

칼슘 및 칼륨이온이 흰쥐 子宮筋 活動電壓에 미치는 影響

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 철 수 · 김 기 환

=Abstract=

Effects of Ca^{2+} and K^+ on the Spike Action Potentials in Oxytocin-induced Uterine Contractions

Chul Soo Kim and Ki Whan Kim

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

The influences of extracellular Ca^{2+} and K^+ upon the spike action potentials were studied in isolated uterine strips of rat. Regular, rhythmic uterine contractions were induced by the administration of oxytocin(0.2~0.5 I.U.), and recorded with force transducer. Spike action potentials were extracellularly measured by use of suction electrode, and compared with those recorded intracellularly by glass microelectrode.

The results obtained were as follows:

- 1) The frequency and duration of spike bursts, and the number of spikes in a burst could be analyzed by use of both methods. But the absolute values of membrane potential were not measurable with the suction electrode.
- 2) The duration of contraction(CD_{90} ; the duration of 90% relaxation) was lengthened from the control 17.0 sec to 20.6 sec, in parallel with the increase of spike number from the control 21 to 26, as the increase in Ca^{2+} concentration from 2 to 4 mM.
- 3) The amplitude and frequency of contractions were gradually decreased, simultaneously with the decrease in the number of spikes in a burst, when the Ca^{2+} -antagonist, verapamil was administered cumulatively.
- 4) The number of spikes was changed from the control 15 to 7, in case of the administration of very low dose of verapamil(10^{-6} g/l).
- 5) Increase in the numbers of spike bursts was well matched to the increase in frequency of contractions when extracellular K^+ was increased.

序 論

子宮筋은 外原性 神經의 흥분이 없어도 自發的 收縮을 할 수 있는 單單位性 平滑筋(unitary smooth muscle)으로서, 여러 藥物과 호르몬 및 이온 環境에 따라 收縮性的 變化(Feinstein, 1966; Schild, 1967; Diamond and Marshall, 1969; Osa, Suzuki, Katase and Kuriyama, 1974; Bengtsson, 1977; Kuriyama

and Suzuki, 1976 a)를 보인다. 이중 oxytocin은 平滑筋에 작용하는 여러 藥物처럼 膜電壓 및 膜興奮性에 關여한다는 學說(Csapo, 1962; Kuriyama and Suzuki, 1976 b)이 많으며 수축기구 자체에 직접적인 작용을 한다는 見解(Berger and Marshall, 1961)도 있다.

Ca^{2+} 의 작용은 여러 藥物과 호르몬을 投與하거나 이온 環境을 變化시켜 가며 실험을 한 결과 그 機轉에 關해 여러 說이 주장되었는데, 細胞膜의 흥분성을 조절하고(Coutinho and Csapo, 1959; Bülbiring and To-

mita, 1970; Osa, 1973) 活動電壓의 內向電流에 직접 참여하며(Abe, 1971; Anderson et al., 1971; Mironneau, 1973; Daniel and Janis, 1975; Kao and McCullough, 1975) 興奮收縮 連結物質로도 작용(Edman and Schild, 1962; Bohr, 1964; Hodgson and Daniel, 1973)하는 등, 平滑筋 活動의 여러 단계에 관여하는 것으로 알려져 있고 그 詳細한 機轉은 아직도 밝혀져 있지 않지만 여러 學者들의 共通된 結論으로서 Ca^{2+} 은 子宮의 規則的인 自發的 收縮에 必須不可缺한 것으로 되어 있다.

한편 細胞外液의 K^+ 은 그 濃도가 증가함에 따라 膜電壓을 低分極으로 유도하고 이에 따라 興奮性的 變化가 초래되는 것으로 報告(Casteels and Kuriyama, 1965; Bengtsson, 1977)되었다.

본 論文에서는 oxytocin 으로 유발시킨 子宮筋의 規則的인 收縮運動이 Ca^{2+} 과 Ca^{2+} 拮抗劑인 verapamil 및 K^+ 에 의해 어떻게 변하는가를 관찰하고, 동시에 그 機轉을 밝히고자 同時에 기록한 活動電壓의 變化를 比較分析하였다.

實驗 方法

頸動脈을 절단하고 失血로 卽死시킨 200 g 내외의 발정기 흰쥐 암컷을 開腹하여, 子宮片을 박리하고 길이로 切開하여 주변 조직을 제거한 후 길이 약 15 mm, 너비 약 3 mm, 무게 약 50 mg의 子宮筋 切片을 만들었는데 이 과정은 100% 산소로 평형을 이룬 pH 7.35의 室溫의 tris 완충용액(NaCl 158, KCl 4, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$, 1.05, glucose 5.5, tris 10 mM; 12 N HCl로 적정)이 들어있는 준비용기 속에서 시행하였다. 준

비된 子宮切片은 충분히 이완된 상태에서 1시간 동안 回復시킨 후, 굵기 5.0 가량의 실로 切片의 兩端을 결찰하여 筋肉固定器에 연결시킨 후, 다시 30분간 安定시켰다. 다시 이 切片은 100% 산소로 평형을 이루고 pH 7.35인 35°C의 tris 완충 Tyrode 용액이 들어있는 二重유리병으로 된 50 ml 용량의 실험용기에 옮겨 筋肉固定器와 等長性 收縮變換器(isometric force transducer, Device 제)에 연결하여 記錄器(Device 제)로 기록하게 한 후 다시 1시간 동안 放置하였다. 다음 oxytocin 0.2 I.U.로 수축을 촉진시키고 충분히 弛緩된 상태로부터 단계적으로 切片의 길이를 늘여가며 길이-張力 曲線을 그려 최대장력을 발생하게 하는 最適 길이(optimal length; L_0)를 구해 이 길이에서 實驗을 하였다.

