

Tetrodotoxin 中毒家兔의 心電圖學的 研究

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室

朴容局 · 辛弘基 · 金基淳

=Abstract=

An Electrocardiographic Study on Tetrodotoxin Intoxicated Rabbits

Yong Kuk Park, Hong Kee Shin, and Kee Soon Kim

*Department of Physiology, School of Medicine, Han Yang University
Seoul, Korea*

Tetrodotoxin (TTX) is the purified active principle responsible for tetrodon (Puffer-fish) poisoning which has long been known in the Orient. The pharmacological actions of TTX have been rather extensively investigated. Two of the most prominent effects of intravenously administered TTX are severe hypotension and respiratory paralysis resulting from its depressant actions on tissues. This depressant actions of TTX in turn result from the selective inhibition of sodium-carrying mechanism which is essential to generation of the action potential. TTX differs from local anesthetics in that it does not affect potassium conductance.

Although the mechanism of the hypotensive action of TTX remains a subject of controversy, most investigators agree that TTX-induced hypotension is caused by alteration in the blood vessels rather than the heart. Not only the study on the effects of TTX on cardiac function is meager but the results of reported works are often contradictory.

The present study was undertaken to investigate the effect of TTX on the electrocardiogram of the rabbit and to compare them with well known electrocardiographical characteristics found in digitalis and quinidine intoxicated animals. The results obtained from the present study are summarized as follows.

1. No changes were found in P-R interval and QRS duration after i.v. administration of 1.0 μg to 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TTX to the animals. It is obvious that there were no conduction disturbance between atria and ventricles as well as in the ventricular tissue.

2. In 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TTX group, S-T interval and T-P segment were not changed whereas marked changes were observed in 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TTX group.

3. The first and second degree A-V blocks appeared in the 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TTX group.

4. TTX differs from digitalis and quinidine in that it does not cause S-T interval depression and T-wave inversion. In contrast with digitalis, TTX caused Q-T interval prolongation.

서 론

Tetrodotoxin(TTX)은 복어독의 주성분으로서 우리나라를 위시한 동양의 여러나라에서 포획되는 *Gymnodontes* 아목에 속하는 비과의 어류에서 발견되며 중

다른 차이는 있으나 특히 난소, 간, 장, 및 피부등의 조직에 많이 포함되어 있으며 또한 이 조직내 함유량은 계절적으로도 변동한다고 한다.

복어중독에 관한 최초의 기술은 BC 27~28세기 신농에 의하여 쓰여진 것으로 전해지는 본초경에서 찾아 볼 수 있다고 하나 이책이 쓰여진 실제연대는 BC 1~

2세기 경으로 추정된다고 한다¹¹. 이 복어독에 대한 체계적인 연구가 시작된 것은 19세기 말에 Remy와 Takahashi¹² 등에 의한 것으로 믿어지나 Spheroides속 복어의 난소로부터 독물질을 최초로 추출 정제하여 tetrodotoxin이라 명명한 사람은 Tahara¹³라고 한다. 1950년 Yokoo¹⁴는 Spheroides rubripes의 난자로부터 spheroidin을 추출 결정화하는데 성공하였고 이년후 Tsuda와 Kawamura¹⁵는 전자와는 독립적으로 같은 종의 복어난소로부터 독물질을 분리하여 역시 tetrodotoxin이라 하였는데 1956년 이 두 독물질은 같은 것이라는 것이 판명되었다¹⁶. 그후 1964년에 이르러 TTX는 $C_{11}H_{17}N_3O_8$ 의 분자식을 갖는 일종의 amino perhydroquinoxaline이란 것이 밝혀지므로서^{6,7} 이는 1940년 초 미국에서 Salamandridae로부터 추출한 tarichatoxin이라고도 동일한 물질임이 확인되었다¹⁷.

