

心筋収縮に対する麻酔薬の作用

広田弘毅* 伊藤祐輔*

はじめに

ハロセンおよびイソフルレンなどの吸入麻酔薬は、実験動物から摘出された心筋標本において、細胞外通電により誘発された収縮反応を濃度依存性に抑制することが知られている¹⁾²⁾。一般にある薬物が心筋に直接作用して収縮力を抑制するという場合、その作用点としては：①細胞膜の Ca^{2+} channel などを介する Ca^{2+} の流入，②筋小胞体などの細胞内貯倉からの Ca^{2+} の放出と摂取，③収縮蛋白に対する作用などが想定される。したがって、本稿では上記①～③の因子に及ぼす麻酔薬（特にハロセン，イソフルレン）の影響について述べる。

心筋細胞膜に及ぼす麻酔薬の作用

心筋細胞膜の電気生理学的性質は過去10年間に飛躍的に解明された。これは、1980年 Powell³⁾ によって心筋単一細胞の分離方法が確立され、パッチクランプ法を応用した膜電位固定法による膜イオン電流の測定が容易かつ正確にできるようになったことに負う所が多い。

膜電位固定法とは、膜電位を人為的に固定し、膜電流の変化を測定する方法である。Hodgkin & Huxley⁴⁾ の cable theory によれば、細胞膜は各イオンの透過性に基づく電気抵抗 R_m と膜容量 C_m とで表されるから、膜電流 I_m は膜容量電流と膜イオン電流の和として、

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_i$$

(V_m :膜電位, I_i :膜イオン電流)

で表される。いま人為的に膜電位 V_m を一定に固

定すれば、 dV_m/dt は0となり、観察される膜電流 I_m は膜イオン電流 I_i のみとなる。したがって正確な膜イオン電流の測定には、空間的かつ時間的に均一な膜電位固定が必要であるが、細胞構築が極めて複雑な心筋組織の場合、そのままの状態では空間的に均等な電位固定 (space clamp) が達成されにくい。この点で、心筋の膜電位固定法においては、酵素処理などにより分離した単一細胞標本を用いることが必要条件となってくる。

この心筋単一細胞を用いた膜電位固定法が麻酔薬の薬理学的研究にも応用され、心筋細胞膜に及ぼす麻酔薬の作用が明らかにされつつある。

1) Ca^{2+} 電流 (I_{ca})

心筋細胞膜には、さまざまなイオンチャネル、ポンプ、交換機構などが存在するが心筋収縮に最も影響を与えると考えられるものの一つは Ca^{2+} チャネルである。Lynch⁵⁾ は、 I_{ca} の活性化により発生する slow action potential に及ぼすハロセンの影響について検討し、ハロセンによる I_{ca} の抑制を示唆した。さらに心筋単一細胞標本において膜電位固定法を用いた研究から、ハロセンおよびイソフルレンは I_{ca} を濃度依存性かつ可逆的に抑制することが明らかにされた⁶⁾⁻⁸⁾。したがって麻酔薬による陰性変力作用の一部は少なくとも I_{ca} の抑制効果で説明できると考えられる。

2) Use-dependency に及ぼす影響

Ca^{2+} 拮抗薬は一般に反復興奮している Ca^{2+} チャネルに作用が強いが、この現象を use-dependency と呼んでいる。図1に示すように、use-dependency は D600 で最も顕著で、diltiazem, nitrendipine の順に弱くなる⁹⁾。同じ Ca^{2+} 拮抗薬でもこのような差が生じる説明の一つに open channel block 説がある。D600, verapamil などは三級アミンで荷電しており、細

