From the First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

(Director: Prof. S. Hibino, M. D.)

Experimental Studies on the Ventricular Excitability

WITH REFERENCE TO THE ACTION OF THE
ANTIFIBRILLATORY DRUGS

By

HIROSHI KATSUMATA

(Received for Publication, Sep. 4, 1959)

心室筋の興奮性に関する実験的研究

——抗細動剤の作用機序に就いて——

勝 又 洋

名古屋大學醫學部内科第一講座 (擔當 日比野進教授)

INTRODUCTION

Recent advancement in electronic instruments afforded us powerful tools for the study of electrophysiology. Thus, a great deal of knowledge is being accumulated on the excitability of the cardiac muscle and the process of propagation of the excitation in the heart.

Using multipolar electrodes inserted in the dog's ventricle in situ, the effects of procaine amide or digitalis on the excitability cycle of the myocardium and on the propagation process in the immediate vicinity of the focus of stimulation were investigated. Based upon these results, the implication of the effects to the antifibrillatory action of these drugs, and the mechanism of the genesis of ventricular fibrillation were discussed.

METHOD

Under anesthesia and artificial respiration, the chest of the dog was opened. The heart was driven artificially, through a bipolar electrode placed in the right atrial wall, at a constant frequency (160 to 180 cycles/min.).

The multipolar electrode consisted of 5 pairs of fine terminals of insulated copper wire aligned on a supporting shaft; terminals of a pair were set 1mm. apart and each pair was placed at intervals of 1 to 6mm. These pairs of terminals may be used for either recording or stimulation.

The synchronizer and the stimulator with a variable delay circuit were able to deliver a single square pulse (2 msec. duration and 1 to 40 volts intensity) of any desired interval (the time distance between the preceding ventricular excitation and the delivery of test stimulus) after the triggering signal (the spike of the preceding excitation wave only coming first after the knob-switch was pushed).

Test stimuli were given by means of the uni-

polar stimulation from a cathodal terminal on the multipolar electrode, the anodal electrode inserted into the right hind leg, serving as the indifferent terminal.

The total and relative refractory periods and the resting threshold were calculated by the strength-interval curve, which was made by plotting the shortest intervals required to evoke the excitation for various intensities.

The arrival-times were measured as the time distances between the time of delivery of the test stimulus and the spike of the excitation wave at the lead-point couple.

Effects of procaine amide or Lanatoside C on the ventricular excitability were observed.

RESULTS

1. Before the drugs were given, the control values were obtained. The absolute refractory period was 167 to 193 msec.; the total refractory period was 191 to 229 msec.; the resting threshold was 0.9 to 2.0 volts.

The arrival-times at the nearest lead-point couple from the point of stimulation were disproportionately long to the distance that the excitation traveled. Throughout the excitability cycle, the arrival-time became shorter as the intensity of stimulus increased.

The excitations due to stimuli applied during the earlier part of the excitability cycle took much time to arrive at each lead-point couple as compared with those of the later part. However, the interpunctal conduction time between three lead-point couples were almost the same throughout the entire excitability cycle.

2. Effects of procaine amide on the refractoriness, excitability and conduction velocity were

observed, as related to the serum level of the drug.

During the serum level of the drug was high, marked changes in the refractoriness, excitability and conduction velocity were found. During the serum level was declining, the changes decreased gradually.

Both the absolute and relative refractory periods were prolonged by 24 msec. as average and the resting threshold was elevated by 0.8 volts as average during the phase of the maximal effect of the drug.

The arrival-times at each lead-point couple were delayed by 60 per cent as average during the phase of the maximal effect of the drug.

3. Effects of Lanatoside C on the refractoriness, excitability and conduction velocity were observed, as related to the degree of the effects of the drug. There were two phases in which typical changes due to Lanatoside C were observed; initial phase of the effect (50 to 90 min. after the administration) and the phase of the maximal effect (about 2 hours after the single dose administration or in the case of double administration, 40 to 60 min. after the second dose which was administered after the initial phase).

The absolute refractory period was hardly prolonged (within 10 msec.). The relative refractory period was prolonged by 37 msec. as average during the phase of maximal effect of the drug. The resting threshold was elevated by 0.8 volts as average during the phase of maximal effect of the drug.

In the initial phase of effect of the drug, the excitations due to stimuli applied during the earlier part of the excitability cycle took considerably long time to arrive at each lead-point couple, but those applied during the later part showed scarce change as compared with control.

In the maximal phase of the effect, the arrival-times showed considerable changes throughout the entire excitability cycle.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

1. Many investigators have used only a fixed intensity of stimulus to observe the refractoriness.

The shortest interval which is required to evoke the excitation becomes shorter, as the intensity of stimulus is increased. Therefore, various intensities must be used to observe the refractoriness. For these reasons, the author studied the changes in the refractory period and the resting threshold with regard to shifts of the strength-interval curve.

2. As is generally known, the excitation wave of fibrillation is supposed to travel by the process which is limited only in a very small fragment. Therefore, the mechanism of the excitation process in the vicinity of the originating point of stimulation should be studied. This purpose was accomplished by using the specially designed multipolar electrode.

3. Many investigators ascribed the antifibrillatory action of procaine amide mainly to the elevation of the resting threshold. The author would like to emphasize that the prolongation of the refractory period by this drug plays an important role in antifibrillatory action besides the elevation of the resting threshold. For, according to the circus movement theory, the prolongation of the refractory period gives a favorable condition to discontinue the circuit of the excitation wave and to prevent the occurrence of fibrillation.

4. In the initial phase of the effect of Lanatoside C, the relative refractory period was prolonged and the conduction velocity of the activations due to stimuli applied during the early part of the excitability cycle was slowed. Accordingly, when the stimuli with such intensities as required to evoke excitations in the relative refractory period are given under the influence of digitalis, the antifibrillatory action may supersede the fibrillatory action, if the degree of prologation of the refractory period is more marked than the degree of slowing of the conduction velocity.

In the maximal effect of the drug, the conduction velocity is considerably slowed also in the later part of the excitability cycle. The production of fibrillation may be accelerated by digitalis under such a conduction, if the degree of slowing of the conduction velocity is more marked than the degree of prolongation of the refractory period.

