

송아지에 이식한 공기구동형 인공심장의 혈역학적 연구

박표원* · 문현수* · 박영관* · 이영균* · 노준량**

— Abstract —

Hemodynamic study of Pneumatic Artificial Heart Implanted in Calves

Pyo Won Park, M.D.*, Hyoun Soo Moon, M.D.*, Young Kwan Park, M.D.*,
Yung Kyoon Lee, M.D.*, Joon Ryang Rho, M.D.**

Pneumatic total artificial heart(TAH) has been clinically applied for the purpose of permanent or temporary use followed by cardiac transplantation in the patients with end stage heart diseases.

In spite of the good durability of the pneumatic TAH, thrombus formation, bleeding and infection resulted in death. The Tomasu heart, which is a type of pneumatic TAH, was used in this study. This model is a modified Jarvik heart and consists of atrial cuffs, out-flow vascular grafts and thin-layer seamless diaphragm type of ventricles.

Cardiac outputs of the left artificial heart were measured by Donovan's mock circulation under variable conditions of driving parameters, and an experimental artificial heart implantation was performed in 4 calves to observe the changes of hemodynamic parameters in early postoperative period and hematologic and bio-chemical changes in a long-term survival case.

In the mock circulation test, cardiac output of the heart was increased with the increase of the left atrial pressure and left driving pressure. Maximum cardiac output was obtained at the heart rate of 120 to 130 /min and percent systole of 40 to 45% under the condition of a constant left driving pressure of 180mmHg and left atrial pressure of 10mmHg.

During the first 24 hours of TAH pumping, driving pressure ranged from 178 ± 5 mmHg to 187 ± 8 mmHg for the left heart and from 58 ± 6 mmHg to 78 ± 28 mmHg for the right heart.

The Mean arterial pressure significantly increased between 2 and 8 hours after the start of pumping. The survival time ranged from 27 hours to 46 days. The causes of death were respiratory failure in 2 cases, mechanical valve failure in one, and left ventricular outflow obstruction due to thrombus in a 46-day survival case.

This study demonstrated that Tomasu artificial heart operated effectively during the first 24 hours of artificial heart pumping, but thrombus formation around the valve holding area was the main problem in long-term survival case.

Key words : Pneumatic total artificial heart, Tomasu heart, Mock circulation, Driving parameters, calf

*세종심장병 연구소

*Sejong Heart Institute

**서울대학교 의과대학 흉부외과

**Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University
1990년 4월 20일 접수

1. 서 론

점차 증가하는 심장질환의 말기 환자에 마지막 치료방법으로 심장 이식수술이 널리 이용되고 있으나 장기공여자가 극히 제한되어 있어 적절한 시간과 장소에서 심장이식수술이 가능하지 못하며 또한 많은 수의 환자에서는 심장이식수술의 적용이 되지 못해 인체에 적합한 인공심장의 개발이 절실했다.

인공심장에 관한 연구는 1975년 Cleveland Clinic 의 Akutsu 와 Kolff에 의해 압축공기에 의해 작동되는 2개의 혈액펌프를 가진 완전인공심장이 만들어져 개에 이식되어 90분동안 작동된 것이 처음 있었으며¹⁾ 1967년에 Kwan-Gett 이 개발한 공기구동형 인공심장이 개에 이식되어 50시간 생존하였다³⁷⁾.

최초의 인공심장의 임상사용은 1969년 Cooley 가 좌심실류 절제 수술후 심한 심부전으로 체외순환으로부터 이탈이 불가능했던 47세된 남자환자에서 시행되었는데 Domingo Liotta가 만든 공기구동형 인공심장을 이식하여 64시간 작동한 후 심장이식수술을 시행하였으나 32시간후 사망하였다¹²⁾.

한편 동물실험에서는 1978년 Utah 대학의 Jarvik 인공심장에 전기유압식변환기(electrohydraulic converter)를 부착한 모터구동형 인공심장을 소에 이식하여 35일 생존하였으나 인공심장의 부피가 크고 수액 누출등의 기계적 문제가 지적되었다³²⁾. Utah 대학의 공기구동형 인공심장의 동물실험은 횡격막에 Dacron mesh를 제거하여 횡격막의 내구성과 유연성을 높이고 공기튜브가 피부를 통과하는 부위에 Polyester felt를 부착하여 피부감염을 예방하고 심방방합부와 동맥연결구의 혈류방향과 재질을 변화시켜 혈전형성을 감소 시킴으로써 1981년에는 268일 생존하여²⁷⁾ 공기구동형 인공심장의 영구적 목적으로의 사용 가능성을 시사하였다. 두번째 완전인공심장의 임상사용은 1981년 관상동맥회로술후 급성심부전에 빠진 환자에 Akutsu의 인공심장을 심장이식수술의 중간역할로 이용하였으나 심장이식수술후 사망하였다¹¹⁾.

인체에 영구적 목적의 인공심장이식수술은 1982년 Utah 대학의 DeVries에 의해 심장이식수술이 불가능했던 61세 치과의사에 이식되었으나 승모판막부전, 항응고제 사용에 따른 수차례의 출혈, 염증으로

112일후 사망하였다. 그후 4차례의 영구적 목적의 인공심장 이식수술이 더 시행되었으나 출혈, 뇌전색증, 염증, 신부전의 합병증이 빈번히 동반되어 좋은 결과를 얻지 못했다¹⁵⁾.

1984년에는 Pennsylvania 주립대학에서 모터구동형 인공심장이 소에 이식되어 222일 동안 장기생존 하였으며⁵⁰⁾ 1985년 Copeland 에 의해 공기구동형 인공심장이 심장이식수술의 가교역할로 처음 성공적으로 사용된 이래³⁹⁾ 미국, 캐나다, 프랑스, 영국, 스웨덴, 오스트리아, 서독에서 시행 되었다. 심장이식수술의 가교역할로 가장 많이 이용된 Jarvik 인공심장은 1988년 2월까지 81례 사용되었는데 72% 에서 심장이식수술을 받았고 38%가 생존하였다²⁹⁾.

동물에서의 인공심장이식수술방법은 초기 Kawai 등³⁶⁾에 의해 흉골정중 절개를 시행했으나 Olsen 등⁴⁵⁾에 의해 개흉수술이 보편화 되었으며 실험에는 소^{27,43,53)}, 양^{20,23)}, 염소³⁾가 이용되었다.

인공심장이식수술 초기의 장애요인은 호흡부전, 출혈및 인공심장의 체내에 해부학적 적합성등이 지적되고 있으며 장기생존시의 문제점은 감염^{21,42)} 횡격막의 석회화,^{27,30)} 혈전발생, 유입부의 Pannus 형성,⁴⁶⁾ 동물의 성장에 따른 인공심장의 상대적인 심박출량의 부족, 판막부전및 횡격막파열등의 기계적문제^{16, 51)} 등이 지적되었다.

판막부전및 횡격막파열, 유입부의 Pannus 형성등은 압축공기의 압력파형^{10,49)}과 Utah 대학에서 개발한 COMDU(Cardiac output measurement and diagnostic unit) 로 조기진단이 가능하게 되었으며⁴⁴⁾ 공기구동형 완전인공심장의 동물실험에서의 최장기 생존기록은 Pennsylvania 대학의 인공심장이 353일 생존한 것으로⁴⁾ 아직도 1년 이상의 장기생존은 보고된 것이 없다.

이번 실험에 이용된 Tomasu 인공심장은 Jarvik 인공심장을 동양인의 체격에 맞게 변형시킨 것으로 동물실험에서 228일까지 생존을 보고 했으며²³⁾, 보조인공심장으로는 실제 임상례가 보고되고 있다⁵⁾.

저자는 Tomasu 인공심장을 이용하여 모의순환실험과 송아지에 인공심장이식수술을 행하여 인공심장 작동 초기 24시간의 혈액학지수의 변화를 관찰하고 인공심장이식수술의 문제점을 발견함으로써 실제 임상응용에 조금이나마 도움이 되고자 한다.