*富山医科薬科大学医学部麻酔科学教室

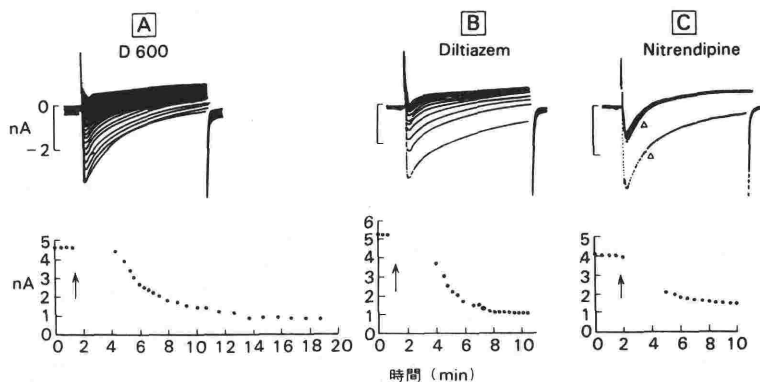


図1 Ca^{2+} 拮抗薬の use-dependent block. A: D600 ($3 \times 10^{-7}M$), B: diltiazem ($5 \times 10^{-6}M$), C: nitrendipine ($10^{-6}M$) の効果を比較検討した. 上段は Ca^{2+} 電流の記録で, 保持電位 $-40 mV$ から $+20 mV$ へ $120 ms$ の脱分極性パルスを与えた. 下段は Ca^{2+} 電流の振幅の時間経過を示す. 矢印はそれぞれの薬物の投与時点で, 作用後3分間脱分極性パルスを休止し, 以後毎分3回の頻度でパルスを与えた. D600 は脱分極性パルス休止中にはほとんど作用しないが, nitrendipine は作用している. また D600, diltiazem では脱分極性パルスにより作用が加速される. (Lee & Tsien, 1983)⁹⁾

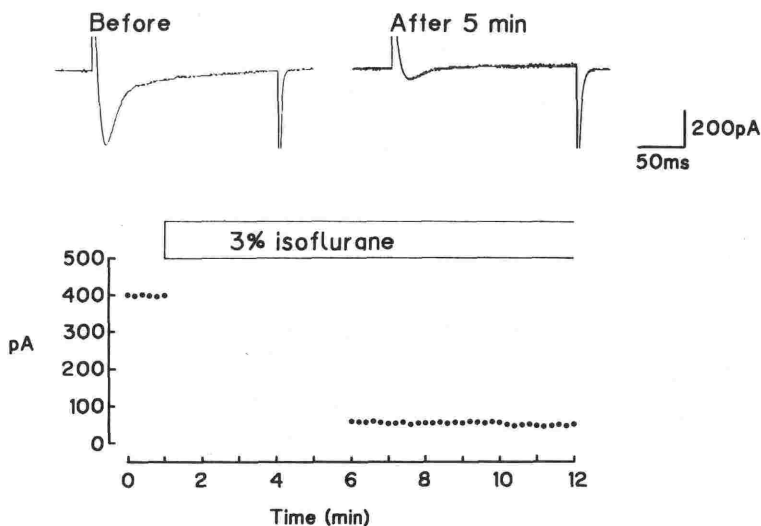


図2 図1 とほぼ同様のプロトコールで, イソフルレンの Ca^{2+} 電流抑制作用に use-dependency が認められるかどうか検討した. 上段は Ca^{2+} 電流の記録で, 保持電位 $-40 mV$ から $0 mV$ へ $100 ms$ の脱分極性パルスを与えた. Before: イソフルレン投与前. After 5 min: イソフルレン投与後5分間脱分極性パルスを休止し, 刺激再開後の3回の記録を重ねた. 下段は Ca^{2+} 電流の振幅の時間経過を示す. イソフルレンは脱分極性パルス休止中にも作用し, パルス再開後はほとんど変化していない. すなわちイソフルレンの Ca^{2+} 電流抑制作用は use-dependency を伴わない.

