
Editorial

Cardioplegia controversies

William H. Noble MD FRCP, S. V. Lichtenstein MD PhD FRCS,
C. David Mazer MD FRCP

Cardioplegia was introduced into clinical practice in the 1970's to protect the heart from the effects of ischaemia during cardiopulmonary bypass, and thus allow more complex and prolonged surgical procedures. Despite intensive study of various cardioplegic solutions and techniques, the best method for obtaining perioperative myocardial protection remains controversial.

Ischaemia occurs when the supply of blood and metabolic substrates to the myocardium is inadequate to produce sufficient energy to meet myocardial energy demands. The spectrum of injury induced by myocardial ischaemia ranges from transient depletion of energy stores to loss of function and cellular death, depending on both the duration and degree of ischaemia. The process begins quickly as oxidative metabolism of free fatty acids, lactate and glucose is inhibited, and myocardial stores of glycogen and high energy phosphates are exhausted. Anaerobic metabolism supervenes with reduced blood flow (ischaemia) and leads to the accumulation of hydrogen ion (H^+) which ultimately inhibits glycolysis. As ischaemia time increases, structural damage begins, one of the earliest and probably most important structural changes being progressive breakdown of the mitochondria.^{1,2} Because the energy for myocardial function and repair is derived from mitochondria, damage to these organelles is thought to be fundamental in determining the point at which ischaemic changes become irreversible. If reperfusion occurs early, metabolic and functional alterations of the ischaemic myocardium may be reversible, whereas irreversible changes in mechanical function and structure seem to occur after 20–40 min of zero coronary flow at 37° C in dogs.³

Just as the degree and duration of myocardial ischaemia are important in determining the severity of injury, so may the conditions and timing of interventions during reperfusion alter the speed and amount of recovery from myocardial ischaemia. Myocardial dysfunction following reperfusion (either after heart surgery or coronary angio-

plasty) has several possible causes which include abnormal calcium metabolism,⁴ reduced ATP stores and production, oxygen-free radical damage, and damage to the ATP-dependent cell volume regulatory apparatus which create further cellular oedema and problems of ionic distribution. If these problems are severe, blood flow and contractility may be impaired, arrhythmias may occur, and repair of postischaemic changes may be delayed.

Cardioplegic solutions may exert their beneficial effects through a variety of mechanisms: decreasing myocardial energy requirements, providing oxygen and/or metabolic substrates during ischaemia, and adding non-metabolic compounds to either protect against ischaemia or change the conditions of reperfusion. All cardioplegic techniques are based on electromechanical arrest most commonly induced with hypothermia and chemical additive (K^+ or Mg^{++}). The current controversies centre around (1) Blood vs crystalloid cardioplegia, (2) additives, either metabolic (e.g., glucose, glutamate and aspartate) or non-metabolic (e.g., mannitol, oxygen-free radical scavengers or calcium channel blockers), (3) warm vs cold cardioplegia, and (4) modes of reperfusion.

Ischaemic damage prevention with cardioplegia

1 Blood vs crystalloid cardioplegia

Even in the hypothermic, arrested heart, O_2 consumption is greater than zero. In theory, blood should be better than crystalloid cardioplegia in delivering O_2 to cells, providing metabolic substrate and an appropriate osmotic load, and supplying buffering capacity. There are potential disadvantages. When hypothermia is employed, the leftward-shift in the oxyhaemoglobin curve makes release of O_2 difficult and at low temperatures blood may exhibit rouleaux formation, platelet aggregation and sludging.

When oxygenated and air exposed crystalloid cardioplegic solutions were compared after a period of ischaemia, oxygenated solutions protected the myocardium better.⁵⁻⁷ When oxygenated crystalloid solutions were compared with blood cardioplegia (both hypothermic), the results were conflicting but both protected better than air-exposed crystalloid solutions.^{8,9}

University of Toronto Departments of Anaesthesia and Cardiovascular Surgery, St. Michael's Hospital, Toronto, Ont.

