

心不全における心室と動脈
の相互関係と左室機械的仕
事効率に及ぼす dobuta-
mine の影響

Effect of dobutamine on
ventriculo-arterial coup-
ling and ventricular work
efficiency in patients with
cardiac failure

石坂 真二
麻野井英次
亀山 智樹
篠山 重威

Shinji ISHIZAKA
Hidetsugu ASANOI
Tomoki KAMEYAMA
Shigetake SASAYAMA

Summary

In nine patients with cardiac dysfunction (ejection fraction $\leq 50\%$), we evaluated the effects of dobutamine ($5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) on ventriculo-arterial coupling by monitoring direct arterial pressures and simultaneously-recorded M-mode echocardiograms guided with two-dimensional images. Left ventricular end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) were calculated by the of formula of Teichholz, and left ventricular end-systolic pressure (ESP) was approximated from the arterial dicrotic pressure. Arterial pressure was altered by phenylephrine or nitroprusside and the slope (Ees) and volume axis intercept (V_0) of the end-systolic pressure-volume relationship were determined as the contractile properties of the ventricle. The arterial system properties were expressed by the slope (Ea) of the end-systolic pressure-stroke volume relationships. Ees during dobutamine infusion was derived assuming that the V_0 was unchanged from the baseline state. The left ventricular pressure-volume area (PVA), the sum of external work (EW) and end-systolic potential energy (PE), and ventricular work efficiency (EW/PVA) were determined from a time-varying elastance model.

The EDV and ESV were significantly decreased by dobutamine (-4% , $p < 0.05$; -22% , $p < 0.01$), while the ESP and heart rate remained unchanged. Dobutamine increased the Ees markedly ($+41\%$, $p < 0.01$) and decreased the Ea (-23% , $p < 0.01$). These changes resulted in a substantial decrease in the ratio of Ea to Ees (-44% , $p < 0.01$). The EW was augmented ($+22\%$, $p < 0.01$), but the PE was reduced (-33% , $p < 0.01$) by dobutamine, while the PVA remained the same as in the baseline state. Consequently, the EW/PVA was increased significantly by dobutamine ($+22\%$, $p < 0.01$).

Thus, the dobutamine-enhanced inotropic state modulates the ventriculo-arterial coupling toward optimizing ventricular work efficiency.

Key words

Left ventricular end-systolic pressure-volume relationship Effective arterial elastance Left ventricular
work efficiency Dobutamine Chronic cardiac failure

富山医科薬科大学 第二内科
富山市杉谷 2630 (〒930-01)

The Second Department of Internal Medicine, To-
yama Medical and Pharmaceutical University, 2630
Sugitani, Toyama 930-01

Received for publication September 7, 1987; accepted October 24, 1987 (Ref. No. 34-Ps56)

はじめに

従来より心不全の治療においては、心拍量の増大とうっ血の軽減を主眼として、利尿薬、強心薬、血管拡張薬が使われてきた。しかし長期的管理を必要とする慢性心不全においては、できるだけ効率よく外的心仕事の行われることが望ましいと考えられる。心仕事量は心臓と血管系の相互作用により決定されるが、前述の薬剤が、この相互関係にどのように作用し、心仕事量とその効率を変化させるかについては十分検討されていない。その理由は、これまで、心臓と血管系の相互関係を解析するのに適した方法で、両者の特性を定義することができなかつたからである。近年 Elzinga, Westerhof ら¹⁾のポンプ機能曲線, Suga, Sagawa ら²⁻⁴⁾の心室の時変エラストランスモデル, さらに大動脈入力インピーダンスの概念⁵⁾の登場により、心室と後負荷血管系の特性を別々に定義し、両者の相互関係の結果として、心仕事量を考えることが可能となってきた。

