

# 토끼 Coronary Sinus에서의 안정막 전압에 관한 연구

서울대학교 의과대학 생리학교실

장진근·엄용의

= Abstract =

## Ionic Basis of Resting Membrane Potential in the Coronary Sinus Cells of the Rabbit

Jin Keun Chang and Yung E Earm

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

Membrane potential of cells in the isolated rabbit coronary sinus was measured by conventional glass microelectrode and investigated the effect of  $[K^+]_o$  variation in control, 20 mM and Ach-containing Tyrode solution.

The results obtained were as follows:

1) The resting membrane potential exposed to normal Tyrode solution containing 3 mM  $K^+$  was about  $-60 \sim -65$  mV. At extracellular  $K^+$  concentrations from 1 to 30 mM the resting potential was reasonably well described by Goldman-Hodgkin-Katz equation on the assumption that  $[K^+]_i$  was 150 mM and that the ratio of membrane permeability coefficient for  $Na^+$  and  $K^+$ ,  $P_{Na}/P_K$  ( $\alpha$ ) was 0.07.

2) In 20 mM Na-Tyrode solution (replacing by equimolar Tris) the resting membrane potential was hyperpolarized by 15 to 20 mV and showed slightly deviated to depolarized direction compared to the predicted value by Goldman-Hodgkin-Katz equation.

3) In the presence of  $10^{-6}$ M Ach, the resting potentials at  $[K^+]_o$  levels from 1 to 30 mM were well fitted with the predicted value on the assumption that  $P_{Na}/P_K$  was 0.0144.

It could be concluded that the low resting membrane potential of coronary sinus cells reflects a relatively high ratio  $P_{Na}/P_K$  of about 0.07.

### 서론

Coronary sinus가 상당한 정도의 자동능을 가지고 있다고 보고 (Erlanger and Blackman, 1907)한 이래 많은 연구자들이 심방에서의 기외수축 (extrasystole)이나 이소성 박동 (ectopic beat), 그리고 빈맥 (tachycardia)의 원인으로서 관심을 기울여 왔다 (Borman and Meek, 1931).

이러한 개념은 널리 인정되지는 못하였으나 Wit와 Cranefield(1977)가 triggered activity를 나타내는 현

상을 발견한 뒤에 다시 부정맥을 일으킬 수 있는 가능한 장소로서 지목되게 되었다. Triggered activity를 연구하는 도중 Wit와 Cranefield는 안정막전압이 비교적 낮게 유지되는 경우를 발견하였고 Acetylcholine(Ach)과 Noradrenaline에 의하여 상당한 크기의 과분극 현상이 일어남을 발견하였다(Wit et al., 1980; Boyden; et al., 1983b).

이런 특성을 가진 coronary sinus에서 안정시의 세포막 특성을 알기 위하여 이온투과성을 아는 것이 중요하다. 일반적으로 안정막전압은  $K^+$ 에 대한 선택적 투과성에 의하여 나타나며  $K^+$ 의 세포내외 농도에 의해서 결정

되는  $K^+$ 의 평형전압( $E_K$ )에 접근한다.

본 연구에서는 자발적 수축을 보이지 않는 coronary sinus 절편에서 유리미세전극으로 안정막전압을 측정하고 안정막전압에 대한 세포외  $K^+$  농도의 영향을 기록하고 아울러 안정막전압을 변화시키는 낮은  $Na^+$  농도 및 Ach에 의한 막전압의 변화를 측정 분석하고자 하였다.

### 실 험 방 법

체중 1~1.5 kg 정도의 토끼의 후두부를 강타하고 실험시킨 후 심장을 꺼내서 100%  $O_2$ 로 포화되어 있는 Tyrode 용액에 넣고 심실부분을 빨리 절개하였다. 혈액을 씻어내고 심실을 분리 제거하여 방실개구부분을 노출시켰다. 상대정맥과 하대정맥을 절개하여 동방결절을 노출시키고 coronary sinus의 절편을 크게 떼어내서(4 mm×6 mm) stainless steel 핀으로 고정하고 1시간 이상 회복시켰다. 회복된 절편에서 종축 방향으로 폭 1 mm, 길이 3 mm 정도의 작은 절편을 만들어서 실험에 사용하였다. 그후 1시간 이상 다시 회복 시켰다. 실험용기는 perspex로 만든 0.2 ml 가량의 용량을 가진 것으로 바닥은 sylgard를 부어서 만들었으며 LKB peristaltic 펌프를 이용하여 1.5 ml/min의 관류속도를 유지하였다. 완전 회복된 절편을 100%  $O_2$ 로 포화되고 35°C 정도를 유지하고 있는 실험용기에 옮겨 양쪽 끝을 핀으로 고정하고 전극을 삽입하려는 부위 근처를 텅스텐으로 만든 holder로 약간 압박을 가하면서 고정하였다. 막전압은 유리미세전극을 사용하여 측정하였는데 저항이 40 MΩ 정도의 것을 미세전극 beveller를 이용하여 15 MΩ 정도를 만들어서 사용하였다. 미세전극은 미세조정기에 연결하여 세포내에 삽입하였으며 막전압의 결과는 digital multimeter, 오실로스코프를 통하여 관찰하고 Device 기록기에 펜으로 기록하였다.

