

체외순환 없이 시행하는 흉강 내 이소성 심장이식의 새로운 실험모델

고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

신재승 · 선 경 · 손호성 · 정재승 · 김형묵

A New Experimental Model of Heterotopic Intrathoracic Heart Transplantation without Cardiopulmonary Bypass

Jae Seung Shin, MD, Kyung Sun, MD, Ho Sung Son, MD,
Jae Seung Jung, MD and Hyoung Mook Kim, MD

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : A variety of experimental heterotopic heart transplantation models have been developed for the purpose of this study. However most were complicated and used extracorporeal circulation. A new and simple experimental working heterotopic intrathoracic heart transplantation model has been developed in dogs, which could be performed without support of extracorporeal circulation. **Materials and Methods :** Six mongrel dogs were used for the three heterotopic heart transplantation experiments. The heterotopic hearts were transplanted in the right thoracic cavity using a right thoracotomy. The superior vena cava and left atrial cuff of the donor heart was anastomosed to the superior vena cava and left atrium of the recipient heart. Consequently, the aorta and pulmonary artery were anastomosed to the ascending aorta and right atrial appendage of the recipient heart, without cardiopulmonary bypass. The electrocardiograms of the donor and recipient hearts were measured by electrodes placed at the ventricular apexes and on the skin. **Results :** The donor hearts survived for 10, 6 and 18 days after transplantation, without any immunosuppressive agents or anticoagulants. The electrocardiograms of both hearts could be measured using the electrodes. There were no wave or voltage changes on electrocardiography. **Conclusion :** This working heart model of heterotopic intrathoracic transplantation, without cardiopulmonary bypass, may be useful in studies for various purposes, i.e., the effects of different pharmacological agents on the conduction system of the denervated heart and the hemodynamic changes of the recipient with auxiliary support of the transplanted heart. (Korean Circulation J 2004;34(6):593-599)

KEY WORDS : Heart transplantation ; Transplantation, heterotopic ; Models, theoretical.

서 론

이소성(異所性) 심장이식은 1905년 Carrel과 Guth-

rie¹⁾가 처음 시도한 이래 많은 외과의사들이 시도하였다.²⁾³⁾ 최근 임상에서의 이소성 심장이식은 폐혈관저항의 상승이 비가역적이거나, 공여(供與) 심장-수여(受與)

논문접수일 : 2003년 12월 10일

심사완료일 : 2004년 2월 18일

교신저자 : 선 경, 136-705 서울 성북구 안암동 5가 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

전화 : (02) 920-5559 · 전송 : (02) 927-3104 · E-mail : ksunmd@kumc.or.kr

심장간의 크기가 적절하지 못한 환자, 혹은 심장질환의 회복이 기대되거나 심장이식 수술의 대기자로서 이종(異種)심장이식이 고려되는 환자에서 선택적으로 시행되고 있다.

이소성 심장이식의 실험적 연구는 수술술기의 개발, 심장이식 후 면역거부반응현상에 대한 연구, 면역거부반응에 대한 약물치료제의 개발, 심장이식 후 혈류역학의 변화나 전기생리적 변화에 관한 연구목적으로 시행되고 있다. 이에 따라 여러 동물에서 다양한 이소성 심장이식 수술기법을 이용한 실험모델이 개발되었다. 그러나 대부분의 실험모델은 수술기법이 복잡하고 체외순환을 사용해야 하는 단점을 가지고 있다. 이상적인 동물실험모델은 기술적으로 간단하여 수술하기 쉬워야 하며, 연구목적의 적용이 가능하여야 한다. 더불어 이상적인 기능성(機能性) 이소성 심장이식 실험모델은 면역거부반응과 혼동을 초래할 수 있는 체외순환으로 야기되는 염증반응이 없어야 하며, 심장이식 후 공여심장의 보조기능이 유지되어야 한다.

이에 따라 본 저자 등은 이러한 목적에 적합한 실험모델을 개발하고자 하였다. 본 모델은 우측 개흉술을 통하여 간단하게 시행 가능한 새로운 기능성 이소성 흉강내(胸腔內) 심장이식 실험모델이며, 체외순환 없이 가능하다.