胞膜を通過しにくいいためチャンネルが開かないと作用部位に結合できない。一方 nifedipine, nifedipine などの dihydropyridine 誘導体は無荷電で細胞膜を通過しやすい。絶えず反復興奮している心筋に対し verapamil の作用が強く、反復興奮を示さない血管平滑筋に nifedipine の作用が著しい事実も理解しやすい。

図2は、図1と同様のプロトコールで、イソフ

ルレン (3%) の I_{Ca} 抑制作用に use-dependency が伴うかどうかを検討したものである。イソフルレンには use-dependency は全く認められなかった。ハロセンでも同様の結果であった。ハロセン、イソフルレンは脂溶性が高く細胞膜を通過しやすいため、チャンネルが開孔しなくとも作用が発現すると考えられる。

3) 単一 Ca^{2+} チャンネルに及ぼす影響

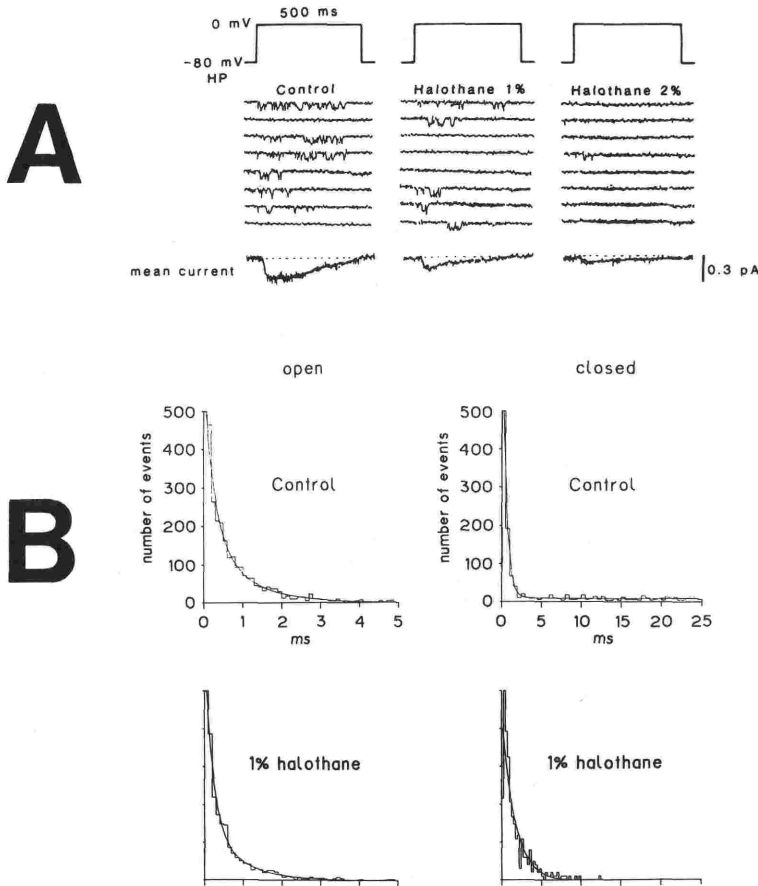


図3 単一 Ca^{2+} 電流に及ぼすハロセンの影響。Cell-attached パッチクランプ法による記録で、電極内は 50 mM Ba^{2+} 。ハロセンは灌流液中に投与した。A：上段は脱分極性パルスで、中段は誘発された単一 Ca^{2+} 電流の記録。下段は単一チャンネル電流を500回加算し平均したもの。ハロセンにより mean current は濃度依存性に減少しているが、単一チャンネル電流の振幅には明らかな変化は認められない。詳細は本文参照。B：開孔時間（左側）および閉孔時間（右側）ヒストグラムに及ぼすハロセンの影響。開孔時間ヒストグラムの時定数 (τ) は、control=1.2 ms, halothane=0.9 ms と短縮し、閉孔時間ヒストグラムの τ は、control=5.7 ms, halothane=9.2 ms と延長した。すなわちハロセンは単一 Ca^{2+} 電流の開孔確率を減少（閉孔確率を増加）させる。

Hamill ら¹⁰⁾が開発したパッチクランプ法により、細胞膜の微小領域(パッチ)を電位固定し、パッチ内のチャネルの開閉に伴う微小なイオン電流すなわち単一チャネル電流の測定が可能になった。

