

고양이에서 체표냉각에 따른 심혈관계 변동에 관한 연구

연세대학교 의과대학 약리학교실

안영수·고창만·이우주

=Abstract=

Cardiovascular Changes of Cat in Hypothermia

Young Soo Ahn, Chang Mann Ko and Woo Choo Lee

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hypothermia is an essential preparatory procedure for cardiac surgery, which lows the metabolic rate and myocardial oxygen demand. However, hypothermia itself is a stress enough to change the tonus of sympathoadrenal system, especially the cardiovascular responses to the catecholamines.

It is reported that the positive chronotropic and inotropic response of catecholamines is exaggerated during hypothermia because of decreased norepinephrine uptake at the junctional cleft or decreased catecholamine metabolism. On the other hand, there are evidences of diminished catecholamines responses in low temperature and further, interconversion of adrenergic receptors is also suggested.

Present investigation was planned to observe the cardiovascular changes and its responses to catecholamines during surface hypothermia in cat.

Healthy mongrel cats, weighing 2~3 kg, anesthetized with secobarbital(30 mg/kg), were permitted to hypothermia by external cooling technic. Esophageal temperature, ECG(lead II), heart rate, left ventricular pressure with dP/dt, carotid artery pressure and left ventricular contractile force were monitored with Polygraph(Model 7, Grass), and the respiration was maintained with artificial respirator(V5 KG, Narco).

Followings are summarized results.

1) Surface cooling caused progressive decrease of body temperature and reached $18.8 \pm 0.8^\circ\text{C}$ and $16.9 \pm 0.6^\circ\text{C}$ in 120 and 150 min respectively, after immersion into ice water, and ventricular fibrillation was developed at $20.4 \pm 0.65^\circ\text{C}$.

2) Heart rate, blood pressure and myocardial contractility were decreased after initial increase as the body temperature falls.

3) Systolic and diastolic P/dt of left ventricular pressure were decreased and that the decrement of diastolic dP/dt was more marked.

4) On ECG, ST depression, Twave inversion and prolongation of PR interval were prominent in hypothermia, and moreover, the prolongation of PR interval was marked just prior to the development of ventricular fibrillation.

5) The cardiovascular responses to catecholamines, especially to isoproterenol, were suppressed under hypothermia.

* 본연구는 1982년도 문교부 학술 연구조성비와 1981년도 연세대학교 의과대학 교수연구비의 보조에 의하여 이루어졌음.

서 론

전신 저온법은 1797년 Currie에 의해 급성 알콜 중독증 치료에 시도되었으며 이후 별 진전이 없이 잊혀져 있던 중 1950년 Bigelow 등이 이 방법을 동물에 적용하여 저체온에서 일정시간 혈액순환을 차단시킨 후 체온을 다시 올려 회생시키는데 성공하여 임상적용의 가능성을 제시하였다. 이후 저온법에 대한 관심이 고조되었으며 Lewis 및 Taufic(1953)과 Swan(1953) 등은 저온법을 이용하여 사람에서 심방 충격 결손증 수술에 성공하였다. 이것이 계기가 되어 현재 저온법은 생체 대사율을 저하시킬 목적으로 심장외과 영역에서 개심술 시행시 혈류차단에 따르는 저산소증 방지를 위해 흔히 이용되고 있다.

저온 상태에서의 생체기능은 정상에 비해 많은 변동이 있으며 특히 심혈관계는 심근의 산소 소모량 감소와 아울러 심박동수의 감소, 심근 수축력의 저하 및 이에 따른 심박출량의 감소로 전신의 말초저항이 현격하게 증가함에도 불구하고 혈압은 현저히 하강된다(Black 등, 1976).

체온이 하강됨에 따라 생체내의 자율신경계의 기능에 변동이 초래되며 이러한 변동은 저온법시행시 치명적인 심실전동(ventricular fibrillation)의 발생원인의 하나로 인정되고 있다(Falck 등, 1972). 한편 체온하강에 따라 약물반응도 변동되어 의인성 norepinephrine 및 epinephrine에 의한 심박동 및 심근 수축력 증가 효과가 억압된다고 하나(Cotton 및 Brown, 1975; Booker 등, 1960; Szerkeres 및 Lénárd, 1969), 오히려 심박동 증가반응이 항진되는 supersensitivity 현상을 나타낸다는 주장도 있다(Schneider 및 Gillis, 1966; Muñoz-Ramirez, 1973), 한편 cardiac glycoside 특히 ouabain의 심장에 대한 효능도 저온에서 감소되며 독성 또한 경감된다는 보고가 있으나(Cotton 및 Brown, 1957; Angelakos, 1958) 임상적으로 고열환자에서 cardiac glycoside의 효능이 감소된다는 보고도 있다(Kokenge 및 Van Zweiten, 1973). 온도에 따른 약물반응의 변동은 여러기전에 의해 초래되나 그중 저온에 의해 교감신경성 수용체(Kunos 및 Szenthivany, 1978) 또는 histamine 수용체의 양상이 변한다는 주장(Cook 등, 1977)이 있어 약리학적으로 흥미롭다. 그러나 이와같은 온도 변동에 따른 약물 반응 변동에 대한 실험은 주로 생체외-적출장기에서 실시되었고 생체내에서의 실험은 드물다. 그러므로 본실험에서는 고