재료 및 방법

세 번의 이식실험에 총 6마리의 수컷 실험견을 사용하였다. 심장 공여견(供與犬)과 수여견(受與犬)의 수술은 동시에 시행되었다.

심장공여견

심장 공여견으로서 3마리의 체중 15~18 kg의 실험견을 준비하였다. 공여견을 케타민(10 mg/kg 근육주사)으로 주사하고, 마스크를 사용하여 산소를 공급하면서, thiopental sodium(10 mg/kg 정주)으로 마취를 유도하였다. 기도 삽관 후 흡입마취제(1~2% isoflurane)로 마취를 유지하였다. 수술 중 심전도와 우측 대퇴동맥을 통한 동맥압을 지속적으로 관찰하였다. 개흉은 양와위에서 4번 늑간을 횡흉골절개하였으며 심낭을 열고 대동맥, 대정맥 및 폐동정맥을 박리하였다. 헤파린을 3 mg/kg

를 정주한 후 대동맥을 혈관감자로 차단하고 상대정맥과 하대정맥을 결찰 후 절단하였다. Crystalloid 심정지액을 사용하여 심정지를 유도한 후 공여심장을 적출하였다. 대동맥은 무명동맥 원위부에서 절단하였으며, 폐동맥은 주분지 원위부, 상대정맥은 기정맥(奇靜脈) 원위부에서 절단하였다. 폐정맥은 분지를 각각 결찰한 후 절단하였다. 이후 절단한 하대정맥을 다시 결찰하였다. 적출한 심장을 손질한 후 4℃의 냉식염수에 보관하여 이식을 준비하였다.

심장수여견

심장 수여견은 체중 25~28 kg의 실험견을 사용하였다. 수술 1시간 전에 세파게 항생제 1.0 gm을 정주하였다. 수여견의 마취와 감시장치는 공여견과 같이 하였다. 개흉은 좌측 측와위에서 5번째 늑골을 절제하고 우측 개흉술을 시행하였으며 횡격막신경의 손상에 주의하며 심낭을 절개한 후 우측폐정맥, 상대정맥 및 상행대동맥을 박리하였다. 심장이식 전 헤파린(3 mg/kg)을 정주하였다.

체외순환 없이 시행하는 기능성 이소성 흉강내 심장이식 수술 기법(Techniques of a working model of heterotopic intrathoracic heart transplantation without cardiopulmonary bypass)

공여심장을 수여견의 우측 흉강내에 위치한다. 수여견의 좌심방을 폐정맥을 포함한 채로 심방간구(心房間溝; interatrial groove) 뒤를 혈관감자로 차단한다. 폐정맥의 분지는 각각 혈관조리개를 사용하여 혈류를 차단한다. 혈관감자로 차단된 수여견의 좌심방에 절개를 하고 공여심장의 좌심방소매와 5/0 polypropylene을 사용하여 연속봉합을 시행하였다. 수여견 상대정맥 전방에 종절개를 가한 후 공여견의 상대정맥의 단단부를 5/0 polypropylene 연속봉합을 사용하여 측단문합을 시행하였다. 수여견의 우심방귀를 혈관감자로 혈류차단을 한 후에 절개하고 공여견 폐동맥의 단단부와 5/0 polypropylene 연속봉합을 사용하여 타원형으로 단측문합을 하였다. 마지막으로 수여견의 상행대동맥을 혈관감자로 부분 차단 후 종절개를 가하고 공여견의 대동맥 단단부와 4/0 polypropylene을 사용하여 단측문합을 시행하였다(Fig. 1). 문합완료 후 차단된 혈류를 복원하여 이식