실험에서 사용한 정상 Tyrode 용액의 조성은 NaCl 140 mM, KCl 3 mM,  $CaCl_2$  2 mM,  $MgCl_2$  1 mM, Glucose 5 mM이었고 Tris 5 mM을 가하여 35°C에서 pH가 7.4가 되도록 하였다.  $K^+$  농도 변화는 삼투질 농도를 고려하지 않고 1 M KCl 용액을 가하여 변화 시키거나 혹은 단순히 생략하여 일으켰다. 낮은  $Na^+$  용액은 동일한 농도의 Tris로 대체하였다.

### 실 험 성 적

Coronary sinus의 안정막전압은 개체나 절편에 따라서 약간의 변화가 있어 -60 mV~-80 mV의 범위에 있었다. 이중 조건을 일정하게 하기 위하여 -60 mV~-65 mV 정도의 낮은 막전압을 보이는 절편만을 골라서 실험하였다(n=23).

맨처음 대조실험으로 정상 Tyrode 용액에서 -65 mV 정도의 안정막전압을 보이는 절편에서 세포밖  $K^+$  농도를 1, 3, 6, 10, 20, 30 mM로 변화시켰다.  $K^+$  농도 변화는 두가지 방법으로 시행하였는데 한가지 방법은 어떤 농도에 약 5분간 노출시킨 후 항상 정상 3 mM로 되돌아오게 하여 회복시킨 후 다음 농도 실험을 한 경우이다. 이 방법은  $K^+$  농도변화 조건을 오래 끌어 혹시 세포내  $K^+$  농도나 기타 다른 기능에 변화가 있을 가능성을 배제하기 위한 것이었다. 두번째 방법은 그림 1에 보이는 것처럼 연속적으로 다른  $K^+$  농도에 노출시켜 막전압 변화를 기록한 경우이다. 모든 실험에서 이와같은 두가지 방법을 병행한 다음 두방법에 의한 결과의 차이가 없음을 확인하였고 편의상 결과는 연속실험에 의하여 얻어진 가장 대표적인 것을 분석하였다.  $K^+$  농도를 1 mM로 낮추면 막전압은 약간 과분극이 되면서 매우 불안정한 상태를 유지한다. 높은 농도의  $K^+$  농도에서는 비교적 안정된 막전압을 보였다.

그림 1에서와 동일한 방법으로 세포밖  $Na^+$  농도를

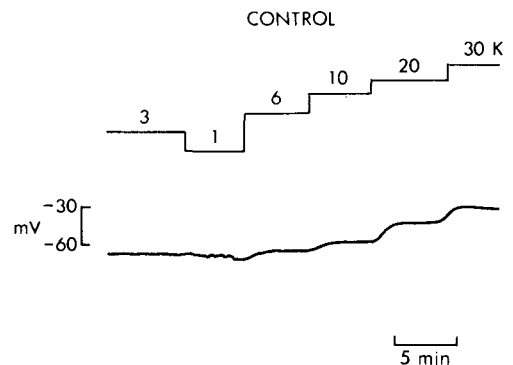


Fig. 1. Effect of  $[K^+]_o$  on the resting membrane potential (RMP). RMP is about -60 to -65 mV in a normal Tyrode solution. RMP is hypopolarized as  $[K^+]_o$  increases.

