

Diphenylhydantoin(DPH)이 심실근의 수축 및 활동전압에 미치는 영향

Effect of Diphenylhydantoin on Electrophysiological property of rabbit papillary muscle

서울대학교 의과대학 소아과학교실

최 용

(지도 : 곽광욱 교수)

결 론

Diphenylhydantoin(DPH)은 Merritt와 Putnam(1938)에 의하여 도입되어 경련성 질환의 치료에 사용되기 시작하면서 심장에도 심전도의 변화등 여러가지 작용을 나타낼 수 있음이 밝혀졌으나(Williams, 1939; Finkelman, 1943), Harris와 Kokernot(1950)에 의해서 실험적으로 개에서 관상동맥을 절찰하여 유발시킨 심실성 빈박증에 DPH가 효과가 있음이 보고된 후부터 비로소 많은 실험적 또는 임상적인 부정맥의 치료에 사용되기 시작하였다(Mercer and Osborne, 1967).

DPH는 일반적으로 Parasystole을 제외한 심실성 부정맥에 효과적인데(Bigger et al., 1966a; Conn, 1965), 특히 Digitalis에 의해 유발된 부정맥에 유용함이 알려졌다(Mosey and Tylor, 1954; Helfant et al., 1970; Goldstein et al., 1973).

DPH는 심실근의 수축력의 저하를 초래하는데 생체 내에서 그 작용이 미약하고(Liberson, 1967), 일반적으로 Quinidine이나 Procaine amide보다 수축력의 저하가 심하지 않고(Goodman and Gilman, 1975), Digitalis에 의한 수축력 강화효과도 완전히 막지 못하는 것으로 되어있다(Scherlag et al., 1968).

DPH의 부정맥을 없애는 전기생리학적인 기전에 대하여서는 논란이 있다. DPH는 활동전압의 기간 및 유효 불응기를 짧게 한다고 하나(Bigger et al., 1968; Katzung and Jensen, 1970), 최대탈분극 속도(\dot{V}_{max})에 대하여는 증가(Bigger et al., 1968) 또는 감소(Katzung and Jensen, 1970; Singh and Vaughan Williams, 1971; Singh 1971) 되었다는 상반된 보고가 있으며, 방실결절(AV node) 전도속도에 대하여도 항진(Bigger et al., 1967), 지연(Rosen et al., 1967) 또

는 일정치 않다는 보고도 있다(Caracta, 1969).

본 실험에서는 DPH가 심실근에 미치는 효과를 전기생리학적인 방법으로 알아보기 위하여 정상 Tyrode용액에서의 활동전압, 최대 탈분극 속도(\dot{V}_{max}) 및 수축력의 변화를 보았다. 또 흥분-수축 연결(Excitation-Contraction Coupling)에 중요한 역할을 담당하는 Ca 전류(Reuter, 1973)에 대한 영향을 알아보기 위하여 급속 Na전류를 없애는 K-저분극 방법(Pappano, 1970)을 이용하여 활동전압 및 수축에 미치는 DPH의 영향을 관찰하였다.

실험 방법

집토끼 심장을 적출하여 준비용기 속에서 100% O₂로 평형을 이룬 Tris 완충용액(22°C, NaCl 158, KCl 4.0, CaCl₂ 2.0, MgCl₂ 1.0mM/L, Tris 8.3, pH 7.30)에 넣고 우심실에서 무게(wet weight) 1~2mg, 길이 5mm내외의 유두근을 등장성(isometric) 근수축 변환기(Collins제)에 연결된 근육 고정기에 심장에 붙어있던 길이대로 적출 고정하여 용액에 넣은채 실온에서 1시간 가량 방치하였다. 다음 3% CO₂-97% O₂로 평형을 이룬 HCO₃-완충-Tyrode용액(NaCl 149, KCl 4.0, CaCl₂ 2.0, MgCl₂ 1.0mM/L, pH 7.30~7.35, titrate with NaHCO₃)이 관류하고 있는 실험용기(용량 3ml)에 근육고정기에 고정된 유두근을 옮겨 용액을 5~10 ml/min의 속도로 30분 이상 관류한후 실험을 시작하였다. 약제는 분말형의 Diphenylhydantoin disodium을 0.2N NaOH용액에 녹여(2.5mg/ml) 사용하였는데, 용액의 pH 변화는 없었다.

