

냉혈 및 온혈 심정지액의 연속관류시 심근대사에 대한 임상연구

백완기*·김혁*·이원용*·유재현*·유환국*·나찬영*·정운섭*·김응수*·
한재진*·이영탁*·이강영**·채현***·박영관*·이영균*

=Abstract=

A Clinical Study on Myocardial Metabolism in Warm Versus Cold Continuous Blood Cardioplegia

Wan Ki Baek, M.D.*, Hyuck Kim, M.D.*, Weon Yong Lee, M.D.*, Jae Hyeon Yu, M.D.*,
Hwan Kook Yoo, M.D.*, Chan Young Rha, M.D.*, Yoon Seop Jeong, M.D.*, Eung Soo Kim, M.D.*,
Jae Jin Han, M.D.*, Young Tak Lee, M.D.*, Kang Yung Lee, M.D.***, Hurn Chae, M.D.***,
Young Kwan Park, M.D.*, Yung Kyoong Lee, M.D.*

A clinical study was designed to evaluate myocardial metabolism during continuous cold blood cardioplegia (Group A, n = 10) in comparison with continuous warm blood cardioplegia (Group B, n = 10), in a prospective randomized manner.

Myocardial metabolism was assessed in two ways: either by collecting blood from coronary sinus before and after cardiopulmonary bypass or by collecting blood from cardioplegic affluent and effluent simultaneously at the beginning and at the end of cardioplegia. The former samples were assayed for gas analysis, lactic acid and cardiac enzyme(CK, LDH, SGOT) and the latter for gas analysis and lactic acid as a maker of anaerobic metabolism.

The results were as follows.

- 1) Myocardial metabolism was shown to be continued in the state of cardioplegia at lower temperature as evidenced by high oxygen extraction of cardioplegic solution in Group A.
- 2) Anaerobic metabolism occurring at lower temperature in spite of continuous cold blood cardioplegia can be significantly reduced by continuous perfusion of normothermic blood cardioplegics as evidenced by significant reduction of lactate production in Group B ($p < 0.05$).
- 3) Better myocardial protection can be achieved by employing continuous warm blood cardioplegia

* 부천 세종병원 흉부외과

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sejong General Hospital, Sejong Heart Institute

** 부천 세종병원 임상병리과

** Department of Clinical Pathology, Sejong General Hospital

*** 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

*** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University

† 본 논문은 1992년도 흉부외과 추계학술대회에서 구연되었음.

통신저자: 백완기, (422-050) 부천시 남구 소사동 91-121, Tel. (032) 340-1114, Fax. (032) 349-3005

as evidenced by less cardiac enzyme release in Group B after cardiopulmonary bypass.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1994;27:427-34)

Key words : 1. Myocardial protection
2. Heart arrest, induced
3. Cardioplegic solution

서 론

심장수술의 발전 및 보편화와 함께 심장수술시의 효과적 심근 보호법에 대해 점차 많은 관심이 모아지고 있는 가운데, 근래 혈액심정지액의 연속관류를 통해 호기성 환경(aerobic environment)를 극대화할 수 있다는 보고들이 다수 발표되고 있다. 만약 완전한 호기성 정지(aerobic arrest)가 가능하다고 가정할 때, 사실상 이제까지 대사율을 떨어뜨리기 위하여 필수적으로 병용되어온 저체온의 유도 는 의미가 없으며, 오히려 효소기능이나 세포막의 안정(membrane stability), 에너지의 효율 등의 측면에서 불배 불리하다고 할 수 있다¹⁻³⁾.

본 연구에서는 개심술시 대동맥 차단후 냉혈 심정지액 과 온혈 심정지액을 각각 연속 관류시킬 때의 심장대사의 관찰을 통하여 과연 혈액 심정지액이 허혈성 정지(ischemic arrest)가 아닌 호기성 정지(aerobic arrest)를 유도할 수 있는가를 입증하고, 또한 심정지액의 온도변화에 따른 심장대사의 변화를 고찰하여 적절한 심근보호에 대한 지침 을 제시하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1992년 3월 이후 세종병원 흉부외과에서 개심술을 시행하는 성인 심장질환 환자들을 대상으로 하였다. 전향적 인 분석을 위하여 환자들을 임의로 두 군으로 나누어 한 군은 심근보호수단으로 냉혈심정지액(cold blood cardioplegics)를 연속관류하였고 다른 한 군은 온혈심정지액(warm blood cardioplegics)를 연속관류하였으며, 이중 술 후 사망하였거나 술후 회복이 현저히 지연된 경우, 또는 합병증이나 속발증이 동반된 경우는 연구대상에서 제외하 고 각 군당 10례씩을 무작위 추출하여 냉혈심정지액 관류 군을 A군, 온혈심정지액 관류군을 B군으로 명명하였다. 수술시의 평균연령은 A군 48.9 ± 13.5세, B군 47.4 ± 13.3 세였으며 남아 성비는 A군 3/7, B군 4/6이었다. A군은