2. 연구목적

본 연구는 완전인공심장의 기본형태인 공기구동형 인공심장의 심박출량을 결정하는 변수 즉 박동수, 수축기간, 동맥압, 정맥압, 구동압력 및 이완기의 사 용에 따른 심박출량의 변화를 Donovan 식 모의순환 장치를 이용하여 측정하였다. 또한 송아지에 완전인공심장이식수술을 시행하여 인공심장작동 초기에 적 절한 좌우 구동압력, 박동수, 수축기간을 파악하고 평 균 대동맥압 및 좌우심방압력의 변화를 관찰하고 자 하였다. 아울러 장기생존시에는 혈액학적 및 생화 학적 변화를 측정하였다. 또한 인공심장의 장기간 사용시에 생길 수 있는 문제점들을 파악함으로써 임 상응용에 도움이 되고자 한다.

3. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

1) 실험동물

실험동물은 56~68kg의 Holstein 암송아지 4마리 를 사용하였으며 나이는 모두 1~2개월 사이였다.

2) Tomasu 인공심장

이 인공심장은 공기구동형으로 Utah 대학의 Jarvik 인공심장을 일본의 Tomasu 기술연구소에서 동양인의 체격에 맞게 변형시킨 것으로 심장봉합부 (atrial cuff)와 동맥연결구 (connector) 및 횡격 막(diaphragm) 형태의 인공심실로 구성되어 있다 (Fig. 1).

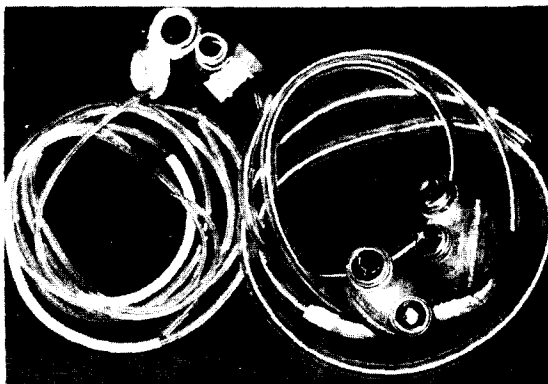


Fig. 1. Separate right and left artificial hearts with atrial cuffs and outflow quick connectors.

심방봉합부는 segmented polyurethane으로 만 들어져 있으며 양쪽 심방에 봉합할 수 있게 다크론 이 부착되어있고 동맥연결구는 대동맥에 삽입하고 결찰하는 slip-in 형태이며 각각의 심방봉합부와 동 맥연결구는 좌우심실에 끼우는 형태로 되어있다.

좌우인공심실은 2개씩의 Bjork-shiley 판막을 가지고 있으며 유입부는 25mm, 유출부는 23mm 이며 혈액접촉면은 항혈전성이 좋은 segmented polyurethane 으로 되어있고 인공심실의 횡격막은 2 개의 얇은 polyurethane 막으로 형성되어 있으며 윤 활작용과 내구성을 높이기 위해 흑연가루와 Dacron mesh가 한겹 들어있다.

인공심장의 작동은 이완기에는 인공심장내의 압축 공기가 빠져 유입부판막이 열리고 혈액이 심장내로 들어오고 수축기에는 압축공기가 들어와 심실내의 혈액을 방출하게 된다. 좌측인공심장의 1회최대심박 출량은 65cc이며 우측인공심장은 55cc이다.

3) 구동장치

인공심장을 조절하는 장치로써 박동수, 좌우인공 심실의 압축공기압력을 좌우구동압력(driving pressure), 1회 심박동기간 동안에 수축기가 차지하는 비 율을 나타내는 수축기간(percent systole), 및 이완 기에 혈액의 유입을 도와주는 음압조절장치가 있다. 이 구동장치는 굵기 3/8인치, 길이 1.8m의 공기튜브로 체내에 위치한 인공심장과 연결된다.

4) 모의순환장치(mock circulation system)

모의순환장치는 체순환과 폐순환을 흉내낸 Donovan 식으로써 대동맥방, 폐동맥방, 우심방, 좌 심방의 4개로 구분되어 있으며 순환장치의 전면하부 중앙에 있는 2개의 유입관과 유출관에 좌우인공심장 을 연결한다 (Fig. 2). 유액은 우심방에서 우측인공 심장을 거쳐 폐동맥방으로 이동하고 풀무(bellows) 에 의해 조절되는 구멍을 통해 좌심방으로 나온후 다시 좌측 인공심장을 통해 대동맥방으로 이동하게 되어 풀무에 의해 조절되는 구멍을 통해 우심방으로 재순환하게 된다. 이때 대동맥방과 폐동맥방은 밀폐 되어 있으며 대동맥 및 폐동맥의 탄력성은 각방의 공기양에 의해 결정된다.

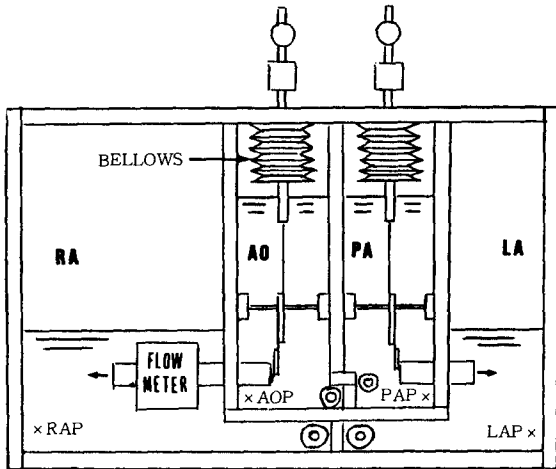


Fig. 2. Scheme of the mock circulation system
 RA=right atrium, LA=left atrium,
 PA=pulmonary artery, Ao=aorta.

2. 연구방법

1) 모의순환실험

Donovan 모의순환장치의 전면에 있는 유입관과 유출관에 좌우인공심장을 연결하고 이 인공심장은 구동장치(Tomasu Giken, Japan)에 1.8m의 공기튜브로 연결하였다.

대동맥방 및 폐동맥방의 탄력성을 결정하는 수면의 높이는 대동맥방의 압력이 100mmHg, 폐동맥방의 압력이 15mmHg일때 1ml/mmHg의 탄력계수를 갖는 위치에 고정하였다. 평균대동맥압, 구동압력, 좌심방압력은 Gould pressure transducer p-23HL(Gould electronics, USA)를 통해 Mennen pressure monitor(Mennen medical, Israel)에 연결하여 측정하였다. 또한 심박출량은 CalQ FLO flowmeter(Blue White industries, USA)를 이용하여 측정하였다. 구동장치의 심박동수, 수축기간, 좌측구동압력, 음압사용, 평균대동맥압 및 좌심방압력의 변화에 따른 심박출량의 변화를 관찰하였다. 측정치는 같은 조건에서 4회씩 측정하여 평균으로 표시하였으며 이때의 표준편차는 $\pm 2\%$ 이내 이었다.

2) 동물실험

(1) 수술전 처치

송아지를 수술 2일전부터 사료의 공급을 중단하며 수술전 12시간 동안을 완전 금식시켰고 장내의 발효

를 억제하기 위해 수술전날 Kanamycin 1gm을 경구 투여하였다. 수술에 필요한 혈액의 채취는 도살장에서 도살직전의 건강한 젖소에서 10내지 15병을 한번에 채혈하였다. 이 채혈된 혈액은 수술받는 동물의 혈액과 교차 반응을 실시하였다.

(2) 마취

마취는 3%의 Halothane을 송아지에 맞게 제작한 마스크로 흡입시킨후 수술대에 송아지를 올려놓고 긴 수평 후두경을 이용하여 기관내 삽관하였으며 입 주위에 bite blocker를 설치하고 고정하였다. 피부절개시 0.5mg/kg의 Succinyl-choline을 정주하였으며 수술중의 halothane을 0.25%에서 1%로 유지시켰다.