양이를 이용하여 체포 냉각법으로 체온을 저하시키면서 온도저하에 따른 심혈관계 변동을 관찰하고, 또한 저체온상태에서 수종 catecholamine에 대한 반응을 관찰하고자 하였다.

실험 방법

이 실험에서는 체중 3~4 kg의 고양이를 암수 구별 없이 사용하였으며 secobarbital sodium(30 mg/kg)으로 마취 후 대퇴정맥(femoral vein)에 polyethylene tube를 삽입하여 약물 주입로로 사용하였고 경동맥에 십관한 것은 pressure transducer(P23 AC, Statham)에 연결하여 Polygraph(Model 7, Grass)에 동맥압을 표시케 하였다. 심전도는 사지에 전도자를 연결시켜 ECG preamplifier(7P6C, Grass)를 통해 Standard lead II를 기록하였다. 또한 기관절제출을 시행하여 호흡기(V5 KG, Narco)에 연결하여 개흉하고 좌심실 첨단부에 직접 catheter를 삽입하여 pressure transducer와 연결시킴으로써 좌심실 압을 Polygraph 상에 표시하였다. 또한 18 mm의 strain gauge arch(cotten, 1953)를 직접 우심실 전면에 부착시켜 심근수축력을 측정하고 좌심실 압을 미분기(Differentiator, 연세의대 의용공학과 제작)에 연결시켜 dP/dt를 산출하였으며 심박동수 변동은 ECG를 tachograph preamplifier(7P4 C, Grass)를 이용하여 측정하였다. 실험조작이 끝난 고양이는 보온방석위에서 일정한 체온을 유지시킨 후 얼음과 소량의 물로 채운 실험용기내에 넣음으로써 표면성 저온법을 시행하였으며 체온은 telethermometer(46 TUC, yellow spring)를 이용하여 식도온을 측정하였다.

실험 성 적

1) 냉각시간과 체온변동

고양이에서 체포냉각법을 시행하면 정상 $37.5 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 에서 30분, 60분 및 90분에 $31.1 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$, $25.6 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ 및 $21.8 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 로 식도온이 저하되며 평균 $20.4 \pm 0.65^{\circ}\text{C}$ 일때 심실전동이 발생되면서 심정지가 일어났다. 심정지 후 계속 체온을 저하시키면 120분 및 150분에 $18.8 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 및 $16.9 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ 를 나타내며 15°C 까지 체온을 하강시킨 다음 체온을 상승시켰을 때 7마리 중 2마리는 사망하였다(Fig. 1.)

2) 체표냉각으로 인한 심혈관계 변동

심박동수는 37.5°C 에서 $154.7 \pm 9.2/\text{min}$ 를 나타내나 체온이 하강된 34°C , 30°C , 26°C 및 22°C 에서는 박동수가 각각 132.7 ± 4.9 , 106.6 ± 5.8 , 72.6 ± 6.0 및 37.7 ± 3.9 로 감소하였다. 수축기 혈압은 체온 37.5°C 에서 $89.6 \pm 6.6 \text{ mmHg}$, 체온하강으로 점차 증가하여 30°C 에서 102.4 mmHg 로 최고치를 나타내고 그후 급격히 하강되어 22°C 에서는 $61.0 \pm 6.3 \text{ mmHg}$ 를 나타냈다. 확장기 혈압은 37.5°C 에서 $64.7 \pm 7.1 \text{ mmHg}$, 36°C 에서 $66.9 \pm 6.6 \text{ mmHg}$ 로 일시적인 상승을 보인 다음 점차 감소하여 22°C 에서는 $26.7 \pm 7.0 \text{ mmHg}$ 를 나타내었다. 따라서 맥압(pulse pressure)은 체표냉각과 더불어 증가하기 시작하여 37.5°C 에서 $22.4 \pm 0.4 \text{ mmHg}$, 30°C 에서는 $43.7 \pm 4.7 \text{ mmHg}$ 로 최대의 증가를 나타내며 그후 서서히 감소되나 22°C 까지는 $34.3 \pm 2.9 \text{ mmHg}$ 의 넓은 맥압을 보였다. 한편 심근수축력은 일시적으로 증가하여 34°C 에서 114.9% 를 나타내었다가 점차 감소하여 22°C 에서는 37°C 의 수축치에 비하여 $62.8 \pm 13.1\%$, 20°C 에서는 $36.4 \pm 13.8\%$ 로 심하게 억압되었다(Fig. 2, Fig. 3).

