

리도케인의 심근보호작용 : 고양이의 심근 허혈-재관류모델에서 ^{31}P 자기공명분광법을 이용한 연구*

울산대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 내과학교실,* 마취과학교실,** 흉부외과학교실***

임태환·박승정*·박평환**·서동만***

아산생명과학연구소 방사선의학연구과

이 정 희·이 대 근

한림대학교 의과대학 내과학교실

두 영 철

하바드 의과대학 심장내과학교실

정 익 모

= Abstract =

Myocardial Protection of Lidocaine in Acute Ischemia-Reperfusion : A ^{31}P MR Spectroscopic Study in Cats

Tae-Hwan Lim, M.D., Seung-Jung Park, M.D.,*

Pyung Hwan Park, M.D.,** Dong-Man Seo, M.D.***

Department of Diagnostic Radiology, Internal Medicine, Anesthesiology** and Chest Surgery,****

Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Jung-Hee Lee, Ph.D., Tae-Keun Lee, B.S.

Department of Radiological Sciences, Asan Institute for Life Sciences

Young-Cheoul Doo, M.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine

Ick-Mo Chung, M.D.

Department of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

Background : Lidocaine is a well known antiarrhythmic agent. However, recent reports indicate that lidocaine has myocardial protective effects on acute myocardial ischemia and reperfusion. The exact mechanism of myocardial protection of lidocaine is still not clearly understood. In this study we intended to assess the effects of lidocaine on high energy phosphate metabolism in cats subjected to myocardial ischemia-reperfusion by using ^{31}P MR spectroscopy. Effect of lidocaine on size of infarct will also be evaluated by 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining.

Methods : Twenty-seven cats were used for this study. The animals were divided into three groups : for group 1(n=10) and group 2(n=7), animals were subjected to a 90 min of LAD

*본 연구는 아산생명과학연구소의 연구비지원으로 수행되었음.

occlusion followed by a 90 min of reperfusion ; for group 3(n=10), a 20 min of occlusion followed by a 90 min of reperfusion. In group 2 and group 3, lidocaine(5mg/kg/hr) was infused continuously during the occlusion and reperfusion periods with an initial bolus injection(1 mg/kg) before ligation of LAD. In-vivo MR spectroscopy was performed on a 4.7T Biospec System(Bruker, Switzerland). A home-made surface coil(diameter : 1.5cm) was used to receive ^{31}P signals from the myocardium underwent ischemic and reperfusion damage.

Results : Decrease of PCr during ischemic period was not different between each groups : PCr showed less than 30% of the baseline value at L-30 in group 1 and group 2 and at L-20 in group 3. More than 90% recovery of PCr was achieved at R-30 in group 2 and group 3, whereas less than 50% of PCr was recovered in group 1. Decrease of ATP during ischemic period was less pronounced in group 2 than in group 1 : in group 2 ATP depleted down to 25% of the baseline at L-90, whereas in group 1 ATP decreased to 50% of the baseline. Recovery of ATP during reperfusion period was not significant in all three groups. On TTC staining, evidence of infarct was seen in all cases of group 1 : the area of infarct was $12.3 \pm 2.7\%$ of the left ventricular mass and $23.9 \pm 6.1\%$ of the area at risk. On the contrary, there was no evidence of infarct in any case of group 2 and group 3.

Conclusion : In this study, we found that lidocaine has myocardial protective effects on ischemia-reperfusion in cats. Lidocaine improves high energy phosphorous metabolism during ischemia and reperfusion as well as reduces infarct size.

KEY WORDS : Myocardium · Ischemia · Reperfusion · Lidocaine · ^{31}P MRS.

서 론

리도케인(lidocaine)은 Class IB에 속하는 항부정맥 약제로 그 약리기전은 주로 세포막 안정(membrane stabilizing) 효과에서 기인하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁶⁾. 그러나 근자에 리도케인이 심근의 허혈-재관류 손상에서 심근보호효과가 있다는 보고가 있었으며⁷⁻¹⁰⁾, 그 대표적인 기전의 하나로서 고(高)에너지 인 대사물에 대한 보호효과를 들고 있다. 또한, 최근 자기공명분광법(Magnetic Resonance Spectroscopy : MRS)의 생체내 이용이 부분적으로 가능해지면서 심근허혈의 진단 및 치료효과의 판정에 있어서도 중요한 역할을 담당할 수 있을 것으로 기대되고 있다¹¹⁻²²⁾. 특히 자기공명분광법은 생체내 적용이 비침습적이므로 반복적인 사용이 가능하다는 일반적인 장점이외에, 심근허혈시에 유발되는 고에너지 인대사(phosphorous metabolism)의 국소적인 변화를 잘 보여줄 수 있다는 장점을 가지고 있으므로^{13,23-26)} 리도케인 등 여러 약제들의 심근보호효과를 입증할 수 있는 좋은 연구방법이 될 것으로 생각된다^{10,27-30)}.