図3は、cell-attached パッチクランプ法により記録した単一 Ca^{2+} チャネル電流に及ぼすハロセンの影響を示す。保持電位 -80 mV から 0 mV へ 500 ms の脱分極パルスを与え(図3A上段)、単一 Ca^{2+} チャネル電流を記録した(中段)。単一 Ca^{2+} チャネル電流は、「閉(基線)」と「開(下向き)」の二つの状態のみで観察される。図3A下段は、単一 Ca^{2+} チャネル電流を500回加算し平均したものである。 Ca^{2+} チャネル電流は1%および2%ハロセンにより濃度依存性に減少した。

Ca^{2+} 電流(I_{Ca})は、 Ca^{2+} チャネルの数(N)、単一 Ca^{2+} チャネル電流(i)、チャネルの開孔確率(p)の積として表される¹¹⁾。

$$I_{\text{Ca}} = N \cdot i \cdot p$$

図3Aに示すようにハロセンは単一チャネルの振幅(i)には明らかな影響を示さない。開孔確率(p)に及ぼすハロセンの影響を検討するために、開孔時間および閉孔時間のヒストグラムを作製した(図3B)。開孔時間ヒストグラムの時定数(τ)は、1%ハロセンにより短縮し、閉孔時間ヒストグラムの τ は延長した。したがってハロセンは単一 Ca^{2+} チャネルの開孔確率(p)を減少させることにより I_{Ca} を抑制すると考えられた。

4) 細胞内 cAMP に及ぼす影響

心筋の Ca^{2+} チャネルは膜電位依存性に開閉する(voltage dependent gate)が、一方で cAMP をセカンドメッセンジャーとする蛋白リン酸化(phosphorylation dependent gate)により調節を受けている¹²⁾。ハロセンによる Ca^{2+} 電流の抑制作用は、phosphorylation dependent gate を介するのであろうか。Vulliamoz ら¹³⁾は、in vivo でラットにハロセンを吸入させた後、心臓を摘出して細胞内 cAMP 濃度を測定し、ハロセンにより cAMP が減少したと報告した。しかしハロセンによる cAMP の減少が β 遮断薬によって抑制されたことから、ハロセンの心筋 cAMP に対する効果は交感神経を介する間接作用であろうと考察している。一方広田ら¹⁴⁾は、神経支配のない心

筋単一細胞標本を用いて同様の検討を行い、ハロセンが心筋にも直接作用して細胞内 cAMP 濃度を減少させることを明らかにした。また dibutyryl cAMP の細胞外投与により、ハロセンの陰性変力作用が回復する¹⁵⁾ ことなどから、ハロセンによる Ca^{2+} 電流の抑制効果は部分的に phosphorylation dependent gate を介すると推察される。

5) Na^{+} 電流 (I_{Na}) に及ぼす影響

Ikemoto ら¹⁶⁾ および Hirota ら¹⁷⁾ は、心筋単一細胞において膜電位固定法を適用し、ハロセンが I_{Na} を抑制することを明らかにした。ハロセンによる I_{Na} の抑制効果には use-dependency は認められなかった。リドカインなどの局所麻酔薬は I_{Na} を抑制するが、use-dependency を伴う。したがってハロセンによる I_{Na} の抑制効果は、局所麻酔薬によるそれとはチャネルレベルでの作用機序が異なっている可能性が考えられる。