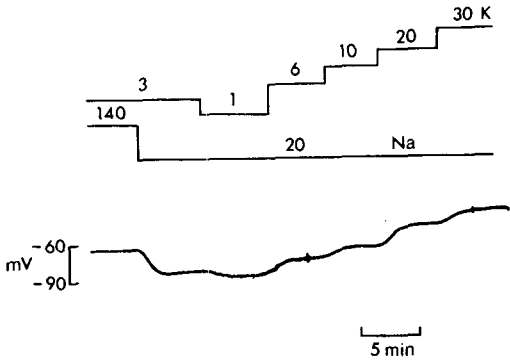


Fig. 2. Effect of  $[K^+]_o$  on the RMP in a 20 mM Na Tyrode solution. RMP is hyperpolarized by 15 to 20 mV as compared with that in a normal Tyrode solution. As  $[K^+]_o$  increases, RMP is hypopolarized in a 20 mM Na Tyrode solution as well.

140 mM에서 20 mM로 낮추고 나머지는 Tris로 대체시킨 경우의 실험결과를 그림 2에 보인다. 20 mM Na에 의하여 막전압은 거의 25 mV 정도 과분극이 일어났다. 그런 상태를 기준값으로 잡고  $K^+$  농도를 변화시켜 보았다. 과분극 혹은 저분극되는 크기는 대조군(그림 1)과 달랐으나 경향은 동일하였다.

낮은  $Na^+$ 의 효과와 비슷하게 막전압을 과분극시키는 것으로 알려진 Ach을 투여하여 보았다. 그림 3은 Ach 농도에 따라서 과분극되는 크기가 변화하는 모양을 보인 것이다. 이 관계를 용량-반응곡선(dose-response curve)으로 그린 것이 그림 4이다.  $5 \times 10^{-8}$  M에서 부터 효과를 나타내기 시작하여  $5 \times 10^{-6}$  M에는 최대값을 나타내었다. 본 실험에서는 최대값의 90% 이상 효과를 보이는  $10^{-6}$  M의 농도를 택하여 실험하였다.

Ach . M

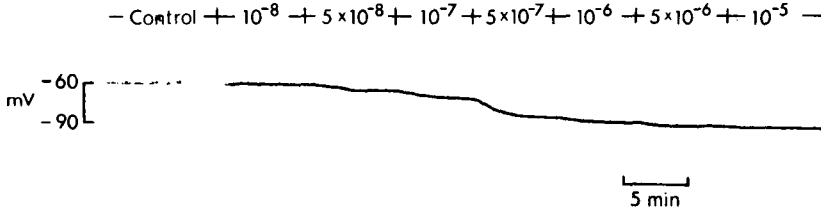


Fig. 3. Effect of Ach on the RMP. The higher the extracellular Ach concentration is, the more hyperpolarized the RMP is.

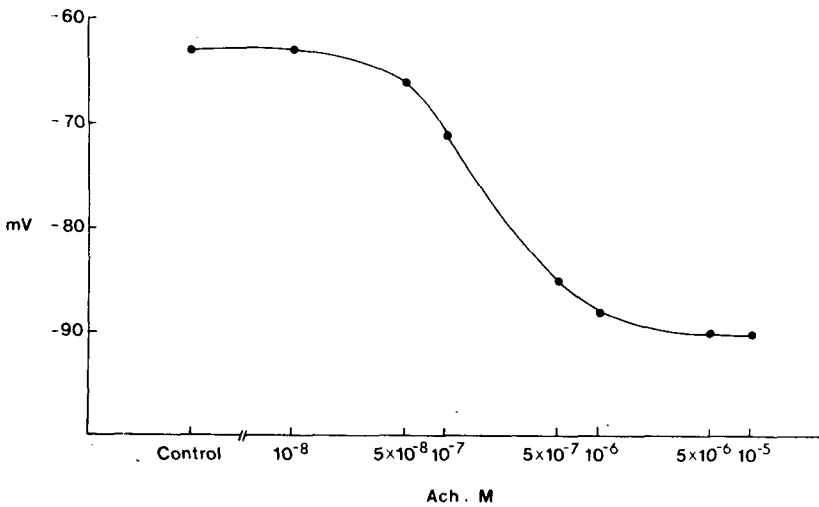


Fig. 4. Dose (Ach concentration)-response (RMP) curve. Ach effect appears from the concentration of  $5 \times 10^{-8}$  M, and it is maximal at  $5 \times 10^{-6}$  M concentration.