그러나 자기공명분광법을 심질환의 진단에 이용하는데 있어서는 아직도 기술적인 문제점들을 많이 가지고 있는데, 이는 심장이 끊임없이 움직이고 있는 장기이며 또한 현재의 기술로는 분광상을 얻기에 충분한 용적을 국소화하기가 매우 어렵다는데 그 주된 이유가 있다. 따라서 근자의 자기공명분광법의 심장응용에 대한 연구는 첫째로는 국소화 기법(localization technique)의 개발에 많은 노력이 기울여지고 있고³¹⁻³⁴⁾, 둘째로는 체표코일(surface coil) 기법 등의 단순한 국소화 기법을 이용한 심질환에 관한 연구들이 그 주된 과제이다^{22,26-30)}.

본 연구는 고양이를 대상으로 한 체표코일 기법의 심장 MRS 연구로, 그 목적은 가역적 그리고 비가역적 시간대의 심근 허혈-재관류 모델에서의 리도케인의 심근보호효과를 평가하는데 있다.

대상 및 방법

본 연구는 총 27마리의 고양이를 대상으로 하였다. 고양이는 성에 관계없이 선택하였으며, 평균 체중은

3.9±0.1kg이었다. 대상으로 한 고양이는 모두 3개의 군으로 나누어 실험하였다. 제 1 군은 대조군으로 아무런 약제를 투여하지 않고 90분간의 좌전행지(Left Anterior Descending Artery : LAD) 허혈과 90분간의 재관류만을 겪게한 군이고, 제 2 군은 제 1 군에서와 동일한 허혈 및 재관류를 겪었으나, 리도케인을 투여한 군이며, 제 3 군은 20분간의 LAD 허혈에 이은 90분간의 재관류를 겪게 하고 리도케인을 준 군이다. 제 2 군과 제 3 군에서 리도케인은 LAD를 결찰하기 이전에 체중 1kg당 1mg을 일시(bolus)에 정맥주사한 후 허혈과 재관류를 겪는 동안 5mg/kg/hr의 속도로 적주(滴注 : drip infusion)하였다.

실험동물의 마취, 개흉술, LAD의 박리, LAD 결찰용 스네어(snare)의 장치, MR 스펙트럼 수신용 체표코일의 심막에의 부착 등 제반 수술과정은 본 연구자들이 이미 발표한 논문^{26,28,29}에서와 동일한 방법으로 하였다.

MR 분광상은 4.7T Biospec System(Bruker, Fällanden, Switzerland)을 이용하여 얻었으며, 체표코일은 자체 제작한 것으로 PVC 절연피복을 입힌 은선(銀線)을 그 내경이 1.5cm되도록 두바퀴(two turn) 감아,

수소원자(¹H)와 인원자(³¹P)에 각각 200.215 MHz와 80.049 MHz로 이중정합(double tuning)되도록 한 것이다. ³¹P분광상을 얻기 위한 스캔 변수는 분광폭(spectral width)을 5,000HZ, 펄스반복시간(repetition time)을 1.2초, 고주파 펄스폭(RF pulse width)을 90 μsec, 그리고 분광정보당 스캔시간(scan time)을 약 3.4초로 하였다. 분광정보의 사후처리(post processing)는 Aspect 3,000(Bruker, Fällanden, Switzerland) 컴퓨터를 사용하여 분광상의 면적을 적분(area integration)하는 방법으로 하였다.

분광은 제 1 군과 제 2 군에서는 LAD의 결찰전 기저치(baseline : BL)를 얻고, LAD의 결찰 후 30분(L-30), 60분(L-60), 90분(L-90), 그리고 LAD의 재관류 후 30분(R-30), 60분(R-60), 90분(R-90)에 각각 얻었으며, 제 3 군에서는 기저치, 결찰 후 20분, 그리고 재관류 후 15분(R-15), 30분(R-30), 60분(R-60), 90분(R-90)에 얻었다.

분광을 얻은 뒤 KCl 용액 20mL를 정맥주사하여 실험동물을 희생시킨 후 심장을 적출하여 1.3% triphenyltetrazolium chloride(TTC) 용액으로 염색하고, 그 이후 12시간 내지 18시간 동안 10% 포르말린

