

## 흡입마취제인 Desflurane의 심실근세포에서의 활동전위 연장 효과에 대한 전기생리학적 연구

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>마취통증의학교실 및 <sup>2</sup>마취통증의학연구소

배선준<sup>1,2</sup> · 김명희<sup>1</sup> · 채지은<sup>1</sup> · 김종훈<sup>1,2</sup> · 민경태<sup>1,2</sup> · 이민정<sup>1</sup> · 박윤곤<sup>1,2</sup>

### Electrophysiologic Effect of Desflurane on the Prolongation of Action Potential Duration in Ventricular Myocytes

Sun Jun Bae, M.D.<sup>1,2</sup>, Myung Hee Kim, B.S.<sup>1</sup>, Jee Eun Chae, B.S.<sup>1</sup>, Chong Hoon Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Kyung Tae Min, M.D.<sup>1,2</sup>, Min Jung Lee, M.D.<sup>1</sup>, and Wyun Kon Park, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, <sup>2</sup>Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Desflurane has been reported to prolong the QTc. Several ionic currents that contribute to the prolongation of the action potential (AP) duration were investigated using guinea pig (GP) and rat ventricular myocytes.

**Methods:** The normal APs were measured in isolated GP papillary muscles at 37°C. Ventricular myocytes were obtained from GP and rat hearts. Both the delayed outward K<sup>+</sup> current (I<sub>K</sub>) and the inward rectifier K<sup>+</sup> current (I<sub>K1</sub>) were assessed using a voltage ramp protocol. A more detailed study on the I<sub>K</sub> was performed. The I<sub>Ca, L</sub> was measured. In the rat ventricular myocytes, the transient outward K<sup>+</sup> current (I<sub>to</sub>) was obtained. All the patch clamp experiments were carried out at room temperature. The values are presented as mean ± SD.

**Results:** 0.91 mM desflurane significantly prolonged the APD in the GP ventricular myocytes. Using a linear voltage ramp protocol, the I<sub>K1</sub> at -130 mV and the peak outward I<sub>K1</sub> at -60 to -50 mV were not found to be significantly reduced by 0.78 and 1.23 mM desflurane, respectively. However, the peak outward I<sub>K</sub> at +60 mV was significantly reduced to 63 ± 19% and 58 ± 12% of the baseline by 0.78 and 1.23 mM desflurane, respectively. At a membrane potential of +60 mV, 0.78 and 1.23 mM desflurane reduced the I<sub>to</sub> to 80 ± 8% and 68 ± 7%, respectively. A concentration-dependent reduction in the I<sub>Ca, L</sub> was observed.

**Conclusions:** The prolongation of the APD induced by clinically relevant concentrations of desflurane in GP and rat ventricular myocytes is most likely the result of I<sub>K</sub> and I<sub>to</sub> suppression. (Korean J Anesthesiol 2006; 50: 557~66)

**Key Words:** action potential, delayed outward K<sup>+</sup> current, desflurane, inward rectifier K<sup>+</sup> current, transient outward K<sup>+</sup> current, ventricular myocytes.

### 서 론

심전도에서 QT 간격은 QRS 복합체(complex)의 시작으로 부터 T 파의 끝까지이며 이는 심실근 세포에서 탈분극으로부터 재분극까지의 전기적 수축기를 의미하므로, 심전도에

논문접수일 : 2006년 2월 11일

책임저자 : 박윤곤, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

신촌세브란스병원 마취통증의학과, 우편번호: 120-752

Tel: 02-2228-2405, Fax: 02-312-7185

E-mail: wkp7ark@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 연세대학교 의과대학 2003년도 교수연구비에 의하여 이루어졌음(승인번호 : 6-2003-0009).

서 QT 간격의 연장은 심실근 세포에서 활동전위 기간의 연장을 의미한다. Raatikainen 등은<sup>1)</sup> Langendorff 관류장치를 이용한 기니 피크 심장에서 desflurane 투여 농도에 따라 심방근 세포의 MAPD<sub>50</sub> (monophasic action potential duration at 50% of repolarization)가 단축되는 반면, 재분극 후반기인 MAPD<sub>90</sub>는 영향을 받지 않는 것을 관찰하였으나, 아직까지 desflurane이 심실근 활동전위에 미치는 영향은 연구되어 있지 않다. 최근 성인에서 1 MAC의 desflurane이 QTc 간격을 연장시킨다는 보고가 있었으나<sup>2)</sup> 심실근에서의 활동전위에 대한 효과 및 이에 관련된 기전은 아직 연구되어 진 바 없다. 저자들은 기니 피크 심실근을 이용한 예비실험에서 desflurane이 활동전위 기간을 연장시키는 효과를 확인할 수 있

었기에 이의 기전을 알아 보고자 활동전위의 재분극에 관여하는 전류인 delayed outward  $K^+$  current ( $I_K$ ), inward rectifier  $K^+$  current ( $I_{K1}$ ), L-type  $Ca^{2+}$  current ( $I_{Ca, L}$ ) 및 transient outward  $K^+$  current ( $I_{to}$ ) 등에 대해 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

기니 픽 우심실 유두근에서의 활동전위

조직 표본의 준비: 본 실험은 본 의과대학 실험 동물 윤리위원회의 인증을 받은 후 시행하였다. Halothane 마취하에 수컷 기니 픽 (300-400 g)의 우심실 유두근을 적출하였다. 적출된 유두근의 기저부를 pin으로 고정시켜 acrylic bath에 수평으로 놓이게 한 후 유두근(chorda tendinae)의 말단부를 GRASS FT03 force transducer (GRASS Instruments, Quincy, MASS, USA)에 연결하였다. 유두근의 길이는 가장 작은 휴식기 장력(resting tension)을 보이면서 또한 최대의 근수축력을 나타내는 지점에 고정하였다. 0.5 Hz 자극을 1 시간 동안 계속하여 휴식기 장력은 변하지 않고 근수축이 일정하게 유지되는 것을 확인한 후 실험을 시작하였다. 95%  $O_2$ /5%  $CO_2$ 의 혼합 가스로 기포화시킨 정상 Tyrode 용액 [mM: 118 NaCl, 5 KCl, 2  $CaCl_2$ , 1.2  $MgSO_4$ , 25  $NaHCO_3$ , 11 glucose, 0.1 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)]을 펌프를 이용하여 분당 4 ml의 속도로 순환시켰으며, 용액의 온도는 37°C, pH는  $7.4 \pm 0.5$ 로 유지하였다. GRASS S44 stimulator (GRASS Instruments, Quincy, MASS, USA)에 연결된 스테인리스강 전극을 bath의 벽에 부착하여 2 msec delay, 0.5 msec duration으로 심근을 자극하였다. 자극 강도는 활동전위를 유발시키는 최소 강도의 120%를 적용하였다.

활동 전위의 측정: 막전위는 WPI VF-Amplifier에 연결되어 있는 3 M KCl-filled glass microelectrode (10-20 M $\Omega$ )를 유두근의 기저부에 삽입한 후 심근을 0.25 Hz로 자극하여 측정하였다. 측정된 결과는 Digital storage oscilloscope (Hitachi VC-6025, Woodbury, NY, USA) 및 Gould TA240S (Gould instrument systems, Inc., Valley view, OH, USA)로 관찰, 기록하였다. 실험 기간동안 microelectrode가 동일한 세포내에 유지가 되지 않은 경우는 결과에서 제외하였다. 자극 강도는 활동전위를 유발시키는 최소 강도의 120%를 적용하였으며, 각 자극 회수에서의 측정시 latent period (자극-활동 전위 간격, 5-10 ms)를 자극 강도의 조절에 의해 동일하게 유지하였다. 활동전위의 크기, 최대 탈분극 속도, 재분극의 50 및 90%에서의 활동전위 기간(APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub>) 및 휴식기 막전위의 탈분극 정도를 측정하였다. 정상 Tyrode 용액 및 26 mM  $K^+$  Tyrode 용액 (mM: 97 NaCl, 26 KCl, 2  $CaCl_2$ , 1.2  $MgSO_4$ , 25  $NaHCO_3$ , 11 glucose, 0.1 EDTA)을 사용하여 정상 및 완서 활동전위(slow action potential)를 측정하였다.

