

토끼 심장 유두근에 대한 Ba, Cs 이온의 영향

Effects of Barium and Cesium ion on the action potential of the rabbit papillary muscle

서울대학교 의과대학 생리학교실 및 소아과학교실

엄응의 · 최 용

서 론

항도잡이 세포가 자발적 흥분을 하는 것은 그 세포의 안정막전압이 다른 심근 세포와는 달리 크기가 작고 또 불안정하여 항상 저분극되려는 성질이 있기 때문이다. 항도잡이 세포에서는 임격한 뜻의 안정기는 존재하지 않고 재분극된 상태에서 세포막의 칼륨(K^+)에 대한 투과성이 점차 감소하여 세포밖으로 향한 칼륨전류의 감소가 있고 (Noble, 1962; Vassalle, 1966) 또한 나트륨(Na^+) (Brown and Noble, 1969; Hauswirth et al, 1969; Noble and Tsein, 1969; Ojeda and Rougier, 1974) 및 칼슘(Ca^{2+}) (Seifen et al, 1964; Wit and Cranefield, 1974) 전류가 세포안으로 흘러들어감으로써 막전압이 동요되어 항도잡이 전압이 생기고 이것이 문턱전압을 넘어서면 활동전압이 발생한다.

정상 상태에서는 이러한 자동능을 보이지 않고 항도잡이 세포의 자발적 활동에 따라 흥분하는 심실근에서도 세포외액의 칼슘 농도 감소(Toda, 1970) 또는 바륨(Ba^{2+}) 처치(Sperelakis and Lehmkuhl, 1964; Kleinfeld et al, 1966) 등으로 저분극되면서 자발적 흥분을 보인다. 이같은 자발적 흥분 발생은 바륨 투여 등으로 칼륨투과성이 감소하며(Reid and Hecht, 1967) 나트륨 투과성이 증대되어(Hermsmeyer and Sperelakis, 1970) 동방결절 세포에서 보는 항도잡이 전압과 유사한 전압 변동이 발생하는데 기인한다고 생각되고 있으며 또한 칼륨전류의 변화도 그러한 전압 변동의 요인으로 제시되기도 한다(Surawicz and Imanishi, 1974; Katzung, 1975).

세슘(Cs^+)은 개구리 횡문근(Adrian, 1964) 및 양의 푸르키네섬유(Isenberg, 1976)에서 선택적으로 칼륨투이 연구는 서울의대 연구비로 수행되었음.

과성을 떨어뜨려 칼륨전류 억제제로 사용되고 있다.

본 논문에서는 미세전극 방법으로 활동전압을 측정하여 칼륨전류 억제제로 알려진 바륨과 세슘이 적출한 토끼 유두근의 흥분성에 미치는 영향을 관찰하여 그들 사이의 유사성과 차이점을 보고하는 것이다

실험 방법

1.5kg 내외의 토끼를 암수 구별없이 후두부를 강타하고 경동맥을 절단하여 실험시킨 뒤 심장을 적출하여 100% 산소로 30분 이상 평형을 이루게 한 실온의 Tris-완충 Tyrode용액 (NaCl 158, KCl 4.0, $CaCl_2$ 2.0, $MgCl_2$ 1.0, Tris 8.3mM, 12N HCl로 적정, pH 7.30)으로 채워진 준비용기 속에 넣고 우심실에서 길이 5mm 내외, 무게(wet weight) 1~2mg되는 유두근을 등장성(isometric) 근육수축변환기(force transducer, Collins제)에 연결된 근육고정기에 확대경 밑에서 6.0 가량의 무명실로 심장에 붙어 있는 길이대로 고정, 적출하여 실온에서 1시간 가량 회복시켰다. 그런 후에 용량 3ml의 perspex 실험용기에 35°C Tris-완충 Tyrode용액 (NaCl 158, KCl 4.0, $CaCl_2$ 2.0, $MgCl_2$ 1.0, Tris 10mM, 12N HCl로 적정, pH 7.35)을 100% 산소로 포화시킨 다음 관류속도 6~10ml/min의 속도로 관류시키고 있는 상태에 근육을 옮겨 1시간 유지하고 실험을 시작하였다. 정상대조 수축조건(자극빈도 1Hz)에서 길이-장력 곡선을 그려 최대의 장력을 발생하는 최적길이(optimal length, L_0)를 구하였고 모든 실험은 그 길이에서 수행하였다. 근 수축은 수축변환기를 통하여 기록기(Device제 및 Grass제)에 연결 기록하였고 안정막전압 및 활동전압은 끝의 직경이 0.5μ 이하인 유리 미세전극을 3M KCl용액으로 채워 끝전압(tip potential)이 5mV 이하인 것 그리고 전극저항이