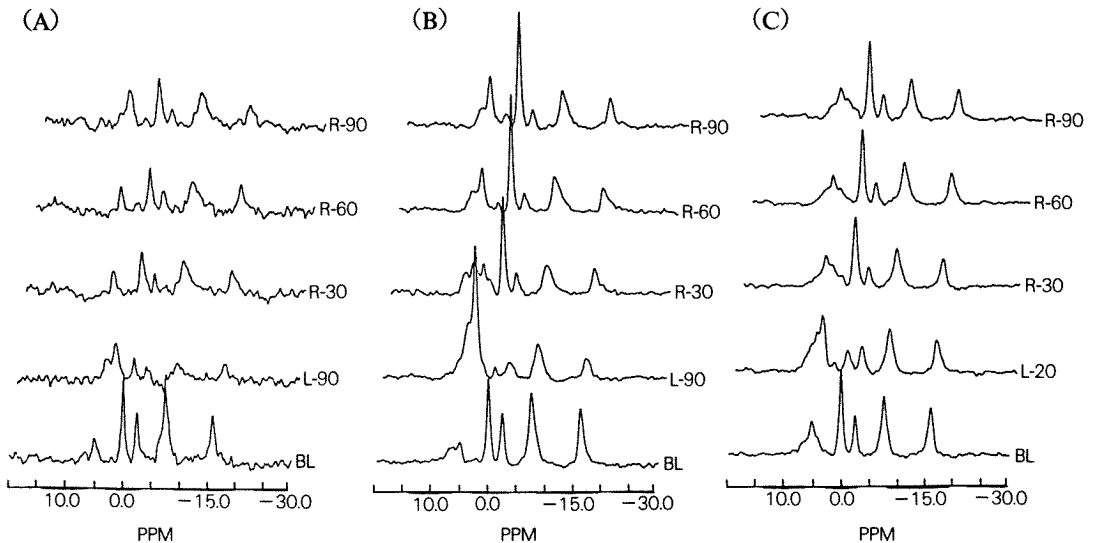


Fig. 1. Typical ³¹P phosphorus spectra obtained from group 1(A), group 2(B) and group 3(C). (A) : ATP peaks and PCr peak depleted severely at L-90 and recovered only slightly during reperfusion period. (B) : At L-90, PCr peak depleted severely, whereas ATP peaks decreased slightly. During reperfusion period, PCr peak recovered almost completely, however ATP peaks did not increase significantly. (C) : PCr peak depleted severely at L-20 and recovered almost completely during reperfusion period. ATP peaks showed only slight decrease at L-20 and no significant recovery was seen during reperfusion period.

용액에 고정하였다. TTC 염색은 LAD를 스네어 결찰부위에서 24게이지(gauge) 세침으로 도관(cannulation)하고 그 근위부 LAD를 결찰한 후 적주펌프(infusion pump: Harvard, U.S.A.)를 이용하여 1cc/min의 속도로 TTC 용액을 약 20분간 주입하여 시행하였다. 익일 아침 포르말린에 고정된 심장 표본을 심장의 단축에 평행한 방향으로 3mm 내지 5mm의 두께로 절단하여 경색의 존재여부 및 그 크기를 확인하였다.

데이타의 통계적 처리는 동일군에서의 시간의 변화에 따른 phosphocreatine(PCr)과 adenosine triphosphate(ATP)의 변화는 one-way ANOVA로 하였으며, 다른 두군간의 비교는 unpaired T-test로 하였다.

결 과

1. PCr의 변화

허혈기에서의 PCr의 변화는 리도케인을 투입하지 않은 제 1 군이나 리도케인을 투입한 제 2 군 모두에서 급격한 감소를 보여 L-30에서 기저치의 30% 미만으로 감소하였으며 양군간에 그 감소의 양상이나 정도에 차이는 없었다. 그러나 재관류기에서는 양군간에 현격한 차이를 보였는데, 리도케인을 투입하지 않은 제 1 군에서의 PCr의 회복은 R-30에서 기저치의 45.2%

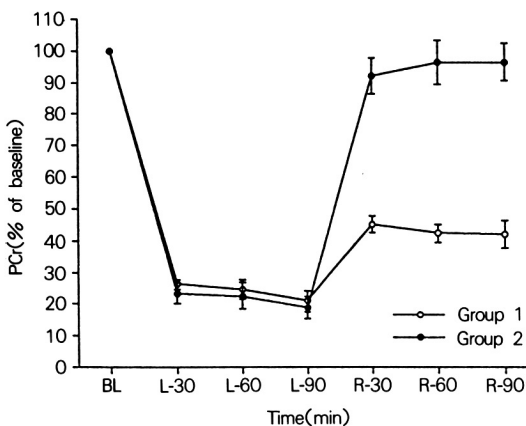


Fig. 2. Change of PCr during ischemic and reperfusion periods in group 1 and group 2. PCr depleted down to 30% of the baseline value during ischemic period in both group. Recovery of PCr is almost complete in group 2 in which lidocaine was given, whereas it is less than 50% of baseline in control group.

였고 그 이후로도 기저치의 50% 미만의 회복에 그쳤는 반면에, 제 2 군에서는 R-30에서 기저치의 92.0%로 회복을 보이고 그 이후 평형(plateau)을 이루었다(Fig. 2). LAD 결찰을 20분간만 시행하였던 제 3 군에서의 PCr의 변화는 L-20에서 기저치의 21.8%로 감소하여 제 1 군이나 제 2 군과의 차이가 없었으며, 재관류기에서는 R-15에 기저치의 95.1%로 회복되었고 그 이후로도 기저치의 95% 이상의 값을 유지하

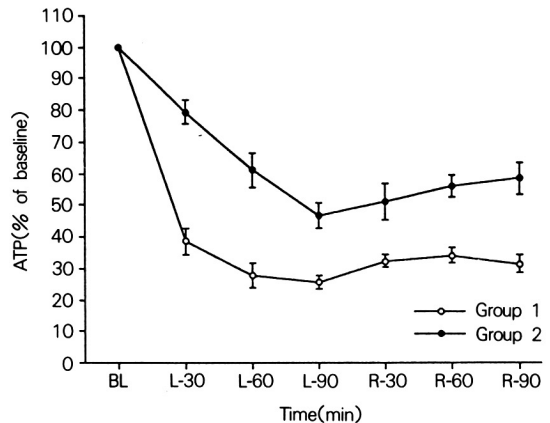


Fig. 3. Change of ATP during ischemic and reperfusion periods in group 1 and group 2. During ischemic period, ATP remained at higher level in group 2 than in group 1. Recovery of ATP is not significant in both groups.