活動電壓의 기록은 용량 3 ml의 horizontal chamber를 이용하여 吸入電極(suction electrode)을 子宮筋壁에 附着시켜 細胞外 記錄(extracellular recording)을 하였으며 直流 amp와 交流 amp를 동시에 작동하여 자기 비교가 가능하게 하였다.

처음은 對照群으로서 正常 Tyrode 용액내에서 oxytocin의 효과를 관찰하였고 다음은 實驗群으로서 Tyrode 용액에 Ca^{2+} 을 2 mM로부터 4 mM까지 첨가하였고 이어서 Ca^{2+} 拮抗劑인 verapamil을 10^{-9} g/l로부터 5×10^{-6} g/l의 농도로 변화시켰고 그 후 Tyrode 용액으로 子宮切片을 세척하면서 活動電壓과 張力を 계속 기록하였다. 마지막으로 正常 Tyrode 용액에서 NaCl 16 mM을 빼고 대신 KCl을 첨가하여 K^+ 농도를 10 mM, 20 mM, 30 mM로 변화시켜 部分的인 低分極을 일으킨 實驗群에서의 活動電壓 및 張力を 비교 관찰하였다.

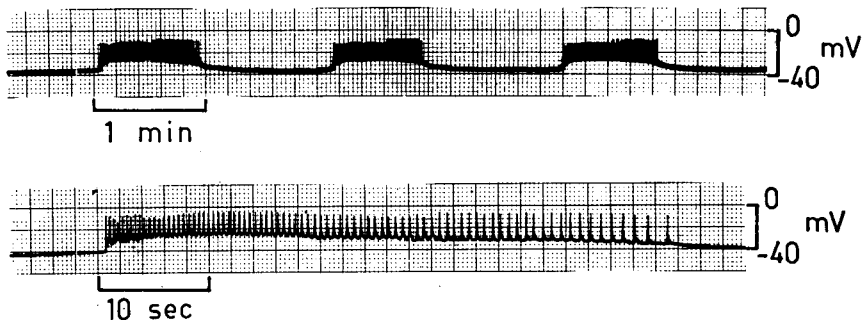


Fig. 1. Action potentials recorded intracellularly by glass microelectrode in isolated longitudinal strip of rat uterus. Rhythmic electrical bursts were induced by oxytocin(0.5 I.U.), and 84 spike action potentials were noted in each burst.

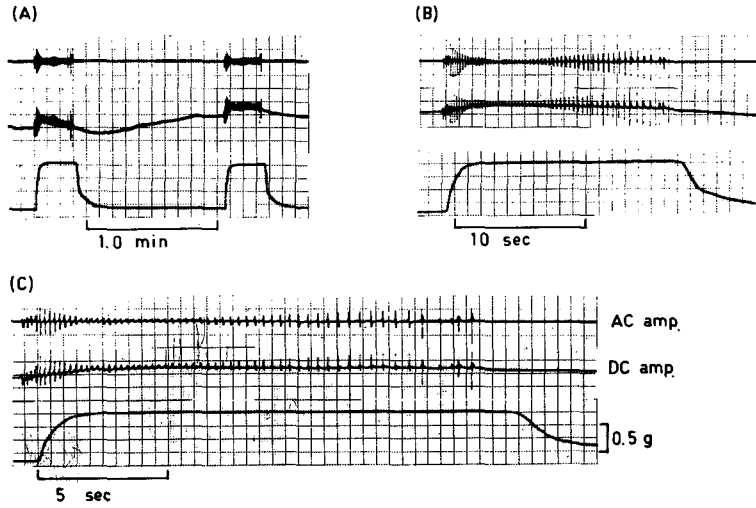


Fig. 2. Action potentials recorded extracellularly by suction electrode in isolated longitudinal strip of rat uterus. Regular contractions were induced by the administration of oxytocin (0.2 I.U.). Uterine contraction was preceded 700 msec in prior to the start of action potentials, and relaxed 1,800 msec after the cessation of spike burst. 59 spike potentials were countable in a burst.

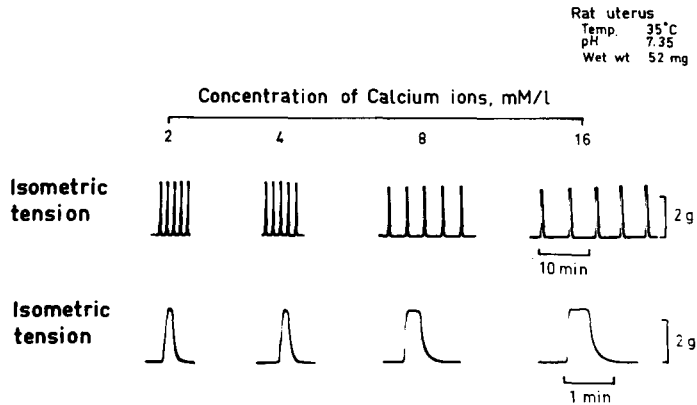


Fig. 3. Effect of Ca^{2+} on oxytocin(1 I.U.)-induced contraction in rat uterus.