I_{Na} の抑制効果は、直接には心筋収縮力に影響しないと考えられるが、細胞膜の興奮性の低下という点で、間接的に心筋収縮にも影響を及ぼしている可能性がある。

6) K^{+} 電流 (I_{K} , I_{K1} , I_{t}) に及ぼす影響

Hirota ら¹⁸⁾ は、カエル心房筋単一細胞における膜電位固定法の結果から、臨床使用濃度のハロセンが、時間依存性の外向き K^{+} 電流 I_{K} (活動電位の再分極を構成する)を著明に抑制し、活動電位の持続時間を延長することを明らかにした。ハロセンによる I_{K} の抑制作用が心機能に対してどのような効果を及ぼすかは、この研究からは明らかにされなかったが、① I_{K} はペースメーカー細胞、心房筋などの上室性の細胞において著明に認められる¹⁹⁾、②モルモットの洞房結節において、ハロセンはペースメーカー電位の持続時間を延長し、心拍数を減少させる²⁰⁾、などの事実から、ハロセンによる陰性変時作用の一部は、 I_{K} の抑制によって説明できる可能性がある。

一方ハロセンは、静止電位に関与する時間非依存性 K^{+} 電流 I_{K1} に対しては、明らかな影響を及ぼさない¹⁷⁾。またヒト、ウサギ心筋で認められる一過性外向き K^{+} 電流 I_{t} に対して、イソフルレンは明らかな作用を及ぼさない²¹⁾。

7) $\text{Na}-\text{Ca}$ 交換機構に及ぼす影響

Ca^{2+} チャネルなどを介して細胞内に流入した

Ca²⁺ は、主として Na-Ca 交換機構により細胞外へ汲み出されるが、この時のイオンの移動は slow inward tail 電流 (I_{EX}) として観察される。Terrar ら⁸⁾²²⁾ は I_{EX} に及ぼすハロセン、イソフルレンの影響について検討し、両麻酔薬によって I_{EX} が抑制されることを明らかにした。しかしながらこの作用は、I_{EX} に対する両麻酔薬の直接作用か、あるいは細胞内 Ca²⁺ 濃度の減少に基づく二次的な効果のいずれかは明らかでない。

8) Na-K ポンプに及ぼす影響

細胞は Na-K ポンプにより、濃度勾配と電位勾配に逆らって能動的に Na⁺ の排泄および K⁺ の吸収を行っている。Pratila ら²³⁾ は、高頻度刺激によって Na-K ポンプが活性化され過分極が生じる (postdrive hyperpolarization, PDH) ことを応用し、PDH に及ぼすエンフルレンの影響について検討した。その結果、エンフルレンは PDH を抑制したことから、Pratila らはエンフルレンは Na-K ポンプを抑制すると報告した。しかしながら、Na-K ポンプが抑制された場合、ジギタリス様効果によって細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇し、収縮力は増大する。Na-K ポンプに及ぼす麻酔薬の影響に関してはさらに検討が必要であろう。

筋小胞体に及ぼす麻酔薬の作用

ハロセン、イソフルレンは Ca²⁺ 電流にほとんど影響を与えない低濃度においても収縮抑制作用を示すことから、Ca²⁺ 電流抑制効果以外の収縮抑制機序が示唆されていた⁵⁾⁸⁾。

今回我々は、筋小胞体機能を間接的に見ているとされる一過性内向き電流 (I_{TI}) に及ぼす影響について検討した。細胞内に Ca²⁺ 過負荷が生ずると筋小胞体から周期的 Ca²⁺ の放出、取り込みが起こる。このため細胞内 Ca²⁺ 濃度が周期的に変動し、それに伴って細胞膜のイオン透過性が変化して I_{TI} が発生する。

図4はウサギ心室筋単一細胞において、I_{TI} に及ぼすハロセン、イソフルレンの影響について検討したものである。灌流液を低 K⁺ 高 Ca²⁺ 溶液とし、細胞内に Ca²⁺ を負荷することにより I_{TI} を誘発した (図4 A)。ハロセン、イソフルレンはともに 0.7 MAC の低濃度で I_{TI} の振幅を著明に減少させ、1.0 MAC 以上ではほぼ完全に抑制した (図4 B)。ハロセン、イソフルレンによる