Table 1. Comparison of the variables between two groups

	Group A	Group B	p value
N	10	10	
Disease entities			
Valve	6	6	
Coronary	3	4	
Valve + Coronary	1	0	
Sex (M/F)	3/7	4/6	
Age (year)	48.9 ± 13.5	47.4 ± 13.3	NS
B wt (kg)	52.5 ± 12.3	55.4 ± 9.8	NS
Pump time (min)	145.4 ± 45.0	146.1 ± 30.0	NS
Clamp time (min)	98.4 ± 40.7	83.9 ± 27.7	NS

관막질환이 6례, 관상동맥질환이 3례, 관막질환과 관상동맥질환이 동반된 경우가 1례였으며 B군은 관막질환이 6례, 관상동맥질환이 4례였다(Table 1).

2. 연구방법

대상환자들의 체외순환을 위한 삽관(cannulation) 및 체외순환은 통상적인 방법으로 시행하였다. 체외순환 개시 직전, 우심방을 조금 절개한 후 역행성 심정정지 카놀라(retrocardioplegia cannula)를 우심방내로 밀어넣은 다음 심장후부 관상정맥동내에 위치시켰으며 카놀라에 달려있는 압력구(pressure port)를 통하여 외부에서 관상정맥동의 압력을 감시할 수 있도록 하였다.

혈액심정지액은 산화기를 통해나온 혈액과 고칼륨 정질액(high potassium crystalloid solution)이 4:1로 혼합되어 관류되도록 하였으며 심정지액의 온도조절을 위하여 Shiley BCD(blood cardioplegic delivery) kit를 사용하였다. 대동맥 차단후 혈액심정지액을 분당 200~300cc로 관류하여

Table 2. Composition of warm cardioplegic solution

	Induction	Maintenance
Normal saline	1000 ml	1000 ml
Potassium chloride	120 mEq	30 mEq
Magnesium sulfate	18 mEq	18 mEq
Sodium bicarbonate	12 mEq	12 mEq
CPD solution	20 ml	20 ml

Table 3. Composition of cold cardioplegic solution

	Induction	Maintenance
Normal saline	1000 ml	1000 ml
Potassium chloride	65 mEq	40 mEq
50% glucose	15 cc	15 cc

Table 4. The samples were drawn from cardioplegic affluent and effluent and requested for ABGA, cardiac enzyme and lactic acid as shown above

	Samples form		Requested for		
	Cardioplegic affluent	Coronary sinus	Gas analysis	Cardiac* enzyme	Lactic acid
Before bypass		○	○	○	○
During bypass					
At the start of cardioplegia	○	○	○		○
At the end of cardioplegia	○	○	○		○
After bypass		○	○	○	○

* Cardiac enzyme includes CK, LDH, SGOT

심장정지를 유도하였으며 일단 심장정지가 유도된 후에는 역행성 심장정지 카놀라를 통해 저농도의 칼륨정질액이 섞인 심정지액을 분당 150cc의 속도로 계속 역행관류시켜 심장정지를 유지하여 전체적인 칼륨농도가 상승하는 것을 피하였다. 혈액심정지액에 쓰여진 정질액의 조성은 Table 2, 3과 같다.

혈액채취는 1) 심폐기 가동 직전과 이탈 직후 역심정지 카놀라를 통해 관상정맥동에서, 2) 심정지 유도시와 대동맥 감자를 풀기직전에 심정지액을 분당 200cc의 속도로 200cc 순행관류한 후, 들어가는 심정지액 (affluent)과 관상정맥동을 통해 나오는 심정지액 (effluent)에서 하였으며 (Fig. 1), 1)에서 수집된 혈액으로부터는 가스분석 (gas analysis) 및 효소검사(CK, LDH, SGOT)와 젖산(lactate)치를, 2)에서 수집된 혈액으로부터는 가스분석 및 젖산치를 측정하여 상호 비교하였다 (Table 4).