(3) 수술방법

수술은 좌측횡와위(left lateral recumbent) 위치에서 우측 경부에 종질개를 가해 경정맥을 노출하여 중심정맥압을 측정하는 관을 삽입하고 체외순환시의 동맥관을 삽입한 경동맥을 박리하였다. 그후 우측 개흉술을 시행하여 5번째 늑골을 제거하고 주의깊게 박리한 내유동맥(internal mammary artery)에 동맥압을 측정하는 가는 관을 삽입하였으며 심낭을 절개하여 피부에 고정함으로써 수술시야에서 폐를 제외시켰고 헤파린 투여후 우측 경동맥에 6mm 또는 7mm의 동맥관을 삽입하였으며 우심방을 통해 상공정맥과 하공정맥에 32Fr의 정맥관을 각각 넣고 체외순환을 시작하였다. 인체와 해부학적 구조가 달라 관상정맥동으로 직접 유입되는 반기정맥(hemiazygos vein)을 봉합하여 폐쇄한 후 대동맥을 차단하고 방실판막을 포함한 양쪽 심실을 절제해냈으며 방실판막의 지방조직도 함께 제거한다. 폐동맥을 대동맥에서 주의깊게 박리하여 완전 분리시킨후 좌우 관상동맥을 기시부에서 결찰하고 관상정맥동의 입구도 봉합폐쇄한다.

좌우심방에 혈액으로 전처치한 심방봉합부를 봉합하고 대동맥에 slip-in 형태의 동맥연결구를 넣고 굵은 실로 결찰하여 고정했으며 폐동맥에도 같은 방법으로 동맥연결구를 삽입고정하였다. 좌측 인공심장을 좌심방과 대동맥의 연결구에 연결하고 개흉피부 절개 10cm하방 등쪽으로 공기튜브를 빼내 체외에 위치한 구동장치에 연결하며 대동맥 및 좌심방연결구에 붙어 있는 압력측정관도 피부절개를 통해 Mennen monitor에 연결한 후 좌측 인공심장을 작

동시키는데 처음에는 심박동수 40회, 수축기간 35%, 좌측 구동압력(left driving pressure, LDP)은 100~120mmHg로 시작한다. 같은 방법으로 우측 인공심장을 우심방과 폐동맥에 연결하고 우측구동압력(right driving pressure, RDP)을 15~25mmHg로 시작한다. 그후 LDP를 160~180mmHg로 올리면서 RDP를 50~60mmHg로 천천히 올리는데 좌심방의 압력이 절대로 15mmHg 이상 되지않게 주의하였다. 심방동수는 분당 90~110회로 올리고 수축기간도 40~45%로 올리면서 체외순환으로부터 분리하였다. 동맥관과 정맥관을 제거한 후 출혈부위를 철저히 없애고 2개의 흉관을 흉강 상하에 넣고 개흉 절개부위를 봉합한다.

(4) 체외순환

체외순환에 사용된 심폐기는 roller pump(Poly-stan, Denmark)였으며 혈액손상을 줄이기 위해 막형산화기(Shiley inc, California, USA)를 사용하였고 체외순환시의 온도조절은 Blanketrol(Hemot-herm, Cincinnati, USA)을 이용하였다. 헤파린은 체외순환 직전에 3mg/kg을 주입하였고 체외순환시의 펌프의 충진액은 Hartman 용액 1600cc, Dextran 500cc, Solumedrol 2gm, Heparin 5000 unit, Cefazolin 2gm, Sodium bicarbonate 36mEq을 넣으며 혈액은 사용하지 않았다. 체외순환의 양은 65~70cc/kg/min로 유지했으며 직장온도는 모든 경우에 28℃까지만 내렸다. 또한 체외순환시 무기폐를 예방하기 위해 호흡기말 양압을 5cm H₂O 걸었으며 protamine은 3mg/kg로 체외순환 종료후 주입하였다.

(5) 수술후 관리

수술직후의 관리는 구동장치의 심박동수를 100~120회, 수축기간은 40~45%로 거의 일정하게 유지시켰으며 대동맥압력, 좌우심방 압력을 Mennen monitor(Mennen medical, Israel)를 이용하여 지속적으로 측정하였다. 좌우구동압력을 조절하면서 좌심방 및 우심방의 압력을 10mmHg로 유지시켰다. 호흡기는 Pulmolog volume ventilator(Drager, Germany)를 사용하였고 호흡기말 양압을 5cm H₂O 걸어 무기폐 예방에 노력하였다. 동맥혈의 결과에 따라 기관내삽관은 수술 다음날 제거하였다. 수술후 사용하는 수액은 Hartman 용액과 5% 포도당액을 하루 2000~2500cc 주입하였으며 흉관으로의 출혈의 정도에 따라 수혈하였다. 수술 2일후 흉관으로의 출

혈이 감소된 후 흉관을 제거하였고 coumadin을 2~2.5mg 복용시켰다. 혈액학 및 생화학검사는 수술후 1일, 2일, 5일, 10일, 20일, 30일, 40일째 각각 시행하였다.

4. 연구성적

1. 모의순환실험

1) 심박동수(HR)에 따른 변화

좌측구동압력(이하 LDP라 함)을 180mmHg, 평균 대동맥압력(이하 mean AoP라 함)을 100mmHg, 수축기간(이하 % syst이라 함)을 45%로 고정하고 좌심방압력(이하 LAP라 함)을 5mmHg, 10mmHg, 15 mmHg 일때의 HR의 변화에 따른 심박출량(이하 CO라 함)을 측정한 결과 LAP가 mmHg 일때는 HR가 120회에서 CO이 가장 많았고 LAP가 10mmHg 및 15mmHg 일때는 HR가 130회에서 가장 높은 7.4 l/min, 7.8 l/min로 나타났다(Fig. 3).

2) 수축기간(% syst)에 따른 변화

LDP 180mmHg, mean AoP 100mmHg, LAP 10mmHg로 고정된 상태에서 % syst을 30%에서 60%까지 변화시킨 결과 HR에 관계없이 40~45%에서 CO이 최대로 되었다(Fig. 4).

3) 좌측구동압력(LDP)에 따른 변화

HR를 분당 130회, LAP 10mmHg, % syst 45%로 고정된 상태에서 CO는 LDP가 증가함에 따라 증가됐으며 mean AoP가 80mmHg, 100mmHg, 120

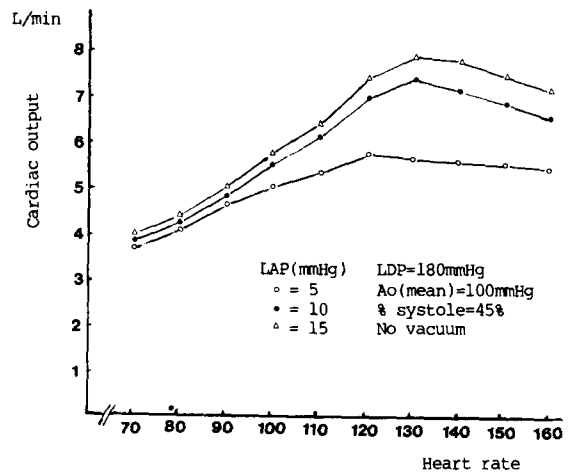


Fig. 3. Heart rate and Cardiac output in relation to different left atrial pressure

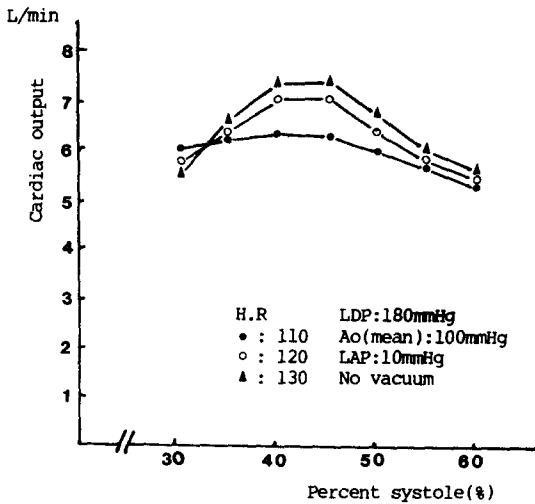


Fig. 4. Cardiac output and Percent systole in relation to different heart rate

mmHg로 각각 증가함에 따라서 CO은 감소하였다 (Fig. 5).