한편 체온 37.5°C 에서 좌심실압의 수축기 압의 dP/dt 는 $3,650 \pm 80 \text{ mmHg/sec}$ 를 나타내고 체표냉각으로 일시적인 상승을 보여 34°C 에서 $4,275 \pm 270 \text{ mmHg/sec}$ 의 최고치를 보인 다음 서서히 감소하여 28°C 에 $3,383 \pm 117 \text{ mmHg/sec}$ 를 나타내고 그 이후는 급격히 저하되는 양상을 나타내었다. 이완기 압의 dP/dt 역시

37°C 의 $3,158 \pm 361 \text{ mmHg}$ 에서 체표냉각으로 일시적으로 상승한 후 감소하기 시작하여 수축기의 dP/dt 보다 감소속도가 빨랐다. 결과적으로 수축기 압의 dP/dt 와 이완기 dP/dt 의 비는 37°C 의 1.16에서 30°C , 28°C 및 26°C 에서 1.42, 1.87 및 2.84로 급격히 커지는 현상을 볼 수 있었다(Fig. 4, Fig. 5).

3) 체표냉각으로 인한 심전도 변동

체표냉각에 따른 심전도변동의 특징적 소견은 S-T 상승과 T-파의 전도로서 평균 $26.9 \pm 1.2^{\circ}\text{C}$ 에서 S-T

Surface Hypothermia

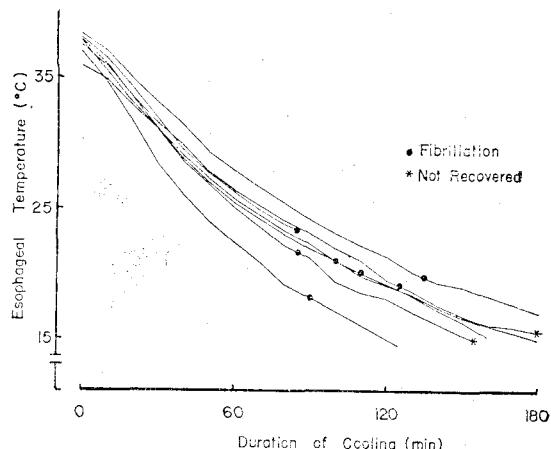


Fig. 1. Changes of esophageal temperature by surface hypothermia in cats.

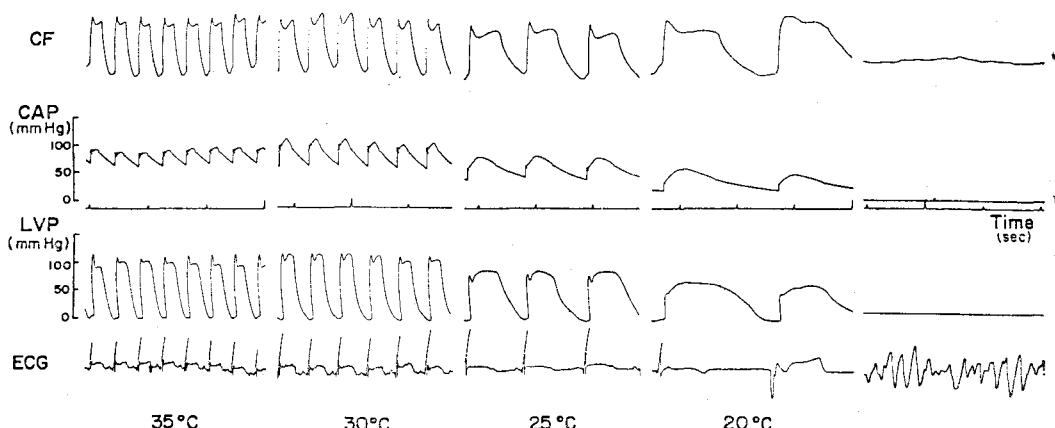


Fig. 2. Effects of hypothermia on contractile force(CF), carotid arterial pressure(CAP), left ventricular pressure(LVP) and electrocardiography(ECG) in cats

—안영수 외 2인 : 고양이에서 체포냉각에 따른 심혈관계 변동에 관한 연구—

상승을 $23.7 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 에서 T-파 전도를 나타냈다. 한편 P-R 간격은 체온하강에 따라 서서히 증가되어 심실颤동 발생직전 급격히 증가되었다(Fig. 6).