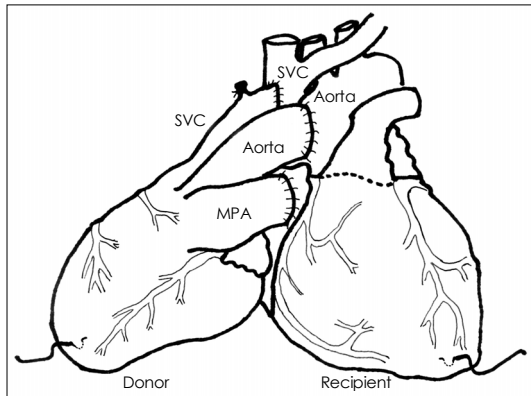


Fig. 1. The illustration of the completed heterotopic heart transplantation. The left atrial cuff of donor was anastomosed to an opening of the left atrium of recipient. The superior vena cava, pulmonary artery and aorta of donor were anastomosed to the superior vena cava, right atrial appendage and ascending aorta of recipient. Two electrodes were placed at the ventricular apices of both hearts for measurement of postoperative electrocardiograms. SVC: superior vena cava, MPA: main pulmonary artery.

심장의 박동을 회복시켰다.

공여심장의 감시방법

공여심장의 기능감시는 Nakatani 등⁴⁾이 기술한 방법을 사용하였다. 수술 중 공여심장과 수여심장의 우심실에 심박동 조율선을 각각 부착시킨 후 다른 심박동 조율선을 수여견의 피부에 부착시켰다. 수술 후 피부와 공여심장에 위치한 조율선을 통하여 공여심장의 심박동을 심전도로 확인하였으며, 피부와 수여심장에 위치한 조율선을 통하여 수여심장의 심박동을 심전도로 확인하였다. 또한 두 심장에 위치한 심박동 조율선을 통하여 공여 및 수여심장의 심박동을 통합하여 확인하였다.

실험종료

공여심장과 수여심장의 심전도를 수술 후 확인하였으며 공여심장의 전기활동이 사라진 후 헤파린(3 mg/kg, 정주)을 투여하고 실험견을 안락사 시켜 심장과 폐를