4) 좌심방압력(LAP)에 따른 변화

LDP 180mmHg, mean AoP 100mmHg, HR 분당 130회, % syst 45%에서 LAP를 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15mmHg로 변화시킨 결과 LAP의 증가에 따라 CO이 증가했으며 이완시기에 음압사용의 효과는 LAP 낮을수록 CO의 증가가 현저하였다(Fig. 6).

2. 동물실험

A) 인공심장작동 초기 24시간의 실험결과

1) 구동조건의 변화

a) 구동압력(driving pressure)

LDP은 처음 시작시 178 ± 5 mmHg 이었으며 mean AoP가 상승함에 따라 심박출량을 유지하기 위해 2시간, 4시간, 6시간 후에는 각각 187 ± 8 mmHg, 186 ± 10 mmHg, 184 ± 5 mmHg로 약간 증가시켰으며 8시간 후에는 180 ± 4 mmHg로 되었다. RDP은 첫 20시간까지는 58 ± 6 mmHg 63 ± 4 mmHg 범위로 안정되게 유지되었으나 증례 4에서 인공심장작동 20시간후 삼첨판막기능부전의 발생으로 RDP을 120mmHg까지 상승시켜야 했다(Fig. 7).

b) 심박동수(Heart rate)

HR은 체중이 55kg이었던 증례1에서는 분당 100회로 고정되었으며 68kg이었던 증례2에서는 분당 100회로 시작하여 인공심장작동 2시간후에 110회로

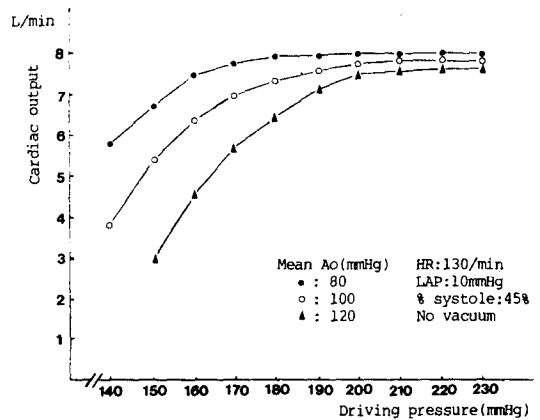


Fig. 5. Cardiac output and driving pressure in relation to the mean aortic pressure.

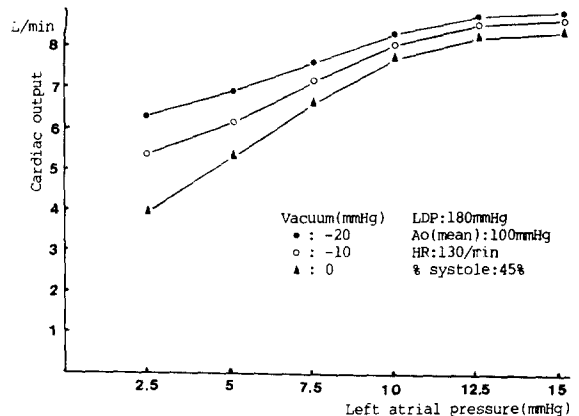


Fig. 6. Cardiac output and left atrial pressure in relation to the vacuum pressure during diastole

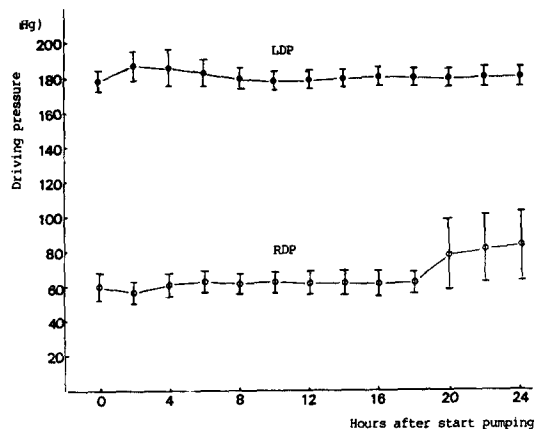


Fig. 7. Changes in left driving pressure(LDP) and right driving pressure(RDP) during the first 24hours of total artificial heart pumping. Values are mean \pm standard deviation.

증가시켰다. 나머지 증례 3,4에서는 처음시작시 110회였으며 각각 인공심장박동 2시간, 4시간후 120회로 고정시켰다.

c) 수축기간(percent systole)

수축기간은 증례 1,2에서 40~42%로 유지하였으며 증례 3,4에서는 42~45%로 유지하였다(Table 1).

2)혈역학적 지수의 변화

a) 평균대동맥 압력(mean arterial pressure)

Mean AoP은 인공심장작동 처음에는 $97 \pm 4\text{mmHg}$ 이었으나 작동 2시간, 4시간, 6시간, 8시간후 각각 $111 \pm 7\text{mmHg}$, $114 \pm 8\text{mmHg}$, $110 \pm 6\text{mmHg}$, $104 \pm 3\text{mmHg}$ 로 증가되어 통계적으로 유의한 소견을 보였다($p < 0.05$). 8시간 이후의 mean AoP은 $99 \pm 5\text{mmHg}$ 에서 $102 \pm 5\text{mmHg}$ 로 유지되었다(Fig. 8).

b) 좌우심방압력(LAP, RAP)

LAP은 $7.5 \pm 2.2\text{mmHg}$ 에서 $9.8 \pm 2.6\text{mmHg}$, RAP은 $10.0 \pm 2.8\text{mmHg}$ 에서 $10.9 \pm 3.1\text{mmHg}$ 로 유지됐

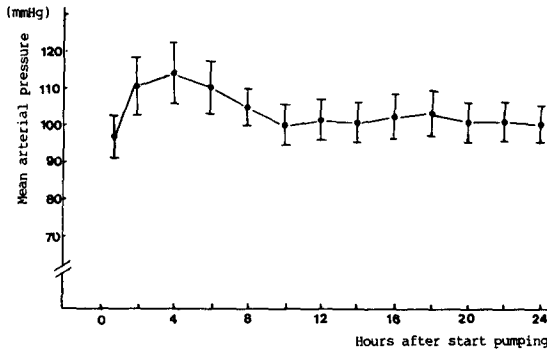


Fig. 8. Changes in mean arterial pressure during the first 24hours of total artificial heart pumping. Values are mean \pm standard deviation.

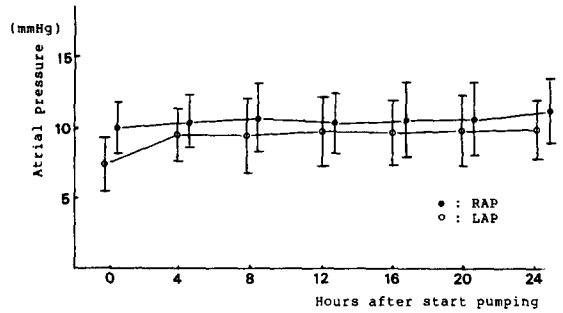


Fig. 9. Changes in left atrial pressure(LAP) and right atrial pressure(RAP) during the first 24hours of total artificial heart pumping. Values are mean \pm standard deviation.