4) 저온에서의 catecholamine 반응

체온 25°C 에서 norepinephrine을 정맥주사하면 37°C 의 반응에 비하여 $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 용량에서는 심박동 수 증가반응이 향진되며 이완기 혈압 증가반응은 감소되었으나 $1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여로는 이완기 혈압증가반응은 의의있게 상승하였다. 그러나 수축기 혈압치는 37°C 와 25°C 의 체온에서 거의 비슷하였다(Table 1, Fig. 7). 한편 25°C 에서 Epinephrine $0.1\sim 3.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여에 의한 심박동수와 수축기 및 이완기 혈압 변동은 37°C 에서의 반응에 비해 큰 차이를 관찰할 수 없었다(Table

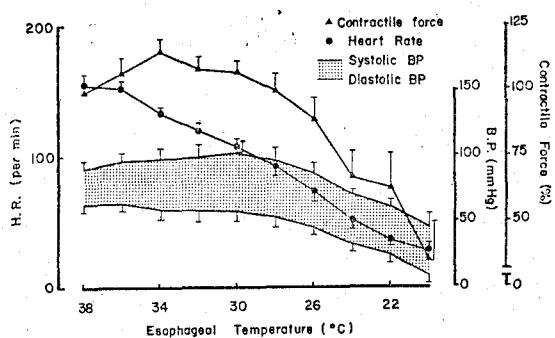


Fig. 3. Changes of heart rate(HR), blood pressure(BP) and contractile force during hypothermia in Cats. Vertical bars indicate S.E. of means.

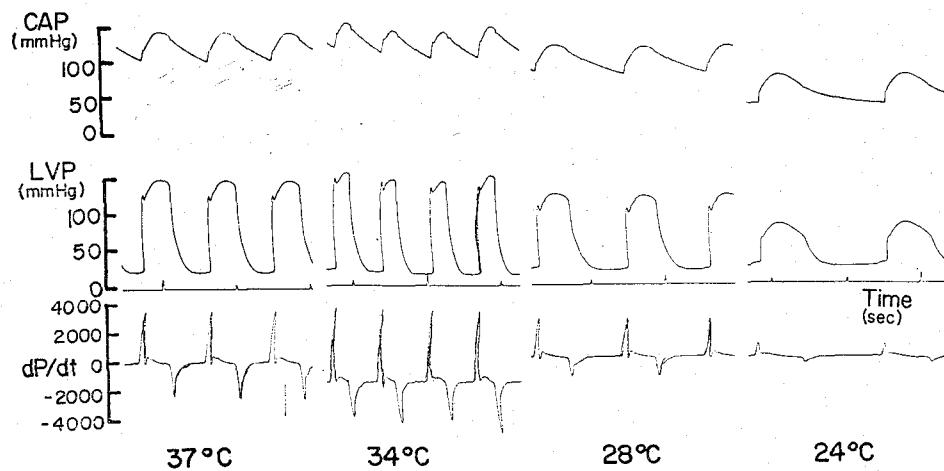


Fig. 4. Changes of carotid artery pressure(CAP), left ventricular pressure(LVP) and dP/dt of LVP during hypothermia in cats.

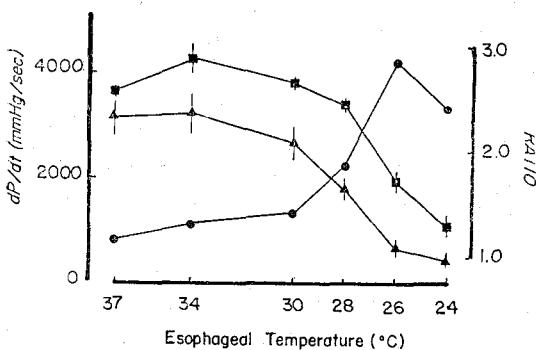


Fig. 5. Changes of dP/dt of systolic(■—■) and diastolic(▲—▲) left ventricular pressure and its ratio during hypothermia in cats. Vertical bars indicate S.E. of means.

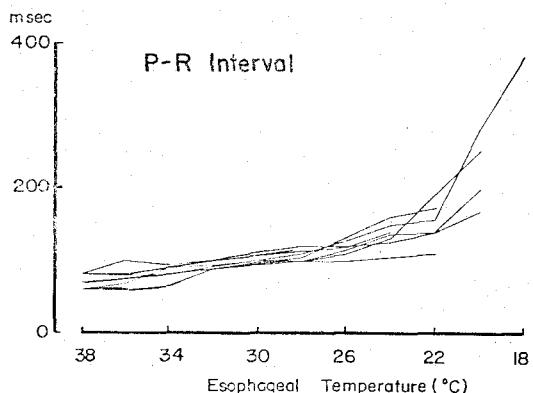


Fig. 6. Changes of PR interval of electrocardiograph monitored during hypothermia in cats.