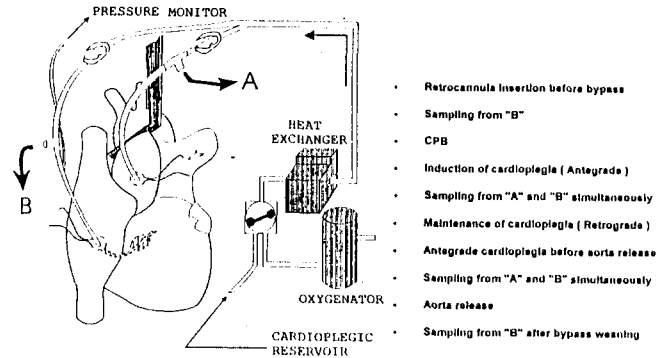


Fig. 1. The schematic drawing of cardioplegic delivery and sampling

3. 통계방법

자료들은 모두 Quatro Pro 3.0 및 SAS 6.04 통계 package를 IBM PC에서 활용하여 작성 및 통계처리하였고 수치는 평균 표준편차로 나타내었다. 두 군간의 통계적 비교는 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 $p < 0.05$ 수준에서 통계적 유의성을 검증하였다.

연구결과

환자의 선택은 연구기간동안 수술받은 성인 심장병 환자들 가운데 전향적으로 무작위 추출하였으며 이중 술후 경과에 합병증이나 속발증이 생긴 예들은 제외하였다.

A군의 평균 연령은 48.9 ± 13.5 세, 평균체중 52.5 ± 12.3 kg로 B군의 47.4 ± 13.3 kg, 55.4 ± 9.8 kg와 비교할때 큰

Table 5. Prebypass levels of the variables taken from coronary sinus

	Group A	Group B	p value
pH	7.36 ± 0.07	7.42 ± 0.03	NS
PO ₂ (mmHg)	28.4 ± 4.3	30.8 ± 2.7	NS
O ₂ content (ml/dl)	8.1 ± 1.1	8.5 ± 1.2	NS
CK (IU/L)	75.5 ± 20.2	64.3 ± 18.3	NS
LDH (IU/L)	302.8 ± 59.1	348.3 ± 24.7	NS
SGOT (IU/L)	21.2 ± 5.2	26.3 ± 5.7	NS
Lactate(mg/dl)	18.7 ± 6.2	22.4 ± 8.3	NS

Table 6. Postbypass levels of the variables taken from coronary sinus

	Group A	Group B	p value
pH	7.36 ± 0.07	7.42 ± 0.03	NS
PO ₂ (mmHg)	38.9 ± 13.8	32.6 ± 0.6	NS
O ₂ content (ml/dl)	7.0 ± 1.0	6.5 ± 1.1	NS
CK (IU/L)	332.0 ± 200.9	200.0 ± 48.1	NS
LDH (IU/L)	760.8 ± 372.6	610.0 ± 154.2	NS
SGOT (IU/L)	67.0 ± 46.8	47.8 ± 14.0	NS
Lactate(mg/dl)	49.7 ± 10.6	33.3 ± 6.4	< 0.1

Table 7. Comparison of the variables between cardioplegic affluent and effluent at the beginning of cardioplegia

	Group A		Group B	
	Affluent	Effluent	Affluent	Effluent
pH	7.52 ± 0.20	7.44 ± 0.19	7.34 ± 0.06	7.31 ± 0.05
PO ₂ (mmHg)	481.0 ± 116.9	299.4 ± 94.5	485.2 ± 77.1	141.4 ± 47.6
O ₂ content (ml/dl)	5.8 ± 0.9	6.5 ± 1.0	6.9 ± 2.0	7.7 ± 1.9
Lactate (mg/dl)	17.2 ± 8.8	24.7 ± 8.6	20.5 ± 6.4	24.5 ± 7.8

차이가 없었으며 심폐기 가동시간 및 대동맥 차단시간은 A군이 145.4 ± 45분 및 98.4 ± 40.7분, B군이 146.1 ± 30.3분 및 83.9 ± 27.7분으로 역시 큰 차이를 보이지 아니하였다(Table 1). 심폐기를 가동하기에 앞서 관상정맥동에 설치한 역행성 심정지카놀라(retrograde cardioplegia cannula)를 이용하여 관상정맥동으로부터 수집한 혈액의 가스분석치 및 심장효소치와 젖산치는 Table 5와 같으며 역시 두 군간의 유의한 차이는 발견되지 아니하였다.