2 Additives

(a) METABOLIC

Many substances have been added to cardioplegic solutions to enhance anaerobic metabolism. Glucose with or without insulin has produced variable results. Older work is difficult to interpret because of the different models used. One of the problems with increasing glucose concentrations in non-oxygenated cardioplegic solutions or low flow ischaemia is that the resultant build-up of H^+ which may worsen intracellular sodium and subsequent calcium changes after reperfusion (see below).¹⁰

The ATP levels after ischaemia may also be reduced because of reductions in amino acids. Glutamate and aspartate are important amino acid precursors of the Krebs's cycle and are reduced during ischaemia. Glutamate- and aspartate-enriched blood have been compared with normal blood cardioplegia reperfusion in a regional ischaemic model with variable functional but improved metabolic results.²

(b) NON-METABOLIC

Mannitol. In this issue of the Canadian Journal of Anaesthesia Goto *et al.*¹¹ found that, in an isolated rabbit heart preparation, crystalloid cardioplegia increased myocardial water, and that the level of myocardial water prior to reperfusion was inversely correlated with ventricular function. When mannitol was added to the cardioplegia (360 mOsm \cdot kg⁻¹) myocardial water content was reduced slightly but ventricular function improved dramatically. They conclude that mannitol is a valuable addition to the cardioplegic solution, not necessarily because it reduces water in the heart, but also for other undefined reasons. For example, mannitol has been suggested as an oxygen-free radical scavenger. Lucas *et al.* also reported improved left ventricular function associated with reduced myocardial ischaemia following mannitol infusion.¹² When Sjostrand *et al.*² increased osmolarity (>400 mOsm \cdot kg⁻¹ with hetastarch) and glucose concentration (>400 mg \cdot dl⁻¹) myocardial function improved. By itself hetastarch did not improve myocardial function, again suggesting that mannitol may improve myocardial function through a role other than by increasing osmolarity.

Oxygen-free radical (OFR) reduction. OFR are highly reactive negatively charged oxygen molecules which can cause contractile dysfunction and myocyte injury, and are produced via the xanthine oxidase system. Interventions which reduce OFR production or increase OFR removal have been shown to reduce reperfusion injury.² Dogs pretreated with superoxide dismutase and catalase had improved myocardial segment shortening during the reperfusion phase.¹³ Apart from the use of mannitol, other strategies to reduce OFR's are under laboratory

investigation and these include superoxide dismutase, catalase, allopurinol, desferroxamine, Co-enzyme Q10.

Activated neutrophils may play a role in ischaemia and reperfusion injury by releasing OFR or plugging capillary lumens and potentiating the inflammatory response.¹⁴ A variety of strategies being investigated to attenuate neutrophils include perfluorochemical perfusion, adenosine, and mechanical or chemical depletion of neutrophils.¹⁴ The clinical role of all of these strategies is undefined.

Calcium and calcium channel antagonists. Impaired cellular handling of calcium⁺⁺ is one of the problems which may prevent return of normal myocardial function during reperfusion. Calcium channel blocking drugs have been used in global and regional models of myocardial ischaemia and reperfusion, with varying beneficial effects.¹⁵ The negative inotropic effects of these drugs may be of concern for clinical use.¹⁶

Tani and Neely¹⁰ have recently tested the hypothesis that the high intracellular calcium⁺⁺ levels following ischaemia and reperfusion are due to increased intracellular H^+ produced by anaerobic glycolysis. The intracellular H^+ is exchanged for extracellular Na^+ which then facilitates excessive calcium uptake. This hypothesis suggests that efforts should be directed primarily at preventing intracellular acidosis rather than modifying Ca^{++} levels or using calcium channel blockers.

3 Warm vs cold cardioplegia

Hypothermia reduces myocardial oxygen consumption and is beneficial when the oxygen supply is removed as in ischaemia. However, hypothermia has been shown to (a) inactivate Na/K ATPase and Ca ATPase of the sarcoplasmic reticulum leading to loss of cell volume control and swelling,¹⁷ (b) decrease fluidity of cell membranes which impairs transport functions,¹⁸ (c) denature proteins, and (d) precipitate ion complexes which results in a fluctuating pH.¹⁹ The resulting osmotic shifts may rupture cellular and subcellular membranes.²⁰