以上の 모든 實驗에서 活動電壓의 頻度가 計測될 수 있도록 기록기의 속도를 적절히 빠르게 조절하였으며 張力曲線의 기록도 이와 速度를 같이 맞추어 두가지를 同時に 관찰할 수 있도록 하였다.

實驗成績

1) 細胞外 Ca^{2+} 이 子宮筋의 活動電壓 및 收縮性에 미치는 效果

oxytocin 은 10^{-3} I.U.의 농도가 되면 摘出子宮筋의

不規則한 自發的 收縮을 크기가 일정한 規則的인 收縮으로 유도하였다. 먼저 0.2 I.U. oxytocin으로 子宮筋의 規則的인 收縮運動을 유도하였으며 유리微細電極을 細胞內에 꽂아 一連의 가시電壓(spike potential)을 기록한 것이 그림 1이다.

이 細胞內 기록방법은 기록상의 많은 어려움이 있기 때문에 본 實驗에서 사용한 細胞外 活動電壓 기록법과 비교하기 위해 보인 것이다. 일련의 가시電壓을 좀 더 자세히 관찰하기 위해 기록기의 paper speed를 약 6배 증가시킨 결과 各 活動電壓의 頻度を 計測할 수 있

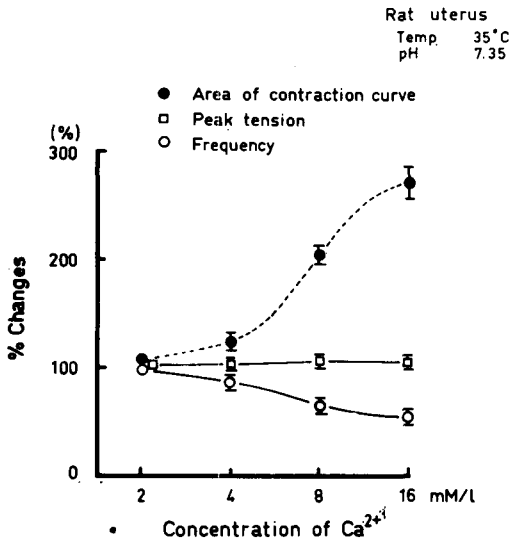


Fig. 4. Relationship between extracellular Ca²⁺ concentrations and the parameters of oxytocin(1 I.U.)-induced contractions in rat uterus(mean±SEM, n=8).

있으며 이 그림에서 보면 한 무리에 84개의 가시電壓을 볼 수 있다.

그림 2는 吸入電極을 이용하여 細胞外에서 기록한 대표적인 예이다. 가시電壓을 교류 amp와 직류 amp로 기록하였고 동시에 等長性 收縮曲線을 기록하였는데, A(50 mm/min)를 6배 빨리 기록한 것이 B(50 mm/10 sec), 12배 빨리 기록한 것이 C(100 mm/10 sec)이다. 모두에서 직류 amp 상에는 膜電壓의 變動까지 관찰할 수 있었으며 가시電壓이 나타난지 700 ms 후에 근수축이 시작되었고 가시電壓의 빈도가 점차 줄어 완전히 없어진 후 약 1,800 ms 간 최대 수축이 지속되었다. 이때 총 수축시간은 약 21.5초였고 가시電壓의 빈도는 59회

였고 최대수축력은 0.75 g이었다.

1 I.U. oxytocin 으로 수축이 촉진된 상태에서 細胞外 Ca²⁺농도를 2, 4, 8, 16 mM로 증가시킬 경우, 最大張力(peak tension)은 별로 변하지 않으나 수축의 발생빈도가 감소하고 수축 지속기간은 길어지는 代表的인 實驗例를 그림 3에 나타내었다.

子宮筋 수축을 거의 최대로 촉진시키는 oxytocin 1 I.U. 영향下에서 細胞外 Ca²⁺농도를 변화시킬 때 생기는 수축성의 변화를 정상 농도인 2 mM에서의 實驗成績에 대한 百分率로 나타낸 것이 그림 4이다.

Ca²⁺농도를 2 mM로부터 4, 8, 16 mM로 증가시키에 따라 수축곡선의 面積은 124±6, 204±5, 270±16(%) (mean±SEM, n=8)로 각각 증가하였다. 반면 수축빈도는 87±6, 64±7, 52±9(%)로 줄어 들었으며, 最大張力은 전 농도범위에서 별 差異가 없었다. 그리고 單位時間에 발생하는 總張力(수축빈도×수축곡선의 면적)은 103±9, 120±10, 126±13(%)로 조금씩 증가하는 경향을 보였으나 뚜렷한 차이는 아니었다.

細胞外 Ca²⁺농도변화가 수축성에 미치는 이러한 變化樣相을 좀더 電氣生理學的으로 分析하기 위하여 수축곡선과 더불어 동시에 活動電壓을 기록하였는바 그 代表的인 例를 그림 5와 그림 6에 나타내었다.

그림 5를 보면 느린 속도로 기록한 것이어서 Ca²⁺농도 2 mM과 4 mM에서 나타난 특징으로 수축곡선의 지속기간이 길어졌고 마찬가지로 活動電壓 발생기간도 길어졌다. 그림 5를 빠른 속도로 기록하여 실제 活動電壓 발생빈도에 대한 正確한 成績을 보여주는 것이 그림 6이다.