今回心血管系の相互関係を解析するにあたって、Sunagawa, Sagawa ら⁶⁾により提唱された、収縮期末圧容積関係で表される心室エラストランスと、収縮期末圧一回拍出量関係で示される動脈系実効エラストランスによる心血管系の弾性体結合モデルに注目した。このモデルから求められる左室圧容積面積は Suga ら⁷⁻⁹⁾により、左室の機械的総仕事量を表すとされている。したがって左室仕事効率は、左室の機械的総仕事量に対する外的仕事量の割合として求めることができる。我々はこの方法を用いて、dobutamine による心収縮性の増大が、不全心における心血管系の相互関係と左室仕事効率をどのように変化させるかを検討した。

方 法

断層心エコー図および左室造影により、び漫性の壁運動障害を示し、駆出分画が 50% 以下の拡張型心筋症 9 例 (男性 8 例, 女性 1 例, 54.2 ± 18.0

歳, 平均年齢±標準偏差)を対象とした。全例、洞調律で、旧 NYHA 心機能重症度分類は II~III 度で、胸部 X 線写真上肺うっ血所見は認められなかった。

全例臥位にて左上腕動脈にカニューレを留置し、直接動脈圧を断層心エコー図観察下 (東芝製 SHA-60A) に、左室 M モード心エコー図上に同時記録した (Fig. 1)。対照時の記録後、phenylephrine (5 mg/100 ml), 次いで nitroprusside (50 mg/500 ml) の点滴静注により、収縮期血圧を段階的に約 40 mmHg 変化させ、この間の左室エコーと動脈圧を記録した。30 分以上の間隔において血圧が再び対照時の水準に回復した後、dobutamine を 5 μ g/kg/min の点滴速度で静注しながら、同様の記録を行った (Fig. 2)。心エコー図の記録速度は 50 mm/sec とし収縮末期径は心音図上の II 音開始点で、拡張末期径は心電図上の R 波の頂点で測定し、左室収縮末期容積 (ESV) と拡張末期容積 (EDV) は Teichholz の式¹⁰⁾より算出した。また左室収縮末期圧 (ESP) は動脈圧の dicrotic pressure にて近似した。Suga ら^{2,3)}の可変弾性モデルに従えば、左室の収縮特性は収縮期末圧容積関係の傾き (心室エラストランス, Ees), およびその容積切片 (V_0) により表される。今回血圧を変化させて得た 5 つ以上の左室収縮末期容積と、dicrotic pressure の直線回帰より Ees と V_0 を求めた。一方、動脈系後負荷特性は、平均動脈圧一回拍出量関係の傾きで表される (動脈系実効エラストランス, E_a)⁴⁾。ここで、平均動脈圧は、収縮末期圧に近似することから、収縮末期圧を心室と動脈系の結合変数として、この関係を収縮期末圧容積関係と同じ圧容積平面上に重ね合わせることができる (Fig. 1)。左室外部仕事量 (EW) は Fig. 1 の斜線部の面積 [$ESP \times (EDV - ESV)$] で、Suga ら⁷⁾のいう弾性潜在エネルギー (PE) は三角形の面積で近似し、両者の和を圧容積面積 (PVA), PVA に対する EW の割合を左室仕事効率とした。Dobutamine 投与後の左室仕事量は、 V_0 が対照時と変らないとして同様に算出した。