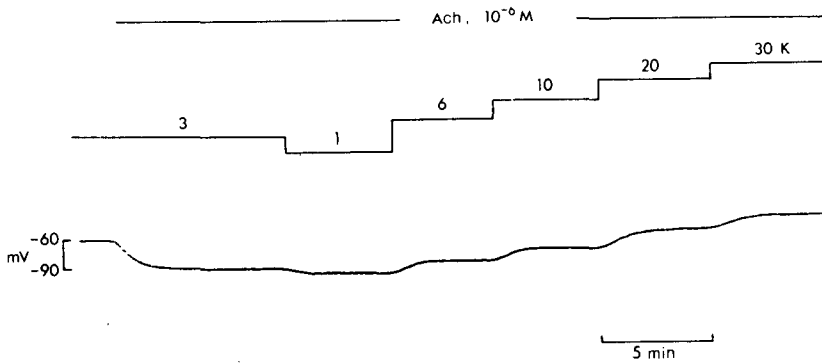


Fig. 5. Effect of  $[K^+]_o$  on the RMP of the Ach-pretreated preparation. RMP is hyperpolarized as  $[K^+]_o$  increases.

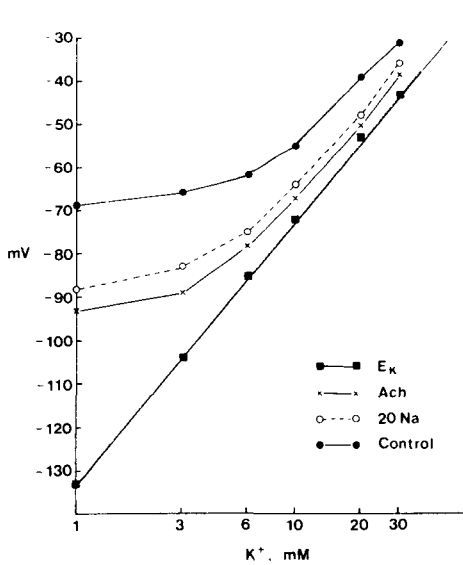


Fig. 6. Comparison of the theoretical value (Nernst equation) with the ones of the normal control, a Ach ( $10^{-6}M$ )-containing and a 20 mM Na Tyrode solutions. The experimental values show the deviations to the depolarized direction as compared with the theoretical one.

그림 5에 Ach  $10^{-6}M$ 을 투여한 후  $K^+$  농도를 변화시켜 본 결과를 나타내었다. Ach  $10^{-6}M$ 에 의하여 안정막전압은  $-60 mV$ 에서  $-90 mV$ 로 30 mM가 과분극되었다. 이런 상태를 기준으로 삼고  $K^+$  농도를 계속적으로 변화시켰다. 앞에서 본 것처럼 경향은 모두 비슷하였다.

다음은 대조, 20 mM Na, Ach 투여 등 각 군에서 얻

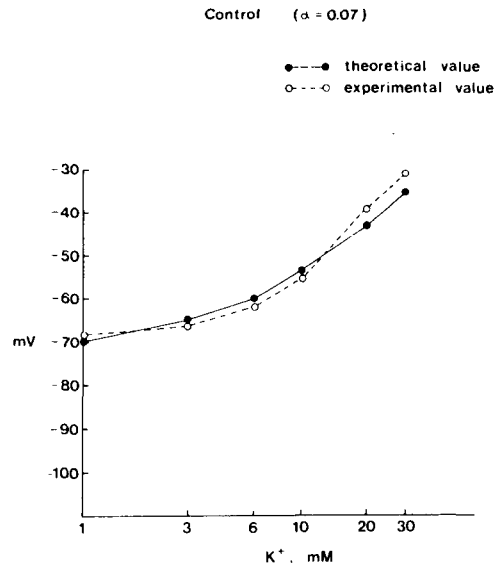


Fig. 7. Comparison of the experimental value with the theoretical one (Goldman equation). The experimental value corresponds well to the theoretical one.

어진 결과를 안정상태의 세포막이 순전히  $K^+$ 에만 투과성을 보인다고 가정하고 얻어진  $E_K$ 와를 비교하여 보았다. 그림 6에 보인 것처럼  $E_K$ 는 반대수 그림표에서는 직선을 나타낸다. 모든 경우 이론적  $E_K$  값과는 상당한 차이가 있음을 보여준다. 특히 대조군은 실험했던  $K^+$  농도범위에서 이론치와 가장 멀리 벗어나 있고 20 mM Na, Ach의 순으로  $E_K$ 값에 접근하였다. 이는 대조군에서의 안정막전압이  $K^+$ 에 대한 투과성만으로 결정될 것이라는 가정에서 크게 벗어난 것을 알 수 있

었다.