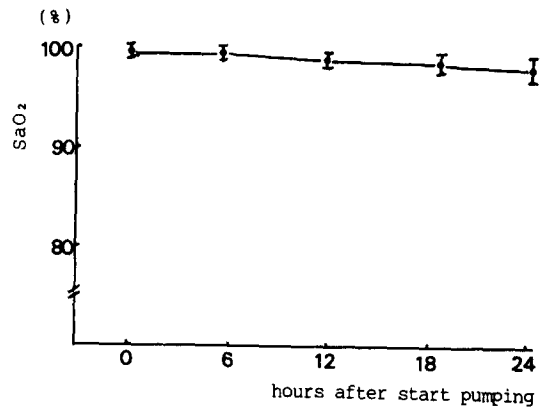


Fig. 10. Changes in arterial O₂ saturation during the first 24hours of total artificial heart pumping. Values are mean \pm standard deviation.

으며, 인공심장작동 20시간후 삼천판막기능 부전으로 RAP가 30mmHg까지 급격히 상승한 증례4의 20시간 이후의 RAP 측정치는 제외되었다(Fig. 9).

3) 동맥혈 산소포화도의 변화

동맥혈 산소포화도는 24시간 동안 95% 이상을 유

Table 1. Experimental Surgery of TAH

Case	Wt	Driving parameter				Survival time	Cause of death
		LDP	RDP	% syst	H.R		
1	55	170-195	60-70	40-42	100	1d 3hr	resp. failure
2	68	170-190	55-68	40-42	100-110	2d 5hr	resp. failure
3	62	175-200	55-68	40-42	110-120	46d	LVOT obst.
4	64	175-185	60-130	42-45	110-120	2d 1hr	TV malfunction

TAH : total artificial heart, Wt : Weight, LDP : left driving pressure
RDP : right driving pressure, % syst : percent systole, HR : heart rate
LVOT : left ventricular outflow tract, TV : tricuspid valve

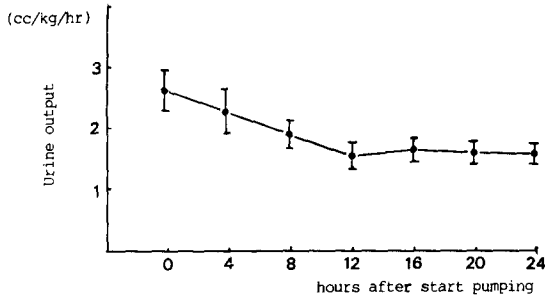


Fig. 11. Changes in urine output during the first 24hours of total artificial heart pumping. Values are mean \pm standard deviation.

지하였다(Fig. 10).

4) 시간당 뇨량의 변화

시간당 뇨량은 인공심장작동 직후 $2.6 \pm 0.4 \text{ cc/kg/hr}$ 였으며 12시간 이후에도 계속 1.5 cc/kg/hr 이상 유지되었다(Fig. 11).

5) 혈액학적 및 생화학적 변화

혈액은 수술전 $11.8 \pm 1.8 \text{ g/dl}$ 에서 수술 다음날 10.9 ± 1.6 으로 감소하였으며 혈소판수는 수술전 27 ± 3 만에서 12 ± 5 만으로 통계적 의미있는 감소를 보였다($P < 0.005$).

LDH는 수술전 $380 \pm 68 \text{ U/ml}$ 로 수술후 유의한 증가의 소견을 보였다($P < 0.005$)(Table 2).

B) 수술후 경과 및 사망원인

첫번째 증례는 27시간 생존하였는데 송아지 사육 우리로 이동하는 과정에서 좌심방 transducer의 위치를 변경하지 않아 좌심방 압력의 측정이 실제보다 15 mmHg 낮은 것처럼 유지되어 심한 폐부종으로 인한 호흡부전으로 사망하였고, 증례2는 수술 다음날 기관내 삽관을 제거하고 안정된 상태를 유지했으나 수술 2일째부터 호흡부전으로 인한 대사성산증과 저산소증이 계속되어 수술 53시간 후 사망하였다.

Table 2. Early postoperative hematologic and biochemical changes after artificial heart implantation.

	Preoperative	Postoperative (1day)	P-value
Hemoglobin(g/dl)	11.8 ± 1.8	10.9 ± 1.6	ns
Platelet(10^4)	27 ± 3	12 ± 5	< 0.005
Protein(gm/dl)	6.5 ± 0.6	5.8 ± 0.8	ns
LDH(u/ml)	380 ± 81	756 ± 125	< 0.005
S-GOT(u/ml)	42 ± 13	251 ± 68	< 0.005

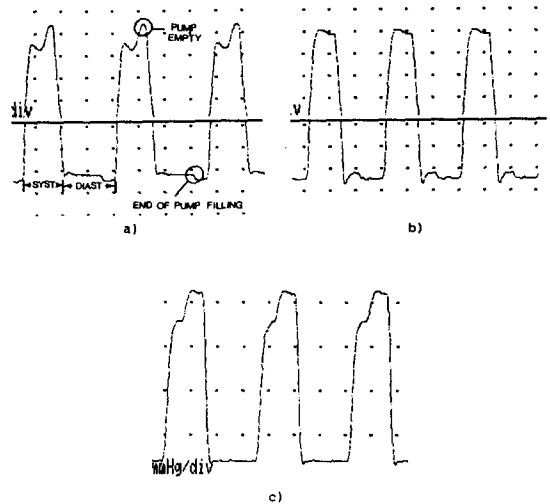


Fig. 12. Driving pressure wave pattern.
a) Good pumping condition
b) Left ventricular outflow obstruction (case3)
c) Tricuspid valve malfunction(case4)

증례3은 46일간 장기생존한 경우로 수술 다음날 기관내 삽관을 제거하고 수술2일 후부터 우유와 사료를 먹었으며 항응고제 coumadin을 2일째 부터 경구 투여하였다. 40일 까지 정상적인 활동을 하였으나 40일 이후 식욕감퇴, 뇨량의 감소, 호흡곤란등의 저심박출량 증상이 나타나 LDP를 220 mmHg 까지 증가시켰으나 수술 46일째 사망하였다. 사망원인은 대동맥판막 상부에 혈전형성으로 좌심유출로 협착을 초래하여 저심박출량으로 사망하였다. 증례4는 20시간후 갑자기 삼첨판막 기능부전으로 중심정맥압이 30 mmHg 이상 상승하며 좌심방의 압력이 감소되어 RDP를 올렸으나 49시간후 저심박출량으로 사망하였다.

C) 압력파형

이상적인 구동압력파형은 Fig. 12의 a와 같이 수축기 말에 인공 심실의 혈액을 완전방출하는 peak가 있고 이완기말에 인공심실의 filling이 완료된다. 좌심실 유출로협착이 생긴 증례3에서는 b와 같은 압력파형이 나타났으며 인공심실의 filling시간이 짧아지고 수축기 말의 peak가 없어졌다. 삼첨판막기능부전이 있던 증례 4에서는 인공심실의 filling 완료파형이 없어지고 수축기압력상승이 완만히 나타났다(Fig. 12-c).

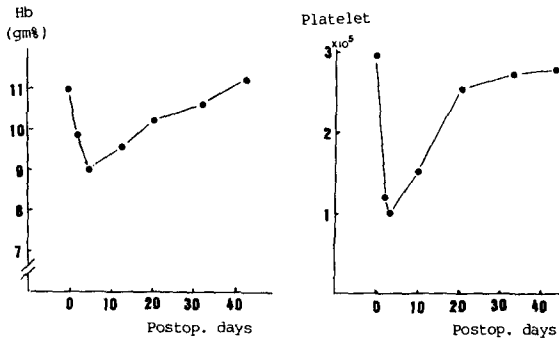


Fig. 13. Changes in hemoglobin(Hb) and platelet count in a 46-day survivor.