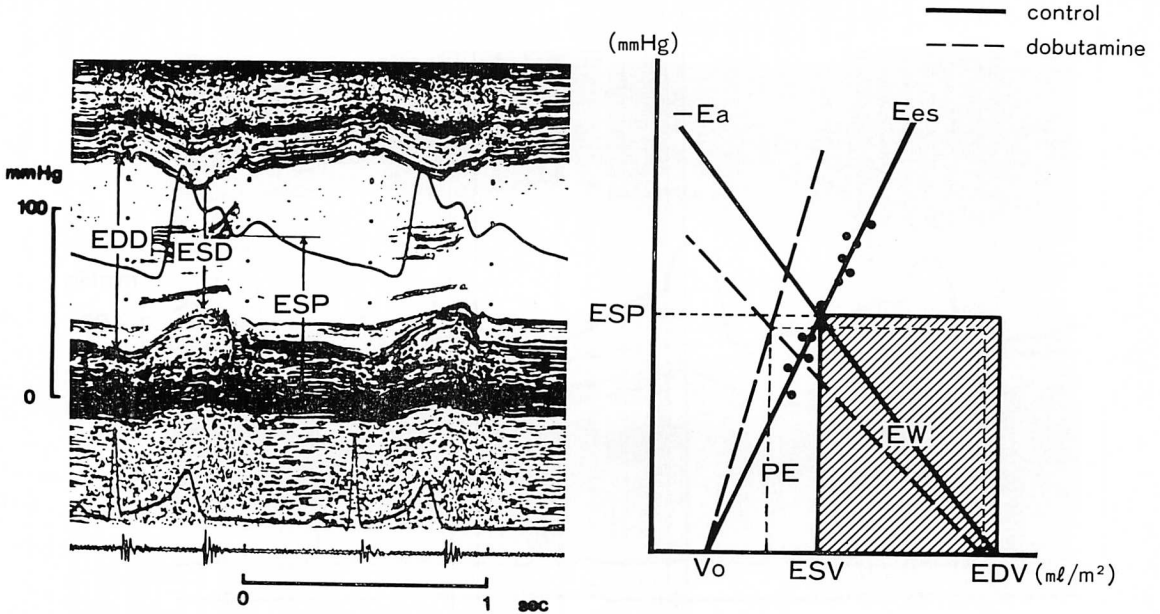


Fig. 1. Illustration of method of measuring ventriculo-arterial coupling on the pressure-volume plane and its schematic representation.

Left ventricular M-mode echocardiogram is simultaneously recorded with direct arterial pressure (left panel). Left ventricular end-systolic pressure (ESP) is approximated from arterial diastolic pressure and left ventricular volume is calculated using the Teichholz formula.

The shaded area represents the external work (EW) and the triangular area shows end-systolic potential energy (PE) (right panel). Left ventricular pressure volume area (PVA) is defined as the sum of the PE and EW. Ventriculo-arterial coupling during infusion of dobutamine is shown by broken lines.

EDD=end-diastolic diameter; ESD=end-systolic diameter; Ees=slope of the left ventricular end-systolic pressure-volume relation; V_0 =volume axis intercept of the left ventricular end-systolic pressure-volume relation; Ea=slope of the end-systolic pressure-stroke volume relation; ESV=end-systolic volume. EDV=end-diastolic volume.

各測定値はいずれも平均値±標準偏差で表し、dobutamine 投与前後の変化は paired t 検定により比較し、5% 以下の危険率をもって有意とした。

結 果

対照時および dobutamine 投与後の各指標の変化を Table 1 と Fig. 3 に示す。

Dobutamine 投与による心拍数と ESP の変化には有意差はなかったが、EDV (-4%, $p < 0.05$) と ESV (-22%, $p < 0.01$) は有意に減少した。また、心係数 (+28%, $p < 0.01$) および左室駆出分

画 (+35%, $p < 0.01$) は、dobutamine の投与により増加した (Fig. 2) ($p < 0.01$)。Dobutamine 投与により収縮期末圧容積関係の傾き Ees は 44% 増加し ($p < 0.01$)、収縮期末圧一回拍出量関係の傾き Ea は 23% 減少した ($p < 0.01$)。その結果 Ea/Ees は 1.47 ± 0.57 から 0.82 ± 0.47 へと減少した (-44%, $p < 0.01$)。

Dobutamine の投与により EW は 22% 増加し ($p < 0.01$)、逆に PE は 33% 減少した ($p < 0.01$)。PVA は dobutamine 投与の前後において有意差を示さなかった。このため、左室機械的仕事効率 EW/PVA は $59.7 \pm 9.3\%$ から $72.3 \pm$