TTX가 조직세포 및 기관의 기능에 미치는 영향에 관하여서는 이미 많은 연구가 이루어져 있다. TTX는 활동전위 생성과정의 첫단계인 Na의 이동은 차단하나 K의 투과성에는 아무런 영향을 미치지 않는다는 점에서 일반마취제와는 다르다고 한다¹⁸. TTX에 의하여 강력한 영향을 받는 조직기관으로서는 신경의 축색^{9,10}, 골격근섬유¹¹, 및 전기어류의 발진판¹² 등이 지목되나 심근과 동방결절세포들은 TTX에 대한 저항이 상당히 큰 것으로 알려지고 있다¹³. 특히 TTX를 정맥내 투여하였을 때 볼 수 있는 주작용으로서는 호흡마비와 아울러 저혈압을 들 수 있는데 이러한 저혈압은 심장기능의 감소보다는 말초혈관의 확장에 기인하는 것으로 학자들의 의견이 일치되고 있다¹⁴.

TTX가 심장기능에 미치는 영향을 추구한 연구는 그리 많지 않은 편이다. TTX는 고농도에서는 심박수의 감소와 방실간 전도장애에 의한 부정맥을 일으킨다는 보고¹⁵가 있으며, 한편 저농도에서는 별 영향이 없다는 주장¹⁶과 미주신경차단 및 atropine 처리에도 영향을 받지 않는 경도의 심박감소반응이 일어난다는 것 같은 견해¹⁶가 있다. 최근 Urthaler와 James¹⁷는 동맥을 통하여 방실결절에 투여된 TTX가 방실간 전도 시간과 방실결절의 자동능에 미치는 영향을 관찰한 실험에서 TTX는 특수전도 조직에는 직접적인 영향은 없으며 자율신경의 기능차단에 의한 간접적인 영향만이 있을 수 있음을 강조하였다. 최근 Huang¹⁸에 따르면 TTX는 anti-arrhythmic effect를 가지며 분명히 심장조직에 영향을 미친다고 하였다. 한편 digitalis를 위시한 몇몇 약물중독때 심전도상의 특증이 나타남은 주지의 사실이며 또한 TTX의 작용기전이 Na의 투

과성억제이므로 이에 의하여 심전도상의 특증이 있을 것으로 예상된다.

본 실험은 TTX 중독시 심전도상의 특증과 이에 미치는 TTX의 농도 및 투여후 경과시간등의 영향을 알며 또한 이를 이미 잘 알려진 digitalis 및 quinidine 중독시의 심전도상의 변동과 비교하고자 시행되었다.

실험동물 및 방법

실험동물로는 체중 1.5~2.0 kg의 가토 20마리를 알수의 구별없이 사용하였다. 실험동물을 배위로(supine position) 고정대에 고정하고 경부를 2% procaine 용액으로 국소마취 시킨다음 경동맥을 노출하여 이를 생리적식염수로 채워진 cannula를 통하여 P23AC Statham pressure transducer에 연결한 후 동맥압을 Grass 회사제 Model 7 polygraph 상에 연속적으로 기록하였다.

심전도는 침상전극을 사용하여 표준사지유도법에 따라 polygraph 상에 연속적으로 기록하였으며 여기서 사용된 preamplifier는 Grass 회사제 Model 7P6A였다. 한편 심전도 기록시 용지의 주행속도는 100 mm/sec로 하였으며 파고는 역시 심전도상 1 cm의 높이가 1 mV의 전위변동이 되도록 하였다.

본 실험에서 쓴 TTX는 일본 Sankyo 회사제 tetrodotoxin, crystalline 3X로서 이는 pH 4.8~4.9인 citric acid-sodium citrate 완충액에 1:5 비율로 용해한 후 냉장고에 저장하였다가 회석하여 토끼 귀의 정맥을 통하여 주입하였다.

본 실험에서는 예비실험을 통하여 결정된 용량인 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 각각 10마리의 동물에 투여하였고 또한 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군중의 다섯예에서는 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 투여한후 1시간이 지난다음 다시 처사용량인 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여하여 보았다. 전 실험을 통하여 혈압과 심전도는 TTX 투여전과 투여후 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30 및 60분에 기록하였으며 심전도는 제 II 유도에 의한 기록을 주로 분석 비교하였다.

