

Catecholamines에 關하여

—第四編：心室顫動發生에 있어서의 catecholamines의 意義—

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

李 宇 柱

= Abstract =

Role of Catecholamines in Ventricular Fibrillation

Woo Choo Lee, M.D., Ph. D.

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

Although it has been well known that ventricular fibrillation is the most important complication during hypothermia, much investigation has failed to show the exact nature of the etiology of ventricular fibrillation. Recently, there has been considerable research on the relationship between sympathetic activity and ventricular fibrillation under hypothermia.

Cardiac muscle normally contains a certain amount of norepinephrine and the dramatic effect of this catecholamines on the cardiac muscle is well documented. It is, therefore, conceivable that cardiac catecholamines might exert an influence on the susceptibility of heart muscle to tachycardia, ventricular fibrillation and arrhythmia, under hypothermia.

Hypothermia itself is stress enough to increase tonus of sympathicoadrenal system. The normal heart is supplied by an autonomic innervation and is subjected to action of circulating catecholamines which may be released from the heart.

If the reaction of the heart associated with a variable amount of cardiac catecholamines is permitted to occur in the induction of hypothermia, the action of this agent on the heart has not to be differentiated from the direct effects of cooling.

The studies presented in this paper were designed to provide further information about the cardio-physiological effects of reduced body temperature, with special reference to the role of catecholamines in ventricular fibrillation.

Healthy cats, weighing about 3 kg, were anesthetized with pentobarbital(30 mg/kg) intraperitoneally. The trachea was intubated and the endotracheal tube was connected to a C.F. Palmer type A.C. respirator. Hypothermia was induced by immersing the cat into a ice water tub and the rate of body temperature lowering was 1°C per 5 to 8 min. Esophageal temperature and ECG(Lead II) were simultaneously monitored.

In some cases the blood pH and serum sodium and potassium were estimated before the experiment. After the experiment the animals were killed and the hearts were excised. The catecholamines content of the cardiac muscle was measured by the method of Shore and Olin (1958).

The results obtained are summarized as follows.

1) In control animal the heart rate was slowed as the temperature fell and the average pulse rates of eight animals were read 94/min at 31°C, 70/min at 27°C and 43/min at 23°C of esophageal temperature. Ventricular fibrillation was occurred with no exception at a mean temperature of 20.3°C(21-19°C).

The electrocardiogram revealed abnormal P waves in each progressive cooling of the heart. There was, ultimately, a marked delay in the P-R interval, QRS complex and Q-T interval. Inversion of the T waves was characteristic of all animals.

The catecholamines content of the heart muscle excised immediately after the occurrence of ventricular fibrillation was about thirty percent lower than that of the pre-hypothermic heart, that is, 1.0 µg/g wet weight compared to the prehypothermic value of 1.41 µg/g wet weight. The changes of blood pH, serum sodium and potassium concentration were not remarkable.

2) By the adrenergic receptor blocking agent, DCI(2-3 mg/kg), given intramuscularly thirty minutes before hypothermia, ventricular fibrillation did not occur in one of five animals when their body temperature was reduced even to 16°C. These animals succumbed at that low temperature, and the changes of heart rate and loss of myocardial catecholamines after hypothermia were similar to those of normal animals. The actual effect of DCI preventing the ventricular fibrillation is not predictable.

3) Administration of reserpine(1 mg/kg, i.m.) 24 hours prior to hypothermia disclosed a reduced incidence of ventricular fibrillation, that is, six of the nine animals went into fibrillation at an average temperature of 19.6°C. By reserpine myocardial catecholamines content dropped to 0.045 µg/g wet weight.

4) Bretylium pretreatment(20 mg/kg, i.m.), which blocks the release of catecholamines, prevented the ventricular fibrillation under hypothermia in four of the eight cats. The pulse rate, however, was approximately the same as control and in some cases was rather slower.

5) Six cats treated with norepinephrine(2 mg/kg, i.m.) or DOPA(50 mg/kg) and tranquylpromine(10 mg/kg), which has been proved to cause significant increase in the catecholamines content of the heart muscle, showed ventricular fibrillation in all animals under hypothermia at average temperature of 21.6°C and the pulse rate increased remarkably as compared with that of normal.

Catecholamines content of cardiac muscle of these animals markedly decreased after hypothermia but higher than control animals.

6) The functional refractory periods of isolated rabbit atria, determined by the paired stimulus technique, was markedly shortened by administration of epinephrine, norepinephrine and isoproterenol.

7) Adrenergic beta-blocking agents, such as pronethalol, propranolol and sotalol(MJ-1999), inhibited completely the shortening of refractory period induced by norepinephrine.

8) Pretreatment with either phenoxybenzamine or phentolamine, an adrenergic alpha-blocking agent, did not modify the decrease in refractory period induced by norepinephrine.

From the above experiment it is possible to conclude that catecholamines play an important role in producing ventricular fibrillation under hypothermia. The shortening of the refractory period of cardiac muscle induced by catecholamines may be considered as a partial factor in producing ventricular fibrillation and to be mediated by beta-adrenergic receptor.

緒 論

心室顫動이 臨床 特別 心臟外科에서 (低溫法) hypothermia 施行中에 招來되는 것은 周知의 事實이며 實驗的으로 心室顫動(ventricular fibrillation)을 일으키기 위하여 低溫法이 많이 利用되고 있다.

低溫法の 利用이 臨床的으로 그 頻度가 增加됨에 따라 學究的인 疑問이 高度로 되었음은 勿論이고, 이것을 實驗動物에서 試驗하게 되었음은 當然한 結果라고 思料된다. 最初의 動物實驗은 Walther(1862)에 의하여 施行되었다. Walther는 토끼를 使用하여 體溫을 20°C 까지 冷却시켰으며 一面 이것을 加溫하면 蘇生하는 것을 觀察하였다. 그러나 萬一 體溫을 18°C로 冷却할 때에는 動物은 死亡하고 다시 加溫하여도 蘇生하지 못함을 報告하였다.

그後 Simpson(1902)은 원숭이를 ether로 麻醉한 다음 體溫을 14°C 까지 下降시켰으며, 4例中 1例의 實驗에서 加溫함으로 蘇生하였음을 報告하는 同時에 低溫法을 使用하는데 麻醉가 重大한 役割을 하는 것이라고 結論하였다.

Smith 및 Fay(1940)와 Geiger等(1940)은 低溫法을 各種 癩患者에 施行하였으며, 人體가 忍耐할 수 있는 溫도의 限界가 27°C乃至 32°C임을 觀察하는 同時에 低溫下에서 發生하는 여러 生理學的 變化를 報告하였다.

Talbott(1941)는 低溫法을 精神病患者에 利用하였으나 大部分의 患者가 이로 因하여 死亡하였다. 그의 觀察에 依하면 體溫이 27°C로 下降하면 心房의 不整搏動이 發生하며 이것이 死因이 아닌가 推測하였다.

Allen(1943)과 Crossman 및 Allen(1945)은 火傷患者에 低溫法을 使用하고 또한 四肢의 ischemia로 因하여 切斷이 必要한 患者에 低溫法을 使用하여 有益함을 報告하는 한편 shock患者에서 加溫方法을 쓰는 것을 有害하다고 結論하였다.

그러나 劃期的인 低溫法の 發達は 最近에 이르러 心臟外科의 發達과 더불어 이루어졌다.

Bigelow 등(1950)은 低溫法을 利用하여 全身의 血液循環을 15分間 中斷시키므로 그에 隨伴되는 心室顫動과 shock으로 因한 死亡率은 높았으나 15%의 實驗動物에서 所期의 目的을 達成할 수 있었다.

이에 併行하여 低溫法の 臨床的 適用性에 關한 研究가 續出되었으며, 그중에서도 Hoff 및 Stanfield(1949)는 心臟의 一部分을 冷却하는 所謂 局所低溫法(local

hypothermia)을 使用하였으나 이것으로서 發生하는 가장 重大한 合併症은 心臟에서 冷却이 되지 않은 部分이 刺戟될 때 心室不整搏動이 容易하게 發生하는 것을 觀察하고 그 結論으로서 局所低溫法 보다 全身低溫法이 좋은 것이라고 報告하였다.

이러한 低溫法の 臨床的 使用可能性은 體溫이 下降함에 따라 酸素의 消費量도 減少되어 組織의 低酸素症이 發生하지 않는데 基因하며 이에 對한 觀察은 Adolph(1950), Bigelow 등(1950), Dill 및 Forbes(1941), Gordon(1960), Hegnauer 및 D'Amato(1954)와 Kamaya(1960)等 여러 學者들에 依하여 確認되었으며 Gordon 등(1960)의 研究에 依하면 體溫이 30°C로 下降하면 酸素 消費量은 平溫時의 約 50%減少되며 22°C 때에는 約 25%, 16°C 때에는 約 12%로 減少된다고 한다.

Brown 및 Hill(1923)은 低溫下에서 oxygen dissociation curve가 左傾한다고 主張하였으나 Rosenhain 및 Penrad(1951), Edward 등(1955)은 이 曲線이 左傾하는데도 不拘하고 動靜脈酸素量差는 恒常 一定하므로 組織酸素需要量은 低溫下에서 充分히 供給되는 것이라고 主張하였다.

低溫法이 이러한 長點을 가지고 있는 反面에 短點도 많으며 그중 가장 重要視되는 것은 體溫의 下降과 더불어 發生하는 不整搏動 特別 心室顫動이며 이것이 一旦 發生하면 그 處置가 困難할 뿐 아니라 大概의 境遇에 있어서는 이것으로 因하여 死亡하는 수가 많은 까닭이다.

이 心室顫動은 人에서 大概 體溫이 25°C以下로 下降하였을 때 發生함이 臨床的 經驗으로 事實인 故로 實際로 臨床에서 體溫을 25°C以下로 下降시킨다는 것은 危險을 招來하는 것이다.

그러므로 臨床的으로 體溫을 28°C內外로 維持하는 것이 常例이며 그 結果로서 心臟手術操作에 制限을 免치 못하게 되는 것이다.

이 心室顫動이 低溫下에서 好發하는 機轉에 對하여는 많은 實驗的 研究가 報告되었으나 그 結論은 區區하여 定論이 없다.

Hegnauer 등(1950)은 心室顫動의 發生은 低溫으로서 誘發되는 組織의 低酸素症으로 因한 것이므로 主張하였으나 그後 그들은 心臟內에 catheter를 挿入하였을 때 心室顫動이 好發하는 것을 觀察하고 이것은 心臟이 低溫에서 刺戟에 對하여 感受性이 先進된데 基因하는 것이라고 推測하였다(Hegnauer 등 1951).

그 反面 Swan 등(1953)은 電解質의 變化와 血液 pH

의變化가 心室顫動의 原因이 될 것이라고 推測하였으며 그中에서도 hypokalemia와 acidosis는 가장 큰 要素라고 報告하였다.