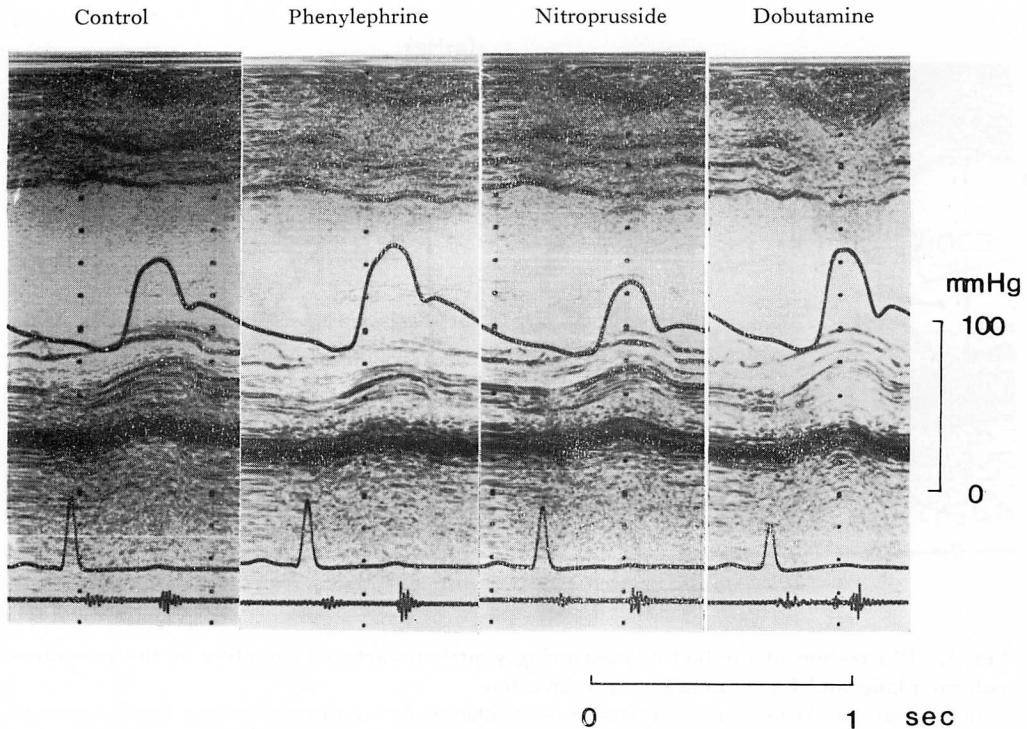


Fig. 2. Left ventricular M-mode echocardiograms in the control state and during the administrations of phenylephrine, nitroprusside or dobutamine (Case 9: 54-year-old man).

10.4% へと増大した (+22%; $p < 0.01$).

考 按

今回の検討から, dobutamine は主として心収縮性の増大と後負荷の減少により, Ea/Ees の減少をもたらした. その結果, 左室仕事効率は改善したが, これは EW の増加と PE の減少によるものであった. 臨床的に心仕事効率が問題となるのは不全心においてであり, 特にその原因が虚血性心疾患に起因する場合と思われる^{11,12}. Asanoi ら¹³ は心血管系の相互関係における正常心と不全心の差異を検討し, 正常心では Ees は Ea の約2倍であったのに対し, 重症の心不全では逆に $Ees < Ea$ となり, これに伴い心仕事効率も著しく低下していることを報告した. したがって不全心に対し dobutamine が Ea/Ees を減少させたこ

とは, 心室と動脈の整合様式を, より正常に近づけたことを意味する.

ここで問題となることは, dobutamine の心筋酸素消費量 ($M\dot{V}O_2$) に及ぼす影響である. 従来より心臓の機械効率は $M\dot{V}O_2$ に対する外的仕事量の割合で表され, 強心薬の有用性の評価においてこの効率が問題とされている¹². これまで報告されている強心薬の機械効率に及ぼす影響は必ずしも確定的ではなく, 薬剤や患者の病態によっても異なると考えられる^{12,14,15}. その理由の1つとして, 心室の機械効率は, $M\dot{V}O_2$ によって表される化学的エネルギーが心室の機械的総仕事量 (PVA) に転換されるエネルギー変換効率 ($PVA/M\dot{V}O_2$) と, 機械的総仕事量 (PVA) から外的仕事量 (EW) への効率 (EW/PVA) の積で示されるので, 種々の強心薬がこれら2つの効率に異なっ

Table 1. Left ventricular and arterial end-systolic pressure-volume relationships