연구결과

가토의 체중 kg 당 1.0 μg 의 TTX를 정맥내로 투여하기 직전과 투여후 60분까지 얻은 심전도에서 QRS 파장(QRS duration), P-R 간격(P-R interval), S-T 간격(S-T interval), 및 T-P분절(T-P segment)의 시간차는 표 1과 같으며 특히 T-P분절과 S-T 간격의 변

Table 1. Values of electrocardiographic complexes, intervals and segment of the rabbit before and after administration of tetrodotoxin (1.0 μ g/kg)

Time	0 min	1 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
QRS duration (msec)	49.0 1.0	47.6 0.8	48.0 0.6	47.8 1.0	48.0 0.9	47.8 1.0	48.4 1.3	48.6 1.4	48.6 1.4	47.6 1.6
P-R interval (msec)	62.3 3.6	62.1 3.6	61.5 3.8	61.9 3.5	61.8 3.6	62.6 4.4	62.0 4.5	62.3 4.1	62.3 4.4	61.1 3.8
S-T interval (msec)	91.1 5.8	94.4 7.1	99.8 8.8	106.4 9.7	106.1 10.1	103.8 9.8	97.7 9.9	94.0 7.3	90.4 6.4	90.7 5.3
T-P segment (msec)	14.4 3.4	15.4 3.5	19.4 3.5	21.8 3.4	20.2 3.7	18.4 3.6	17.7 3.7	16.1 3.8	15.1 3.8	14.8 3.8

All values are mean \pm SE.

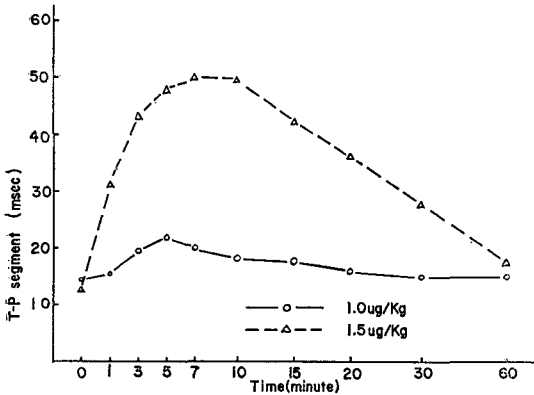


Figure 1. Changes in T-P segment value of rabbit after tetrodotoxin administration.

Fig. 1. Changes in T-P segment value of rabbit before and after tetrodotoxin administration

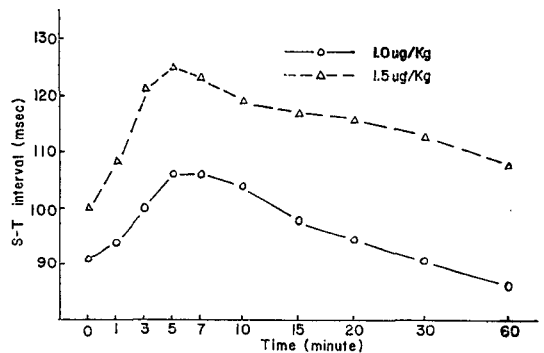


Figure 2. Changes in S-T interval value of rabbit before and after tetrodotoxin administration.

Fig. 2. Changes in S-T interval value of rabbit before and after tetrodotoxin administration

동을 그림으로 보면 그림 1 및 그림 2에서 보는바와 같다.

QRS 파장 및 P-R 간격은 TTX 투여 전후에 있어서 거의 차이가 없고 S-T 간격 및 T-P 분절은 TTX 투여 5분후에 대조치 91.1 \pm 5.8 msec 및 14.4 \pm 3.4 msec에서 각각 106.4 \pm 9.7 msec 및 21.8 \pm 3.4 msec로 변동하였다.

표 2는 실험동물에 1.5 μ g/kg의 TTX를 투여하였을 때 얻은 심전도를 분석한 결과이며 이중 특히 T-P 분절 및 S-T 간격의 시간경과에 따르는 변동을 보면 그림 1 및 그림 2와 같다.