그러나 Osborn(1953)은 低溫下에서 血液의 pH가 5.6以上으로 上昇한 實驗動物에서 心室顫動이 好發하는 것을 觀察하고 acidosis보다 오히려 alkalosis가 心室顫動을 發生시키는 原因이 되는 것이라고 報告하였으며 Young 등(1951)은 急激한 血液 pH의 變化는 不整搏動(心室顫動을 除外한 心臟의 不整搏動)의 原因이 된다고 主張하고 Hegnauer 및 Cavino(1955)는 이 見解에 贊同하는 一面 低溫下에서 理想的인 血液 pH는 7.3乃至 7.55라고 報告하는 同時에 低溫下에서는 acidosis도 alkalosis도 心室顫動發生의 誘因이 될 수 있는 것이라고 警告하였다.

電解質의 變化로서는 potassium과 calcium이 가장 重要視되고 있으나 이에 對하여서도 見解가 區區하다. Swan 등(1953)은 低溫으로 因하여 血液中の potassium이온은 心筋內로 移行하여 hypokalemia가 發生한다고 主張한 反面 Cavino 등(1954)은 Swan의 見解와는 反對로 心筋內의 potassium이온이 減小되고 calcium이온이 增加한다고 報告하였다.

上述한 바와 같이 心室顫動의 發生機轉은 未詳한 바가 許多하며 따라서 低溫下에서 이것이 發生하면 그 處置法은 勿論 그 豫防策도 一定하지 不합은 當然한 일일 것이다.

Swan 등(1953)은 potassium을 靜脈內로 注入하여 低溫下에서 發生한다는 hypokalemia를 未然에 防止함으로서 心室顫動의 發生도 防止할 수 있다고 報告하는 同時에 一旦 心室顫動이 發生한 境遇에도 potassium을 注入함으로서 正常搏動으로 還元시킬 수 있다고 追加 報告하였다.

이외에 Swan 등(1953), Miller 등(1952), Hegnauer 등(1955)은 血液 pH를 調整함으로서 心室顫動의 發生을 防止하였다고 報告하였으며 Riberi 등(1956)은 procaine을 上空靜脈과 右心房 接觸部位에 注射하여 心室顫動의 發生을 防止하였다고 報告하고 또한 Riberi 등(1955)은 交感神經節을 切除함으로 心室顫動의 發生頻度を 減少시켰다고 觀察報告하였으며 이와 類似한 實驗으로서 Montgomery(1954)는 右側迷走神經을 刺戟하여 그 頻度を 減少시킬 수 있었다고 報告하였다.

이와같이 低溫法 施行에서 發生하는 心室顫動의 發生機轉은 勿論 그 處置法과 豫防法의 見解가 區區함에 臨하여 著者は 低溫自體가 一種의 stress로 作用되어 adrenosympathetic tonus가 增加되는 것은 能히 想像

되는 일이며 이로 因하여 遊離되는 norepinephrine이 循環器系統 特히 心臟의 irritability를 增加시키고 心室顫動을 誘發시킬 可能性을 考慮할 때 低溫法使用으로 因한 心室顫動의 發生과 心筋內 catecholamines와 의 사이에 密接한 相互關係가 있는 것으로 推測되어 本實驗에 着手하였다.

實驗方法 및 實驗材料

A) 低溫法實驗

實驗動物은 雌雄의 區別없이 體重 3 kg內외의 고양이를 使用하였으며 體重 每 kg當 30 mg의 pentobarbital sodium을 腹腔內로 注射하여 動物을 麻醉시키고 實驗臺 위에 背位로 固定시킨다음 氣道의 閉鎖를 防止하고 實驗中 呼吸을 一定히 維持하기 爲하여 氣道內에 고무製氣管 tube를 插入한 다음 C.F. Palmer Type A.C. respirator를 이에 連結하여 一分間 呼吸數를 16회로 維持하였다.

動物을 얼음과 小量의 물을 넣은 容器內에 背位로 位置한 다음 四肢를 容器에 固定하여 所謂 表面性低溫方法으로 體溫을 下降시켰으며 體溫은 telethermometer의 probe를 食道에 挿入하여 繼續적으로 測定하고 體溫의 下降과 더불어 變化되는 心電圖의 變化를 Sanbon ECG(model 52)를 使用하여 standard lead II로서 一律적으로 觀察하였으며 體溫이 1°C 下降할 때마다 心電圖를 記錄하였다.

數例에 있어서는 實驗前과 實驗終了後에 各各 血液을 股靜脈에서 採取하여 血液의 pH를 測定하였다. 血清의 sodium과 potassium을 Patwin Flamephotometer를 使用하여 測定하였으며 心筋內에 包含되어 있는 catecholamines量은 實驗 終了後에 心臟을 摘出하여 Shore 및 Olin(1958)法으로 測定하였다.

本實驗에 使用한 藥物은 l-norepinephrine bitartrate, l-dihydroxyphenylalanine(DOPA), tranlycypromine(SKF-385), dichloroisoproterenol(DCI), bretylium tosylate, reserpine 등으로 DOPA를 除外하고는 모두 鹽類로서 用量을 計算하였으며 reserpine은 ethyl alcohol, propylene glycol 및 蒸溜水를 1:1:2의 比로 混合한 液에 溶解시켜 注射하였다.

B) 心筋不應期實驗

實驗動物은 體重 2.0 kg內외의 家兔를 使用하였으며 家兔를 屠殺한 後 心臟을 剔出하고 心房을 心室에서 分離切斷한 다음 37°C로 一定히 保溫된 muscle

chamber 內的 Locke 液中에 固定시키고 持續的으로 酸素를 供給하면서 그 一端을 force displacement transducer (FT. 03, Grass)를 通하여 Polygraph(model 7, Grass)에 連結하므로써 心房收縮曲線을 描寫하였다.

電氣 刺戟은 2個의 stimulator(SD5, Grass)를 使用하여 刺戟의 intensity, frequency, duration 및 interval을 任意로 調節할 수 있게 하였다. 刺戟 時間은 10 msec, intensity는 threshold voltage의 5倍로 하였고, 刺戟 傳導子는 右心房 S-A 結節 近處에 接觸시키고 다른 傳導子는 Locke 液中에 固定시켰으며 電氣 刺戟의 signal은 일단 oscilloscope에 連結한 다음 Polygraph의 tachograph preamplifier에 連結하여 心房의 收縮曲線과 同時에 描寫하도록 裝置하였다.

Threshold intensity는 두 개의 自然搏動사이에 두 개의 電氣 刺戟을 400 msec의 間隔으로 加하되 第1刺戟의 強度는 15 volt로 固定하고 第2刺戟의 強度를 任意로 調節함으로써 測定하였고 refractory period는 두 개의 刺戟間隔을 漸次 短縮시켜 第2刺戟으로써 反應이 나타나지 않는 最大 間隔으로 하였다.

實驗 成績

A) 低溫法이 心電圖 및 心筋內 catecholamines 含量에 미치는 影響

(1) 對照實驗 :

7例의 健康한 正常고양이를 前述한 表面性低溫方法으로 體溫을 下降시키고 이에 따르는 心臟搏動數 및 其他 心電圖所見의 變化를 觀察하면 第1表와 같다.

即 心臟搏動數는 體溫의 下降과 더불어 漸次 減少하며 體溫이 31°C일 때에 搏動數는 1分間 94±7.3이였으며 27°C에서는 70±0.1, 23°C에서는 43±5.8로 減少되었다.

心電圖所見中 P-R interval은 體溫의 下降과 더불어

相當한 延長을 보여 31°C에서 0.084±0.0097/sec 이고 27°C에서 0.12±0.035/sec로 23°C에서는 0.14±0.018/sec로 漸次延長되었다.

QRS complex도 體溫의 下降과 더불어 延長되어 31°C에서 0.037±0.0036/sec이며 27°C에서 0.06±0.069/sec로 延長되고 23°C에서는 더욱 延長되어 平均 0.09±0.018/sec로 되었다.

Q-T interval에 있어서도 그 變化는 類似하여 體溫의 下降과 더불어 延長되어 31°C에서 0.35±0.020/sec, 27°C에서 0.52±0.044/sec 23°C 때에는 0.73±0.112/sec 이었다(第1表).

實驗動物全例에서 心室顫動이 發生하였으며 第2表에서와 같이 7例에서 平均體溫 20.3°C에서 發生하였고 心房 或은 心室의 不整搏動은 平均體溫 23.7°C에서 發生하였다.

心筋內 catecholamines 量은 正常狀態에서의 平均 1.4 μg/g 인 것이 低溫法施行으로 因하여 心室顫動이 發生한 後에는 7例平均 1.0 μg/g 로서 顯著的한 減少를 보이고 있다(第2表).

(2) Norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlycypromine 併用 投與實驗 :

心筋은 norepinephrine 或은 epinephrine 을 吸着하는 特性을 가지고 있어서 norepinephrine 을 注射하면 心筋內의 catecholamines 量이 顯著히 增加됨을 Axelrod 등(1959), Stromblad 및 Mickerson(1961) 등이 確認한 바이며 또한 monoamine oxidase 抑制藥物도 心筋內 catecholamine 量을 增加시키며 더욱이 DOPA 를 併用할 때 顯著함도 Kako 등(1960, 1961)이 報告하였고 本敎室에서도 確認한 바이다.

이에 心筋內 catecholamines 量이 增加된 動物에서는 低溫法施行으로 因하여 如何한 變化가 招來되는가를 檢索하기 爲하여 本實驗에 着手하여 norepinephrine 을 低溫法 施行하기 約 4時間前에 體重 每 kg 當

第1表. 正常고양이에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心臟搏動數 및 心電圖 變動(平均値±標準誤差)

體溫	心臟搏動數	P-R Interval	QRS complex	Q-T interval
°C	/min	sec	sec	sec
31	94±7.3	0.084±0.0097	0.037±0.0036	0.35±0.0200
29	81±17.4	0.110±0.0140	0.050±0.0070	0.43±0.0350
27	70±0.1	0.120±0.0350	0.060±0.0690	0.52±0.0440
25	59±6.8	0.130±0.0170	0.080±0.0170	0.09±0.0430
23	43±5.8	0.140±0.0180	0.090±0.0180	0.73±0.1120

第 2 表. 正常고양이에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心臟不整搏動, 心室顫動 및 心筋 catecholamines 含量의 變動

Experiment Number	體 重	Arrhythmia†	V.F.	CA.
	kg	°C	°C	μg/g
1	2.8	21	20	0.75
2	2.8	23	19	0.75
3	3.2	21	21	0.85
4	2.5	27	22	0.81
5	2.6	26	21	1.17
6	2.8	24	20	1.32
7	2.4	25	19.5	1.14
平均±標準誤差	2.8±0.09	23.7±0.728	20.2±0.311	1.0±0.132

V.F.: 心室顫動이 發生했을 때의 體溫.

CA.: 低溫法을 施行한 後 測定한 心筋內 catecholamines 의 含量.

† 心室顫動以外的 不整搏動이 發生한 體溫.

