

마그네슘 농도변화에 따른 흰쥐의 심근 보호효과

홍치욱*·조규석*·유세영*

=Abstract=

Protective Effect on the Rat's Myocardium with Changes in Magnesium Concentrations

Chi Uk Hong, M.D.*, Kyu Seok Cho, M.D.*, Seh Young Yoo, M.D.*

The increasing use of coronary perfusates for the protection of the human heart during ischemic cardiac arrest has placed great emphasis on the need for a rational and safe formulation. For the purpose of this study isolated rat hearts were connected to retrograde nonworking perfusion system proposed by Langendorff, and then perfused for 20 minutes by coronary infusates of magnesium concentration of 1.66 m Mol per liter (group A, n = 10) or 15 mMol per liter (group B, n = 10). After 20 minutes perfusion, cold cardioplegic solution (modified St. Thomas' Hospital solution) was infused for 2 minutes, and prepared within 4°C Krebs-Henseleit solution. Finally, 20 minutes of coronary reperfusion was reestablished after 1 hour of cold ischemic cardiac arrest. Hemodynamic parameters (heart rate, left ventricular pressure, \pm dp/dt max. and coronary flow) and enzymes assay (creatine phosphokinase, lactic dehydrogenase and glutamic oxaloacetic transaminase) were performed each other at which rat heart was perfused for 20 minutes and reperfused for 20 minutes thereafter. There were significant differences in the recovery rate of heart rate, systolic left ventricular pressure, +dp/dt max, and coronary flow and reperfusion-perfusion ratio of creatine phosphokinase ($P < 0.05$). But, there were no significant differences in the recovery rate of -dp/dt max, and reperfusion-perfusion ratio of lactic dehydrogenase and glutamic oxaloacetic acid ($P > 0.05$).

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 30: 11-6)

Key words: Myocardial protection

서론

개심술시 사용되는 심정지액과 심근 보호 관류액에 대한 여러 종류의 완충액이 개발되어 오고 있다¹⁻¹⁰⁾.

이런 심근 보호액은 대동맥 교차 결자(aortic cross clamping) 후 수 분 동안 관상동맥으로 주입된다. 현재 사용 중인 이런 용액의 조성은 다양하지만 기본적 원리는

유사하다¹⁾. 첫째, 심장을 빠르게 정지시킨다. 둘째, 심근 보호 용액은 심허혈에 대항하는 조성을 가진다는 것이다. 새로운 관류액의 개발과 관류액 이온과 분자간의 복합 관계의 새로운 지식과 더불어, 관류액의 첨가물(예, lactate)과 추출물(예, calcium)의 위험 가능성에 대한 관심도 높아졌다^{3, 11)}. 이런 의미에서 관상동맥 관류액을 세포외액의 조성 과 약간씩 변화시켜 사용하여 보고 있다³⁾. 세포외액은

* 경희대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea

논문접수일: 96년 6월 28일 심사통과일: 96년 10월 28일

책임저자: 홍치욱, (130-050) 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 흉부외과, Tel. (02)958-8414, Fax. (02)958-8410

Table 1. Composition of Krebs-Henseleit solution

NaCl	11.8 mMol/l
NaHCO ₃	24.88 mMol/l
KCl	4.70 mMol/l
MgSO ₄	1.66 or 15 mMol/l
KH ₂ PO ₄	1.18 mMol/l
CaCl ₂	2.52 mMol/l
Glucose	5.55 mMol/l
Na-pyruvate	2.0 mMol/l

* pH 7.4
 * Osmolarity 300 mOsm./Kg. H₂O

마그네슘(magnesium)을 함유하고 있다. 다양한 심정지액 및 심근 보호액의 연구에서, 마그네슘이 효과적인 관류액 조성임이 밝혀졌다¹¹. 이 실험에서 마그네슘의 농도는 16 mMol per liter였다^{1, 12}. 어떤 실험에서는 이 농도가 160 mMol per liter가 사용되기도 하였고⁵, 다른 실험에서는 전혀 사용되지 않기도 하였다^{7, 8}. 심근 보호에 가장 적절한 마그네슘 농도는 15 mMol per liter로 알려져 있다¹². 정상 혈장 마그네슘 농도는 0.5에서 1.5 mMol per liter이므로, 관류액의 적정 마그네슘 농도를 정하는 것이 중요하다. 흰쥐의 적출 심장을 이용한 비작업성 실험 모델^{11, 13}을 통해 관류액내 두 종류의 마그네슘 농도를 실험해 보았다.