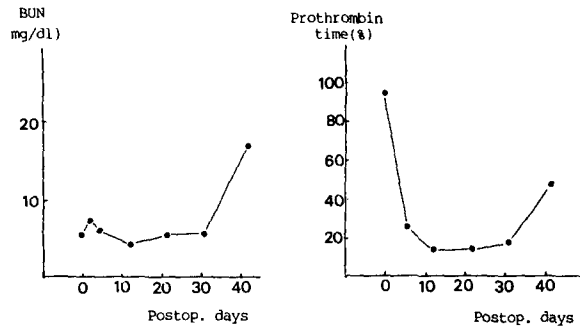


Fig. 15. Changes in blood urea nitrogen and prothrombin time in a 46-day survivor.

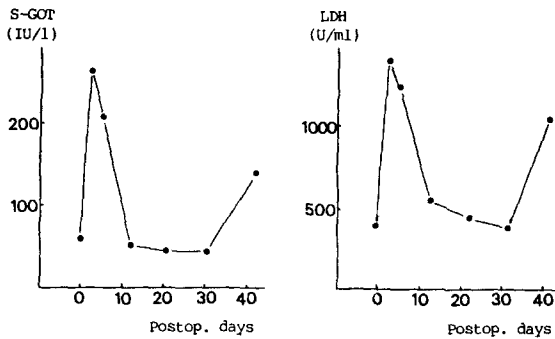


Fig. 14. Changes in serum glutamic oxaloacetic transaminase(S-GOT) and lactic dehydrogenase(LDH) in a 46-day survivor.

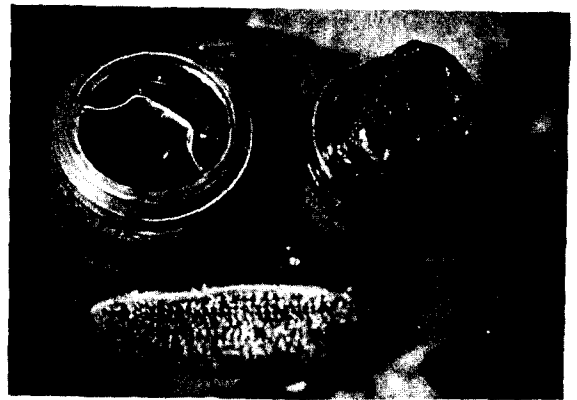


Fig. 16. Explanted left artificial heart showing severe left ventricular outflow obstruction due to thrombus around the aortic valve(Case 3).

D) 장기생존시의 혈액학적 및 생화학적 변화

혈색소 및 혈소판수는 수술직후 감소하였다가 수술 20일후에 정상범위로 회복되었고(Fig. 13) 수술 직후 상승했던 S-GOT, LDH는 수술 10일후 정상범위로 돌아왔으며 40일째 다시 상승하였다(Fig. 14). BUN은 30일까지 정상범위로 유지됐으며 40일째 약간 상승하였다. Prothrombin time은 coumadin 사용으로 30일까지 20% 이하로 낮게 유지됐으나 40일째는 43%로 상승하였다(Fig. 15). 그외에 혈중혈색소는 수술후 5 일째 50mg / l 였으나 40 일째 120mg / l 로 증가되었다.

E) 적출인공심장 및 부검소견

증례 1,2에서 적출한 인공심장은 인공심실 quick connector 연결부위 및 인공판막설치 부위에 혈전형성이 없었으며 횡격막과 판막의 이상도 없었다. 46일 생존한 증례3의 인공심장은 대동맥 quick connector와 인공심실 연결부위 및 대동맥판막주위에 혈전이 형성되어 심한 좌심실유출로 협착을 유발하

였다(Fig. 16). 증례 4에서는 혈전발생의 소견은 없었으나 적출된 좌측인공심장을 모의 순환장치에 검사한 결과 인공심장의 위치 변화에 따라 삼첨판막의 폐쇄부전이 나타났다. 전신부검은 장기생존한 증례3에서 시행하였는데 항응고제 사용에 따른 뇌출혈이나 뇌의 혈전전색의 증거는 없었으며 신장에서의 혈전전색도 관찰되지 않았다. 폐의 조직검사는 사망전의 좌심실유출로 협착에 의한 폐부종 이외에는 특별한 소견을 나타내지 않았으며 공기튜브가 피부를 통과시 설치된 Teflon felt 주위의 염증소견은 보이지 않았다.

5. 고 찰

정상적인 송아지의 심박출량은 체표면적보다 체

중에 잘 비례하며¹⁹⁾ 체중 1kg당 심박출량은 휴식 시 90ml/kg/min 이며 운동시는 110ml/kg/min 로 증가되는 것으로 알려져있다²⁾. 이번 Donovan 식도의순환실험에서 심박동수가 12-130회, 수축기간이 40-45%에서 삼박출량이 최대로 나타났는데 실제 송아지의 인공심장이식수술시의 구동조건과 유사한 LDP 180mmHg, mean AoP 100mmHg, LAP 10mmHg 일때의 심박출량이 7.4/min 로써 이번 실험동물중 제일 무거운 68kg의 송아지까지는 심박출량의 부족이 없었으나 장기생존으로 송아지의 체중이 증가한 경우에는 LDP를 올리거나 음압의 사용으로 심박출량을 올릴 수 있었다. 그러나 결국 송아지가 계속 성장시는 상대적인 인공심장의 저심박출량은 필연적인 사실이다.

Tomasu 인공심장을 이용한 모의순환실험에서 좌심방의 압력의 증가에 따라 심박출량이 증가되는 소견은 Starling 법칙에 따른 정상심장의 기능과 유사하며 공기구동형 인공심장에서 심박출량을 조절하는 중요한 요소가 된다. 이와같은 내부펌프조절 형태는 심박동수가 고정되어 있는 형태로 Utah 대학과 Cleveland clinic 에서 주로 이용되며^{22,28)} 그 원리는 좌우인공심장의 박출이 휴식기에는 약간의 불안정한 방출의 형태를 취하고 운동으로 인한 말초혈관의 저항이 감소되고 삼박출량이 증가되어 우심방으로 재환류되는 혈액량의 증가로 압력이 증가되면 인공심장의 일회 심박출량이 증가되고 완전방출의 형태를 취하게 된다. 이와같은 사실은 동물실험이나 실제 임상 사용에서도 증명되었다^{9,34)} 심박동수를 자동으로 조절하는 경우는 크게 두가지 방법이 있는데 하나는 중심정맥압을 기준으로 심박출량이 조절되는 형태이고⁷⁾ 다른 하나는 평균대동맥압을 중심으로 심박출량을 조절하는 형태로 Pennsylvania 대학에서 사용되고 있다³⁶⁾.

완전인공심장의 동물실험에 사용되는 동물은 송아지,^{27, 45,53)} 양,²⁰⁾ 염소³⁾ 등이 있으나 주로 송아지가 많이 이용된다. 송아지는 반추동물로써 사람과 많은 해부학적인 차이점이 있는데 인공심장이식 수술시의 문제점으로는 상지에 혈액을 공급하는 혈관(anterior aorta) 이 상행대동맥에서 일찍 분지됨으로 아주 짧은 상행대동맥에 동맥관을 삽입할 수 없으며, 반기정맥(hemiazygos vein)이 크게 발달되어 있고 관상정맥동으로 직접 유입됨으로 수술시 결찰

이 필요하고, 생리학적인 면에서는 심박출량이 인체에서는 체중보다는 체표면적에 잘 비례하지만 소에서는 체표면적보다는 체중과 관계가 깊으며 정상체온이 39℃ 로 인체보다 높고 평균동맥압도 인체보다 10-20mmHg 가 높다. 소를 이용한 동물실험의 장점은 다양한 형태의 완전인공심장을 흉곽내에 이식할 수 있는 충분한 공간이 있으며 큰장애없이 체외순환에 잘 견디며 소에 대한 해부학, 생리학 및 기생충학등에 관한 연구가 많이 되어있고 성격이 양순하여 수술후 관리가 용이한 점등으로 인공심장이식 수술의 대상동물로 널리 시행되고 있으나 하루에 200-400gm의 빠른 성장으로 수개월후에는 인공심장의 심박출량이 상대적으로 모자라며 왕성한 칼슘대사로 인해 횡격막동에 무기질의 침착이 쉽게 생기는 문제점이 있다^{27,30)}. 이와같은 단점을 해결하기 위해 성장이 완료된양에서 실험함으로써 상대적인 저심박출량이 없어지고 석회침착이 적어지나 양의 조직이 소에 비해 약하고 체외순환에 잘 견디지 못하여 수술후 심한출혈, 호흡부전이 잘 동반된다^{43,48)}. 저자도 송아지를 이용한 실험전에 양 3마리에 인공심장이식 수술을 시행했으나 과도한 출혈로 사망하였다.