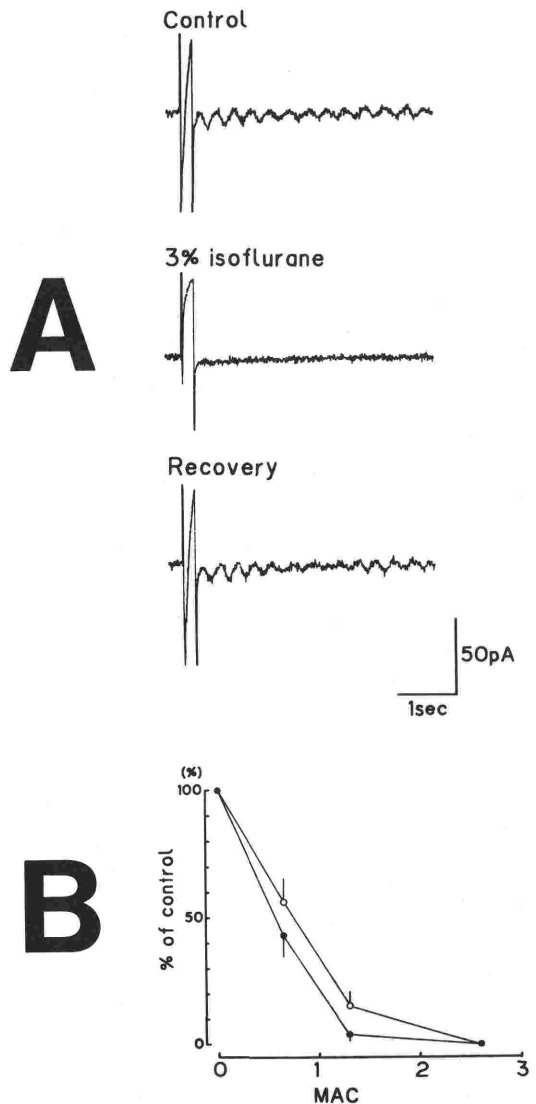


図4 一過性内向き電流 (I_{TI}) に及ぼすイソフルレンおよびハロセンの影響. 灌流液を低 K⁺ (0 mM) 高 Ca²⁺ (3.6 mM) とし、保持電位 -40 mV から +20 mV へ 200 ms の脱分極性パルスを与えると、再分極後に振動性の内向き電流 (I_{TI}) が誘発される。A : 3% (2.6 MAC) イソフルレンにより I_{TI} は完全に抑制されている。B : I_{TI} の振幅に及ぼすハロセン (●) およびイソフルレン (○) の影響。横軸は MAC, 縦軸はコントロールを 100% とした I_{TI} の振幅を表す。(mean ± s.d.) ハロセン、イソフルレンはともに 0.7 MAC の低濃度から I_{TI} の振幅を著明に抑制し、1.0 MAC 以上ではほぼ完全に抑制した。

I_{Ti} の抑制作用が、筋小胞体機能に対する直接作用なのか、 Ca^{2+} 電流の抑制により細胞内への Ca^{2+} 流入が減少することによる間接作用なのかは、この研究からは明らかでない。しかしながら、 Ca^{2+} 電流の抑制作用が顕著でない 0.7 MAC のハロセン、イソフルレンにより I_{Ti} が著明に抑制されていることから、ハロセン、イソフルレンが筋小胞体に対して直接作用する可能性も示唆される。

Su ら²⁴⁾²⁵⁾ は、細胞膜を除去した skinned fiber において、ハロセンおよびエンフルレンは、筋小胞体による Ca^{2+} の取り込みを抑制することを明らかにした。したがって、ハロセンなどの吸入麻酔薬は筋小胞体に直接作用してその機能を抑制すると考えられるが、吸入麻酔薬の種類によって作用が異なるとの報告²⁶⁾²⁷⁾ もあり、さらに検討が必要であろう。