대상 및 방법

1. 실험 재료

실험 동물로는 체중 300g에서 350g의 수컷 Sprague-Dawley rat 20마리를 두 군으로 나누어 대조군 A는 Krebs-Henseleit 용액내 마그네슘 농도가 1.66 mMol per liter로 하였고, 실험군 B는 마그네슘 농도가 15 mMol per liter가 되게 하여 사용하였다(Table 1).

2. 실험 방법

본 실험에 사용된 흰쥐 적출 심장의 관류장치는 Langendorff⁴에 의해 고안된 비박출성 역관류 모형(non-working retrograde perfusion system, Hugo Sachs elektronik, type 830)으로 관류액을 60 mmHg의 일정한 압력으로 대동맥 관을 통해 공급하였다. 흰쥐의 적출 심장은 향온 순환기(Jecoh Tech 739, Korea)로 온수를 이중 유리로 된 심장 보온실과 산화기에 순환시켜 실험 동안 심

Table 2. Composition of modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution

NaCl	110.0 mMol/l
KCl	16.0 mMol/l
MgCl ₂	16.0 mMol/l
CaCl ₂	1.2 mMol/l
NaHCO ₃	10.0 mMol/l
Procaine	0.05 mMol/l
Sodium heparin	1000 mMol/l
Humun serum albumin	12.5 mMol/l

* pH 7.8
 * Osmolarity 324 mOsm./Kg.H₂O

근과 관류액의 온도를 37℃로 일정하게 유지하였다. 관류액은 산소와 탄산가스를 95%와 5% 비율로 한 carbogen을 폐용기(lung chamber)로 통과시켜 관류 용액의 산소분압(PO₂)을 400 mmHg 이상, 탄산가스 분압(PCO₂)을 35~40 mmHg 사이를 유지하였으며 관류액의 pH를 7.4로 조절하였다.

관류 용액은 Krebs-Henseleit 용액^{15, 16}을 이용하여 마그네슘 농도를 1.66 mMol per liter인 대조군 A와 15 mMol per liter인 실험군 B로 하였다.

실험 동물은 관상동맥의 혈전 형성을 방지하기 위하여 체중 1g당 heparin 1 unit를 꼬리 정맥에 주사하고, 20% urethane을 체중 1kg당 7mg을 복강내에 주사하여 마취하였다. 양측 흉곽 절개로 개흉 즉시 박동 중의 심장을 완전 노출시킨 후 대동맥 관막 직전 상행 대동맥에 대동맥관을 삽입하고 관류 장치에 연결하여 Krebs-Henseleit 용액을 관류시켰다. 그후 좌심방 부속지를 통해 latex balloon(No 5, volume 0.2ml)을 좌심실에 삽입 거치시키고, 이완기 말 압력은 5~10 mmHg로 유지하였다. Latex balloon에 연결된 카눌라를 압력 변환기(transducer)에 연결하여 polygraph(Grass, model 79)로 심박동 수, 좌심실 압과 심실 수축 및 이완력(± dp/dt max)을 측정하였다. 개방된 상하 대정맥과 폐동맥으로 흘러나오는 관류액을 1분간 모아 관상 관류량과 creatine phosphokinase(CPK), lactic dehydrogenase(LDH), glutamic oxaloacetic transaminase(GOT)를 측정하였다. 20분간의 비작업성 관류로 적출 심장을 안정시킨 후 관류 회로를 차단시키고, 4℃의 심정지액(St. Thomas' Hospital solution)을 60 cmH₂O의 압력으로 2분간 주입하여 심정지를 유도하고, 정지된 심장은 4℃의 Krebs-Henseleit 용액에 1시간 동안 단순 저온 저장하였다(Table 2). 1시간 저장 후 심장에 다시 Krebs-