Ca²⁺ 2 mM에서 총 수축시간(CD₅₀)은 17초였고 가시電壓의 횟수는 21회였으며 最大收縮力은 0.5 g이었다. 이에 反하여 4 mM Ca²⁺에서의 총 수축시간은 약 21초였고 가시電壓의 횟수는 26회였고 最大收縮力은

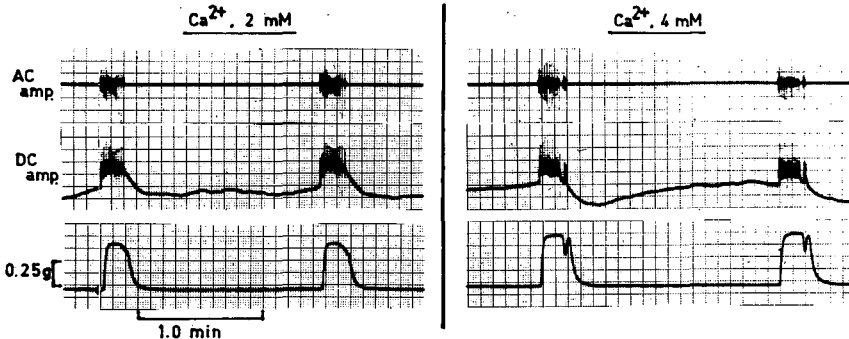


Fig. 5. Effect of extracellular Ca²⁺ on spike action potentials and contraction in rat uterus (slow tracing).

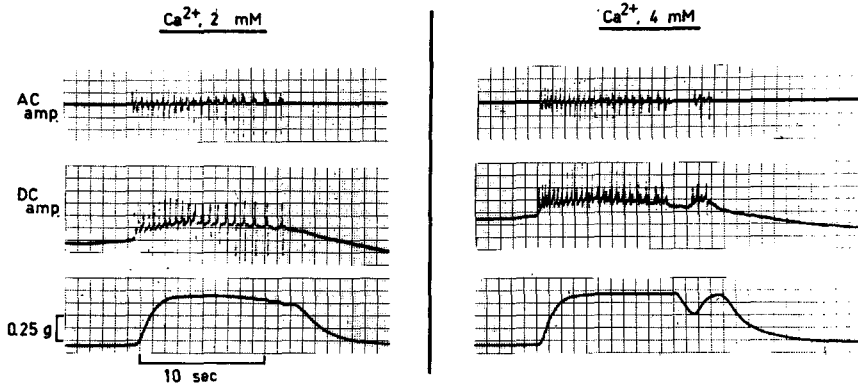


Fig. 6. Effect of Ca^{2+} on spike action potentials and contractions in rat uterus (rapid tracing). When the extracellular Ca^{2+} concentration was increased from normal 2 mM to 4 mM, the duration of contraction (the duration of 90% relaxation, CD_{90}) was lengthened from 17.0 to 20.6 sec and the number of spikes was also increased from 21 to 26 in a burst.

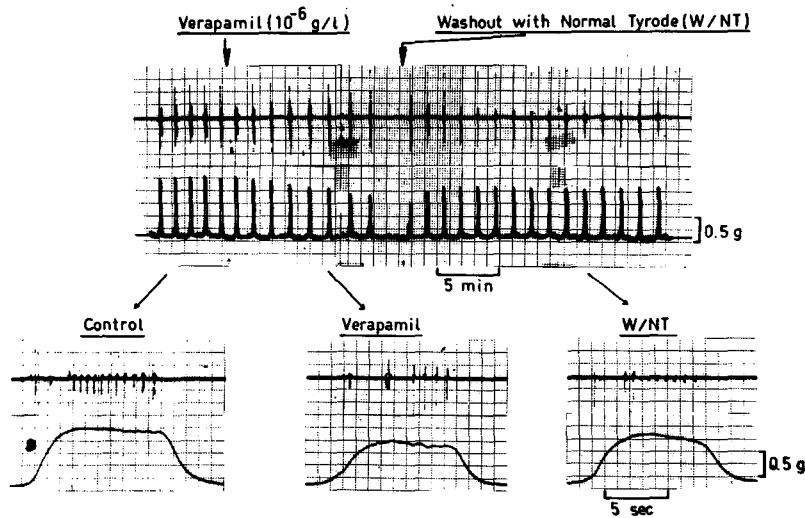


Fig. 7. Effect of Ca^{2+} -antagonist, verapamil (10^{-6} g/l), on spikes and oxytocin (0.2 I.U.)-induced contractions in rat uterus. The frequency and amplitude of contractions were gradually decreased and disappeared even at low concentration of verapamil like this. The number of spikes was decreased from the normal 15 to 7.

0.5 g 이었다.

organic Ca^{2+} antagonist 인 verapamil 을 아주 낮은 농도 (10^{-6} g/l) 로 투여했을 때 나타나는 樣相을 그림 7에 나타내었다. 투여하자 서서히 수축곡선의 크기와 수축빈도가 감소하기 시작하여 10분쯤 후에는 완전히 정지하였으나 0.2 I.U. oxytocin 이 포함된 正常 Tyrode 용액으로 갈아주자 回復되고 있음을 볼 수 있다. 活動電壓빈도는 투여 前 (control) 에는 15개가 보였으나 투여 後 5분경에는 7개로 감소되었다.