먼저 정상 Tyrode용액에서 DPH농도를 1, 3, 10, 30 mg/l로 증가시키면서 각농도에서의 수축, 장력의 변화 속도(dT/dt), 활동전압 및 최대탈분극속도(\dot{V}_{max})를

기록하였으며, K저분극 실험은 18mM K-Tyrode용액 (정상 Tyrode용액에서 일부 Na를 K으로 치환시켜 K이 18mM되게 한 정상과 같은 삼투압을 가진 용액)에서 역시 DPH를 1, 3, 10, 30mg/l되게 첨가하면서 각 농도에서의 수축, 장력의 변화속도(dT/dt) 및 활동전압을 기록하였다.

수축은 등장성(isometric) 수축변환기(Collins제)를 기록기(Device제)에 연결 기록하였고, dT/dt 는 시정수(time constant) 75 μ s인 미분기로 기록기에 기록하였다.

활동전압의 끝의 직경이 0.5 μ 이하인 유리 미세전극에 3M KCl을 채워 전극저항이 10~20M Ω 인 것을 골라 입력임피던스가 10¹² Ω 인 미세전극 전치증폭기를 통하여, 최대탈분극속도(\dot{V}_{max})는 전치증폭기에서 나온 활동전압을 미분기에 연결하고 그 미분치를 활동전압과 함께 2대의 오실로스코프(Tektronix 564B, Advance OS 2200)에 동시 기록하여 사진 촬영을 하였으며, 자극은 자극기(Grass S4)를 이용하여 정상 Tyrode용액에서의 실험은 1Hz에서, K-Tyrode용액에서는 0.5Hz에서 자극강도를 각각 역치의 2~3배 크기로 하였다.

그림 1에 기록장치의 전체적인 연결을 나타내었다.

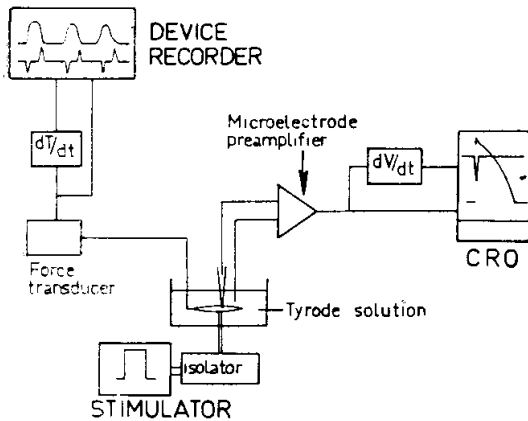


Fig. 1. System for recording the transmembrane potential and contraction with its first derivatives in rabbit papillary muscle.

실험성적

DPH를 첨가하지 않은 상태에서 정상 Tyrode용액을 관류한 유두근에 있어서의 안정막전압은 -85~-80 mV, 활동전압의 크기는 약 105mV, 기간은 150~200 msec의 범위에 있었고 18mM K으로 저분극시킨 경우에는 막전압은 -50mV, 활동전압의 크기는 약 80mV 정도였다. 기간은 정상보다 짧아져 120~150msec였다.

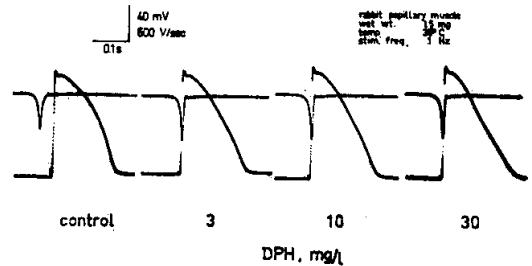


Fig. 2. Effect of DPH on Action Potential and \dot{V}_{max} in rabbit papillary muscle in normal Tyrode solution. DPH did not change resting membrane potential and amplitude of action potential, but the duration of 50% repolarization was decreased dose dependently. \dot{V}_{max} , after adding DPH, was increased, and the increment was more prominent in lower concentration of DPH.

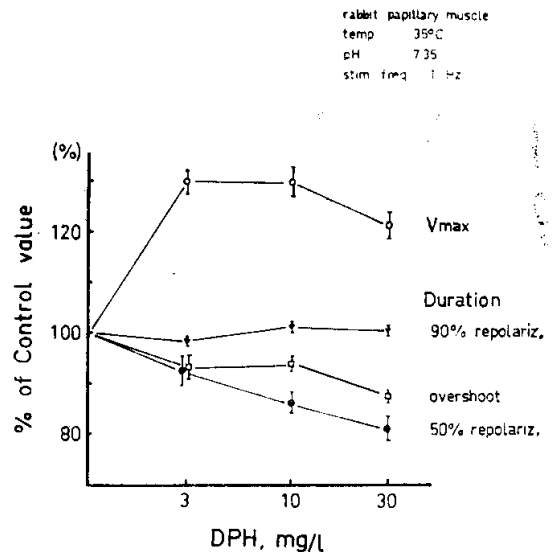


Fig. 3. Effect of DPH on \dot{V}_{max} and Duration of Action Potential in Normal Tyrode solution (Expressed as % of control value and vertical bars indicate \pm S.E. of the mean).