Table 3. Changes of heart rate (beats/min)

	Perfusion	Reperfusion	Recovery rate (%)
A	197.70 ± 22.61	143.20 ± 17.83	69.53 ± 5.66
B	202.70 ± 22.61	170.70 ± 13.70	84.74 ± 8.16

* mean ± standard deviation
* P < 0.05

Table 4. Changes of systolic left ventricular pressure (mmHg)

	Perfusion	Reperfusion	Recovery rate (%)
A	87.00 ± 10.08	71.30 ± 7.63	82.35 ± 7.47
B	88.30 ± 9.20	80.30 ± 6.40	91.21 ± 3.85

* P < 0.05

Henseleit 용액을 재관류 시키면서 재관류 20분에 다시 혈역학적 요소와 효소치를 재측정하였다.

3. 성적 분석 및 통계 처리

① 혈액역학적 지표 (Hemodynamics assessment)

심박동 수, 좌심실 압, 심실 수축 및 이완력 ($\pm dp/dt$ max), 1분간 관상 관류량 (coronary flow)을 안정 상태에서 측정된 값과, 재관류 20분에 측정된 값을 평균 \pm 표준편차 (mean \pm standard deviation)로 기술하고 두 군은 student's t-test로 비교하여 p-value의 유의 수준을 0.05 이하로 하였다.

② 효소치 분석 (Enzymes assay)

관류시와 재관류시에 관상 관류된 액을 각각 모아 CPK, LDH, GOT치를 측정, 비교하였다. CPK는 크레아틴 인산 기질법으로 흡광기의 560 nm 파장에서 흡광도를 측정 후 평균 \pm 표준편차로 기술하고 두 군은 student's t-test로 비교하여 p-value의 유의 수준을 0.05 이하로 하였다. LDH는 젖산 기질법으로 570 nm 파장에서 측정하였고, GOT는 Reitman-Frankel법으로 505 nm 파장의 흡광도를 측정하여 평균 \pm 표준편차로 기술하여 p-value의 유의 수준을 0.05 이하로 하였다.

결 과

1. 심박동 수 (beats/min)

심박동 수는 대조군인 A는 관류시 197.70 \pm 22.61회/분, 재관류시는 143.20 \pm 17.83회/분이었고, 실험군인 B는 관

Table 5. Changes of +dp/dt max (mmHg/msec)

	Perfusion	Reperfusion	Recovery rate (%)
A	2022.10 \pm 198.82	1608.20 \pm 132.23	79.68 \pm 2.70
B	2027.50 \pm 156.40	1722.00 \pm 137.04	85.23 \pm 7.37

* P < 0.05

Table 6. Changes of -dp/dt max (mmHg/msec)

	Perfusion	Reperfusion	Recovery rate (%)
A	1035.50 \pm 84.67	802.00 \pm 39.03	77.67 \pm 3.41
B	1051.00 \pm 85.69	812.00 \pm 32.76	77.60 \pm 5.34

* P > 0.05

류시 202.70 \pm 22.61회/분, 재관류시는 170.70 \pm 13.70회/분이었다. 허혈성 심정지 후 회복율에서는 A군이 69.53 \pm 5.66%, B군이 84.74 \pm 8.16%로 B군이 유의하게 좋은 결과를 보였다 (p < 0.05) (Table 3).

2. 좌심실 압 (mmHg)

수축기 좌심실 압은 A군은 관류시 87.00 \pm 10.08 mmHg, 재관류시는 71.30 \pm 7.63 mmHg였고, B군은 관류시 88.30 \pm 9.20 mmHg, 재관류시는 80.30 \pm 6.40 mmHg였다. 허혈성 심정지 후 회복율은 A군이 82.35 \pm 7.47%, B군이 91.21 \pm 3.85%로 B군이 유의하게 좋았다 (p < 0.05) (Table 4).

