · H <sub>2</sub> O	8.00	41.3		
MgSO <sub>4</sub>	24.60	98.4	pH	6.68
NaCl	9.00	154.3	Osmorality	460mOsm/L
<b>b. GIK solution</b>				
Glucose	50.00	277.5		
KCl	1.60	21.3		
NaHCO <sub>3</sub>	0.70	8.3	pH	7.56
NaCl	0.03	0.5	Osmorality	
Regular Insulin	20 unit			334 mOsm/L
<b>II-Group</b>				
Bretschneider solution No. 3	0			
NaCl	0.70	12.0		
KCl	0.75	10.0		
MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	0.41	2.0		
Procaine-HCl	2.00	7.4	pH	6.60
Mannitol	43.50	239.0	Osmorality	320 mOsm/L
<b>III-Group</b>				
<b>K<sup>+</sup> Albumin solution</b>				
NaCl	6.12	104.9		
KCl	2.00	26.7		
CaCl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	0.20	1.3		
NaHCO <sub>3</sub>	12.50	23.8		
Sodium Lactate	2.42	26.7	pH	7.70
25% Albumin 50 ml.	12.50		Osmorality	340 mOsm/L

The composition is expressed in both gram per liter and millimoles per liter, degrees of hydration are stated. The pH at 37°C is indicated, as is the osmolarity measured by a conventional depression of freezing point method.

**5. 成績 分析 方法**

**a. 機能의 評價(Functional Assessment)**

機能의 檢査에서는 各 群의 心搏動數, 最大 大動脈 收縮期壓, 冠灌流量, 大動脈 搏出量을 ischemia前後 non

-working heart 및 working heart perfusion 全體를 일정 간격으로 測定하여 各 群間의 平均치를 圖表(圖 3, 4, 5, 6 및 表 2, 3, 4, 5)에 옮겨 비교하였다. 表에 표시된 數値는 working heart perfusion 測定值로서, 對照標準測定值인 working heart perfusion 첫 10 分値와 ischemia後 working heart perfusion 30 分間의 회복상태를 測定하여 표시하였고, 팔호 안은 各 群의 회복율을 나타내고 있다. 心搏動數 및 最大 大動脈 收縮期壓은 2 Channel Monitor (Spacelab)를 利用하여 測定하였으며 冠灌流量 및 大動脈 搏出量은 乾燥重量으로 환산하여 ml/min./gram, dry weight 단위로 표시하였다. 또 本 實驗에서는 ischemia 後 working heart perfusion 을 실시하였을 때, 心筋損傷으로 인해 機能이 회복불량상태인 경우에도 non-working heart perfusion 으로 유도하지 않음으로써 各 群이 同一한 조건하에서 測定, 觀察될 수 있도록 하였다.

**b. 配素的 評價(Enzymatic Assessment)**

本 實驗에서 ischemic arrest 60 分後 30 分間 Langendorff perfusion 을 실시하여 매 5 分 간격으로 冠灌流量을 비이커에 모아 Spectrophotometer(UVI DEC-40 DW-PF JASCO.)를 利用, UV法下 Modified Rosalki 氏 檢査法으로 CPK leakage 를 測定하였다<sup>28,32)</sup>. CPK 單位時間 遊出量은 International Unit/min/gram, dry weight 로 표시하였으며 30 分間 總 CPK 遊出量도 求하였다.

**c. 構造의 評價(Structural Assessment)**

本 實驗의 마지막 단계(圖 2, G)에 心尖部 조직을 切片하여 10% Formalin 液에 고정시킨 후 H-E(Hematoxyline-Eosin) 염색하여 contracted Band 및 心筋細胞의 損傷有無에 관한 光學顯微鏡的 檢査를 실시하였다.

**d. 乾燥重量 測定**

心臟의 乾燥重量을 測定하기 위해 心臟을 회로에서 제거한 후 탈수시킨 다음, 105°C dry oven에서 12 時間 乾燥시켜 Vacuo 內에서 冷却시킨 후 무게를 測定하였다. 또한 組織內의 부종과 殘流灌流液의 存在 가능성때문에 모든 成績結果는 乾燥重量 gram 당 單位로 표시하였다.

**III. 觀 察 成 績**

4°C cold cardioplegic solution 주입 및 4°C 생리식염수 心臟表面 점적에 의한 冷却法에 의해 心筋의 溫度를 10 ± 1°C 되게 유지하여 60 分間 ischemic

arrest를 지속시킨 경우 각 cardioplegic solution들이 心臟保護에 미치는 영향에 대하여 本實驗에서는 機能的, 配素的 및 構造的 견지에서 觀察하였으며, 이것을 非 cardioplegic solution을 灌流시킨 對照群과 비교하여 다음과 같은 成績을 얻었다. 한편 各 群의 對照値는 ischemic前 working period 첫 10分値로 삼았으며, Student t-test를 利用하여 對照群과 각 cardioplegic solution 群의 成績을 비교 관찰하였다.

### A. 機能的 評價(Functional Assessment)

#### 1. 心搏動數

各 群(n=6)間의 ischemia前 對照値는 有意한 差가 없었으며, 60分間 ischemic arrest後 37°C retrograde Langendorff perfusion 재개시에 自然心搏動再開(spontaneous heart beat)는 第1군인 Young 溶液과 GIK 溶液에서 平均 16초(10~20초), 第2군인 Bretschneider 溶液에서 平均 40초(30~60초), 第3군인 K<sup>+</sup>-Albumin 溶液에서 平均 6分으로 나타났고 非 cardioplegic solution을 使用한 對照群은 平均 16分(7~33分)이었으며 2例에서는 心搏再開이 遲기되지 않아 心搏再開을 얻지 못했다. 對照群에 비하여 第1군과 第2군은 自然心搏再開가 단시간에 出現하였다. 60分間 ischemic arrest後 working heart perfusion을 실시했을 때 各 群의 心搏動數回復率을 보면 對照群이 67.6 ± 5.1%, 第1군이 91.6 ± 3.1%, 第2군이 87.8 ± 7.5%, 第3군이 85.8 ± 5.3% 로서 對照群에 비해 第1군은 有意하게 높은 回復率을 보였으며(p<0.01) 第2, 第3군도 좋은 回復率을 나타

내고 있다(p<0.05). (表2, 圖3).

#### 2. 最大 大動脈 收縮期壓

大動脈의 最大 收縮期壓(mmHg)을 표시하였으며, 各 群間의 對照値는 有意한 差가 없었다. 對照群(n=6)은 ischemia前 114 ± 9mmHg에서 ischemia 60分後 working heart perfusion을 실시했을 때 回復値가 59 ± 10mmHg로서 51.5 ± 8.3%의 回復率을 보이는 반면, 第1군은 100 ± 6mmHg에서 83 ± 3mmHg로 83 ± 3%, 第2군은 117 ± 7mmHg에서 79 ± 3mmHg로 71.2 ± 2.3%, 第3군은 123 ± 8mmHg에서 74 ± 5mmHg로 60.2 ± 4.2%의 回復率을 보였다. 이는 對照群에 비교하여 第1군은 뚜렷한 回復率을 보이며(p<0.01), 第2군은 有意한 回復率을 보였다(p<0.05). 그

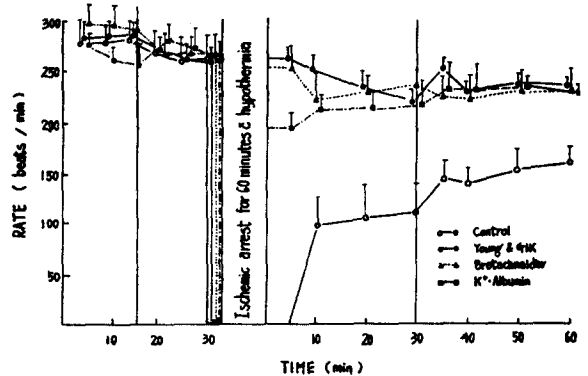


Fig. III. The effect of various cardioplegic solutions with hypothermia (10±1°C) on heart rate. Each point represents the mean for six hearts and the bars represent the SEM.

