

## 附子 Butanol fraction의 强心作用에 관한 研究

서울대학교 의과대학 약리학교실

홍 사 악 · 박 찬 응 · 김명석 · 신 상 구

**Abstract**

### Studies of the actions of Aconiti tuber butanol fraction on the mechanical and electrical properties of isolated rabbit atrium

S.A. Hong, C.W. Park, M.S. Kim and S.G. Shin

*Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University*

In Chinese medicine, it is said that Aconiti tuber has cardiotoxic, diuretic and analgesic effects. Kim et al reported that alkaloid free part of Aconiti tuber,  $\text{CHCl}_3$  insoluble fraction, showed inotropic effect on isolated frog heart and inotropic effect is potentiated by n-butanol fractionation.

To investigate the effect of Aconiti tuber butanol fraction on the mechanical and electrical properties of heart, change of active tension, excitability and refractory period of isolated rabbit atrium in the presence of butanol fraction were measured and the comparison with that of ouabain and quinidine was done.

The observed results are as follows.

1.  $5 \times 10^{-4}$ g/ml concentration of Aconiti tuber butanol fraction showed approximately same effect with therapeutic concentration of ouabain on the increment of contractile force, and the effect of  $2 \times 10^{-3}$ g/ml was greater than that of  $1 \times 10^{-6}$ g/ml of ouabain.
2. Acceleration of rate of contractile force increment in the presence of Aconiti tuber butanol fraction was greater than in ouabain, and the time to maximum tension was shorter in Aconiti tuber butanol fraction than in ouabain.
3. The excitability of isolated atrium was slightly increased at low concentration of Aconiti tuber butanol fraction, while decreased at higher concentration.
4. Aconiti tuber butanol fraction slightly prolonged refractory period of isolated right atrium at the concentration of  $2 \times 10^{-3}$ g/ml.

### 序 論

중래의 알려진 强心劑는 有效成分이 cardenolide 와 bufadienolide 로 大別되는 steroid 배당체로 알려져 있으며, 이러한 강심배당체의 심혈관계에 對한 作用은 그 동안 많은 연구보고가 있었다.

1958年 矢數等<sup>1)</sup>은 한방에서 强心·利尿·鎮痛의 目的으로 使用되는 莖 藜 科(hellaboraceae)에 속하는 附

本 研究은 1974年度 文敎部研究助成費에 依하여 이루어졌음.

子(Aconiti tuber)에서 이미 그 毒性이 잘 알려진 알카로이드(Aconitine, Mesaconitine, Mesaconine, etc)를 제거한  $\text{CHCl}_3$  不溶性 分劃이 개구리 적출심장에서 強力한 强心作用을 나타냈다고 보고하였다. 金 등<sup>2)</sup>(1973)은 矢數의 實驗을 재확인하고 强心效果를 나타내는 成分은  $\text{CHCl}_3$  不溶性 分劃에서 다시 n-butanol로 이행됨을 보았으며 수축력의 증가 양상이 중래의 강심배당체와는 다르고 最小 有效濃度の 약 1,000배에서 toxic sign이 나타났다고 보고하였다. 최근 竹本<sup>3)</sup>도 역시 附子 butanol 分劃物에서 强心效果가 있음을 관찰하고 强心成分이라 추정되는 物質을 정제 분리한 바 兪 貞 206

~210°C인 종래의 강심배당체와는 모핵이 다른 benzamide 골격을 지닌 염기성 배당체를 검색해내고 이를 Yokonoside라 명명하였다.

금번 著者 등은 附子 but nol 분획물이 溫血動物 심장근 수축의 기계적 및 전기적 성질에 대한 직접적 영향을 관찰코저 가코 적출 左心房을 利用하여 수축력의 量的 變化와 자동박동하는 右心房에서의 흥분성(excitability) 및 불응기(refractory period)에 미치는 영향을 관찰하였다.