緒 論

心筋の興奮性に関する研究は古く Bowditch¹⁾により始められて以来、多くの研究者により、心筋標本、剔出心

又は露出心に就いて検討されてきた。最近 Brooks²⁻⁵⁾等は露出心に就いて直接誘導により詳細な研究を發表している。近年電気生理学的な實驗方法の發展に伴い、心筋の興奮性及び興奮傳播機構に関する研究は著しい躍進を

遂げている。著者は露出した心室壁内に多芯電極を挿入し、心筋内刺激により心室筋の不応期、刺激閾値及び刺激点近傍に於ける興奮傳播機構を検討し、更に Procaine amide 又は Digitalis の心室筋興奮性に及ぼす影響を検討した。これら薬剤は臨床的経験により抗不整脈作用を認められる様になつたが、抗不整脈作用機序に關して尙十分に解明されていない。Procaine amide は抗不整脈作用を有する事が良く知られているが、時として治療目的に反して心室細動の發生を促進させた報告^{13), 14)}も發表されている。一方 Digitalis の中毒時に複雑な期外收縮の發生から心室細動に移行し易い事は衆知の如くであるが、最近多くの速効性 Digitalis 剤の發見に伴つて、心室頻搏乃至心室細動に對する直接の抗不整脈作用^{15), 16)}も注目される様になつた。この様に同一薬剤による全く相反した作用の發生機序に就いては未だ十分に説明されていない。著者はこれら薬剤の心室筋興奮性に及ぼす影響を検討し、抗不整脈作用機序に關して考察を試みた。

方 法

體重 9~16 kg の健康な雜種成犬を用い、Oltopan Sodium (30~40 mg./kg.) により麻酔した後、胸骨兩縁にて開胸し、心嚢を切開して露出した心臓に電極を挿入した。實驗中室内空氣による加壓人工呼吸を行つた。

正常時の心室筋不応期、休止期閾値及び興奮到達時間を測定した後、Procaine amide 又は Lanatoside C を投與して經時的に薬剤の影響を觀察した。

使用電極及び電極挿入方法

多芯電極^{17~20)}及び2針電極^{21~23)}を用いた。多芯電極は直徑 120 μ のエナメル銅線を軸として、直徑 70 μ のエナメル銅線10本をカシュー塗料にて固定して作り、70 μ エナメル銅線の各斷端を電極とした。多芯電極挿入時に電極の保持及び各電極端の保護のため靜脈用注射針を外套管とした。多芯電極が挿入後移動するのを防ぐために軸とした 120 μ エナメル銅線の先端に鍍を付けた (第1圖)。多芯電極は刺激及び誘導電極として使用した。

Fig. 1. Two types of multipolar electrodes used in these experiments, the upper one and the lower one in A. B is an enlarged representation of the area circled in A.

In the upper one, five pairs of terminals each of which consists of two terminals 1mm. apart, are aligned on the shaft at intervals of 6mm. In the lower one, 6 terminals are aligned at intervals of 1mm. and the other two pairs are placed at intervals of 6mm. from the former group of terminals.

Fig. 2. Diagrammatic arrangement of the driving, stimulating and recording apparatus employed in these experiments.

The synchronizer operates in such a way that the spike of the contiguous bipolar lead only coming first after the knob-switch was pushed, acts as triggering-signal to have the stimulator deliver a single square wave (duration 2 msec., intensity 1 to 40 volts) of any desired interval after the signal was produced, as shown in an example of tracing actually recorded and its schematic explanations.

2針電極は直径 100μ のエナメル銅線2本よりなり、各先端を電極とし、ハンダにて鉤状に鍍を付けた。この電極は人工調律の刺戟電極として使用した。

多芯電極は左室壁内へ心尖部より心基部に心外膜に略々平行に挿入した。2針電極は右心耳に近い右房内膜下に挿入した。各電極より誘導された心電曲線の波形が實驗經過中變らないことより、實驗を通じて各電極端は移動しないことを確めた。實驗終了後剖検して電極の位置を確めた。

實驗裝置

實驗には第2圖に示す如き裝置を用いた。スイッチを閉止し、増幅器を通した任意の一個の心室興奮波を Synchronizer^{19), 23)} から電子管刺戟裝置に導き、その興奮波を起動曲線として任意の時間の後に、任意の強さと巾を有する矩形波刺戟を Isolator を通して刺戟電極に與えた。

3素子増幅器に接續したH型 Vibrator を付けた横川3素子 Oscillograph 及び2素子陰極線 Oscilloscope により心電曲線の記録を行い、記録フィルム速度を約20~40 cm./sec. とした。

洞結節を破碎して、洞機能を低下させた後、右房に挿入した2針電極に、右房閾値の2~3倍の強さの電氣刺戟を毎分160~180回の一定頻度で與え、人工調律を行つた。

期外刺戟は多芯電極の1極を用い、陰極單極刺戟を行つた。陽極は右後肢に接續した。刺戟電極間抵抗は Wheatstone-bridge に接續して測定し、1000サイクル交流により約 $30k\Omega$ であつた。實驗には強さ1~40 volts ($30\sim1200\mu A.$) の範圍の刺戟を用い、刺戟の巾を一定 (2 msec.) にした。

心電曲線の誘導は多芯電極上で、1mm. 間隔の相隣れる2個の電極を1組とした近接双棘誘導により行つた。

不應期及び休止期閾値

種々の強さの刺戟を與えて、期外興奮波を發生させ得る最も短い Interval (前行心室興奮波より期外刺戟挿入迄の時間) を測定し、刺戟の強さと Interval により作られた Strength-interval curve から不應期及び休止期閾値を求めた。

興奮到達時間

刺戟挿入による Escaped current の始まりから期外興奮波の近接双棘誘導曲線の主棘の頂點²⁴⁾迄の時間を興奮到達時間として測定した。

使用藥劑

Procaine amide 及び Lanatoside C を用いた。Procaine amide は $20\sim40\text{ mg./kg.}$ を全量1回に靜注した。經時的に血中濃度を Bratton-Marshall²⁵⁾ 變法²⁶⁾ により測定した。Lanatoside C は $40\sim80\text{ mcg./kg.}$ を全量1回又は分割して靜注した。

實驗成績

[I] 正常時

30匹に就いて正常時の心室筋不應期、休止期閾値及び興奮到達時間を測定した。4匹に就いて經時的に3時間迄觀察したが、時間の経過による變化を殆んど認めなかつた。26匹に就いて正常時の値を對照として測定した後 Procaine amide 又は Lanatoside C を投與して影響を觀察した。

不應期及び休止期閾値

挿入刺戟の強さと刺戟挿入時期によつて規定される Strength-interval curve (以下 S-I curve と記す) から不應期及び休止期閾値を求めた。

Fig. 3. The strength-interval curve obtained in an untreated ventricle driven artificially, shows the time course of recovery of excitability as determined by stimuli of 2 msec. duration.

The ordinates in Figs. 3, 5 and 7 represent the intensity of the stimulus in volts; the abscissae represent the interval in msec. between the preceding excitation and the time of delivery of test stimulus.

正常時の S-I curve の1例を第3圖に示す。縦軸に刺戟の強さをとり、横軸に Interval (前行興奮波から刺戟挿入迄の時間) をとつた。S-I curve の縦軸と略々平行な部分と縦軸との間の時間は絶対不應期を示し、S-I curve の横軸と略々平行な部分と横軸との距離は休止期閾値を示し、S-I curve の前二者に狭まれた部分が相対不應期を示している。

全實驗例の S-I curve により求めた絶対不應期は 167~193 msec. 全不應期は 191~229 msec. 休止期閾値は 0.9~2.0 volts であつた。實測値を第1表及び第2表のA欄に表示した。

興奮到達時間

興奮波が心外膜と略々平行に挿入された同一多芯電極

Fig. 4. The arrival-times at lead-point couples 3-4, 5-6 and 7-8, of the excitation evoked at lead-point 2, for different intervals from the preceding excitation, are represented in three curves. The ordinates in Figs. 4, 6, 8 and 9 represent the arrival time in msec. at each lead-point couple of the excitation; the abscissae represent the interval in msec. between the preceding excitation and the time of delivery of the test stimulus.