Table II. Recovery of heart rate after 60 minutes of ischemia at 10±1°C

Infusate	Control (beats/min.)	Postischemic Recovery Time			
		5	10	20	30
Control	223 ± 28	145 ± 13 (65.1 ± 6.0)	144 ± 09 (64.4 ± 4.1)	148 ± 12 (66.5 ± 5.5)	150 ± 11 (67.0 ± 5.1)
Young & GIK	262 ± 11	251 ± 09 (95.8 ± 3.6)	232 ± 12 (88.5 ± 4.7)	242 ± 12 (92.4 ± 4.6)	240 ± 18 (91.6 ± 3.1)**
Bretschneider	270 ± 19	224 ± 23 (83.0 ± 8.4)	227 ± 24 (84.1 ± 9.1)	233 ± 20 (86.3 ± 7.3)	276 ± 20 (87.8 ± 7.5)*
K <sup>+</sup> · Albumin	274 ± 16	238 ± 25 (86.7 ± 9.0)	237 ± 26 (86.5 ± 9.3)	235 ± 14 (85.8 ± 5.3)	235 ± 11 (85.8 ± 5.3)*

\* p < 0.05 (from control group)    \*\* p < 0.01 (from control group)

Hearts were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia (10±1°C). Control data was obtained from 10 minutes value of preischemic working perfusion. The postischemic recovery values were obtained 5, 10, 20 and 30 minutes after termination of postischemic Langendorff perfusion. Value within parenthesis is meant a percentage of recovery of the perischemic control value. Values for all groups are the mean of six hearts and the SEM is indicated.

**Table III. Recovery of aortic pressure after 60 minutes of ischemia at 10±1°C**

Infusate	Control(mmHg.)	Postischemic Recovery Time			
		5	10	20	30
Control	114 ± 09	65 ± 12 (56.8 ± 10.2)	63 ± 12 (55.1 ± 10.3)	60 ± 11 (52.9 ± 9.5)	59 ± 10 (51.5 ± 8.3)
Young & GIK	100 ± 06	79 ± 02 (79.0 ± 1.9)	79 ± 03 (79.0 ± 2.6)	83 ± 03 (83.0 ± 2.9)	83 ± 03 (83.0 ± 3.5)**
Bretschneider	111 ± 07	84 ± 03 (75.7 ± 2.3)	82 ± 02 (73.9 ± 1.8)	80 ± 02 (72.1 ± 1.8)	79 ± 03 (71.2 ± 2.3)*
K <sup>+</sup> -Albumin	123 ± 08	82 ± 07 (65.9 ± 6.0)	80 ± 07 (65.0 ± 6.0)	78 ± 05 (63.4 ± 4.3)	74 ± 05 (60.2 ± 4.2)

\*p < 0.05 (from control group)

\*\*p < 0.01 (from control group)

Hearts were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia (10±1°C). Control data was obtained from 10 minutes value of preischemic working perfusion. The postischemic recovery values were obtained 5, 10, 20 and 30 minutes after termination of postischemic Langendorff perfusion. Value within parenthesis is meant a percentage of recovery of the preischemic control value. Values for all groups are the mean of six hearts and the SEM is indicated.

그러나 第3 군은 有意한 回復을 보여주지 못하였다(表 3, 圖 4).

### 3. 冠灌流量

冠灌流量은 分當 冠灌流量을 gram當으로 환산하여 ml/min/gram, dry weight 로 표시하였으며, 各 群間의 對照値는 有意한 差가 없었다. 第1 군은 對照群이 44.2 ± 5.6%의 回復率을 보인데 비해 70 ± 8%의 低下한 回復率을 보인 반면 (p < 0.05), 第2, 第3 군은 對照群과 比較하여 有意한 差가 없었다(表 4, 圖 5).

### 4. 大動脈 搏出量

大動脈 搏出量 역시 乾燥重量 gram當으로 환산하여 ml/min/gram, dry weight 로 표시하였으며, ischemia 前 working heart perfusion 時의 各 群 大動脈 搏出量을 보면 第1 군이 104.9 ± 13.7 ml, 第2 군이 103.2 ± 8.4 ml, 第3 군이 98.6 ± 11.7 ml 이었고 對照群이 87.6 ± 8.2 ml 로서 各 群間의 數値上의 有意差는 없었다. 한편 ischemia 60分後 Langendorff perfusion 을 30分 실시한 뒤 working heart perfus-

**Table IV. Recovery of coronary flow after 60 minutes of ischemia at 10±1°C**

Infusate	Control(ml/min./gm. dry wt)	Postischemic Recovery Time			
		5	10	20	30
Control	67.8 ± 16.6	29.9 ± 4.4 (44.1 ± 6.5)	28.2 ± 4.4 (41.6 ± 6.5)	28.4 ± 3.7 (41.9 ± 5.5)	30.0 ± 3.8 (44.2 ± 5.6)
Young & GIK	80.2 ± 9.7	58.3 ± 7.5 (72.7 ± 9.3)	50.8 ± 5.4 (63.3 ± 6.7)	55.1 ± 6.4 (68.7 ± 8.0)	56.1 ± 6.4 (70.0 ± 8.0)*
Bretschneider	66.7 ± 5.2	40.8 ± 3.7 (61.3 ± 5.6)	38.5 ± 3.3 (57.7 ± 4.9)	36.6 ± 3.8 (55.0 ± 5.6)	35.2 ± 3.3 (52.8 ± 4.9)
K <sup>+</sup> -Albumin	82.8 ± 13.7	47.6 ± 11.0 (57.4 ± 13.3)	47.6 ± 11.5 (57.4 ± 13.8)	48.5 ± 12.8 (58.5 ± 15.4)	48.5 ± 12.3 (58.5 ± 15.0)

\*p < 0.05 (from control group)

Hearts were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia (10±1°C). Control data was obtained from 10 minutes value of preischemic working perfusion. The postischemic recovery values were obtained 5, 10, 20 and 30 minutes after termination of postischemic Langendorff perfusion. Value within parenthesis is meant a percentage of recovery of the preischemic control value. Values for all groups are the mean of six hearts and the SEM is indicated.



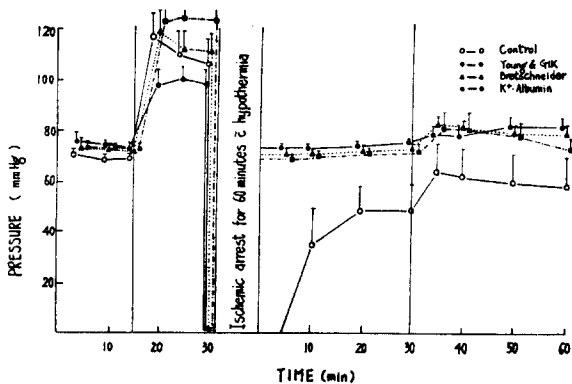


Fig. IV. The effect of various cardioplegic solutions with hypothermia ( $10\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) on aortic pressure (peak systolic pressure, mmHg). Each point represents the mean for six hearts and the bars represent the SEM.

ion을 실시하여 회복률을 비교하였을 때 對照群의  $9.4 \pm 5.1\%$ 에 비해 第1군은  $39.4 \pm 9.3\%$ , 第2군은  $33.2 \pm 6.6\%$ 로써 뚜렷하게 높은 회복율을 보이며 ( $p < 0.05$ ) 第3군은  $25.9 \pm 7.9\%$ 로 有意差가 없었다(表 5, 圖 6, 7).

### B. 配素的 評價

本實驗에서는 60分間 ischemic arrest後 Langendorff retrograde perfusion을 30分間 실시하여 冠灌流量을 매 5分 간격으로 비이커에 모아서 配素量 測定에 利用하였다. 첫 5分間 CPK 遊出量을 보면 對照群이  $5.73 \pm 0.75 \text{ IU/min./gram, dry weight}$ 로 가장 높은 반면 第1, 第2, 第3군은 各各  $2.99 \pm 0.35$ ,

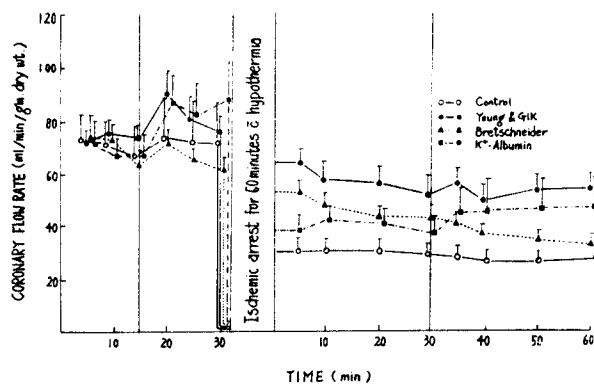


Fig. V. The effect of various cardioplegic solutions with hypothermia ( $10\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) on coronary flow rate. Each point represents the mean for six hearts and the bars represent the SEM.