한편 그림 3은 1.0 μ g/kg 및 1.5 μ g/kg의 TTX를 투여한 군에서 얻은 실제의 심전도이다. 이 군에서도 역시 QRS 파장 및 P-R 간격에는 변동이 없는 반면에

Table 2. Values of electrocardiographic complexes, intervals and segment of the rabbit before and after administration of tetrodotoxin (1.5 μ g/kg)

Time	0 min	1 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min	30 min	60 min
QRS duration (msec)	46.2 0.6	46.8 0.6	47.0 0.7	46.4 0.6	45.7 0.6	45.8 0.3	45.8 0.3	46.2 0.5	46.4 0.6	46.4 0.6
P-R interval (msec)	59.0 2.8	62.4 4.8	62.5 2.5	61.8 2.6	61.0 2.7	60.7 2.7	60.7 2.0	59.5 1.4	59.5 2.1	58.5 2.3
S-T interval (msec)	100.2 3.9	108.5 4.8	121.4 5.1	124.8 5.2	123.5 4.2	119.2 4.4	117.1 4.6	115.8 4.8	112.4 6.0	107.4 4.2
T-P segment (msec)	12.7 1.2	31.2 4.3	43.0 4.3	48.1 6.4	50.0 7.0	49.5 7.8	42.2 8.3	36.1 7.4	27.5 6.3	17.0 2.4

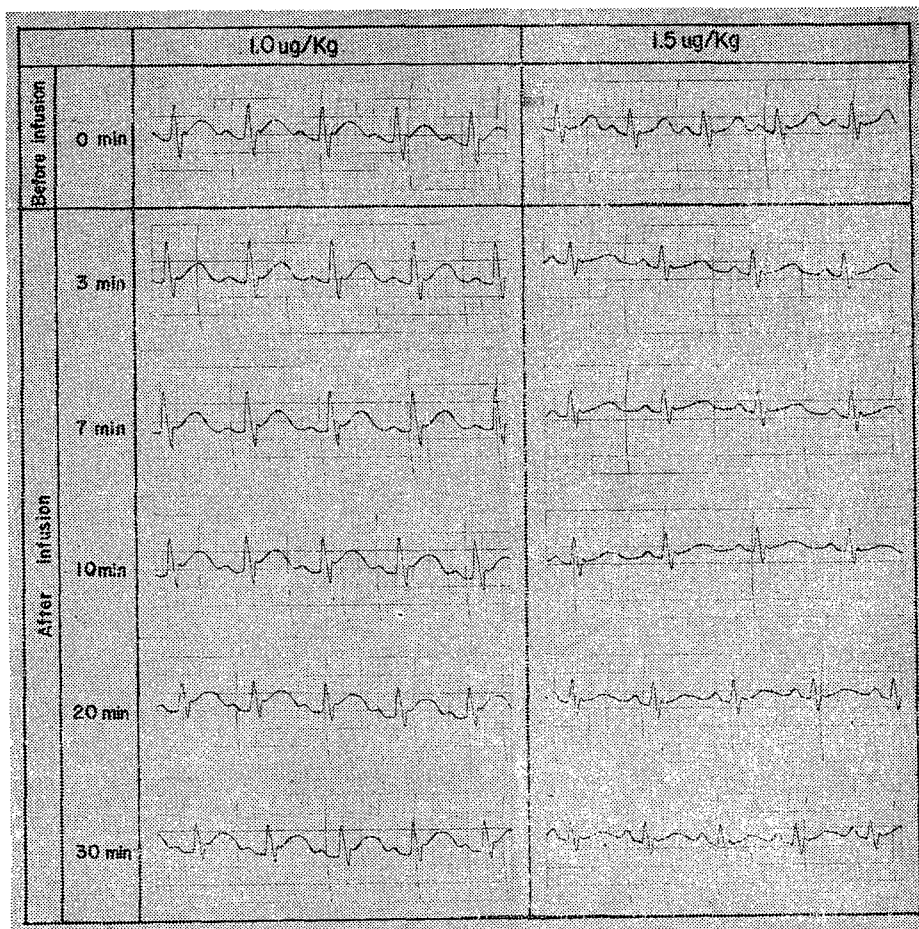


Fig. 3. Electrocardiograms of the rabbit after administration of tetrodotoxin

S-T 간격과 T-P 분절은 대조치 100.2 ± 3.9 msec 및 12.7 ± 1.2 msec 에서 TTX 투여 후 5분에 각각 124.8 ± 5.2 msec 및 48.1 ± 6.4 msec 로 현저하게 길어졌다. 여기서 T-P 분절은 TTX 투여 1분부터 30분 사이에 현저하게 증가하였으며 60분후에는 거의 대조치로 회복됨을 볼 수 있으나 S-T 간격은 투여 후 3분부터 현저하게 증가하여 5분에 최고치에 달하였다가 서서히 회복되었다.