第 3 表. Norepinephrine 投與 및 DOPA 와 tranylcypromine 併用投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現하는 心電圖 變動

體 溫	/心臟搏動數	P-R interval	QRS complex	Q-T interval
°C	min	sec	sec	sec
31	139±0.2	0.082±0.074	0.03 ±0.0025	0.26 ±0.0180
29	119±9.1	0.09 ±0.010	0.041±0.0065	0.33 ±0.0130
27	85±11.6	0.10 ±0.014	0.050±0.0081	0.41 ±0.0158
25	68±9.9	0.11 ±0.001	0.072±0.0017	0.525±0.0157

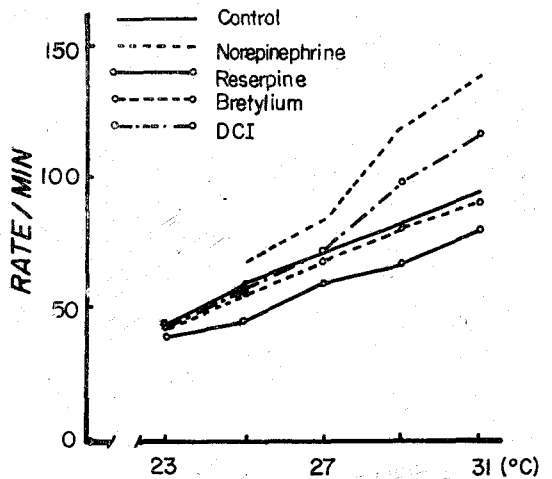
平均值±標準誤差

2 mg 을 筋肉內로 1回 注射하였고 DOPA 및 tranylcypromine 併用投與時에는 24時間前에 tranylcypromine 10mg/kg 를 筋肉內에 注射하고난 다음 低溫法을 施行하기 30分 乃至 1時間前에 DOPA 50 mg/kg 를 筋肉內에 注射하였다.

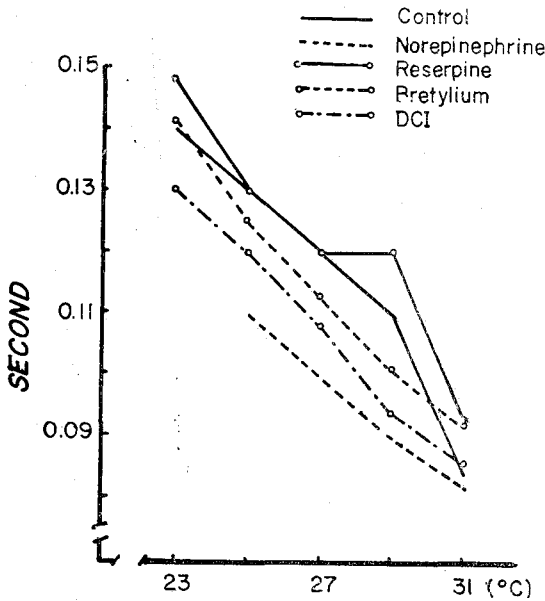
이와같이 處置한 다음 各各 低溫法을 施行한 고양이 3例의 搏動數 및 心電圖所見의 變化는 第 3 表와 같다.

即 心臟搏動數는 對照動物에 比하여 相當히 增加되어 있어 體溫이 31°C 일때에 1分間 139±0.2 이었고 體溫의 下降과 더불어 漸次減少되어 27°C 에서는 1分間 85±11.6, 25°C 에서는 68±9.9 이었다. 이 搏動數는 비록 體溫의 下降과 더불어 減少되었다고 할 수 있으나 對照動物보다 各體溫에서 比較的 높은 數值를 보이고 있다(第 1 圖)(第 3 表).

心電圖所見中 P-R interval 은 體溫의 下降과 더불어 延長되는 것을 觀察할 수 있으며 體溫이 31°C 일때



第 1 圖. 體溫下降과 더불어 出現되는 心臟搏動數의 變動.



第2圖. 體溫下降과 더불어 出現되는 心電圖上的 P-R interval 變動

에 0.82 ± 0.074 sec 이던 것이 27°C 에서는 0.11 ± 0.014 sec, 25°C 에서는 0.11 ± 0.001 sec 로 延長되었다(第2圖).

이變動은 對照動物에 比하여 若干 輕한 感이 있으나 兩者間에 顯著한 差異는 發見할 수 없었다.

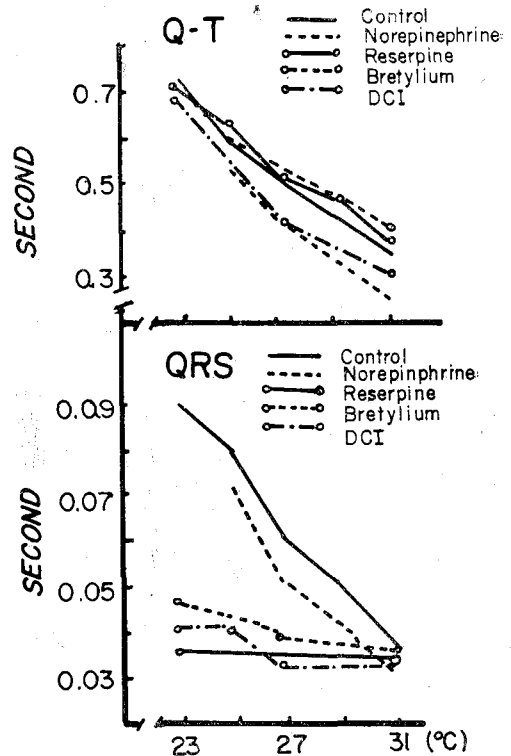
QRS complex 의 interval 도 같은 傾向을 보여서 體溫 31°C 에서 0.03 ± 0.0025 sec 이고, 27°C 에서는 0.05 ± 0.0081 sec, 25°C 에서는 0.072 ± 0.0017 sec 로 延長되었다.

이變動도 對照動物과 類似한 傾向을 보였으며 差異點은 對照動物 보다 若干 그 interval 이 짧을 뿐이다(第3圖).

Q-T interval 역시 體溫下降과 더불어 延長되었으 며 體溫 31°C 에서 0.26 ± 0.018 sec, 27°C 에서 0.41 ± 0.0158 sec, 25°C 에서는 0.525 ± 0.0157 sec 로 延長되었음을 觀察할 수 있었으며 이變動을 對照動物과 比較하면 相當한 短縮을 볼 수 있다(第3圖).

心室顫動은 全例에서 發生하였으며 第4表에서 보는 바와 같이 體溫 23°C 에서도 發生한 것이 있으며 이것이 發生한 6例의 平均體溫은 21.6°C 로서 對照動物에서 보다 若干 高溫度에서 發生하였다.

不整搏動은 더욱 早期에 發生하여 6例中 4例는 約 30°C 의 體溫에서 ventricular tachycardia 를 觀察하였



第3圖. 體溫下降과 더불어 出現되는 心電圖上的 QRS complex 와 Q-T interval 變動

고 平均 26.3°C 에서 不整搏動이 實驗全例에서 發生하여 對照動物에 比하여 顯著히 早期에 出現된 것을 볼 수 있었다.

心臓筋肉內에 含有된 catecholamines 量은 低溫法 終了後에 $1.84 \mu\text{g/g}$ 로서 低溫法을 施行하기 前에 測定한 數例의 平均値 $2.37 \mu\text{g/g}$ 에 比하면 顯著히 減少되었으나 對照動物에서 보다는 約 $0.84 \mu\text{g/g}$ 이나 高値를 보이고 있다(第11表).

以上の成績으로 考察컨데 norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與는 心筋內 catecholamines 量을 顯著히 增加시키고 搏動數를 增加시키며 低溫으로서 出現되는 心室의 不整搏動 또는 顫動의 發生을 促進시키는 것으로 思料된다.

(3) Dichloroisoproterenol(DCI) 投與實驗 :

DCI 가 norepinephrine 또는 epinephrine 의 心臓作用을 特有하게 封鎖함은 Moran 및 Perkins(1958)이 證明한 바이며 따라서 心臓의 adrenergic receptor 에 關與되는 問題를 檢討함에 使用할 수 있는 藥物임을

第 4 表. Norepinephrine 投與 및 DOPA 와 tranlycypromine 併用投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心臟不整搏動, 心室顫動 및 心筋內 catecholamines 의 變動

experiment number	體 重	Arrhythmia†	V.F.	CA
	kg	°C	°C	µg/g
×1	2.6	29	22	2.10
×2	2.7	26	22	1.95
×3	3.0	29	23	1.77
4	2.8	24	21.5	1.26
5	2.8	24	20	2.61
6	2.1	26	21	1.35
平均±標準誤差	2.6±0.17	26.3±1.5	21.6±0.37	1.84±0.212

V.F.: 心室顫動이 發生한 體溫
× norepinephrine 을 使用한 動物

CA: 低溫法 施行後 心筋內 catecholamines 含量.
† 心室顫動以外的 心臟不整搏動이 發生한 體溫

第 5 表. DCI 投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心電圖 變動

體 溫	心臟搏動數	P-R interval	QRS complex	Q-T interval
°C	/min	sec	sec	sec
31	116±7.7	0.086±0.0040	0.032±0.002	0.300±0.0114
29	98±5.6	0.094±0.0050	0.032±0.002	0.356±0.0203
27	72±5.0	0.180±0.0038	0.032±0.0054	0.410±0.0196
25	59±2.5	0.120±0.005	0.04±0.0030	0.548±0.0240
23	43±2.1	0.130±0.0056	0.04±0.0032	0.680±0.0640

平均値±標準誤差

Lee 및 Shideman(1959)이 提唱한 以來 各種 實驗에 널리 使用되고 있는 所謂 adrenergic β -receptor 封鎖 藥物이다.

前項에서 心筋內 catecholamines 量이 增加된 動物에서는 低溫으로 因하여 心室 不整搏動 및 顫動이 早期에 出現됨을 觀察하였으므로 心筋內 adrenergic receptor 가 低溫下에서 心臟不整搏動 發生에 關與되지 않는가를 檢討하기 爲하여 DCI 를 體重 每 kg 當 2 乃至 3 mg 을 靜脈內에 注射하고 30分後에 低溫法을 施行하고 搏動數 및 心電圖所見의 變動을 考察하면 第 5 表에서 보는 바와 같다. 搏動數는 體溫 31°C에서 1分間 116±7.7로서 對照動物에 比하여 搏動이 빨라져 있으며 27°C에서는 72±5.0으로 減少되고 23°C에서는 對照動物과 比等하게 43±2.1로 減少되었다(第 5 表).

心電圖所見으로 P-R interval 은 體溫下降과 더불어 延長되었으며 體溫이 31°C에서는 0.086±0.004 sec 이던 것이 27°C에서는 0.108±0.0038 sec, 23°C에서는 0.13±0.0056 sec 로 延長되었으며 이에 反하여 QRS complex 의 interval 은 體溫下降과 더불어 거의 變化

가 없다. 即 體溫 31°C에서 0.032±0.002 sec 이고 23°C에서는 0.04±0.0032 sec 이었다. 이 QRS complex 의 變化를 對照動物 或은 norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與動物과 比較하면 顯著한 差異를 보여주며 實驗經過中 거이 一定하다(第 3 圖).