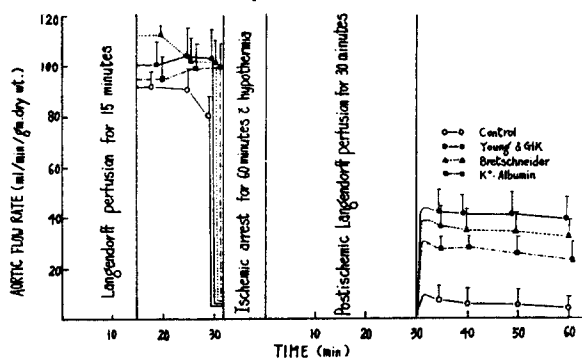


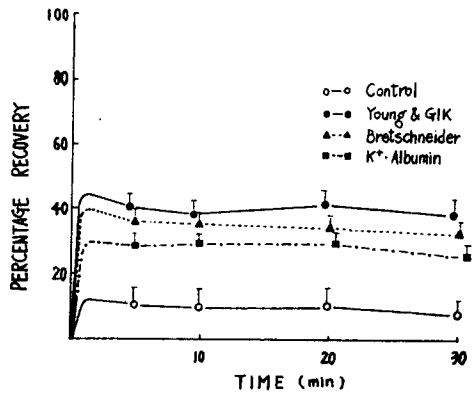
Fig. VI. The effect of various cardioplegic solutions with hypothermia ( $10\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) on aortic flow rate. Each point represents the mean for six hearts and the bars represent the SEM.

Table V. Recovery of aortic flow rate after 60 minutes of ischemia at  $10\pm 1^{\circ}\text{C}$

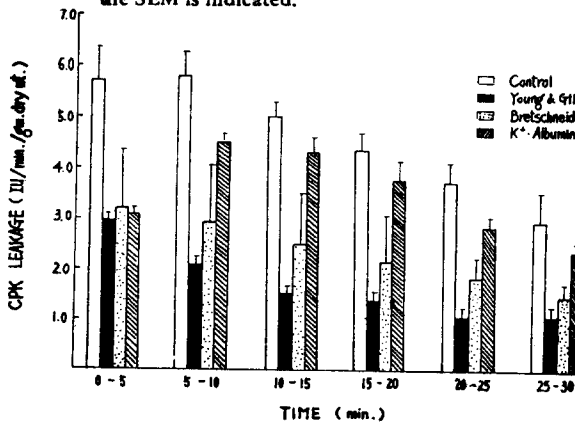
Infusate	Control(ml/min./gm. dry wt)	Postischemic Recovery Time			
		5	10	20	30
Control	$87.6 \pm 8.2$	$10.4 \pm 4.5$ ( $11.9 \pm 5.1$ )	$8.7 \pm 4.8$ ( $9.9 \pm 5.4$ )	$8.5 \pm 4.7$ ( $9.9 \pm 5.4$ )	$8.2 \pm 4.5$ ( $9.4 \pm 5.1$ )
Young & GIK	$104.9 \pm 13.7$	$43.4 \pm 9.4$ ( $41.4 \pm 8.9$ )	$41.8 \pm 8.4$ ( $39.8 \pm 8.0$ )	$43.4 \pm 10.0$ ( $41.4 \pm 9.5$ )	$41.2 \pm 9.8$ ( $39.4 \pm 9.3$ )*
Bretschneider	$103.2 \pm 8.4$	$38.9 \pm 7.8$ ( $37.7 \pm 7.6$ )	$37.0 \pm 6.9$ ( $37.0 \pm 6.7$ )	$35.2 \pm 6.2$ ( $34.1 \pm 6.0$ )	$34.3 \pm 6.8$ ( $33.2 \pm 6.6$ )*
K <sup>+</sup> Albumin	$98.6 \pm 11.7$	$28.6 \pm 4.8$ ( $29.0 \pm 4.9$ )	$29.0 \pm 4.8$ ( $29.5 \pm 4.9$ )	$28.2 \pm 7.1$ ( $28.6 \pm 7.2$ )	$25.6 \pm 7.8$ ( $25.9 \pm 7.9$ )

\* $p < 0.05$  (from control group)

Hearts were subjected to 60 minutes of ischemic arrest with hypothermia ( $10\pm 1^{\circ}\text{C}$ ). Control data was obtained from 10 minutes value of preischemic working perfusion. The postischemic recovery values were obtained 5, 10, 20 and 30 minutes after termination of postischemic Langendorff perfusion. Value within parenthesis is meant are the mean of six hearts and the SEM is indicated.

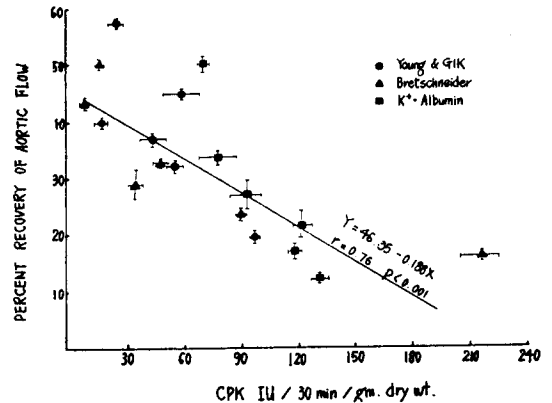


**Fig. VII.** The percentage recovery of aortic flow rate. The percentage recovery of aortic flow rate in the isolated perfused working rat heart after a 60 minutes period of total ischemic arrest. Each point represents the mean of six hearts and the SEM is indicated.



**Fig. VIII.** Postischemic creatine phosphokinase leakage. The histogram shows the creatine phosphokinase leakage (IU/min./gm. dry wt.) of each 5 minutes collection period during the first 30 minutes period of postischemic reperfusion. Each group is the mean of 6 hearts: the SEM is indicated.

3.18 ± 1.44 및 3.09 ± 0.31 을 나타내었다(表 6, 圖 8) 또 30 分間 總 CPK 遊出量은 對照群이 137.20 ± 12.75 IU에 비해 第 1 군은 50.65 ± 12.75 IU로서 약 50%의 감소를 보였다( $p < 0.001$ ). 그러나 第 2, 第 3 군은 對照群에 비해 有意한 差가 없었다. 한편 cardioplegic solution을 사용한 各 群( $n=6$ )의 개체별 總 CPK 遊出量과 大動脈 搏出量 回復率과의 상관관계를 圖表(圖 9)에 옮겨보았는데, 各 개체별 분포도는 상관계수가  $r = 0.76$ 으로 매우 有意한 상관관계를 가지며( $p < 0.001$ )  $Y = 46.35 - 0.188 X$ 의 직선배열을 하고 있다. 또 상 관관계도에서 CPK 總 遊出量이 30 IU 以下인 경우는 大動脈 搏出量 回復率이 40% 以上으로 높은 回復率을 보인 반면, 30 ~ 90 IU는 30 ~ 40%의 大動脈 搏出量 回復율, 90 IU 以上은 30% 以下의 回復率을 보여주고



**Fig. IX.** The relationship between postischemic recovery of heart function (as assessed by the percentage recovery of aortic flow) and the total CPK leakage from the myocardium during the 30 minute reperfusion period. Each point represents only one heart of each group ( $n=6$ ). The horizontal bars represents the standard error of the mean for enzyme leakage and the vertical bars the standard error of the mean for percentage recovery of aortic flow.

**Table VI.** Postischemic Creatine Phosphokinase leakage (IU/min./gm. dry wt)

Infusate	Postischemic Langendorff Perfusion					
	0 ~ 5	5 ~ 10	10 ~ 15	15 ~ 20	20 ~ 25	25 ~ 30
Control	5.73 ± 0.75	5.78 ± 0.49	5.07 ± 0.37	4.32 ± 0.45	3.72 ± 0.50	2.82 ± 0.75
Young & GIK	2.99 ± 0.35	2.10 ± 0.45	1.53 ± 0.49	1.39 ± 0.47	1.04 ± 0.39	1.04 ± 0.40
Bretschneider	3.18 ± 1.44	2.89 ± 1.30	2.52 ± 1.13	2.12 ± 1.04	1.73 ± 0.89	1.44 ± 0.65
K <sup>+</sup> Albumin	3.09 ± 0.31	4.51 ± 0.39	4.33 ± 0.57	3.65 ± 0.92	2.88 ± 0.45	2.27 ± 0.46

The CPK leakage(IU/min./gm. dry weight) during each 5 minute collection period during the first 30 minute period of postischemic reperfusion is indicated. Each group is the mean of 6 hearts: the SEM is indicated.