대동맥차단후 심정지액의 순행관류를 통하여 심정지를 유도하고 관상정맥동으로부터 나오는 심정지액 (effluent)을 수집하여 pH, 산소분압(PO₂), 산소함량(O₂ content) 및 젖산치를 측정하여 들어가는 심정지액 (affluent)과 비교하였을 때 두군에서 모두 pH 및 산소분압은 감소하는 소견을, 젖산치는 증가하는 소견을 보였으며, 이는 대동맥 차단 감자를 풀기직전에 같은 방법으로 수집한 심정지액에

서도 마찬가지로 소견을 보였다(Table 7, 8, Fig. 2). 변화정도를 비율로 표시하였을때 (effluent-affluent/affluent) 심정지 유도직후의 젖산치의 증가분은 A군에서 66.7 ± 76.8%, B군에서 22.3 ± 41.3%로 A군에서 훨씬 많은 증가를 보였으며 (p < 0.05) 산소분압의 감소정도는 A군에서 37.9 ± 13.0%, B군에서 70.8 ± 9.0%로 B군에서 훨씬 많은 감소를 나타내었다(p < 0.01). 심정지 종료 직전의 젖산치의 증가율과 산소분압의 감소율 역시 각각 A군에서 60.2 ± 9.4%, 55.3 ± 18.5%, B군에서 8.9 ± 24.5%, 67.2 ± 9.0%로 심정지유도 직후의 결과와 별다른 없는 소견을 보였다(Fig. 3).

심폐기 이탈 후 역심정지카놀라를 제거하기 전 수집한 혈액의 가스분석치 및 심장효소치와 젖산치는 표 6과 같으며 CK, LDH, SGOT와 젖산치 모두 A군에서 더 높은 소견을 나타내었으나 이는 통계적으로 유의하지 아니하였