그러나 Q-T interval 은 P-R interval 과 類似한 傾向을 보여 體溫下降과 더불어 延長되어 體溫이 31°C에서 0.3±0.0114 sec, 27°C에서는 0.4±0.0196 sec, 23°C에서 0.68±0.064 sec 로 漸次 延長되어 있으며 이 變化는 對照動物과 類似하다(第 3 圖)

心室顫動은 第 6 表에서와 같이 實驗 5例中 1例에서는 發生하지 않고 體溫 16°C에서 asystole 로 死亡 하였으며 나머지 4例에서는 心室顫動이 發生하여 4例의 發生平均 體溫은 22°C로서 對照動物에서와 大差 없었다. 그러나 不整搏動의 發生은 心室顫動이 發生하기 直前에 出現되어 對照動物이나 norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與動物에서 出現되는 現象과는 相異함을 認定할 수 있다.

第 6 表. DCI 投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心臟不整搏動 心室顫動 및 心筋內 catecholamines 의 變動

Experiment Number	體 重	Arrhythmia†	V.F.	CA
	kg	°C	°C	μg/g
1	3.2	21	21	—
2	2.5	18	Absent(16)	0.975
3	2.9	22	22	0.91
4	3.1	22	22	0.75
5	2.7	24	23	1.23
平均±標準誤差	2.9±0.11	21.2±0.894	22±0.313	0.966±0.094

V.F. 心室顫動이 發生한 體溫. ()은 心臟停止가 發生한 體溫.

CA: 低溫法施行後에 測定한 心筋內 catecholamines 含量.

† 心室顫動以外의 心臟不整搏動이 發生한 體溫.

第 7 表. Reserpine 投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心電圖 變動

體 溫	心臟搏動數	P-R interval	QRS complex	Q-T interval
°C	/min	sec	sec	sec
31	80±5.8	0.093±0.0033	0.033±0.0021	0.376±0.026
29	67±4.2	0.120±0.0017	0.034±0.0020	0.463±0.175
27	60±4.9	0.120±0.0060	0.034±0.0028	0.510±0.032
25	45±7.7	0.130±0.0089	0.035±0.0026	0.630±0.027
23	39±3.1	0.140±0.0064	0.035±0.0015	0.710±0.015

平均值±標準誤差

實驗終了와 더불어 摘出した 心臟의 筋肉內에 含有된 catecholamines 量은 對照實驗에서와 大差없이 平均 1.0 μg/g 이었다(第11表).

以上の 結果로서 DCI 는 低溫法施行으로 因하여 出現되는 心室顫動發生을 抑制하는 感을 주나 確言키 困難하다.

(4) Reserpine 投與實驗 :

Reserpine 이 體內的 catecholamines 를 그 貯藏部位로부터 遊離消失시킴은 反復證明한 바이며 Lee 및 Shideman(1959)은 心筋內에 含有된 norepinephrine 의 約 90%가 reserpine 注射로 消失됨을 報告하고 心臟機能變動에서 心筋內 catecholamines 의 役割을 究明하는데 有力한 藥物로서 使用할 수 있다고 主張하였다.

이에 低溫으로 因하여 出現되는 心室顫動 發生에 미치는 心筋內 catecholamines 의 影響을 더욱 追究키 爲하여 reserpine 을 고양이의 體重 每 kg 當 1 mg 을 腹腔內에 注射하고 24時間後에 實驗을 施行하였다.

第 7 表에서 보는 바와같이 心臟搏動數는 처음부터

顯著한 減少를 보이며 體溫이 31°C 일때 1分間 80±5.8, 27°C 에서는 60±4.9, 23°C 에서는 39±3.8로서 對照動物에 比하여 各體溫에서 顯著히 減少되었음을 볼 수 있다(第 1 圖).

P-R interval 은 體溫下降과 더불어 漸次로 延長되어 體溫이 31°C 일때에 0.093±0.0033 sec 이던 것이 27°C 에서는 0.12±0.006 sec 로 延長되고 23°C 에서는 0.14±0.0064 sec 로 顯著히 延長되었다.

그에 反하여 QRS complex 는 體溫下降에도 不拘하고 一定하여 體溫 31°C 에서 0.033±0.0021 sec 이고 23°C 에서 0.035±0.0015sec 로 大差를 認定키 困難하였다. 이 變化는 第 4 圖에서 보는 바와 같이 對照動物 혹은 norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與動物에 比하여 顯著한 差異가 있다.

Q-T interval 은 P-R interval 과 類似한 傾向을 보여 體溫下降과 더불어 延長되어 體溫 31°C 에서 0.376±0.026 sec 이던 것이 27°C 에서는 0.51±0.032 sec 로 延長되고 23°C 에서는 0.71±0.015 sec 로 더욱 延長되었다.

第 8 表. Reserpine 投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心臟搏動, 心室顫動 및 心筋內 catecholamines 의 變動

Experiment Number	體 重	Arrhythmia†	V.F.	CA.
	kg	°C	°C	μg/g
1	2.7	29	Absent(20)	0.045
2	2.3	No	Absent(15)	0.045
3	3.2	22	21	0.045
4	2.4	No	Absent(17)	0.045
5	2.9	23	19	0.045
6	2.9	24	20	0.045
7	3.3	20	20	0.045
8	3.3	20	18	0.045
9	2.5	19.5	19.5	0.045
平均±標準誤差	2.8±0.121	21.5±1.173	19.6±0.587	0.045

V.F. 心室顫動이 發生한 體溫, ()은 心臟停止가 發生한 溫度.

CA. 低溫法施行後測定한 心筋內 catecholamines 含量.

† 心室顫動以外的 心臟不整搏動이 發生한 體溫.

第 9 表. Bretylium 投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心電圖 變動

體 溫	心臟搏動數	P-R interval	QRS complex	Q-T interval
°C	/min	sec	sec	sec
31	90±10.8	0.093±0.00940	0.035±0.00840	0.398±0.0197
26	80± 7.8	0.101±0.00416	0.037±0.00365	0.472±0.0211
27	69± 6.2	0.113±0.00556	0.038±0.00355	0.536±0.0922
25	56± 5.3	0.125±0.00600	0.043±0.04000	0.591±0.0420
23	45± 4.8	0.141±0.00700	0.046±0.00420	0.713±0.0550

平均値±標準誤差

全實驗 9例中 3例에서는 心室顫動이 發生하지 않고 第 8 表에서와 같이 6例에서 心室顫動이 發生하였으나 對照群에서 보다 體溫이 더욱 下降되었을 때에 出現되어 平均體溫 19.6°C에서 發生하였고 不整搏動 出現도 對照群에서 보다 延長되었다.

心筋內 catecholamines 量은 reserpine 投與로 거의 大部分이 消失되어 9例平均 0.0045 μg/g 이었다(第 11 表).

以上の 實驗結果로서 reserpine 投與는 心筋內 catecholamines 量을 거의 完全히 消失시키며 搏動數를 顯著히 減少시켜 體溫下降으로 因하여 出現되는 心室顫動發生을 防止 或은 抑制하는 것으로 思料되며 QRS complex 가 體溫下降에 不拘하고 一定함은 興味있는 事實이다.

(5) Bretylium 投與實驗 :

Boura 등(1959)은 bretylium 이 交感神經의 電氣的 刺戟으로 因한 心臟興奮作用을 封鎖하나 norepinephrine 注射로 因한 心臟興奮作用은 封鎖하지 못함을 報告하였고 Aviado 및 Dil(1960), Szerb(1961) 등의 追加 實驗으로서 bretylium 은 아드레날린성 神經末端에서 의 norepinephrine 또는 epinephrine 의 遊離를 防止함을 證明하였다. 本敎室에서도 고양이에서 bretylium 의 該作用을 確認한 바 있음으로 bretylium 投與動物에서는 低溫으로 因한 心室顫動發生이 如何한가를 檢索키 爲하여 bretylium tosylate 를 體重 每 kg 當 20 mg 을 筋肉에 注射하고 3~4時間後에 實驗을 施行하였다.

第 9 表에서와 같이 心臟搏動數는 對照實驗과 類似하

第10表. Bretylium 投與動物에서 體溫下降과 더불어 出現되는 心臟不整搏動, 心室顫動 및 心筋內 catecholamines 의 變動

Experiment Number	體 重	Arrhythmia†	V.F.	CA
	kg	°C	°C	μg/g
1	2.0	No	Absent(15)	0.869
2	2.6	No	Absent(17)	0.828
3	2.37	No	Absent(13)	1.02
4	2.8	22	19	0.192
5	2.3	24	22	0.88
6	2.0	0	Absent(15)	0.85
7	2.3	19	19.5	0.86
8	3.3	25	20	1.03
平均±標準誤差	2.6±0.417	22±0.789	20.1±0.396	0.907±0.024

V.F. 心室顫動이 發生한 體溫. ()은 心臟停止가 發生한 體溫.

CA. 低溫法施行後測定한 心筋內 catecholamines 含量.

† 心室顫動을 除外한 心臟不整搏動發生의 體溫.

第11表. 實驗前과 後에 測定한 心筋內 catecholamines 含量 變動

Drugs	catecholamines μg/g		V.F.(°fC)
	before†	after†	
None	1.41 ±0.190	1.00±0.132	20.3±0.311
Norepinephrine	2.37 ±0.260	1.84±0.212	21.6±0.370
DCI	—	0.96±0.094	22.0±0.313
bretylium	1.57 ±0.079	0.90±0.024	20.1±0.396
Reserpine	0.045±000.5	0.045±0.0056	19.6±0.587

† 低溫法施行前(before)과 後(after) 平均值±標準誤差

V.F. 心室顫動이 發生한 體溫.

여 體溫 31°C에서 1分間 90±10.8, 27°C에서 69±6.2, 23°C에서는 45±4.8로 體溫下降과 더불어 漸次 減少되었다.

P-R interval 은 漸次 延長되어 體溫 31°C에서 0.093 ±0.0094 sec, 27°C에서 0.13±0.00556 sec, 23°C에서 0.141±0.007 sec로 延長되고 Q-T interval 도 體溫下降과 더불어 漸次 顯著히 延長되었다.

QRS complex 의 interval 은 體溫 31°C에서 0.035 ±0.0084 sec, 27°C에서 0.038±0.00355 sec, 23°C에서는 0.046±0.0042 sec 로서 對照實驗에서와 같은 顯著한 延長을 觀察키 困難하고 오히려 reserpine 投與動物에서와 類似하였다(第3圖).

心室顫動의 發生은 第10表에서 보는 바와 같이 實驗 8例中 4例에서는 發生하지 않고 各各 體溫이 17°C, 15°C, 15°C, 13°C에서 asystole 로 死亡하였고 나머지 4例에서 心室不整搏動이 發生하였으며 不整搏動과

顫動이 發生한 體溫은 各各 4例平均 20.1°C와 22°C 이었다.

心筋內에 含有되어 있는 catecholamines 의 量은 對照實驗과 比等하게 0.907 μg/g 이었다(第11表).

以上の 實驗結果로서 bretylium tosylate 投與는 心筋內 catecholamines 의 遊離를 封鎖하고 이로 因하여 低溫下에서 發生하는 心室不整搏動을 防止 또는 抑制 하는 것으로 思料된다.