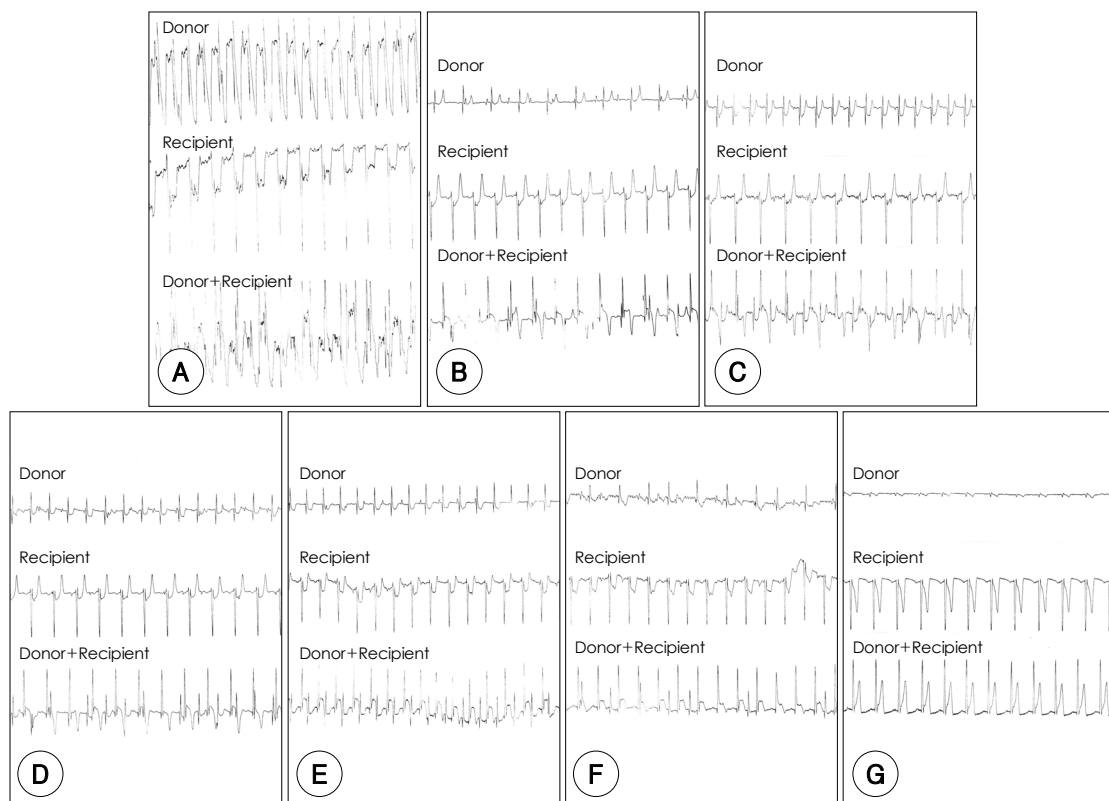


Fig. 2. Postoperative electrocardiograms after heterotopic heart transplantation. The ECGs of donor and recipient were measured between the skin lead and the apical leads of donor or recipient heart. The ECG, donor+recipient by name, was measured between two leads placed at the apexes of both heart. ECGs obtained at: A: operative day. B: first postoperative day. C: second postoperative day. D: third postoperative day. E: fourth postoperative day. F: fifth postoperative day. G: sixth postoperative day. ECG: electrocardiogram.

적출하였다.

결 과

수술결과

총 3건의 이소성 흉강내 심장이식결과 수술술기에 따른 어려움과 합병증은 관찰되지 않았다. 공여견의 심장 적출 직전에 하행대동맥의 삽관을 통하여 수술 후 수여견의 출혈에 따른 수혈을 대비하고 각 300 mL의 혈액을 확보하여 이식 후 수혈을 하였다. 수술 후 Protamine은 투여하지 않았으며, 수술 후 3일간 항생제를 근주하였다. 본 실험은 실험적 이식모델의 대조군에 관한 연구로서 술 후 면역억제제 및 항응고제 등을 투여하지 않았다.

심장이식을 위한 심장의 허혈 보존시간은 각각 120분, 105분, 90분이었으며, 심전도를 통한 공여심장의 전기 활동은 각각 10일, 6일, 18일간 지속되었다.

심전도

심실의 첨부와 피부전극을 통한 각 심장의 심전도 측정이 가능하였으며, 두 개의 심실 첨부에 부착한 전극을 통하여 통합된 두 개의 심전도를 측정할 수 있었다. 심실첨부와 피부전극을 통한 심전도에서 다른 심장의 심전도는 매우 낮은 전압으로 나타나므로, 각 심장의 QRS 파형 측정을 통한 심실성 부정맥의 발생여부는 확인 가능하였으나 심실첨부와 피부전극의 위치로 인해 심전도 파형에 관한 일반적인 해석은 불가능하였다.

6일간 생존한 공여심장의 심전도에서 공여심장과 수여심장의 심박수는 각각 수술당일 220회/분, 150회/분; 술 후 1일 110회/분, 140회/분; 술 후 2일 170회/분, 110회/분; 술 후 3일 150회/분, 130회/분; 술 후 4일 170회/분, 160회/분; 술 후 5일 110회/분, 140회/분이었고 술 후 6일째 공여심장의 전기활동은 측정되지 않았으며 수여심장은 120회/분의 심박수를 보였다. 각각의 심전도에서 공여심장과 수여심장의 구분이 가능하였다(Fig. 2A-G).

공여심장의 심박동 정지 전일까지 심전도의 모양과 진폭은 변화가 없었다.