Patient	EDV (ml/m ²)	ESV (ml/m ²)	HR (beats/min)	SI (ml/m ²)	EF (%)	ESP (mmHg)	Ees (mmHg/ml/m ²)	Ea (mmHg/ml/m ²)	Ea/Ees	EW (mmHg·ml/m ²)	PE (mmHg·ml/m ²)	PVA EW/PVA (%)	Vo (ml/m ²)		
1	C	194	160	60	34	17.5	83	0.96	2.46	2.59	2,760	3,570	6,330	43.6	72.3
	D	188	148	61	40	21.6	88	1.19	2.17	1.83	3,585	3,274	6,860	52.3	
2	C	74	44	94	30	40.8	81	3.58	2.67	0.75	2,575	960	3,535	72.9	21.4
	D	74	34	102	40	54.0	81	5.76	2.02	0.35	3,251	570	3,821	85.1	
3	C	123	64	73	59	47.9	70	1.30	1.19	0.91	4,423	2,020	6,443	68.6	10.0
	D	128	49	109	79	61.7	60	1.40	0.76	0.54	4,688	1,263	5,951	78.8	
4	C	124	80	85	44	35.8	98	1.77	2.21	1.25	4,336	2,705	7,042	61.6	24.5
	D	120	67	92	53	44.0	104	2.44	1.97	0.81	5,488	2,216	7,704	71.2	
5	C	154	122	97	32	20.6	94	2.14	2.96	1.38	3,147	2,177	5,324	59.1	78.2
	D	154	106	83	48	31.3	80	2.69	1.66	0.62	3,838	1,180	5,018	76.5	
6	C	124	86	61	41	31.0	86	1.40	2.23	1.60	3,431	2,744	6,175	55.6	24.6
	D	118	57	77	61	51.9	84	2.44	1.37	0.56	5,187	1,457	6,645	78.1	
7	C	75	38	59	37	50.0	87	2.49	2.31	0.93	3,400	1,573	4,973	68.9	3.1
	D	69	25	56	44	63.7	96	4.09	2.18	0.53	4,189	1,119	5,307	78.9	
8	C	81	61	53	20	24.8	81	2.21	4.03	1.82	1,748	1,589	3,338	52.4	24.5
	D	74	52	60	22	29.7	78	2.67	3.55	1.35	1,715	1,158	2,873	59.7	
9	C	125	85	67	40	31.7	109	1.67	2.76	1.67	4,388	3,660	8,048	54.5	18.9
	D	108	59	81	49	45.2	103	2.53	2.11	0.83	5,040	2,098	7,138	70.6	
Mean	C	119	82	72	37	33.3	88	1.95	2.54	1.43	3,356	2,333	5,690	59.7	30.8
	D	115	66	80	49	44.8	86	2.80	1.98	0.82	4,109	1,593	5,702	72.3	
SD	C	39	39	16	11	11.4	11	0.78	0.75	0.57	920	808	1,558	9.3	26.3
	D	40	38	19	16	14.7	14	1.38	0.75	0.47	1,177	1,558	1,601	10.4	
p (C vs D)	ns	<0.01	ns	ns	<0.01	<0.01	ns	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	ns	<0.01	<0.01

Abbreviations: EDV = end-diastolic volume; ESV = end-systolic volume; SI = stroke volume index; EF = ejection fraction; ESP = end-systolic pressure; HR = heart rate; Ees and Vo = slope and volume axis intercept of left ventricular end-systolic pressure-volume relationship; Ea = slope of the arterial end-systolic pressure-stroke volume relationship; EW = external work; PE = end-systolic potential energy; PVA = left ventricular pressure volume area (EW + PE); SD = standard deviation of the mean; C = control; D = dobutamine.