활동전압

그림 2와 3에 정상 Tyrode용액으로 관류했을 때 활동전압 및 \dot{V}_{max} 가 DPH농도에 따라 변화한 결과를 보이고 있다. 활동전압의 기간을 세가지로 나누어 보았을 때 활동전압 시작부터 지나치기(overshoot) 끝까지, 50% 재분극 및 90% 재분극까지의 시간은 각각 80 \pm 4.5msec, 135 \pm 5.8msec, 180 \pm 5.3msec(평균 \pm 표준오차)였다. 지나치기 전압의 기간은 DPH첨가시 정상값

에 비하여 3mg/l에서 93.5±2.5%, 10mg/l에서 93.8±1.6%, 30mg/l시엔 87.5±1.2%로 짧아졌으며, 50% 재분극의 기간은 3mg/l시 92.6±3.2%, 10mg/l시 88.9±2.1%, 30mg/l시에는 81.5±2.4%로 가장 현저한 단축을 보였다.

90%재분극의 기간은 3mg/l시 98.5±1.2%, 10mg/l시 101.3±0.8%, 30mg/l에는 100.7±1.0%로 DPH첨가로 인한 기간의 변화가 없었다.

활동전압의 높이 및 안정 막전압은 DPH첨가로 뚜렷한 변화가 없었으며, 활동전압의 \dot{V}_{max} 는 600V/s였는데 DPH 3mg/l첨가시 130±2.4%, 10mg/l시 130±3.2%, 30mg/l시에는 121.6±2.8%로 전체적으로 증가되었으며, 낮은 농도의 DPH첨가시 더욱 현저하였다.

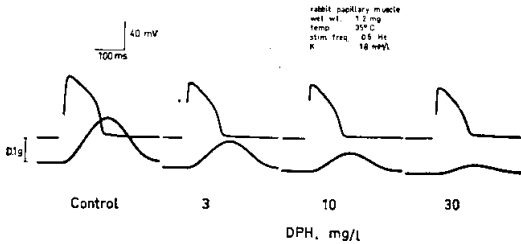


Fig. 4. Effect of DPH on action potential and contraction in rabbit papillary muscle partially depolarized 18mM-K. Both the amplitude and the duration of action potential were decreased by DPH dose dependently.

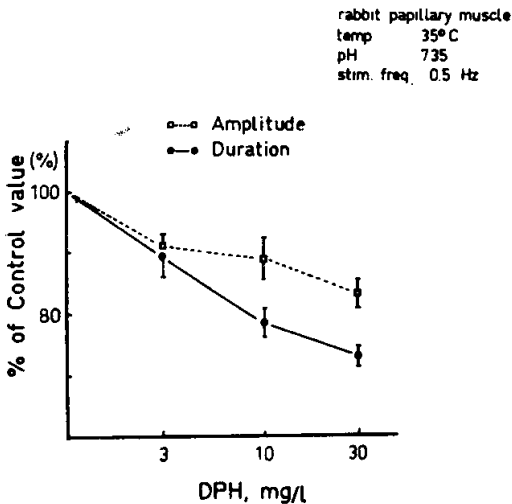


Fig. 5. Effect of DPH on amplitude and duration of action potential in rabbit papillary muscle partially depolarized 18mM-K (expressed as % of control value and vertical bars indicate ±S.E. of the mean).

K-Tyrod용액으로 관류했을 때에는 DPH첨가시 활동전압의 기간 뿐아니라 높이도 저하된 소견을 그림 4와 5에 보여주고 있다. DPH를 첨가하지 않은 상태에서의 활동전압의 높이는 84±1.4mV였고, 90%재분극의 기간은 140±4.8msec였다. 3mg/l DPH첨가시 높이는 90.5±1.3%, 기간은 89.2±2.1%로 줄었으며, 10

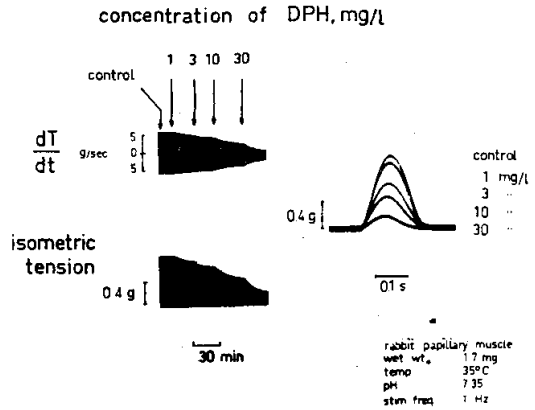


Fig. 6. Dose-dependent changes by DPH in contraction and dT/dt of papillary muscle in normal Tyrode solution.