B) 低溫法이 血液 pH, 血液 sodium 및 potassium 에 미치는 影響

對照實驗에서 實驗前과 後에 各各 血液 pH와 血清의 sodium 및 potassium 을 數例에서 測定하건데 pH 는 그 實驗例數가 2例에 不遇함으로 結論을 내리기는 困難하나 特異한 變化가 없고 血清의 sodium 도 個體에 따라 一定하지 않고 實驗을 前後하여 그 平均値에

第12表. 實驗前과 後에 測定한 血液 pH, 血清 sodium, 血清 potassium 의 變動

Drug	pH		Na ⁺ (mEq/l)		K ⁺ (mEq/l)	
	before†	after†	before†	after†	before†	after†
None	7.3	7.5	163±4.7	164±8.1	4.6±0.36	4.6±0.74
Norepinephrine DOPA+Tranlylcypramine	7.25	7.15	175±8.7	158±2.6	4.8±0.72	4.6±0.55
Bretylum	7.4	7.5	156±2.5	157±3.0	4.4±0.14	4.1±0.08

† 低溫法施行前(before)과 後(after); 平均値±標準誤差

第13表. 正常家兔 剔出心房筋의 心搏動數, 不應期 및 threshold intensity

Exp. No.	心搏動數 (每分)	不應期 (msec)	Threshold intensity (volt)
1	142	215	
2	125	200	3.2
3	138	185	
4	108	200	6.2
5	130	200	
6	124	167	2.2
7	114	227	1.7
8	132	192	5.2
9	114	179	
10	132	227	
11	136	215	
12	108	200	3.2
13	136	185	6.0
14	106	215	1.8
15	128	176	

平均±標準誤差 125±3.1 199±4.9 3.8±1.52

는 큰 差異가 없다(第12表).

Norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlylcypramine 併用投與實驗에서 低溫法 施行前과 後에 採取한 血液의 pH는 第12表에서 보는 바와 같이 別로 變化가 없었으며 血清의 sodium은 低溫法施行後에 相當한 變化를 보여 實驗前에 平均 175±8.6 mEq/l 이던 것이 158±2.6 mEq/l 로 減少되었으며 potassium도 實驗前에 4.8±0.72 mEq/l 이던 것이 4.6±0.55 mEq/l 로 減少되었다.

血清 potassium의 變化로서 特記할 것은 norepinephrine을 投與한 動物에서는 低溫法施行으로 因하여 顯著히 減少되었으나 DOPA 및 tranlylcypramine 併用

投與한 動物에서는 다만 若干의 增加傾向을 보일 뿐이었다.

Bretylum tosylate를 投與한 實驗動物에서 血液의 pH와 血清 sodium은 第12表에서와 같이 別로 變化가 없고 血清 potassium은 4.4±0.14 mEq/l로부터 4.1±0.08 mEq/l로 低溫法施行後에 減少하였다.

上記한 바와 같이 低溫法施行을 前後하여 測定한 血液 pH와 血清 sodium 및 potassium은 特別한 變化가 없거나 或은 一定한 傾向을 가진 變化가 아니므로 이 變化와 低溫下에서 發生하는 心室顫動間에 어떠한 相互關係를 結論짓기는 困難하다.

다만 norepinephrine 投與動物에서 發生한 血清 potassium의 變化는 norepinephrine과 相關성이 많은 葡萄糖의 新陳代謝와 關聯된 變化가 아닌가 推測된다.

C) 心筋不應期에 對한 catecholamines의 作用

心室顫動의 發生이 心筋不應期和 密接한 關聯性을 가지고 있음은 周知의 事實이므로 低溫下 心室顫動發生에 心筋不應期の 役割을 究明하기 위하여 catecholamines가 心筋不應期에 미치는 影響을 檢索하였다.

(1) 正常家兔의 剔出心房에 對한 實驗

A) 正常剔出心房의 不應期

豫備實驗으로 正常家兔의 剔出心房筋에 對한 電氣刺戟의 threshold intensity, 不應期 및 心搏動數를 檢索한 바, 第1表에서 보는 바와 같이 threshold intensity는 該心房에 따라 많은 差異가 있어 그 動搖範圍는 1.7~6.0 volt로써 平均 8例의 平均値는 37°C에서 3.8±1.52 volt였고 不應期는 比較의 一定하여 180乃至 227 msec의 範圍內에 있어서 平均 199±4.9 msec였다.

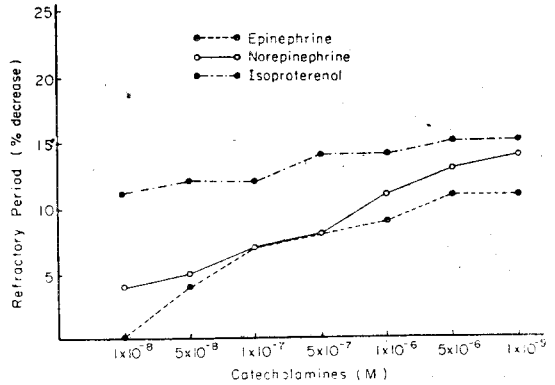
心搏動數는 每分間 平均 125±3.1이었으며, 이들 心搏動數와 不應期사이에 意義있는 相關關係를 認定키

困難하였다.

B) 心房不應기에 미치는 norepinephrine, epinephrine 또는 isoproterenol 의 影響

일찌기 norepinephrine 또는 epinephrine 이 各種 動物의 心筋不應기를 顯著히 短縮시키는 DiPalma 및 Mascatello(1951), Fingel等(1952)에 依하여 이미 闡明된 바이나, Govier 등(1966)이나 Benfey 및 Varma (1967) 등은 上記 catecholamines 가 心臟不應기를 短縮시키는 作用外에 延長시키는 作用도 갖고 있다고 主張한 바 있으므로, 이를 確認하기 爲하여 本實驗에서는 特別히 各種 濃度の norepinephrine, epinephrine 및 isoproterenol 을 剔出心房에 適用하여 얻은 用量反應 曲線에서 檢索하였다.

第14表는 各種濃度の catecholamines(10^{-8} ~ 10^{-5} M) 를 適用한 後 觀察한 心搏動數와 心不應期の 變化를 表示한 것으로서 norepinephrine 適用前의 心搏動數는 每分 平均 138 ± 11.9 였고 不應期는 平均 194 ± 8.6 msec 였으나, norepinephrine 의 濃度を 漸次增加시키기에 따라 心搏動數의 增加와 不應期の 短縮도 顯著하여 5×10^{-7} M 에서 心搏動數는 藥物前處置前에 比하여 約 26% 나 增加되며 不應期는 約 8% 가 短縮되었고(第4圖), 10^{-6} M 乃至 10^{-5} M 濃度에서 各各 最高에 達하여, 心搏動數는 約 46% 나 增加되고 不應期는 約 13% 内外의 短縮을 보였다. 또한 epinephrine 의 適用으로 因한 心搏動數 및 不應期の 變化도 norepinephrine 適用時와 大體로 類似하였으나 다만 心搏動數增加作用이 比較的 微弱하다(第14表). 그러나 isoproterenol 의 心臟作用은 가장 強力하여 低濃度인 10^{-8} M 에서도 心搏動數의 增



第4圖. Norepinephrine, epinephrine 및 isoproterenol 의 心房筋 不應期短縮作用의 比較

加나 不應期の 短縮作用이 顯著하여 藥物前處置 前에 比하여 各各 約 33%의 增加와 約 12%의 短縮을 나타 내고 以後 比較的 緩慢한 變化를 보인다(第4圖).

以上の 實驗結果로써 이들 catecholamines 은 다만 心房筋의 不應期를 短縮시키는 作用만 갖고 있는 것으로 思料되며, 그 作用強度는 isoproterenol > norepinephrine ≥ epinephrine 의 順이다.

(2) Adrenergic beta-receptor 封鎖藥物 前處置 心房에 對한 實驗

前項實驗에서 norepinephrine, epinephrine 및 isoproterenol 이 例外없이 心房筋 不應期를 顯著히 短縮 시킨 바 있으므로 그 短縮 出現機轉과 心臟內的 adrenergic receptor 와의 關聯性을 明確히 究明코자 beta-receptor 封鎖藥物인 pronethalol, propranolol 또는

第14表. Norepinephrine, epinephrine 및 isoproterenol 의 心搏動數促進 및 不應期短縮作用

濃 度 (M)	Norepinephrine		Epinephrine		Isoproterenol	
	心搏動數 (每 分)	不 應 期 (msec)	心搏動數 (每 分)	不 應 期 (msec)	心搏動數 (每 分)	不 應 期 (msec)
None	138 ± 11.9	194 ± 8.6	120 ± 7.9	209 ± 10.2	108 ± 13.7	192 ± 21.4
1×10^{-8}	141 ± 12.3	187 ± 20.8	120 ± 13.3	209 ± 17.9	144 ± 14.0	171 ± 16.0
5×10^{-8}	144 ± 6.7	184 ± 14.1	132 ± 16.8	200 ± 14.8	156 ± 13.9	169 ± 16.2
1×10^{-7}	156 ± 15.8	181 ± 19.7	138 ± 4.6	194 ± 13.5	156 ± 12.8	169 ± 17.8
5×10^{-7}	174 ± 16.3	180 ± 9.6	156 ± 15.2	192 ± 16.1	156 ± 13.6	166 ± 18.1
1×10^{-6}	192 ± 10.7	174 ± 17.7	156 ± 14.2	190 ± 13.3	156 ± 15.9	164 ± 15.2
5×10^{-6}	200 ± 13.3	170 ± 7.6	168 ± 8.2	187 ± 14.7	158 ± 15.7	163 ± 11.9
1×10^{-5}	200 ± 18.7	168 ± 18.2	168 ± 16.4	187 ± 11.2	156 ± 16.7	163 ± 12.1

平均値標準誤差

sotalol 을 前處置한 心房에서 實驗하였다.

A) Pronethalol(Nethalide)의 影響

Dichloroisoproterenol(DCI)이 Powell 및 Slater (1958)에 의해 紹介된 以來 많은 學者들이 興味를 集中시켜 이 藥物이 Ahlquist(1948)가 提昌한 所謂 β -receptor 를 選擇的으로 封鎖함이 闡明되었음은 周知의 事實이나, DCI 는 adrenergic beta-receptor 의 封鎖效果를 나타내기 前에 그 自體가 receptor 를 直接刺戟하여 “intrinsic activity”를 일으키는 短點을 지니고 있기 때문에 이를 補強하기 爲하여 合成된 藥物이 pronethalol(2-isopropylamino-1-[2-naphthyl] ethanol hydrochloride) (Black 및 Stephenson, 1962)로써 adrenergic beta-receptor 를 特有하게 封鎖함이 밝혀졌다 (Dornhost 및 Robinson, 1962). 그 封鎖度는 DCI 보다 4~5배나 強力함을 Koch-Wesser(1964)는 報告하였다.