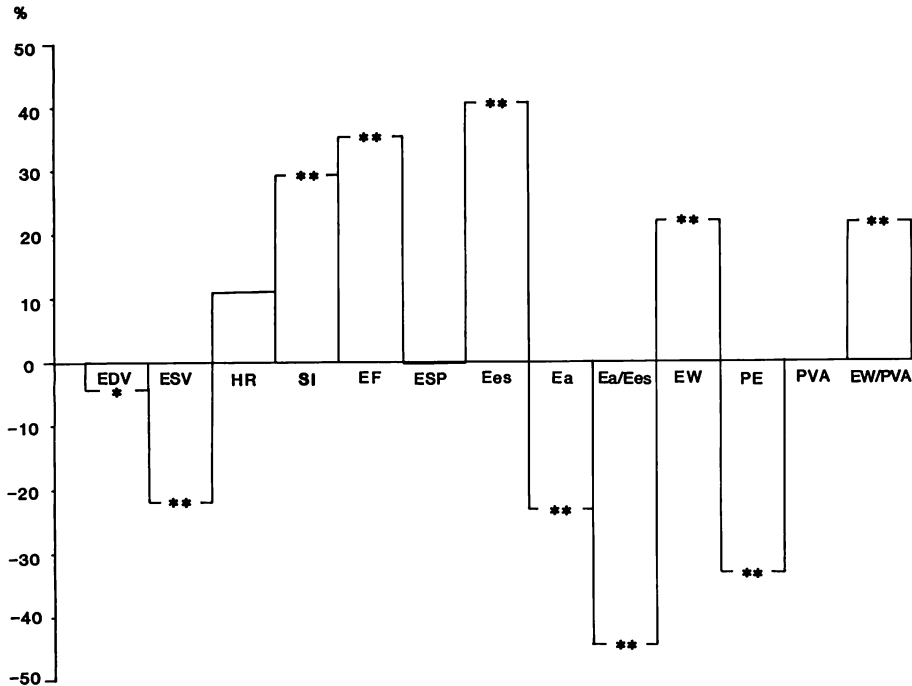


Fig. 3. Dobutamine-induced changes in hemodynamic parameters, ventricular and arterial end-systolic pressure volume relations and left ventricular work.

EDV and ESV are significantly decreased by dobutamine, while ESP and heart rate remain unchanged. Dobutamine increases Ees markedly and decreases Ea. These changes resulted in a substantial decrease in the ratio of Ea to Es. EW is augmented, but PE is reduced by dobutamine, while PVA remains the same as in the baseline state. Consequently, the EW/PVA rises significantly with dobutamine.

Abbreviations are the same as in Table 1.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

作用をもたらす可能性があることがあげられる。今回の検討で, dobutamine が PVA を増加させずに左室仕事効率 (EW/PVA) を増大させることが知られたが, 一方で, 本剤のエネルギー変換効率 (PVA/ $\dot{M}\dot{V}O_2$) に対する影響によっても機械効率は大きく修飾されるものと思われる⁷⁾。Suga ら^{16,17)}は $\dot{M}\dot{V}O_2$ と PVA が直線的正相関を示すことを報告し, この関係に及ぼす負荷条件や心拍数, 心収縮性の影響を検討した。彼らによれば, 心臓への負荷条件や心拍数の変化によっても, PVA- $\dot{M}\dot{V}O_2$ 関係は不変であった。これに対し epinephrine による心収縮性の増大は, PVA-

$\dot{M}\dot{V}O_2$ 平面上でその傾きを変えずに, この関係を上方に移動させることが明らかにされた。すなわち, epinephrine 投与時には, 同程度の PVA 発生に対し, より多くの $\dot{M}\dot{V}O_2$ が必要であり, その原因は同薬剤による心筋の基礎代謝の亢進にあると考えられている。一方カテコールアミンは心筋のエネルギー源として脂肪の動員をもたらすため, 同程度の adenosine triphosphate (ATP) 産生に要する $\dot{M}\dot{V}O_2$ が多くなる (oxygen-wasting effect) ことも知られている¹⁸⁾。現時点で dobutamine の PVA- $\dot{M}\dot{V}O_2$ 関係に及ぼす影響は明らかでないが, 以上の報告から, 本剤が $\dot{M}\dot{V}O_2$

から PVA へのエネルギー変換効率を低下させる可能性が予想される。したがって、dobutamine による心室の機械効率、心仕事効率 (EW/PVA) の改善の程度と、エネルギー変換効率 (PVA/MVO₂) の悪化の程度に左右されるものと考えられる。