있다. 이는 大動脈 搏出量 回復率이 높으면 결국 心筋 損傷이 적다는 것을 나타내주고 있는 것이다(圖 9).

### C. 構造的 評價

切片한 心臟組織을 10% Formalin溶液에 고정시킨 후 H-E 염색상 contracted band 損傷有無 및 心筋細胞의 構造的 變化에 대하여 光學顯微鏡으로 조사하였는데 단지 약간의 부종 소견만 나타낼 뿐 局所 壞死나 心筋排列異狀같은 것은 없었다.

### D. 乾燥重量 測定值

本實驗에 使用된 各群(n=6)의 원래 평균 무게는 對照群이 236 gm, 心臟의 乾燥重量은 211 mg 이었고,第 1 군은 239 gm과 186 mg, 第 2 군은 261 gm과 213 mg, 第 3 군은 266 gm과 227 mg 이었다.

### E. 心筋의 溫度 變化

本實驗에서는 左心房을 통해 左心室內에 電極溫度計 probe를 삽입하므로써, cold cardioplegic solution 注入과 局所冷却法을 실시하는 과정에서 心筋의 溫度變化를 測定하였는데, 36°C 전후의 心筋溫度가 10 ± 1°C로 하강하여 일정하게 유지되기까지는 약 3분이 소요되었으며 ischemia 60分後 37°C 灌流液으로 Langendorff perfusion을 실시할 경우, 10 ± 1°C의 心筋溫度가 圖 10에서와 같이 약 3分정도 후에는 정상溫度로 回復하는 것을 볼 수 있었다.

## IV. 考 察

最近 心臟外科 領域의 發達로 開心術이 보편화 되어

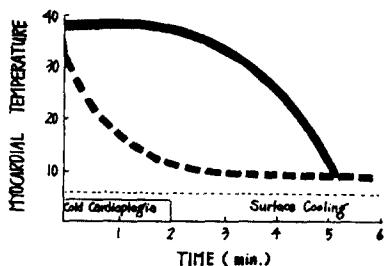


Fig. X. Change of myocardial temperature on cold cardioplegic solution (4°C) and surface cooling (4°C).

Cold cardioplegic solution infused for 2 minutes 65 cmH<sub>2</sub>O pressure and 4°C cold saline was dripped into the heart surface. Surroundly water jacket of heart chamber was replaced by ice jacket for 60 minutes of ischemic arrest. Rewarming process also represents.

Table VII. Total creatine kinase leakage during reperfusion

Infusate	Creatine kinase leakage (IU/30min/gm. dry wt.)
Control	137.20 ± 12.75
Young & GIK	50.65 ± 12.75***
Bretschneider	69.40 ± 32.21
K <sup>+</sup> -Albumin	103.65 ± 15.47

\*\*\* P < 0.001(from control group)

Total CPK leakage(IU/min./gm. dry weight) during the 30 minute period of postischemic reperfusion is indicated. The values for all groups are the mean of six hearts and the SEM is indicated.

좋은 成績을 얻고 있으며<sup>33,44,45,46,52,53</sup> 이는 開心術時 誘發되는 心筋損傷을 방지하기 위하여 많은 方法들이 강구되어 왔기 때문이다. 1955年 Melrose에 의해 Potassium cardioplegia가 고안되었으나 K<sup>+</sup>의 高농도(250 ~ 400 mEq/L)에 의해 心筋의 심한 構造的 損傷을 초래하여 使用이 중단되었다가<sup>30</sup> Gay 및 Ebert에 의해 再利用되면서 K<sup>+</sup> 농도를 37 mEq/L 되게 하였다<sup>25,33,68</sup>. 한편, Young溶液은 K<sup>+</sup>와 Mg<sup>++</sup> 양자를 함유하여 비교적 급속한 心停止 效果와 membrane stabilizer 및 代謝抑制劑로서 臨床에 一時 使用하였으나, 1956年 그 당시에는 心筋을 冷却시킴으로서 代謝를 抑制시킬 수 있다는 개념이 결여되어 있어서 大動脈 遮斷時間이 限定되어 있었다<sup>33,34,35</sup>. 그후 Shumway<sup>24,69</sup>에 의해 心筋 局所冷却法(Topical myocardial cooling)이 臨床에 利用되므로써 大動脈 遮斷時間을 연장케 할 수 있었으나 局所冷却法만으로는 心筋全體의 均一한 冷却을 얻을 수 없었으며, 심내막층과 심외막층의 溫度差가 생기는 缺點이 있었다. 그후에 Tyers는 冷却된 cardioplegic solution을 冠動脈에 灌流시킴으로써 心筋의 均等한 冷却效果를 얻어 그것을 開心術時에 應用하여 좋은 成績을 얻었다고 보고하였다<sup>33,43</sup>. 最近에는 各기각국에서도 開心術時 대부분 冷却된 cardioplegic solution과 心臟의 局所冷却法이 併用되어 실시되고 있으며 우리나라에서도 널리 보급되고 있다<sup>72</sup>. 그러나 각 나라, 각 병원마다 使用되는 cardioplegic solution의 구성성분과 조건이 제각기 다른 것은 아직도 完전한 心搏保護液이나 保護法이 開發되지 않았다는 것을 의미하며 使用되는 여러가지 溶液들이 各各의 特性을 가지고 있으므로 優秀性을 가려내기 어려운 실정이다. 그러나 最近 英國의 성 토마스 병원의 心筋代謝研究所(The Rayne Institute)의 보고문헌<sup>4,5,8,17</sup>

에 의하면 일정 조건하에서 여러가지 cardioplegic solution을 사용하여 그成績을 비교 검토하였는데, 단 시간에 같은 조건하에 많은 實驗을 할 수 있는 時間的 및 經濟的 이점을 가진 흰쥐의 摘出心을 사용한 isolated working heart mode를 利用, 各 溶液의 特性 및 저온법과 併用時 心筋保護에 미치는 영향을 rapid screening法으로 관찰 보고하였다. 本 實驗에서도 Nealey<sup>1)</sup>, Hearse<sup>8,9)</sup>, Tyers<sup>6)</sup> 등이 利用한 isolated working rat heart mode를 모방하여 흰쥐 摘出心の 회로를 고안하였다. 그 원리는 Langendorff의 retrograde non-working heart perfusion 및 Nealey의 working heart perfusion을 동시에 利用한 것으로, Shiley 회사의 Shiley blood oxygenator 일부를 使用, oxygenator 및 heat exchanger를 제작하였다(圖 1).

本 實驗에서 얻은 흰쥐 摘出心の 機能的 成績인 心搏動數, 最大 大動脈 收縮期壓 및 冠灌流量에서는 다른 문헌보고와 비슷하였고 大動脈 搏出量이 다소 낮은 것을 보여주었으나 이는 같은 조건하에서 여러 종류 cardioplegic solution을 비교 관찰한 實驗이므로 다른 溶液과의 비교 관찰에 의의가 있다 하겠다. 心筋保護效果에 관한 評價方法으로 術後의 心機能的 變化인 cardiac index, 心搏動數, LVEDP (left ventricle end diastolic pressure) 및 心室壓의 first time derivative(dp/dt) 등의 測定과 術後 catecholamine 使用여부 및 심전도 변화, 心筋代謝에 의한 乳酸, 心筋 酸素消費量, 心筋脂質 및 糖代謝 測定 등이 있으며, 最近에는 血清配素의 評價인 CPK 및 CPK-MB isoenzyme, lactic dehydrogenase(LDH<sub>1</sub>, LDH<sub>2</sub>) 및 GOT 등의 測定을 利用하여 電子顯微鏡으로는 形態學的 組織變化에 관한 檢査가 가능하게 되었고 동위원소를 利用하여 心筋血流分布도 觀察할 수 있었다<sup>49,50,54,55,57,58)</sup>. 心筋損傷에 대한 配素的 檢査法으로 利用되고 있는 CPK 測定 특히 CPK isoenzyme 3 分劃中 MB型은 心臟에서만 特異성이 높은 것으로 이것의 測定은 心筋損傷의 가장 좋은 지표가 되며, Engelman 등은 CPK-MB가 ischemia 時間과 비례해서 상승한다고 하는 한편<sup>51)</sup>, GOT, GPT 및 LDH 變化를 開心術時 心筋損傷의 지표로 삼기에는 限界點이 있다고 지적하였다<sup>37)</sup>. 本 實驗에서는 cold cardioplegic solution 注入과 局所冷却法을 併用하여 心筋의 溫度가 10 ± 1°C로 일정 유지되도록 하여 ischemic arrest를 利用한 同一條件下에서 心搏動數, 最大 大動脈 收縮期壓, 冠灌流量 및 大動脈 搏出量을 測定하였고 心筋損傷의 가장 민감한 지표가 될 수 있는 CPK 遊出量을 조사하므로써, 各 cardioplegic solution의 心筋保護效果에 관한 成績