10~20MΩ인 것만을 골라서 사용하였다. 이 전극을 열화음·은선을 통해 입력 임피던스 $10^{12}\Omega$ 인 미세전극 전치증폭기(WPI제)에 연결하여 오실로스코프(Tektronix 564B 및 Advance OS 2200) 및 기록기에 기록하였다.

실험 성적

바륨이 토끼 유두근 막전압 및 수축에 미치는 효과
바륨은 거의 실패율적으로(in an all-or-none manner) 1mM부터 유두근에 자동능을 유발시켰는데 이때 1분당 흥분빈도는 79회이었다(그림 1). 바륨이 없는 상태에서의 안정막전압은 약 -80mV이었는데 1mM의 바륨 투여로 -60mV 정도로 저분극되었고 바륨 농도 증가에 따라 활동전압의 고원기(plateau phase)가 길어져서 8mM부터는 수초씩 지속되는 고원기를 볼 수 있었다. 2mM까지는 규칙적인 흥분 발생이 생겼으나 8mM에서부터 활동전압의 세동(fibrillation) 현상이 나타났고 16mM에서는 시간이 경과함에 따라 저분극이 뚜렷해지면서 활동전압은 사라졌다.

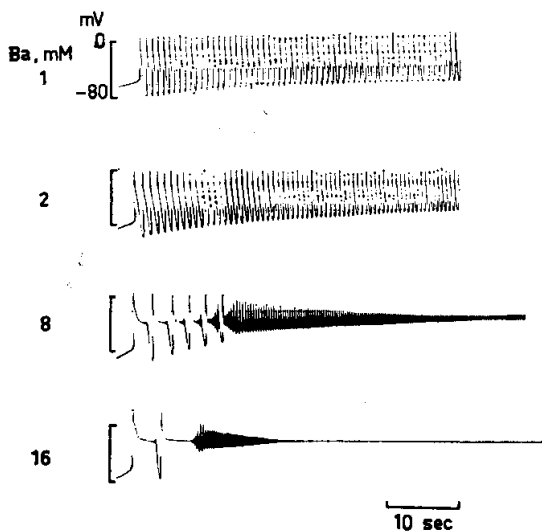


Fig. 1. Effect of Barium ion on the action potential of the rabbit papillary muscle. This recording is obtained in a same cell preparation throughout a series of experiment.

자발적인 흥분 발생은 관습이 없는 용액에 바륨을 투여했을 때에도 나타났는데 1분당 흥분빈도는 바륨 농도 1mM에서 23회이었고, 0.5mM에서는 12회로 적었는데 이는 활동전압의 고원기가 긴 것에 기인하였다

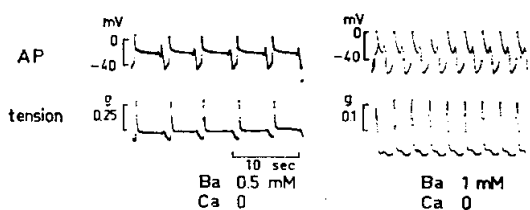


Fig. 2. Long-lasting plateau in the action potential and separation of phasic and tonic components in the contraction by Ba ion in the rabbit papillary muscle. When long plateau of action potential is maintained, tonic contraction is always appeared consequently.