It is generally believed that hypothermia decreases myocardial oxygen requirements by decreasing cellular metabolism. But the major reduction in myocardial oxygen consumption with hypothermia comes from the reduced heart rate. Electromechanical arrest of the normothermic heart reduces O_2 consumption by 90 per cent and there is only a slight further reduction, five per cent in O_2 consumption from lowering myocardial temperature to 11° C.²¹

Lichtenstein *et al.*²² hypothesized that the problems of hypothermia might be avoided by using normothermic K-induced cardiac arrest. Cardiac arrest alone would reduce O_2 consumption by 90 per cent and so achieve

protection for the ischaemic myocardium while avoiding potential hypothermic-induced damage to cellular membranes. By using warm blood as the cardioplegic base Lichtenstein proposed that reperfusion injury may also be reduced since myocardial ischaemia is reduced markedly. Preliminary investigations in patients are promising²² and a controlled clinical study is under way.

4 Mode of reperfusion

In a series of articles² the effect of different methods of reperfusion was tested. Oxygen consumption of arrested, non-distended cardiac muscle is $1 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ compared with $5 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$ in both arrested distended and beating empty myocardia and $10 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in normal working myocardium.² Thus, it is not surprising that reperfusion in an arrested and decompressed ventricle results in improved function and metabolic outcome after regional ischaemia.² When oxygen supply exceeds demand, metabolites are restored and repair to ischaemic muscle can occur. Allen *et al.*² suggested that 20 min reperfusion allowed myocardial oxygen uptake to reach control (pre-ischaemic) levels and resulted in improved myocardial function. They also found a small improvement when reperfusion was initiated gently rather than increased suddenly by unclamping the aortic cross-clamp in their regional ischaemia model.²

Evaluation of myocardial protection

The evaluation of the best techniques for myocardial protection is hampered by several problems. Patient survival and measurement of global function may be influenced by other factors such as diverse patient pathology, the success of surgical revascularization, and intraoperative complications. Animal studies suffer from a lack of underlying disease, and species differences in coronary blood flow and enzyme systems. Some of the techniques available for assessment of myocardial protection include measurement of myocardial function (echocardiography, pulmonary artery catheter, sonomicrometry, radionuclide ventriculography), metabolism (oxygen consumption, substrate metabolism, intramyocardial pH electrodes, magnetic resonance imaging), or coronary blood flow (flow probes, microspheres). With these techniques our ability to select optimal myocardial protection is improving. Although mortality figures are good after heart surgery, further improvements in ischaemic myocardial protection, detected by well-controlled studies, should reduce patient morbidity. Very few of the additives or techniques discussed here are of proven benefit in the clinical setting but they represent a potential for improvement that is important and must be actively researched. The article by Goto *et al.*¹¹ in this issue is a step in that process.

Les controverses de la cardioplégie durant la circulation extracorporelle

Dans les années 1970, la cardioplégie fut introduite en clinique durant la circulation extracorporelle afin de protéger le cœur de l'ischémie et de permettre ainsi des procédures chirurgicales plus prolongées et complexes. Malgré l'étude intensive des différentes solutions de cardioplégie et des techniques d'administration, la meilleure méthode pour obtenir la protection myocardique périopératoire demeure controversée.

L'ischémie survient lorsque l'apport du sang et des substrats métaboliques est inadéquat pour la production de l'énergie suffisante à la demande du myocarde. Dépendamment de sa durée et de son degré, l'ischémie induit des lésions myocardiques qui peuvent s'étendre d'une diminution transitoire des réserves énergétiques à une perte fonctionnelle et une mort cellulaire. Le processus débute rapidement avec l'inhibition du métabolisme oxydatif des acides gras libres, du lactate et du glucose, l'exhaustion des réserves myocardiques de glucogène et des phosphates à haute énergie. Le métabolisme anaérobie survient avec la réduction du flot sanguin (ischémie) et conduit à l'accumulation des ions hydrogènes (H^+) qui ultimement inhibent la glycolyse. Si l'ischémie augmente avec le temps, le dommage structural s'établit et l'une des plus précoces et probablement la plus importante des altérations de la structure serait la destruction progressive de la mitochondrie.^{1,2} Etant donné que l'énergie pour la fonction myocardique et la réparation provient des mitochondries, la lésion de ces organelles serait fondamentale pour la détermination du point à partir duquel les changements ischémiques deviennent irréversibles. Si la reperfusion survient précocément, les altérations métaboliques et fonctionnelles du myocarde ischémique peuvent être réversibles alors que des changements irréversibles dans la fonction mécanique et structurale paraissent survenir après 20–40 minutes d'un arrêt du flot coronarien à 37°C chez les chiens.³