The arrival-times at each lead-point couple of the excitations due to stimuli with intensities of 10 volts and 40 volts are compared in two columns.

The arrival-times at each lead-point couple become shorter as the intensity of stimulus increased, both in the earlier and later parts of the excitability cycle.

The arrival-times at lead-point couple 3-4 are disproportionately long to the distance that the excitation traveled.

The excitations due to stimuli applied during the earlier part of the excitability cycle take much time to arrive at the lead-point couples as compared with the case of the later part. However, the interpunctal conduction time between lead-point couples 3-4, 5-6 and 7-8 are almost the same throughout the entire excitability cycle.

上の刺戟點から誘導點迄の傳播に要する時間を測定した。

興奮到達時間の1例を第4圖に示す、左室壁内に挿入

した多芯電極の1極: 2を刺戟點として、刺戟點から6mm. づつ隔つた3組の近接双誘導3-4, 5-6, 7-8迄への興奮到達時間を3本の曲線で表わした。縦軸に興奮到達時間を取り、横軸に Interval をとつた。上段は10 volts 刺戟、即ち休止期閾値の數倍の刺戟、下段は40 volts 刺戟、即ち休止期閾値に比べて非常に強い刺戟を與えた場合の成績である。

相對不應期に與えた刺戟による興奮波は休止期のものより、刺戟點から各誘導點迄へ長い到達時間を要した。刺戟點より最も近い誘導點迄への興奮到達時間(第4圖: 横軸と3-4曲線との距離)は刺戟の強さによる變化を認め、強い刺戟によるものは弱い刺戟によるものより短い事を認めた。同一多芯電極上で等間隔の誘導點間の興奮傳播時間(第4圖: 3-4, 5-6, 7-8曲線の間の距離)は略々等しかつた。

[II] Procaine amide 投與時

この實驗には12匹の犬を用いた。對照として正常時の値を測定した後、Procaine amide 20~40mg./kg. を靜注し、經時的に不應期、休止期閾値及び興奮到達時間の變化を觀察した。

不應期及び休止期閾値の變化

Procaine amide 投與後10~30分で、不應期及び休止期閾値の變化は最大となつた。即ち絕對不應期、相對不

Fig. 5. Effects of procaine amide on the strength-interval curve, as related to the serum level of the drug.

The broken line and the chain line are located to the right in nearly parallel with the solid line. The higher the serum level is, the more marked changes in the strength-interval curve are.

應期共に平均 24 msec. の延長を認め、休止期閾値は平均 0.8 volts の上昇を認めた。Procaine amide 投與後 50～60 分で作用は最大効果時より減弱するのを認めた。この時期で、絶對不應期、相對不應期共に對照に比べて平均 18 msec. の延長を認め、休止期閾値は對照に比べて平均 0.6 volts の上昇を認めた。

Procaine amide により S-I curve に典型的な變化を認めた 1 例を第 5 圖に示す。實線の S-I curve は正常時のものである。破線の S-I curve は Procaine amide 37 mg./kg. 靜注後 26 分のもので、血中濃度は 0.72 mg./dl. であつた。鎖線の S-I curve は投與後 54 分のもので、血中濃度は 0.43 mg./dl. であつた。

Procaine amide より S-I curve は右上方に略々平行に偏位した。

全實驗例に於ける S-I curve より得た絶對不應期は正常時 167～189 msec. であつたが、最大効果時 (投與後 10～30 分) で 190～217 msec. を示し、効果減弱の時期 (投與後 50～60 分) で 188～213 msec. となつた。全不應期は正常時 191～224 msec. であつたが、最大効果時 207～247 msec. 効果減弱の時期 216～243 msec. となつた。休止期閾値は正常時 1.0～2.0 volts であつたが、最大効果時 1.9～3.5 volts 効果減弱の時期 1.8～3.0 volts となつた。實測値を第 1 表に表示した。表の A 欄は正常時、B 欄は最大効果時、C 欄は効果減弱の時期での成績である。

を認めた 1 例を第 6 圖に示す。左室壁内に挿入した多芯電極の 1 極: 2 より、同一多芯電極上で 6 mm. づつ隔つた 3 組の近接双棘誘導 3—4, 5—6, 7—8 迄への興奮到達時間を 3 本の曲線で表わし、對照として正常時を A, Procaine amide 41 mg./kg. 投與後 25 分、血中濃度 0.58 mg./dl. の時期を B, 投與後 60 分、血中濃度 0.37 mg./dl. の時期を C の 3 時期での成績を 3 段に表わした。刺戟點より誘導點 3—4 迄への興奮到達時間は相對不應期でも休止期でも共に延長した。休止期に於いて、興奮到達時間は正常時に比べて最大効果時の B で 60% の延長を認め、効果減弱の時期の C で 40% の延長を認めた。誘導點 3—4, 5—6, 7—8 間の興奮傳播時間は相對不應期でも休止期でも共に延長した。即ち各誘導點間の興奮傳播時間は全心周期にわたり、正常時に比べて最大効果時で 60% の延長を、効果減弱の時期で 40% の延長を認めた。

[III] Lanatoside C 投與時

この實驗には 14 匹の犬を用いた。對照として正常時の値を測定した後、Lanatoside C 40～80 mcg./kg. を靜注して、經時的に不應期、休止期閾値及び興奮到達時間を測定した。

不應期及び休止期閾値の變化

Lanatoside C 投與後 50～90 分の時期に於いて、絶對不應期は僅かに變化するに過ぎないが、相對不應期は正常時に比べて平均 19 msec. の延長を認めた。休止期閾

TABLE I. CHANGES IN THE ABSOLUTE REFRACTORY PERIOD (A.R.P.), THE TOTAL REFRACTORY PERIOD (T.R.P.) AND THE RESTING THRESHOLD (R.T.) WITH ADMINISTRATION OF PROCAINE AMIDE

CASE NO.	P. A. DOSE mg./kg.	LENGTH OF DRIVING CYCLE msec.	A			B			C		
			A. R. P. msec.	T. R. P. msec.	R. T. volts	A. R. P. msec.	T. R. P. msec.	R. T. volts	A. R. P. msec.	T. R. P. msec.	R. T. volts
121	31	365	176	214	1.5	196	232	2.0	192	227	2.0
125	37	396	185	213	1.6	208	242	3.5	196	231	3.0
128	30	413	167	191	1.6	187	207	1.9	195	216	2.0
129	30	406	167	197	1.7	190	226	2.0	188	220	1.8
132	33	376	184	213	1.3	215	243	2.3	204	231	1.9
135	28	394	183	218	2.0	207	239	2.8	198	235	2.5
136	41	405	189	224	1.0	217	247	2.0	213	243	1.8

Notes:

A: Before administration of procaine amide.

B: During the phase of the maximal effect of the drug (10 to 30 min. after the administration of the drug).