심실근 세포를 이용한 전기생리학적인 실험

심실근 세포의 분리: 250-300 g의 수컷 기니 픽 및 쥐 (Sprague-Dawley)를 이용하였으며, 기니 픽은 sevoflurane으로 흡입마취시켰으며, 쥐는 enflurane으로 흡입 마취시킨 상태에서 꼬리정맥으로 heparin (2500 I.U.)을 투여한 후 심장을 적출하였다. 적출된 심장은  $O_2$ 를 포화시킨 실온의 Tyrode용액(mM: 143 NaCl, 5.4 KCl, 1.8  $CaCl_2$ , 0.5  $MgCl_2$ , 5 HEPES, 0.18 glucose, pH 7.4)에 잠시 담가두어 심장내의 혈액을 배출시킨 뒤 4°C의 냉각 Tyrode용액에 바로 넣어 심박동을 멈추게 하였다. 이 상태에서 상행 대동맥을 박리한 후 Langendorff 관류장치에 현수한 다음 37°C의 Tyrode용액을 5분간 역관류시켰고, 다시  $Ca^{2+}$ -free Tyrode용액을 분당 7 ml의 관류량으로 5분간 관류시켰다. 이후,  $Ca^{2+}$ -free Tyrode용액에 녹인 collagenase (0.6-0.7 mg/ml, Worthington type II, Worthington Biochemical Corporation, Lakewood NJ, USA)와 기니 픽의 경우 protease XIV (0.04 mg/ml, Sigma-Aldrich Co., MO, USA), 쥐의 경우 hyaluronidase (0.4 mg/ml, Sigma type II, Sigma-Aldrich Co., MO, USA)를 10-14분간 함께 순환시키면서 심장이 물렁물렁해지는 것을 관찰하였다. 이후 약 5분간 Kraft's Brühe (KB) 용액(mM: 70 KOH, 50 L-glutamic acid, 50 KCl, 20 taurine, 20  $KH_2PO_4$ , 3  $MgCl_2$ , 20 glucose, 5 HEPES, 0.5 EGTA, 5  $Na_2ATP$ , 5 pyruvic acid, pH 7.4)을 순환시킨 다음 양측 심실을 절제하였다. 절제한 심근을 따로 KB용액에 넣고 Pasteur pipette으로 여러 번 흔들여 조직을 분해시킨 후, 200 $\mu$ m nylon mesh로 걸러 내었다. KB용액에 담겨져 있는 심근 세포를 4°C의 온도에 1시간 동안 보관 후 8시간 내에 사용하였으며, 2 mM  $CaCl_2$ 에 노출 시 수축을 보이지 않고 striation이 뚜렷한 세포만을 골라 실험하였다.

측정 방법: 분리된 심근 세포를 inverted microscope위에 놓여 있는 chamber에 넣고 10분간 바닥에 가라 앉혀 고정시킨 후 Axopatch 200B Patch Clamp Amplifier (Axon instruments, Foster city, CA, USA)를 사용하여 whole cell mode로 각각의 전류를 측정하였다.<sup>3)</sup> Patch electrode는 borosilicate glass (KIMAX, American scientific, Charlotte, NC, USA)를 two stage micropipette puller (PP-83, Narishige Co. Ltd, Setagaya-ku, Tokyo, Japan)를 이용하여 첩단의 저항이 2-3 M $\Omega$ 이 되도록 만들어 사용하였다. 모든 실험은 실온 (20-22°C)에서 시행하였다. Whole cell mode가 되면 4-6분간 기다려 안정 상태가 된 후 실험을 시행하였다. Chamber는 분당 2 ml로 관류하였다. Data는 version 6.0.3 pClamp system (Axon instruments)을 장착시킨 IBM-compatible Pentium III personal computer를 사용하여 수집하였다.

쥐 심실근 세포의 활동전위: Patch pipette 충만 용액으로는  $K^+$  전류 측정시의 용액을, 세포외액으로는 modified Tyrode

용액을 사용하였으며, current clamp mode를 시행하였다. 800 pA의 전류를 0.2 Hz로 5 ms 동안 주입하여 측정하였다.

**Delayed rectifier K<sup>+</sup> current 및 inward rectifier K<sup>+</sup> current:** 기니 픽 심실근 세포에서 I<sub>K</sub>와 I<sub>K1</sub>를 동시에 측정하기 위해 voltage ramp protocol을 이용하였으며, 방법으로서 막전압을 -40 mV에 고정시킨 상태에서 -130부터 +50 mV까지 30 mV/s의 속도로 증가시켜 가면서 측정하였다. I<sub>K1</sub>의 inward component는 -80부터 -130 mV까지, outward component는 -80부터 -20 mV 사이에서 관찰할 수 있으며, -20부터 +80 mV 사이에서는 I<sub>K</sub>를 관찰할 수 있다(Fig. 1A). 상기 voltage ramp protocol외에 desflurane의 I<sub>K</sub>에 대한 효과를 좀 더 자세히 알아보기 위하여 막전압을 -40 mV에 고정시킨 상태에서 -30부터 +80 mV까지 5초 간격으로 20 mV씩 증가시켜 가면서 측정하였으며, 측정기간은 4초로 하였다.

**L-type Ca<sup>2+</sup> current:** 기니 픽 심실근 세포에서 desflurane이 I<sub>Ca, L</sub>에 미치는 영향을 관찰하기 위해 -40 mV를 고정 막전압으로 하여 Na<sup>+</sup> 전류를 불활성화 시킨 상태에서 -40mV부터 0 mV까지 one step으로 200 ms동안 0.1 Hz의 자극회수로 측정하였다.

**Transient outward K<sup>+</sup> current:** 쥐 심실근 세포에서 막전압을 -80 mV로 고정된 후 Na<sup>+</sup> 내향전류를 불활성화시키기 위해 50 ms동안 -40 mV의 prepulse를 가한 다음, -40에서 +60 mV까지 300 ms동안 5초 간격으로 10 mV씩 step pulse를 증가시켜 가면서 측정하였다. 이러한 조건에서 막전류는 처음에 capacitative current가 발생한 후 즉시 outward direction으로 K<sup>+</sup> 전류가 나타나게 된다. -40 mV에서 +60 mV까지 10 mV씩 증가시켜 가면서 depolarizing pulse를 가하였으며 전류의 모양은 초기 peak current가 나타난 후 점차적으로 감소하여 plateau current를 보이게 된다(Fig. 4A).

**세포 외액 및 내액의 구성**

세포 외액으로는 modified Tyrode용액(mM: 140 NaCl, 5.4 KCl, 1 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 5 HEPES, 10 glucose, 1 N NaOH로 pH를 7.4로 조절)을 사용하였으며, Ca<sup>2+</sup> 내향전류의 억제에 필요한 경우 0.2 mM CdCl<sub>2</sub>를 첨가하였다.

쥐 심실근 세포에서 활동전위를 측정하기 위해 외부 용액으로는 modified Tyrode 용액을 사용하였으며, patch pipette 충만 용액으로는 다음과 같은 구성의 용액(mM: 20 KCl, 110 K-aspartate, 10 EGTA, 10 HEPES, 1 MgCl<sub>2</sub>, 5 K<sub>2</sub>ATP, 1 CaCl<sub>2</sub>, 10 NaCl, 3 N KOH로 pH를 7.2로 조절)을 사용하였다.