At the Start of Cardioplegia

At the End of Cardioplegia

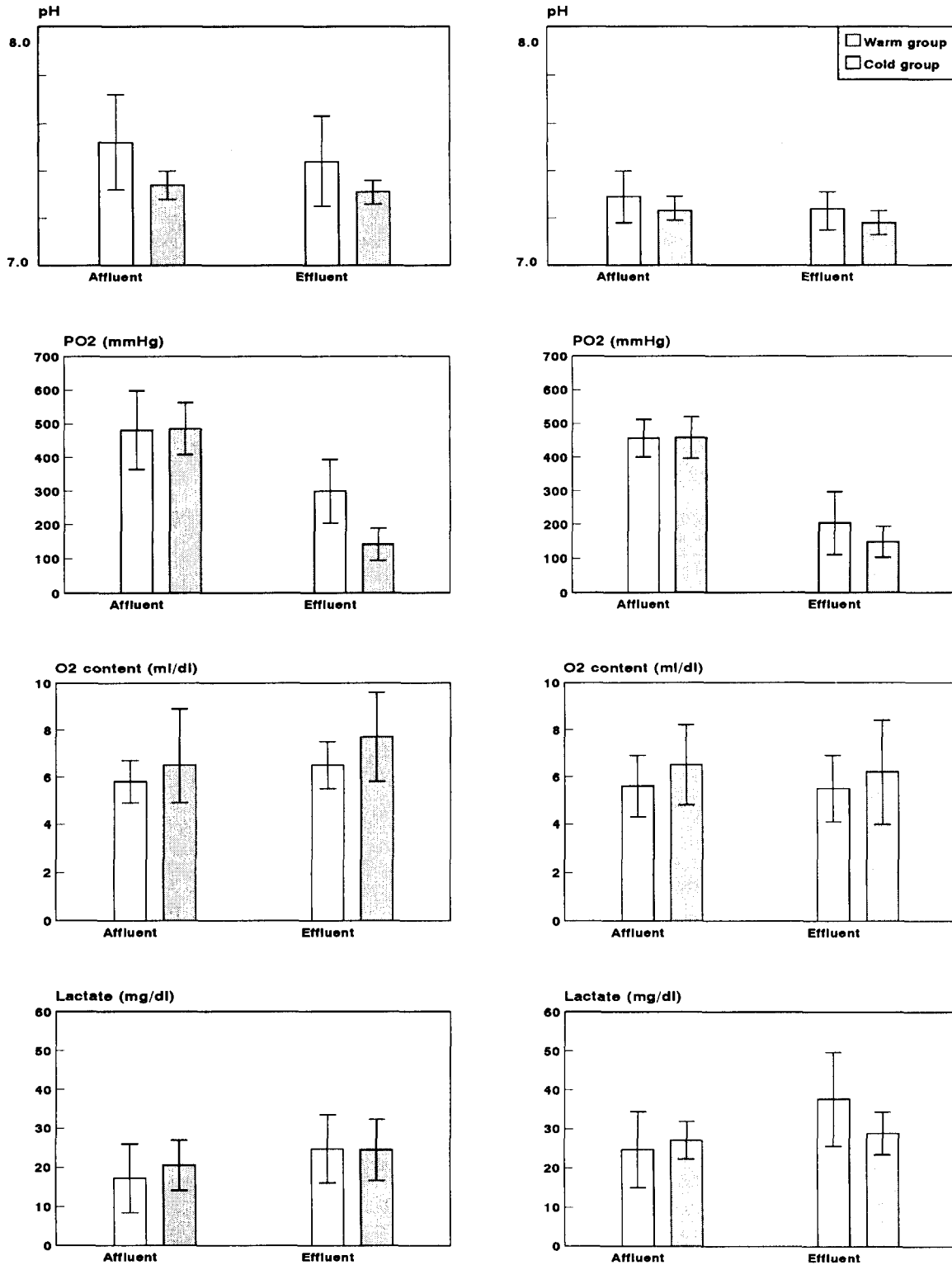


Fig. 2. Change of pH, PO₂, O₂ content and lactate level at the start and at the end of cardioplegia.

Table 8. Comparison of the variables between cardioplegic affluent and effluent at the end of cardioplegia

	Group A		Group B	
	Affluent	Effluent	Affluent	Effluent
pH	7.29 ± 0.11	7.23 ± 0.08	7.24 ± 0.05	7.18 ± 0.05
PO ₂ (mmHg)	456.5 ± 55.8	204.2 ± 93.5	457.7 ± 61.6	148.2 ± 45.5
O ₂ content (ml/dl)	5.6 ± 1.3	5.5 ± 1.4	6.5 ± 1.7	6.2 ± 2.2
Lactate (mg/dl)	24.7 ± 9.7	37.7 ± 12.0	27.1 ± 4.8	29.0 ± 5.4

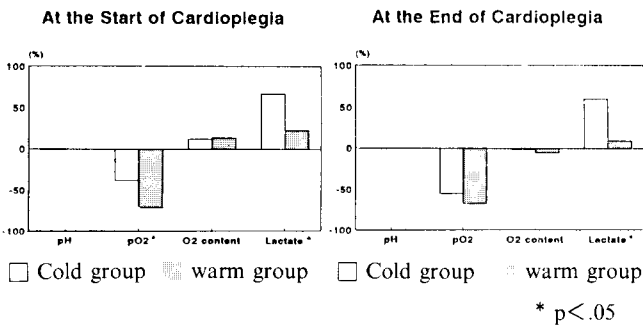


Fig. 3. Comparison of the change rates of the variables between two groups

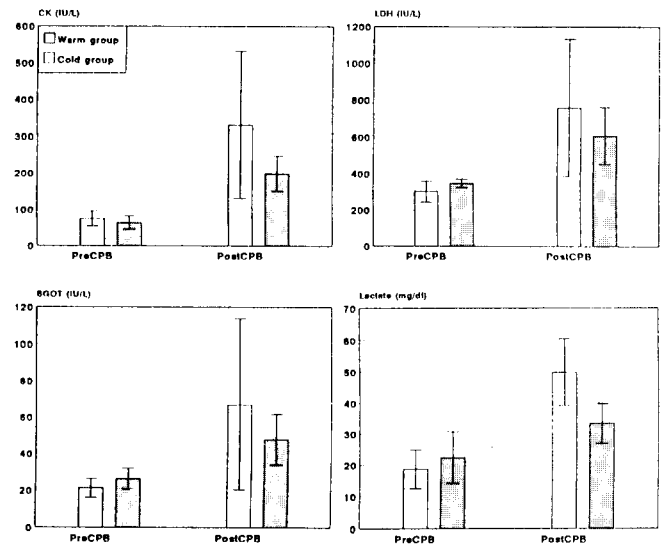


Fig. 4. The blood levels of cardiac enzymes and lactate before and after cardiopulmonary bypass

다 (Fig. 4).