C: During the declining phase of the effect (50 to 60 min. after the administration).

興奮到達時間の變化

Procaine amide 投與後 10～30 分で興奮到達時間に最大の變化を認め、投與後 50～60 分で Procaine amide による變化は最大効果時より減弱するのを認めた。

Procaine amide により興奮到達時間に典型的な變化

値は投與後一旦低下する例もあつたが、この時期で平均 0.6 volts の上昇を認めた。Lanatoside C 投與後 2 時間前後、又は分割投與の場合、第 1 回投與後 50～90 分の時期後に第 2 回量を投與し、その後 40～60 分の時期に於いて作用は著しくなり、絶對不應期は前記の時期よりも更に

Fig. 6. Effects of procaine amide on the arrival-times at lead-point couples 3-4, 5-6 and 7-8, of the excitation evoked at lead-point 2, are illustrated in three columns A, B and C, as related to the serum level of the drug.

In B, the arrival-times at each lead-point couple show 60 per cent increase, as compared with control.

In C, the arrival-times show decrease as compared with those in B. (about 40 per cent increase as compared with control.)

延長の傾向を認め、2例に於いて正常時に比べてそれぞれ 14msec., 18msec. の延長を示した。相対不応期も投与後50~90分の時期での成績より更に延長し、正常時に比べて平均 37 msec. の延長を認めた。休止期閾値は正

Fig. 7. Effects of Lanatoside C on the strength-interval curve, as related to the degree of effect of the drug.

The broken line and the chain line are located to the right from the solid line. Changes in the part corresponding to the relative refractory period, are more marked than those in the part corresponding to the absolute refractory period.

常時に比べて平均 0.9volts の上昇を認めた。

Lanatoside C により S-I curve に典型的な変化を認めた1例を第7圖に示す。實線の S-I curve は正常時のものであり、破線の S-I curve は Lanatoside C 74mcg./kg. 静注後63分のものであり、鎖線の S-I curve は投与後110分のものである。破線及び鎖線の S-I curve では正常時の實線の S-I curve に比べて、相対不応期に相当する部分の傾斜がゆるやかになり、原点より遠くへ偏位した。鎖線の S-I curve は破線の S-I curve より更に大きな変化を示した。

全実験例の S-I curve より得た絶対不応期は正常時 169~193msec. であつたが、Lanatoside C 投与後 50~90分の時期で 175~190msec. となり、2例で短縮を、その他の例で延長を認めた。絶対不応期の変化は短縮、延長のいずれも 10msec. 以下であつた。Lanatoside C 投与後 2時間前後、又は分割投与の場合、追加量投与後 40~60分の時期に於いて、絶対不応期は 180~204msec. となつた。全不応期は正常時 207~229msec. であつたが、Lanatoside C 投与後 50~90分の時期で 226~252msec. となり、全例に延長を認めた。Lanatoside C 投与後 2時間前後、又は分割投与の場合、追加量投与後 40~60分の時期で 236~277 msec. となつた。休止期閾値は正常時 0.9~2.0 volts であつたが、Lanatoside C 投与後 50

TABLE II. CHANGES IN THE ABSOLUTE REFRACTORY PERIOD (A.R.P.), THE TOTAL REFRACTORY PERIOD (T.R.P.) AND THE RESTING THRESHOLD (R.T.) WITH ADMINISTRATION OF LANATOSIDE C

CASE NO.	L. C. DOSE mcg./kg.	LENGTH OF DRIVING CYCLE msec.	A			B			C		
			A. R. P. msec.	T. R. P. msec.	R. T. volts	A. R. P. msec.	A. R. P. msec.	R. T. volts	A. R. P. msec.	T. R. P. msec.	R. T. volts
141	62	417	174	208	1.3	179	226	1.8	180	242	1.8
143	42	408	186	229	1.0	178	234	1.4	184	246	1.5
146	70	380	179	216	1.0	190	238	1.6	190	252	2.0
145	47	406	193	221	0.9	177	229	1.4			
151	70	429	174	211	1.5	176	240	2.4	181	264	2.5
153	57	405	169	218	2.0	175	249	2.5			
155	74	385	174	207	1.3	182	228	2.0	188	236	2.2
156	80	408	186	225	1.4	187	252	1.9	204	277	2.8

Notes :

A: Before administration of Lanatoside C.

B: During the initial phase of the effect of the drug (50 to 90 min. after the administration of the drug).

C: During the phase of maximal effect of the drug. The maximal effect was obtained with either single or double administration.

～90分の時期で 1.4～2.5 volts となり、投與後 2 時間前後又は追加量投與後 40～60 分の時期で 1.5～2.8 volts となった。實測値を第 2 表に表示した。表の A 欄は正常時 B 欄は Lanatoside C 投與後 50～90 分の時期、C 欄は投與後 2 時間前後、又は分割投與の場合、B 欄の時期後に追加量を投與し、その後 40～60 分の時期に於ける成績である。

興奮到達時間の變化

Lanatoside C 投與後 50～90 分の時期に於いて、相對不應期に挿入した刺激による興奮波は正常時に比べて、刺激點より各誘導點迄に著しく長い到達時間を要した。この時期で休止期に挿入した刺激による興奮波の到達時間は殆んど變化しなかつた。Lanatoside C 投與後 2 時間前後、又は分割投與の場合、追加量投與後 40～60 分の時期に於いて、相對不應期、休止期のいずれに挿入した刺激による興奮波の到達時間も著明に延長した。

左室壁内に挿入した多芯電極の 1 極：2 より同一多芯電極上で 6 mm. づつ隔つた 3 組の近接双棘誘導 3—4, 5—6, 7—8 迄への興奮到達時間を 3 本の曲線で表わし、對照としての正常時を A, Lanatoside C 0.4 mg. 投與後 75 分の時期を B, B の後更に Lanatoside C 0.4 mg. を追加投與し、その後 40 分の時期を C の 3 時期に於ける成績を 3 段に表わしたのが第 8 圖である。B の時期で相對不應期に挿入した刺激による興奮波の刺激點より各誘導點迄への興奮到達時間は正常時の A に比べて著しく延長し、各誘導點迄への興奮到達時間を表わす曲線は正常時のものに比べて強い傾斜を示した。この時期で、休止期に於ける興奮到達時間の變化は僅かであつた。C の時期

に於いて、相對不應期及び休止期のいずれに挿入した刺激による興奮波の到達時間も共に正常時に比べて著しく延長した。この時期で、休止期に於ける刺激點から各誘導點迄への興奮到達時間は正常時に比べて 80% の延長を示した。