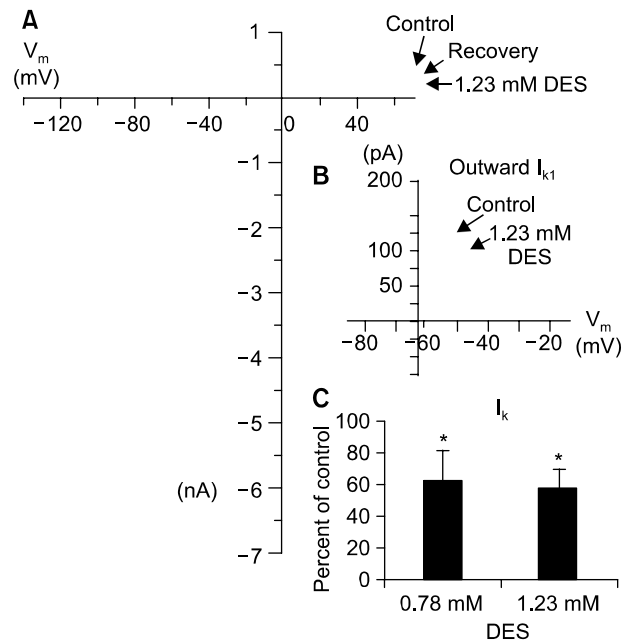
K<sup>+</sup> 전류의 측정 시 외부 용액으로는 0.2 mM CdCl<sub>2</sub>가 첨가된 modified Tyrode용액을 사용하였으며, patch pipette 충만 용액으로는 다음과 같은 구성의 용액(mM: 20 KCl, 110 K-aspartate, 10 EGTA, 10 HEPES, 1 MgCl<sub>2</sub>, 5 K<sub>2</sub>ATP, 1

CaCl<sub>2</sub>, 10 NaCl, 3 N KOH로 pH를 7.2로 조절)을 사용하였다.

I<sub>Ca, L</sub>은 modified Tyrode 용액의 관류상태에서 whole cell mode을 하고 나서 다음과 같은 구성의 용액(mM: 140 NaCl, 5.4 CsCl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, CsOH로 pH 7.4로 조절)으로 관류 후 측정하였으며, 이때 patch pipette 충만 용액으로는 다음과 같은 구성의 용액(mM: 30 CsCl, 100 aspartic acid, 100 CsOH, 10 BAPTA, 10 HEPES, 10 phosphocreatinine, 1 Na<sub>2</sub>GTP, 5 Na<sub>2</sub>ATP, 10 glucose, 2 MgCl<sub>2</sub>, CsOH로 pH 7.2로 조절)을 사용하였다.

**투여 약물의 종류, 사용 농도 및 투여 방법**

기니 픽 유두근을 이용한 활동전위 실험에서 desflurane은 기화기(Devapor Type M32600, Dräger AG, Lübeck, Germany)를 통해 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>를 gas dispersion tube를 이용하여 분당 0.5 L의 유량으로 관류액인 정상 Tyrode 용액에 15분간 용해시켰으며 기화기의 출구에 호기말 이산화탄소 및 마취가스 분석기(Capnomac, Datex, Helsinki, Finland)를 부착하여 일정 농도가 나오도록 기화기를 보정(calibration)한 후



**Fig. 1.** Effects of desflurane (DES) on the inward rectifier (I<sub>K1</sub>) and delayed outward K<sup>+</sup> currents (I<sub>K</sub>) in a guinea pig ventricular myocyte (A). Currents were recorded in response to a linear voltage ramp protocol in which the cells were held at -40 mV before their membrane potential was swept from -130 to +60 mV at a rate of 30 mV/s. (A) dotted line indicates recovery. (B) Effects of DES on outward component of I<sub>K1</sub>. (C) Effects of 0.78 and 1.23 mM DES on I<sub>K</sub> in guinea pig ventricular myocytes. \*: P < 0.05 vs. control. Error bars indicate mean ± SD.

사용하였다. Gas chromatography를 이용하여 관류 용액이 담겨있는 용기 내의 농도를 측정하였다. 37°C에서 6 및 12% desflurane의 농도는 각각  $0.42 \pm 0.06$  (n = 3) 및  $0.91 \pm 0.05$  mM (n = 4)이었으며, 37°C에서 Tyrode 용액/gas 분배계수는 0.20이므로<sup>4)</sup> 0.42 및 0.91 mM은 각각 5.33% (0.89 MAC) 및 11.55% (1.93 MAC)에 해당하게 된다. 기니픽 및 쥐 심실근 세포를 이용한 실험에서는 동일한 기화기를 통해 100% O<sub>2</sub>를 gas dispersion tube를 이용하여 분당 0.2 L의 유량으로 관류액인 modified Tyrode 용액에 15분간 용해시킨 후 측정하였다. 실온에서 6 및 12% desflurane의 농도는 각각  $0.78 \pm 0.05$  (n = 3) 및  $1.23 \pm 0.03$  mM (n = 3)이었다. 22°C에서 Tyrode용액/gas 분배계수는 0.27이므로<sup>4)</sup> 0.78 및 1.23 mM은 각각 7.0 및 11.05%에 해당하게 된다.

대조군의 측정 후 약제 투여 및 세척의 순서로 측정하였다. 유두근을 이용한 실험에서는 약제 투여 및 세척 시간을 각각 15분씩으로 하였으며, 심근 세포 실험시에는 각각 2분

으로 하였다.