고 찰

개심술에 있어서, 수술중의 심근손상 (perioperative myocardial damage)은 술후 환자의 예후를 불량하게 하는 가장 흔한 원인으로 잘 알려져 있으며, 실제로 개심술 및 체외순환 기법의 발전 및 보편화에도 불구하고 개심술 후 사망환자들의 90%에서 심근괴사의 증거를 볼수 있었다고 Buckberg 등⁴⁾은 보고하고 있다. 이는 주로 수술중의 심근의 산소공급 및 수요의 불균형으로 인한 심장의 허혈상태에서 초래되는 것으로 이러한 심근손상을 줄이기 위한 효과적인 심근보호법이 꾸준히 연구되어 왔으며 실로 다양한 심근보호법이 개발되어 왔다. 이 중 저체온의 유도 및 심장의 표면냉각을 통하여 심근의 산소 소모량의 감소시키는 방법은 Shumway 등에 의해 도입되고 발전된 이래로 심장수술의 필수 불가결한 절차의 하나로 자리잡아 왔다^{5~7)}.

심정지액의 개발 및 실제 임상에서의 응용은 심근보호의

측면외에도 안정된 수술시야를 확보할 수 있다는 점에서 심장수술은 일대 전환기를 맞게 되었는데 이 중 특히 혈액 심정지액은 소위 화학적 심정지 (chemical arrest)를 유도하여 심장대사율을 떨어뜨리는 외에도 심근조직에 풍부한 산소공급을 하여 허혈상태를 완화시켜줌으로써 효과적인 심근보호를 가능케 한다는 면에서 현재 임상에서 널리 응용되고 있다^{8~11)}.

관상정맥동을 통한 심정지액의 역행관류는 처음 관상동맥질환의 수술에서 관상동맥폐쇄 원위부의 심정지액의 관류를 목적으로 고안되었는데 과연 역행관류만으로 심정지액의 균일한 심장내 분포가 가능한가에 대해서는 아직 논란의 여지가 많으나 동물실험과 임상경험을 통하여 그 안전성이 입증되었으며^{12~15)}, 순행관류와 함께 병용하였을 때 특히 효과적이라 할 수 있어 최근 관상동맥 질환 수술의 의

심장수술에서도 그 응용범위를 넓히고 있다¹⁶⁾.

또한 심정지액을 역행관류시킬 경우 수술을 진행하면서 연속관류가 가능하여 심장 내의 호기성 환경(Aerobic environment)을 극대화 할 수 있다는 보고들이 다수 발표되고 있는 바^{17, 18)}, 만약 이제까지 심장수술에 보편적으로 사용되어온 간헐적 심정지액 관류에 의해 유도되는 허혈성 심정지(ischemic arrest)가 아닌 심정지액의 연속관류에 의한 소위 호기성 심정지(aerobic arrest)가 가능하다고 가정할때, 사실상 심근의 산소 소모량을 떨어뜨리기 위하여 심장수술에 필수적으로 병용되어온 심장의 냉각 기법은 의미가 없으며, 오히려 효소기능이나 세포막의 안정(membrane stability), 에너지의 효용측면에서 불리하다고 할 수 있다¹⁻³⁾. 그리고 이제까지 냉혈심정지액의 단점으로 지적되어온 혈액소 곡선(hemoglobin curve)의 좌측이동(left shift)에 의한 조직에서의 산소유리의 감소와 혈액의 엉김현상(sludging phenomenon)에 따른 미세순환의 장애 등이 모두 극복될 수 있을 것이다. 이와 같은 이론적 배경을 가지고 최근 시작된 온혈 고칼륨 심정지액의 연속관류를 통한 소위 온혈 심장수술(warm heart surgery)은 이제까지의 심장수술에 대한 개념을 바꾸어 놓는 획기적인 수술방법으로 여러곳에서 고무적인 임상결과들이 발표되고 있다¹⁹⁻²¹⁾.

본 연구의 경우 냉혈심정지액을 관류시킨 A군에서도 pH의 감소와 상당량의 산소분압의 감소가 관류되어 나온 심정지액(effluent)에서 나타나 저온에서도 대사활동이 이루어지고 있음을 시사하였고, 온혈 심정지액을 관류시킨 B군의 경우 pH의 감소비율 및 산소분압의 감소비율이 A군에서보다 월등히 높아 A군에서 보다 대사 활동이 훨씬 활발히 일어나고 있음을 반영하였다. 그럼에도 불구하고 무기성대사(anaerobic metabolism)의 산물인 젖산의 증가 비율은 A군에서 훨씬 높아 상대적인 허혈상태를 나타내었다.