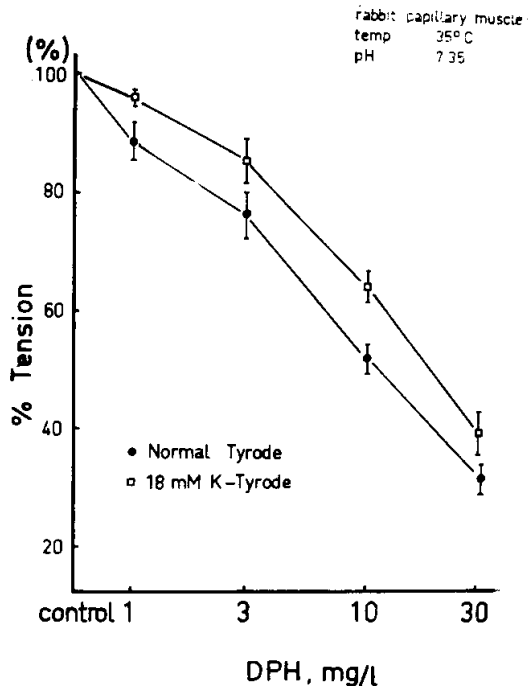


Fig. 7. Effect of DPH on the contraction of papillary muscle in normal and 18mM K-Tyrode solution (expressed as % of control value and vertical bars indicate ±S.E. of the mean).

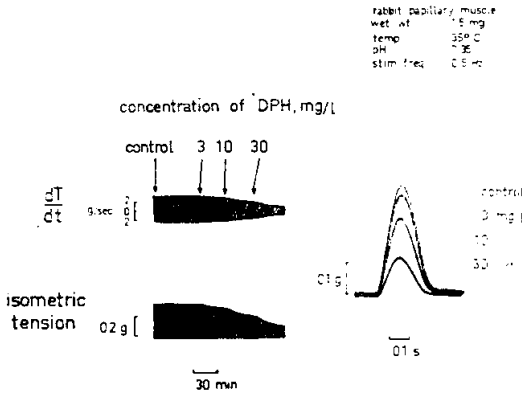


Fig. 8. Depression of contraction and dT/dt of papillary muscle induced by DPH in 18mM K-Tyrode solution.

mg/l시 각각 $89.0 \pm 2.5\%$, $78.5 \pm 1.8\%$ 로, 30mg/l시엔 각각 $83.3 \pm 1.7\%$, $75.0 \pm 1.0\%$ 로 높기와 기간 모두 DPH의 용량이 증가함에 따라 줄어들었으며, 기간의 단축이 더욱 현저하였다.

수축력

정상 Tyrode용액으로 관류시키면서 DPH를 1mg/l 첨가했을때 정상의 $88.0 \pm 3.2\%$ 로 수축력이 감소하였으며, 3mg/l시엔 $76.7 \pm 3.9\%$, 10mg/l시엔 $52.3 \pm 2.4\%$, 30mg/l시엔 $31.8 \pm 2.8\%$ 로 첨가한 DPH의 용량이 많을수록 수축력 저하가 뚜렷하였다(그림 6과 7).

K-Tyrode용액으로 관류시켰을 때 DPH를 1mg/l 첨가했을때 $96.2 \pm 1.6\%$, 3mg/l시엔 $85.6 \pm 2.4\%$, 10mg/l시엔 $64.4 \pm 2.8\%$, 30mg/l시엔 $39.7 \pm 4.0\%$ 로 첨가한 DPH의 양이 많을수록 저하가 현저하였으나, 정상 Tyrode용액에서 보다 수축력저하의 효과가 적었다(그림 7과 8).