Tout comme le degré et la durée de l'ischémie myocardique sont importants dans la détermination de la sévérité des lésions, il en est de même des conditions et du temps des interventions durant la reperfusion qui peuvent altérer la vitesse et la quantité de récupération après l'ischémie myocardique. La dysfonction myocardique

après reperfusion (soit après chirurgie cardiaque ou angioplastie coronarienne) a plusieurs causes possibles pouvant inclure un métabolisme calcique anormal,⁴ une réduction de la production et des réserves d'ATP, des lésions dues aux radicaux libres d'oxygène, une lésion du mécanisme régulateur du volume cellulaire dépendant de l'ATP pouvant créer une augmentation de l'œdème cellulaire et des problèmes de distribution électrolytique. Si ces problèmes sont sévères, le flot sanguin et la contractilité peuvent être altérés, des arythmies peuvent survenir et la réparation des lésions post-ischémiques peuvent être retardées.

Les solutions de cardioplégie peuvent exercer leurs effets bénéfiques à travers une variété de mécanismes : en diminuant les demandes énergétiques du myocarde, en fournissant de l'oxygène et/ou des substrats métaboliques durant l'ischémie, et en ajoutant des éléments non-métaboliques pour, soit protéger contre l'ischémie, soit altérer les conditions de la reperfusion. Toutes les techniques de cardioplégie sont basées sur l'arrêt électromécanique le plus fréquemment induit par l'hypothermie et l'addition chimique soit du potassium ou du magnésium (K^+ ou Mg^{++}). Les controverses actuelles tournent autour 1) de la cardioplégie sanguine vs. aux crystalloïdes, 2) les additifs, soit métaboliques (e.g., glucose, glutamate et aspartate) ou non-métabolique (e.g., mannitol, des détergents des radicaux libres d'oxygène ou des bloqueurs des canaux calciques), 3) cardioplégies froides vs tièdes et 4) des modes de reperfusion.

La prévention du dommage ischémique avec la cardioplégie

I Cardioplégie sanguine vs aux crystalloïdes

Même dans le cœur arrêté hypothermique, la consommation d'oxygène est supérieure à zéro. En théorie, le sang doit être meilleur que la cardioplégie aux crystalloïdes pour fournir de l'oxygène aux cellules, amener des substrats métaboliques et une charge osmotique appropriée, ainsi qu'augmenter la capacité tampon. Il y a des désavantages potentiels cependant. Lorsque l'hypothermie est employée, la déviation à gauche de la courbe de l'oxyhémoglobine rend la libération de l'oxygène difficile et l'hypothermie favorise la formation de rouleaux, l'agrégation plaquettaire et la ralentissement de la circulation.

Lorsqu'on a comparé la cardioplégie aux crystalloïdes oxygénées à celle exposée à l'air après une période d'ischémie, les solutions oxygénées protégeaient mieux le myocarde.⁵⁻⁷ Lorsque les solutions aux crystalloïdes oxygénées étaient comparées avec la cardioplégie sanguine (tous les deux à basse température), les résultats étaient conflictuels mais les deux ont amené une meilleure protection que les solutions de crystalloïdes exposées à l'air.^{8,9}

2 Les additifs

a) MÉTABOLIQUE

Plusieurs substances ont été ajoutées aux solutions de cardioplégie afin de favoriser le métabolisme anaéro-bique. Du glucose avec ou sans insuline a produit des résultats variables. Les vieilles études sont difficiles à interpréter à cause des différences méthodologiques utilisées. Un des problèmes que présente l'augmentation des concentrations de glucose dans les solutions de cardioplégie non-oxygénée ou l'ischémie par bas débit est l'accroissement des ions H^+ qui pourra altérer le sodium intracellulaire ainsi que le calcium après reperfusion (voir plus bas).