(그림 2). 이러한 흥분 발생과 더불어 근육수축이 생겨났는데 활동전압의 고원기가 긴 것에 병행하여 수축은 위상성(phasic) 및 긴장성(tonic) 성분으로 구별되었고 이는 바륨 농도 0.5mM에서 더욱 뚜렷하였다.

노아드레날린이 바륨으로 유발된 자동능에 미치는 영향

2mM의 바륨으로 자동능이 유발된 유두근에 2mg/l의 노아드레날린을 투여하고 활동전압을 기록하였다(그림 3). 노아드레날린 투여 초기에 활동전압의 발생 빈도가 증가하였으나 곧 세동의 양상을 나타내었고 투여 후 1분이 지나서는 -20mV 정도로 저분극이 심해져 자동능은 사라졌다.

바륨 2mM에 노출되었다가 정상 Tyrode 용액에서 회복되는 경우와 달리 바륨 2mM 및 노아드레날린 2mg/l에 노출되었다가 회복되는 유두근에서는 활동전압의 고원기에 특이한 기외전압(extraspike)을 보였다(그림 4).

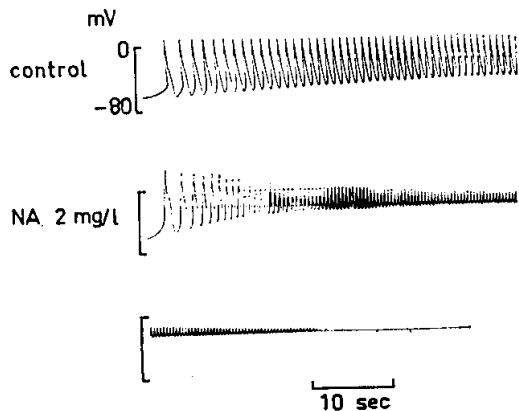


Fig. 3. Effect of noradrenaline (NA) on the pacemaker activities induced by 2mM Ba ion in the rabbit papillary muscle.

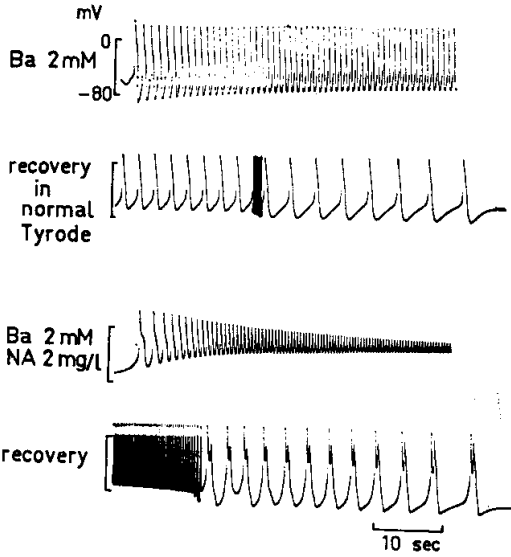


Fig. 4. Different response during recovery phase by normal Tyrode in control and noradrenaline treatment. In noradrenaline-treated preparation, bizarre extraspikes are appeared during the plateau of action potential.

칼륨이 바륨 효과에 미치는 영향

칼륨 농도를 정상 4mM에서 24mM로 높이자 막전압은 -40mV 정도로 저분극되었다. 여기에 바륨 2mM을 투여하자 자발적인 활동전압이 생겼으나 빈도 및 크기가 감소하면서 사라졌다가 일단 다시 나타났으나 곧 완전히 사라진채 -30mV 정도의 저분극 상태가 유지되었다(그림 5).