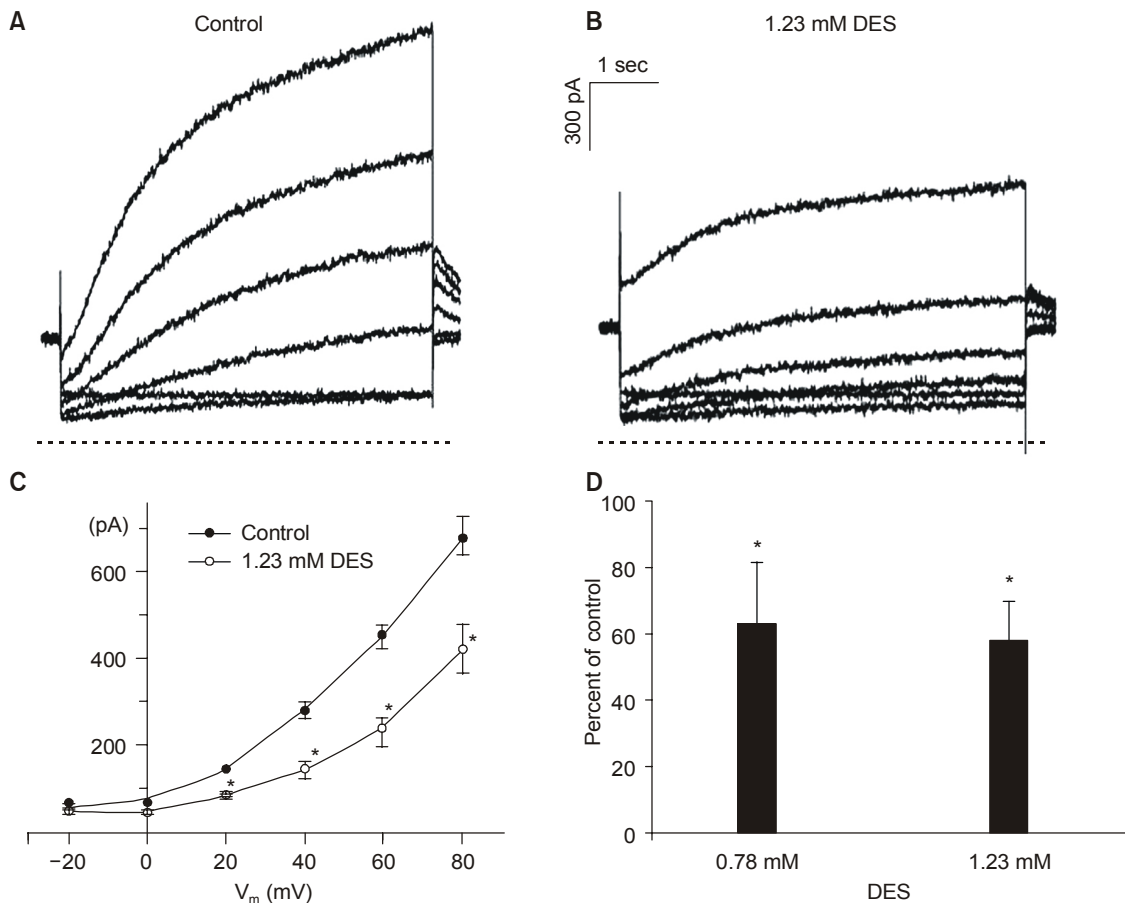
### 자료 검증 방법

모든 수치는 mean ± SD로 표시하였으며, P 값이 0.05미만인 경우를 통계적인 의의가 있는 것으로 간주하였다. 대조군과 desflurane 투여군 및 세척시의 차이를 검증하기 위하여 repeated measure of ANOVA를 사용하였으며, 다중 비교로는 Student-Newman-Keuls test를 사용하였다. I<sub>K</sub>, I<sub>to</sub> 및 I<sub>Ca L</sub>에서 0.78 mM과 1.23 mM desflurane의 투여 효과에 대한 비교는 unpaired Student t-test를 사용하였다.

## 결 과

### 기니 픽 우심실 유두근에서의 활동전위

0.25 Hz로 자극했을 때 0.91 mM desflurane은 정상 활동전위의 크기 및 최대 탈분극 속도(dV/dt-max)를 변화시키지



**Fig. 2.** Effect of desflurane (DES) on delayed outward K<sup>+</sup> currents (I<sub>K</sub>) in a guinea pig ventricular myocyte (A, B). I<sub>K</sub> was measured by step depolarizations from -30 to +80 mV from a holding potential of -40 mV in 20 mV increments with 5 s intervals. The dashed lines indicate zero current. (C) The corresponding current-voltage relations of I<sub>K</sub>. \*: P < 0.05 vs. control. (D) Effects of 0.78 and 1.23 mM DES on I<sub>K</sub>. \*: P < 0.05 vs. control. Error bars indicate mean ± SD.

않았으나, APD<sub>50</sub> 및 APD<sub>90</sub>는 유의있게 증가시켰다 (APD<sub>50</sub>: 대조치의 113 ± 7%, APD<sub>90</sub>: 대조치의 111 ± 6%, n = 6) (Table 1). 안정막 전위는 -87에서 -92 mV 사이로 변화를 보이지 않았다. 완서 활동전위의 크기 및 최대 탈분극 속도는 변화가 없었으나, APD<sub>50</sub> 및 APD<sub>90</sub>는 유의있게 증가하였다 (APD<sub>50</sub>: 대조치의 109 ± 29%, APD<sub>90</sub>: 대조치의 115 ± 15%, n = 6) (Table 1). 안정막 전위는 -39에서 -44 mV 사이로 변화를 보이지 않았다.

**Table 1.** Effects of Desflurane (0.91 mM) on Normal and Slow Action Potential Characteristics at 0.25 Hz Stimulation Rate in Guinea Pig Ventricular Myocardium

	Amplitude (mV)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	dV/dt-max (V/s)
Normal APs (n = 6)				
Control	128 ± 14	173 ± 16	206 ± 17	126 ± 32
Desflurane	130 ± 15	195 ± 13*	228 ± 15*	123 ± 30
Recovery	131 ± 14	191 ± 6*	220 ± 8*	132 ± 32
Slow APs (n = 6)				
Control	102 ± 3	165 ± 29	190 ± 32	16 ± 4
Desflurane	104 ± 3	174 ± 31*	215 ± 23*	16 ± 4
Recovery	104 ± 4	175 ± 22*	201 ± 28*	16 ± 3

Values are mean ± SD. AP: action potential, dV/dt-max: maximum rate of depolarization of the AP. APD<sub>50</sub> and APD<sub>90</sub>: the duration of the AP at 50 and 90% of repolarization, respectively. Repeated measure of ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test were used to test for differences among groups. \*: P < 0.05 differed from control.

**심실근 세포를 이용한 전기생리학적 실험**

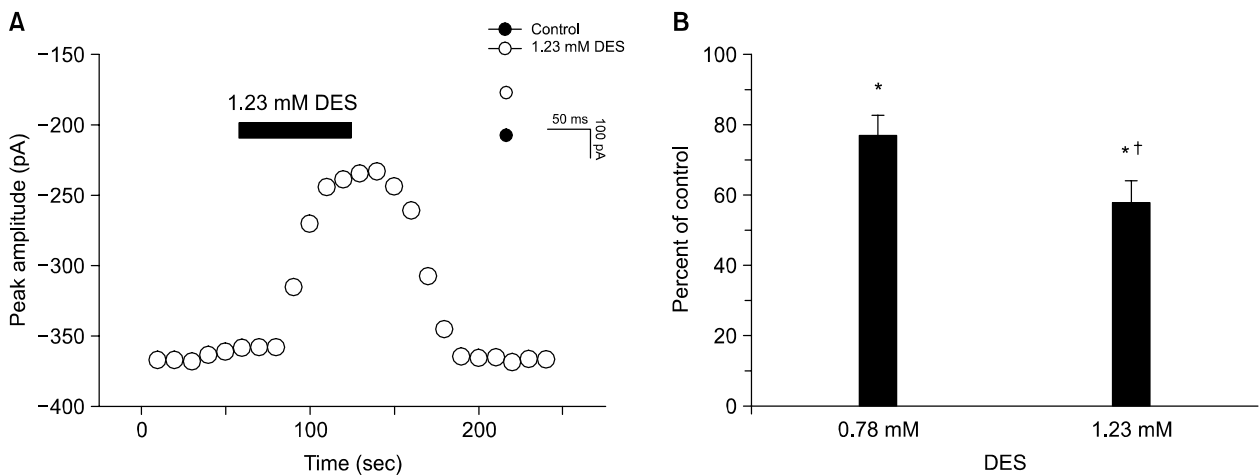
쥐 심실근 세포의 활동전위: 0.2 Hz로 자극하였을 때 1.23 mM desflurane은 안정막 전위 및 활동전위의 크기를 변화시키지 않았으나 APD<sub>50</sub> 및 APD<sub>90</sub>는 유의있게 연장시켰으며 (APD<sub>50</sub>: 대조치의 142 ± 26%, APD<sub>90</sub>: 대조치의 121 ± 13%, n = 10), 세척시 대조치로 회복되는 것을 관찰할 수 있었다(Table 2).

**Delayed outward K<sup>+</sup> current:** Voltage ramp protocol에서 0.78 및 1.23 mM desflurane 투여시 +60 mV에서 I<sub>k</sub>는 각각 대조치의 63 ± 19 (n = 13, P < 0.05) 및 58 ± 12% (n =

**Table 2.** Effects of Desflurane (1.23 mM) on Normal Action Potential Characteristics at 0.2 Hz Stimulation Rate in Rat Ventricular Myocytes

	Amplitude (mV)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	RMP (mV)
Normal APs (n = 10)				
Control	139 ± 6	5 ± 2	17 ± 4	-70 ± 2
Desflurane	134 ± 13	8 ± 3*	20 ± 6*	-70 ± 2
Recovery	138 ± 11	5 ± 1	16 ± 4	-70 ± 2

Values are mean ± SD. AP: action potential, APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub>: the duration of the AP at 50 and 90% of repolarization, respectively, RMP: resting membrane potential. Repeated measure of ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test were used to test for differences among groups. \*: P < 0.05 differed from control.