그래서 Coronary sinus 세포막은 K<sup>+</sup>이외에 다른 이온에 대한 투과성을 고려해야만 이 현상을 설명할 수 있으리라 생각하여 Na<sup>+</sup>에 대한 투과성을 고려하였다. 각 이온 투과성의 크기를 직접 측정하기는 어렵기 때문에 K<sup>+</sup>과 Na<sup>+</sup>의 투과성비율(P<sub>K</sub>와 P<sub>Na</sub>의 비율 즉 P<sub>Na</sub>/P<sub>K</sub>)을 생각해서 막전압을 예측하는 다음과 같은 Goldman(1943), Hodgkin-Katz(1949)의 식을 이용하였다.

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_o + \alpha[Na^+]_o}{[K^+]_i + \alpha[Na^+]_i}$$

여기서  $\alpha = \frac{P_{Na}}{P_K}$ 를 나타내고 [K<sup>+</sup>]<sub>i</sub> = 150 mM, [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> = 20 mM로 짐작하여 계산하였다.

맨처음 대조군의 실험결과와 -65 mV라는 안정막전압값을 대입하여 α를 계산한 다음 (α=0.07) K<sup>+</sup> 농도를 여러가지로 대입하여 얻은 이론값을 같은 그림에 plot하여 보았다(그림 7). 실험치와 대조치는 비교적 잘 일치함을 보인다. 즉 정상대조상태에서 Coronary sinus는 K<sup>+</sup>에 뿐만 아니라 Na<sup>+</sup>에 대해서도 상당한 투과성을 보이고 있다는 사실을 미루어 짐작할 수 있었다.

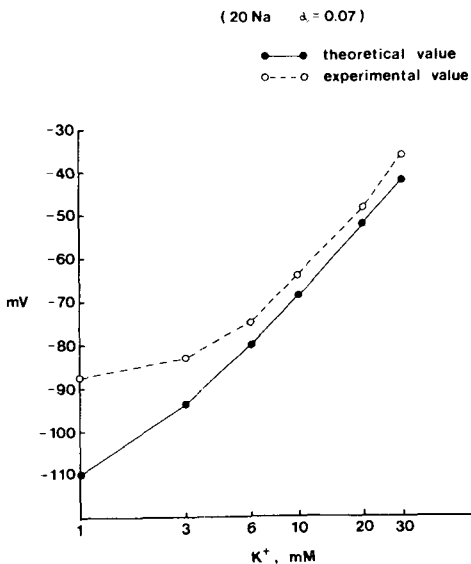


Fig. 8. Comparison of the experimental value (20 mM Na solution) with the theoretical one (Goldman equation). The experimental value deviates to the depolarized direction from the theoretical one.

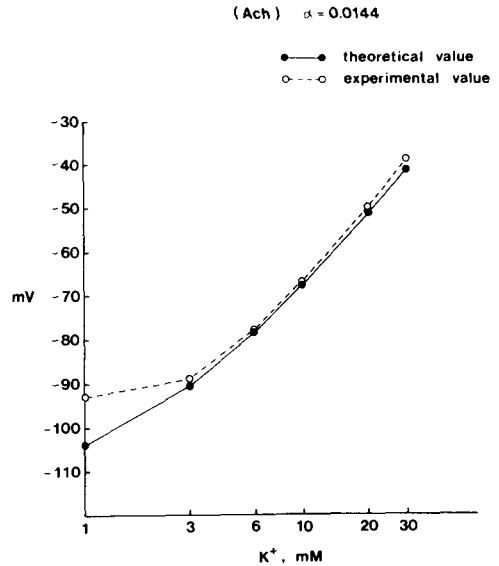


Fig. 9. Comparison of the experimental value (10<sup>-6</sup>M Ach-containing solution) with the theoretical one (Goldman equation). The experimental value fits well with the theoretical one above 3 mM of [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub>.

그림 8은 동일한 방법으로 20 mM Na로 바꾼 경우를 그린 것이다. 이때 α=0.07로서 Na<sup>+</sup> 농도 감소에 의해서 P<sub>K</sub>나 P<sub>Na</sub>에는 변화가 없는 것으로 가정하여 plot하였다. 이 경우는 실험치가 이론치보다는 저분극 쪽으로 벗어나 있었고 이러한 경향은 낮은 K<sup>+</sup> 농도에서 더욱 현저하였다(그림 8).

마찬가지로 Ach 10<sup>-6</sup>M 투여시에 얻어진 실험결과를 3 K에서 안정막전압이 -89 mV인 값을 위식에 대입하여 α를 계산하여 (α=0.0144) 이론치로 삼아 비교하였다(그림 9). Ach은 일반적으로 P<sub>K</sub>를 크게하므로 P<sub>Na</sub>/P<sub>K</sub> 비율이 현저히 감소한 것으로 가정한 것이다.