Les niveaux d'ATP après ischémie peuvent aussi être réduits à cause de la réduction des acides aminés. Le glutamate et l'aspartate sont des acides aminés importants précurseurs du cycle de Kreb et sont réduits durant l'ischémie. Le sang enrichi au glutamate et l'aspartate étaient comparés avec la reperfusion de cardioplégie sanguine normale dans un modèle d'ischémie régionale amenant des résultats métaboliques améliorés mais fonctionnels variables.

b) NON-MÉTABOLIQUE

Mannitol. Dans ce numéro du Journal Canadien d'Anesthésie, Goto *et al.*¹¹ ont trouvé que dans une préparation de cœur de lapin isolé, la cardioplégie aux crystalloïdes a augmenté l'eau dans le myocarde et que le niveau d'eau du myocarde avant la reperfusion était inversement relié avec la fonction ventriculaire. Lorsque le mannitol fut ajouté à la cardioplégie ($360 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$), le contenu du myocarde en eau a été réduit légèrement mais la fonction ventriculaire s'est améliorée dramatiquement. Ils concluent que le mannitol est une addition valable dans la solution de cardioplégie non pas parce qu'elle réduit la quantité d'eau myocardique mais aussi pour d'autres raisons non définies. Par exemple, on a suggéré que le mannitol serait un détergent des radicaux libres d'oxygène. Lucas *et al.* ont aussi rapporté l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche associée avec une réduction de l'ischémie myocardique après la perfusion de mannitol.¹² Quand Sjostrand *et al.*² ont augmenté tant l'osmolarité ($>400 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ avec l'hétastarch) et la concentration de glucose ($>400 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$) la fonction myocardique s'est améliorée. L'hétastarch en tant que tel n'a pas amélioré la fonction myocardique suggérant encore que le mannitol peut améliorer la fonction myocardique à travers une autre action que l'augmentation de l'osmolarité.

La diminution des radicaux libres d'oxygène (OFR). Les radicaux libres d'oxygène sont des molécules d'oxygène chargés négativement, fortement réactives, produits par le système xanthine oxidase. Ils peuvent amener une dysfonction de la contractilité et une lésion des myocytes.

Les interventions pouvant réduire la production des radicaux libres d'oxygène ou augmenter leur extraction ont été démontrées comme pouvant diminuer la lésion de reperfusion.² Des chiens prétraités avec le superoxyde dismutase et la catalase ont démontré une amélioration des segments de raccourcissement myocardique durant la phase de reperfusion.¹³ A part l'utilisation du mannitol, d'autres stratégies, afin de réduire des radicaux libres d'oxygène, sont en train d'être investiguées incluant le superoxyde dismutase, la catalase, l'allopurinol, la desferroamine, et la coenzyme Q10. Les neutrophiles activés peuvent jouer un rôle dans l'ischémie et la lésion de reperfusion en libérant les radicaux libres ou en obstruant la lumière des capillaires et exagérer la réponse inflammatoire.¹⁴ Une variété de stratégies sont en train d'être investiguées afin d'atténuer les neutrophiles et ceci inclut la perfusion de perfluorocarbène, l'adénosine, l'extraction mécanique ou chimique des neutrophiles.¹⁴ Le rôle clinique de toute cette stratégie est encore indéfini.

Calcium et antagonistes des canaux calciques. L'altération du métabolisme du calcium est un des problèmes qui peuvent empêcher le retour à la normale de la fonction myocardique durant la perfusion. Des bloqueurs des canaux calciques ont été utilisés dans des modèles d'ischémie myocardique régionale et globale et la reperfusion avec des effets bénéfiques variables.¹⁵ Les effets inotropes négatifs de ces médicaments pourraient poser un problème pour l'utilisation clinique.¹⁶

Tani et Neely¹⁰ ont récemment testé l'hypothèse que le taux élevé de calcium intracellulaire après ischémie et reperfusion est dû à une augmentation intracellulaire d'ions H⁺ produits par la glycolyse anaérobie. L'ion H⁺ intracellulaire est échangé pour le sodium Na⁺ extracellulaire qui faciliterait alors une captation excessive de calcium. Cette hypothèse suggère que les efforts doivent être dirigés en premier afin d'éviter l'acidose intracellulaire plutôt que de modifier le niveau de calcium ou utiliser des bloqueurs de canaux calciques.