**Fig. 3.** Effect of desflurane (DES) on L-type Ca<sup>2+</sup> current (I<sub>Ca,L</sub>). (A) A representative example of the effect of DES on I<sub>Ca,L</sub> in guinea pig ventricular myocytes. The unfilled circles indicate the peak of an individual current record. The horizontal bar indicates the period when DES was applied. (Inset) an example of individual currents recorded in the presence of 1.23 mM DES. The dashed lines indicate zero current. (B) Depression of I<sub>Ca,L</sub> following application of 0.78 and 1.23 mM DES. \*: P < 0.05 vs. control. †: P < 0.05 vs. 0.78 mM desflurane. Error bars indicate mean ± SD.

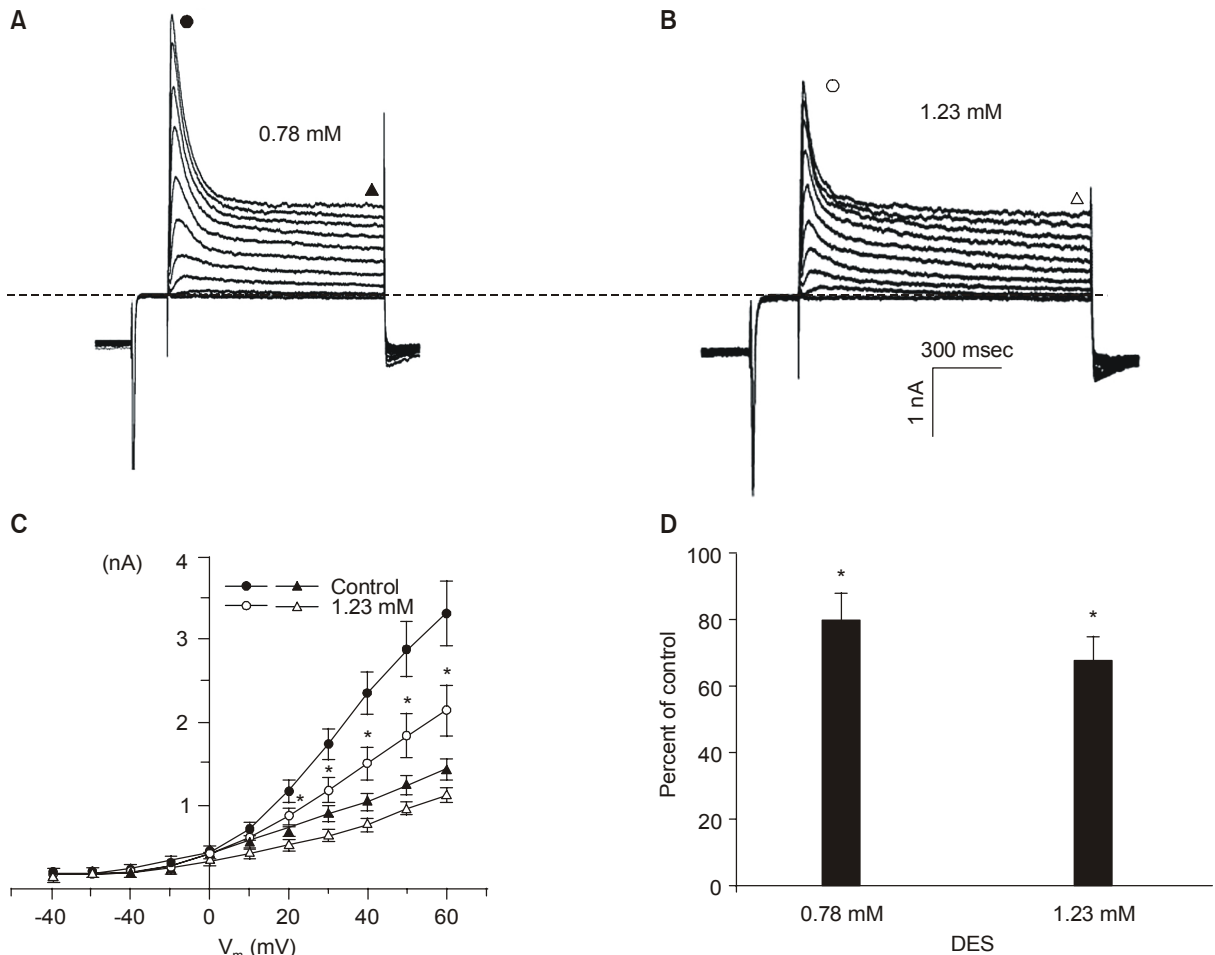
13,  $P < 0.05$ )로 감소하였으나(Fig. 1C), 투여 농도에 비례하여 감소하지는 않았으며, 세척후 대조치로 회복되는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1A). +60 mV에서  $I_K$ 의 대조치는 0.78 mM에서  $0.41 \pm 0.21$  nA, 1.23 mM에서  $0.37 \pm 0.27$  nA였다.

$I_K$ 에 대한 세부 실험에서 0.78 및 1.23 mM desflurane 투여시 +80mV에서 대조치의  $57 \pm 22\%$  ( $n = 5, P < 0.05$ ) 및  $61 \pm 13\%$  ( $n = 7, P < 0.05$ )로 각각 감소하였으며(Fig. 2A-D), 세척후 대조치로 회복되는 것을 관찰할 수 있었다. 0.78 및 1.23 mM에서의 대조치는 각각  $1.08 \pm 0.31$  및  $0.71 \pm 0.12$  nA였다.

**Inward rectifier  $K^+$  current:** Voltage ramp protocol에서 0.78 ( $n = 13$ ) 및 1.23 mM desflurane ( $n = 13$ )은  $I_{K1}$ 의 inward

component에 영향이 없었으며(Fig. 1A), outward component중 최대치를 나타내는 -60 또는 -50 mV에서의  $I_{K1}$ 에 또한 영향을 미치지 않았다(Fig. 1B). -130 mV에서의 inward component 및 outward component중 최대치를 나타내는  $I_{K1}$ 의 대조치는 0.78 mM에서 각각  $-4.74 \pm 1.08$  및  $0.29 \pm 0.13$  nA이었으며, 1.23 mM에서는 각각  $-4.35 \pm 1.32$  및  $0.34 \pm 0.19$  nA였다.

**L-type  $Ca^{2+}$  current:** 막전위 +10 mV에서 0.78 및 1.23 mM desflurane 투여시  $I_{Ca, L}$ 은 각각 대조치의  $77 \pm 6\%$  ( $n = 5, P < 0.05$ )(Fig. 3B) 및  $58 \pm 6\%$  ( $n = 5, P < 0.05$ )로 감소하였으며(Fig. 3A, B), 세척 후 대조치로 회복되었다. 0.78 및 1.23 mM에서의 대조치는 각각  $-0.45 \pm 0.09$  및  $-0.40 \pm 0.07$  nA였다.



**Fig. 4.** Effect of desflurane (DES) on the transient outward  $K^+$  currents ( $I_{to}$ ) in a rat ventricular myocyte (A, B). Dashed lines indicates zero current. (C) Current-voltage relationship of  $I_{to}$  in rat ventricular myocytes. Filled and unfilled circles indicate the peak current of  $I_{to}$  at every potential in the control and in the presence of 1.23 mM DES. Triangles are the current levels at the end of the test pulses before (filled) and after (unfilled) application of 1.23 mM DES. \*:  $P < 0.05$  vs. control. (D) Effect of 0.78 and 1.23 mM DES on the peak currents of  $I_{to}$ . \*:  $P < 0.05$  vs. control. Error bars indicate mean  $\pm$  SD.