동물실험의 체외순환시에 주의해야할 점은 체외순환의 혈류량을 인체에 비해 높게 유지해야 하며 체외순환시의 최저직장 온도가 22℃ 까지 내려간 경우에 수술후 신부전이 빈발함으로 체온을 28℃ 로 유지하는 것이 좋다⁴³⁾. 또한 체외순환시 산화기는 막형 산화기를 사용하고 cardiotomy sucker 의 사용을 최대한으로 줄여 혈액에 공기가 유입되어 응고기전을 활성화시키는 것을 방지하여야 한다.

장기생존시의 사망원인으로는 횡격막의 파열이나 판막부전등의 기계적인 문제, 유입부 판막주위에서의 내막증막(intinal hyperplasia)로 인한 pannus 형성, 판막이 설치된 부위와 연결구 부위에서의 혈전형성및 색전증, 항응고제 사용에 따른 출혈, 호흡기감염및 공기튜브주위의 염증, 소와같이 성장동물에서는 상대적인 저심박출량등을 들 수 있다^{21,27,42,46)} Utah 대학에서 개발한 COMDU(Cardiac output measurement and diagnostic unit)의 활용과 압력파형을 주의깊게 분석함으로써 Diaphragm 의 파열이나 판막 부전등의 기계적인 문제점은 조기진단하여 재수술을 시행할 수 있다^{10,44,49)}. 중례 3에서는 좌

심실유출로 협착에 의한 독특한 압력파형이 나타났으며 증례 4에서는 우심방압력이 급격히 상승하고 특징적인 압력파형으로 삼첨판막기능부전을 사망전 진단이 가능하였다. 증례 4는 사망후 적출한 인공심장을 모의순환장치에서 검사한 결과 인공심장의 위치에 따라 삼첨판막의 폐쇄가 불완전하고 열리는 것도 적게 열리는 것이 확인되었다.

이번 실험에서 46일 생존한 증례 3에서는 혈전에 의한 좌심실유출로 협착이 사망원인이었는데 대동맥판막 상부의 혈전발생 원인으로서는 첫째 coumadin의 복용량이 적어 prothrombin time이 40일째 상승하였던 점, 둘째 대동맥 연결구와 인공심장본체 사이에 틈이 있어 구조적으로 혈전이 잘 발생할 수 있는 점, 셋째 대동맥연결구에 설치된 압력측정관을 통한 감염으로 증식성 심내막염(vegetative endocarditis)의 발생가능성이 있겠다. 이와같이 혈전발생을 억제하기 위해 수술직후 흉곽으로의 출혈이 감소되면 heparin을 정맥주사하며 그후 dipyridamole과 coumadin을 병행 사용하는 것이 좋다고 했으며²⁵⁾ Holfert 등은³¹⁾ 판막설치되는 부위의 재질을 딱딱한 polycarbonate에서 연한 durometer polyether polyurethane으로 바꾸고 스크류 형태로 바깥에서 조여주는 새로운 연결 장치를 개발하여 동맥연결구와 인공심실사이의 틈을 줄여 혈전 발생이 감소되었다고 했다. 좌심방에 설치된 압력측정관을 없애기 위해 심방압력을 비침습성으로 측정하는 방법인 Blaylock 등⁶⁾과 Mays 등⁴¹⁾에 의해 보고되고 있다.

현재 임상에서 사용된 완전인공심장은 전부 공기구동형으로 1988년 2월까지 80여래의 환자에서 시행되었으며 약 80%에서 Jarvik 인공심장이 이용되었다. 이 중 초기에 시행된 5례는 심장이식수술이 불가능한 환자에 영구적 목적으로 이식되어 각각 112일, 622일, 488일, 277일 및 10일씩 생존하였으나 출혈, 뇌전색 등의 합병증이 빈발하였고 염증, 신부전등으로 사망하였다. 그후 미국 FDA에 의해 Jarvik 인공심장이 영구적 목적의 임상사용이 금지되어 현재로써는 심장이식수술의 중간단계 즉 가교(bridge) 역할로 이용되고 있다^{14,24,35,39)}.

이번 실험에서 46일까지 장기생존함으로써 완전인공심장의 일부분이 5~7일의 단기간 이용되는 보조 인공심장의 임상사용이 가능해졌으며 앞으로 좀더 많은 동물실험을 시행하여 장기성적을 얻으며 우리

나라에서도 심장 이식수술이 가능하게 될때 가교역할로 심장기능을 대신할 수 있겠다.

6. 결 론

공기구동형 완전인공심장은 미국등의 몇몇 국가에서 영구적 목적이나 심장이식수술의 중간단계로 임상사용되어 왔으나 내구성, 항혈전성, 감염, 출혈등의 문제점들이 남아있어 이러한 문제점을 파악하고 해결하기 위한 동물실험이 계속되어 왔다. 본 실험은 인공심장의 특성을 파악하기 위해 Donovan 모의 순환장치를 이용하여 심박동수, 수축기간, 좌측구동압력, 좌심방압력, 평균대동맥 압력의 변화및 음압 사용에 따른 심박출량의 변화를 측정하였으며 송아지 4마리에 인공심장이식수술을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. LDP 180mmHg, mean AoP 100mmHg, LAP 10mmHg 로 고정되었을때 좌측인공심장의 심박출량은 HR가 130회, % syst이 40~45%에서 최대치인 7.4ℓ/min 를 나타냈다.
2. CO은 LAP, LDP의 증가에 따라 증가했으며 mean AOP의 증가에 따라서는 감소되었다.
3. CO에 미치는 음압의 효과는 LAP가 낮을수록 현저히 나타났다.
4. 인공심장작동 초기 LDP는 170~200mmHg, RDP은 50~70mmHg, LAP와 RAP은 10mmHg 내외로 안정되게 유지되었다.
5. 평균대동맥압은 인공심장작동 2시간에서 8시간 사이에서 유의한 증가를 보였다.
6. 좌심실유출로협착의 경우와 삼첨판막기능부전시 독특한 압력파형을 나타냈다.
7. 장기생존시 혈색소 및 혈소판수의 감소는 수술 20일째 정상 범위로 돌아왔으며 LDH, S-GOT의 증가는 수술 10일후 정상 범위로 내려갔다.
8. 동물실험후 적출된 인공심장내에서는 46일 생존한 증례에서만 대동맥 연결구와 인공심실 사이에 혈전이 생겨 심한 유출로 협착을 초래했다.