Table 1. Effects of norepinephrine on the heart rate(HR), systolic pressure and diastolic pressure of the normothermic or hypothermic cat

	0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$		0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$		1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$		3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
HR(Rate/min)	37°C	139.8±14.2	134.5±10.8	142.3±15.8	148.5±12.3	161.0±23.4	172.0±18.9	159.3±19.2	212.5±11.1
	25°C	51.5±8.4	55.8±7.7	50.8±8.1	59.0±5.9	55.7±8.7	60.3±3.2	52.8±6.8	61.8±2.6
SP(mmHg)	37°C	86.5±6.8	109.0±10.9	82.5±8.3	131.3±16.8	85.7±8.7	151.7±22.9	79.0±4.6	173.0±16.8
	25°C	62.3±6.8	76.8±6.8	63.0±7.4	95.0±7.8	58.7±6.4	109.0±10.2	58.5±4.5	120.8±9.1
DP(mmHg)	37°C	61.3±7.5	81.8±9.0	56.3±7.4	96.3±12.8	62.7±11.9	105.3±19.2	55.0±6.1	122.5±12.0
	25°C	33.8±5.5	40.8±7.6	33.3±6.0	53.0±7.9	30.0±5.8	64.3±5.8	30.0±4.1	79.3±6.4

• Values are means±S.E. of mean

5

Table 2. Effects of epinephrine on the heart rate(HR), systolic pressure(SP) and diastolic pressure(DP) of the normothermic or hypothermic cat

	1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$		0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$		1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$		3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
HR(rate/min)	37°C	152.3±17.9	158.3±14.9	148.8±15.7	173.8±10.2	149.0±16.2	187.5±7.8	147.0±16.0	202.5±10.3
	25°C	51.5±8.9	54.5±8.2	50.3±9.1	60.0±7.4	49.0±9.3	64.0±7.4	49.5±9.2	65.8±6.2
SP(mmHg)	37°C	83.8±4.7	100.0±4.1	89.8±7.5	116.0±12.8	94.0±7.1	134.5±13.6	88.8±3.1	166.8±14.0
	25°C	60.3±6.6	70.5±7.7	59.5±6.9	77.5±10.5	60.5±6.5	87.0±10.9	57.0±4.1	105.8±8.7
DP(mmHg)	37°C	53.8±7.7	66.3±9.0	60.8±9.0	70.8±11.8	63.3±13.7	89.5±16.6	61.5±13.6	115.0±21.9
	25°C	31.0±4.9	36.3±7.5	30.5±5.9	35.0±13.2	30.0±5.4	46.3±9.9	28.8±4.3	60.5±10.6

• Values are means±S.E. of mean

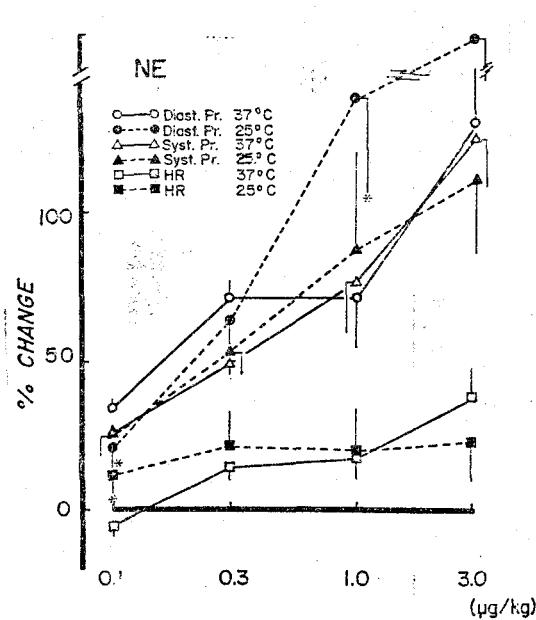


Fig. 7. Dose-response of norepinephrine(NE) on the blood pressure during hypothermia, in cats. Vertical bars indicate S.E. of means.

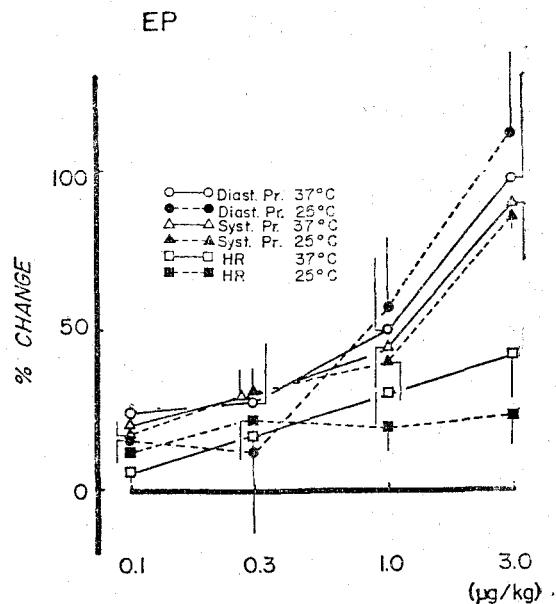


Fig. 8. Dose response of epinephrine(EP) on the blood pressure during hypothermia in cats. Vertical bars indicate S.E. of means.