**Transient outward K<sup>+</sup> current:** 막전위 +60 mV에서 0.78 및 1.23 mM desflurane 투여시 peak I<sub>to</sub>는 대조치의 80 ± 8 (n = 19, P < 0.05) 및 68 ± 7% (n = 17, P < 0.05)로 감소하였으나(Fig 4A-D), plateau current에는 영향을 받지 않았으며(Fig 4C), 세척후 모두 대조치로 회복되었다. 0.78 및 1.23 mM에서 peak I<sub>to</sub>의 대조치는 3.17 ± 0.86 및 3.27 ± 1.03 nA이었으며, plateau current는 각각 0.13 ± 0.27 및 0.14 ± 0.32 nA였다.

**고 찰**

본 연구에서 desflurane은 기니 피크 및 쥐 심실근 세포의 활동전위를 연장시키는 효과를 보였으며 이는 I<sub>K</sub>와 I<sub>to</sub>의 억제제가 주된 원인으로 생각된다.

흡입마취약제가 심장 각 조직의 활동전위 기간에 미치는 효과는 보고에 따라 매우 다양하다. Halothane은 기니 피크<sup>5</sup> 및 쥐 심실근 세포의 활동전위 기간을 단축시키는데 반해<sup>6</sup> 고양이 심실근에서는 거의 영향이 없고,<sup>7</sup> 개구리<sup>8,9</sup> 및 토끼의 심방근 세포에서는<sup>10</sup> 오히려 연장시키는 효과를 보이고 있다. Enflurane은 기니 피크<sup>11</sup> 및 개의 심실근에서<sup>12</sup> 투여 농도에 비례하여 활동전위 기간을 단축시키는 효과를 보이고 있다. Isoflurane은 기니 피크에서 활동전위 기간을 연장시키는 반면,<sup>13</sup> 투여 농도에 따라 단축 또는 연장시키기도 하고,<sup>14</sup> 또한 개의 Purkinje fiber에서는 단축시키는 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> Sevoflurane은 기니 피크 유두근<sup>15</sup> 및 쥐의 심실근 세포에서(저자들의 개인적인 관찰) 활동전위 기간을 연장시키나, 개의 심실근 세포에서는 단축시키는 효과를 보이고 있다.<sup>16</sup> 이렇게 상반된 결과가 나타난 것은 사용한 동물의 차이 및 각 동물에서 이온통로를 구성하고 있는 단백질의 종류가 다르기 때문인 것으로 생각된다.

**Delayed outward K<sup>+</sup> current:** 본 실험 결과 desflurane은 I<sub>K</sub>를 감소시키는 효과를 보이고 있다. Bullfrog<sup>8,9</sup> 및 기니피크 심방근 세포에서<sup>17</sup> halothane은 I<sub>K</sub>를 억제하며, 기니 피크 심실근 세포에서 isoflurane<sup>14,18</sup> 및 sevoflurane도<sup>15</sup> I<sub>K</sub>를 억제시키는 효과를 보인다. I<sub>K</sub>는 서서히 활성화되는 전류인 I<sub>Ks</sub>와 빨리 활성화되며 inward rectifier 성질을 갖고 있는 I<sub>Kr</sub>의 두 종류로 구성되어 있다.<sup>19</sup> 이중 I<sub>Ks</sub>는 흡입마취약제에 의해 매우 예민하게 억제되는 반면,<sup>14,18,20</sup> I<sub>Kr</sub>은 halothane에 의해서는 억제되나<sup>20,21</sup> isoflurane<sup>14,18</sup> 및 sevoflurane에는<sup>13</sup> 별다른 영향을 받지 않는 것으로 보고되었다. 본 실험 결과에서 +80 mV에서의 I<sub>K</sub>는 I<sub>Ks</sub>에 해당하므로 desflurane 역시 I<sub>Ks</sub>를 억제하는 효과가 있음을 알 수 있다. Halogenated ether 계통의 흡입마취제인 isoflurane이나 sevoflurane이 I<sub>Kr</sub>에 영향이 없는 점을 생각하여 볼 때 desflurane 역시 I<sub>Kr</sub>에 별다른 영향이 없을 것으로 생각되기는 하나 이는 향후 실험을 통해 밝혀져야 할

것이다.

**Inward rectifier K<sup>+</sup> current:** 기니 피크 심실근 세포에서 sevoflurane은 I<sub>Kr</sub>의 inward 및 outward component에 미치는 효과가 미미한 반면,<sup>15</sup> 동일 종의 심실근 세포에서 Stadnicka 등은<sup>22</sup> sevoflurane이 potassium 평형전위(equilibrium potential)보다 negative한 쪽의 내향전류는 감소시키고, potassium 평형전위보다 positive한 쪽의 외향전류는 증가시키는 이중적인 효과를 보인다고 하였으며, 이러한 이중적인 효과는 동일종에서 isoflurane 및 halothane의 투여시에도 관찰할 수 있다고 하였다.<sup>23</sup> 이들의 실험에서 비록 내향 및 외향전류가 대조군에 비해 통계적으로 유의있는 차이를 보이는 하였으나 실제 전류의 차이는 미미하여, 이 약제들 역시 I<sub>Kr</sub>에 별다른 영향이 없음을 시사하고 있다. Bullfrog 심방 세포와<sup>9</sup> 기니 피크 심방<sup>17</sup> 및 심실근 세포에서<sup>17,23</sup> halothane도 I<sub>Kr</sub>에 별다른 영향을 보이지 않는 것으로 보고되었다.

I<sub>Kr</sub>는 안정막 전위를 K<sup>+</sup> 평형전위로 유지시키려고 하는 주된 전류이므로 이의 억제는 탈분극(diastolic depolarization)을 일으키고 결과적으로 심근세포의 흥분성이 증가하여<sup>24</sup> 부정맥이 유발될 수 있다. 본 실험에서 0.91 mM desflurane 투여시 안정막 전위가 변화지 않았던 것은 desflurane이 I<sub>Kr</sub>에 별다른 영향을 미치지 않기 때문인 것으로 생각된다. I<sub>Kr</sub>는 이러한 작용 외에도 막전압 -80에서 -20 mV 사이의 외향전류에 의한 활동전위에서 재분극이 일어나는 마지막 시기에 관여한다.<sup>24</sup> 따라서 I<sub>Kr</sub>가 억제되면 활동전위 기간이 연장될 수 있으며 이는 early after-depolarization에 의하여 부정맥이 유발되는 결과를 초래할 수 있다.<sup>25</sup>

**L-type Ca<sup>2+</sup> current:** 개의 심실근 세포에서 halothane<sup>26</sup> 및 enflurane은<sup>26</sup> I<sub>Ca, L</sub>을 감소시키며, 기니 피크<sup>27</sup> 및 개 심실근 세포에서도<sup>26</sup> isoflurane은 I<sub>Ca, L</sub>을 감소시킨다. Sevoflurane 역시 기니 피크<sup>15</sup> 및 개의 심실근 세포에서<sup>16</sup> I<sub>Ca, L</sub>을 감소시킨다. K<sup>+</sup> 전류가 활동전위 기간에 우선적으로 영향을 미치는 전류이기는 하나 calcium 전도도(conductance)의 변화 역시 활동전위 기간에 영향을 미칠 수 있다. 즉 Ca<sup>2+</sup> 내향전류가 억제되면 심실근 세포에서 활동전위 기간이 단축되는 효과가 나타난다. dV/dt-max가 Ca<sup>2+</sup> 내향전류의 지표인 점을 고려하여 볼 때 기니피크 유두근을 이용한 완서 활동전위 실험에서 desflurane이 dV/dt-max를 감소시키지 않은 결과와 심실근 세포를 이용한 본 전기생리학적 실험에서 desflurane이 Ca<sup>2+</sup> 내향전류를 감소시킨 결과는 서로 상충되는 면이 있다. 이는 아마도 desflurane에 의한 I<sub>K</sub>의 억제, 즉 외향전류의 억제가 I<sub>Ca</sub>의 억제에 의한 내향전류를 상쇄시켜, 탈분극에 관여하는 전류의 총 합으로 나타나는 dV/dt-max가 변하지 않았을 것으로 추정된다.