REFERENCES

1. Akutsu T, Kolff WJ. : *Permanent substitutes for valve and hearts. Trans Am Soc Artif Intern*

- Organs*. 4:230, 1958
2. Akutsu T. : *artificial heart total replacement and partial support*. 1st ed, p. 301 Igaku Shoin LTD, Tokyo, 1975.
 3. Atsumi K, Eujimasa I, Imachi K, et al. : *Three goats survived for 288days, 243days and 232days with hybrid total arti-ficial heart(HTAH)*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 27:77, 1981
 4. Aufiero TX, Magovern JA, Rosenberg G, et al. : *Long-term survival with a pneumatic artificial heart*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 33:157, 1987
 5. Ban T, Fukumasu H, Soneda J, et al. : *Clinical application of left ventricular assist device*. *J Cardiac Surg*. 2:21, 1987.
 6. Blaylock RC, Nielsen SD, Morgan DL, et al. : *The artificial heart : Pursuit of a noninvasive method for determining atrial pressures*. *Artif Organs* 10 : 489, 1985.
 7. Bucherl ES, Henning E, Baer P, et al. : *Status of the artificial heart program in Berlin*. *World J Surg*. 9:103, 1985
 8. Burns GL, Pantalos GM, Olsen DB. : *The calf as a model for throm-boembolic events with the total artificial heart*. *ASAIO Trans* 33:398, 1987
 9. Chiang BY, Olsen DB, Gaykowski, et al. : *Evaluation of treadmill exercise on total artificial heart recipients*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 30:514, 1984
 10. Coleman SJ, Bornhorst WJ, Farge CG, et al. : *Pneumatic wave form diagnostics of implanted ventricular assist pumps*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 18:176, 1972
 11. Cooley DA, Aktsu T, Norman JC, et al. : *Total artificial heart in two-staged cardiac transplantation*. *Bull Texas Heart Institute*. 8(3):305, 1981
 12. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, et al. : *Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement*. *Am J Cardiol*. 24:723, 1969
 13. Colley DA. : *Staged cardiac transplantation. Report of three cases*. *Heart transplant*. 1:145, 1982
 14. Copeland JG, Smith R, Icenogle T, et al. : *Orthotopic topical artificial heart bridge to transplantation : Preliminary results*. *J Heart Transplant* 8 : 124, 1989.
 15. Devries WC. : *The permanent artificial heart. Four case reports*. *JAMA* 259:849, 1988
 16. Dew PA, Olsen DB, Kessler TR, et al. : *Mechanical failures in vivo and in vitro studies of pneumatic total artificial hearts*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 30:112, 1984
 17. Didisheim P. Olsen DB, Farrar DJ, et al. : *Infections and thromboembolism with implantable cardiovascular devices*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 35:54, 1989
 18. Donovan FM. : *Design of a hydraulic analog of the circulatory system for evaluating artificial hearts*. *Ann Biochemical Engineering*. 2:1, 1974
 19. Doyle JT, Patterson JL, Warren JV, et al. : *Observation on the circulation of domestic cattle*. *Circ Res*. 8:4, 1960
 20. Dries DJ, Hughes SD, Mohammad SF, et al. : *Acute hematologic response of sheep to cardio-pulmonary bypass and total heart replacement*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 31:117, 1984
 21. Fields A, Harasaki H, sands D, et al. : *Infection in arti-ficial blood pump implantation*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 29:532, 1983
 22. Fukumasu H, Olsen DB, Kolff W, et al. : *Hemodynamic and vascular responses in the long term surviving calves with total artificial hearts*. *Artif Organs*. 2:227, 1978
 23. Fukumasu H, Tuasa S, Tetemichi K, et al. : *Mordern technology with the TAH implantation in fully-grown animals*. *Trans Am soc Artif Intern Organs*. 30:597, 1984
 24. Griffith BP, Kormos RL, Wei LM, et al. : *Use of the total artificial heart as an interim device. Initial experience in Pittsburgh with four patients*. *J Heart Transplant*. 5:210, 1986
 25. Griffith. : *Interim use of the Jarvik-7 artificial heart ; lessons learned at Presbyterian-University Hospital of Pittsburgh*. *Ann Thorac Surg* 47 : 158, 1989.

26. Gaykowski R, Blaylock RC, Murray KD, et al. : *Management of a malfunctioning left ventricle is an artificial heart. Heart Transplant. 4:259, 1985*
27. Hastings WL, Aaron JL, Deneris J, et al. : *A retrospective study of eight calves surviving five months on the pneumatic total artificial heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 27:71, 1981*
28. Harasaki J, Setuo T, Suwa S, et al. : *Hemo-dynamic regulation in total artificial heart recipients. Artif Organs. 5:38, 1982*
29. Hill JD. : *Bridging to cardiac transplantation. Ann Thorac Surg. 47:167, 1989*
30. Hughes SD, Coleman DL, Dew JPA, et al. : *Effects of coumadin on thrombus and mineralization in total artificial hearts. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 30:75, 1984*
31. Holfert JW, Riebman JB, Dew PA, et al. : *A new connector system for total artificial hearts. Trans Am Soc Artif Intern Organs 33:151, 1987*
32. Jarvik RK, Smith LM, Lawson JH, et al. : *Comparison of pneumatic and electrically powered total artificial hearts in vivo. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 24:581, 1978*
33. Joyce LD, Devries WC. : *Response of the human body to the first permanent of the Jarvik-7 total artificial heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 29:81, 1981*
34. Joyce LD, Devries WC, Hasting WL, et al : *Response of the human body to the first permanent implant of the Jarvik-7 total artificial heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 29:81-87, 1981*
35. Joyce LD, Johnson KE, Pierce WS, et al. : *Summary of the world experience with clinical use of total artificial hearts as heart support devices. J Heart Transplant. 5:229, 1986*
36. Kawai J, Peters J, Donovan FM, et al. : *Implantation of a total artificial heart in calves under hypothermia with 10-day survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 64:45, 1972*
37. Kwan-Gett CS, Wu Y, Collan R, et al. : *Total replacement artificial heart and driving system with inherent regulation of cardiac output. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 15:245, 1969*
38. Landis DL, Pierce WS, Rosenberg G, et al. : *Long-term in vivo automatic electronic control of the artificial heart. Trans Am soc Artif Intern Organs. 23:519, 1977*
39. Levinson MM, Smith RG, Cork R, et al. : *Three recent cases of the total artificial heart before transplantation. J Heart Transplant. 5:215, 1986*
40. Mays JB. : *Williams MA, Barker LE, et al. Clinical management of total artificial heart drive systems. JAMA 259:881, 1988*
41. Mays JB, Williams MA, Jung S, et al. : *A Clinical estimation model for noninvasive determination of atrial pressure in total artificial heart patients. Trans Am Soc Artif Intern Organs 33:726, 1987*
42. Murray KD, Hughes S, Bearson D, et al. : *Infection in total artificial heart recipients. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 29:539, 1983*
43. Murray KD and Oslen DB. : *The use of calves and sheep as total artificial heart recipients. ASAIO J. 8:128, 1985*
44. Nielson SD, Willshaw P, Nadas J, et al. : *Noninvasive cardiac monitoring and diagnostics for pneumatic pumping ventricles. Trans am soc Artif Intern Organs. 29:589, 1983*
45. Olsen DB, Fukumasu H, Kolff J, et al. : *Implantation of the total artificial heart by lateral thoracotomy. Artif Organs. 1:92, 1977*
46. Pae WE, Rosenberg G, Donachy J, et al. : *A solution to inlet Pannus formation in the pneumatic artificial heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 31:12, 1985*
47. Peters JL, Donovan FM, and Kawai J. : *Consequences of the diaphragm driven artificial heart. Animal implantation and mock circulation studies. Chest. 63:589, 1973*
48. Razzeca KJ, Olsen DB, Jarvik R, et al. : *Obstacles with sheep as the animal model in total artificial heart replacement. Artif Organs. 3:337, 1973*
49. Rosenberg G, Landis DL, Phillips WM, et al. :

- Determining arterial pressure, left atrial pressure, and cardiac output from the left pneumatic drive line of the TAH. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 24:341, 1978*
50. Rosenberh G, Snyder A, Landis DL, et al. : *An electric motor-driven total artificial heart: Seven months survival in the calf. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 30 : 69, 1984.*
 51. Taenaka Y, Olsen DB, Nielson SD, et al. : *Diagnosis of mechanical failures of total artificial hearts. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 31:117, 1984*
 52. Toenaka Y. : *Study and development of the Utah total artificial heart. Jap J of Artif Organs. 16:1682, 1987*
 53. Vasku J, Cerny J, Hecker JF, et al. : *A comparative study of a group of eight calves surviving longer than 1 month with total artificial heart. Artif Organs. 7:470, 1983*