10^{-6} g/l, 10^{-5} g/l, 10^{-4} g/l 및 5×10^{-4} g/l 의 verapamil 농도에서 발생하는 가시電壓 및 筋收縮力을 관찰한 것이 그림 8이다. verapamil 의 농도가上昇함에 따라 活動電壓의 횟수 및 筋收縮力의 크기와 收縮頻도가 감소함을 보여주며 이것을 빠른 속도로 기록한 것이 그림 9로서 그 效果가 더욱 確然하다. 筋收縮曲線의 verapamil 농도에 따른 변화를 비교관찰하기 쉽게 나타낸 것이 그림 9의 오른쪽에 있는 겹친 曲線群이다. 한평 活動電壓의 빈도는 正常에서 43, 10^{-6} g/l 에

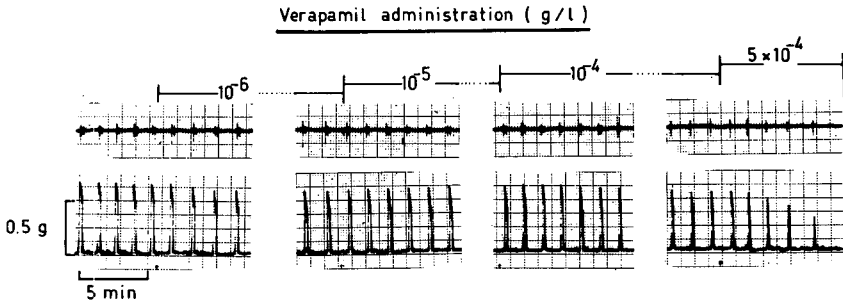


Fig. 8. Effects of verapamil on contractions and action potentials at various concentrations in rat uterus (slow tracing). Note that the frequency and amplitude of contractions were slowly decreased as the verapamil concentrations were increased step by step.

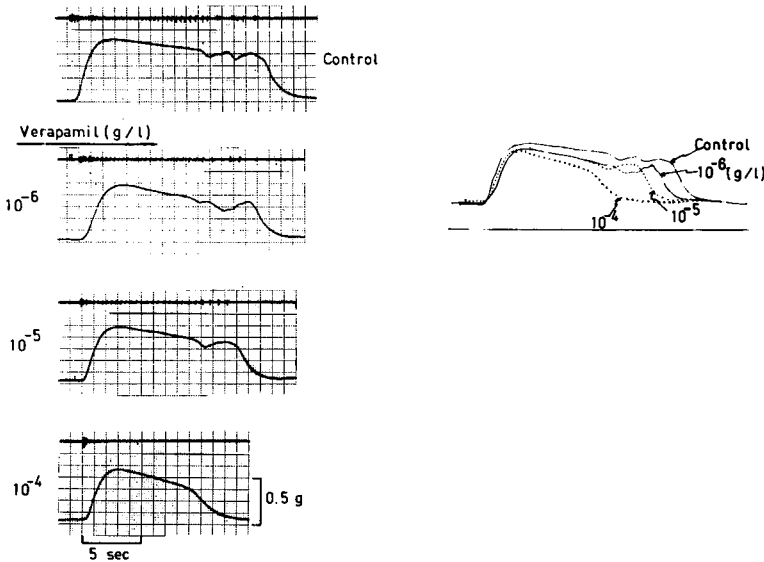


Fig. 9. Effects of verapamil on contractions and spike action potentials at various concentrations in rat uterus (rapid tracing). Note that the amplitude and duration of contraction were decreased, and the number of spikes were also decreased from the control 43 to 30 at 10^{-6} g/l, 26 at 10^{-5} g/l verapamil.

서 30, 10^{-5} g/l 에서는 26으로 감소되었다.

2) 細胞外 K^+ 이 子宮筋의 가시電壓 및 收縮性에 미치는 效果

정상 Tyrode 용액(4 mM K^+)에 KCl 을追加하여 칼륨농도를 단계적으로 높일 때 나타나는 子宮筋 收縮性의 변화를 그림 10에 나타내었다. 正常용액에서 작고 不規則한 子宮筋 收縮이 칼륨농도 10 mM 에서부터 촉진되기 시작하여 20 mM 에서는 規則的인 수축이 잘 나

타났다. 30 mM 에서는 基礎緊張度(basal tone)가 커지며 일정한 크기의 수축이 나타났으나 시간이 지나면서 痙縮(contracture)狀態는 유지되나 位相性 收縮(phasic contraction)은 사라졌고 40 mM 에서는 持續性 收縮인 痙縮이 처음부터 뚜렷이 나타났다. 그리고 이러한 現象은 正常 Tyrode 용액으로 바뀌자 곧 사라진 것으로 보아 細胞外 칼륨농도 증가 效果는 可逆的 現象으로 판단된다.

K^+ 의 농도를 10 mM 과 20 mM 로 변화시키면서 이

Rat uterus
Temp. 35°C
pH 7.35
Wet wt. 50 mg

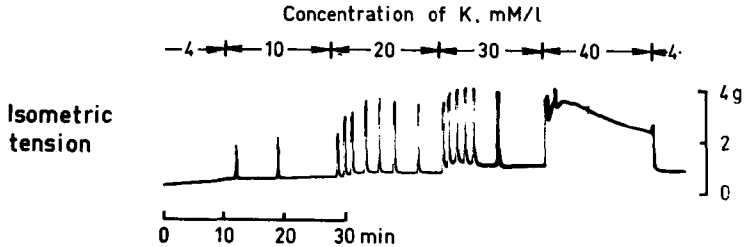


Fig. 10. Different contractile responses to various K^+ concentrations in rat uterus. Regular, rhythmic contractions were initiated till 30 mM K^+ . Above 40 mM K^+ , however, prominent contracture appeared.