**Transient outward K<sup>+</sup> current:** I<sub>to</sub>가 기니 피크의 심실근 세포에는 없거나 또는 거의 존재하지 않지만, 쥐의 심실근 세

포에서는 재분극에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다.<sup>28)</sup>  $I_{to}$ 는  $K^+$  이온에 의해 전도되며, 빠르게 활성화 및 불활성화된다. 전압 의존적인 특성이 있으며, 조직에서의 전류밀도(current density)가 매우 높고, 또한 4-aminopyridine에 의해 선택적으로 차단되는 특성을 보인다. 현재  $I_{to}$ 는 두 가지의 종류가 있는 것으로 알려져 있다. 한 종류는 calcium 의존성  $Cl^-$  전류( $Ca^{2+}$ - dependent  $Cl^-$  current)이며, 다른 한 종류는 calcium 비의존성  $K^+$  전류( $Ca^{2+}$ - independent  $K^+$  current)로서,<sup>29)</sup> calcium 비의존성  $I_{to}$ 는 활동전위 기간의 결정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 쥐의 심실근 세포에는 calcium 비의존성  $I_{to}$ 만이 존재하는 것으로 보고되었다.<sup>30)</sup>  $I_{to}$ 를 억제하면 활동전위 기간이 연장되는 것은  $I_{to}$  및  $I_K$  차단제인 tedisamil이 쥐 심실근세포에서 활동전위 기간을 연장시키는 결과에 의해 입증되었다.<sup>31)</sup> 본 실험 결과에서 숫자상으로는 1.23 mM desflurane에 의한  $I_{to}$ 의 감소가 30%에 불과하지만 쥐 심실근 세포에서  $I_{to}$ 의 전류밀도가 매우 큰 것을 생각하여 볼 때  $I_{to}$ 가 실제적으로 plateau phase에 큰 영향을 미쳐 활동전위를 연장시킨 것으로 생각된다. 쥐 심실근 세포에서 halothane<sup>32,33)</sup> 및 isoflurane<sup>33)</sup>은  $I_{to}$ 를 감소시키나, sevoflurane은 별다른 영향을 보이지 않는 것으로 보고되었다.<sup>33)</sup>

**임상적인 측면:** 인체의 심실근 세포에서  $I_K$ 에 관한 연구는 주로 질환이 있는 심실근 세포를 이용하여 이루어져 왔다. 대부분의 연구에서  $I_K$ 는 매우 작거나 또는 없으며,  $I_K$ 가 있다고 하더라도  $I_{Kr}$ 만 존재하는 것으로 보고되어 왔다.<sup>34,35)</sup> 최근 건강한 사람의 심실근 세포에서도  $I_{Kr}$ <sup>36,37)</sup> 및  $I_{Ks}$ <sup>38)</sup>가 있으며, 이중  $I_{Ks}$ 는 개<sup>39)</sup>나 토끼의<sup>40)</sup> 심실근 세포와 유사하게 느리게 활성화되고, 빠르게 deactivation 되는 특성을 보이고, 전류의 크기는 개 및 토끼에 비해 작은 것으로 보고되었다. 사람에서  $I_{to}$ 의 전류 밀도는 쥐의 1/2 내지 1/3에 불과하지만 다른 전류에 비해 역시 전류밀도가 크고 또한 주된 외향전류임을 생각하여 볼 때 활동전위의 초반에 관여하는  $I_{to}$ 의 작은 변화도 plateau phase에서  $Ca^{2+}$  유입 및  $I_K$ 의 활성화에 영향을 미쳐 활동전위 기간과  $Ca^{2+}$  유입에 영향을 미칠 수 있다. 사람의 심실근 세포에서  $I_{to}$ 의 voltage- and time-dependence kinetics는 쥐 심실근 세포와 매우 유사한 것으로 보고되었다.<sup>41)</sup> 이와같이 사람의 심실근 세포에서  $I_{to}$  및  $I_K$ 에 대한 보고들을 생각하여 볼 때 기니 피그 및 쥐의 심실근 세포에서 desflurane에 의한 이러한 전류의 변화가 사람에서 desflurane 투여시 QTc가 연장되는 것에 대한 설명을 일부나마 할 수 있을 것으로 생각된다.

선천성이거나 또는 후천적인 long QT syndrome (LQTS)이 있는 환자들은 심한 심실성 부정맥인 torsade de pointes를 일으킬 수 있다. 그러나 QT 간격이 연장되어 있다고 하더라도 항시 이러한 부정맥이 동반되는 것은 아니며 이와같

은 부정맥이 발생하려면 먼저 transmural dispersion of repolarization (TDR)이 정상보다 연장되어 있어야 하는 것으로 알려져 있다.<sup>42,43)</sup> 선천성 LQTS에서 torsade de pointes는 TDR이 증가되어 있는 경우에서 주로 발생하며,<sup>42,43)</sup> 후천성 LQTS에서 발생하는 torsade de pointes의 경우도 공통적으로 투여 약제가  $I_{Kr}$ 을 억제한다는 특성이 있기는 하나,<sup>44)</sup> 이 역시 투여받은 약제가 TDR을 증가시키는 특성이 있어야 가능한 것으로 알려져 있다. Whyte 등은<sup>45)</sup> 건강한 소아 환자에서 sevoflurane이 QTc 간격을 증가시키기는 하나 TDR을 나타내는 지표인 Tp-e 간격(심전도에서 T 파의 peak부터 T 파의 끝까지의 간격으로서 저자들은 lead II와 V<sub>5</sub>에서 측정하여 각 lead에서 흡마제 투여 전과 후를 비교하였음)에는 영향이 없는 것으로 보아 sevoflurane에 의한 torsade de pointes의 발생은 매우 드물 것으로 추정하였다. 그러나 소아에서의 이와 같은 보고와는 달리 성인에서 halothane,<sup>46)</sup> sevoflurane 및 desflurane은<sup>2)</sup> QTcd (QTc dispersion. Tp-e 간격과 마찬가지로 TDR을 나타내는 다른 지표로서 심전도의 12 leads 기록 중에서 QTc<sub>max</sub>-QTc<sub>min</sub>을 한 것)를 유의있게 증가시키는 것으로 보고되었다. 후천성 LQTS를 유발시키는 약제들이  $I_{Kr}$ 을 억제시키는 특성이 있음을 생각하여 볼 때 halogenated ether 계통의 약제인 isoflurane 및 sevoflurane이  $I_{Kr}$ 에 대한 영향이 미미한 것과 유사하게 desflurane도 별다른 영향이 없을 것으로 추정되기는 하나 이는 향후 desflurane의  $I_{Kr}$ 에 대한 실험을 통해 밝혀져야 할 것이다.

결론적으로, 기니 피그 및 쥐의 심실근 세포에서 임상 투여 농도의 desflurane은 활동전위 기간을 연장시키며 이는  $I_K$  및  $I_{to}$ 가 억제된 결과인 것으로 생각된다. 사람에서 desflurane의 QTc 간격의 연장 효과는 부분적이거나 상기 전류에 대한 영향으로 설명될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Raatikainen MJ, Trankina MF, Morey TE, Dennis DM: Effects of volatile anesthetics on atrial and AV nodal electrophysiological properties in guinea pig isolated perfused heart. *Anesthesiology* 1998; 89: 434-42.
2. Yildirim H, Adanir T, Atay A, Katircioglu K, Savaci S: The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 566-70.
3. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch* 1981; 391:85-100.
4. Hönemann CW, Washington J, Höneman MC, Nietgen GW, Durieux ME: Partition coefficients of volatile anesthetics in aqueous electrolyte solutions at various temperatures. *Anesthesiology* 1998; 89: 1032-5.