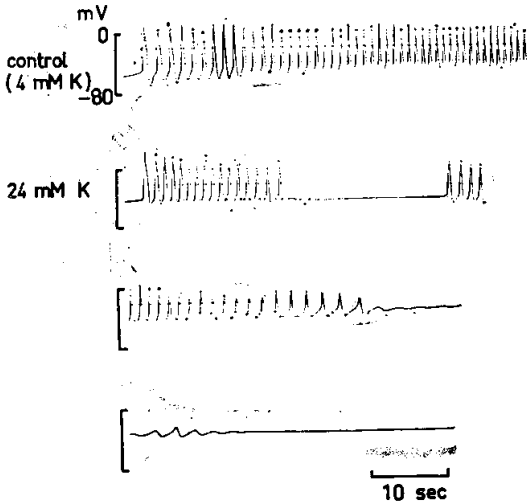


Fig. 5. Effect of 24mM Potassium ion on the Barium-induced pacemaker activities of the rabbit papillary muscle. By the elevation of K ion cocentration to 24mM, spontaneous activities disappear and reappear in first few minutes and then disappear maintaining depolarized state.

가 감소하면서 사라졌다가 일단 다시 나타났으나 곧 완전히 사라진채 -30mV 정도의 저분극 상태가 유지되었다(그림 5).

세슘이 유두근 흥분성에 미치는 효과

1Hz의 빈도로 전기 자극을 가하여 활동전압을 일으킨

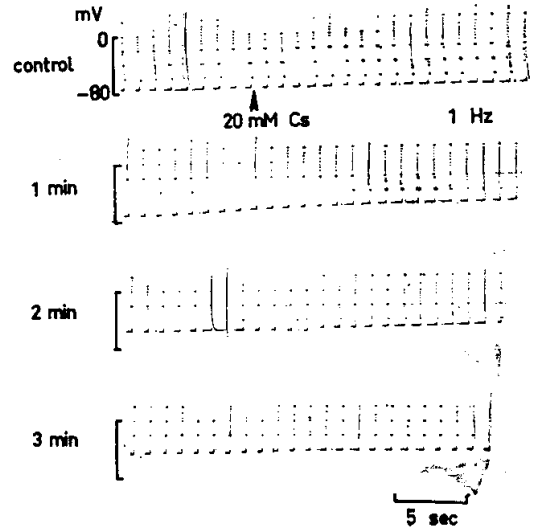


Fig. 6. Effect of Cesium ion on the action potential of the rabbit papillary muscle. Electrical activity is induced by the stimulus of 1 Hz frequency. Main changes of the action potential by Cs ion are gradual depolarization of membrane potential and decrease of the amplitude of overshoot and action potential.

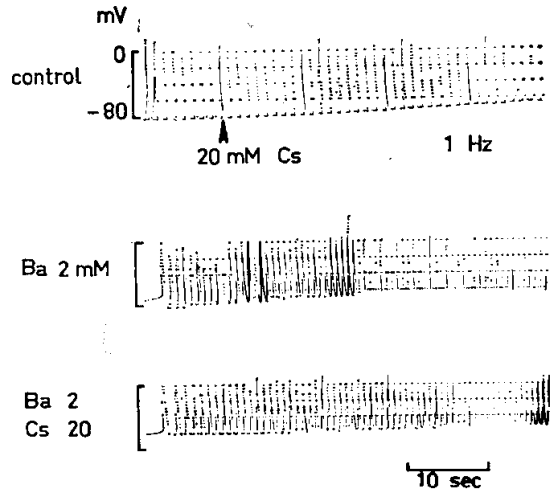


Fig. 7. Effect of Cs ion on the action potential of control and Ba-induced spontaneous activities in the rabbit papillary muscle. Depolarization of membrane potential is the common and prominent finding in both cases.

상태에서 용액에 20mM의 세슘을 투여하였다(그림 6). 시간이 경과함에 따라 서서히 저분극이 되어 3분후에는 약 -40mV가 되었고 지나치기 전압의 크기도 약간 감소하였다.