TTX $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 후 다시 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 다섯예에서 얻은 심전도상의 특증은 심한 T-P 분절의 연장과 2:1, 3:1, 및 4:1의 방실간차단이었으며 그림 4는 이중 한예에서 기록한 심전도이다.

한편 각 농도의 TTX 투여시에 일어나는 동맥압의 변동을 보면 표 3 및 그림 5와 같다. $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX를 투여했을 때 혈압은 투여 3분에 최소치로 감소하였다가 20분후에는 거의 회복되나 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 투여

Table 3. Mean arterial blood pressure of rabbits before and after administration of tetrodotoxin

Dosage	Time	Blood pressure(mmHg)						
		0 min	3 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min
1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Mean	109.9	67.8	74.9	86.6	101.3	103.8	106.6
	±SE	2.7	8.5	9.9	6.7	2.1	2.1	2.8
1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Mean	105.1	51.0	55.0	70.9	83.3	90.5	90.9
	±SE	3.7	3.5	5.9	8.4	8.3	6.4	2.0

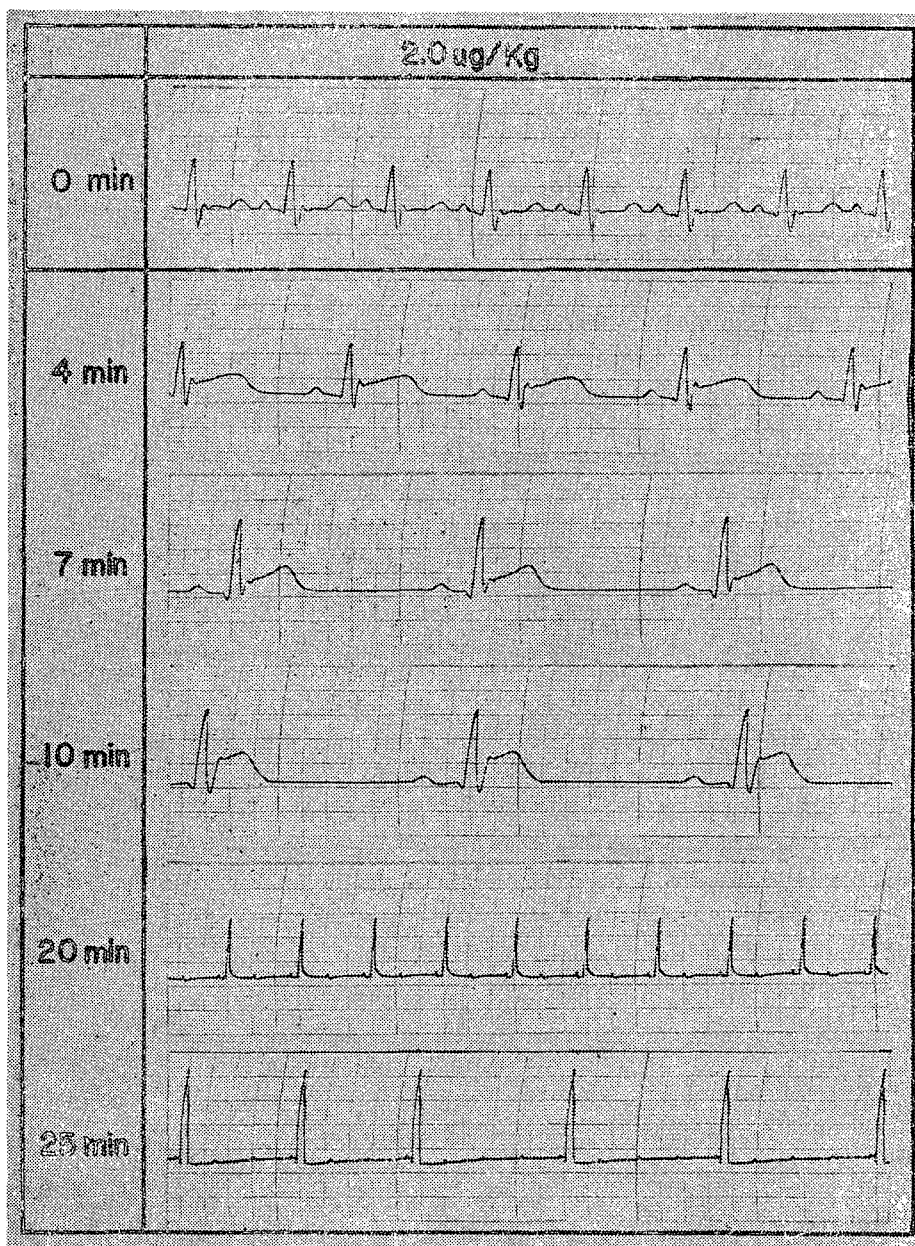


Fig. 4. Electrocardiograms of the rabbit after severe intoxication with tetrodotoxin