## 實驗方法

### 1. 實驗 材料 및 動物

附子 butanol 분획물[AF(5)]은 초오두(草烏頭, *Aconitum volubile* Pallas var. *pubescens* Regel)를 Fig. 1에서의 같이 처리하여 추출하였다.

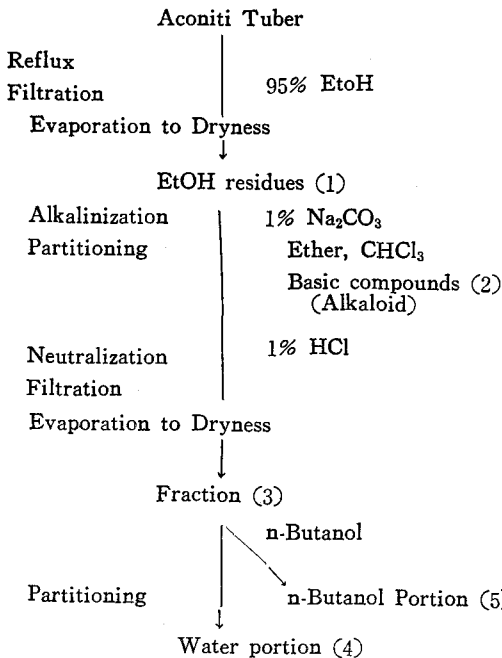


Fig.1. Extraction of Aconiti tuber butanol fraction.

實驗動物은 1.8~2.4 kg의 가토를 使用하였으며, pentobarbital 30 mg/kg로 마취 후 심장을 적출한 뒤 95% O<sub>2</sub>~5% CO<sub>2</sub>를 충분히 공급하는 Krebs'용액(NaCl 119.8 mM, KCl 4.6 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.6 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 1.2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25.0 mM, glucose 11.1 mM; pH 7.3)속에서 左右 心房을 分離하

였고 分離心房은 실험 준비기간 중 10초 이상 능기중 노출을 피하였다.

### 2. 적출 左心房 수축력의 測定

95% O<sub>2</sub>~5% CO<sub>2</sub>를 계속 충분히 공급하면서 36°C의 恒溫을 유지한 Krebs' 용액을 채운 magnus 장치(20 ml)에 적출 左心房을 현수하고 isometric tension transducer (Max. sensitivity; 0.05 gm/cm pen deflection)에 의하여 physiograph (E & M model DMP-4 A)에서 수축력의 變化를 測定하였다.

현수한 心房의 resting tension은 1.2 gm을 유지하였으며 electric stimulator (Grass model S4)로 心房筋의 역치자극보다 20% 높은 전압(duration; 2 msec, frequency; 60/min)을 갖는 전기자극을 시험자극으로 가하고 이때 發生하는 수축장력(systolic tension)을 藥物 投與 후 시간 경과에 따라 最大 效果가 나타날 때까지 관찰하였다.

使用한 藥物의 organ bath內的 농도는 AF(5)는 1×10<sup>-4</sup>g/ml, 5×10<sup>-4</sup>g/ml, 1×10<sup>-3</sup>g/ml, 2×10<sup>-3</sup>g/ml가 되도록 하였고 ouabain은 1×10<sup>-7</sup>, 1×10<sup>-6</sup>g/ml로 하였다.

### 3. 적출 右心房의 흥분성 및 불응기 測定

자동박동하는 적출 右心房을 上記와 같이 magnus 장치에 현수하고 tension transducer (Max. sensitivity; 0.05 gm/cm pen deflection)에 연결한 後 physiograph에서 박동을 記錄하였다. 이때 영양액의 溫度는 27~28°C의 범위에서 恒溫을 유지하였다.

박동수 및 진폭이 一定하여진 후 현수한 心房의 역치전압을 測定하고 그 역수를 흥분성의 척도로 삼았으며, 역치전압보다 20% 높은 시험자극에 反應하는 最大 박동수의 역수를 불응기(refractory period)로 하였다.