고찰

심장근의 활동전압의 고원기(plateau)는 급속내향전류와 완만내향전류로 나뉘어지며, 완만내향전류는 세포외액의 Ca농도가 증가하면 빨라지고(Reuter, 1967), Tetrodotoxin에 의하여 차단되지 않으며(Rougier et al., 1969) 또 시간에 따른 차이(Rougier et al., 1967) 등으로 급속내향전류와 구별이 된다. 급속내향전류는 Na의 세포내 이동에 의한 급속탈분극인데(Weidmann, 1955) 반하여, 완만내향전류는 Na과 Ca이 모두 관여하나, 특히 Ca이 중요한 역할을 하고 있음이 알려져 있다(Reuter, 1973; Weidmann, 1974; Beeler and Reuter, 1977).

완만 내향전류는 흥분-수축연결에 가장 기본적인 역할을 하는 Ca의 관여로 주목을 받고 있다. 즉 탈분극이 일어나 세포내로의 Ca의 이동이 일어나고(Vassort, 1973; Noble, 1975), 이동된 Ca에 의하여 세포속 Ca 저장고로부터 더 많은 Ca을 유리시켜 수축기구가 수축하게 된다(Endo et al., 1970).

이와같은 실험결과들은 막전압 고정법(Fozzard, 1973)에 의하여 밝혀졌다. 일반적인 막전압 고정법은 심장에서 적용하는데 문제점이 있다고 하지만(Johnson and Liebermann, 1971), 세포외액의 K농도를 높여 막전압을 고정시키는 방법은 모든 세포를 충분히 동일한 막전압으로 고정시켜 완만 내향전류만을 분리할 수 있는 장점이 있어(Pappano, 1970), 이 방법으로 Ca전류 혹은 수축에 영향을 주는 물질들의 작용기전을 밝히는 데 도움이 되었다(Thyrum, 1974). 그러나 이 경우 K농도 상승에 따라 세포막의 변화가 일어날 가능성을 배제할 수는 없을것 같다.

일반적으로 DPH는 안정막전압 및 활동전압의 크기에는 영향을 주지 않는 것으로 알려졌으며(Bigger et al., 1968), 활동전압의 기간을 짧게 한다고 보고되었는데(Bigger et al., 1966b; Bigger et al., 1968; Jensen and Katzung, 1970), 이는 본 실험의 결과와도 잘 일치한다. 본 실험에서 정상 Tyrode용액으로 관류하면서 관찰한바 DPH는 지나치기(overshoot) 및 50% 재분극까지의 활동전압의 기간은 짧게 하였으나, 90% 재분극까지의 기간에는 영향을 없었다. 일정한 자극 및 일정한 세포외액 K 및 Ca농도하에서는 활동전압의 기간이 짧아지는 원인으로 완만내향 전류의 조기 비활성화 혹은 재분극을 일으키는 K전류의 증가등으로 생각할 수 있는데(Strauss et al., 1968; Noble, 1975) 본 실험에서 DPH를 첨가하였을때 주로 고원기(plateau)가 짧아진것으로 보아 K전류의 증가보다는 완만내향전류의 감소가 그 기전이 아닐까 추측되어 진다.

최대 탈분극 속도(\dot{V}_{max})는 일반적으로 Na전류의 시간에 따른 변화율을 나타내므로 세포내외의 Na경사의 변화 혹은 Na전도도의 변화에 의하여 영향을 받을 수 있다(Noble, 1975). 관류액의 K농도를 2.7mM로 유지하면서 DPH를 투여한 개의 Purkinje섬유에서 \dot{V}_{max} 가 증가하였으나(Bigger et al., 1968), \dot{V}_{max} 의 증가는 세포외액이 K농도에 따라 달라질 수 있다는 보고가 있다. 즉 토끼의 심방과 심실근에서 K을 5.6mM을 함유한 용액으로 관류하며 실험한 결과 DPH 5mg/l까지는 \dot{V}_{max} 가 증가되나, 더 많은 DPH를 첨가하면 \dot{V}_{max} 가 감소된다는 보고가 있다(Katzung and Jensen, 1970; Singh, 1971). 본 실험에서는 K 4.0mM이 포함

된 Tyrode용액으로 관류하였으며 \dot{V}_{max} 는 전반적으로 증가하였으나 DPH 10mg/l까지의 경우가 30mg/l에서 보다 더욱 현저히 증가됨을 보여주었다. DPH가 세포내 Na농도를 낮추는 효과가 있다는 보고(Woodbury, 1963)가 있어 DPH에 의한 \dot{V}_{max} 의 증가는 세포내의 Na경사의 증가때문이 아닌가 생각할 수 있으나 본 실험만으로 그 그기전을 설명하기는 곤란할 것 같다.