을 비교 관찰할 수 있었다. 한편, 흰쥐 摘出心을 利用한 경우, 心筋損傷에 의해 遊出되는 CPK量은 결국 CPK-MB量과 같다고 할 수 있다.

心筋保護法에 利用되는 cold cardioplegic solution 使用에 있어 Corti<sup>48)</sup> 등은 4°C 溶液으로 心筋을 8°C까지 하강시켜 120分間 ischemic arrest를 실시하였으나<sup>45)</sup> 대부분의 학자들은 4°C 前後의 용액으로 心筋溫度를 20°C 이하를 유지하므로써 ischemia에 의한 心筋損傷을 1時間以上 방지할 수 있다고 하였다<sup>21,30,39,48,51,52)</sup>. Tyers<sup>11)</sup> 등은 10~15°C cardioplegic solution을 대량 使用하여 心筋溫度가 15°C 前後일 때 心筋保護效果가 뛰어나며 Roe<sup>24)</sup>는 이와 같은 조건하에서 最高 208分까지 ischemia가 가능하였다고 하였다. 또한 開心術時 23~25°C 정도되는 실내온도로 인해 心臟이 점차 가온될 수 있으므로 心臟주위에 계속적인 局所冷却法은 물론 Anoxia에 의해 生成되는 心筋内の 酸性物質 제거 및 心筋全層의 均一한 온도하강을 위해 cold cardioplegic solution을 일정 간격으로 再注入하는 것이 心筋保護效果를 더해 주며 再注入을 위한 이상적 시간간격은 심근비후가 있을 경우 20分 간격이 좋다고 하였다<sup>30,72)</sup>.

Cardioplegic solution 構成成分을 보면 유럽 계통 병원에서는 Mg<sup>++</sup>, procaine 및 mannitol을 주로한 Bretschneider 溶液이나 Kirsh 溶液을 使用하고 있으나, 美州쪽에서는 K<sup>+</sup>를 주로 하여<sup>18,45,47,49,51,53,60)</sup>, 삼투압 적정유지를 위해 albumin을 첨가하고 있으며<sup>48,51)</sup>, 日本계통 병원은 GIK 溶液을 주로 使用하고 있다<sup>33,36)</sup>. 本 實驗에서는 國內에서 널리 使用되고 있는 Young 溶液과 GIK 溶液의 併用<sup>33~36,72)</sup> 및 Bretschneider 溶液<sup>44)</sup>, K<sup>+</sup>-Albumin 溶液을 非 cardioplegic solution Ring 溶液과 비교 실험 관찰하였던 바 Young 및 GIK 溶液 併用群이 가장 좋은 心筋 保護效果를 나타냈다. 이에 使用된 各 cardioplegia 群間の 構成成分의 特性을 본다면, Young 및 GIK 溶液內에<sup>33,34,35,72)</sup> K<sup>+</sup>이 73.9 mEq/L, Mg<sup>++</sup>이 199.7 mEq/L, GIK 溶液內에 K<sup>+</sup>이 20 mEq/L, Bretschneider 溶液內에 K<sup>+</sup> 9 mEq/L, procaine 2 gm/L<sup>44)</sup>, K<sup>+</sup>-Albumin 溶液內에 K<sup>+</sup> 25 mEq/L, lactate가 27 mEq/L 함유되어 있다. 各 cardioplegia 群의 心筋保護作用에 대한 特性을 보면, Young 溶液은 K<sup>+</sup>와 Mg<sup>++</sup> 양자를 함유하고 있어 비교적 급속한 心停止效果와 冠血管抵抗 및 組織內壓을 낮추는 作用이 있으며, membrane stabilizer 및 代謝抑制劑로서의 效果가 있다고 하였다<sup>33,35)</sup>. 또 K<sup>+</sup> 농도가 75 mEq/L 이상이 되면 심한 心筋損傷을 초래한다고 하였으나 本 實驗에서는 小量의 Young 溶液을 注入하여 心停止를 일으킨 후 곧

多量の GIK 溶液을 注入하므로써 고농도의  $K^+$ 이 GIK 溶液에 섞겨 나가 心筋損傷을 줄일 수 있다고 생각된다. Glucose가 心筋保護效果에 관여하는 기전을 보면 嫌氣性 代謝狀態에서 유일한 에너지源으로서 作用하며, ATPase system과  $Na^+-K^+$ 의 membrane transfer system에서 이동하는  $K^+$  流出을 막아  $Na^+$ 와  $K^+$ 의 적정분포를 유지시킨다. 또한 insulin과  $K^+$ 가 첨가될 경우 細胞膜에 作用하여 細胞內로 glucose와  $K^+$  移行을 촉진시켜 細胞를 保護하는 강력한 效果가 있다고 하였다<sup>19,26,27,29,33,41,42</sup>. 한편, Salerno<sup>41</sup>는 開心術前 8 時間동안 GIK 溶液을 정맥주입하고 cardioplegic solution에 glucose를 첨가시킴으로서 ischemic arrest 後의 心筋細胞內 glycogen 値가 정상범위였다고 하였다. 그러나 저온 및 嫌氣性 代謝狀態下에서 에너지源으로서 glucose는 小量만으로 충분하므로 cardioplegic solution의 적정삼투압에 맞추어 그 量을 정하여야 한다<sup>30</sup>. Hearse<sup>15</sup>에 따르면 glucose 첨가가 mannitol 첨가시보다 회복율이 두배정도 높으며, 그 이유는 mannitol은 非代謝性 糖으로 단지 삼투압유지를 위해 필요하나 glucose는 삼투압유지 및 대사인자로서 복합적 效果를 가지기 때문이라 하겠다. 한편 insulin도 복합적 效果가 있으며 糖分解其質이 없는 狀態에서도 細胞保護에 有效한 것으로 나타나 있다<sup>16</sup>. Junge<sup>12</sup>에 의하면 Bretschneider 溶液은 37°C 常溫下 ischemia 유발시에는 心筋保護效果가 없으며 저온법을 併用해야만 效果가 있다고 하였다. 이는 정상 細胞內에 필요한 Calcium 이온이 Bretschneider 溶液內에 포함되어 있지 않기 때문에 기능적 회복을 감소시킨 것으로 보고 있다. 그러나 mannitol을 첨가시킴으로서 삼투압을 347 mOsm 정도로 유지시켜 ischemia 後의 부종발생을 예방할 수가 있었으며, 부종예방을 위한 적정삼투압은 316 mOsm 이상이어야 한다고 하였다<sup>30,70</sup>. Young 溶液 및 Bretschneider 溶液內의  $Mg^{++}$ 은 membrane stabilizer와 代謝抑制因子로서 作用하는데, anoxia 狀態에서는 解糖作用과 lactate 형성을 방해하며 Trans-Sarcolemmal magnesium gradient<sup>30</sup>를 감소시켜 능동적인  $Mg^{++}$  손실을 줄임으로써 Vital enzyme cotactor와 active ATP molecule의 한 부분으로서 作用케 할 뿐아니라 ischemia時 細胞의 生死에 관여하는  $K^+$  流出 및  $Ca^{++}$  流入의 감소와 직접적으로 dysrhythmia의 발생빈도를 낮춘다고 하였고, 최적정량은 溶液內에  $Mg^{++}$ 이 15 mM/L 정도라 하였다<sup>14</sup>. procaine은 membrane stabilizer로서 cardioplegic solution을 빠른 속도로 注入할 때 效果를 얻으며, ischemia 後 arrhythmia 예방에 效果的이고<sup>30</sup> 저온법과 併用時  $K^+$ -cardioplegic solution과 비슷

한 效果가 있다고 하였다<sup>25</sup>.  $K^+$ -cardioplegic solution도 心筋低溫冷却法과 併用時 心筋保護效果가 상승하며<sup>5,7,11,18,24,30,45,46,48,49,51,53</sup>, 대부분  $K^+$  농도가 20 ~ 35 mEq/L 범위내에서 4°C 冷却시켜 使用하므로써 心筋溫度를 20°C 以下로 유지시켜 60分에서 최고 208分<sup>30</sup>間的 ischemia 後 심장회복이 가능하였다고 하였다. Hearse<sup>5</sup>에 의하면 potassium chloride가 potassium citrate보다 心筋保護效果가 우수하다고 하였으며 Todd<sup>20</sup>는 Melrose cardioplegia 溶液에 의한 성적 저하는  $K^+$  이온보다 citrate의 고농도 때문이라 하였다.