군에서는 투여후 3~5분에 최소치로 하강하여 그후 회복은 되나 60분까지도 완전히 회복되지는 않았다. 이러한 혈압하강의 원인은 심박수감소보다는 말초혈관의 확장에 기인할 것이다.

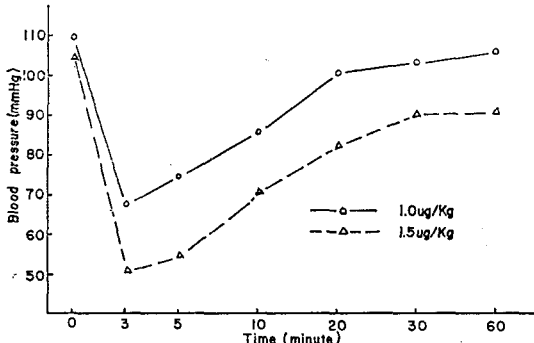


Figure 5. Changes in mean arterial blood pressure of rabbits before and after administration of tetrodotoxin.

Fig. 5. Changes in mean arterial blood pressure of rabbits before and after administration of tetrodotoxin.

고 찰

TTX가 생체기능에 미치는 영향으로서서는 호흡마비, 저혈압, 체온하강¹⁹⁾, 시냅스, 근육세포 및 신경세포에서의 전도차단등을 들 수 있으나 이것의 보다 기본적인 작용기전은 활동전위 생성과정의 초기에 일어나는 Na에 대한 막의 투과성증가를 억제한다는 것이며 이것이 procain 등의 국소마취제와 다른점은 K에 대한 투과성에는 아무런 영향도 미치지 않는다는 것이다⁹⁾.

TTX가 어떻게 Na의 이동을 억제하는지에 대하여서는 미상한 점이 많으나 Narahashi 등은²⁰⁾ 세포막의 어떤 성분과 결합한 TTX가 세포막에 흡착된 Ca의 유리를 방해하기 때문이라고 시사하고 있다. 이상의 지견으로 볼때 TTX는 심장에 있어서도 흥분파발생 및 전도과정에 차질을 초래할 것이 예상되나 서론에서 지적했듯이 심박수에는 영향이 없다는 주장과¹⁵⁾ 경도의 sinus bradycardia를 수반한다는 엇갈린 전해가¹⁶⁾ 있을뿐만 아니라 치사용량의 TTX투여에 의한 사망적전의 동물에서도 일반적으로 심박수는 정상이었다는 보고와²¹⁾ 20 μg/kg의 대량투여시에만 방실간의 전도차단에 의한 심박수감소와 부정맥을 관찰하였다는 보고¹⁵⁾도 있다. Ishihara²¹⁾는 두꺼비의 심장에서 25%의 P-R 분절의 연장을 보고한 바 있으나 본 실험에서는 P-R 간격의 변동이 없는 것으로 보아 적어도 TTX는 1.0~1.5 μg/kg의 용량에서는 방실간의 전도에 차질을 일으키지 않는 것으로 풀이된다.