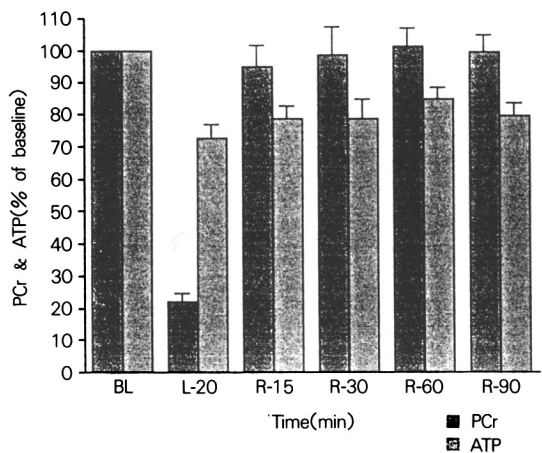


Fig. 4. Change of PCr and ATP in group 3. PCr decreased severely at L-20 and recovered almost completely during reperfusion period. ATP decreased slightly during 20 min of ischemic period and did not recover significantly during reperfusion period.

였다(Fig. 4).

2. ATP의 변화

ATP의 변화는 허혈기에서 제 1 군과 제 2 군간의 유의있는 차이를 보였다. 대조군인 제 1 군에서는 L-30에 기저치의 38.5%로 감소하였고 L-90에는 25.5%를 보인 반면에, 리도케인을 투입한 제 2 군에서는 L-30에 79.4% 그리고 L-90에 46.7%를 보임으로써, 리도케인을 투입한 동물군에서 ATP의 감소가 현저히 작은 것을 알 수 있었다. 그러나 재관류기에서의 ATP의 회복은 양군에서 모두 미미하였으며, 통계적으로도 유의하지 않았다(Fig. 3). 제 3 군의 허혈기에서의 ATP의 감소는 L-20에 기저치의 72.4%를 보여서 제 2 군에서와 유사한 양상이었다. 제 3 군의 재관류기에서의 ATP의 회복은 R-30에 기저치의 78.6%였고 R-60에 84.8%였으나 통계적으로 유의한 값은 아니었다(Fig. 4).

3. 심근경색의 유무 및 크기

대조군인 제 1 군에서는 TTC 염색상 모든 예에서 경색부위를 관찰할 수 있었으며, 경색부위의 크기는 좌심실 전체의 $12.3 \pm 2.7\%$ 였고, LAD부터 혈액을 받는 부위인 위험지역(area at risk)의 $23.9 \pm 6.1\%$ 였다. 리도케인을 투입한 제 2 군과 제 3 군의 경우에는 TTC 염색상 모든 예에서 경색을 보이지 않았다.

고 찰

본 실험을 통하여 우리는 리도케인의 심근보호 효과를 확인할 수 있었다. 자기공명분광 검사상 허혈기에서의 리도케인의 심근보호 효과는 ATP의 변화상에서 잘 나타났는데, 이는 리도케인을 투입한 제 2 군에서 90분간의 허혈에 의한 ATP의 감소속도가 리도케인을 투입하지 않은 제 1 군(대조군)에서 보다 현저하게 낮은 것으로써 알 수 있었다. 재관류기에서의 리도케인의 효과과는 PCr의 회복력의 차이로 나타났는데, 리도케인을 투입한 군에서의 PCr의 회복이 대조군에 비하여 월등하게 높은 것으로 이를 알 수 있었다. 또한 TTC 염색상 리도케인을 투입하지 않은 제 1 군에서는 모든 예에서 경색부위를 관찰할 수 있었으나, 리도케인을 투입한 제 2 군과 제 3 군에서는 경색을 보이지 않았다는 점에서 리도케인의 심근보호 효과를 확인할 수 있었다.

허혈 및 재관류로 인한 심근손상의 리도케인의 심근보호 효과의 기전은 아직은 확실히 알려져 있지 않으나 다음의 몇가지를 생각해 볼 수 있다. 첫째로는 리도케인이 유리산소라디칼(oxygen free radical)에 의한 심근손상을 막아 줄 것이라는 점이다. 이는 리도케인이 과립세포(granulocyte)가 혈관내벽에 유착되는 것을 감소시켜 주며⁷⁾, 또한 superoxide anion(O_2^-)등의 유리산소라디칼이 호중구(neutrophil)로부터 유리되는 것을 막아 주기 때문인 것으로 설명될 수 있다³⁵⁾. 둘째로는 리도케인의 관상동맥에 대한 혈관 확장 효과 때문에 형성되는 측부순환(collateral circulation)으로 인하여 허혈손상부위의 크기가 감소할 것이라는 점이다³⁶⁾. 세째로는 리도케인이 심근에 대해 음성변력성(negative inotropic) 및 음성변시성(negative chronotropic)으로 작용함으로써 허혈손상을 감소시켜 줄 것이라는 점이다³⁷⁾.