藥物 投與 후 60分間 그 變化를 測定하였으며 使用한 藥物의 농도는 AF(5)와 ouabain은 上記와 同一한 농도를 그리고 quinidine은 1×10<sup>-5</sup> g/ml로 하였다.

## 實驗 結果 및 考察

### 1. 적출左心房의 수축에 대한 影響

1.2 gm의 resting tension 下에서 전기자극에 의하여 나타나는 total tension의 藥物에 의한 變化를 時間的으로 측정한 결과는 Fig. 2와 같으며, Table 1에서는 藥物의 各 濃度에서 보이는 최대 수축장력을 藥物투여

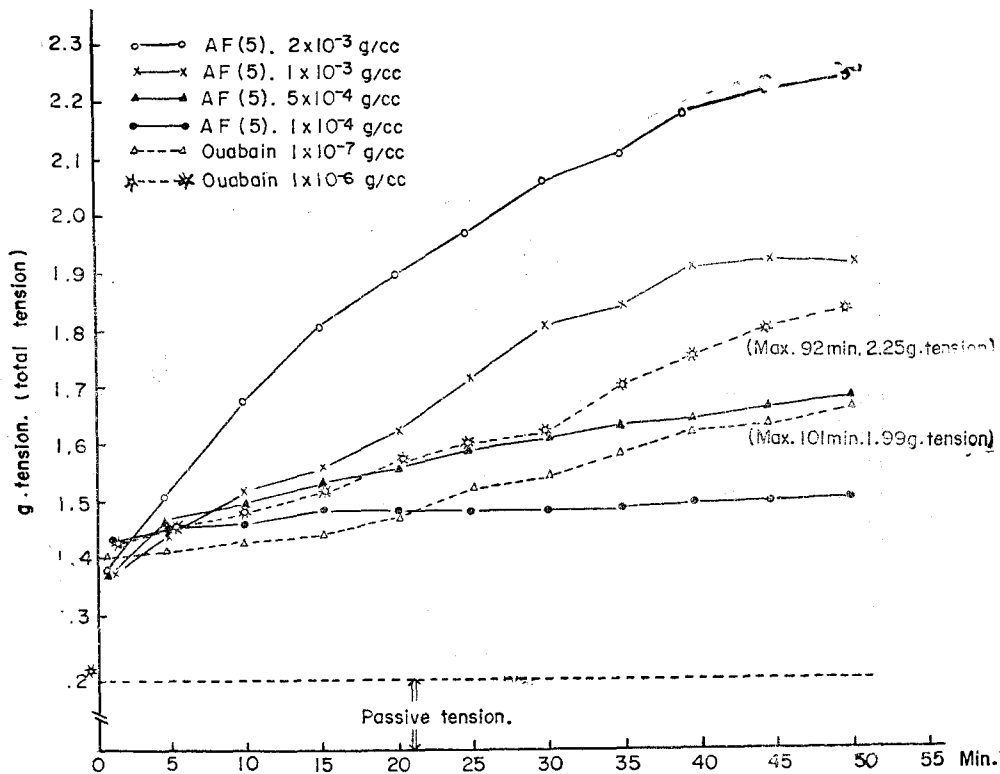


Fig. 2. Recordings of total tension influenced by AF(5) and ouabain during 50 min. session.

전의 對照 수축장력에 대한 백분율로 표시하였으며 수축장력이 2배에 이르는 소요시간 및 最大 효과를 나타내는 時間을 비교하였다.

實驗에 使用된 23개의 左心房에서 藥物 投與 전의 對照 수축장력은 대개 0.15~0.27 gm의 범위에 있었다. 그 중 한 心房은 0.48, 3개의 心房은 0.10~0.15 gm의 대조장력을 나타내었을 뿐으로 그 범위는 그리 크지 않았다.