조직검사

공여심장의 심박동 정지 후 채취한 심장조직에서 수

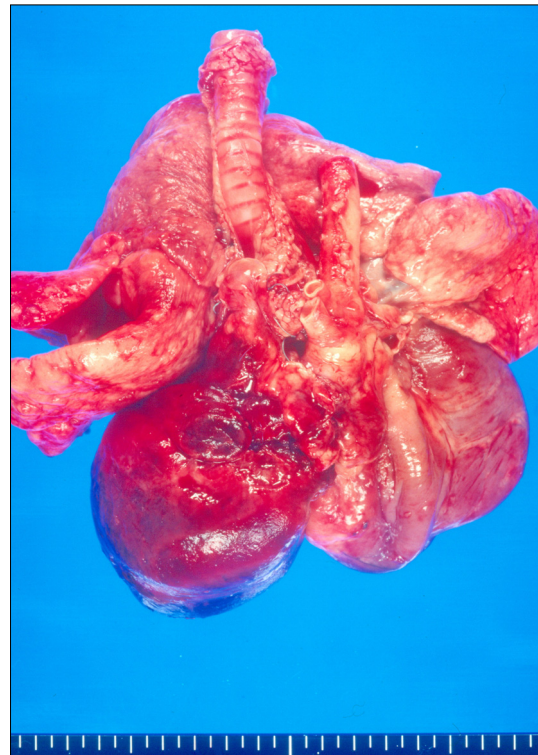


Fig. 3. Gross specimen of heterotopic heart transplantation. The two hearts and lung were en-bloc harvested. The donor heart was covered with granulomatous tissue and the right atrium was filled with thrombus. The recipient heart showed normal appearance.

여심장의 이상소견은 관찰되지 않았으나 공여심장은 육아성조직으로 둘러싸인 심한 염증소견이 관찰되었고 우심방은 혈전으로 차 있었다(Fig. 3). 1예에서는 혈전으로 찬 우심방의 벽이 파열된 소견이 관찰되었다.

고 찰

이소성 심장이식은 가역적인 심장질환의 경우 심근의 회복기까지 환자의 생명을 유지시켜주는 일시적인 장치로 적용이 가능하며, 급성 이식거부반응이나 감염에 따른 사망률이 적고, 거부반응이 일어나거나 심근이 회복된 경우 체외순환기의 도움 없이 공여심장의 적출이 가능한 장점이 있다. 또한 자가 심장이 보존되므로 이식심장의 급성거부반응이 일어나도 환자의 생명이 보존될 수 있으며, 자가 심장의 악성부정맥 발생시 이식심장의 작용으로 생명이 보존 가능한 장점이 있다.⁵⁾

그러나 이소성 심장이식은 수술술기가 복잡하고, 부

정맥, 혈전증이나 색전증, 협심증의 발생이 많으며, 특히 면역억제환자나 인공구조물을 가진 환자의 경우 세균성 심내막염의 발생이 많은 것으로 알려져 있어 인공 판막을 가진 환자의 경우 금기시되고 있다.⁶⁾ 이론적으로는 이소성 심장이식의 경우 두 개의 심장이 각각 심박출을 유지함으로써 혈류역학에 도움이 되나, 실제적으로는 대동맥관이 열리지 않아 수여심장의 심박출이 초래되지 않는 경우가 있다.^{7,8)} 이 이유는 확실하지 않으나 지속적인 심근허혈과 수여심장과 공여심장간의 동조 실패에 따른 것으로 보인다. 이 경우 각각의 심장에 인공 심박동을 유도함으로써 혈류역학에 도움을 줄 수 있다.⁹⁾ 현재 이소성 심장이식은 이러한 단점으로 인해 임상적으로 특수한 상황에서만 보조적 치료로서 행해지고 있다.

반면에 이소성 심장이식의 실험적 모델은 자율신경계통이 차단된 심장의 전기생리기능에 미치는 약물효과 및 기전연구, 보조적 기능을 하는 이식심장으로서는 환자의 혈류역학의 변화에 관한 연구목적 등에 사용되고 있다. 실험모델로서 흉강외 이소성 심장이식은 경부,¹⁾¹⁰⁾ 복부,¹¹⁾ 장골외¹²⁾ 등에서 시행되었으나 혈류역학에 도움을 주지 못하는 비기능성 이식모델이었다. 흉강외에서 시행되는 기능성모델은 복부에서 실험적으로 보고되고 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 또한, 기능성 모델로서 흉강내 이식은 보고되고는 있지만 수술술기가 복잡하고, 체외순환이 필요하며 수술에 따른 사망률이 높다.¹⁶⁾

연구목적의 실험모델로서 중요한 것은 연구결과에 영향을 미치는 요인은 배제되어야 한다. 특히 실험모델로서 체외순환을 사용하는 경우 체외순환 회로에 의한 염증반응으로 급성 이식거부반응과 혼동을 초래할 수 있다. 체외순환에 의한 혈액응고 반응, 혈관의 수축력 변화, 모세혈관의 투과성변화 및 염증반응 등이 이식 후 연구결과에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 실험모델의 경우 가급적 체외순환을 사용하지 않는 시도가 이루어져 왔다.