3 La cardioplégie tiède vs froide

L'hypothermie réduit la concentration d'oxygène par le myocarde et serait bénéfique lorsque l'apport d'oxygène diminue lors de l'ischémie. Cependant, l'hypothermie a été démontré comme a) responsable de l'inactivation du Na/K ATPase et du Ca ATPase du réticulum sarcoplasmique provoquant une perte de contrôle du volume cellulaire et l'œdème,¹⁷ b) la diminution de la fluidité des membranes cellulaires qui altère les fonctions de transport,¹⁸ c) la dénaturation des protéines, et d) la précipitation d'ions complexes qui résulteraient d'une fluctuation du pH.¹⁹ Les translocations osmotiques résultantes peuvent rupturer les cellules ainsi que les membranes intracellulaires.²⁰

On croit généralement que l'hypothermie diminue la demande d'oxygène du myocarde par la diminution du métabolisme cellulaire. Mais la plus grande réduction de la consommation d'oxygène par le myocarde avec l'hypothermie provient d'une diminution de la fréquence cardiaque. L'arrêt électromécanique du cœur en normothermie réduit la consommation d'oxygène de 90 pour cent et on observe dans un cas sur trois une réduction légère de 5 pour cent dans la consommation d'oxygène par la diminution de la température myocardique à 11° C²¹.

Lichtenstein *et al.*²² ont émis l'hypothèse que les problèmes de l'hypothermie peuvent être évités en utilisant l'arrêt cardiaque induit en normothermie par le potassium. L'arrêt cardiaque seul réduirait la consommation d'oxygène de 90 pour cent et ainsi protégerait le myocarde ischémique tout en évitant les lésions potentielles induites aux membranes cellulaires par l'hypothermie. En utilisant du sang tiède pour la cardioplégie, Lichtenstein a proposé que la lésion de reperfusion peut être aussi réduite étant donné que l'ischémie myocardique est grandement diminuée. Les investigations préliminaires chez les patients sont prometteuses²² et une étude clinique contrôlée est en train de se faire.

4 Mode de reperfusion

Dans une série d'articles² les effets des différentes méthodes de reperfusion ont été testés. La conservation de l'oxygène du cœur arrêté non distendu est de 1 ml · 100 g⁻¹ · min.⁻¹ comparativement à 5 ml · 100 g⁻¹ · min.⁻¹ pour le cœur arrêté distendu et battant à vide et de 10 ml · 100 g⁻¹ · min.⁻¹ pour le myocarde normal actif.² Ainsi, il n'est pas surprenant que la reperfusion d'un cœur arrêté et décomprimé amène une amélioration de la fonction et de l'issue métabolique après ischémie régionale.² Quand l'apport d'oxygène excède la demande, les métabolites sont restaurés et la réparation du muscle ischémique peut survenir. Allen *et al.*² suggèrent 20 minutes de reperfusion pour permettre à l'oxygénation du myocarde d'atteindre le niveau contrôle (pré-ischémique) et amener une amélioration de la fonction myocardique. Ils ont aussi trouvé dans leur modèle d'ischémie régionale une légère amélioration quand la reperfusion était commencée doucement plutôt qu'augmentée soudainement par un déclampage de l'aorte.²

Evaluation de la protection myocardique

L'évaluation de la meilleure technique de protection myocardique est retardée par plusieurs problèmes. La survie du patient et les mesures de la fonction globale peuvent être influencées par d'autres facteurs comme les diverses pathologies du patient, le succès de la revascularisation chirurgicale, et les complications intraopératoires. Les études animales souffrent d'un manque de maladie sous-jacente et de différence d'espèces concernant le flot