Ouabain의 치료농도(therapeutic concentration)인  $1 \times 10^{-7}$  g/ml 및 경미한 toxic dose인  $1 \times 10^{-6}$  g/ml와 AF(5) 각 농도에 의한 효과를 비교해 볼 때, ouabain은 최대장력 및 2배의 장력을 나타내는 시간이 농도 증가에 따라 단축을 보였으며 이것은 Mc. Cattell등<sup>4)</sup> (1938)의 고양이 유도근의 수축장력에 대한 강심배당체가 미치는 효과의 實驗과 類似한 결과였다. 한편, AF(5)는  $1 \times 10^{-4}$  g/ml에서 부터 유의한 장력의 증가를 나타내었으며 2배의 장력을 나타내는 時間은 濃도가 증가할수록 빨랐으며 최대 장력에 이르는 時間은 各濃度 별 차이 없이 60분이내 이었고, 또한 수축의 증가속도는 ouabain에 비해 각 농도에 있어 현저히

빠름을 볼 수 있었다.

實驗에 使用한 각 心房의 크기가 다름에 따라 一定한(1.2 gm) resting tension 時의 수축장력의 차이로 實驗藥物 각 농도의 효과를 비교한다는 것이 절대적 의미를 갖는 것은 아니나, ouabain  $1 \times 10^{-7}$  g/ml의 濃度에서의 효과와 AF(5)  $5 \times 10^{-4}$  g/ml의 농도에서 비슷한 수축력의 증가를 나타내었고 AF(5)  $2 \times 10^{-3}$  g/ml의 농도에서는  $1 \times 10^{-6}$  g/ml의 ouabain보다 현저한 수축력의 증가를 나타내었다.

한편  $1 \times 10^{-6}$  g/ml의 ouabain은 적출 右心房에서 toxic sign을 나타내었으나 AF(5)는  $2 \times 10^{-3}$  g/ml의 농도에서도 toxic sign은 볼 수 없었다.

## 2. 적출 心房의 흥분성 및 불응기에 미치는 影響

### a) 흥분성(Excitability)

AF(5), ouabain 및 quinidine의 心房筋 흥분성에 미치는 영향은 Table 2, 3 및 Fig. 3에 나와 있는 바와 같다.

흥분성의 척도로 역치전압의 역수를 취하였으며 최

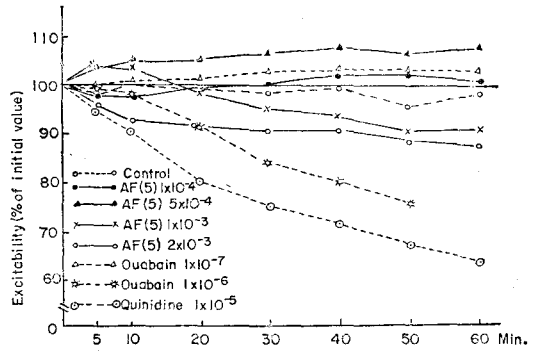
**Table 1.** Effect of AF(5) and ouabain on contractility of isolated rabbit left atrium

Drug	Max. developed tension (% of control D.T.)	Time to Max. D.T. (min.)	Time to double (min.)
Ouabain 1×10 <sup>-7</sup> g/ml	230.44	70	63
	253.57	112	58
	395.00	101	40
Ouabain 1×10 <sup>-6</sup> g/ml	476.00	92	31
	412.00	86	36
	322.68	65	28
AF (5) 1×10 <sup>-4</sup> g/ml	152.08	36.5	—
	145.45	58	—
	172.73	60	—
	126.30	47	—
AF (5) 5×10 <sup>-4</sup> g/ml	259.26	33	10
	270.00	62	27
	294.12	63	15
	222.22	48	18
AF (5) 1×10 <sup>-3</sup> g/ml	429.41	41	13
	296.00	48	8.5
	321.43	59	18
	405.56	38	9
AF (5) 2×10 <sup>-3</sup> g/ml	611.11	57	6
	490.00	63	6
	525.93	37	3
	411.76	50	9
	577.78	44	5.5

초 흥분성에 대한 약물첨가 후의 흥분성을 백분율로 표시하였다.