3. 좌심실 수축 및 이완기 압력 (mmHg/msec)

좌심실의 심근 수축력의 지표로 이용된 수축기시의 압력 변화 (+dp/dt max)는 A군이 관류시 2022.10 \pm 198.82 mmHg/msec, 재관류시 1608.20 \pm 132.23 mmHg/msec였고, B군이 관류시 2027.50 \pm 156.40 mmHg/msec, 재관류시는 1722.00 \pm 137.04 mmHg/msec이었다. 허혈성 심정지 후 회복율은 A군이 79.68 \pm 2.70%, B군이 85.23 \pm 7.37%로 B군이 유의하게 좋았다 (p < 0.05).

좌심실 이완기시의 압력 변화 (-dp/dt max)는 A군은 관류시 1035.50 \pm 84.67 mmHg/msec, 재관류시 802.00 \pm 39.03 mmHg/msec였고, B군이 관류시 1051.00 \pm 85.69 mmHg/msec, 재관류시는 812.00 \pm 32.76 mmHg/msec이었다. 허혈성 심정지 후 회복율은 A군이 77.61 \pm 3.41%, B군이 77.60 \pm 5.34%로 두 군간의 유의성은 없었다 (p > 0.05) (Table 5, 6).

4. 관상 관류량 (ml/lmin)

관상 관류량은 A군이 관류시 18.60 \pm 2.88 ml/min, 재관

Table 7. Changes of coronary flow (ml/min)

	Perfusion	Reperfusion	Recovery rate (%)
A	18.60 ± 2.88	13.90 ± 2.13	75.17 ± 7.68
B	19.90 ± 3.31	16.80 ± 3.12	84.34 ± 6.02

* P < 0.05

Table 8. Changes of CPK (IU/l)

	Perfusion	Reperfusion	Reperfusion-Perfusion ratio
A	12.37 ± 2.22	16.44 ± 2.56	1.34 ± 0.10
B	11.90 ± 2.48	14.72 ± 2.26	1.25 ± 0.08

* P < 0.05

류시 13.90 ± 2.13 ml/min였고, B군이 관류시 19.90 ± 3.31 ml/min, 재관류시 16.80 ± 3.12 ml/min이었다. 허혈성 심정지 후 회복율은 A군이 75.17 ± 7.68%, B군이 84.34 ± 6.02%로 B군이 유의하게 좋았다 (p < 0.05)(Table 7).

5. CPK (wroblewski unit)

심근 손상을 가장 먼저 반영하는 생화학적 지표인 Creatine kinase는 A군이 관류시 12.37 ± 2.22 IU/l, 재관류시 16.44 ± 2.56 IU/l였고, B군이 관류시 11.90 ± 2.48 IU/l, 재관류시 14.72 ± 2.26 IU/l였다. 허혈성 심정지 후 A군은 CK가 1.34 ± 0.10배 상승하였고, B군은 CK가 1.25 ± 0.08배 상승하여 B군이 유의하게 손상이 적었다 (p < 0.05)(Table 8).

6. LDH (u/l)

Lactic dehydrogenase는 A군이 관류시 29.61 ± 5.47 u/l, 재관류시 40.40 ± 6.84 u/l였고, B군이 관류시 29.74 ± 4.73 u/l, 재관류시 39.22 ± 4.29 u/l였다. 허혈성 심정지 후 A군은 LDH가 1.37 ± 0.08배 상승하였고, B군은 1.34 ± 0.15배 상승하여 두 군간의 유의성은 없었다 (p > 0.05)(Table 9).