Lanatoside C の影響の早期に於いて、相對不應期に挿入した刺激による興奮波の到達時間が休止期に挿入したものに比べて著しく延長するのを認めたが、この成績を多芯電極の配列を變え、特に刺激點近傍に於ける興奮傳播を検討した 1 例を第 9 圖に示す。多芯電極の 1 極：2 を刺激點として、同一多芯電極上で、刺激點より 1 mm. づつ隔てて 2 組の近接双棘誘導 3—4, 5—6 をとり、5—6 より 6 mm. の距離に誘導點 7—8 をとつて、各誘導點迄への興奮到達時間を 3 本の曲線で表わし、正常時を A, Lanatoside C 74 mcg./kg. 靜注後 65 分の時期を B, 投與後 120 分の時期を C の 3 時期に於ける成績を 3 段に表わした。相對不應期に於いて、1 mm. 間隔の誘導點間の興奮傳播時間(第 9 圖：3—4, 5—6 曲線の間の距離)は正常時の A に比べて、B の時期で可成り延長した。刺激點より最も近い誘導點迄への興奮到達時間(第 9 圖：横軸より 3—4 曲線迄の距離)も正常時に比べて、B の時期で延長した。刺激點より最も近い誘導點迄への興奮到達時間の延長の割合はその誘導點より次の誘導點迄への興奮傳播時間の延長の割合よりも僅かであつた。刺激點より 12 mm. 隔つた誘導點迄への興奮到達時間(第 9 圖：横軸より 7—8 曲線迄の距離)の變化は第 8 圖の成績と同様の結果を得た。C の時期で相對不應期、休止期のいずれに挿入した興奮波の到達時間も共に正常時に比べて著しく延長する

Fig. 8. Effects of Lanatoside C on the arrival-times at lead-point couples 3-4, 5-6 and 7-8, of the excitation evoked at lead-point 2, are illustrated in three columns A, B and C, as related to the degree of effect of the drug.

In B, marked increase in the arrival-times at each lead-point couple is noted in the phase corresponding to the relative refractory period, while little changes in the phase corresponding to the resting period.

In C, considerable increase in the arrival-times at each lead-point couple is noted throughout the entire excitability cycle.

のを認めた。

考 按

[I] 実験方法に関する検討

Fig. 9. Effects of Lanatoside C on the arrival-times, as studied by means of another type of multipolar electrode, in order to demonstrate changes in the excitation processes at the close vicinity of the point of stimulation. Different degrees of the effects are illustrated in columns A, B and C.

In B, marked increase in the arrival-times at each lead-point couple is noted in the phase corresponding to the relative refractory period, while little changes in the phase corresponding to the resting period.

The tendency of changes found in C is similar to that of Fig. 8. C.

使用電極

多芯電極の利點は既に水野¹⁷⁾, 岩塚¹⁹⁾, 岡島²⁰⁾等により述べられている。要約すれば次の3點が挙げられる。即ち 1) 短い間隔に細い多數の電極を配列し得る。2) 電極挿入に際して、心筋の傷害が少く、心室筋の收縮を妨げない。3) 電極は堅牢で、心筋内での固定が確實である。著者は多芯電極を用いて、心筋内刺戟により、不應期、休止期閾値及び刺戟の近傍に於ける興奮傳播を充分に検討し得た。従来心筋内に刺戟を挿入して、心筋の興奮性に就いての検討は未だ試みられていない。

Strength-interval curve

心筋の不應期に及ぼす藥劑の影響を検討するに際して従来一定の強さの刺戟のみを用いて得た不應期、例えば

Effective refractory period^{27), 28)} 又は Functional refractory period^{29), 30), 47)} などに就いて検討されてきた。しかし刺戟の強さの變化により、興奮を發生させ得る最短の Interval は變化する(第3圖)。従つて一定の強さの刺戟のみによる成績は部分的な觀察により得られたものであり、不應期に及ぼす藥劑の影響が挿入刺戟の強さの違ひにより異なる場合(第7圖)に一定の強さの刺戟のみによる成績は實際と異つた結論をもたらすものと考えられた。そのために著者は不應期及び休止期閾値の變化を検討するに際して種々の強さの刺戟を用いて Strength-interval curve を作り、藥劑の不應期に及ぼす影響を S-I curve の偏位により比較検討した。

陰極單極刺戟

陰極單極刺戟を用いた場合、S-I curve に Dip phenomenon による屈曲を認めない事は既に報告²³⁾されてゐる。従つて不應期及び休止期閾値に及ぼす藥劑の影響を S-I curve の偏位により比較するのに都合がよい。この理由で著者は陰極單極刺戟を用いた。

興奮到達時間

心室内興奮傳播速度として、從來心房又は心室外膜刺戟による興奮波の心室外膜上の誘導點迄への興奮到達時間を測定して検討されてきた。心房刺戟の場合、興奮波の傳播経路に房室結節など特殊傳導系を含む事は明らかである。心室外膜刺戟の場合興奮波の傳播に Purkinje fiber を利用するか否かは未だ解明されていない問題であるが、固有心筋と Purkinje fiber とで興奮波の傳播速度が異なるであろうと考えられ、更に藥劑の影響が固有心筋と Purkinje fiber とで異なるであろうと想像される。Purkinje fiber の分布密度も心内膜側と外膜側では異つてゐる。従つて興奮到達時間の測定に傳播経路を均質的に考え得る様な實驗方法を考慮すべきである。

水野¹⁷⁾等^{19), 20)}は多芯電極を用いて、壁内誘導心電曲線を分析して、刺戟點近傍では興奮波が muscular conduction のみによつて傳播すると述べてゐる。著者は彼等の報告を基として、興奮波が刺戟點近傍(2cm. 以内)で、心筋纖維の方向に多少は影響されるとしても³²⁾, muscular conduction により略々放線狀に傳播するものと考えた。従つて左室壁内に筋纖維の走向に出来るだけ平行に多芯電極を挿入して、同一多芯電極上で1極を刺戟點として、誘導點を刺戟點より 2cm. 以内にとり、興奮到達時間を測定した。

同一多芯電極上で、刺戟點に近い誘導點迄への興奮到達時間は遠い誘導點迄への興奮到達時間よりも常に短いことを認めた。

興奮波が誘導點を通過する時點を心電曲線上のどこに求めるかに就いて種々議論がある。著者は板津³⁴⁾の報告に従い、誘導點を通過する時點として近接双棘誘導曲線の主棘の頂點を採用した。

刺戟點に於ける Latency

刺戟點から最も近い誘導點迄への興奮到達時間は同一

多芯電極上でその誘導點より更に等しい距離を隔てた次の誘導點迄への興奮傳播時間より長い事を認めた(第4圖)。この刺戟點から最も近い誘導點迄への興奮到達時間が傳播距離の割に長い時間を要してゐる事は強い刺戟を與えた場合、弱い刺戟を與えた場合に比べて延長の度合が少くなるのを認めた(第4圖)。著者は此等の問題に就いて、刺戟點より最も近い誘導點迄への興奮到達時間には興奮波の傳播に要する時間と刺戟點に於いて刺戟挿入より興奮發生迄の時間即ち Latency とが加わつてゐると考え強い刺戟の場合には Latency が短く、弱い刺戟の場合には Latency が長くなるために、強い刺戟の場合、弱い刺戟の場合に比べて刺戟點から最も近い誘導點迄への興奮到達時間が短くなると考えた。