바륨으로 자동능이 생긴 유두근에서 20mM의 세슘이온 투여로 막전압이 더욱 저분극 되었으나 흥분 빈도 및 그 크기에는 별 변화가 없었다(그림 7).

고 찰

향도잡이 세포에서 볼 수 있는 자동능은 정상 상태의 다른 심근세포들에서는 볼 수 없지만 칼슘 농도 감소(Toda, 1970) 또는 바륨 처치(Greiner and Garb, 1950; Kleinfeld et al, 1966) 등에 의해 이들 세포에서도 나타난다.

바륨은 Greiner 등(1950)에 의해 심장근에 자동능을 유발시킨다고 보고된 이래 횡문근(Fatt and Ginsborg, 1958; Werman and Grundfest, 1961; Sperelakis et al, 1967)과 신경섬유(Greengard and Straub, 1959)에서도 자발적 흥분을 일으킨다고 알려졌다.

바륨은 칼륨투과성을 감소시키고 (Sperelakis and Lehmkuhl, 1966; Reid and Hecht, 1967; Sperelakis et al, 1967) 나트륨투과성을 증가시킴으로써 (Antoni und Oberdisse, 1965; Hermsmeyer and Sperelakis, 1970) 심근세포막에 저분극을 초래하고 동방결절에서 보는 것과 유사한 향도잡이 전압을 발생케 함으로써 자동능을 유발한다고 생각되며 또한 칼슘 전류의 증대도 한 요인으로 주목되고 있다(Surawicz and Imanishi, 1974; Katzung, 1975). 바륨은 칼륨과 크기가 비슷하여 (각각 1.35Å, 1.33Å) 칼륨통로를 차단함으로써 칼륨투과성을 감소시킨다고(Mullins, 1960; Sperelakis and Tarr, 1965; Pappano and Sperelakis, 1969) 생각되고 있다.

바륨 투여로 심장근에서 안정막전압이 작아지며 자발적 흥분이 생기고 바륨 농도 증가에 따라 활동전압의 기간, 특히 고원기가 길어진다는 보고들과(Toda, 1970; Mascher, 1973) 1mM에서부터 저분극이 되어 자동능이 유발되고 농도 증가에 따라 고원기가 길어지는 본 실험 결과(그림 1)는 잘 일치하는데 이 현상들은 주로 칼륨투과성이 작아지는데 기인한다고 생각할 수 있겠다.

심장근에서 활동전압이 발생하는 때에는 나트륨이온과 칼슘이온의 유입이 관여한다고 생각되는데(Niedergerke and Orkand, 1966; Reuter, 1979; Vassalle,

1979) 바륨도 내향전류를 이룰 수 있다는 보고들이(Pappano and Sperelakis, 1969; Pappano, 1970; Ver-eecke and Carmeliet, 1971) 많이 있다. 본 실험에서도 세포외액에 칼슘이 없는 경우에도 바륨 투여로 활동전압이 생겼는데(그림 2) 이는 위의 보고들에 잘 부합하는 소견이다.

수축요소를 활성화하는 흥분-수축 연결 물질로는 대체로 칼슘이 지적되지만 바륨도 골격근(Edwards et al, 1966) 및 심장근(Toda, 1970)에서 흥분-수축의 과정을 매개한다는 보고들이 있다. 본 실험에서 바륨 투여로 자발적인 심실근 수축이 생기며 활동전압의 고원기가 길어지는 것과 병행하여 수축은 위상성 및 긴장성 성분으로 뚜렷이 구별되었다(그림 2). Toda(1970) 등은 바륨 농도 2mM부터 수축이 두 성분으로 구분되며 초기의 위상성 성분은 세포내 저장으로부터 유리되는 바륨에 의해 생기며 긴장성 성분은 활동전압 기간 동안에 세포막을 통해 유입되는 바륨에 기인한다고 하였지만 본 실험만으로 상세한 내용을 알 수는 없다. 즉 바륨이 직접 수축단백질을 활성화하는지 혹은 바륨 투여로 생긴 흥분 발생에 의해 세포질내 칼슘 농도가 증가하여 수축이 발생하는지를 분간할 수는 없겠다.