K-Tyrode로 저분극시킨 토끼 유두근에서 DPH는 활동전압의 기간뿐 아니라 크기도 감소하였으며, 수축력에도 현저한 저하를 가져왔다. K-저분극시에는 세포밖 Ca농도 혹은 완만내향전류로서 참가하는 Ca전류의 크기에 따라서 활동전압의 크기 및 기간이 변화됨이 알려졌다(Pappano, 1970; 엄, 1978).

따라서 이들 DPH효과는 주로 완만내향전류 즉 Ca전류의 감소에 의하여 초래된 것으로 설명할 수 있을 것 같다. 근육의 탈분극으로 수축이 유발되는데(Brady, 1964)이 연결기전에 Ca전류가 중요한 역할을 하며, 수축력은 Ca전류의 크기 혹은 세포내 저장고로부터의 Ca유리정도에 좌우된다(Endo et al., 1970). 결국은 세포내 Ca농도에 따라 수축력이 결정된다고 볼 수 있다(Isenberg, 1975).

DPH는 심장병을 가진 환자에게 투여했을 때 거의 혈압의 변화를 주지 않고 좌심실 수축력의 저하는 미약하다고 하며(Liberson, 1967), 일반적으로 Quinidine이나 Procaine amide보다 수축력의 저하가 심하지 않다고 하나(Goodman and Gilman, 1975), 한편으로는 토끼와 개의 심방근에서 DPH가 5mg/l 이상되는 경우 Quinidine보다 현저한 수축력의 감소가 있었다는 보고도 있다(Katzung and Jensen, 1970). 본 실험에선 정상 또는 K-Tyrode용액하에서 모두 유두근의 수축력이 현저히 감소되었다. 수축력의 감소는 Ca전류가 감소되거나, 세포내 Ca 저장고에서 Ca이 잘 유리되지 않는 경우 그리고 수축근에 직접 영향을 주는 경우에 초래된다고 추정할 수 있으며, 본 실험에서 수축력의 저하는 K저분극 유두근에서 보다 정상 Tyrode용액으로 관류한 유두근에서 DPH를 첨가했을때 더욱 현저하였던 것으로 보아 Ca전류 이외의 다른 요인이 관여하리라 추측되어진다. DPH는 전하를 갖지 않은 물질이기 때문에 세포막을 투과하기 쉬운 것이며(Goodman and Gilman, 1975), 따라서 세포내 Ca저장고 혹은 actomyosin에 직접 작용하여 수축력을 감소시켰을 가능성도 배제할 수 없을 것 같다.

결 론

부정맥의 치료에 사용되는 Diphenylhydantoin(DPH)의 심실근에 대한 전기생리학적 작용을 보기 위하여 토끼 유두근에서 활동전압 및 수축을 기록하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 정상 유두근의 안정 막전압은 $-85 \sim -80mV$ 였고 활동전압의 크기는 약 $105mV$, 기간은 $150 \sim 200sec$, 최대 탈분극속도(\dot{V}_{max})는 $600V/s$ 였다.

2. 정상 Tyrode용액에 DPH를 3, 10, 30mg/l로 첨가했을때 안정막전압 및 활동전압의 높이는 변화가 없었으나 50% 재분극된 활동전압의 기간은 각각 93.5 ± 2.5 , 93.8 ± 1.6 , $87.5 \pm 1.2\%$ 로 단축되었으며, \dot{V}_{max} 는 130 ± 2.4 , 130 ± 3.2 , $121.6 \pm 2.8\%$ 로 증가했으며, 낮은 농도에서 더욱 현저히 증가하였다.

3. K-Tyrode 용액에서 안정 막전압은 $-50mV$, 활동전압의 높이는 $80mV$ 정도 였고 기간은 정상보다 짧아져 $120 \sim 150msec$ 였다.

4. K-Tyrode 용액에서 DPH는 3, 10, 30mg/l 농도에서 활동전압의 높이 및 기간이 각각 90.5 ± 1.3 , $89.2 \pm 2.1\%$, 89.0 ± 2.5 , $78.5 \pm 1.8\%$, 83.3 ± 1.7 , $75.0 \pm 1.0\%$ 로 감소하였다.

5. 수축력은 정상 Tyrode 용액이나 K-Tyrode 용액에서 DPH에 의하여 농도에 따라 현저한 감소를 보였으며, 특히 정상 Tyrode 용액하에서 더욱 뚜렷하였다.

이상의 결과로 보아 DPH는 주로 완만내향전류 특히 Ca전류를 감소시켜 수축력 및 활동전압의 변화를 초래하였다고 할 수 있겠다.