$K^+$ -cardioplegic solution의 삼투압을 적정 유지하기 위해 대부분 적당량의 albumin을 혼합하고 있는데<sup>8,20,30,48,51,67,68</sup>, 本 實驗에 使用된  $K^+$ -albumin 群의 cardioplegic solution은 lactated Ringer solution을 利用한 것으로 lactate가 27 mEq/L 되게 함유되어 있다. Hearse<sup>8</sup>의 보고에 의하면 lactate가 29 mEq/L 들어 있는 cardioplegic solution을 使用時 심근회복장애(약 50% 감소)를 초래하였는데 이는 고농도의 lactate에 의해 pyruvate가 lactate로 전환되는 것을 방해하여 心筋에 毒作用을 가지며, 이 전환이 嫌氣性 狀態下에서는 매우 중요한 것으로 이것이 嫌氣性 에너지源의 계속적인 生成을 위해 酸化된 Nicotinamide adenine dinucleotide의 공급원으로 作用한다고 하였다. 이 때문에 本 實驗에서  $K^+$ -Albumin 群의 成績이 불량한 것으로 추측된다. 근래에 와서는  $K^+$ -cardioplegic solution 대신 cold potassium blood cardioplegia를 많이 利用하고 있는데  $K^+$ 이 30 ~ 34 mEq 되게 하고 blood cardioplegia 溫度는 16°C 以下로 낮추지 않는 것을 원칙으로 하고 있다. 이는 cold agglutinin 存在때문이라고 한다<sup>30</sup>. 그러나 Laks<sup>56</sup>, Cunningham<sup>58</sup> 및 Barner<sup>60</sup> 등은 10 ~ 15°C blood cardioplegia를 利用, 臨床에서 좋은 成績을 얻었다고 하였다.

그외 corticosteroid 제재인 methylprednisolone hydrocortisone 및 betamethasone 등을 cardioplegic solution에 첨가하므로써 membrane stabilizer 效果와 細胞間質의 부종을 방지하는 效果를 얻을 수 있다 하였다<sup>63,64,65</sup>.

光學顯微鏡의 所見으로는 cardioplegic solution內  $K^+$ 이 75 mEq/L 以上인 경우 心筋損傷이 심하였으며 25 ~ 30 mEq/L 된 경우에는 거의 損傷이 없었다<sup>18</sup>. 그러나 常溫下(37°C) 60分間 ischemia 誘發時에는 적정농도의  $K^+$ -cardioplegic solution에 의해서도 心筋損傷은 상당했으며 局所壞死, 心筋排列異狀, cross striation 및 pyknotic nuclei의 손실, 心筋細胞의 空胞

化, 濃染 등을 볼 수 있었으나<sup>20</sup>, 冷却法과 併用時에는 단지 경한 혈관주위부종 정도뿐인 것이다.

위와같은 각 cardioplegic solution 特性을 조사한 여러 학자들의 보고와 本實驗의 成績은 대체로 일치하는 경향이며, Young 溶液 및 GIK 溶液을 併用한 群이 가장 우수함을 알 수 있었다. 心筋保護效果에 뛰어난 溶液을 開發하기 위해서는 많은 研究, 努力이 필요하겠으나 溶液內 心筋保護劑의 效果에 대한 完全한 證明이 없이는 高濃度나 完全缺如와 같은 극한상태의 使用濃度는 피하는 것이 좋으며, 細胞外液의 構成과 비슷하면서 서로가 복합적으로 心筋保護效果에 상승 작용을 가져 즉각적인 心停止誘發과 신속 효율적인 心筋冷却에 의한 신진대사저하 및 산소소비량 감소로써 心筋을 完全히 保護할 수 있어야 하겠다<sup>14,16,17,20,29,40,72</sup>.

## V. 結 論

本實驗에서는 modified isolated working heart model<sup>73</sup>을 利用하여 心筋의 摘出心을 체외 순환하고 ischemic arrest를 誘發시켰으며 ischemic arrest에 의해 發生되는 心筋損傷을 예방하기 위해 使用되는 여러 종류의 cardioplegic solution과 局所冷却法(4°C)을 併用 실시하여 각 cardioplegic solution들의 心筋保護效果에 미치는 영향에 대하여 非 cardioplegic solution(Ringer's solution)의 경우와 비교하여 그 成績을 機能的, 配素的 및 構造的 側面에서 觀察하였으며 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 自發의 心搏動出現은 ischemic arrest 60分後 Langendorff perfusion 再開時 第1군(Young 및 GIK)이 평균 16초, 第2군(Bretschneider)이 평균 40초, 第3군(K<sup>+</sup>-Albumin)이 평균 6분이었으며 對照群(非 cardioplegia)은 평균 16分으로서 第1, 第2군이 매우 좋은 回復狀態를 보였다.

2. 心機能 回復率은 ischemic arrest後의 working heart perfusion 실시 30分値를 기준으로 하여 第1군의 回復率은 心搏動數  $91.6 \pm 3.1\%$  ( $p < 0.01$ ) 最大 大動脈 收縮期壓  $83 \pm 3\%$  ( $p < 0.01$ ), 冠權流量  $70 \pm 8\%$  ( $p < 0.05$ ) 및 大動脈 搏出量  $39.3 \pm 9.3\%$  ( $p < 0.05$ )로서 對照群에 비해 매우 有意의인 回復率을 보이며, 第2군에서는 心搏動數  $87.8 \pm 7.5\%$  ( $p < 0.05$ ), 最大 大動脈 收縮期壓  $71.2 \pm 2.3\%$  ( $p < 0.05$ ) 및 大動脈 搏出量  $33.2 \pm 6.6\%$  ( $p < 0.05$ )에서 對照群과 비교시 有意의인 回復率을 보였으나, 第3군은 단지 心搏動數에서 有意한 回復率( $85.8 \pm 5.3\%$ ,  $p < 0.05$ )을 보였을 뿐, 對照群과 비교시 機能的 回復에서 有意한 差가 없었다.

3. Ischemia後 30分間 總 CPK 遊出量은 對照群

$131.2 \pm 12.75$  IU 第1군  $50.65 \pm 12.75$  IU, 第2군  $69.40 \pm 32.21$  IU, 第3군  $103.65 \pm 15.47$  IU로서 第1군(Young 및 GIK)만이 특히 有意한 差를 보여주고 있다( $p < 0.001$ ).

4. 總 CPK 遊出量과 大動脈 搏出量 回復率과는 직접적인 상관관계(correlation coefficient  $r = 0.76$ ,  $p < 0.001$ )가 있었으며 CPK值를 測定하므로써 心筋損傷의 정도를 간접적으로 評價할 수 있을 것이다.

5. 光學顯微鏡의 所見上으로는 각 群에 있어서 心筋細胞 및 contracted band의 損傷은 볼 수 없었으며 단지 경한 부종조건만 나타났다.