Table 3. Effects of isoproterenol on the heart rate(HR), Systolic pressure(SP) and diastolic pressure(DP) of the normothermic or hypothermic cat

	0.1 µg/kg		0.3 µg/kg		
	Before	After	Before	After	
HR(rate/min)	37°C	146.3±15.2	196.8± 9.6	149.5±16.4	223.8± 5.5
	25°C	48.5± 6.2	62.3± 4.6	49.3± 6.6	67.3± 5.1
SP(mmHg)	37°C	96.5± 8.4	111.0±11.4	103.0± 9.1	127.3±15.3
	25°C	61.5± 7.6	66.0± 5.7	61.5± 7.6	60.8± 4.7
DP(mmHg)	37°C	67.8±10.8	41.8± 3.9	70.5±12.3	33.0± 5.5
	25°C	30.3± 6.5	26.3± 5.5	30.8± 5.9	23.8± 5.5

• Values are mens±S.E. of mean

2, Fig. 8),

이에 반하여 Isoproterenol은 정상체온 37°C에서의 반응보다 25°C에서 수축기압 증가 및 이완기혈압 하강반응이 모두 둔화되었으며 심박동수증가효과의 감소 경향을 나타내었다(Table 3, Fig. 9).

고 졸

생체의 체온 하강은 여러가지 생리현상의 변동을 초

래하며 특히 대사율의 감소와 아울러 심혈관계의 억압이 현저하게 나타난다. 즉 심박동수, 심근수축력 및 혈압은 체온하강에 따라 계속적으로 감소하며 대부분 심정지(cardiac standstill)나 심실전동(ventricular fibrillation)에 빠지게 된다.

본 실험에서 체온하강으로 인한 심실전동은 평균 20.4°C에서 발생하였으며 이러한 사실은 이(1983)의 보고와 일치한다. 이와같은 심실전동의 발생기전에 관하여는 많은 논란이 있으며 심근의 irritability 증가

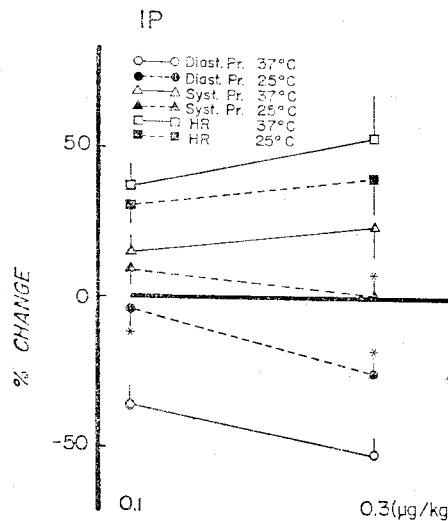


Fig. 9. Dose-response of isoproterenol(IP) on the blood pressure during hypothermia in cats. Vertical bars indicate S.E. of means.

(Hegnauer 및 Angelakos 1959), 저산소증(Swan 및 Kortz, 1956), 저칼륨혈증(Montgomery 등 1954)에 관여한다고 하며 이(1983)는 심근내 catecholamines 함량저하가 한 요인이라고 하였다. 또한 β -수용체 봉쇄제투여로 심방불응기가 현저히 연장되고 심실전동발생이 지연되는 경향을 보였다고 한다.

한편 마취의 깊이에 따라 양상의 차이도 있어 경한 마취시에는 체온하강과 더불어 초기에 일파성의 심박동수 및 혈압의 증가가 나타나기도 한다. 심박출량은 심박동수 감소와, 저체온으로 인한 체내 수분의 재분배로 인해 감소 하나, 일회 박출량(stroke volume)은 변동없거나, 다소 감소한다. 말초 저항은 체온의 하강에 따라 현격히 증가하여 16~20°C에서는 정상체온에서의 저항보다 2~3배 높아진다(Bigelow 1950, Thauer 1961). 또한 심전도상에는 P-R 간격의 연장, Q-T 간격의 연장, QRS의 연장과 T-파의 전도가 현저하게 나타나며, 이러한 일련의 심혈관계의 변동은 본 실험에서도 재확인할 수 있었다.