**Table 2.** The influence of ouabain and quinidine on excitability of isolated rabbit right atrium. 5 materials are used for each group. The reciprocals of threshold voltage are used as the measure of excitability and values of each column are the percents of initial excitability

Time.	Control (mean±S.D.)	Ouabain 1×10 <sup>-7</sup> g/ml	Ouabain 1×10 <sup>-6</sup> g/ml	Quidine 1×10 <sup>-5</sup> g/ml
5 min.	98.56±3.17	99.65±4.24	99.5 ± 3.98	95.32 ± 2.63
10 min.	100.44±0.99	100.77±4.78	98.55± 2.94	90.22 ± 5.32
20 min.	99.23±2.26	101.88±2.62	91.56± 3.59	80.57± 7.27
30 min.	98.30±6.79	104.79±5.32	84.18± 7.98	75.66±11.29
40 min.	99.68±3.94	104.09±3.81	80.68±12.00	71.61±13.29
50 min.	96.54±4.38	103.72±6.32	75.29±11.13	67.42±11.25
60 min.	98.77±4.64	103.51±5.87	—	63.32±14.28



**Fig. 3.** The influence of AF(5), ouabain and quinidine on the excitability of isolated rabbit right atrium. The reciprocals of threshold voltage are used as the measure of excitability.

藥物を 첨가하지 않는 對照心房的 흥분성은 60分の 시험기간 중 시간 경과에 따라 경미한 감소(4%이내)를 보였으며 이는 자극빈도의 증가로 인한 조절(accommodation) 現象으로 추측된다.

對照藥物인 quinidine 1×10<sup>-5</sup>g/ml 濃度에서는 時間 경과에 따른 흥분성의 저하가 현저하여 60分에는 平均 35%程度の 흥분성의 감소를 보였는데 이는 West & Amory<sup>8)</sup>(1960)의 가토 적출 右心房에서의 0.6×10<sup>-5</sup>g/ml의 농도에서 60分에 10~25%의 흥분성 감소와 비슷한 양상을 얻었으며, ouabain의 경우 Méndetz등<sup>9)</sup>(1957)은 기존 강심배당체는 신경차단 心房에서 LD<sub>50</sub> 이상의 dose부터 흥분성의 감소를 나타냈었다 했는데 본 실험에서는 1×10<sup>-7</sup>g/ml에서는 경미한 흥분성의 증가

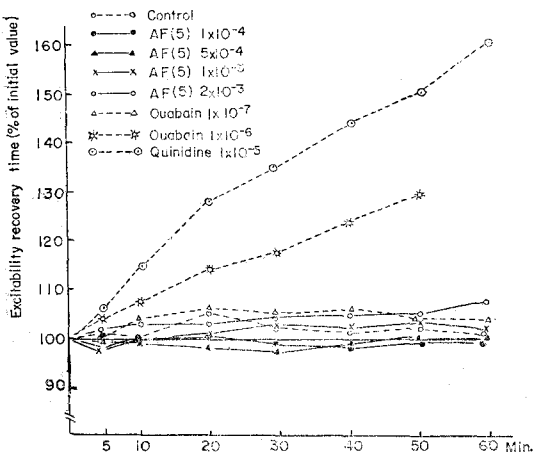
**Table 3.** The influence of AF(5) on the excitability of isolated rabbit right atrium. (5 materials for each group) The reciprocals of threshold voltage are used as the measure of excitability and values of each column are the percents of initial excitability