収縮蛋白に及ぼす麻酔薬の作用

Murat ら²⁸⁾²⁹⁾ は、ラット心筋組織に Triton X-100 を作用させることにより、細胞膜、小胞体、T管、ミトコンドリアなどの機能を除去した標本を用い、収縮蛋白に及ぼすハロセン、エンフルレン、イソフルレンの影響について検討した。その結果、これらの麻酔薬はともに、収縮蛋白の Ca^{2+} に対する感受性を低下させることが明らかとなった。さらに麻酔薬は収縮蛋白の構造的な変化をもたらし、アクチン、ミオシンの結合力を低下させると報告した。したがって吸入麻酔薬は、収縮蛋白にも直接作用して収縮力を抑制すると考えられる。しかし、比較的高い濃度 (2 MAC) の麻酔薬を用いたにもかかわらず、観察された変化は小さいことから、収縮蛋白が麻酔薬による陰性変力作用に関与する割合は小さいと考えられる。

まとめ

麻酔薬による心筋収縮抑制機序について概説した。ハロセン、エンフルレン、イソフルレンなどの揮発性麻酔薬は、①細胞膜の Ca^{2+} channel などを介する Ca^{2+} の流入、②筋小胞体などの細胞内貯倉からの Ca^{2+} の放出と摂取、③収縮蛋白の Ca^{2+} 感受性および cross-bridge、などに直接作用して心筋収縮力を抑制していると考えられる。

引用文献

- 1) 広田弘毅, 伊藤祐輔: カエル心房筋の収縮, 膜電位, 膜イオン電流に及ぼすハロセンの影響. 麻酔, 36: 1365-1373, 1987.
- 2) Kemmotsu, O., Hashimoto, Y., Shimosato, S.: Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 39:470-477, 1973.
- 3) Powell, T., Terrar, D. A., Twist, V. W.: Electrical properties of individual cells isolated from adult rat ventricular myocardium. *J Physiol* 302:131-153, 1980.
- 4) Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117:500-544, 1952.
- 5) Lynch, C., Vogel, S., Sperelakis, N.: Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 55:360-368, 1981.
- 6) Ikemoto, Y., Yatani, A., Arimura, H., et al.: Reduction of the slow inward current of isolated rat ventricular cells by thiamylal and halothane. *Acta Anaesth Scand* 29:583-586, 1985.
- 7) Hirota, K., Ito, Y., Masuda, A., et al.: Effects of halothane on membrane ionic currents in guinea pig atrial and ventricular myocytes. *Acta Anaesth Scand* 33:239-244, 1989.
- 8) Terrar, D. A., Victory, J. G. G.: Isoflurane depresses membrane currents associated with contraction in myocytes isolated from guinea-pig ventricle. *Anesthesiology* 69:742-749, 1988.
- 9) Lee, K. S., Tsien, R. W.: Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature* 302:790-794, 1983.
- 10) Hamill, O. P., Marty, A., Neher, E., et al.: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch* 391:85-100, 1981.
- 11) Tsien, R. W.: Calcium channels in excitable cell membranes. *Ann Rev Physiol* 45:341-358, 1983.
- 12) Antman, E. M., Stone, P. H., Muller, J. E., et al.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part 1: Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann Int Med* 93:875-885, 1980.
- 13) Vulliamoz, Y., Verosky, M., Triner, L.: Effect of halothane on myocardial cyclic AMP and cyclic GMP content in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 236:181-186, 1986.
- 14) 広田弘毅, 伊藤祐輔, 百瀬弥寿徳ほか: モルモット心室筋単一細胞の膜電位, Ca^{2+} 電流および細胞内 cAMP に及ぼすハロセンの影響. 麻酔, 39: 1460-1466, 1990.
- 15) Iwatsuki, N., Iwatsuki, K.: Effects of dibutyryl cyclic AMP on contractile performance of isolated heart muscle depressed by thiamylal and