노아드레날린에 의해 심근세포의 칼륨투과성은 작아지고 (Beeler and Reuter, 1970) 나트륨투과성 및 칼슘투과성은 커져(Grossman and Furchgott, 1964; Reuter, 1967; Toda, 1977) 향도잡이 전압의 경사도가 급해지면서 심장박동수가 증가된다고 알려져 있다. 또 칼륨농도를 높여 저분극이 된 상태에서도 노아드레날린 투여에 의해 칼륨투과성이 커져 활동전압 발생의 빈도와 크기가 증대한다는 보고도 있다(Pappano, 1970). 바륨으로 자동능이 유발된 유두근에 노아드레날린을 투여한 본 실험에서도 흥분이 촉진되었는데(그림 3, 4) 이는 Toda(1970)의 보고와 잘 일치하는 소견이다.

세슘은 개구리 횡문근(Adrian, 1964; Beaugé and Sjodin, 1973) 및 양의 푸르키네섬유(Isenberg, 1976)에서 선택적으로 칼륨투과성을 떨어뜨린다고 알려져 있다. 이러한 세슘을 20mM 투여하자 막전압은 서서히 저분극되어 -40mV에 이르렀다(그림 6). 그러나 바륨과는 달리 자동능을 유발시키지는 못하였고 1Hz의 빈도로 전기자극을 하여 활동전압을 일으켰을 때 세슘은 지나치기 전압의 크기를 감소시켰다. 이는 세슘이 나트륨펌프(Na pump)의 작용을 촉진시키거나(Isenberg, 1976) 혹은 단순히 저분극된 것에 기인한다고 추측할 수 있겠으나 자세한 내용은 본 실험만으로는 알 수 없겠다.

바륨으로 자동능이 유발된 유두근에 20mM의 세슘을 투여하였을 때 막전압이 조금 더 저분극되었을 뿐 흥분성 자체에는 아무런 영향을 주지 못하였다(그림 7).

결 론

칼륨전류 억제제인 Ba, Cs이온이 토끼 유두근의 흥분성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 미세전극 방법으로 활동전압을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 바륨이온은 거의 실무울적으로 1mM부터 심실근에 자동능을 유발시켰으며 농도 증가에 따라 저분극의 정도가 커졌고 8mM 이상에서는 활동전압의 고원기가 뚜렷이 길어졌다.

2. 바륨은 칼슘이 없는 상태에서도 고원기가 긴 활동전압을 일으켰으며 그에 따라 위상성 및 긴장성 성분으로 뚜렷이 구분되는 수축이 나타났다.

3. 바륨으로 자동능이 유발된 심실근에서 노아드레날린 투여 초기에 자동능의 발생 빈도가 증가하였으나 곧 세슘의 양상을 나타내었다. 또한 노아드레날린은 바륨에 의한 자동능을 정상 Tyrode 용액으로 회복시키는 과정에서 기외전압을 유발시켰다.

4. 바륨에 의한 자동능은 24mM의 칼륨에 의해 억제되었다.

5. 세슘이온은 막전압을 저분극시키지만 자동능은 유발시키지 못했고, 정상 활동전압의 지나치기 전압 크기를 감소시켰다.

6. 세슘은 바륨에 의한 자동능 발생에 아무런 영향을 미치지 않았다.

solution which was aerated with 100% O₂ and kept at 35°C.

The results obtained were as follows:

1. Ba⁺ (1mM) induced spontaneous activity on papillary muscle in an all-or-none pattern. Above the concentration of 8mM Ba⁺, plateau phase of action potential was remarkably prolonged.