실험치와 이론치는 거의 비슷하게 일치하였으나 낮은 K<sup>+</sup> 농도 즉 1 mM K에서만 실험치가 이론치에 벗어났다. 따라서 전반적으로 약간의 벗어남을 보이는 하지만 대개의 경우 P<sub>K</sub>와 P<sub>Na</sub>을 동시에 고려해서 이론치와 실험치가 잘 맞는 것으로 보아 coronary sinus의 안정막전압에는 K<sup>+</sup>의 투과성 이외에 Na<sup>+</sup>의 투과성이 상당히 기여함을 알 수 있었다.

## 고찰

1) 안정막전압에 관여하는 이온투과성 : Coronary sinus의 안정막전압은  $-60 \sim -65$  mV 정도로서 매우 낮았다. 낮은 막전압을 가졌다는 사실은  $K^+$ 의 세포내 농도가 다른 세포에서와 동일하게 150 mM 정도로 잡으면  $E_K$ 와는 크게 벗어난 값을 알 수 있다. 다시 말해서 안정시의 세포막이  $K^+$ 에만 투과성을 보이는 것이 아니고 다른 이온에 대한 투과성도 고려해줘야 함을 나타낸다. 많은 심장조직에서 보면 세포내  $K^+$  농도는 150 mM 정도로서 Purkinje 섬유(Cameliot, 1961; Miura et al., 1977; Gadsby and Cranefield, 1977; Wier, 1978; Sheu et al., 1980), 심실근세포(Lee and Fozzard, 1975; Baumgarten et al., 1981), 동방결절 세포(Browning, 1980) 그리고 방실결절 세포(Baumgarten, 1982)에서 각각 확인된 바 있다. 이와 같은 사실에서  $[K^+]_i$ 를 150 mM로 잡은 것은 타당하다고 생각된다. 따라서 다른 이온에 대한 투과성 특히  $Na^+$ 에 대한 투과성을 고려하지 않으면 안될 것이다.

$Na^+$ 의 투과성을 고려하여 Goldman-Hodgkin-Katz의 식을 이용하여 막전압을 계산해보면  $-60 \sim -65$  mV의 막전압을 보인 경우  $Na^+$ 와  $K^+$ 의 투과비율  $P_{Na}/P_K$  즉,  $\alpha$ 는 0.07의 값을 나타낸다. 이 값은 Purkinje 섬유(Ellis, 1977; Gadsby and Cranefield, Sheu et al., 1980), 심실근(Walker and Ladle, 1973; Lee and Fozzard, 1975) 또 개구리 골격근(Hodgkin and Horowicz, 1959)에서의  $\alpha$ 값보다는 거의 10배가량 큰 셈이다. Coronary sinus에서 이처럼  $\alpha$ 값이 큰 것은  $P_{Na}$ 가 크기 때문인지  $P_K$ 가 상대적으로 적기 때문인지 혹은 두가지가 다 겹친 것인지는 분명치 않다. 어떤 경우든지 안정막전압이  $\alpha$ 를 0.07로 하여 대조군에서 그려 보았을 때 이론치와 실험치가 잘 일치하는 것으로 보아 coronary sinus의 안정막전압은  $K^+$ 와  $Na^+$ 에 대한 투과성에 의해 발생한다고 결론지을 수 있을 것 같다.

2) 낮은  $Na^+$  용액에서의 안정막전압 : 세포밖 용액에서 대부분의  $Na^+$ 를 Tris로 대체하여  $Na^+$  농도를 세포내 농도로 가정한 20 mM로 만들어 주었을 때 매우 큰 과분극이 일어난다. 이와같은 사실은 안정막전

압에  $Na^+$ 이 상당히 크게 관여함을 시사해준다. 정상  $Na^+$  농도에서  $\alpha$ 를 0.07로 하여 Goldman-Hodgkin-Katz식을 그려보면 아주 잘 맞는다. 20 mM Na 용액에서  $\alpha$ 가 변화하지 않는다고 생각하고 plot하여 보니(그림 8) 이론치와 실측치가 대조군에서 보는 것과 같은 일치현상은 나타나지 않았다. 실험에 사용했던  $K^+$  농도범위에서 모두 실측치는 이론치보다 낮은 값을 보였다.