7. GOT (Karmen unit)

Glutamic oxaloacetic transaminase는 A군이 관류시 61.01 ± 6.82 u/l, 재관류시 68.39 ± 7.58 u/l였고, B군이 관류시 61.11 ± 6.94 u/l, 재관류시 67.39 ± 7.13 u/l였다. 허혈성 심정지 후 A군은 GOT가 1.12 ± 0.05배 상승하였고, B군은 1.10 ± 0.05배 상승하여 두 군간의 유의성은 없었다 (p > 0.05)(Table 10).

Table 9. Changes of LDH (u/l)

	Perfusion	Reperfusion	Reperfusion-Perfusion ratio
A	29.61 ± 5.47	40.40 ± 6.84	1.37 ± 0.08
B	29.74 ± 4.73	39.22 ± 4.29	1.34 ± 0.15

* P > 0.05

Table 10. Changes of GOT (u/l)

	Perfusion	Reperfusion	Reperfusion-Perfusion ratio
A	61.01 ± 6.82	68.39 ± 7.58	1.12 ± 0.05
B	61.11 ± 6.94	67.39 ± 7.13	1.10 ± 0.05

* P > 0.05

고 찰

이 연구의 결과는 마그네슘이 허혈성 쥐심장에 복합적으로 용량에 연관해서 보호 효과를 나타낸다는 것을 보여 준다. 포타슘을 제외하고는 마그네슘이 가장 많은 심장의 세포내 양이온이다. 쥐 심근 세포내 마그네슘 농도는 17.3 ± 0.2 mMol per liter라고 보고되어 있다¹⁷⁾.

마그네슘은 세포 내에서 adenine triphosphate(ATP)와 다른 adenine nucleotides와 복합체를 형성하고 또한 유리이온화 마그네슘으로 존재한다. 이 두 종류의 마그네슘의 분포 비율은 확실치 않지만 여러 세포내 구획에 존재한다¹⁷⁾.

마그네슘은 중요한 대사에 작용한다. ATP에 복합체로 포함되어 있는 마그네슘은 근육 수축과 이완의 효소 작용의 기질로서 근육 긴장의 중요한 조절제이다. 세포내 마그네슘의 역할에 관한 연구¹⁷⁾에서 이온화 마그네슘과 마그네슘 아데닌 뉴클레오타이드 복합체 농도의 약간의 변화가 근육 세포의 수축 기능에 큰 영향을 준다. 마그네슘은 또한 세포의 에너지 전환 반응과 산화, 합성과 이동의 보조 인자로 작용한다.

심실 세포의 혈장 막은 세포 마그네슘이 운반체 매개성 전달 과정의 98 percent를¹⁸⁾ 운반하는 곳이다^{17, 19)}. 비록 마그네슘 운반과, 칼슘, 포타슘, 소듐 운반간의 정확한 연관성은 분명치 않지만, 세포외액의 마그네슘이 세포외로의 포타슘 이동과 세포내로의 칼슘 이동을 감소시키는 것은 알려져 있다. 저마그네슘혈증이 세포 기능과 생존에 악영향을 준다. 예를 들어 이것은 허혈성 심질환과 심부정맥에 깊이 연관되어 있다. 종종 손상된 심근 세포에서 세포

내 마그네슘의 고갈을 볼 수 있고^{19, 20}, Shen과 Jennings²³는 허혈 발생후에 세포내 마그네슘이 의미있게 줄어든다고 주장하였다.