Time.	AF(5) $1 \times 10^{-4}$ g/ml (mean $\pm$ S.D.)	AF(5) $5 \times 10^{-4}$ g/ml	AF(5) $1 \times 10^{-3}$ g/ml	AF(5) $2 \times 10^{-3}$ g/ml
5 min.	98.60 $\pm$ 2.11	103.20 $\pm$ 9.92	103.85 $\pm$ 2.26	95.79 $\pm$ 1.90
10 min.	98.60 $\pm$ 2.11	105.77 $\pm$ 7.64	103.13 $\pm$ 3.96	93.22 $\pm$ 2.86
20 min.	99.13 $\pm$ 3.00	105.95 $\pm$ 5.49	98.35 $\pm$ 5.92	91.51 $\pm$ 3.98
30 min.	100.94 $\pm$ 2.85	107.55 $\pm$ 3.97	95.94 $\pm$ 7.00	90.99 $\pm$ 2.46
40 min.	102.24 $\pm$ 4.17	108.55 $\pm$ 6.22	93.20 $\pm$ 7.04	90.46 $\pm$ 4.56
50 min.	102.69 $\pm$ 4.41	106.31 $\pm$ 5.83	90.64 $\pm$ 9.66	88.72 $\pm$ 5.54
60 min.	101.33 $\pm$ 4.61	108.02 $\pm$ 5.96	90.15 $\pm$ 14.77	87.53 $\pm$ 5.94

**Table 4.** The influence of ouabain and quinidine on the refractory period of isolated rabbit right atrium. (5 materials for each group)

The reciprocals of max. frequency responding to test voltage are corresponding to excitability recovery time. The values of each column are the percents of initial excit. rec. time

Time.	Control (mean $\pm$ S.D.)	Ouabain $1 \times 10$ g/ml	Ouabain $1 \times 10$ g/ml	Quinidine $1 \times 10$ g/ml
5 min.	101.60 $\pm$ 2.22	100.89 $\pm$ 1.86	104.15 $\pm$ 4.78	106.90 $\pm$ 2.63
10 min.	100.62 $\pm$ 3.82	104.96 $\pm$ 5.40	108.08 $\pm$ 7.44	115.41 $\pm$ 5.44
20 min.	105.41 $\pm$ 3.95	106.42 $\pm$ 4.63	114.16 $\pm$ 7.60	129.22 $\pm$ 12.40
30 min.	102.49 $\pm$ 5.50	105.74 $\pm$ 6.93	118.59 $\pm$ 7.36	135.73 $\pm$ 11.92
40 min.	101.33 $\pm$ 6.27	106.81 $\pm$ 2.17	124.59 $\pm$ 6.05	144.00 $\pm$ 13.82
50 min.	102.55 $\pm$ 3.13	104.70 $\pm$ 3.86	130.57 $\pm$ 12.12	151.69 $\pm$ 16.47
60 min.	101.62 $\pm$ 4.48	104.39 $\pm$ 7.20	—	161.15 $\pm$ 18.63



**Fig.4.** The influence of AF(5), ouabain and quinidine on the refractory period of isolated rabbit right atrium. (5 materials for each group) The reciprocals of max. frequency responding to test voltage are corresponding to excitability recovery time.

를 나타냈으나 통계적으로는 무의미하였으며  $1 \times 10^{-6}$ 의 농도에서는 흥분성의 저하가 현저하여 50분에 25%의 감소를 보여 Méndetz 등의 實驗과 類似한 結果를 얻었으나 50分 以後는 不整脈으로 測定에 難점이 있었다.

한편 AF(5)는  $1 \times 10^{-4}$ g/ml의 농도에서는 時間 경과에 따라 매우 경미한 흥분성의 증가 양상을 띄었고  $5 \times 10^{-4}$ 의 농도에서는 10%內的 경미한 증가를 보였고 이는 統計的으로 有의意(p<0.05)하였다.

반면  $1 \times 10^{-3}$ 의 농도는 처음 10分間은 흥분성의 증가를 보이는 듯하나 그 후시간 경과에 따라 흥분성의 저하를 나타내었고  $2 \times 10^{-3}$ 에서는 흥분성의 저하가 더욱 현저하여 60分에는 13%程度의 흥분성의 감소를 보였다.