체의순환 직후 관상정맥동에서 채취한 혈액의 심장효소치는 통계적으로 유의하지 않았으나 모두 A군에서 높게 나와 상기소견과 부합되는 소견을 보였는데(Fig. 4), 수술 후 심장효소 증가속도를 고려할때 심장효소들이 최고치를 보일때까지 계속 추적한다면 통계적으로 유의한 차이를 보일 수 있을 것으로 생각한다.

산소 함량(O₂ content)의 경우 두군에서 모두 의미있는 변화를 보이지 않았는데 이는 혈액심정지액의 혈액소치가 워낙 낮은데(평균 4.5 ± 1.3 mg/dl) 관류되는 과정에서 혈액과 혼합되며 혈액소치가 올라가기 때문으로 생각되는데 실제로 심정지액의 혈액소치는 관류되어 나오면서 평균 1.5 ± 0.3 mg/L의 증가를 보였다. 또한 심정지 시작시

와 종결시의 수집된 혈액에서 변수의 값 및 증가 또는 감소분이 일정하지 않거나 간혹 상반되는 경우들을 볼 수 있는데 이는 심정지가 진행함에 따라 변화하는 심장대사의 상태를 일부 반영하기도 하지만, 채혈을 비교적 같은 조건에서 하려고 노력하였음에도 불구하고 환자 체온의 변화, 심정지액 관류속도의 변화와 순행관류 시작부터 채혈까지의 시간의 차이들이 주요 원인으로 생각된다. 만약 역행연속관류시의 관류되어 나오는 심정지액을 시간별로 차례로 받아 분석하면 심정지의 진행에 따른 심장대사의 변화를 좀더 명확히 규명할 수 있겠지만 방법론적으로 관상동맥 입구에서 흘러나오는 심정지액을 수집하기는 어려웠음을 덧붙인다.

결론

1992년 3월 이후 세종병원 흉부외과에서 수술받은 성인심장질환 환자들을 두군으로 나누어 한군은 대동맥 차단 후 냉혈심정지액을 연속관류하고(A군) 다른 한군은 온혈심정지액을 연속관류하여(B군) 전향적으로 임상분석을 시행하였고 이 중 각 10례씩을 무작위 추출하여 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 두군은 수술전 체중, 나이, 진단명과 남녀성비에서 차이를 보이지 않았으며, 심폐기가동시간과 대동맥차단 시간에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 아니하였다.
2. 두군에서 심폐기 가동직전 관상정맥동으로부터 수집한 혈액의 가스분석치와 심장효소치, 젖산치 역시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 아니하였다.
3. 대동맥 차단후 심정지 유도시 들어가는 심정지액(afferent)과 나오는 심정지액(effluent)의 가스분석 결과 두군에서 모두 pH 및 산소분압의 감소를 보였으며 젖산치는 증가하는 소견을 보였다.
4. 심정지 종료시의 들어가는 심정지액(afferent)와 나오는 심정지액(effluent)을 비교하였을 때도 마찬가지로 두군에서 모두 pH 및 산소분압의 감소를 보였고 젖산치는 증가하였다. 심정지 종료시의 관류전의 심정지액(afferent)의 젖산치는 심정지 시작시 관류전의 심정지액의 젖산치에 비교하여 상승되어 있는 소견을 보였다.
5. 관류전의 심정지액(afferent)와 관류되어 나오는 심정지액(effluent)에서 가스분석치와 젖산치의 변화비를 두군간에 서로 비교하였을때 심정지 유도시나 심정지 종료시 모두 pH와 산소분압은 B군에서 더 많은 감소를 보였으며 젖산치는 A군에서 더 많은 증가를 보였다.

6. 심폐기 이탈후 관상정맥동으로 부터 수집한 혈액의 심장효소치와 젖산치는 A 군에서 더 높았으나 통계적으로 유의하지는 아니하였다.

이상과 같은 결과들은 저체온 심정지 하에서도 정상체온의 심장보다 낮기는 하나 심근의 대사활동은 계속되며 냉혈심정지액을 연속관류하여 호기성 환경(aerobic environment)을 제공하여도 상당량의 무기성 대사(anaerobic metabolism)이 일어나고 있음을 시사하였다.