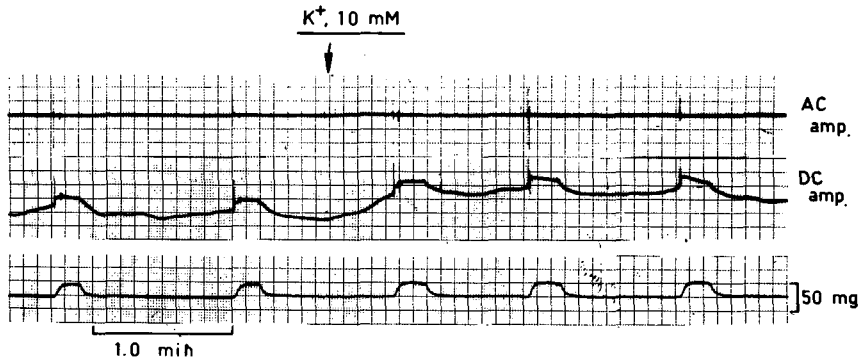


Fig. 11. Effect of K^+ (10mM) on contractions and electrical activities in rat uterus.

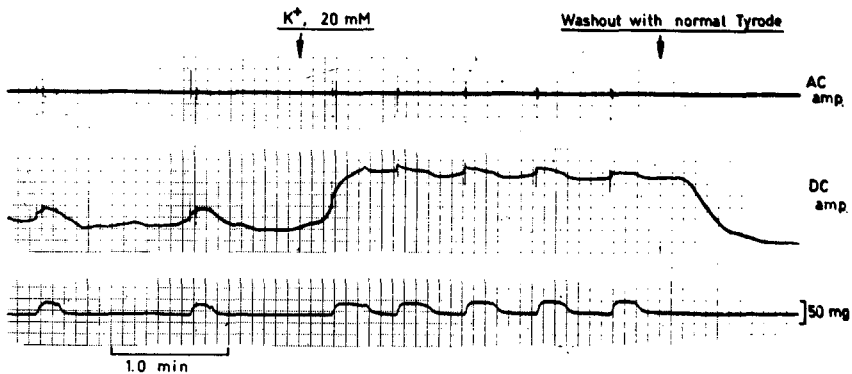


Fig. 12. Effects of extracellular K^+ (20 mM) on contractions and electrical activities in rat uterus.

때 발생하는 가시電壓, 膜電壓 및 筋收縮에 대한 效果를 나타낸 대표적인 例가 그림 11과 12이다. K^+ 농도를 20 mM로 상승시킨 결과 10 mM 때의 상태보다 가시電壓의 連續群이 出現하는 시간 간격이 짧아지는 동시에 膜電壓의 低分極 상태가 더욱 深化되며 수축의 횟수 역시 빨라지는 것이 관찰되었다. 正常 Tyrode 용액으로 洗滌한 결과 다시 膜電壓이 正常으로 회복되는

동시에 한동안 가시電壓과 規則的 수축이 없어지고 있다.

K^+ 농도를 10 mM, 20 mM, 30 mM로 변화시켰을 때의 가시電壓 및 수축에 대한 效果를 正常對照群과 함께 圖示한 것이 그림 13이다. K^+ 농도가 상승함에 따라 가시電壓의 連續群이 출현하는 시간간격이 짧아지고 수축의 횟수는 증가되고 最大收縮力은 큰 변화가

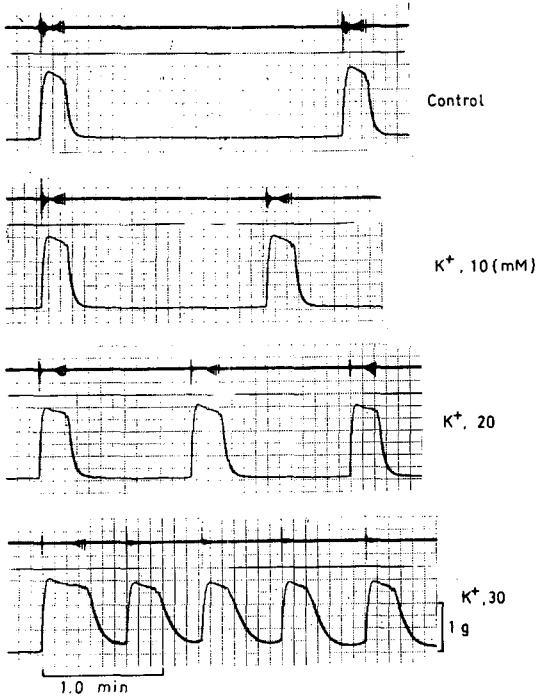


Fig. 13. Comparison of contractions and spikes at various K^+ concentrations with those of control.

없으나 수축의 기간은 약간 길어지는 樣相을 보이고 있다. 그리고 수축곡선의 면적 \times 수축횟수는 늘어나 總張力は 증가하는 것이 보여진다. 이때 活動電壓의 빈도는 K^+ 농도가 증가함에 따라 차차 증가되는 것이 관찰되었다.