이제까지 리도케인의 심근보호 효과에 대한 연구가 많이 있어 왔고⁷⁻¹⁰⁾, 특히 MRS의 생체나 이용이 가능해진 이후 심근허혈에 있어서의 고에너지 인대사를 개선하는 것으로 알려진 여러 약제에 대한 연구가 활발하며²⁸⁻³⁰⁾, 리도케인의 심근보호에 대한 MRS연구도 최근에 보고된 바 있다²⁷⁾. 본 연구에서는 리도케인을 투여하고 90분간의 허혈을 겪은 제 2 군에서의 PCr의 감소는 대조군과 차이를 보이지 않은 반면, ATP의 농도는 허혈기간 동안 대조군에 비하여 높게 유지되었다는 것을 관찰하였는데, 이에 대해서는 몇가지의 해석을 할 수 있을 것이나, 첫째로는 리도케인이 약리작용 중 ATP의 생성을 촉진시키는 점이 있는 것이 아닌가 하는 해석과, 둘째로는 리도케인이 허혈손상을 받은 심근의 ATP에 대한 요구를 감소시켜 ATP의 소모를 줄이는 작용을 하는 것은 아닌가 하는 해석을 할 수 있다. 첫번째의 해석은 리도케인의 약리작용 중 고에너지 인대사 과정에 리도케인이 직접 관여한다는 보고가 전혀 없는 한편, 본 연구에서도 관찰되고 있는 바와 같이 재관류기에서는 리도케인의 투여에 관계없이 모든 군에서 ATP의 회복이 미미하였다는 사실로도 그 가능성이 희박하다는 것을 알 수 있다. 그러나 리도케인이 허혈손상을 받은 심근의 고에너지 인대사물에 대한 요구를 감소시킬 것이라는 두번째의 해석은 리도케인의 심근보호작용 중 심근의 반변력성 그리고 반변시성 기전과도 일치하는 것이어서 그 가능성이 있다고 하겠다.

심근세포내의 ATP의 농도가 심근손상의 정도를 어느정도 반영하는지에 대해서는 논란이 많다. Jennings^{38,39)}은 ATP의 농도가 심근손상을 비교적 정확히 반영해 준다고 보고한 반면, Wendland²⁷⁾, Rosenkranz⁴⁰⁾은 특히 심근 허혈손상의 급성기에서는 ATP의 농도는 심근손상의 정도 그리고 심근 수축력과는 전혀 무관하다고 하였다. 본 연구에서 심근허혈을 20분간만 지속시킨 제 3 군에서도 재관류기에 ATP의 회복이 일어나지 않은 것은 Wendland²⁷⁾의 결과를 뒷받침해 주는 것이라 할 수 있겠다. 한편 회복 가능한 단시간내의 심근허혈에 의해 myocardial stunning이 유발된 경우에 ATP는 수시간 내지 수일간 고갈 상태로 지속될 수 있는데, 이는 ATP의 생성에 필요한 ADP나 AMP가 감소되어 있기 때문이며, 시간의 경과에 따라 ATP의 농도는 정상으로 돌아오게 되고 심장의 수축기능 역시 정상이 된다⁴¹⁻⁴⁴⁾. 따라서 ATP는 최소한 허혈손상의 급성기에서는 심근손상의 정도를 정확히 반영하여 주지 못하지만 myocardial stunning 등 심장기능의 이상 여부를 반영하여 줄 수 있을 것으로 생각된다.

PCr은 허혈손상의 급성기에서의 심근손상의 정도를 비교적 정확히 반영하여 주는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 리도케인을 투입한 제 2 군에서 재관류시의 PCr의 회복이 대조군에서 보다 현저히 높았으며 TTC 염색상 경색을 보인 예가 하나도 없었으나, 대조군의 경우 재관류기에서의 PCr의 회복도 리도케인을 투입한 제 2 군에 비하여 현저히 낮았고 또한 모든 예에서 TTC 염색상 경색을 확인할 수 있었던 점은 PCr이 심근손상의 정도를 잘 반영하여 준다는 이제까지의 연구 결과와 일치하는 조건이라 하겠다. 단, 본 연구에서 이제까지 비가역적 손상을 유발하는데 충분한 것으로 알려진 90분간의 허혈을 유지하였음에도 불구하고 리도케인을 투입한 제 2 군의 경우에는 TTC 염색상 경색을 보인 예가 하나도 없었다는 것은 다소 의외라고 할 수 있으며, 이는 이제까지도 논란이 계속되고 있는 TTC 염색법의 해석상의 한계⁴⁵⁻⁴⁷⁾, 대상 실험동물의 마릿 수가 충분하지 않은데서 기인하는 실험오차의 가능성 등에 그 이유가 있을 것으로 보이며, 특히 TTC 염색법의 의의를 정확히 이해하기 위하여는 앞으로도 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