Urthaler와 James²²⁾는 동맥을 통하여 방실결절로 TTX를 투여하였더니 1 μg/ml의 용량에서는 아무런 영향도 없었고 신경세포에서 전도차단을 일으키기에

충분한 10 μg/ml의 용량에서는 약간의 전도장애를 볼 수 있다고 한다. 이러한 전도장애는 신경차단에 의하여 간접적으로 결과되는 것으로서 이는 심장조직은 pacinian corpuscle처럼 TTX에 대하여 내력이 크거나 아니면 동물의 심장에서 흥분파의 생성과 전도에는 Na의 세포막내로의 이동이 필수요건이 되지 아니함을 시사한다고 하였다. TTX는 T-파의 높이를 epinephrine처럼 증가시킨다는 보고¹⁵⁾도 있으나 본 실험에서는 증가뿐만 아니라 오히려 감소한 경우도 있어서 작용방향을 단정할 수 없었다. 그리고 S-T 간격의 연장은 주로 T-파의 파장이 길어진 때문이며 T-P 분절의 연장은 분명히 sinus bradycardia가 있음을 밝혀주고 있다. 최근 Huang¹⁸⁾은 2~4 μg/kg의 TTX는 분명히 심장조직에 영향을 미치며 aconitine에 의해 유발된 부정맥을 완화시키며 심실의 fibrillation threshold도 상승시킨다고 하였다. 본 실험에서는 QRS 파장은 TTX에 의하여 변동되지 않았으나 파고는 다소 감소하였다. 한편 치사용량인 2.0 μg/kg를 투여하였을 때는 현저한 S-T 간격 및 T-P 분절의 연장뿐만 아니라 1도의 방실차단이 있는 다음 2도의 부분적 방실차단을 볼 수 있었으며 T-파의 평저화가 있는 경우도 있었다. Digitalis가 심전도에 미치는 영향으로서서는 소량투여시는 S-T 분절의 하강, Q-T 간격의 단축, T-파의 전도를 들 수 있고 대량투여시는 sinus bradycardia 및 1도의 방실차단을 위시한 거의 모든형의 부정맥을 볼 수 있다고 하며²²⁾ 한편 quinidine 및 phenothiazine은 다같이 S-T 분절의 하강, T-파의 평저화, 및 Q-T 간격의 연장을 초래한다고 한다²²⁾. 본 실험의 결과로 볼 때 1.0 μg/kg의 TTX투여시는 심전도상에 큰 변동을 초래하지 않으며 투여용량 1.5 μg/kg일때는 S-T 분절의 하강 및 T-파의 전도가 없다는 점에서 digitalis나 quinidine 중독시와는 차이가 있다 하겠다. 또한 TTX에 의하여 S-T 간격이 연장된다는 것은 quinidine의 영향과는 같으나 digitalis의 작용과는 상반된다. 한편 심전도는 연령, 성, 체중, 흥파의 모양, 인종, 운동, 흡연, 및 음식물섭취 등에 의하여 영향된다는 것은 잘 알려진 사실이며 본 실험에서 얻은 정상토끼의 심전도의 시치를李의 보고²³⁾와 비교해보면 P-R 간격(30 msec), Q-T 간격(140 msec), R-R 간격(220 msec) 등은 대차가 없으나 QRS-duration이 45 msec 내외로서李가 보고보다도 15 msec가 길었다.

결 론

TTX 중독시 심전도상의 변동을 추구하고 또한 이따

알려진 digitalis 나 quinidine 등의 약물중독시의 심전도와 비교하고자 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 tetrodotoxin 을 정맥주사한 가토에서 60분간 혈압과 심전도를 기록하여 이를 분석한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중 kg 당 1.0 μg 및 1.5 μg 의 TTX 를 투여한 군에서 P-R 간격 및 QRS 파상에는 아무런 변동을 볼 수 없었으며 이것은 방실간 및 심실조직내에서의 흥분 파전도에 이상이 없었다는 것을 말해준다.

2. S-T 간격과 T-P 간격은 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX 투여군에서는 다소 연장되는 듯 하나 유의한 변동은 아니고 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 TTX 투여후 3~5분에 현저히 연장되어 그후 60분까지 서서히 회복되었다. 이 T-P 간격의 연장은 sinus bradycardia 에 의함을 알 수 있다.

3. 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 TTX 를 투여한 군에서는 1도 및 2도의 방실간차단을 볼 수 있었다.

4. TTX(1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 중독시는 S-T 분절의 하강 및 T-파의 전도가 일어나지 않은 것은 digitalis 나 quinidine 과는 다른 점이며 Q-T 간격이 연장됨은 quinidine 과는 같으나 digitalis 와는 다른 점이다.