[II] Procaine amide の心室筋興奮性に及ぼす影響に就いての検討

從來 Procaine amide の抗細動機序に就いて、主として刺戟閾値の上昇によるものと説明^{33), 34)}されてきた。著者は從來の報告と異つて、Procaine amide により刺戟閾値の上昇は勿論、不應期の延長を認め、其等の實驗成績より抗細動機序に就いて考察を試みた。

不應期の變化に就いて

Procaine amide により、心電圖上 QT 時間の延長が認められることより、心室筋の不應期は延長するのであると考へられてきた。しかし實驗的に Wedd³³⁾等及び Woske³⁴⁾等は心室筋の不應期の延長を認めておらず、Gilbert³²⁾等の Quinidine による實驗を引用して Procaine amide の抗細動作用に關して不應期の變化は關與しないと述べてゐる。Procaine amide が心房筋の不應期を延長させる事は^{5), 34), 35)}既に認められてゐるが、心室筋に就いては充分な結論が得られてゐない。

著者の實驗成績では、Procaine amide により、全例に不應期の延長を認め、最大効果時に、絶對不應期、相對不應期共に平均 24msec. の延長を認めた(第1表、第5圖)。不應期の變化は Procaine amide の血中濃度の高い時に大きく、血中濃度の減少してゆく時期に減弱する傾向を示した。

刺戟閾値の變化に就いて

從來の報告に於いて、Procaine amide により、心室筋の Excitability は低下すると述べられてゐるが、著者の成績も同様であつた。即ち心室筋の電氣刺戟に對する閾値は Procaine amide により最大効果時に平均 0.8 volts の上昇を認めた。

興奮傳播速度の變化に就いて

Wedd³³⁾等は心房刺戟により、Woske³⁴⁾等は心室外膜刺戟により、心室外膜上の誘導點迄への興奮到達時間を測定しており、いずれも延長を認めてゐる。然しながら彼等の實驗方法では興奮波の傳播経路に特殊傳導系の關與が考へられる。固有心筋と特殊傳導系の兩者に對して Procaine amide の作用は恐らく異なるであろう。特殊傳導系が細動發生に如何に影響するかは明らかでないが

固有心筋のみに於ける傳播速度の變化の検討も亦細動發生機序の解明に必要と考えられる。著者の實驗では心室壁内に於いて刺戟點近傍の興奮傳播を検討したものであり、この部分では水野¹⁷⁾、岡島²⁰⁾が發表した如く、興奮波は muscular conduction のみにより傳播するものと考えられる。著者の成績は Procaine amide により傳播速度に50~70%の低下を認めた(第6圖)。

刺戟點より最も近い誘導點迄への興奮到達時間が傳播距離の割に長い時間を要する事を認め、この興奮到達時間は其の間の興奮傳播時間と刺戟點に於ける Latency を含むためと考えたが、Procaine amide により刺戟點から最も近い誘導點迄への興奮到達時間はそれと等間隔の誘導點間の興奮傳播時間と同程度に若しくはそれ以上に延長するのを認めた。従つて刺戟點に於ける Latency も亦 Procaine amide により延長するものと想像された。

Procaine amide の抗細動機序に就いて

細動發生機序に関する興奮旋回説によれば、藥劑の抗細動作用は興奮波の Re-entry を消失させる事により成立すると考えられている。Procaine amide により、心室筋の不應期が延長する事は抗細動機序の一因となり得ると考えられるが、興奮傳播速度の低下する事は細動發生を促進する因子となり得ると考えられる。不應期の延長と興奮傳播速度の低下との兩者の變化の割合によつて即ち不應期の延長の度合が興奮傳播速度の低下の度合に比べて充分に大きい場合には Procaine amide により抗細動作用が現われ、兩者の關係が逆になる場合には細動發生が促進されるのであらうと考えられる。著者の成績に於いて、Procaine amide の最大効果時に不應期は平均15%延長し、興奮傳播速度は平均60%低下した。兩者の變化を百分比のみにて直接には比較出来ないが、むしろ細動化促進の傾向が想像された。しかし一般にこの藥劑がよく抗細動作用を現わす事との関連に就いて、不應期と興奮傳播速度とのみを比較する興奮旋回説だけからは説明出来ない様に考えられた。一方 Adrian²⁶⁾等によつて述べられてきた Supernormal phase は不應期を脱した直後に存在するとされているが不應期の延長は正常時に期外收縮を發生し易かつたこの時期をも不應期内に含む様になつて、期外興奮波の發生を抑制する事も考えられた。

Procaine amide による刺戟閾値の上昇は當然期外興奮波の發生を抑制するものと考えられ、抗細動作用に有効な条件と考えられた。

[III] Lanatoside C の心室筋興奮性に及ぼす影響に就いての検討

從來心室筋興奮性に及ぼす Digitalis の影響に就いて研究者達^{37~45)}の成績は一致しておらず、全く相反した結論さえも發表されている。この様な混亂は實驗方法の相違、Digitalis 製劑の違い或いは投與量の違いにもよるものであらう。臨床經驗として、Digitalis 製劑の違いにより徐脈作用の強弱又は期外收縮の發生頻度の多寡

のある事は良く知られているが Digitalis の作用状態を直接に表示し得ない事はこの問題の比較検討を困難にしている。Méndez⁴⁶⁾等は4種の Digitalis 劑を用い、投與量を致死量に對する百分比で表わして實驗を行い、製劑の違いにより心室筋の刺戟閾値及び興奮傳播速度に及ぼす影響に有意義な差を認めなかつたと報告している。著者は臨床的に最も屢々用いられる速効性の Lanatoside C を用い、臨床的に使用される程度の量を用いて實驗を行つた。

不應期の變化に就いて

Digitalis の心室筋不應期に及ぼす影響に就いて、從來の成績は短縮^{37~39)}又は延長^{40~43)}すると報告され、一致していない。著者の成績では、Lanatoside C により絶対不應期は僅かな變化を示し、10msec. 以下の短縮又は延長を認めたが、相対不應期は常に延長し、著しい効果時期に於いて、平均 37msec. の延長を認めた(第2表、第7圖)。即ち Digitalis の影響下では、休止期閾値の數拾倍の非常に強い刺戟により興奮が發生し得る Interval は僅かに變化するに反して、休止期閾値に近い程度の刺戟により興奮が發生し得る Interval は強く延長する事を認めた。Méndez⁴⁷⁾等も心房筋に就いて同様の成績を發表している。

Digitalis の心室筋不應期に及ぼす影響を観察するに際して、Digitalis が迷走神經を介して洞結節の調律生成機能に影響を及ぼし、そのために心周期の伸縮をおこし、不應期に變化を與える^{41,47)}事も考慮しなければならない。この變動を避けるために、著者はすべての實驗例に於いて、右房より人工調律を與えて實驗を行つた。

Digitalis 投與量の差により心室筋不應期に及ぼす影響の變化に就いて、二、三の研究者^{47), 49), 50)}は少量の Digitalis は不應期を短縮させ、大量の Digitalis は不應期を延長させると述べているが、著者はその様な傾向を認めなかつた。恐らく製劑による差異も含まれるかも知れないと考えられた。