이러한 低濃度에서의 흥분성의 증가와 高濃度에서의 감소는 기존 강심배당체와는 心臟의 電氣的 性質에 같은 機轉으로 作用치 않으리라는 인상을 주며 AF(5)는

**Table 5.** The influence of AF(5) on the refractory period of isolated rabbit right atrium. (5 materials for each group.)

The values of each column are the percents of initial excitability recovery time

Time.	AF(5) $1 \times 10^{-4}$ g/ml (mean $\pm$ S.D.)	AF(5) $5 \times 10^{-4}$ g/ml	AF(5) $1 \times 10^{-3}$ g/ml	AF(5) $2 \times 10^{-3}$ g/ml
5 min.	98.99 $\pm$ 1.50	99.74 $\pm$ 3.50	98.39 $\pm$ 1.93	101.48 $\pm$ 4.02
10 min.	100.23 $\pm$ 1.64	99.95 $\pm$ 2.17	100.00 $\pm$ 3.83	103.79 $\pm$ 2.52
20 min.	100.62 $\pm$ 2.80	98.56 $\pm$ 5.34	100.98 $\pm$ 2.48	103.74 $\pm$ 3.24
30 min.	99.81 $\pm$ 1.87	97.04 $\pm$ 4.62	102.27 $\pm$ 3.02	104.02 $\pm$ 3.30
40 min.	98.82 $\pm$ 3.00	99.81 $\pm$ 5.56	102.68 $\pm$ 1.89	105.26 $\pm$ 4.93
50 min.	100.09 $\pm$ 1.66	100.63 $\pm$ 7.58	103.23 $\pm$ 2.62	105.53 $\pm$ 5.53
60 min.	100.31 $\pm$ 3.89	100.33 $\pm$ 7.39	101.31 $\pm$ 3.57	108.04 $\pm$ 5.72

더욱 高濃度에서는 흥분성의 감소가 있으리라 豫想된다.

b) 불응기(refractory period) 心房筋의 상대불응기는 역치전압을 정한 후 시험전압/역치전압=1.2의 비율로 하여 시험전압에 反應하는 最大 박동수의 역수를 흥분성 회복시간(excitability recovery time)으로 하여 對照值에 대한 백분율로 표시하였으며 60分間 그 變化를 測定하였다.

흥분성 測定에서와 같이 對照心房에서는 最大 5% 內외의 경미한 불응기의 延長을 보일 뿐이었으며, 對照藥物 quinidine 은 60分에 60%정도로 불응기를 延長시켰으며, ouabain 은  $1 \times 10^{-7}$ 의 濃度에서는 別影響이 없었고  $1 \times 10^{-6}$ 의 濃度에서 30% 정도의 延長을 보였으며 이들은 West & Amory<sup>9)</sup>(1960), Méndetz<sup>5)</sup>(1952)의 實驗과 비슷한 양상의 結果를 얻었다.

實驗藥物인 AF(5)는  $5 \times 10^{-4}$ 의 濃度에서 통제적으로는 무의미하나 경미한 불응기의 단축 양상을 보였고  $2 \times 10^{-3}$ 의 濃度에서는 약간의 상대불응기의 延長을 나타내었다( $p < 0.1$ ).

Méndetz등<sup>5)</sup>은 기존 강배당체에 의한 불응기의 단축은 심세동이나 extrasystole 등 부정박동이 出現하기 直前に 보인다 했으나 AF(5)  $5 \times 10^{-4}$ 의 濃度에서 보인 단축 양상은 비록 경미하기는 하나 實驗期間中 이렇다 할 부정박동을 수반치 않은 점으로 볼 때 AF(5)는 digitalis 와는 다른 機轉에 依해서 作用하리라 여겨지며, 각 濃도의 양상에 따라 추측컨대 濃도의 증가에 따른 불응기의 延長이 예상된다.