考 察

원래의 子宮筋은 호르몬 상태에 따라 수축성의 변화를 보이며(Kuriyama and Suzuki, 1976a; Talo and Kärki, 1976) 발정기에 있을 때 子宮筋의 自發的인 收縮을 가장 잘 관찰할 수 있다. 또한 여러 藥物이나 이온 環境의 상태에도 影響을 받는데 일반적으로 수축을 촉진하는 약제는 膜電壓을 低下시키는 동시에 活動電壓의 頻度を 높이며 수축을 억제하는 약제는 相反된 效果를 보이는 것으로 報告(Marshall, 1968; Berger and Marshall, 1961)되고 있다. 본 實驗에서는 발정기의 흰 암쥐를 대상으로 子宮을 摘出하여 oxytocin 으로 規則的인 自發的인 수축을 유도한 후, 細胞外 Ca^{2+}

의 效果를 관찰한 후, Ca^{2+} 拮抗劑인 verapamil에 의한 Ca^{2+} 效果의 상쇄를 관찰하여 보았다. 細胞外 Ca^{2+} 의 效果는 그림 3 및 4(Hwang, 1979)와 같이 要略될 수 있다. 즉 Ca^{2+} 농도가 증가하면 수축곡선의 면적은 증가하나 수축빈도는 감소하기 때문에 두 因子의 積으로 表示되는 總張力は 거의 변화가 없었다는 것이다.

본 實驗에서는 이에 한걸음 더 나아가 膜電壓과 가시電壓 및 張力을 동시에 관찰하여 보았는데 이미 張力의 크기가 가시電壓의 횡수와 比例함(Bülbring, 1955; Marshall, 1968)은 알려진 바 있다.

平滑筋은 수축과 이완을 반복할 뿐만 아니라 細胞의 크기가 작고 間質組織이 딱딱하여 細胞 안에 電極을 꽂아 活動電壓을 측정하는 것이 실험적으로 힘들고 또한 細胞內에 挿入된 微細電極은 여러가지 artifact를 남기게 된다(Talo and Kärki, 1976).

본 實驗에서는 이러한 문제를 極少化하기 위해 吸入電極을 이용한 細胞外記錄(extracellular recording)을 사용하였고 실험도중 電極이 빠지거나 심한 膜電壓의 起伏을 보이는 등의 난점은 없었다.

Ca^{2+} 을 細胞外液에 추가했을 경우 그림 5 및 7과 같이 Ca^{2+} 농도가 上昇함에 따라 DC amp로 기록된 膜電壓의 변화를 볼 수 있었으며 동시에 活動電壓무리 內의 가시電壓 숫자가 증가함에 따라 수축기간 또한 증가됨이 관찰되었는바 以上の 결과는 이제까지 報告된 既存의 實驗들과(Bülbring, 1955; Marshall, 1968) 일치되고 있다.

그림 9와 같이 verapamil의 농도를 차차 上昇시킨 결과 活動電壓무리 및 收縮力이 점차 줄어들었고 이것은 Ca^{2+} 이 活動電壓 발생에 직접 關여하고 있음을 間接的으로 시사하는 結果로 解釋된다.

verapamil을 正常 Tyrode 용액으로 세척하였을 때 活動電壓 및 收縮力이 회복되는 것도 마찬가지로 意味를 示唆하고 있다.

K^+ 농도를 높여주었을 경우 膜電壓의 현저한 변화가 오고 이러한 膜電壓의 변화가 細胞의 興奮性を 높여 活動電壓 및 收縮의 횟수가 증가되는 것이 그림 13에서 잘 나타나 있다. 細胞外 칼륨농도 증가로 低分極이 되면 나트륨 通路는 상당히 非活性化되고(Kuriyama, 1968), 칼슘 透過性은 증가되므로(Bohr, 1973), 이때 칼슘이 內向電流에 關여하는 정도가 매우 커질 것으로 생각된다.

원래 子宮筋에 있어 內向電流의 주가되는 이온이 Ca^{2+} 이라는 說(Abe, 1971)이 있고 Ca^+ 과 Na^+ 이 모두 關여한다는 說(Anderson et al, 1971; Kao and Mc

Cullough, 1975)도 있어 적어도 部分的으로는 Ca^{2+} 이 內向電流로 작용하며 이것이 活動電壓 發生機轉에 기여함은 確實하다 하겠다.

結 論

흰쥐의 子宮筋 切片을 實驗材料로 사용하여 0.2~0.5 I.U. oxytocin 으로 規則的인 收縮을 誘發시켰고 여기에 細胞外液의 Ca^{2+} 과 K^{+} 농도를 變化시켜 이에 따른 收縮性的 變化를 관찰하였고, 동시에 吸入電極을 細胞表面에 設置하여 活動電壓을 기록하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 細胞內에 유리 微細電極을 꽂고 기록한 活動電壓과 細胞表面에 吸入電極을 附着시켜 기록한 活動電壓을 서로 比較하여 볼 때 무리를 지어 나타나는 活動電壓의 무리의 빈도는 兩側다 正確하게 分析이 가능하였고 安靜膜電壓의 절대값은 吸入電極 方法으로는 測定이 곤란하였으나 定性的 分析에는 아무런 장애가 없음이 確認되었다.

2) 細胞外 Ca^{2+} 농도를 2 mM 에서 4 mM 로 높였을 때, 수축의 크기는 별 변화가 없고 수축기간(最大크기의 90%기간; CD_{90})이 17.0 초에서 20.5 초로 증가하였는데 무리 內의 活動電壓의 頻度는 21회에서 26회로 증가하였다.