刺戟閾値の變化に就いて

Digitalis 中毒時に複雑な心室期外收縮の發生が認められ Excitability は亢進すると述べている報告もあるが、實驗的に電氣刺戟に對する閾値は Digitalis の影響下でむしろ上昇する事が認められている^{16), 46)}。著者の成績も Lanatoside C の著しい効果時期に於いて、刺戟閾値に平均 0.9 volts の上昇を認めた。刺戟閾値の上昇は興奮發生を抑制すると考えられるが、Digitalis 中毒時に期外收縮が發生し易くなる事とこの實驗の成績との関連に就いて、充分な説明を得られなかつた。恐らく刺戟閾値の變化だけでなく、他の條件が Digitalis 中毒時の自動性亢進に關與するのであらうと考えられた。

興奮傳播速度の變化に就いて

Méndez³⁹⁾等は Digitalis の影響下に於いて、右室外膜上の刺戟點より、刺戟點に近い右室外膜上の誘導點迄への興奮到達時間に變化を認めないが、刺戟點より遠い左

室外膜上の誘導點迄への興奮到達時間に延長を認めたと報告し、臨床的に Digitalis により心ブロックを起し易い事と照し合せて特殊傳導系に於ける興奮傳播速度の低下を強調している。彼等の實驗では刺戟點より遠い誘導點への興奮到達時間のみが特殊傳導系の影響を受けるといふ事に對しての検討がなされていない。心室内に於ける興奮傳播速度の検討が難しい問題である事は方法の検討の項で既に述べたが、著者は刺戟點近傍に誘導點をおき、刺戟點の近傍では興奮波の傳播が muscular conduction のみによるものと考え、興奮傳播速度の變化を検討した。Digitalis の効果の早期より、相對不應期に挿入した刺戟による興奮波の傳播速度が低下するのを認め、Digitalis の効果の増大した時期に於いて、休止期に挿入した刺戟による興奮波の傳播速度も亦低下するのを認めた(第8圖、第9圖)。

刺戟點より最も近い誘導點迄への興奮到達時間が傳播距離の割に長い時間を要する事を認め、この興奮到達時間はその間の興奮傳播時間と刺戟點に於ける Latency を含むためと考えたが、Digitalis の影響下に於いて、刺戟點から最も近い誘導點迄への興奮到達時間はそれと等間隔の誘導點間の興奮傳播時間と略々同程度の變化が若しくは短くなる場合も認めた。従つて Digitalis により刺戟點に於ける Latency は殆んど變化しないか又は短縮する場合もあるのではないかと想像された。

Digitalis C の作用機序に就いて

Digitalis の抗不整脈作用は心不全の消失に伴つて心筋の状態の改善によるものと考えられてきたために、古くより Digitalis の心室筋興奮性に及ぼす影響に就いて検討されてきたにも拘らず、直接の抗不整脈作用機序に就いては殆んど説明されていない。Wegria²¹⁾は傳播速度の低下が不應期の延長に比べて大きいために、心室頻搏から心室細動に移行し易いと述べている。Bellet¹⁴⁾は、Digitalis により刺戟閾値が上昇し、興奮發生を抑制するため、不應期の延長が加わつて心室細動を發生する前に心室頻搏を除去するのであらうと述べている。

著者の實驗成績に於いて、Lanatoside C により刺戟閾値の上昇と相對不應期の延長は期外收縮の發生を抑制し、Procaine amide の抗細動機序の項で述べた如く、抗不整脈作用に有効な條件と考えられた。不應期と興奮傳播速度との變化の度合の強弱により Lanatoside C の作用機序を説明する場合、著者の實驗成績からは興奮傳播速度の低下の度合が大きく、特に Lanatoside C の効果の著しい状態に於いて、その傾向が著しくなり細動化を促進すると考えられた。Lanatoside C の効果の著しい時期に於いて、刺戟閾値は一層上昇した。しかし Digitalis 中毒時に於いて認められる自働性の亢進とこの實驗成績との関連に就いては充分に説明出来なかつた。

總括並びに結論

多芯電極を犬心室壁内に挿入し、心筋内刺戟により、心室筋の不應期、刺戟閾値及び興奮傳播速度を觀察し、Procaine amide 又は Lanatoside C の心室筋興奮性に及ぼす影響を検討した。

1) 正常時心室筋の絕對不應期は 167~193msec., 相對不應期は 191~229msec, 休止期閾値は 0.9~2.0volts であつた。

2) 刺戟點近傍に於いて、同一多芯電極上の刺戟點より最も近い誘導點迄の興奮到達時間はその誘導點から更に等しい距離をへだてた次の誘導點迄への興奮傳播時間よりも長かつた。この刺戟點より最も近い誘導點迄の興奮到達時間が傳播距離の割に長い事は強い刺戟を與えた場合、弱い刺戟を與えた場合に比べて延長の度合が少くなつた。相對不應期に刺戟を與えた場合、休止期に刺戟を與えた場合に比べて各誘導點への興奮到達時間は著しく延長した。

3) Procaine amide の効果の最も著しい時期に於いて、心室筋の絕對不應期、相對不應期共に平均 24 msec. 延長した。休止期閾値は平均 0.8volts 上昇した。

4) Procaine amide により興奮傳播速度は低下した。即ち効果の最も著しい時期に於いて、興奮波の刺戟點より各誘導點迄への興奮到達時間は平均60%延長した。

5) Procaine amide により、刺戟閾値の上昇は期外收縮の發生を抑制し、抗細動作用に有効な條件と考えられた。不應期も亦 Procaine amide により延長した。従つて正常時に Supernormal phase であつた時期をも不應期内に含まれる様になり、期外收縮の發生を抑制することにより抗細動作用に有効な條件と考えられた。不應期と興奮傳播速度との兩者の變化の強弱により、Procaine amide の作用機序を考える場合、この實驗の成績からはむしろ細動化を促進させる傾向を認めた。

6) Lanatoside C により、心室筋の絕對不應期は殆んど變化しなかつた。(10msec. 以下の短縮又は延長) 相對不應期は、効果の最も著しい時期に於いて平均 37msec. 延長した。休止期閾値は効果の最も著しい時期に平均 0.9volts 上昇した。

7) Lanatoside C の効果の早期に於いて、相對不應期に挿入した刺戟による興奮波の刺戟點より各誘導點迄への興奮到達時間は著しく延長したが、休止期に挿入した刺戟による興奮波の各誘導點迄への興奮到達時間は殆んど變化しなかつた。効果の最も著しい時期に於いて、相對不應期、休止期のいずれに挿入した刺戟による興奮波の各誘導點迄への興奮到達時間も共に著しく延長した。

8) Lanatoside C による刺戟閾値の上昇及び相對不應期の延長は Procaine amide の抗細動機序の項に於いて述べた如く、抗不整脈作用に有効な條件と考えられた。不應期と興奮傳播速度との兩者の變化の強弱より、Lanatoside C の作用機序を考察した場合、この實驗の成績からは細動化促進の傾向が考えられた。