coronarien et le système enzymatique. Certaines des techniques disponibles pour l'évaluation de la protection myocardique incluent la mesure de la fonction myocardique (échocardiographie, cathéter de l'artère pulmonaire, la sonomicrométrie, la ventriculographie par isotope), du métabolisme (consommation d'oxygène, le substrat de métabolisme, l'électrode pH intramyocardique et imagerie par résonance magnétique), ou du flot coronarien sanguin (des mesureurs de flot, microsphères). Avec ces techniques, notre capacité de sélectionner la protection myocardique optimale s'est améliorée. Même si le taux de mortalité est bon après chirurgie cardiaque, d'autres améliorations dans la protection myocardique dans la détection par des études bien contrôlées doivent réduire la morbidité chez les patients. Très peu d'additifs ou de techniques discutées ici sont d'un bénéfice prouvé en clinique, ils représentent cependant une amélioration potentielle qui est importante et qui doit être activement recherchée. L'article de Goto *et al.*¹¹ dans ce numéro est un pas vers ce processus.

References

- 1 Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium. Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
- 2 Sjostrand F, Allen BS, Buckberg GD *et al.* Studies of controlled reperfusion after ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 483-648.
- 3 Neely JR, Grotyohann LW. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. *Circ Res* 1984; 55: 816-24.
- 4 Jennings RB, Reimer KA. Factors involved in salvaging ischemic myocardium. Effect of reperfusion of arterial blood. *Circ* 1983; 68 (Suppl 1): 25-36.
- 5 Bodenhamer RM, Deboer LWV, Geffin GA *et al.* Enhanced myocardial protection during ischemic arrest. Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 769-80.
- 6 Cietzee A, Kotze J, Louw J, Lochner A. Effect of oxygenated crystalloid cardioplegia on the functional and metabolic recovery of the isolated perfused rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 259-69.
- 7 Guyton RA, Dorsey LMA, Craver JM *et al.* Improved myocardial recovery after cardioplegic arrest with an oxygenated crystalloid solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 877-87.
- 8 Engelman RM, Rousou JH, Dobbs W *et al.* The superiority of blood cardioplegia in myocardial preservation. *Circulation* 1980; 62 (Suppl 1): 162-6.
- 9 Magovern GL, Flaherty JT, Gott VL *et al.* Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. *Circulation* 1982; 62 (Suppl 1): 160-7.
- 10 Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na^+ in Ca^{++} overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. *Circ Res* 1989; 65: 1045-56.
- 11 Goto R, Tearle H, Steward DJ, Ashmore PG. Myocardial water content changes subsequent to cardioplegia induced cardiac arrest and left ventricular compliance and function: effect of addition of mannitol to cardioplegia solution. *Can J Anaesth* 1991; 38: 7-14.
- 12 Lucas SK, Gardner TJ, Flaherty JT, Bulkley BH, Elmer EB, Gott VL. Beneficial effects of Mannitol administration during reperfusion after ischemic arrest. *Circulation* 1980; 61 (Suppl 1): 34-41.
- 13 Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion. *Circulation* 1989; 80: 1115-23.
- 14 Forman MB, Virani R, Puett DW. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 81 (Suppl IV): 69-78.
- 15 Watts JA, Koch CD, LaNoue KF. Effects of Ca^{++} antagonism on energy metabolism: Ca^{++} and heart function after ischemia. *Am J Physiol* 1980; 238: H909-16.
- 16 Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ, Kolata RJ, Barner HB. Cold blood potassium diltiazem cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 201-12.
- 17 Martin DR, Scott DF, Downer GL, Belzer FO. Primary cause of unsuccessful liver and heart preservation. Cold sensitivity of the ATP-ase system. *Ann Surg* 1972; 175: 111-7.
- 18 McMurchie EJ, Raison JK, Cairncross KD. Temperature induced phase changes in membranes of heart: a contrast between the thermal response of poikilotherms and homeotherms. *Comp Biochem Physiol* 1973; 44B: 1017-26.
- 19 Rahn H, Reeves RB, Howell BJ. Hydrogen ion regulation temperature and evolution. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 165-72.
- 20 MacKnight AC, Leaf A. Regulation of cellular volume. *Physiol Rev* 1977; 57: 510-73.
- 21 Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein S, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 75: 87-94.
- 22 Lichtenstein SV, Ashe KA, Eldalati H *et al.* Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* (In press).