(실험하는 동안 많은 도움을 주신 생리학교실 김기환, 엄용의 교수님, 황상익 선생님, 그리고 논문이 완성되도록 끝까지 지도하여 주신 은사 고평욱교수님께 깊은 감사를 드립니다.)

— ABSTRACT —

Effect of Diphenylhydantoin(DPH) on Electrophysiological property of rabbit papillary muscle

Yong Choi

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University

(Directed by Professor Kwang Wook Ko)

The effects of diphenylhydantoin(DPH) on the

mechanical and electrical responses of rabbit papillary muscles were studied with conventional micro-electrode technique.

1. The resting membrane potential of the rabbit papillary muscle was $-85\sim-80\text{mV}$, the duration of action potential $150\sim 200\text{msec}$, and \dot{V}_{max} 600v/s in normal Tyrode solution.

2. DPH did not change resting membrane potential and amplitude of action potential, but the duration of 50% repolarization was decreased to 93.5 ± 2.5 , 93.8 ± 1.6 and $87.5\pm 1.2\%$ of normal in 3, 10, 30mg/l of DPH respectively. \dot{V}_{max} , after adding DPH, was increased to 130 ± 2.4 , 130 ± 3.2 and $121.6\pm 2.8\%$ of normal in 3, 10, 30mg/l, and it was more prominent in lower concentrations of DPH.

3. In partially depolarized muscle by 18mM-K, the amplitude of action potential was decreased to 90.5 ± 1.3 , 89.0 ± 2.5 and $83.3\pm 1.7\%$, and the duration of action potential was similarly decreased to 89.2 ± 2.1 , 78.5 ± 1.8 and $75.0\pm 1.0\%$ of the control at the concentration of 3, 10, 30mg/l of DPH, respectively.

4. Contractility was decreased in both normal and K-Tyrode solution by DPH and it was dose-dependent.

The above results suggested that the shortening of action potential duration and negative inotropic effect of DPH were mainly due to decreased slow inward current, especially calcium current.

참 고 문 헌

- 업용의 : 칼슘, 란타늄, 망간이온이 토끼 유두근완만대 향 전류 및 수축에 미치는 영향. 서울의대학술지, 19:15-23, 1978.
- Beeler, G.W. and Reuter, H.: *Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. J. Physiol.*, 268:177-210, 1977.
- Bigger, J.T., Harris, P.D. and Weinberg, D.: *The relationship between the antiarrhythmic effect and the plasma level of diphenylhydantoin sodium(Dilantin). Bull. N.Y. Acad of Med(Abst)*, 42:1039, 1966a.
- Bigger, J.T. et al.: *Effect of diphenylhydantoin on cardiac excitability(abst). Circulation (Supp 4)*, 34: 56, 1966b.
- Bigger, J.T. et al.: *Effect of diphenylhydantoin on cardiac conduction and repolarization. Am. J. Card.*, 17:119, 1967 (Abst).
- Bigger, J.T., Bassett, A.L. and Hoffman, B.F.: *Electrophysiological Effect of Diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers. Circ. Research*, 22:221-236, 1968.
- Brady, A.J.: *Excitation and excitation-contraction coupling in cardiac muscle. Ann. Rev. Physiol.*, 26: 341-356, 1964.
- Caracta, A.R., et al.: *Electrophysiologic properties of diphenylhydantoin. Circulation*, 37:1234-1241, 1969.
- Conn, R.D.: *Diphenylhydantoin sodium in cardiac arrhythmia. NEJM*, 272:277-282, 1965.
- Endo, M., Tanaka, M. and Ogawa, Y.: *Calicum induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. Nature*, 228:34-36, 1970.
- Finkelman, I. and Arieff, A.J.: *Untoward effects of phenytoin sodium in epilepsy. JAMA*, 118:1209, 1948.
- Fozzard, H.A. and Beeler, G.W.: *The voltage clamp and cardiac electrophysiology. Circulation Research*, 37:403-413, 1975.
- Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics. McMillan Publishing Co., 5th Ed*, 1975.
- Goldstein, R.E. et al.: *Correlation of antiarrhythmic effects of diphenylhydantoin with digoxin-induced changes in myocardial contractility, sodium-potassium adenosine triphosphatase activity, and potassium efflux. Circulation Research*, 33:175-182, 1973.
- Harris, A.S. and Kokernot, R.H.: *Effect of diphenylhydantoin sodium (dilantin sodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. Am. J. Physiol.*, 163: 505, 1950.
- Helfant, R.H., Scherlag, B.J. and Damato, A.N.: *The electrophysiological properties of diphenylhydantoin sodium as compared to procaine amide in the normal and digitalis-intoxicated heart. Circulation*, 36:108-118, 1967.
- Isenberg, G.: *Is potassium conductance of cardiac Purkinje fibers controlled by (Ca)_i? Nature*, 253: 273-274, 1975.