체외순환 없이 시행된 최초의 이소성 심장이식은 1940 년대에 Demikhov에 의하여 시행되었다.¹⁷⁻¹⁹⁾ Inoue 등²⁰⁾ 은 공여심장의 삼첨판, 폐동맥관과 심방중격을 제거한 후에 주폐동맥을 결찰하였다. 이 후 좌심방을 연결하고, 공여심장의 하행 대동맥을 수여심장의 상행대동맥에 연결하였다. 또한 Asfour 등²¹⁾ 은 용적부하 이식모델을,

Ma tsui 등²²⁾ 은 체외순환 없이 시행 가능한 이식모델을 발표하여 좋은 심장기능의 평가 모델로 인정 받았으나 공여심장의 폐동맥을 좌심방에 연결하는 술기의 어려움이 단점이었다. Otaki 등²³⁾ 의 방법은 공여자의 하대정맥과 공여심장의 우심방간에 인조혈관이 요구되므로 감염의 가능성이 있다. 그러나 본 실험모델의 경우 수술 중 공여심장을 수선하는 번거로움이 없으며, 공여심장의 대동맥을 무명동맥 원위부에서 절단, 충분한 길이를 확보하여 감염의 원인이 되는 인조혈관이 필요 없고, 수술 술기가 간단하며, 기능성 모델로서 혈류역학을 보조할 수 있다.

체외순환을 사용하지 않고 시행한 기능성 심장이식에 관한 연구결과 술 후 혈류역학과 폐기능 측정에 도움²⁴⁾ 이 되며, 전기생리 검사 및 측정연구에 도움이 된다.²⁵⁾

본 개발된 모델의 술기는 Losman 등³⁾ 과 Chen 등²⁶⁾ 이 기술한 방법과 유사하나 우심방 및 우심실의 혈류를 유지함으로써 우심장내의 혈전형성을 최소화 할 수 있고 체외순환 없이 가능하다는 장점이 있다. 우심방의 혈전은 본 모델에서 적용한 공여심장의 폐동맥을 수여심장의 우심방에 연결하는 것으로 예방 가능하다.²⁷⁾ 또한 심방간의 혈류를 복원함으로써 기능성심장모델 및 좌심실보조기능이 가능하다.

본 실험모델의 경우 단기간의 관찰 결과이며, 실험 개체수가 적고 술 후 혈류역학의 변화에 관한 측정이 이루어지지 않았으며, 심전도 측정결과에 관한 파형의 분석에 어려움이 있는 제한점이 있다. 또한 항응고제를 투여하지 않음으로 인해 우심방의 혈전이 발생하였다. 그러나 적절한 항응고제의 투여로 혈전의 예방이 가능하다면, 수술 술기가 간단하며, 인조혈관과 체외순환이 필요 없고, 혈류역학을 보조할 수 있는 기능성모델이라는 장점이 있다. 따라서 본 모델을 이용하여 자율신경계가 차단된 심장의 전기생리기능에 미치는 약물효과 및 기전연구, 이식심장으로서는 환자의 혈류역학 변화에 관한 연구목적 등에 사용될 수 있을 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

이소성 심장이식의 실험적 연구는 수술술기의 개발, 심장이식 후 면역거부반응현상에 대한 연구, 면역거부

반응에 대한 약물치료제의 개발, 심장이식 후 혈류역학의 변화나 전기생리적 변화에 관한 연구목적으로 시행되고 있다. 이상적인 동물실험모델은 기술적으로 간단하여 따라 하기 쉬워야 하며, 연구목적의 적용이 가능하여야 한다. 더불어 이상적인 기능성 이소성 심장이식 실험모델은 면역거부반응과 혼동을 초래할 수 있는 체외순환으로 야기되는 염증반응이 없어야 하며, 심장이식 후 공여심장의 보조기능이 유지되어야 한다. 이에 따라 본 저자 등은 이러한 목적에 적합한 실험모델을 개발하고자 하였다.