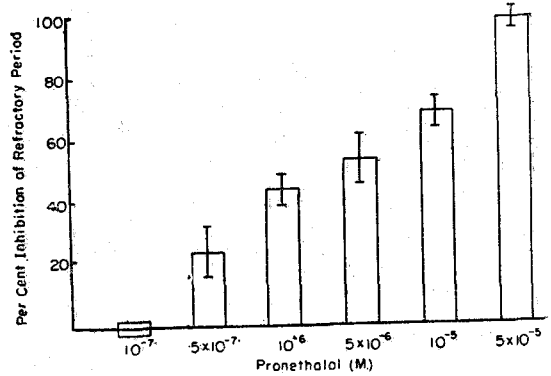
各種濃度(10^{-7} ~ 5×10^{-6} M)의 pronethalol 을 前處置하고 一定時間이 經過하여 心房筋 不應期가 藥物處置 前에 復歸함을 기다려 10^{-6} M의 norepinephrine 을 適用한 바 第5圖에서와 같이 封鎖藥物的 濃度가 增加할 수록 norepinephrine 에 의한 不應期短縮은 抑制되어 pronethalol 10^{-6} M 에서 45%, 5×10^{-6} M 에서 52%, 10^{-5} M 濃度에서는 75%나 抑制되었으며 5×10^{-6} M 濃度에서 完全히 抑制된다.

B) Propranolol(Inderal)의 影響

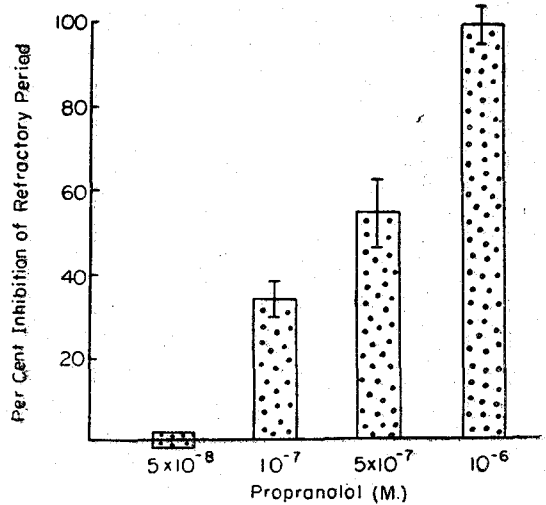
Adrenergic beta-receptor 封鎖藥物인 pronethalol 이 norepinephrine 으로 因한 心房筋 不應期の 短縮을 抑制함을 前項實驗에서 觀察하였으나 그 抑制作用이 adrenergic beta-receptor 의 封鎖에 依한 것인지 또는 adrenergic receptor 와는 關係없이 pronethalol 의 어떤 固有한 作用에 依한 것인지를 檢索하기 爲하여 adrenergic beta-receptor 의 다른 封鎖藥物인 propranolol 의 影響을 觀察하였다.

Propranolol 은 pronethalol 과 그 藥理學的性質이 極히 類似한 adrenergic beta-receptor 封鎖藥物이나, 그 封鎖度는 pronethalol 보다 約 10~15배나 強力함을 Black 等(1964), Shanks 等(1965)은 報告하였고, Kabela 및 Mendez(1966)도 이를 是認하였다.

第6圖는 各種濃度(5×10^{-8} ~ 10^{-6} M)의 propranolol 을 前處置한 心房에서 實驗한 結果로써 propranolol 10^{-7} M 濃度에서 norepinephrine(10^{-5} M)으로 因한 不應期の 短縮은 36%, 5×10^{-7} M 에서 55%나 抑制되



第5圖. Pronethalol 이 norepinephrine(10^{-6} M)의 心房筋 不應期短縮作用에 미치는 影響.



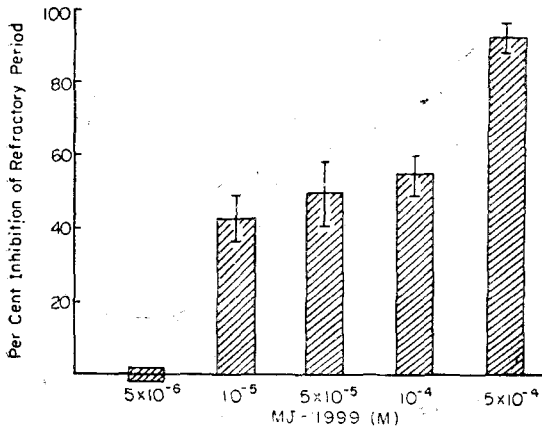
第6圖. Propranolol 이 norepinephrine(10^{-5} M)의 心房筋 不應期短縮作用에 미치는 影響.

고 10^{-6} M에서는 完全히 抑制됨으로써 pronethalol 보다 約 1/50의 低濃度에 該當됨을 알 수 있다(第8圖). 本 實驗結果는 Benfey 및 Varma(1967)의 實驗結果와 一致된다.

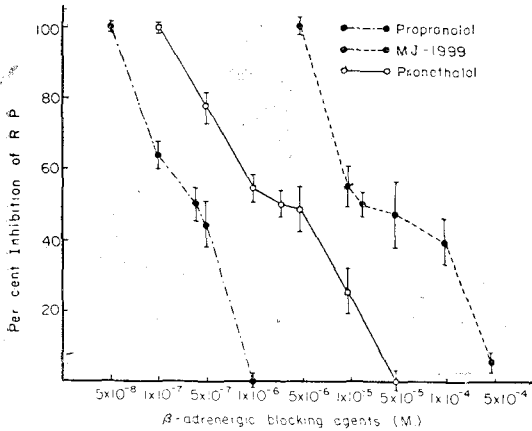
C) Sotalol의 影響

Sotalol(MJ-1999)은 Dungan 및 Lish(1964)와 Stanton 等(1964)이 合成한 adrenergic β -receptor 封鎖藥物이며 norepinephrine 또는 epinephrine 이 心臟의 adrenergic receptor 에 關與되는 問題를 檢討함에 많이 使用되고 있는 藥物이다.

Sotalol 는 5×10^{-6} M 以下의 濃度에서는 norepine-



第7圖. Sotalol(MJ-1999)이 norepinephrine(10^{-5} M)의心房筋不應期短縮作用에 미치는影響



第8圖. Pronethalol, propranolol 및 sotalol(MJ-1999)이 epinephrine(10^{-5} M)의心房筋不應期短縮을抑制하는作用의比較

phrine의不應期短縮作用에何等의影響을미치지못하며,第7圖및第8圖에서보는바와같이그抑制作用은前述한두adrenergic beta-receptor封鎖藥物에比하여顯著히弱하여高濃度인 5×10^{-5} M에서53%가抑制되고, 5×10^{-4} M에서도完全히抑制되지는않는다.

以上の實驗結果로보아catecholamines로인한心房筋不應期の短縮은adrenergic beta-receptor를經由하여若起되는現象이라고推測된다.

또한本實驗에서各種adrenergic beta-receptor의封鎖度를比較하기爲하기norepinephrine(10^{-5} M)의不應期短縮作用을50%抑制하는이들封鎖藥物의濃度を檢索한바第15表에서와같이그封鎖強度는pro-

第15表. Norepinephrine(10^{-5} M)의心房筋不應期短縮作用의50%를抑制하는sotalol, pronethalol 및 propranolol의封鎖強度比較

Drugs	ED 50(μ M.)	封鎖強度 (Pronethalol=1)
Sotalol	15 ± 3.2	0.2
Pronethalol	3 ± 1.7	1
Propranolol	0.4 ± 0.1	7.5

第16表. Phenoxybenzamine 및 phentolamine이 norepinephrine(10^{-5} M)의心房筋不應期短縮作用에 미치는影響

No. Exp.	Phenoxybenzamine (10^{-6} M)		Phentolamine (10^{-5} M)	
	前	後	前	後
7	msec		msec	
	197 ± 9.6	172 ± 11.2	191 ± 13.5	161 ± 7.4

pranolol > pronethalol > sotalol의順이다.

C) Adrenergic alpha-receptor封鎖藥物前處置 心房에對한實驗

前項實驗에서不應期の短縮이心臟의adrenergic beta-receptor를通하여出現됨을證明한바이프로더욱나아가adrenergic alpha-receptor와는如何한關係가있는가를檢索코자phenoxybenzamine(Dibenzyliline) 또는 phentolamine(Regitine)을前處置한心房에서實驗하였다.

Nickerson 및 Goodman(1947, 1948)이N,N-dibenzyl- β -chloroethylamine 즉dibenamine이選擇의으로adrenergic alpha-receptor와結合하여epinephrine 및norepinephrine의作用을抑制[或은封鎖]한다는事實을報告한以來多數學者들의追試로서現在까지알려져있는epinephrine封鎖藥物中에서이藥物이代表的이라는것이確證되었다. 그後Kerwin 등(1951)이dibenamine보다作用出現時間이짧고더욱強力한誘導體인dibenzyliline을紹介하여널리利用하게됐으며Ahlquist(1948)가提唱하는所謂alpha-receptor를特有하게封鎖하는代表的인藥物로서登場하였다. 一方phentolamine은上記封鎖藥物보다그封鎖作用期間이짧고alpha-receptor를直接刺戟하는特性을지니고있다.

10^{-6} M의phenoxybenzamine과 10^{-5} M의phentolamine은各各adrenergic alpha-receptor를充分히

封鎖할 수 있는 濃度로써 (Govier 등, 1966; Benfey 및 Varma, 1967), 이들 封鎖藥物을 該 剔出心房에 前處置하고 一定時間이 經過하여 그 心房筋의 不應期가 藥物前處置로 復歸됨을 기다려 $10^{-6}M$ 의 norepinephrine을 適用시킨 第16表에서와 같이 不應期의 短縮作用이 出現되어 正常對照群(第14表)과 大同小異하였다. 即 phenoxybenzamine 이나 phentolamine 은 catecholamines 의 不應期短縮作用에는 全히 影響을 미치지 못하는 것으로 思料된다.

總括 및 考按

表面性低溫法으로 고양이의 體溫을 漸次 下降시키면 搏動數는 이에 따라 減少되나 一定體溫에 이르면 不整搏動이 出現되고 體溫이 約 $20^{\circ}C$ 에 이르면 例外없이 心室顫動이 發生하여 動物은 死亡하게 된다.

興味있는 것은 心室顫動이 發生하는 體溫이 比較的 一定하여 全實驗例가 $21^{\circ}C \sim 19^{\circ}C$ 에서 發生하였다는 點이다. 低溫下에서 出現되는 心室顫動의 發生機轉에 關하여서는 많은 實驗的 研究가 報告되고 있으나 아직 意見의 一致를 보지 못하고 있다. Hegnauer 및 Angelakos(1959)는 心筋의 irritability가 增加되어 心室顫動이 發生한다고 하고 Edward 등(1955), Swan 및 Kortz(1956)는 低溫法에 隨伴되는 低酸素症이 心室顫動을 일으키는 原因이 될 것이라고 主張하였으며 Swan 등(1953), Montgomery 등(1954)는 低溫法施行中에 血清의 potassium이 減少되고 心筋內 potassium이 增加됨을 觀察하여 hypokalemia가 心室顫動을 일으키는 重要한 要素가 될 것이라고 報告하였다. 이에 反하여 Covino 등(1954)은 低溫法施行中 potassium은 反對로 心筋으로부터 血清內로 移行함을 證明하여 Swan 등과 Montgomery 등의 見解를 反駁하였다.