아울러 온혈심정지액의 연속관류는 무기성 대사를 감소시키며 또한 술후 심장효소의 증가 정도가 시사하듯이 저체온유도 및 냉혈심정지액의 연속관류보다 우수한 심근보호를 가지고 있다고 결론지을 수 있었다.

References

1. Martin DR, Scott DF, Downer GL, et al. *Primary cause of unsuccessful liver and heart transplantation: Cold sensitivity of the ATP-ase system.* Ann Thorac Surg 1972;175:111-7
2. McMurchie EJ, Raison JK, Cairncross KD. *Temperature induced phase changes in membrane of heart: a contrast between the thermal response of poikilotherms and homeotherms.* Comp Biochem Physiol 1973;44B:1017-26
3. Sakai T, Kuyhara S. *Effect of rapid cooling on mechanical and electrical responses in ventricular muscle of the guinea pig.* J Physiol(London) 1985;361:361-78
4. Buckberg GD. *Left ventricular subendocardial necrosis.* Ann Thorac Surg 1977;24:379-93
5. Shumway NE, Lower RE, Stofer RC. *Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest.* Surg Gynecol Obstet 1959; 109:750-4
6. Hufnagel CA, Conrad PW, Schanno J, et al. *Profound cardiac hypothermia.* Ann Surg 1961;153:790-6
7. Griep RB, Stinson EB, Shumway NE. *Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1973;66:731-41
8. Roberts AJ, Moran JM, Sanders JH, et al. *Clinical evaluation of the relative effectiveness of multidose crystalloid and cold blood potassium cardioplegia in coronary artery bypass surgery.* Ann Thorac Surg 1982;33:421-33
9. Cunningham JN, Catinella FP, Spencer FC. *Blood cardioplegia-experience with prolonged cross-clamping.* In: Engelman RM, Levitsky S. *A Textbook of clinical cardioplegia.* New

- York; Futura Publishing Co., 1982:242-64
10. Fabiani JN, Perier P, Chelly J, et al. *Blood versus crystalloid cardioplegia.* In: Engelman RM, Levitsky S. *A Textbook of clinical cardioplegia.* New York; Futura Publishing Co., 1982: 285-95
11. Catinella FP, Cunningham JN, Adams PX, et al. *Myocardial protection with cold blood potassium cardioplegia during prolonged aortic cross-clamping.* Ann Thorac Surg 1982;33:228-33
12. Partington MT, Acar C, Buckberg GD, et al. *Studies of retrograde cardioplegia I. Advantages of antegrade/retrograde cardioplegia in jeopardized myocardium.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:605-12
13. Partington MT, Acar C, Buckberg GD, et al. *Studies of retrograde cardioplegia II. Nutritive blood distribution in normal and jeopardized myocardium.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97: 613-22
14. Diehl JT, Eichhorn EJ, Konstam MA, et al. *Efficacy of retrograde coronary sinus cardioplegia in patients undergoing myocardial revascularization: A prospective randomized trial.* Ann Thorac Surg 1988;45:595-602
15. Kaplan E, Dresdale AR, Kreis A, et al. *Effects of right atrial cardioplegia on preservation of the ischemic right ventricle following acute coronary artery occlusion and reperfusion.* Surgical Forum 1988;39:198-200
16. Buckberg GD. *Antegrade/retrograde cardioplegia to ensure cardioplegic distribution: Operative techniques and objectives.* J Card Surg 1989;4:216-38
17. Bonfin V, Kaijer L, Bendz R, et al. *Myocardial protection during aortic valve replacement: cardiac metabolism and enzyme release following continuous blood cardioplegia.* Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1981;15:141-7
18. Khuri SF, Warner KG, Josa M, et al. *The superiority of continuous cold blood cardioplegia in the metabolic protection of the hypertrophied human heart.* J Thorac Cardiovasc Surg 1988 ;95:442-54
19. Engelman RM, Ronson JA, Flack III JE, et al. *A prospective randomized analysis of cold crystalloid, cold blood, and warm blood cardioplegia for coronary revascularization.* In: Engelman RM, Levitsky S. *A textbook of cardioplegia for difficult clinical problems.* New York; Futura Publishing Co., 1992:159-71
20. Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, et al. *Warm heart surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:269-74
21. Salerno TA, Houck JP, Barrozo CA, et al. *Retrograde continuous warm blood cardioplegia: A new concept in myocardial protection.* Ann Thorac Surg 1991;51:245-7