## REFERENCES

1. Neely, J.R., Liebermeister, H., Battersby, E.J., and Morgan, H.E.: "Effect of Pressure Development on Oxygen Consumption by Isolated Rat Heart," *Am. J. Physiol.* 212:804-814, 1967.
2. Neeley, J.R., Rovetto, M.J., Whitmer, J.T., and Morgan, H.E.: "Effect of Ischemia on Function and Metabolism of the Isolated Working Rat Heart," *Am. J. Physiol.* 225:651-658, 1973.
3. Brown, A.H., Nelson, R.N., Niles, N.R., Braimbridge, M.V., of Cold Physiological solution as Assessed by Ventricular Function, Histochemistry and Birefringence, *J. Surg. Res.* 14:46-57, 1973.
4. Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Chain, E.D.: "Recovery from Cardiac Bypass and Elective Cardiac Arrest," *Cir. Res.*, 35:448-457, 1974.
5. Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V.: "Hypothermic Arrest and Potassium Arrest," *Cir. Res.* 36:481-488, 1975.
6. Tyers, G.F.O., and Morgan, H.E.: "Isolated Heart Perfusion Techniques of Rapid Screening of Myocardial Preservation Methods," *Ann. Thorac. Surg.* 20:56-65, 1975.
7. Gay, W.A.: "Potassium-Induced Cardioplegia," *Ann. Thorac. Surg.* 20:95-100, 1975.
8. Hearse, D.J., Stewart, D.A. and Braimbridge, M.V.: "Myocardial Protection during Bypass and Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 72:880-884, 1976.
9. Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V.: "Cellular protection during Myocardial Ischemia," *Circulation* 54(2):193-201, 1976.
10. Darracott, S.C., Braimbridge, M.V., Williams, B.T., Bitensky, L., and Chayen, J.: "Myocardial Preserva-

- tion during Aortic Valve Surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73(5):699-706, 1977.
11. Tyers, G.F.O., Williams, E.H., Hughes, H.C., and Todd, G.J.: "Effect of Perfusate Temperature on Myocardial Protection from Ischemia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73(5):766-771, 1977.
  12. Jynge, P., Hearse, D.J., and Braimbridge, M.V.: "Myocardial protection during Ischemic Cardiac Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73:848-855, 1977.
  13. Braimbridge, M.V., Chayen, J., Bitensky, L., Hearse, D.J., Jynge, P., and Cankovic-Darracott, S.: "Cold Cardioplegia or Continuous Coronary Perfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74:900-906, 1977.
  14. Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V.: "Myocardial Protection During Ischemic Cardiac Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75:877-885, 1978.
  15. Tyng, P., Hearse, D.J., Leiris, J.D., Feurray, D., and Braimbridge, M.V.: "Protection of the Ischemic Myocardium," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:2-13, 1978.
  16. Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V.: "Myocardial Protection during Ischemic Cardiac Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:16-21, 1978.
  17. Tyng, P., Hearse, D.J., and Braimbridge, M.V.: "Protection of the Ischemic Myocardium," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:698-705, 1978.
  18. Gharagozloo, F., Fulkley, B.H., Hutchins, G.H., Bixler T.J., Schaff, H.V., Flaherty, J.T., and Gardner, T.J.: "Potassium-Induced Cardioplegia during Normothermic Cardiac Arrest." *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77:602-607, 1979.
  19. Morgan, H.E., Henderson, J.H., Regen, D.M., and Park, C.R.: "Regulation of Glucose Uptake in Muscle," *J. Biol. Chem.* 236:253-261, 1976.
  20. Todd, G.J., Tyers, G.F.O.: "Amelioration of the effects of Ischemic Cardiac Arrest by the Intracoronary Administration of Cardioplegic Solution," *Circulation* 52:1111-1117, 1975.
  21. Nelson, R.L., Goldstein, S.M., McConnell, D.H., Maloney, J.B., and Buckberg, G.D.: "Improved Myocardial Performance after Aortic Cross Clamping by Combining Pharmacologic Arrest with Topical Hypothermia," *Circulation* 54:(111) 11-16, 1976.
  22. Rosenfeldt, F.L., Hearse, D.J., Cankovic-Darracott, S., and Chemical Cardioplegia during Ischemic Cardiac Arrest in the Dog," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79:29-38, 1980.
  23. Hearse, D.J., Stewart, D.A., and Braimbridge, M.V.: "The Additive Protective Effects of Hypothermia and Chemical Cardioplegia during Ischemic Cardiac Arrest in the Rat," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79:39-43, 1980.
  24. Rosenfeldt, F.L., and Watson, D.A.: "Local Cardiac Hypothermia; Experimental Comparison of Shumway's Technique and Perfusion Cooling," *Ann. Thorac. Surg.* 27:17-23, 1979.
  25. Bixler, T.J., Gardner, T.J., Flaherty, J.T., Goldman, R.A., and Gott, V.L.: "Effect of Procaine-Induced Cardioplegia on Myocardial Ischemia, Myocardial Edema, and Postarrest Ventricular Function," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75:886-893, 1978.
  26. Hewitt, R.L., Lolley, D.M., Adrouny, G.A. and Theodore Drapanas: "Protective Effect of Glycogen and Glucose on the Anoxic Arrested Heart," *Surg.*, 75:1-10, 1974.
  27. Klaus, Fey, D.F., Mulder, D., Maloney, J.V., and Buckberg, G.D.: "Prolonged Safe Aortic Clamping by Combining Membrane Stabilization, Multidose Cardioplegia and Appropriate Rh Re-Perfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 74:682-694, 1977.
  28. Sink, J.D., Currie, W.D., Pellom, G.L., Hill, R.C., Randolph Chitwood, W. and Wechsler, A.S.: "Correlation of Mitochondrial Function and Ischemic Contraction of Mitochondrial Function and Ischemic Contraction," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79:570-578.
  29. Ionescu, M.I., and Wooller, G.H.: "Current Techniques In Extracorporeal Circulation, London: Butterworths Co., 1976, P. 321-341.
  30. Effler, D.B.: "Blades' Surgical Diseases of the Chest, 4th ed., Saint Louis: The C.V. Mosby Co., 1978. P. 649-671.
  31. Takahashi, J.: "Experimental Study on Myocardial Protection on by Perfusion on Cooling." *J. Jap. Assoc., Thorac. Surg.* 25:65-75, 1977.
  32. Rosalki, S.V.: "An Improved Procedure for Serum Creatine Phosphokinase Determination," *J. Lab. Clin. Med.* 69:696-705, 1967.
  33. Wada, J., Natsuaki, M., Nagara, H., Oteki, H., Kurosawa, H., Kitamura, N., and Hashimoto, A.: "Clinical