방 법 :

세 번의 이식실험에 총 6마리의 수컷 실험견을 사용하였다. 공여심장을 수여견의 우측 흉강내에 위치한 후 수여견의 좌심방을 폐정맥을 포함한 채로 심방간구 뒤를 혈관감자로 차단한다. 폐정맥의 분지는 각각 혈관조리개를 사용하여 혈류를 차단하고 수여견의 좌심방과 공여심장의 좌심방소매와 문합한다. 수여견 상대정맥 전방과 공여견의 상대정맥의 단단부를 문합한다. 수여견의 우심방귀와 공여견 폐동맥을 문합한다. 마지막으로 수여견의 상행대동맥과 공여견의 대동맥을 문합을 시행하고 이식심장의 박동을 회복시킨다. 수술 중 공여심장과 수여심장의 우심실 및 피부에 심박동 조율선을 각각 부착시킨 후 각 심장의 심박동을 심전도로 확인하였다.

결 과 :

총 3건의 이소성 흉강내 심장이식결과 수술술기에 따른 어려움과 합병증은 관찰되지 않았다. 심장이식을 위한 심장의 허혈 보존시간은 각각 120분, 105분, 90분이었으며, 심전도를 통한 공여심장의 전기활동은 각각 10일, 6일, 18일간 지속되었다. 심실의 침부와 피부전극을 통한 각 심장의 심전도 측정이 가능하였으며, 두 개의 심실 침부에 부착한 전극을 통하여 통합된 두 개의 심전도를 측정할 수 있었다. 심실침부와 피부전극을 통한 심전도에서 다른 심장의 심전도는 매우 낮은 전압으로 나타나므로, 각 심장의 QRS 파형 측정을 통한 심실성 부정맥의 발생여부는 확인 가능하였으나 심실침부와 피부전극의 위치로 인해 심전도 파형에 관한 일반적인 해석은 불가능하였다.

결 론 :

본 이소성 심장이식 모델은 수술 술기가 간단하며, 인조혈관과 체외순환이 필요 없고, 혈류역학을 보조할 수 있는 기능성모델이라는 장점이 있다. 따라서 본 모델을

이용하여 자율신경계가 차단된 심장의 전기생리기능에 미치는 약물효과 및 기전연구, 이식심장으로서는 환자의 혈류역학의 변화에 관한 연구목적 등에 사용될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 심장이식 ; 이소성 심장이식 ; 동물실험모델.

REFERENCES

- 1) Carrel A, Guthrie CC. *The transplantation of veins and organs. Am J Med* 1905;10:1101-2.
- 2) Barnard CN, Losman JG. *Left ventricular bypass. S Afr Med J* 1975;49:303-12.
- 3) Losman JG, Barnard C. *Hemodynamic evaluation of left ventricular bypass with a homologous cardiac graft. J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:695-708.
- 4) Nakatani T, Frazier OH, Lammermeier DE, Macris MP, Radovancevic B. *Heterotopic heart transplantation: a reliable option for a select group of high-risk patients. J Heart Transplant* 1989;8:40-7.
- 5) Kadner A, Chen RH, Adams DH. *Heterotopic heart transplantation: experimental development and clinical experience. Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:474-81.
- 6) Cooper DK, Novitzky D, Becerra E, Reichart B. *Are there indications for heterotopic heart transplantation in 1986?: a 2- to 11-year follow-up of 49 consecutive patients undergoing heterotopic heart transplantation. Thorac Cardiovasc Surg* 1986;34:300-4.
- 7) Hildebrandt A, Reichenspurner H, Gordon GD, Horak AR, Odell JA, Reichart B. *Heterotopic heart transplantation: mid-term hemodynamic and echocardiographic analysis--the concern of arteriovenous-valve incompetence. J Heart Transplant* 1990;9:675-81.
- 8) Akasaka T, Lythall D, Cheng A, Yoshida K, Yoshikawa J, Mitchell A, Yacoub MH. *Continuous aortic regurgitation in severely dysfunctional native hearts after heterotopic cardiac transplantation. Am J Cardiol* 1989;63:1483-8.
- 9) Cowell RP, Morris-Thurgood J, Coghlan JG, Ilsley CD, Mitchell AG, Khaghani A, Paul VE, Yacoub M. *Effects of paced counterpulsation on exercise capacity and hemodynamics after heterotopic heart transplantation. Am J Cardiol* 1995;75:415-7.
- 10) Michler RE, McManus RP, Smith CR, Sadeghi AN, Rose EA. *Technique for primate heterotopic cardiac xenotransplantation. J Med Primatol* 1985;14:357-62.
- 11) Ono K, Lindsey ES. *Improved technique of heart transplantation in rats. J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57:225-9.
- 12) Minanov OP, Kwiatkowski P, Popilskis S, Michler RE. *Modified technique for heterotopic heart transplantation in small primates. Ann Thorac Surg* 1997;63:258-60.
- 13) Yokoyama H, Ohmi M, Murata S, Nakame T, Tabayashi K, Mohri H. *Proposal of a working left heart model with a heterotopic transplantation technique in rats. J Heart Lung Transplant* 1995;14:706-12.
- 14) Ohmi M, Yokoyama H, Nakame T, Murata S, Akimoto H, Tabayashi K, Mohri H. *Hemodynamic performance in a heterotopically transplanted dog heart: proposal of techniques for working left heart model of heterotopic (abdominal) heart transplantation. J Heart Lung Transplant*