본 연구의 결과를 해석하는데 있어서 가장 큰 한

계점은 역시 체표코일을 이용한 국소화기법으로 분광신호를 얻었다는데 있다. 본 연구에서는 연구자들이 기존의 연구에서 사용하였던 직경 1.5cm의 체표코일을 사용하였고, 이 체표코일을 통해 심근으로부터 얻는 분광신호와 심근경색의 크기와의 사이에 비교적 좋은 상관관계가 있다는 점 등은 이미 기존의 연구에서 밝힌바 있지만²⁶⁾, 체표코일 기법에는 항상 국소화의 정확성에 대한 한계가 따르게 마련이다. 즉, 체표코일로 국소화하는 경우 국소화의 대상이 되는 관심영역(region of interest)의 경계가 불분명하기 때문에 관심부위를 벗어난 흉벽이나 혈액으로부터의 신호오염에 의한 실험오차를 극복하기가 어려우며^{48, 49)}, 더우기 심근허혈에 의하여 손상을 받은 심근부위는 심벽이 얇아지므로 체표코일로 국소화되는 관심영역 내의 분광신호 중 허혈손상을 받은 심근으로부터의 신호는 상대적으로 더욱 작아지게 되는 것이다.

요 약

연구배경 :

최근 리도케인의 약리작용 중 허혈 및 재관류에 의한 심근손상을 감소시키는 작용이 있음이 보고되고 있으며, 이에 대한 논란이 있다. 본 연구의 목적은 심근허혈 및 재관류에 따른 심근손상의 급성기에서 리도케인의 심근보호효과를 자기공명분광법과 TTC 염색법으로 평가하는데 있다.

방 법 :

총 27마리의 고양이를 3개의 군으로 나누어 실험하였으며, 제 1 군은 90분간의 심근허혈과 90분간의 재관류를 겪게하고, 제 2 군은 제 1 군에서와 동일한 시간의 허혈과 재관류를 겪으나 리도케인을 투입하고, 제 3 군은 20분간의 허혈과 90분간의 재관류를 겪으며 리도케인을 투입한 군으로 하였다. 리도케인은 LAD의 결찰 이전에 체중 1kg당 1mg을 일시에 정맥주사하고, 허혈과 재관류를 겪는 동안 5mg/kg/hr의 속도로滴注하였다. MRS는 4.7T Biospec System을 시행하였으며, 분광신호는 직경 1.5cm의 체표코일을 이용하여 얻었다. 자기공명분광실험이 끝난 후 동물을 희생시키고 심장을 적출하여 TTC 염색을 하여 경색의 유무 및 그 크기를 관찰하였다.

결 과 :

1) PCr은 허혈기에서는 모든 군에서 차이없이 급격히 감소하여 L-20 혹은 L-30에 기저치의 30% 미만의 값을 보였으나, 재관류기에서의 PCr의 회복은 리도케인을 투입한 군에서는 R-30에 기저치의 90% 이상의 회복을 보인 반면 대조군에서는 기저치의 50% 미만을 회복하였다.

2) 심근허혈에 의한 ATP의 감소는 대조군에서는 L-90에 기저치의 25% 정도로 떨어졌으나, 리도케인을 투입한 군에서는 L-90에 기저치의 50%의 값을 보였다. 재관류기에서의 ATP의 회복은 모든 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

3) TTC 염색검사상 제 1 군에서는 모든 예에서 경색부위를 관찰할 수 있었고, 그 경색의 크기는 좌심실 전체의 $12.3 \pm 2.7\%$, 경색 위험지역(area at risk)의 $23.9 \pm 6.1\%$ 였으나, 제 2 군과 제 3 군에서는 모든 예에서 경색이 관찰되지 않았다.

결 론 :

이상의 결과로 리도케인은 고양이에서의 심근 허혈-재관류 모델에서 심근보호효과가 있는 것을 알 수 있으며 그 작용은 첫째, 고에너지 인대사상을 개선하는 한편 둘째, 심근경색의 크기를 작게하여 주는 것으로 나타났다.

References

- 1) Ruano Marco M, Lacueva Moya V, Garcia Pardo J, Martin Montes N, Miquel Servet J, Rodriguez P : *Lidocaine prophylaxis for reperfusion arrhythmias during treatment with streptokinase in acute myocardial infarction*. *Lancet* 2(8867) : 872-873, 1989
- 2) Natale A, Jones DI, Kim YH, Klein GJ : *Effects of lidocaine on defibrillation threshold in the pig : Evidence of anesthesia related increase*. *Pace-Pacing & Clin Electrophysiol* 14 : 1239-1244, 1991
- 3) Wallace AA, Stupinski RF, Heaney LA, Gehret JR, Lynch JJ Jr : *Antiarrhythmic actions of tocainide in canine models of previous myocardial infarction*. *Am Heart J* 121 : 1413-1421, 1991
- 4) Berntsen RF, Rasmussen K : *Lidocaine to prevent ventricular fibrillation in the prehospital phase of suspected acute myocardial infarction : The North-Norwegian Lidocaine Intervention Trial*. *Am Heart J* 124 : 1478-1483, 1992
- 5) Antman EM, Berlin JA : *Declining incidence of ventri-*