허혈전어 마그네슘 농도가 증가되어 있는 용액을 관상 동맥에 주입하여 심근을 보호하는 몇몇 기전이 있다. 심근 허혈 발생 후 산화 대사와 ATP생산의 급격한 감소가 있다. ATP 생성이 제한된 상황에서 계속적인 ATP의 이용은 결국 심근 에너지 저장의 급격한 감소를 초래한다. ATP감소는 세포내 마그네슘의 디킬레이션과 이온화 마그네슘 농도의 일시적 상승을 초래한다. 정상적으로는 sarcolemma는 마그네슘의 투과에 매우 선택적이지만¹⁷, 심근 허혈시는 세포막 투과성이 변화되어 세포내 마그네슘과 포타슘이 세포외로 다량 유출된다. 이 손실은 세포내 마그네슘의 일시적 증가와 세포질내 이온화 칼슘 농도의 증가로 보상되어진다. 만일 세포내 마그네슘 손실이 계속되면, 마그네슘을 보조 인자로 필요로 하는 다양한 세포 대사가 손상된다. 마그네슘 고갈은 허혈시 조직 손상을 초래함은 물론, 허혈후 재관류에도 영향을 준다. 심근 기능의 회복은 산화적 대사의 재개 및 고 에너지 인산염저장이 요구된다. 정상 세포에서는 ATP와 total adenine nucleotide양이 wet weight kg당 15에서 25 mMol이다. ATP는 마그네슘과 복합체로 존재하기 때문에 마그네슘 양은 ATP양(17 mMol per kilogram of cell water)과 매우 유사하다. 허혈시 마그네슘의 손실은 허혈후 에너지 유용성에 매우 심각한 영향을 미친다.

심근 허혈을 보호해 주는 세포 외액의 마그네슘의 유용성은 다음과 같은 기전에 의해 기인된다.

- (1) Sarcolemma내외의 마그네슘 농도차의 감소가 수동적 마그네슘 이동에 의한 손실을 막아 생명 유지에 필수적인 조효소 및 활성화 ATP 분자의 일부로서의 마그네슘을 충전시켜 준다.
- (2) 허혈시 세포 생명 유지에 필수적이라고 알려진 포타슘의 세포외 유출 및 칼슘 유입을 감소시킨다.
- (3) 마그네슘의 Na-K ATPase에 대한 직접적 영향과, 세포막을 통한 칼슘과 포타슘 이동시의 간접적 영향이 심부정맥을 감소시킨다^{24, 25}.

결 론

원래 적출 심장을 Langendorff가 고안한 비박출성 역관류 장치를 이용하여 관류액의 마그네슘 농도를 각각 대조군인 1.66 mMol per liter인 A군과 15 mMol per liter인 B군으로 나누어 20분간 관류시키고 4°C의 심정지액 (Modified

St. Thomas' Hospital solution)으로 심허혈을 유발시키고 1시간 동안 저온 저장시킨 후 20분간 재관류 시켜 대조군 A(n=10)와 실험군 B(n=10)의 관류 전후의 혈역학적 지표와 생화학적 지표로 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 허혈성 심정지 후 심박동 수의 회복율에서는 A군이 $69.53 \pm 5.66\%$, B군이 $84.74 \pm 8.16\%$ 로 B군이 유의하게 좋은 결과를 보였다($p < 0.05$).
2. 수축기 좌심실 압의 회복율은 A군이 $82.35 \pm 7.47\%$, B군이 $91.21 \pm 3.85\%$ 로 B군이 유의하게 좋았다($p < 0.05$).
3. 좌심실의 심근 수축력의 지표로 이용된 수축기시의 압력 변화(+dp/dt max)의 회복율은 A군이 $79.68 \pm 2.70\%$, B군이 $85.23 \pm 7.37\%$ 로 B군이 유의하게 좋았다($p < 0.05$).
- 좌심실 이완기시의 압력 변화(-dp/dt max)는 A군이 $77.61 \pm 3.41\%$, B군이 $77.60 \pm 5.34\%$ 로 두 군간의 유의성은 없었다($p > 0.05$).
4. 관상 관류량의 회복율은 A군이 $75.17 \pm 7.68\%$, B군이 $84.34 \pm 6.02\%$ 로 B군이 유의하게 좋았다($p < 0.05$).
5. 심근 손상을 가장 먼저 반영하는 생화학적 지표인 Creatine kinase는 A군이 1.34 ± 0.10배 상승하였고, B군이 1.25 ± 0.08배 상승하여 B군이 유의하게 손상이 적었다($p < 0.05$).
6. Lactic dehydrogenase는 A군이 1.37 ± 0.08배 상승하였고, B군이 1.34 ± 0.15배 상승하여 두 군간의 유의성은 없었다($p > 0.05$).
7. Glutamic oxaloacetic acid는 A군이 1.12 ± 0.05배 상승하였고, B군이 1.10 ± 0.05배 상승하여 두 군간의 유의성은 없었다($p > 0.05$).