- 1992;11:1147-50.
- 15) Maruyama T, Swartz MT, McBride LR, Pennington DG. *Working heart model of heterotopic heart-lung transplantation in rats. J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:210-5.
 - 16) Reitz B. *The history of heart and heart-lung transplantation. In: Baumgartner WR, Achuf SC, editor. Heart and Heart-Lung Transplantation. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p.1-14.*
 - 17) Demikhov VP. *Experimental transplantation of vital organs. New York: Consultant's Bureau Enterprises; 1962. p.90-110.*
 - 18) Shumacker HB Jr. *A surgeon to remember: notes about Vladimir Demikhov. Ann Thorac Surg* 1994;58:1196-8.
 - 19) Konstantinov IE. *A mystery of Vladimir P. Demikhov: the 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation. Ann Thorac Surg* 1998;65:1171-7.
 - 20) Inoue T, Otaki M, Kaneda T, Oku H. *Experimental heterotopic heart transplantation without cardiopulmonary bypass: auxiliary support for the recipient heart. J Heart Lung Transplant* 2001;20:364-71.
 - 21) Asfour B, Hare JM, Kohl T, Baba HA, Kass DA, Chen K, Tjan TD, Hammel D, Weyand M, Hruban RH, Scheld HH, Byrne BJ. *A simple new model of physiologically working heterotopic rat heart transplantation provides hemodynamic performance equivalent to that of an orthotopic heart. J Heart Lung Transplant* 1999;18:927-36.
 - 22) Matsui Y, Deleuze P, Kawasaki K, Leandri J, Loisanse D. *Experimental model of heterotopic cardiac transplantation for evaluation of graft viability and function. Eur Surg Res* 1988;20:161-7.
 - 23) Otaki M, Inoue T, Matsumoto T, Kitayama H, Oku H. *Experimental orthotopic heart and bilateral lung transplantation completed without cardiopulmonary bypass. Chest* 1999;116:1360-4.
 - 24) Schafers HJ, Dammenhayn L, Wahlers T, Fieguth HG, Haverich A. *Heterotopic heart-unilateral left lung transplantation in dogs. Ann Thorac Surg* 1987;44:145-9.
 - 25) Alvarez L, Escudero C, Alzueta J, Silva L, Marquez-Montes J, Castillo-Olivares JL. *Electrophysiology of heterotopic heart transplant: experimental study in dogs. Eur Heart J* 1990;11:517-24.
 - 26) Chen RH, Kadner A, Adams DH. *Surgical techniques in heart transplantation. Graft* 1999;2:119-22.
 - 27) Khaghani A, Santini F, Dyke CM, Onuzu O, Radley-Smith R, Yacoub MH. *Heterotopic cardiac transplantation in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:1042-8.