- cular fibrillation in myocardial infarction : Implications for the prophylactic use of lidocaine*. *Circulation* 86 : 764-773, 1992
- 6) Baraka A, Hirt N, Dabbous A, et al : *Lidocaine cardioplegia for prevention of reperfusion ventricular fibrillation*. *Ann Thorac Surg* 55 : 1529-1533, 1993
 - 7) MacGregor RR, Thorner RE, Wright DM : *Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites*. *Blood* 56 : 203-209, 1980
 - 8) Lesnefsky EJ, van Benthuyzen KM, McMurtry IF, Shikes RH, Johnston RB Jr, Horwitz LD : *Lidocaine reduces canine infarct size and decreases release of a lipid peroxidation product*. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 : 895-901, 1989
 - 9) Hatori N, Roberts RL, Tadokoro H, et al : *Differences in infarct size with lidocaine as compared with bretylium tosylate in acute myocardial ischemia and reperfusion in pigs*. *J Cardiovasc Pharm* 18 : 581-588, 1991
 - 10) Homeister JW, Hoff PT, Fletcher DD, Lucchesi BR : *Combined adenosine and lidocaine administration limits myocardial reperfusion injury*. *Circulation* 82 : 595-608, 1990
 - 11) Bottomley PA, Hardy CJ, Roemer PB : *Phosphate metabolite imaging and concentration measurements in human heart by nuclear magnetic resonance*. *Magn Reson Med* 14 : 425-434, 1990
 - 12) Bottomley PA, Herfkens RJ, Smith LS, Bashore LS, Bashore TM : *Altered phosphate metabolism in myocardial infarction : P-31 MR spectroscopy*. *Radiology* 165 : 703-707, 1987
 - 13) Guber JR, Schaefer S, Camacho A, et al : *Epicardial and endocardial localized ^{31}P magnetic resonance spectroscopy : Evidence for metabolic heterogeneity during regional ischemia*. *Magn Reson Med* 13 : 204-215, 1990
 - 14) Higgins CB, Saeed M, Wendland MF, Chew WM : *Magnetic resonance spectroscopy of the heart : Overview of studies in animals and man*. *Invest Radiol* 24 : 962-968, 1989
 - 15) Holt WW, Wendland MF, Derugin N, Finkbeiner WE, Higgins CB : *Effect of repetitive brief episodes of cardiac ischemia on ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in the cat*. *Magn Reson Med* 15 : 70-80, 1990
 - 16) Kavanaugh KM, Aisen AM, Fechner KP : *Regional metabolism during coronary occlusion, reperfusion and reocclusion using phosphorous-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in the infarct rabbit*. *Am Heart*