- halothane. *Tohoku J Exp Med* 113:357-363, 1974.
- 16) Ikemoto, Y., Yatani, A., Imoto, Y., et al.: Reduction in the myocardial sodium current by halothane and thiamylal. *Jpn J Physiol* 36:107-121, 1986.
 - 17) Hirota, K., Ito, Y., Momose, Y.: Effects of halothane on membrane potentials and membrane ionic currents in single bullfrog atrial cells. *Acta Anaesth Scand* 32:333-338, 1988.
 - 18) Hirota, K., Momose, Y., Takeda, R., et al.: Prolongation of the action potential and reduction of the delayed outward K^+ current by halothane in single frog atrial cells. *Eur J Pharmacol* 126:293-295, 1986.
 - 19) Noble, D.: The surprising heart: A review of recent progress in cardiac electrophysiology. *J Physiol* 353:1-50, 1984.
 - 20) Bosnjak, Z. J., Kampine, J. P.: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node. *Anesthesiology* 58:314-321, 1983.
 - 21) 広田弘毅, 伊藤祐輔: ウサギ心筋単一細胞の膜電位および膜イオン電流に及ぼすイソフルレンの影響. *麻酔*, 39 (suppl): S 634, 1990.
 - 22) Terrar, D. A., Victory, J. G. G.: Effects of halothane on membrane currents associated with contraction in single myocytes isolated from guinea-pig ventricle. *Br J Pharmacol* 94:500-508, 1988.
 - 23) Pratala, M., Vogel, S., Sperelakis, N.: Inhibition by enflurane and methoxyflurane of postdrive hyperpolarization in canine Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 229:603-607, 1984.
 - 24) Su, J. Y., Kerrick, W. G. L.: Effects of halothane on caffeine-induced tension transients in functional skinned myocardial fibers. *Pflugers Arch* 380:29-34, 1979.
 - 25) Su, J. Y., Kerrick, W. G. L.: Effects of enflurane on functionally skinned myocardial fibers from rabbits. *Anesthesiology* 52:385-389, 1980.
 - 26) Lynch, C.: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 64:620-631, 1986.
 - 27) Komai, H., Rusy, B. F.: Direct effect of halothane and isoflurane on the function of the sarcoplasmic reticulum in intact rabbit atria. *Anesthesiology* 72:694-698, 1990.
 - 28) Murat, I., Ventura-Clapier, R., Vassort, G.: Halothane, enflurane, and isoflurane decrease calcium sensitivity and maximal force in detergent-treated rat cardiac fibers. *Anesthesiology* 69:892-899, 1988.
 - 29) Murat, I., Lechene, P., Ventura-Clapier, R.: Effects of volatile anesthetics on mechanical properties of rat cardiac skinned fibers. *Anesthesiology* 73:73-81, 1990.

Effects of anesthetics on myocardial contractility

Kohki Hirota and Yusuke Ito

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University

We described the mechanisms by which general anesthetics depress myocardial contractility.

Whole cell voltage clamp experiments showed that volatile anesthetics (halothane, enflurane and isoflurane) decrease the Ca^{2+} current (I_{Ca}) in single ventricular myocytes. Corresponding patch clamp studies revealed that anesthetics reduced the open probability of a single Ca^{2+} channel, however they had no effect on the single Ca^{2+} channel current amplitude.

General anesthetics also affect the sarcoplasmic reticulum (SR). The transient inward current (I_{T1}), which is thought to arise from an oscillatory Ca^{2+} release from the SR,

was depressed by halothane and isoflurane in single ventricular myocytes. In functionally skinned myocardial fibers, general anesthetics inhibited the Ca^{2+} uptake by the SR.

In detergent-treated cardiac fibers, in which all membranes are chemically destroyed and the SR is not functional, general anesthetics decrease Ca^{2+} sensitivity and maximal force of contractile proteins.

In conclusion, the negative inotropic action of general anesthetics is probably due to the inhibitory effects on (a) the Ca^{2+} influx through the Ca^{2+} channel, (b) the Ca^{2+} release and uptake by the SR and (c) the contractile protein.

Key words: general anesthetics, negative inotropic action, Ca^{2+} channel, sarcoplasmic reticulum, contractile protein