한편 심근은 체온하강에 따라 근섬유의 신장이 감소하며, 일정 혈압유지를 위한 O_2 소비량은 감소하고(Gerola 등, 1959), 심박동수가 감소하므로 isovolumetric maxima는 정상체온에서의 같은 심실용적에 비해 더 증가한다(Doi, 1920). 그러나 isovolumetric minima는 체온하강에 따른 심실내 이완말기압(ventricular end-diastolic pressure)과 좌심방내압(left auricular pressure)의 감소(Berne, 1954; Goldberg, 1958)

및 대동맥의 이완기압과 수축기압의 감소에 따라 그변화가 미약하다(Thauer, 1961).

본 실험에서도 체온하강에 따라 수축기의 최대 dP/dt와, 이완기의 최저 dP/dt는 동시에 감소하였으나 Iso-volumetric maxima의 증가로 이완기 dP/dt에 비해 수축기 최대 dP/dt가 더욱 커지므로 그 비가 증가되는 것을 볼 수 있었다.

체온의 하강은 이러한 생리적 현상의 변동과 아울러 외부에서 투여한 약물의 효능도 현저한 차이를 초래하여 특히 저온마취때 외인성 catecholamine에 의한 심혈관계 반응의 변동에 대해서는 많이 추구되어 왔다.

Norepinephrine 혹은 epinephrine의 심박동 및 심근수축력 증가효과는 저온에서 감소되어(Cotton 및 Brown, 1957; Booker, 1960; Salzano 및 Hall, 1961 Szekeres 및 Léonára, 1969), 25°C에서는 정상체온의 1/5로 감소한다(Koella 등, 1954) 이에 반하여 catecholamine의 심박수 증가효과가 온도저하에 따라 항진되는 supersensitivity 현상이 나타난다는 주장(Schneider 및 Gillis, 1966)도 있으며 그 기전으로서 접합열에서 catecholamine의 채흡수감소(Sacks, 1970; Oppermann 등, 1971), 대사효소 활성의 감소(Schneider 및 Gillis, 1966; Muñoz-Ramirez 등, 1973)에 의한 Catecholamine의 촉적에 의한다고 추측되고 있다. 한편 Kunos 및 Szentivanyi(1968), Nickerson 및 Kunos(1977)는 저온으로 인해 β -수용체가 α -수용체에로 전환되어 supersensitivity를 나타낸다고 추측하였다. 저온법에 의한 심실성 부정맥 특히 심실전동은 심근의 supersensitivity 현상으로 설명하기도 한다(Falck 등, 1972).

그러나 이러한 사실들은 대부분 α -수용체를 경유한 반응에 대한 설명으로 β -수용체 활성도의 변화에 대한 언급은 드물다.

Duncan 및 Broadley(1978)는 저온에서의 isoprenaline에 의한 심박동 및 수축력의 증가가 β -수용체 및 adenylate cyclase의 활성도 증가에 의할 것이라 주장하였으나 별다른 주목을 끌지 못하고 있는 실정이다.

더우기 이러한 사실들은 주로 적출장기에서 일어나는 현상으로 생체에서 행한 본 실험에서는 norepinephrine 및 epinephrine에 의한 효능의 변화는 없었으나, 오히려 β -수용체 효현약물인 isoproterenol에 의한 심박동수 증가나 혈압 하강 효과가 현저하게 둔화되어, 생체에서는 적출장기에서와는 달리 α -수용체의 활성도 변화보다는 β -수용체 활성도 변화가 현저한 것으로 생각되며 이는 앞으로 계속 추구하여야 할 과제

이다.

결 론

체포냉각법으로 고양이의 체온을 하강시키고, 저체온시의 심혈관계 기능 및 catecholamine의 반응을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 고양이에 체포냉각법시행시 체온은 120분 및 150분에 $18.8 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ 및 $16.9 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ 로 현저히 하강되었으며, 평균 $20.4 \pm 0.65^{\circ}\text{C}$ 에서 심실颤동이 발생하면서 심정지가 일어났다.
- 2) 심박동수 혈압, 심근수축력은 체온 하강에 따라 초기에 일시적으로 증가하고 이후에는 계속적인 감소가 나타났다.
- 3) 체온하강에 따라 좌심실압의 수축기 dP/dt 치 및 이완기 dP/dt 치는 모두 감소하였으나 그 비는 현저히 증가하였다.
- 4) 체온하강으로 심전도상에 S-T 상승과 T-파 전도 소견이 각각 $26.9 \pm 1.2^{\circ}\text{C}$ 및 $23.7 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 에서 나타나며 P-R 간격은 계속 증가하나 심실颤동 발생 직전에는 급격히 증가되었다.
- 5) 저온에서는 norepinephrine, epinephrine 반응에 비해 isoproterenol 반응이 현저히 둔화되었다.