3) 칼슘 拮抗劑인 verapamil 을 투여하던 수축의 크기와 頻度가 감소되었는데 이때 나타난 變化로는 무리 내의 活動電壓의 個數가 verapamil 농도증가에 따라 감소된 점이다.

4) verapamil 은 아주 낮은 농도(10^{-6} g/l)로 灌流시킨 경우에 수축의 크기와 頻度가 시간에 따라 감소되었는데 이때 무리 內의 活動電壓 個數는 正常 15에서 7個로 감소되었다.

5) 細胞가 K^{+} 을 높여 低分極 되었을 때 나타나는 收縮頻度の 증가 현상은 活動電壓 무리의 頻度가 증가하는 것과 일치되었다.

參 考 文 獻

Abe, Y.: *Effects of changing the ionic environment on passive and active membrane properties of pregnant rat uterus.* *J. Physiol.*, 214: 173-190, 1971.

Anderson, S.C., Ramon, F., and Snyder, A.: *Studies on calcium and sodium in uterine smooth*

muscle excitation under current-clamp and voltage-clamp conditions. *J. Gen. Physiol.*, 58: 322-339, 1971.

Bengtsson, B.: *The role of intramural noradrenaline in the potassium induced contracture of non-estrogenized smooth muscle.* *Acta Physiol. Scand.*, 101:112-121, 1977.

Berger, E., and Marshall, J.M.: *Interactions of oxytocin, potassium, and calcium in the rat uterus.* *Am. J. Physiol.*, 201:931-934, 1961.

Bohr, D.F.: *Vascular smooth muscle updated.* *Circ. Res.*, 32:665-672, 1973.

Bülbring, E.: *Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle.* *J. Physiol.*, 128:200-207, 1955.

Bülbring, E., and Tomita, T.: *Effects of Ca removal on the smooth muscle of the guinea pig taenia coli.* *J. Physiol.*, 210:217-232, 1970.

Casteels, R., and Kuriyama, H.: *Membrane potential and ionic current in pregnant and non-pregnant rat myometrium.* *J. Physiol.*, 177: 263-287, 1965.

Coutinho, E.M., and Csapo, A.: *The effect of oxytocics on the Ca deficient uterus.* *J. Gen. Physiol.*, 43:13-27, 1959.

Csapo, A.: *Smooth muscle as a contractile unit.* *Physiol. Rev.*, 42 (Suppl. 5):7-33, 1962.

Daniel, E.E., and Janis, R.A.: *Calcium regulation in the uterus.* *Pharmacol. Therap. B.*, 1:695-729, 1975.

Diamond, J., and Marshall, J.M.: *A comparison of the effects of various smooth muscle relaxants on the electrical and mechanical activity of rat uterus.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 168: 21-30, 1969.

Edman, K.A.P., and Schild, H.O.: *The need for calcium in the contractile responses induced by acetylcholine and potassium in the rat uterus.* *J. Physiol.*, 161:424-441, 1962.

Feinstein, M.B.: *Inhibition of contraction and calcium exchangeability in rat uterus by local anesthetics.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 152: 516-524, 1966.

Hodgson, B.J. and Daniel, E.E.: *Studies concerning*

- in the source of calcium for contraction of rat myometrium. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 51: 914-932, 1973.
- Hwang, S.I.: *Effect of Ca²⁺ on the contractility of isolated uterine muscle activated by oxytocin and potassium-hypopolarization. Seoul Journal of Medicine*, 20:253-260, 1979.
- Kao, C.Y., and McCullough, J.R.: *Ionic currents in the uterine smooth muscle. J. Physiol.*, 246:1-36, 1975.
- Kuriyama, H.: *Ionic basis of smooth muscle action potentials. In Handbook of Physiology, Section 6, Vol. 4, ed. Code, C.F. Washington D.C.: American Physiological Society, 1968.*
- Kuriyama, H., and Suzuki, H.: *Changes in electrical properties of rat myometrium during gestation and following hormonal treatments. J. Physiol.*, 260:315-333, 1976 a.
- Kuriyama, H., and Suzuki, H.: *Effects of prostaglandin E₂ and oxytocin on the electrical activity of hormone-treated and pregnant rat myometria. J. Physiol.*, 260:335-349, 1976b.
- Marshall, J.M.: *Relation between ionic environment and action of drugs on myometrium. Fed. Proc.*, 27:115-119, 1968.
- Mironneau, J.: *Excitation-contraction coupling in voltage clamped uterine smooth muscle. J. Physiol.*, 233:127-141, 1973.
- Osa, T.: *The effects of sodium, calcium and manganese on electrical and mechanical activities of the myometrial smooth muscle of pregnant mouse. Jap. J. Physiol.*, 23:113-133, 1973.
- Osa, T., Suzuki, H., Katase, T., and Kuriyama, H.: *Excitatory action of synthetic prostaglandin E₂ on the electrical activity of pregnant mouse myometrium in relation to temperature changes and external sodium and calcium concentrations. Jap. J. Physiol.*, 24:233-248, 1974.
- Schild, H.O.: *The action of isoprenaline in the depolarized rat uterus. Br. J. Pharmacol.*, 31: 578-592, 1967.
- Talo, A., and Kärki, A.E.: *Electric activity of the rat myometrium in vivo during the estrous cycle. Acta Physiol. Scand.*, 97:495-500, 1976.