以上の 본 實驗結果에 따른 AF(5)의 心房筋 수축 및 전기적 性質에 미치는 양상을 기존 강심배당체인 ouabain 과 비교해 볼 때 AF(5)가 수축력의 증대가 더욱 현저하나 그 소요시간은 짧았으며, 心房筋 흥분성

및 불응기에 대해서도 ouabain 과는 달리 低濃度の 흥분성의 증가 후 高濃度에서의 감소 및 저농도에서의 부정박동을 수반치 않는 불응기의 단축 양상등의 차이 점을 보였다. 또한 본 實驗에서 AF(5)는 최초로 수축력의 증가를 인정할 수 있는 濃度인  $1 \times 10^{-4}$ g/ml의 20배의 濃도인  $2 \times 10^{-3}$ g/ml에서도 toxic sign이 나타나지 않았으며, 김동<sup>2)</sup>의 개구리 적출 심장에서 최소유효농도의 1,000배에서 toxic sign이 出現한다는 보고 등을 감안해볼 때 AF(5)는 안전역이 넓은 것으로 인정되며 上述한 바와 같은 AF(5)가 心房筋 수축의 機械的 및 電氣的 性質에 대하여 기존 강심배당체와는 다른 양상으로 作用하는 機轉에 대해서는 더 추구해 봐야 할 과제라고 사료된다.

## 結 論

1) 附子 butanol 分割物이 가토 적출 心房筋의 수축 및 전기적 성질에 미치는 影響을 기존 강심제인 ouabain 및 항부정맥제 quinidine 과 비교하였다.

2) AF(5)  $5 \times 10^{-4}$ g/ml의 濃度는 ouabain 치료농도와 비슷한 수축력의 증가를  $2 \times 10^{-3}$ g/ml는 ouabain  $1 \times 10^{-6}$ g/ml보다 현저한 증가를 보였다.

3) AF(5)는 ouabain 보다 수축력의 증가 속도가 빨랐으며, 그 최대효과에 이르는 時間도 빨랐다.

4) AF(5)는  $5 \times 10^{-4}$ g/ml의 濃度에서 경미한 흥분성의 증가를 보였고 그 以上の 濃度에서는 감소를 보였으며, 불응기에는 별 影響이 없었고 단지  $2 \times 10^{-3}$ g/ml의 濃度에서 경미한 延長을 나타내었다.

## REFERENCES

- 1) 矢數四郎: 日樂理 54:880, 1958.

- 2) 김광철, 홍사악, 박찬웅 : 부자에서의 강심작용 물질 검색에 관한 연구. 最新醫學, Vol. 12, No. 12, 77-87, 1973.
- 3) 竹本常松 : 和漢生藥 有初成分の 分離. 代謝. 10, 484-490, 1973.
- 4) Mckeen Catell, Harry Gold: *The influence of digitalis glycosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle. J. Pharmac. Exp. Ther.*, 62, 116-125, 1938.
- 5) Méndetz, R., Méndetz, C.: *The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissue. J. Pharmac. Exp. Ther.*, 107, 24-36, 1952.
- 6) Méndetz, C., Méndetz, R.: *The action of cardiac glycosides on the excitability and conduction velocity of the mammalian atrium J. Pharmac. Exp. Ther.*, 121, 402-413, 1957.
- 7) Moe, G.K., Méndetz, R.: *The action of several glycosides on conduction velocity and ventricular excitability in the dog heart. Circulation*; 4, 729-734, 1951.
- 8) West, T.C., Amory, D.W.: *Single fiber recording of the effect of quinidine at atrial pacemaker site in the isolated right atrium of the rabbit. J. Pharmac. Exp. Ther.*, 130, 183-193, 1960.
- 9) D.J. Aideley: *Analysis of dynamics of muscular contraction. The physiology of excitable cells (Cambridge university press)*; 245-256.