이 실험에서와 같이 정상 세포외액 마그네슘 농도(0.5 to 1.5 mMol per liter)보다 훨씬 많으며 세포내액 마그네슘 농도(17.3 mMol per liter)에 가까운 15 mMol per liter의 마그네슘 농도가 심근보호 효과에 좋을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation 1976; 54:193-202
2. Braimbridge MV, Chayen J, Bitensky L, Hearse DJ, Jynge P, Cankovic-Darracott S. Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as

- assessed cytochemically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74: 900-6
3. Jynge P, Hearse DJ, Braimbridge MV. *Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. A possible hazard with calcium free cardioplegic infusates.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73 :848-55
 4. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. *Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis.* *J Cardiovasc Surg* 1975;16:241-6
 5. Kirsch U, Rodewald G, Kalmar P. *Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;63:121-6
 6. Gay WA, Ebert PA. *Functional, metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia.* *Surgery* 1973;74: 284-90
 7. Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Maloney JV, Buckberg GD. *Improved myocardial performance after aortic cross clamping by combining pharmacologic arrest with topical hypothermia.* *Circulation* 1976;54:Suppl 3:11-6
 8. Raju S, Gibson WJ, Heath B, Lockhart V, Conn H. *Experimental evaluation of coronary infusates in dogs.* *Arch Surg* 1975;110:1374-9
 9. Lolley DM, Hewitt RL, Drapanas T. *Retropfusion of the heart with a solution of glucose, insulin, and potassium during anoxic arrest.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:364-70
 10. Fisk RL, Gelfand ET, Callaghan JC. *Hypothermic coronary perfusion for intraoperative cardioplegia.* *Ann Thorac Surg* 1977;23:58-61
 11. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. *Myocardial protection during bypass and arrest. A possible hazard with lactate-containing infusates.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72:880-4
 12. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. *Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:877-83
 13. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. *Hypothermic arrest and potassium arrest. Metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest.* *Circ Res* 1975;36:481-6
 14. Langendorff O. *Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen.* *Pflugers Arch* 1985;61:291-6
 15. Krebs HA, Henseleit K. *Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.* *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1932;210: 33-8
 16. Umbreit WW, Burris RH, Stauffer JF. *Preparation of Krebs-Ringer phosphate and bicarbonate solution. Manometric Techniques, Minneapolis, Burgess Publishing Company* 1969: 132-7
 17. Polimeni PI, Page E. *Magnesium in heart muscle.* *Circ Res* 1973;33:367-71
 18. Page E, Polimeni PI. *Magnesium exchange in rat ventricle.* *J Physiol* 1972;204:121-5
 19. Wilbrant W, Rosenberg T. *Concept of carrier transport and its corollaries in pharmacology.* *Pharmacol Rev* 1961;13:109-24
 20. Anderson TW, Neri LC, Schreiber GB, Talbot FDF, Zalrojewski A. *Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium.* *Can Med Assoc J* 1975;9:199-204
 21. Iseri LT, Alexander LC, McCaughey RS, Boyle AM, Myers GB. *Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction.* *Am Heart J* 1952;43:215-9
 22. Chipperfield B, Chipperfield JR. *Heart muscle magnesium, potassium and zinc concentrations after sudden death from heart disease.* *Lancet* 1973;2:293-8
 23. Shen AC, Jennings RB. *Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury.* *Am J Pathol* 1972;67:417-22
 24. Sellar RH. *The role of magnesium in digitalis toxicity.* *Am Heart J* 1971;82:551-9
 25. Specter MJ, Schweizer E, Goldman RH. *Studies on magnesium's mechanism of action in digitalis-induced arrhythmias.* *Circulation* 1975;52:1001-5