또한 血液의 pH의 變化로서 心室顫動이 誘發될 수 있음도 報告되어 있다(Montgomery 등 1954).

本實驗例에서 低溫法施行前과 心室顫動 發生後에 各 各 採取한 血液의 pH와 血清 sodium 및 potassium의 濃度를 觀察컨데 一定한 變化를 認定키 困難하며 實驗例數가 적어서 確言키는 困難하나 低溫法施行下에 發生하는 心室顫動이 血液 pH의 變化 또는 血清의 sodium 또는 potassium 濃度의 變化에 基因된다는 見解를 首肯키 困難하다.

本實驗에서 特히 注目을 끄는 것은 低溫法施行으로서 心筋內 catecholamines 量이 顯著히 減少된다는 事實이며 低溫法施行下에서 循環血液中的 norepinephrine 과

epinephrine의 濃度가 增加된다는 Brown 및 Cotten (1956)의 報告와 綜合하여 考察컨데 低溫法으로서 catecholamines의 遊離가 增加됨이 容易하게 想像되는 바이며 遊離된 catecholamines 特히 norepinephrine 또는 epinephrine이 不整搏動 또는 心室顫動을 일으킬 수 있는 物質임은 先進諸氏의 研究로서 明白한 故로 低溫法施行下에 發生하는 心室顫動과 catecholamines와의 사이에 密接한 關聯性이 있을 것으로 推測되는 바이다.

Norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與로서 心筋內 catecholamines를 增加시킨 動物에서 搏動數가 增加되어 있고 低溫으로 因하여 出現되는 不整搏動이 早期에 發生할 뿐 아니라 心室顫動의 發生이 促進된다는 事實은 catecholamines와의 關聯性을 더욱 密하게 하며 reserpine을 投與하여 心筋內 catecholamines를 消失시킨 動物에서는 低溫으로 因한 心室顫動의 發生이 顯著하게 抑制 또는 防止된다는 事實은 catecholamines가 心室顫動發生에 重大한 役割을 演한다는 見解를 더욱 確固하게 한다. 또한 catecholamines의 遊離를 防止하는 bretylium을 投與한 動物에서도 reserpine 投與動物에서와 같이 低溫으로 因한 不整搏動 또는 心室顫動 發生을 抑制하는 實驗結果도 이 見解의 正當性을 支持하는 材料가 되는 것이다. 그러나 心臟이 adrenergic receptor를 封鎖하는 DCI를 前處置한 動物에서 心室顫動의 發生이 顯著히 抑制되지 않는 實驗結果는 說明하기 困難하다. 또한 本實驗에서 使用한 DCI의 用量이 이 adrenergic receptor를 封鎖함에 充分치 못함에 基因되지 않는지도 思料되며 또한 DCI 投與動物에서 搏動數가 增加되어 있고 Moran 등(1962)의 報告와 같이 DCI自體가 epinephrine 또는 norepinephrine과 類似히 作用한다는 點에서 생각할 때 adrenergic receptor의 封鎖作用 以外에 DCI自體의 다른 作用에 基因되지 않는가도 思料되는 바이다.

心電圖所見을 比較觀察컨데 體溫下降과 더불어 P-R interval과 Q-T interval이 漸次 延長됨은 多少의 量의 差異는 있으나 모든 實驗動物에서 對照動物과 大差 없고 QRS complex는 正常動物이나 norepinephrine 投與 또는 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與 動物에서 體溫下降과 더불어 延長됨에 比하여 reserpine, bretylium, DCI 投與動物에서는 實驗期間中 別로 變動되지 않음이 注目되는 일이다.

Covino 및 D'Amato(1962)는 心臟의 刺戟傳導速度의 測定方法으로서 QRS complex의 interval을 測定하였으며 QRS complex가 短縮됨은 傳導速度가 빨라

진 것을 意味하는 것이라고 報告하였다. 따라서 本 實驗結果는 正常動物 norepinephrine 投與 或은 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與動物에서 體溫下降과 더불어 心臟傳導速度가 緩漫하여짐에 比하여 reserpine, bretylium 或은 DCI 前處置 動物에서는 體溫이 下降하여도 刺戟傳導速度에 別로 變動이 없음을 示唆하는 것이라고 思料된다.

이 事實은 Garrey(1944)와 Lewis等(1920)이 提唱한 circus movement theory를 聯想시키며, Lewis(1920)는 重要한 要素로서 1) length of conduction pathway 2) conduction velocity 3) duration of refractory period를 列擧하고 刺戟傳導速度가 느림은 circus movement를 好發시키는 要因이 되고 反對로 刺戟傳導速度가 빠름은 circus movement를 停止시키는 要因이 된다고 指摘하였다. 그런 故로 本實驗結果는 circus movement theory에 立脚하여 考察할 때 首肯되는 바이다.

心室顫動의 發生機轉에 關하여 現在까지 首肯되어 있는 說로서는 前述한 Garrey(1944)와 Lewis(1920)의 circus movement theory와 Prinzmetal(1953)의 ectopic focus theory임은 周知의 事實이며 ectopic focus theory를 土臺로 하여 本實驗結果를 考察하여도 首肯된다. 即 norepinephrine 投與 或은 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與로서 心筋內 catecholamines 量이 增加된 動物에서는 低溫法施行으로서 많은 catecholamines가 遊離되어 心筋의 irritability가 亢進되어 心室顫動이 容易하게 發生할 것이며 反對로 reserpine 또는 bretylium 前處置動物에서는 catecholamines의 遊離가 減少 或은 防止되어 있을 것인 故로 心室顫動의 發生이 抑制되는 것으로 思料된다.

上述한 바와같이 低溫法施行下에 出現되는 心室顫動發生에 心筋內 catecholamines가 重大한 役割을 演한 事實이나 reserpine 또는 bretylium 前處置動物에서도 많은 實驗例에서 心室顫動이 發生함은 心筋內 catecholamine이 心室顫動發生 要素中에 一部 要因에 지나지 않음을 示唆한다.

心室顫動發生에 心筋不應期가 重大한 役割을함은 이미 알려져 있는 事實이며, 本 實驗에서 家兎剔出心房筋에서 norepinephrine, epinephrine 및 isoproterenol 등의 catecholamines가 心房筋不應期를 短縮시키고, 이것이 adrenergic alpha-receptor 封鎖藥物로는 封鎖되지 않으나, adrenergic beta-receptor 封鎖藥物로는 完全히 封鎖됨을 證明하였다. 이 事實은 低溫下 心室顫動發生에 catecholamines가 重大한 役割을 한다는 것

을 더욱 뒷바침하여 주며, 그것은 adrenergic beta-receptor를 經由하여 이루어지고 있음을 示唆한다.

結 論

1) 正常 고양이에 低溫法을 施行하면 體溫下降과 더불어 搏動數는 漸次 減少되고 P-R interval, QRS complex, Q-T interval 등도 漸次 延長되며 7例 平均에서 體溫이 23.7°C에 이르면 心臟不整搏動이 出現되고 平均 20.3°C에 이르면 例外없이 全實驗例에서 心室顫動이 發生하여 動物은 死亡하였다.

心筋內 catecholamines 量은 低溫法施行中 顯著히 減少되어 心室顫動發生後 平均 1.0 μg/g로서 低溫法施行前의 平均値 1.41 μg/g에 比하여 約 30%의 減少를 보인다.

2) Norepinephrine 投與 或은 DOPA 및 tranlycypromine 併用投與로 心筋內 catecholamines 量은 顯著히 增加되고 搏動數도 顯著히 增加되며 이 動物에서 低溫法을 施行하면 體溫下降과 더불어 搏動數 P-R interval, QRS complex, Q-T interval 등이 對照動物에서와 類似한 變動을 일으키나 心臟不整搏動 및 心室顫動이 對照動物에서에 比하여 早期에 높은 體溫에서 出現되며 心室顫動發生後에도 心筋內 catecholamines 量은 對照動物에서 보다 高値를 보이고 있다.

3) 心筋內 adrenergic receptor를 封鎖하는 DCI를 前處置한 動物에 低溫法을 施行하건대 5例中 1例에서는 體溫이 16°C까지 下降되어도 心室顫動이 發生하지 않고 4例에서는 不整搏動 및 心室顫動이 發生하였으나 不整搏動의 出現이 對照動物에서 보다 若干 遲延되는 感이 있다.

搏動數, P-R interval, Q-T interval 및 心筋內 catecholamines 量等은 對照實驗에서와 大差없고 다만 QRS complex가 體溫下降에 不拘하고 一定한 點이 對照動物에 比하여 다르다.

4) Reserpine을 投與하면 心筋內 catecholamines 量의 거의 大部分이 消失되고 搏動數는 顯著히 減少된다. Reserpine 前處置動物을 低溫法으로 體溫을 下降시키면 搏動數는 더욱 減少되고 P-R interval, Q-T interval은 漸次로 延長되나 QRS complex는 實驗期間中 比較의 一定하여 對照動物에서와 같이 延長되지 않는다.

全實驗 9例中 3例에서는 心室顫動이 發生하지 않았고 나머지 6例에서만 發生하였으나 對照實驗에서 보다

低溫度에서 發生하였다.

5) Norepinephrine 或은 epinephrine 의 遊離를 防止하는 bretylium 으로 前處置한 動物에 低溫法을 施行 하건데 心筋內 catecholamines 含量은 對照動物에서와 大差 없으나 全實驗 8例中 4例에서는 心室顫動이 發生 하지 않고 나머지 4例에서만 心室顫動이 發生하였으며 QRS complex 는 reserpine 投與實驗에서와 같이 實驗期間中 거의 一定하였다.

搏動數는 體溫下降과 더불어 漸次 減少되고 P-R interval, Q-T interval 은 漸次 延長되었다.

6) 低溫法 施行前과 心室顫動 發生後에 各各 採血한 血液의 pH, 血清 sodium 및 potassium 濃度를 正常動物, norepinephrine 投與 動物, DOPA 및 tranlycypromine 併用投與動物, bretylium 投與動物에서 檢索하건데 個體에 따라 一定치 않은 變動이 있어 心室顫動發生과의 一定한 關聯性을 發見키 困難하다.

7) 家兎剔出心房筋에서 norepinephrine, epinephrine 및 isoproterenol 등의 catecholamines 는 心房筋의 不應期를 顯著히 短縮시킨다.

8) Catecholamines 에 의한 心房筋 不應期短縮은 adrenergic beta-receptor 封鎖藥物인 pronethalol, propranolol 및 sotalol(MJ-1999)등의 前處置에 依하여 完全히 封鎖된다.

9) Catecholamines 에 依한 心房筋不應期短縮은 adrenergic alpha-receptor 封鎖藥物인 phenoxybenzamine 또는 phentolamine 의 前處置로 封鎖되지 않는다.