이와같은 결과는 20 mM Na 용액에서  $P_{Na}/P_K$  비율이 더 커진 것을 나타내며 다시말해서  $P_{Na}$ 가 더 증가하였거나  $P_K$ 가 더 감소함을 뜻한다.

낮은  $Na^+$  농도에서  $P_{Na}$ 의 증가 혹은  $P_K$ 의 감소현상이 일어날 수 있는지 여부는 아직은 확인할 수 없다. 그러나  $Na^+$  아닌 다른 양이온에 대한 투과성이 상대적으로 증가될 가능성은 있다. 하나의 가능성은 특히 낮은 K 농도에서 Na 대신에 사용한 Tris 투과성이 증가했을 가능성과 두번째 가능성으로  $Ca^{++}$ 이나  $Mg^{++}$ 같이 통로가 불확실한 이온에 대한 투과성을 생각할 수 있다. 어느 것이 더 가능성이 있는가 본 실험에서는 확인할 수 없으나 심장세포막을 통한 비선택적인 양이온 통로(Kass et al., 1978; Vassalle and Mugelli, 1981; Colquhoun et al., 1981)의 존재가 알려지고 이들이 낮은  $Na^+$ , 높은  $Ca^{++}$  농도 또 Na-K 펌프 억제시에 활성화된다는 보고(Reuter, 1983)가 있어 하나의 가능한 이유가 될 수 있을 것 같다.

3) Ach의 효과 : Ach은  $K^+$ 에 대한 투과성을 증가시킴으로써 해서 심장막전압을 과분극쪽으로 이동시킴이 잘 알려져 있다. Ach 농도에 따라서 과분극되는 정도가 변화하였으며  $10^{-6}$  농도에서 최대값의 90% 이상을 나타내었다.  $\alpha$ 를 계산하면 0.0144로써  $P_K$ 가 월등히 증가하였음을 시사하여 주고 이론치와 실측치가 1 mM K이외의 범위에서는 비교적 잘 일치하였다. 본 실험에서 시도하지는 않았으나 Ach의 일과성 투여후 과분극에 이어서 나타나는 저분극 현상(Gadsby et al., 1978)은 그 기전은 확실치 않으나 미주신경 자극후에 나타나는 동방결절의 빈맥(tachycardia)에 관여할 수 있는 기전으로 주목을 받고 있다. 또 정상적으로 미주신경의 작용이 간헐적으로 변화하여 그 결과 기외수축을 일으킬 가능성(Boyden et al., 1983a)도 고려해야 될 것 같다.

### 결 론

토끼 coronary sinus를 작은 절편으로 만들어 유리미세전극을 삽입하고 세포외 K<sup>+</sup> 농도를 변화시켜 막전압변화를 측정하고 20 mM Na<sup>+</sup> 및 10<sup>-6</sup>M Ach의 존재하에서 동일한 실험을 반복하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Coronary sinus의 안정막전압은 -60~-65 mV 정도였으며 K<sup>+</sup> 농도 변화에 따라 낮은 농도에서는 큰 변화가 없었다. K<sup>+</sup>와 Na<sup>+</sup>에 대한 투과성을 다같이 고려한 Goldman-Hodgkin-Katz 식에서 계산하니  $\alpha=0.07$ 였다.

2) 20 mM Na 용액에서 안정막전압은 15~20 mV 가량 과분극되었으며  $\alpha=0.07$ 로 한 계산 값보다는 약간 낮은 값을 보였다.

3) Ach에 의해서 농도 증가에 따라서 과분극 정도가 커졌으며 5×10<sup>-6</sup>M에서 최고값 -30 mV에 달하였다. 10<sup>-6</sup>M Ach 농도하에서 안정막전압은 K<sup>+</sup> 농도에 따라 변화하였으며  $\alpha=0.0144$ 로 계산한 이론치와 잘 일치하였다.

이상의 결과로 보아 토끼 coronary sinus의 안정막전압은 Purkinje 섬유, 심방 및 심실근에 비해서 작고 막전압은 K<sup>+</sup>에 대한 투과성에 의해서만 나타나는 것이 아니고 Na<sup>+</sup>에 의한 성분이 상당히 크게 관여함을 알 수 있었다.

### 참 고 문 헌

Baumgarten, C.M.: *Intracellular potassium and chloride activities in rabbit atrio-ventricular node. Biophys. J.*, 37, 243a (abstract), 1982.