2. Even in Ca⁺-free media, Ba⁺ induced action potential with a long-lasting plateau phase and in accordance with the prolonged plateau phase, contraction curves could be divided into phasic and tonic components.

3. In the preparations activated by 2mM Ba⁺, noradrenaline (2mg/l) promoted electrical activity, but sooner made the activities change into fibrillation pattern. And bizarre extraspikes appeared during the recovery phase from the Ba⁺-induced spontaneous activities by normal Tyrode in noradrenaline-treated preparation.

4. Ba⁺-induced spontaneous activities were inhibited by 24mM K⁺.

5. Cs⁺ (20mM) made membrane potential hypopolarized, but did not induce spontaneous activities. And overshoot amplitude of action potential driven by electrical stimulation was decreased by Cs⁺.

6. Cs⁺ hardly influenced upon the Ba⁺-induced spontaneous activities.

REFERENCES

- Adrian, R.H.: *The rubidium and potassium permeability of frog muscle membrane. J. Physiol.* 175: 134-159, 1964.
- Antoni, H., und Oberdisse, E.: *Elektrophysiologische Untersuchungen über die Barium-induzierte Schrittmacher-Aktivität im isolierten Säugetiermyokard. Pflügers Arch.* 284:259-272, 1965.
- Beaugé, L.A., and Sjodin, R.A.: *The influence of external caesium ions on potassium efflux in frog skeletal muscle. J. Physiol.* 228:1-11, 1973.
- Beeler, G.W., and Reuter, H.: *Membrane calcium current in ventricular myocardial fibres. J. Physiol.* 207:191-209, 1970.
- Brown, H.F., and Noble, S.J.: *Membrane currents*

—ABSTRACT—

Effects of Barium and Cesium ion on the action potential of the rabbit papillary muscle

Yung E Earm

Department of Physiology

Yong Choi

Department of Pediatrics

College of Medicine, Seoul National University

Actions of Ba⁺ and Cs⁺ upon the electrical activity were studied in isolated rabbit papillary muscles. All experiments were performed in Tris-buffered Tyrode