- 17) Miller DD, Salinas F, Walsh RA : *Simultaneous cardiac mechanics and phosphorus-31 NMR spectroscopy during global myocardial ischemia and reperfusion in the intact dog. Magn Reson Med* 17 : 41-52, 1991
- 18) Osbakken M, Young M, Huddell J, Closter J, Pramner M, Chance B : *Acute volume loading studied in cat myocardium with ³¹P nuclear magnetic resonance. Magn Reson Med* 7 : 143-155, 1988
- 19) Rehr RB, Tatum JL, Hirsch JI, Quint R, Clarke G : *Reperfused-viable and reperfused-infarcted myocardium : Differentiation with in vivo P-31 MR spectroscopy. Radiology* 172 : 53-58, 1989
- 20) Rehr RB, Tatum JL, Hirsch JI, Wetstein L, Clarke G : *Effective separation of normal, acutely ischemic and reperfused myocardium with P-31 MR spectroscopy. Radiology* 168 : 81-89, 1988
- 21) Stein PD, Goldstein S, Sabbah HN, et al : *In vivo evaluation of intracellular pH and high-energy phosphate metabolites during regional myocardial ischemia in cats using ³¹P nuclear magnetic resonance. Magn Reson Med* 3 : 262-269, 1986
- 22) Wendland MF, White RD, Derugin N, et al : *Characterization of high energy phosphate compounds during reperfusion of the irreversibly injured myocardium using ³¹P MRS. Magn Reson Med* 7 : 172-183, 1988
- 23) Rajagopalan B, Bristow JD, Radda GK : *Measurement of transmural distribution of phosphorus metabolites in the pig heart by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. Cardiovasc Res* 23 : 1015-1026, 1989
- 24) Robitaille P-M, Merkle H, Lew B, et al : *Transmural high energy phosphate distribution and response to alterations in workload in the normal canine myocardium as studied with spatially localized ³¹P NMR spectroscopy. Magn Reson Med* 16 : 91-116, 1990
- 25) Robitaille P-M, Merkle H, Sublett E, et al : *Spectroscopic imaging and spatial localization using adiabatic pulses and applications to detect transmural metabolite distribution in the canine heart. Magn Reson Med* 10 : 14-37, 1989
- 26) 김미영 · 임태환 · 박성욱 등 : 고양이의 심근경색에서 ³¹P spectroscopy와 조직화학 염색법의 비교 분석. 대한방사선의학회지 29 : 1084-1092, 1993
- 27) Wendland MF, Saeed M, Kondo C, Derugin N, Higgins CB : *Effect of lidocaine on acute regional myocardial ischemia and reperfusion in the cat. An in-vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. Invest Radiol* 28 : 619-628, 1993
- 28) 박성욱 · 김미영 · 임태환 · 박평환 · 서동만 · 이대근 · 문치웅 : 급성 심근 허혈-재관류에서 phosphorous metabolites의 회복에 대한 adenosine의 효과 : 고양이에서의 ³¹P MR spectroscopy를 이용한 분석. 순환기 23 : 207-216, 1993
- 29) 박성욱 · 이종구 · 임태환 등 : 고양이를 이용한 심근 허혈-재관류 모델에서 adenosine의 심근 보호효과. 순환기 24 : 135-144, 1994
- 30) Holt WW, Wendland MF, Derugin N, Wolfe C, Saeed M, Higgins CB : *Effect of Nicardipine, a calcium antagonist, on myocardial salvage and high energy phosphate stores in reperfused myocardial injury. JACC* 16 : 1736-1774, 1990
- 31) Connelly A, Counsell C, Lohman JAB : *Outer volume suppressed image related in vivo spectroscopy(OSIRIS), a high-sensitive localization technique. J Magn Reson* 78 : 519-525, 1988
- 32) Garwood M, Ugurbil K, Schleich T, et al : *In vivo spatially localized surface-coil NMR spectroscopy utilizing of fourier series window function and two surface coils. J Magn Reson* 69 : 576-581, 1986
- 33) Ordidge RJ, Connelly A, Lohman JAB : *Image selected in vivo spectroscopy(ISIS) : A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. J Magn Reson* 66 : 283-294, 1986
- 34) Ordidge RJ, Bowely RM, McHale G : *A general approach to selection of multiple cubic volume elements using the ISIS technique. Magn Reson Med* 8 : 323-331, 1988
- 35) Peck SL, Johnston RB, Horwitz LD : *Reduced neutrophil superoxide anion release after prolonged infusion of lidocaine. J Pharmacol Exp Therapeu* 235 : 418-422, 1985
- 36) Gee D, Wilson R, Angello D : *Acute effect of lidocaine on coronary blood flow and myocardial function. Angiology* 41 : 30-35, 1990
- 37) Miller BD, Thames MD, Merk AL : *Inhibition of cardiac sympathetic nerve activity during intravenous administration of lidocaine. J Clin Invest* 71 : 1247-1253, 1983
- 38) Jennings RB, Ganote CE, Reimer KA : *Ischemic tissue injury. Am J Pathol* 81 : 179-198, 1975
- 39) Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill MC, Klottman S, Reimer KA : *Relation between high energy phosphates and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. Am J Pathol* 92 : 187-214, 1978

- 40) Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, et al : *Studies of controlled reperfusion after ischemia. II. Biochemical studies : Failure of tissue adenosine triphosphate levels to predict recovery of contractile function after controlled reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg* 92 : 448-501, 1986
- 41) Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne T, Braunwald E, Kloner RA : *Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvage by reperfusion. J Am Coll Cardiol* 1 : 1047-1055, 1983
- 42) Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E : *Postischemic myocardial "stunning" : A clinically relevant phenomenon. Ann Intern Med* 108 : 626-628, 1988
- 43) Opie LH : *Reperfusion injury and its pharmacologic modification. Circulation* 80 : 1049-1062, 1989
- 44) Ambrosio G, Jacobus WE, Bergman CA, Weisman HF, Becker LC : *Preserved high energy phosphate metabolic reserve in globally "stunned" hearts despite reduction of basal ATP content and contractility. J Moll Cell Cardiol* 19 : 953-964, 1987
- 45) Klein HH, Puschmann S, Schaper J, Schaper W : *The mechanism of the tetrazolium reaction in identifying experimental myocardial infarction. Virchow Arch* 393 : 287-297, 1981
- 46) Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, et al : *Early phase acute myocardial infarct size quantification : Validation of the triphenyltetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. Am Heart J* 101 : 593-600, 1981
- 47) Barnard RJ, Okamoto F, Buckberg GD, et al : *Studies of controlled reperfusion after ischemia. III. Histochemical studies : Inability of triphenyltetrazolium chloride nonstaining to define tissue necrosis. J Thorac Cardiovasc Surg* 92 : 502-512, 1986
- 48) Zahler R, Majumder S, Frederick B, Laughlin M, Barrett E, Gore JC : *NMR determination of myocardial pH in vivo : Separation of tissue inorganic phosphate from blood 2, 3-DPG. Magn Reson Med* 17 : 368-378, 1991
- 49) Pope JM, Eberl S : *A comparative evaluation of 'depth pulses' and related sequences for spatial discrimination in in-vivo NMR spectroscopy with surface coil. Magn Reson Image* 6 : 157-170, 1988