Baumgarten, C.M., Cohen, C.J. and McDonald, T.F.: *Heterogeneity of intracellular potassium activity and membrane potential in hypoxic guinea pig ventricle. Circulation Res.* 49: 1181-1189, 1981.

Borman, M.C. and Meek, W.J.: *Coronary sinus rhythm: rhythm subsequent to destruction by radon of the sino-auricular node in dogs. Arch. Int. Med.*, 47: 957-967, 1931.

Boyden, P.A., Cranefield, P.E. and Gadsby, D.C.: *The basis for the membrane potential of quiescent cells of the canine coronary sinus. J. Physiol.* 339: 161-183, 1983.

Boyden, P.A., Cranefield, P.F. and Gadsby, D.C.: *Noradrenaline hyperpolarizes cells of the canine coronary sinus by increasing their permeability to potassium ions. J. Physiol.*, 339: 185-206, 1983.

Browning, D.J., Kerr, C.R. and Strauss, H.C.: *Electrochemical anatomy of the rabbit right atrium: potassium. Circulation*, 62, 111-54 (abstract), 1980.

Carmeliet, E.E.: *Chloride ions and the membrane potential of Purkinje fibers. J. Physiol.* 156: 375-388, 1961.

Colquhoun, D., Neher, E. Reuter, H. and Stevens, C.F.: *Inward current channels activated by intracellular Ca in cultured cardiac cells. Nature. Lond.*, 294: 752-754, 1981.

Ellis, D.: *The effects of external cations & ouabain on the intracellular sodium activity of sheep heart Purkinje fibers. J. Physiol.*, 273: 211-240, 1977.

Erlanger, J., Blackman, J.R.: *A study of relative rhythmicity and conductivity in various regions of the auricles of the mammalian heart. Am. J. Physiol.*, 19: 126-174, 1907.

Gadsby, D.C. and Cranefield, P.F.: *Two levels of resting potential in cardiac Purkinje fibers. J. Gen. Physiol.*, 70: 725-746, 1977.

Gadsby, D.C., Wit, A.L. and Cranefield, P.F.: *The effects of acetylcholine on the electrical activity of canine cardiac Purkinje fibers. Circulation Res.*, 43: 29-35, 1978.

Goldman, D.E.: *Potential, impedance and rectification in membranes. J. Gen. Physiol.*, 27: 37-60, 1943.

Hodgkin, A.L. and Horowicz, P.: *The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibers. J. Physiol.*, 148: 127-160, 1959.

Hogkin, A.L. and Katz, B.: *The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J. Physiol.*, 108: 37-77, 1949.

Kass, R.S., Tsien, R.W. and Weingart, R.: *Ionic basis of transient inward current induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibers. J. Physiol.*, 281: 209-226, 1978b.

Lee, C.O. and Fozzard, H.A.: *Activities of potassium and sodium ions in rabbit heart muscle. J. Gen. Physiol.*, 65: 695-708, 1975.

Miura, D.S., Rosen, M.R. and Hoffman, B.F.: *The effect of extracellular potassium on the intracellular potassium ion activity and transmembrane potentials of beating canine cardiac Purkinje fibers. J. Gen. Phy-*

- siol.*, 69: 463-474, 1977.
- Reuter, H.: *Ion channels in cardiac cell membranes.* *Ann. Rev. Physiol.*, 46: 455-472, 1984.
- Sheu, S.S., Korth, M., Lathrop, D.A. and Fozzard, H.A.: *Intra-and extracellular  $K^+$  and  $Na^+$  activities and resting potential in sheep cardiac Purkinje strands.* *Circulation Res.* 47: 692-700, 1980.
- Vassalle, M. and Mugelli, A.: *An oscillatory current in sheep cardiac Purkinje fibers.* *Circulation Res.* 48: 618-631, 1981.
- Walker, J.L. and Ladle, R.O.: *Frog heart intracellular potassium activities measured with potassium micro-electrodes.* *Am. J. Physiol.*, 225: 263-267, 1973.
- Wier, W.G.: *Ionic currents and intracellular potassium in hypoxic myocardial cells.* *Biophys. J.*, 21: 166a (abstract), 1978.
- Wit, A.L. and Cranefield, P.F.: *Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus.* *Circulation Res.*, 41: 435-445, 1977.
- Wit, A.L., Cranefield, P.F. and Gadsby, D.C.: *Triggered activity.* In: *Slow Inward Current and Cardiac Arrhythmic*, ed. Zipes, D.P., Bailey, J.C. & Elharrar, V., pp. 437-454, The Hague: Martinus Nijhoff, 1980.