以上的 實驗結果로서 低溫下에서 出現되는 心臟不整搏動 및 心室顫動發生에 心筋內 catecholamines 가 重大한 役割을 演하는 것으로 思料되며, 이것은 心筋不應期短縮과 關聯을 가지고 adrenergic beta-receptor 를 經由하여 營爲되는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

- Adolph, E.F.: *Oxygen consumptions of hypothermic rats and acclimatization of cold.* *Am. J. Physiol.*, 161:359, 1930.
- Ahlquist, R.P.: *A study of adrenotropic receptors.* *Am. J. Physiol.*, 153:586, 1948.
- Allen, F.M.: *Theory and therapy of shock; reduced temperatures in shock treatment.* *Am. J. Surg.*, 60:335, 1943.
- Aviado, D. and Dill, A.H.: *The effect of new sympathetic blocking drug(bretylium) on cardiovascular control.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 129:326, 1960.
- Axelrod, J., Weil-Malherbe, H. and Tomchick, R.: *The physiological disposition of H³-epinephrine and its metabolite, metanephrine.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 127:251, 1959.
- Benfey, B.G. and Varma, D.R.: *Interactions of sympathomimetic drugs, propranolol and phentolamine on atrial refractory period and contractility.* *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.*, 30:603, 1967.
- Bigelow, W.G., Collaghan, J.C. and Hopps, J.A.: *General hypothermia for experimental intracardiac surgery.* *Ann. Surg.*, 132:531, 1950.
- Bigelow, W. G., Lindsay, W.K., Harrison, R.E., Gordon, R.A. and Greenwood, W.F.: *Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures.* *Am. J. Physiol.*, 160:125, 1950.
- Black, J.W., Growther, A.F., Shanks, R.G., Smith L.H. and Dornhorst, A.C.: *A new adrenergic beta-receptor antagonist.* *Lancet*, 1:1080, 1964.
- Boura, A.L.A., Green, A.F., McCoubrey, A. Laurence, D.R., Moulton, R. and Rosenheim, M.L.: *Darenthine: hypotensive agent of the new type.* *Lancet*, 2:17, 1959.
- Brown, T.G. and Cotton M.V.: *Evaluation of factors enhancing cardiac force during hypothermia.* *Fed. Proc.*, 15:405, 1956.
- Brown, W. and Hill, A.V.: *The oxygen dissociation curve of blood and its thermodynamical basis.* *Proc. Roy. London*, 94:297, 1923.
- Covino, B.G., Charleston, D.A. and D'Amato, H.E.: *Ventricular fibrillation in the hypothermic dog.* *Am. J. Physiol.*, 178:148, 1954.
- Covino, B.G., and D'Amato, H.E.: *Mechanism of ventricular fibrillation in hypothermia.* *Circulation Research*, 10:148, 1962.
- Crossman, L.W. and Allen, F.M.: *Principles of surgical and therapeutic refrigeration.* *Surg Clin. North America*, 25:361, 1945.
- Dill, D.B. and Forbes, W.H.: *Respiratory and*

- metabolic effects of hypothermia. Am. J. Physiol.*, 132:685, 1941.
- DiPalma, J.R. and Mascarello, A.V.: *Analysis of actions of acetylcholine, atropine, epinephrine and quinidine on heart muscle of cat. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 101:243, 1951.
- Dungan, K.W. and Lish, P.M.: *Potency and specificity of new adrenergic beta-receptor blocking agents. Fed. Proc.*, 23:124, 1964.
- Edwards, W.S., Simmons, E., Lombardo, C.R., Bennett, A. and Bing, R.J.: *Coronary blood flow in hypothermia. Arch. Surg.*, 71:853, 1955.
- Fingel, E. Woodbury, L.A. and Hecht, H.H.: *Effects of innervation and drugs upon direct membrane potentials of embryonic chick myocardium. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 104:103, 1952.
- Garry, W.E.: *Nature of fibrillary contraction of the heart. Its relation to tissue mass and form. Am. J. Physiol.*, 33:394, 1944.
- Geiger, J.J., Dixon, F. and Paltauf, R.M.: *General cryotherapy. A Symposium, Bull. New York Acad. Med.*, 16:323, 1940.
- Gordon, A.S., Jones, J.C., Luddington, L.G. and Meyer, B.W.: *Deep hypothermia for intracardiac surgery, experimental use without an oxygenator. Am. J. Surg.*, 100:332, 1960.
- Govier, W.C., Mosal, N.C., Whittington, P. and Broom, A.H.: *Myocardial alpha and beta adrenergic receptors as demonstrated by atrial functional refractory period changes. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154:255, 1966.
- Hegnauer, A.H. and Angelako, E.T.: *Excitable properties of the hypothermic heart. Ann. New York Acad. Sc.*, 80:336, 1959.
- Hegnauer, A.H. and Covino B.G.: *Myocardial irritability in experimental immersion hypothermia. The Physiology of induced hypothermia National Acad. of Science, Washington, D.C.*, 1956.
- Hegnauer, A.H. and D'Amato, H.D.: *Oxygen consumption and cardiac output in the hypothermic dog. Am. J. Physiol.*, 179:138, 1964.
- Hegnauer, A.H., D'Amato, H.D. and Flynn, J.: *Influences of intra-ventricular catheter on the course of immersion hypothermia in the dog. Am. J. Physiol.*, 167:63, 1951.
- Hegnauer, A.H., Shriber, W.J. and Haterius, O.: *Cardiovascular response of the dog to immersion hypothermia. Am. J. Physiol.*, 161:455, 1950.
- Hoff, H.E. and Stansfield, H.: *Ventricular fibrillation induced by cold. Am. Heart J.*, 38:193, 1949.
- Kabela, E. and Mendez, R.: *Action of propranolol on the atrioventricular node and on its response to adrenaline and isoprenaline. Brit. J. Pharmacol.*, 26:473, 1966.
- Kameya, S., Oz, M., Neville, W.J. and Clowes, G.H.A.: *A study of oxygen consumption during profound hypothermia induced by perfusion of the entire body. Surg. Forum.*, 11:190, 1960.
- Kako, K., Chohdhury, J.D. and Bing, R.J.: *Possible mechanism of the decline in mechanical efficiency of the isolated heart. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 130:46, 1960.
- Kako, K., Chrysohou, A. and Bing, R.J.: *Factors affecting myocardial storage and release of catecholamines. Circulation Research*, 9:2, 1961.
- Kerwin, J.F., Hall, G.C., Milnes, F.J., Wilt, I.H., Mclean, R.A., R.A., Macko, E., Fellows, E.J. and Ulylyot, G.E.: *Adrenergic blocking agents. N.N.-(aryloxy-isopropyl)-haloethylamines. J. Am. Chem. Soc.*, 73:4162, 1951.
- Koch-Wesser, J.: *Direct and beta adrenergic receptor blocking actions of Nethalide on isolated heart muscle. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 146:318, 1964.
- Kvam, D.C. Riggile, D.A. and Lish, P.M.: *Effect of some new beta-adrenergic blocking agents on certain metabolic response to catecholamines. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 149:183, 1965.
- Lee, W.C. and Shideman, F.E.: *Role of myocardial catecholamine in cardiac contractility. Science*, 129:967, 1959.
- Lee, W.C. and Yoo, C.S.: *Mechanism of cardiac*

- activities of sympathomimetic amines on isolated auricles of rabbits. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 157:93, 1964.
- Lewis, T.: *Observation upon flutter and fibrillation. Heart*, 7:127, 1920.
- Miller, F.A., Brown, E.B., Buckley, J.J., Van Bergen, F.H. and Varco, R.L.: *Respiratory acidosis, its relationship to cardiac function and other physiological mechanism. Surgery*, 32:171, 1952.
- Montgomery, V., Prevedel, A.E. and Swan, H.: *Prostigmine inhibition of ventricular fibrillation in the hypothermic dog. Circulation*, 10:721, 1954.
- Moran, N.C., Moore, J.I., Holcomb, A.K. and Mushet, G.: *Antagonism of adrenergically-induced cardiac arrhythmia by dichloroisoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 132:269, 1961.
- Moran, N.C. and Perkins, M.E.: *Adrenergic blockage of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 124:223, 1958.
- Nickerson, M. and Goodman, L.S.: *Pharmacological and physiological aspects of adrenergic blockade with special reference to Dibenamine. Fed. Proc.*, 7:397, 1948.
- Osborn, J.J.: *Experimental hypothermia; Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. Am. J. Physiol.*, 175:389, 1953.
- Powell, C.E. and Slater, I.H.: *Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 122:480, 1958.
- Prinzmetal, M.: *Mechanism of spontaneous auricular flutter and fibrillation in man. Circulation*, 7:607, 1963.
- Riberi, A., Grice, P.F. and Shumacker, H.Jr.: *Ventricular fibrillation in the hypothermic state. The effect of sino-auricular node blockage in preventing ventricular fibrillation at low degrees of body temperatures. Am. Surg.*, 21:1048, 1955.
- Riberi, A., Syderis, H. and Shumacker, H.Jr.: *Ventricular fibrillation in the hypothermic state. I. Prevention by sinoauricular node blockage. Ann. Surg.*, 143:216, 1956.
- Rosenhain, F.R. and Penrod, K.E.: *Blood gas studies in the hypothermic dog. Am. J. Physiol.*, 166:55, 1951.
- Sanctorius, S.: *Medicina statica; Being the aphorisms of sanctorius translated by John Quincy. Longman, London, 1737.* Shanks, R.G.: *The pharmacology a new adrenergic receptor antagonist. Pharmacologist*, 6:166, 1965.
- Shore, P.A. and Olin, J.S.: *Identification and chemical assay of norepinephrine in brain and other tissues. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 122:195, 1958.
- Simpson, S.: *Temperature range in the monkey in ether anesthesia. J. Physiol.*, 28:38, 1902.
- Smith, L.W. and Fay, T.: *Observations on human beings with cancer maintained at reduced temperatures of 75°F-90°F. Am. J. Clin. Path.*, 10:1, 1940.
- Stanton, H.C.: *Cardiovascular effects of new beta-adrenergic receptor blocking agents. Fed. Proc.*, 23:124, 1964.
- Stromblad, B.C.R. and Nickerson, M.: *Accumulation of epinephrine and norepinephrine by some rat tissue. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 134:154, 1960.
- Swan, H. and Kortz, A.B.: *Direct vision transaortic approach to the aortic valve during hypothermia, experimental observations and reports of a successful clinical case. Ann. Surg.*, 144:205, 1956.
- Swan, H., Zeavin, I., Helmes, J.H., and Montgomery, V.: *Cessation of circulation in general hypothermia. (1) Physiological changes and other control. Ann. Surg.*, 138:360, 1953.
- Szerb, J.C.: *The effect of morphine on the adrenergic nerves of the isolated guinea pig jejunum. Brit. J. Pharmacol.*, 16:23, 1961.
- Talbott, H.: *Physiologic and therapeutic effects of hypothermia. New Engl. J. Med.*, 224:281, 1941.

Walther, A.: *Beitrag zur Lehre von Thierschen*

Warme. Virchows Arch, 25:414, 1862.

Young, G.W., Sealy, W.C., Harris, J. and Botwin,

A.: *The effect of hypercapnia and hypoxia on the response of the heart to vagal stimulation.*

Surg. Gynecol. Obstet., 93:61, 1951.