REFERENCES

- 1) Kao, C.Y.: *Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena. Pharmacological Reviews. 18(2): 997-1049, 1966.*
- 2) Tahara, Y.: *Über das tetrodongift. Biochem. Zeitsch., 10:255-275, 1910.*
- 3) Yokoo, A.: *Chemical studies on globefish poison. III, separation of spheroidin. J. Chem. Soc. Jap., 71:590-592, 1950.*
- 4) Tsuda, K. and M. Kauamura: *The constituents of the ovaries of globefish. VII. Purification of tetrodotoxin by chromatography. J. Pharm. Soc. Japan, 72:771-772, 1952.*
- 5) Arakawa, H.: *Chemical studies on fugu poison. J. Chem. Soc. Japan, 72:1295-1297, 1956.*
- 6) Tsuda, K., R. Tackikawa, K. Saka, C. Tamura, D. Amakasu, M. Kawamura, and S. Ikuma: *On the structure of tetrodotoxin. Chem. Pharm. Bull., 12:642-645, 1964.*
- 7) Goto, T., Y. Kishi, S. Takahashi, and Y. Hirata: *Tetrodotoxin, XI. Tetrahedron. 21:2059-2088, 1965.*
- 8) Buchwald, H.D., L. Durham, H.G. Fischer, R. Harda, H.S. Mosher, C.Y. Kao, and F.A. Fuhrman: *Identity of tetrodotoxin and tarichatoxin. Science, 143:474-475, 1965.*
- 9) Narahashi, T., J.W. Moore, and W.R. Scott: *Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons. J. Gen. Physiol. 47:965-974, 1964.*
- 10) Nakamura, Y., S. Nakajima, and H. Grundfest: *Action of tetrodotoxin on the electrogenic components of squid giant axon. J. Gen. Physiol. 48:985-996, 1965.*
- 11) Nakajima, S., S. Iwasaki, and K. Obata: *Delayed rectification and anomalous rectification in frog's skeletal muscle membrane. J. Gen. Physiol. 46:97-115, 1962.*
- 12) Dettbarn, W.D., H.B. Higman, P. Rosenberg, and D. Nachamansohn: *Rapid and reversible block of electrical activity by powerful marine biotoxins. Science, 132:300-301, 1961.*
- 13) Tomlinson, J.C. and T.N. James: *Pharmacologic actions of tetrodotoxin studied by direct perfusion of the sinus node. Circulation Res. 23:501-506, 1968.*
- 14) Koizumi, K., D.G. Levine, and C. McC. Brooks: *Effect of tetrodotoxin on the central nervous system. Neurology, 17:395, 1967.*
- 15) Kao, C.Y. and F.A. Fuhrman: *Pharmacological studies on tarichatoxin, a potent neurotoxin. J. Pharmacol. 140:31-40, 1963.*
- 16) Tsukada, O.: *Sur le mechanism de la bradycardia provoqué par la tetrodotoxin cristallisé. Ann. Rep. Inst. Food Microbiol. Chiba Univ. 10:78-83, 1957.*
- 17) Urthaler, F. and T.N. James: *Effect of tetrodotoxin on A-V conduction and A-V junctional rhythm. Am. J. Physiol. 224:1155-1161, 1973.*
- 18) Huang, T.F.: *Effect of tetrodotoxin on experimental arrhythmias. Europ. J. Pharmacol. 26:77-81, 1974.*
- 19) Clark, W.G. and B.A. Coldwell: *The hypothe-*

- rmic effect of tetrodotoxin in the unanesthetized cat. J. Physiol. 230:427-429, 1973.*
- 20) Feinstein, M.B.: *Inhibition of caffeine rigor and radiocalcium movements by local anesthetics in frog sartorius muscle. J. Gen. Physiol. 47:151, 1963.*
- 21) Ishihara, F.: *Über die physiologische wirkungen des Fugutoxin. Mittheil Med. Fak. To-kyo Univ. 20:375-426, 1918.*
- 22) Goldman, M.J.: *Principles of clinical electrocardiography. Lange, pp. 282-286, 1973.*
- 23) Lee, K.Y., E.H. Yoo, O.S. Park, C.Z. Kim. and S.W. Kang.: *An apparatus and electrodes for studying electrocardiographic changes in small animals. Korean J. Physiol. 2:53-58, 1968.*