掲筆するに當り、御指導並びに御校閲を賜つた恩師日比野教授に衷心より感謝の意を表す。また御指導、御鞭撻を頂いた水野康博士に感謝の意を表すると共に、協同研究者田村、磯部、岩塚、中川、岡島諸博士及び研究室員各位の御援助に感謝する。

本論文の要旨は第7回日本循環器學會東海地方學會總會及び第23回日本循環器學會總會に於いて発表した。

RFEERENCES

- 1) Bowdith, H. P., Arbeiten aus der Physiologischen Anstalt, zu Leipzig, **6**: 139, 1871. quoted from Brooks, C., McC. et al. 5)
- 2) Orias, O., Brooks, C. McC., Suckling, E. E., Gilbert, J. L. and Siebens, A. A., *Am. J. Physiol.* **163**: 272, 1950.
- 3) Hoffman, B. F., Gorin, E. F., Wax, F. S., Siebens, A. A. and Brooks, C. McC., *Am. J. Physiol.* **167**: 88, 1951.
- 4) Siebens, A. A., Hoffman, B. F., Gilbert, J. L. and Suckling, E. E., *Am. J. Physiol.* **166**: 610, 1951.
- 5) Brooks, C. McC., Hoffman, B. F., Suckling, E. E. and Orias, O., Excitability of the Heart, New York and London, Grune & Stratton, 1955.
- 6) Berry, K., Garlett, E. L., Bellet, S. and Geftter, W. L., *Am. J. Med.* **11**: 431, 1951.
- 7) Kayden, H. J., Steele, J. M., Mark, L. C. and Brodie, B. B., *Circulation* **4**: 13, 1951.
- 8) Mark, L. C., Berlin, I., Kayden, H. J., Rovenstine, E. A., Steele, J. M., and Brodie, B. B., *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **98**: 21, 1950.
- 9) Mark, L. C., Kayden, H. J., Steele, J. M., Cooper, J. R., Berlin, I., Rovenstine, E. A. and Brodie, B. B., *ibid.* **102**: 5, 1951.
- 10) Kinsman, J. M., Hansen, W. R. and McCleanson, R. J., *Am. J. Med. Sci.* **222**: 365, 1951.
- 11) Bellet, S., Zeeman, S. E. and Hirsch, S. A., *Am. J. Med.* **13**: 145, 1952.
- 12) Zapata-Diaz, J., Cabrera, C. E. and Méndez, R., *Am. Heart J.* **43**: 854, 1952.
- 13) Stearns, N. S., Callahan, E. J. and Ellis, L. B., *J. A. M. A.* **148**: 360, 1952.
- 14) Bellet, S., Clinical Disorders of the Heart Beat. Philadelphia, Lea & Febiger, 1953.
- 15) Lown, B. and Levine, S. A., Current Concepts in Digitalis Therapy. Boston, Little, Brown and Company, 1954.
- 16) Scherf, D. and Schott, A., Extrasystoles and allied arrhythmias. New York, Grune & Stratton, 1953.
- 17) Mizuno, Y., Akimoto, Y., Nakajima, H. and Yasui, S., *Jap. Circulation J.* **20**: 157, 1956.
- 18) Isobe, T., *ibid.* **22**: 544, 1958.
- 19) Iwatsuka, T., *ibid.* **22**: 853, 1959.
- 20) Okajima, M., *ibid.* **23**: 915, 1959.
- 21) Toyoshima, H. and Mizuno, Y., Annual Report of the Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University. **7**: 106, 1955.
- 22) Matsuoka, S., *Jap. Circulation J.* **21**: 303, 1957.
- 23) Tamura, H., *ibid.* **22**: 881, 1959.
- 24) Itatsu, H., Part I. *ibid.* **18**: 1, 1954. Part II. *ibid.* **19**: 230, 1955.
- 25) Bratton, A. C. and Marshall, E. K., *J. Biol. Chem.* **128**: 537, 1939.
- 26) Tasaka, S., et al., *Chiryo* **38**: 459, 1956.
- 27) Dawes, G. S., *Pharmacol. Rev.* **4**: 43, 1952.
- 28) Winbury, M. M. and Hemma, M. L., *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **113**: 402, 1955.
- 29) Rosenblueth, A., Alanis, J. and Mondoki, J., *J. Cell & Comp. Physiol.* **33**: 405, 1949. quoted from Rosenblueth, A. 30)
- 30) Rosenblueth, A., *Am. J. Physiol.* **194**: 171, 1958.
- 31) Van der Tweel, L. H., Durrer, D. and Strackee, J., *Circulation Research* **4**: 196, 1956.
- 32) Sano, T., Takayama, N., and Shimamoto, T., *Circulation Research* **7**: 262, 1959.
- 33) Wedd, A. M., Blair, H. A. and Warner, R. S., *Am. Heart J.* **42**: 399, 1951.
- 34) Woske, H., Belford, J., Fastier, F. N. and Brooks, M. McC., *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **107**: 134, 1953.
- 35) Newman, P. J. and Clark, B. B. *Fed. Proc.* **9**: 304, 1950.
- 36) Adrian, E. D., *J. Physiol.* **54**: 1, 1920.
- 37) Macleod, A. G., *Am. Heart J.* **17**: 294, 1939.
- 38) Wedd, A. M., Blair, H. A. and Dwyer, G. K., *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **72**: 394, 1941.
- 39) Méndez, R. and Méndez, C., *ibid.* **107**: 24, 1953.
- 40) Movitt, E. K., Oxford Medical Publications. 1946. quoted from Méndez, R. and Méndez, C. 39)
- 41) Dipalma, J. R. and Schultz, J. E., *Medicine* **29**: 158, 1950.
- 42) Levine, H., Nahum, L. H., Geller, H. M. and Sikand, R. S., *Am. J. Physiol.* **167**: 726, 1951.
- 43) Decherd, G. and Ruskin, A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **63**: 114, 1946, and *ibid.* **68**: 463, 1948. quoted from Woske, H., et al. 45)
- 44) Wilson, F. N., Herrmann, G. K. and Wishart, S. W., *ibid.* **23**: 271, 1926. quoted from Méndez, R., and Méndez, C. 39)
- 45) Woske, H., Fastier, F. N., Belford, J. and Brooks, C. McC., *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **110**: 215, 1954.
- 46) Moe, G. K. and Méndez, R., *Circulation* **4**: 729, 1951.
- 47) Méndez, C. and Méndez, R., *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **121**: 402, 1957.
- 48) Hoffman, B. F., and Suckling, E. E., *Am. J. Physiol.* **170**: 357, 1952.
- 49) Love, W. S., *Heart* **13**: 87, 1926. quoted from Méndez, R. and Méndez, C. 39)
- 50) Schellong, F., *Ztschr. Exp. Med.* **73**: 767, 1931. quoted from Scherf, D. and Schott, A. 16)
- 51) Wegria, R., Geyer, J. H. and Brown B. S., *Am. J. Physiol.* **133**: 390, 1941.
- 52) Gilbert, J. L., Siebens, A. A., Hoffman, B. F., Belford, J., Woske, H. M. and Brooks, C. McC., *Fed. Proc.*, **10**: 298, 1951.