5. Terrenoire C, Piriou V, Bonvallet R, Chouabe C, Espinosa L, Rougier O, et al: Opposite effects of halothane on guinea-pig ventricular action potential duration. *Eur J Pharmacol* 2000; 390: 95-101.
6. Harrison SM, Robinson M, Davies LA, Hopkins PM, Boyett MR: Mechanisms underlying the inotropic action of halothane on intact rat ventricular myocytes. *Br J Anaesth* 1999; 82: 609-21.
7. Bosnjak ZJ, Kampine JP: Effects of halothane on transmembrane potentials,  $Ca^{2+}$  transients, and papillary muscle tension in the cat. *Am J Physiol* 1986; 251: H374-81.
8. Hirota K, Momose Y, Takeda R, Nakanishi S, Ito Y: Prolongation of the action potential and reduction of the delayed outward  $K^+$  current by halothane in single frog atrial cells. *Eur J Pharmacol* 1986; 126: 293-5.
9. Hirota K, Ito Y, Momose Y: Effects of halothane on membrane potentials and membrane ionic currents in single bullfrog atrial cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 333-8.
10. Hauswirth O: Effects of halothane on single atrial, ventricular, and Purkinje fibers. *Circ Res* 1969; 24: 745-50.
11. Ozaki S, Nakaya H, Gotoh Y, Azuma M, Kemmotsu O, Kanno M: Effects of halothane and enflurane on conduction velocity and maximum rate of rise of action potential upstroke in guinea pig papillary muscles. *Anesth Analg* 1989; 68:219-25.
12. Turner LA, Polic S, Hoffmann RG, Kampine JP, Bosnjak ZJ: Actions of volatile anesthetics on ischemic and nonischemic Purkinje fibers in the canine heart: regional action potential characteristics. *Anesth Analg* 1993; 76: 726-33.
13. Lynch C III: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 1986; 64: 620-31.
14. Suzuki A, Aizawa K, Gassmayr S, Bosnjak ZJ, Kwok WM: Biphasic effects of isoflurane on the cardiac action potential: an ionic basis for anesthetic-induced changes in cardiac electrophysiology. *Anesthesiology* 2002; 97: 1209-17.
15. Park WK, Pancrazio JJ, Suh CK, Lynch C III: Myocardial depressant effect of sevoflurane. Mechanical and electrophysiologic actions in vitro. *Anesthesiology* 1996; 84: 1166-76.
16. Hatakeyama N, Momose Y, Ito Y: Effects of sevoflurane on contractile responses and electrophysiologic properties in canine single cardiac myocytes. *Anesthesiology* 1995; 82: 559-65.
17. Hirota K, Ito Y, Masuda A, Momose Y: Effects of halothane on membrane ionic currents in guinea pig atrial and ventricular myocytes. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 239-44.
18. Suzuki A, Bosnjak ZJ, Kwok WM: The effects of isoflurane on the cardiac slowly activating delayed-rectifier potassium channel in guinea pig ventricular myocytes. *Anesth Analg* 2003; 96: 1308-15.
19. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK: Two components of cardiac delayed rectifier  $K^+$  current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990; 96: 195-215.
20. Shibata S, Ono K, Iijima T: Sevoflurane inhibition of the slowly activating delayed rectifier  $K^+$  current in guinea pig ventricular cells. *J Pharmacol Sci* 2004; 95: 363-73.
21. Li J, Correa AM: Kinetic modulation of HERG potassium channels by the volatile anesthetic halothane. *Anesthesiology* 2002; 97: 921-30.
22. Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP, Kwok WM: Effects of sevoflurane on inward rectifier  $K^+$  current in guinea pig ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: H324-32.
23. Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP, Kwok WM: Modulation of cardiac rectifier  $K^+$  current by halothane and isoflurane. *Anesth Analg* 2000; 90: 824-33.
24. Nichols CG, Makhina EN, Pearson WL, Sha Q, Lopatin AN: Inward rectification and implications for cardiac excitability. *Circ Res* 1996; 78: 1-7.
25. The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; 84: 1831-51.
26. Bosnjak ZJ, Supan FD, Rusch NJ: The effects of halothane, enflurane, and isoflurane on calcium current in isolated canine ventricular cells. *Anesthesiology* 1991; 74: 340-5.
27. Pancrazio JJ: Halothane and isoflurane preferentially depress a slowly inactivating component of  $Ca^{2+}$  channel current in guinea-pig myocytes. *J Physiol* 1996; 494: 91-103.
28. Josephson IR, Sanchez-Chapula J, Brown AM: Early outward current in rat single ventricular cells. *Circ Res* 1984; 54: 157-62.
29. Escande D, Coulombe A, Faivre JF, Deroubaix E, Coraboeuf E: Two types of transient outward currents in adult human atrial cells. *Am J Physiol* 1987; 252: H142-8.
30. Dukes ID, Morad M: The transient  $K^+$  current in rat ventricular myocytes: evaluation of its  $Ca^{2+}$  and  $Na^+$  dependence. *J Physiol* 1991; 435: 395-420.
31. Dukes ID, Cleemann L, Morad M: Tedisamil blocks the transient and delayed rectifier  $K^+$  currents in mammalian cardiac and glial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254: 560-9.
32. Davies LA, Hopkins PM, Boyett MR, Harrison SM: Effects of halothane on the transient outward  $K^+$  current in rat ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 223-30.
33. Rithalia A, Hopkins PM, Harrison SM: The effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on  $Ca^{2+}$  current and outward  $K^+$  current in subendocardial and subepicardial myocytes from the rat left ventricle. *Anesth Analg* 2004; 99: 1615-22.
34. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E: Alterations of  $K^+$  currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 1993; 73: 379-85.
35. Veldkamp MW, van Ginneken AC, Opthof T, Bouman LN: Delayed rectifier channels in human ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 92: 3497-504.
36. Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M, Nattel S: Evidence for two components of delayed rectifier  $K^+$  current in human ventricular myocytes. *Circ Res* 1996; 78: 689-96.
37. Iost N, Virag L, Opincariu M, Szecsi J, Varro A, Papp JG.: Delayed rectifier potassium current in undiseased human ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 508-15.
38. Virag L, Iost N, Opincariu M, Szolnoky J, Szecsi J, Bogats G, et al: The slow component of the delayed rectifier potassium

- current in undiseased human ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 790-7.
39. Gintant GA: Two components of delayed rectifier current in canine atrium and ventricle. Does  $I_{ks}$  play a role in the reverse rate dependence of class III agents? *Circ Res* 1996; 78: 26-37.
40. Salata JJ, Jurkiewicz NK, Jow B, Folander K, Guinosso PJ Jr, Raynor B, et al:  $I_k$  of rabbit ventricle is composed of two currents: evidence for  $I_{ks}$ . *Am J Physiol* 1996; 271: H2477-89.
41. Wettwer E, Amos G, Gath J, Zerkowski HR, Reidemeister JC, Ravens U: Transient outward current in human and rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1662-9.
42. Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2038-47.
43. Shimizu W, Antzelevitch C: Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of  $\beta$ -adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98: 2314-22.
44. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culbertson C, Sanguinetti MC: A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12329-33.
45. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG: The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth Analg* 2005; 100: 71-7.
46. Guler N, Bilge M, Eryonucu B, Kati I, Demirel CB: The effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion. *Acta Cardiol* 1999; 54: 311-5.
-