- underlying delayed rectification and pace-maker activity in frog atrial muscle. *J. Physiol.* 204:717-736, 1969.
- Edwards, C., Lorkovic, H., and Weber, A.: The effect of the replacement of calcium by strontium on excitation-contraction coupling in frog skeletal muscle. *J. Physiol.* 186:295-306, 1966.
- Fatt, P., and Ginsborg, B.L.: The ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibres. *J. Physiol.* 142:516-543, 1958.
- Greengard, P., and Straub, R.W.: Restoration by barium of action potentials in sodium deprived mammalian B and C fibers. *J. Physiol.* 145:562-569, 1959.
- Greiner, T.H., and Garb, S.: The influence of drugs on the irritability and automaticity of heart muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 98:215-223, 1950.
- Grossman, A., and Furchgott, R.F.: The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left auricle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 145:162-172, 1964.
- Hauswirth, O., Noble, D., and Tsien, R.W.: The mechanism of oscillatory activity at low membrane potentials in cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* 200:255-265, 1969.
- Hermesmeyer, K., and Sperelakis, N.: Decrease in K^+ conductance and depolarization of frog cardiac muscle produced by Ba^{2+} . *Am. J. Physiol.* 219:1108-1114, 1970.
- Isenberg, G.: Cardiac Purkinje Fibers: Cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents. *Pflügers Arch.* 365:99-106, 1976.
- Katzung, B.G.: Effects of extracellular calcium and sodium on depolarization-induced automaticity in guinea pig papillary muscle. *Circ. Res.* 37:118-127, 1975.
- Kleinfeld, M., Stein, E., and Tionaytis, C.: Effects of barium on mature and embryonic heart cells. *Circ. Res.* 18:484-491, 1966.
- Mascher, D.: Electrical and mechanical responses in ventricular muscle fibers during barium perfusion. *Pflügers Arch.* 342:325-346, 1973.
- Mullins, L.J.: An analysis of pore size in excitable membranes. *J. Gen. Physiol.* 43:105-117, 1960.
- Niedergerke, R., and Orkand, R.K.: The dual effect of calcium on the action potential of the frog's heart. *J. Physiol.* 184:291-311, 1966.
- Noble, D.: A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action potentials and pacemaker potentials. *J. Physiol.* 160:317-352, 1962.
- Noble, D., and Tsien, R.W.: Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* 200:205-231, 1969.
- Ojeda, C., and Rougier, O.: Kinetic analysis of the delayed outward currents in frog atrium. Existence of two types of preparation. *J. Physiol.* 239:51-73, 1974.
- 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.
- Pappano, A.J., and Sperelakis, N.: Spike electrogenesis in cultured heart cells. *Am. J. Physiol.* 217:615-624, 1969.
- Reid, J.A., and Hecht, H.H.: Barium-induced automaticity in right ventricular muscle in the dog. *Circ. Res.* 21:849-856, 1967.
- Reuter, H.: The dependence of slow inward current in Purkinje fibres on the extracellular calcium-concentration. *J. Physiol.* 192:479-492, 1967.
- Reuter, H.: Properties of two inward membrane currents in the heart. *Ann. Rev. Physiol.* 41:413-424, 1979.
- Seifen, E., Schaer, H., and Marshall, J.M.: Effect of calcium on the membrane potentials of single pacemaker fibres and atrial fibres in isolated rabbit atria. *Nature* 202:1223-1224, 1964.
- Sperelakis, N., and Lehmkühl, D.: Effect of current on transmembrane potentials in cultured chick heart cells. *J. Gen. Physiol.* 47:895-927, 1964.
- Sperelakis, N., and Lehmkühl, D.: Ionic interconversion of pacemaker and nonpacemaker cultured chick heart cells. *J. Gen. Physiol.* 49:867-895, 1966.
- Sperelakis, N., Schneider, M.F., and Harris, E.J.: Decreased K^+ conductance produced by Ba^{2+} in frog sartorius fibers. *J. Gen. Physiol.* 50:1565-1583,

- 1967.
- Sperelakis, N., and Tarr, M.: *Weak electrotonic interaction between neighboring visceral smooth muscle cells.* *Am. J. Physiol.* **208**:737-747, 1965.
- Surawicz, B., and Imanishi, S.: *Mechanism of automaticity in depolarized guinea pig ventricular myocardium (abstr.).* *Circulation* **50** (suppl. III): 84, 1974.
- Toda, N.: *Barium-induced automaticity in relation to calcium ions and norepinephrine in the rabbit left atrium.* *Circ. Res.* **27**:45-57, 1970.
- Toda, N.: *Participation of calcium and sodium ions in genesis of the chronotropic effect of norepinephrine in isolated rabbit sinoatrial nodes.* *Jap. J. Pharmacol.* **27**:275-284, 1977.
- Vassalle, M.: *Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique.* *Am. J. Physiol.* **210**:1335-1341, 1966.
- Vassalle, M.: *Electrogenesis of the plateau and pacemaker potential.* *Ann. Rev. Physiol.* **41**:425-440, 1979.
- Vereecke, J., and Carmeliet, E.: *Sr action potentials in cardiac Purkyne fibres. I. Evidence for a regenerative increase in Sr conductance.* *Pflügers Arch.* **322**:60-72, 1971.
- Werman, R., and Grundfest, H.: *Graded and all-or-none electrogenesis in arthropod muscle. II. The effects of alkali-earth and onium ions on lobster muscle fibers.* *J. Gen. Physiol.* **44**:997-1027, 1961.
- Wit, A.L., and Cranefield, P.F.: *Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia.* *Circ. Res.* **35**: 413-425, 1974.