- Evaluation for the Effect of Cold Cardioplegic Solution on Myocardial Protection,*" *J. Jap. Assoc. Thorac. Surg.* 28:53-61, 1980.
34. Young, W.G., Sealy, W.C., Brown, I.W., Hewitt, W.C., Callaway, H.A., Merritt, D.H., and Harris, J.S.: "A Method for Controlled Cardiac Arrest as an Adjunct to Open Heart Surgery," *J. Thorac. Surg.* 31:604-611, 1956.
  35. Sealy, W.C., Young W.G., Brown, I.W., Harris, J.S., and Merritt, D.H.: "Potassium, Magnesium, and Neostigmine for Controlled Cardioplegia," *J. Thorac. Surg.* 37:655-659, 1959.
  36. Hiroshi Shida: "Effect of Potassium-Based Cardioplegia Solution and Pharmacologic Agents on Normothermic Ischemic Myocardium," *J. Jap. Assoc. Thorac. Surg.* 28:69-76, 1980.
  37. Kito, Y., Fujita, T., Naito, Y., Koyanagi, H., Nakajima, N., Takano, H., Tomino, T., Kou, Y., Obara, K., Kosakai, Y., and Kawazoe, K.: "The Methods of Clinical Evaluation on the Effect of Myocardial Protection During Anoxic Arrest," *J. Jap. Assoc. Thorac. Surg.* 28:44-52, 1980.
  38. Maloney, J.V., and Nelson, R.L.: "Myocardial Preservation during Cardipulmonary Bypass," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70:1040-1050, 1979.
  39. Ochsner, J.L.: "Adequacy of Myocardial Protection," *Ann. Thorac. Surg.* 28:305-306, 1979.
  40. Jynge, P., Hearse, D.J., and Braimbridge, M.V.: "Letters to the Editor, Kirsch Cardioplegic Solution," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78:934-936, 1979.
  41. Salerno, T.A., Wasan, S.M., and Charrette, J.P.: "Glucose Substrate in Myocardial Protection," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79:59-62, 1980.
  42. Lolley, D.M., Hewitt, R.L., and Drapanas, T.: "Retropfusion of the Heart with a Solution of Glucose, Insulin, and Potassium during Anoxic Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67:364-370, 1974.
  43. Tyers, G.F.O., Hughes, H.C., Todd, G.J., Williams, D.R., Andrews, E.J., Prophet, G.A., and Waldhausen, J.A.: "Protection from Ischemic Cardiac Arrest by Coronary Perfusion with Cold Ringer's Lactate Solution," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67:411-418, 1974.
  44. Sondergaard, T., Berg, E., Staffeldt, I., and Szczepanski, K.: "Cardioplegic Cardiac Arrest in Aortic Surgery," *J. Cardiovasc. Surg.* 16:288-290, 1975.
  45. Adams, P.X., Cunningham, J.W., Trahan, N.K., Brazier, J.R., Reed, G.E., and Spencer, F.C.: "Clinical Experience Using Potassium-Induced Cardioplegia with Hypothermia in Aortic Valve Replacement," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75:564-568, 1978.
  46. Tyers, G.F.O., Manley, N.J., Williams, E.H., Shaffer, C.W., Williams, D.R., and Kurusz, M.: "preliminary Clinical Experience with Isotonic Hypothermic Potassium-Induced Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 74:674-681, 1977.
  47. Kalmar, P., Bleese, N., Doring, V., Gercken, G., Kirsh, U., Lieser, W., Pokar, H., Polonius, M.J. and Rodewald, G.: "Induced Ischemic Cardiac Arrest," *J. Cardiovas. Surg.*, 16:470-475, 1975.
  48. Conti, V.R., Bertranou, E.G., Brackstone, E.H., Kirklin, J.W., and Digerness, S.B.: "Cold Cardioplegia versus Hypothermia for Myocardial Protection," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76:577-589, 1978.
  49. Kay, H.R., Levine, F.H., Fallon, J.T., Grotte, G.J., Butchart, E.G., Rao, S., Mcenany, M.T., Austen, W.G., and Buckley, M.J.: "Effect of Cross-Clamp Time, Temperature, and Cardioplegic Agents on Myocardial Function after Induced Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:590-603, 1978.
  50. Krause, B.L., Wakefield, J. St. J., Mcmillan, A.B., and Brown, A. H.: "Protection of the Ischaemic Myocardium by Glucose-Insulin-Potassium Infusion Assessed by Ventricular Function and Electron Microscopy," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 29:421-432, 1978.
  51. Engelman, R.M., Rousou, J.H., Vertrees, R.A., Rohrer, C., and Auvil, J.: "Safety of Prolonged Ischemic Arrest using Hypothermic Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79:705-712, 1980.
  52. Roe, B.B., Hutchinson, J.C., Fishman, N.H., Ulliyot, D.J., and Smith, D.L.: "Myocardial Protection with Cold, Ischemic, Potassium-Induced Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73:366-374, 1977.
  53. Craver, J.M., Sams, A.B., and Hatcher, C.R.: "Potassium-Induced Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:24-27, 1978.
  54. Laks, H., Barner, H.B., Standeven, J.W., Hahn, J.W., Jellinck, M., and Menz, L.J.: "Myocardial Protection by Intermittent Perfusion with Cardioplegic Solution versus Intermittent Coronary Perfusion with Cold Blood," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76:158-172, 1978.



55. Barner, H.B., Laks, H., Codd, J.E., Standeven, J.W., Jellinek, M., Kaiser, G.C., Menz, L.J., Tyras, D.H., Pennington, D.G., Hahn, J.W., and Willman, V.L.: "Cold Blood as the Vehicle for Potassium Cardioplegia," *Ann. Thorac. Surg.* 28:509-521, 1979.
56. Laks, H., Barner, H.B., Kaiser, G.: "Cold Blood Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 77:319-322, 1979.
57. Standeven, J.W., Jellinek, M., Menz, L.J., Hahn, J.W., and Barner, H.B.: "Cold Blood Potassium Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78:893-907, 1979.
58. Cunningham, J.N., Adams, P.X., Knopp, E.A., Baumann, F.G., Snively, S.L., Gross, R.I., Nathan, I.M., and Spencer, F.C.: "Preservation of A.T.P., Ultrastructure, and Ventricular Function after Aortic Cross-Clamping and Reperfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78:708-720, 1979.
59. Takamoto, S., Austen, W.J., and Buckley, M.J.: "Comparison of Single-Dose and Multiple-Dose Crystalloid and Blood Potassium Cardioplegia during Prolonged Hypothermic Aortic Occlusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79:19-28, 1980.
60. Barner, H.B., Kaiser, G.C., Codd, J.E., Tyras, D.H., Pennington, D.G., Laks, H., and Willman, V.L.: "Clinical Experience with Cold Blood as the Vehicle for Hypothermic Potassium Cardioplegia," *Ann. Thorac. Surg.* 29:224-227, 1980.
61. Singh, H.M., Tector, A.J., Flemma, R.L., and Lepley, D.: "Topical Myocardial Cooling," *Arch. Surg.* 66: 731-741, 1975.
62. Bretschneider, H.J., Hubner, G., Knoll, D., Lohr, B., Nordbeck, H., and Spieckermann, P.G.: "Myocardial Resistance and Tolerance to Ischemia: Physiological and Biochemical Basis," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 16:241-257, 1975.
63. Busuttill, R.W., George, W.J., and Hewitt, R.L.: "protective Effect of Methylprednisolone on the Heart during Ischemic Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 70:955-965, 1975.
64. Toyama, M., and Reis, R.L.: "Effects of Myocardial Ischemia on Ventricular Compliance," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 70:458-465, 1975.
65. Sunamori, M.: "Protective Effect of Betamethasone on Subendocardial Ischemia after the Cardiopulmonary Bypass," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 19:291-309, 1978.
66. Mulder, D.G.: "Techniques for Cardioplegia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 77:325-326, 1979.
67. Vertrees, R.A., Auvil, J., Rousou, J.H., and Engelman, R.M.: "A Technique of Myocardial Preservation Perfusion," *Ann. Thorac. Surg.* 28:601-602, 1979.
68. Bleese, N., Doring, V., Kalmar, P., Pokar, H., Polonius, M.J., Steiner, D., and Rodewald, G.: "Intraoperative Myocardial Protection by Cardioplegia in Hypothermia," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 75:405-412, 1978.
69. Griep, R.B., Stinson, E.B., and Shumway, N.E.: "profound Local Hypothermia for Myocardial Protection during Open Heart Surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66:731-741, 1973.
70. Weisfeldt, M.L., Scully, H.E., Selden, R., Bello, A.G., Powell, W.J., and Daggett, W.M.: "Effect of Mannitol on the Performance of the Isolated Canine Heart after Fibrillatory Arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 66:290-299, 1973.
71. Chain, E.B., Mansford K.R.L., Opie L.H.: "Effects of Insulin on the Pattern of Glucose Metabolism in the Perfused Working and Langedort Heart of Normal and Insulin Deficient Rats," *Biochem. J.*, 115:537-346, 1969.
72. 이성행, 김규태, 이광숙, 채종욱, 이종태, 김춘동: "開心術에 있어서 GIK의 심근보호효과에 대하여," 「대한흉부외과학회지」 제 12 권, 제 4 호 :442~449. 1979.
73. 金鍾國, 崔亨鎬: "흰쥐의 心臟을 이용한 Modified Isolated Working Heart Perfusion Technique," 「대한흉부외과학회지」, 제 13 권, 제 4 호 :1980 (in Press).
74. Langendorff, O.: "Untersuchen, an Oberlebenden Säugetierherzen," *Arch. Ges. Physiol.* 61:291-332, 1895. "Cited by" Reference No. 1 and No. 4.
75. Krebs, H.A. and Henseleit, K.: *Untersuchungen Über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Hoppeseylers, Z. Physiol. Chem.* 210:33-66, 1932. "Cited by" Reference No. 1.
76. Umbreit, W.W., Burris, R.H., and Stauffer, J.F.: *Preparation of Krebs-Ringer Phosphate and Bicarbonate Solution. In Manometric Techniques. Minneapolis, Burgess Co., 1964. P. 132. "Cited by" Reference No. 1.*