- Jensen, R.A. and Katzung, B.G.: *Electrophysiological actions of diphenylhydantoin on rabbit atria. — Dependence on stimulation frequency, potassium and sodium. Circulation Research*, 26:17-27, 1970.
- Johnson, E.A. and Lieberman, M.: *Heart; Excitation and contraction. Ann. Rev. Physiol.*, 33:479-532, 1971.
- Kazung, B.G. and Jensen, R.A.: *The depressant action of diphenylhydantoin on electrical and mechanical properties of isolated rabbit and dog atria; Dependence on sodium and potassium. Am. Heart J.*, 30: 83-88, 1970.
- Langer, G.A.: *Heart; Excitation-contraction coupling. Ann. Rev. Physiol.*, 35:55-86, 1973.
- Lieberson, A.D. et al.: *Effect of diphenylhydantoin on left ventricular function in patients with heart disease. Circulation*, 36:692-699, 1967.
- Mercer, E.N. and Osborne, J.A.: *The current status of diphenylhydantoin in heart disease. Annals of Int. Med.*, 67:1086-1107, 1967.
- Merrit, H.H. and Putnam, T.J.: *Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. JAMA*, 111:1068, 1938.
- Mosey, L. and Tyler, M.D.: *The effect of Diphenylhydantoin sodium(Dilantin), Procaine hydrochloride, Procaine amide hydrochloride, and Quinidine hydrochloride upon Ouabain induced ventricular tachycardia in unanesthetized dogs. Circulation*, 10:65, 1954.
- Noble, D.: *The initiation of the heart beat. Oxford University Press, Oxford*, 1975.
- Pappano, A.J.: *Calcium dependent action potentials produced by catecholamines in guinea pig atrial muscle fibers depolarized by potassium. Circ. Res.*, 27:379-390, 1970.
- Reuter, H.: *Dependence of slow inward current in Purkinje fibers on the extracellular calcium concentration. J. Physiol. (London)*, 192:479, 1967.
- Reuter, H.: *Divalent cations as carriers in excitable membranes. Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 26:1-43, 1973.
- Rosen, M.R. and Hoffman, B.F.: *Mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. Circulation Research*, 32: 3-8, 1973.
- Rosen, M.R. and Lisak, R. and Rubin, I.L.: *Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias. Am. J. Cardiol.*, 20:674, 1967.
- Rougier, O., Gargouil, Y.M. and Coraboeuf, E.: *Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. Pflügers Arch.*, 308: 91-110, 1967.
- Rougier, O., Vassort, G. and Stämpfli, R.: *Voltage clamp experiments on frog atrial heart muscle fibers with sucrose gap technique. Pflügers Arch.*, 301: 91-108, 1968.
- Scherlag, B.J. et al.: *Dissociation of the effects of digitalis on myocardium potassium flux and contractility. Am. J. Physiol.*, 215:1288-1291, 1968.
- Singh, B.N. and Vaughan Williams, M.: *Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. Circul. Res.*, 29:286-295, 1971.
- Singh, B.N.: *Explanation for the discrepancy in reported cardiac electrophysiological actions of diphenylhydantoin and lignocaine. Brit. J. Pharmacol.*, 41:385, 1971.
- Strauss, H.C. et al.: *Actions of diphenylhydantoin on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria. Circul. Research*, 23:463-477, 1968.
- Thyrum, P.T.: *Inotropic stimuli and systolic transmembrane calcium flow in depolarized guinea pig area. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 188:169-179, 1974.
- Vassort, G.: *Influence of sodium ions on the regulation of frog myocardial contractility. Pflügers Arch.*, 339:225-240, 1973.
- Weidmann, S.: *The effect of cardiac membrane sodium carrying system. J. Physiol.* 127:213-224, 1955.
- Weidmann, S.: *Heart electrophysiology. Ann. Rev. Physiol.*, 36:155-169, 1974.
- Williams, D.: *Treatment of epilepsy with sodium diphenylhydantoinate. Lancet*, 2:678, 1939.
- Woodbury, J.W.: *Interrelationships between ion transport mechanisms and excitatory events. Fed. Proc.*, 22:31, 1963.