REFERENCES

- 1) Angelakos, E.T., Torres, H. and Driscoll, R.: *Ouabain on the hypothermic dog heart*. Am. Heart J., 56:458-462, 1958.
- 2) Thauer, T.: *The circulation in hypothermia of nonhibernation animal and man*. Handbook of physiology, 1899-1920, 1980.
- 3) Bigelow, W.C., Eindsay, W.K.: *Hypothermia Its possible role in cardiac surgery: An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperature*. Ann. of Surg., 132: 849-866, 1950.
- 4) Booker, W.M.: *Comparision of the action of adrenaline and noreadrenaline of the isolated perfused guinea pig heart during normothermia and hypothermia*. Arch. int. Pharmacodyn., 124:11-20, 1960.
- 5) Cotton, M. dev, and Brown, T.G.: *Effects of pressor amines and ouabain on the heart and blood pressure during hypothermia*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 121:319-329, 1957.
- 6) Currie, J.: *Medical reports on the effects of water cold and warm as a remedy in fever and other diseases applied to the surface of the body or used internally*. 1st ed. Candell and Davis, Liverpool, 1971.
- 7) Doi, Y.: *Studies on muscular contraction 1. The influence of temperature on the mechanical performance of skeletal and heart muscle*. J. Physiol., (London) 54:218, 1920/1921.
- 8) Dukan, C. and Broadley, K.J.: *Possible sites of temperature dependent changes in sensitivity of positive inotropic and chronotropic responses to sympathomimetic amines by comparisons of the temperature optima for arrange of agonists*. Arch. int. Pharmacodyn., 231:196-211, 1978.
- 9) Falck, B., Nielson, K.C., Owman, C.H., Persson, H. and Sporrong, B.: *Adrenergic mechanisms in the development of hypothermic ventricular fibrillation in the isolated perfused heart of the cat*. Eur. J. Pharmacol., 19:66-74, 1972.
- 10) Goldberg, L.I.: *Effects of hypothermia on contractility of the intact dog heart*. Am. J. Physiol., 194:92-98, 1958.
- 11) Koella, W.P., Ballin, H.M., Gellhorn, E.: *Effect of cold by immersion on direct and reflex excitability of autonomic centers*. Arch. int. Physiol., 62:54-69, 1954.
- 12) Gerola, A., Feinberg, H. and Katz, L.N.: *Myocardial oxygen consumption and coronary blood flow on hypothermia*. Am. J. Physiol., 196:719-725, 1959.
- 13) Kokenge, F. and Van Zwieten, P.A.: *The influence of hyperthermia on the pharmacokinetic behaviour of cardiac glycosides. vol. 2. Symposium on drugs and heart metabolism. First congress of the Hungarian Pharmacological society. 1971, pp.233-241*, 1973.
- 14) 이우주: *Catecholamine*에 관하여: 제 4편 심실颤동발생에 있어서의 catecholamine의 의의 대한 약리학회지 19권, 19:15, 1983.

- 15) Lewis, F.J. and Taufic, M.: *Closure of atrial septal defects with a aid of hypothermia, one successful case.* *Surgery*, 33:52-59,
- 16) Muñoz-Ramirez, H., Haavik, C.O. and Ryan, C.F.: *Temperature dependent supersensitivity to isoprenaline in mouse atria.* *Eur.J. Pharm-a col.*, 22:43-46, 1973.
- 17) Nickerson, M. and Kunos, G.: *Discussion of evidence regarding induced changes in adrenoceptors.* *Fed. Proc.*, 36:2580-2583, 1977.
- 18) Kunos, G. and Szentivanyi, M.: *Evidence favouring the existence of a single adrenergic receptor.* *Nature*, 217:1077-1078, 1971.
- 19) Opperman, J.A., Ryan, C.F. and Haavik, C.O.: *The role of metabolism in temperature dependent sensitivity in isolated guinea pig atria to sympathomimetic amines.* *Life Sci.*, 10:613-622, 1971.
- 20) Black, R.P., van Devanter, S. and Cohn, H.L.: *Current research review Effects of hypothermia on systemic metabolism and function.* *J. Surgical Research*, 20:49-63, 1976.
- 21) Schneider, F.H., Gillis, C.N.: *Hypothermic potentiation of chronotropic responseof isolated atria to sympathetic nerve stimulation.* *Am. J. Physiol.*, 211:890-896, 1966.
- 22) Szekeres, L. and Leonard, G.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 16:221, 1959. Cited from Fuhrman, G.J. and Fuhrman, F.A.: *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1:65-78, 1961.
- 23) Salzano, J. and Hall, F.G.: *Effects of hypothermia on reflex activity in the anesthetized dog.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 106:199-202, 1961.
- 24) Swan, H., Zeavin, I., Bount, S.G. and Virtue, R.W.: *Surgery by direct vision to open heart during hypothermia.* *J.A.M.A.*, 153:1081-1085, 1953.