今回の検討で、dobutamine により Ea/Ees が低下した一因として、Ea の減少がある。Ea は主に心拍数と総末梢血管抵抗により規定されるが、dobutamine 投与後の心拍数に有意な変化がみられなかったことより、Ea 減少の主因は総末梢血管抵抗の減少と考えられる。Dobutamine は、交感神経 β_1 受容体を介する心収縮性の増加作用のみならず、 β_2 受容体を介する弱い末梢血管拡張作用をもつ¹⁹⁾。しかし、今回の投与量ではむしろ心収縮性の増大による心拍出量増加が二次的に交感神経緊張低下をもたらし、末梢血管抵抗を減少させた可能性が考えられる。

今回の検討における方法上の問題点としては、第 1 に、血圧変動に対する反射性交感神経緊張の変化が、収縮期末圧容積関係に及ぼす影響があげられる。Suga ら²⁰⁾は収縮期血圧が 100 mmHg から 150 mmHg まで増加した際の Ees の変化は約 13% で小さいと報告している。また Vatner ら²¹⁾も意識犬を用い、定常状態を保って血圧を変化させた場合、圧反射の心収縮性に及ぼす影響は無視しようとしている。一方、不全心においては低圧系²²⁾及び高圧系²³⁾の圧受容体反射が減弱していることが知られている。したがって、今回不全心例を対象とした検討においても、血圧の変動による Ees の変化は小さいものと考えられる。

第 2 は、dobutamine 投与後の Vo を対照時と同じと仮定した点である。Suga ら³⁾の摘出灌流心を用いた検討により、epinephrine 投与にても Vo は不変であることが知られている。一方無麻酔犬では、epinephrine が Ees をかえずに Vo を減少させる場合と、Vo は不変のまま、Ees を増大させる場合のあることが報告されており²⁴⁾、生体において心収縮性の増加が Vo にどう影響するか

について、いまだ意見の一致をみていない。近年 Borow ら²⁵⁾は、我々と同様の方法を用いて、正常人の収縮期末圧容積関係を求め、dobutamine により Ees は増大したが、Vo は不変であったことを報告している。今回 dobutamine 投与前後で同一の Vo を用いるにあたって、我々はこの Borow らの報告を参考にした。

第 3 は、左室外的仕事量の算出において、拡張期仕事量を考慮しなかったことである。左室のコンプライアンスが低下した症例や重症心不全例のように前負荷予備力が低下したものでは、左室拡張末期圧が著しく上昇するため、拡張期仕事量を無視しえない。今回の対象は、いずれも軽症ないし中等症の心不全例であり、明らかな肺うっ血所見は認められず、拡張期仕事量による誤差は小さいものと考えられる。

以上をまとめると、dobutamine は心収縮性の増大と末梢血管の拡張により、心室と動脈の相互関係をより正常の様式に近づけ、左室仕事効率を改善させた。今後、不全心における心血管系の相互関係と、左室機械効率に対する強心薬の影響を検討する際には、左室仕事効率に及ぼす効果のみならず、化学的エネルギーから左室の機械的総仕事量への変換効率への影響をも考慮する必要があると考える。

要 約

び慢性の左室壁運動障害を示し、駆出分画が 50% 以下の 9 症例を対象として、dobutamine (5 μ g/kg/min) による心収縮性の変化が、心室と動脈の相互関係と左室仕事効率に及ぼす影響を検討した。

収縮末期圧 (ESP) として直接動脈圧の dicrotic pressure を用い、phenylephrine と nitroprusside による血圧変化時の左室拡張末期容積 (EDV)、収縮末期容積 (ESV) を、断層心エコー図観察下に、M モード心エコー図より算出した。左室収縮特性として、ESP-ESV 関係の傾き (Ees) と容積切片 (Vo) を、動脈系後負荷特性と

して ESP-1 回拍出量関係の傾き (Ea) を求めた。Suga らの可変弾性モデルより, 左室外的仕事量 [$EW = ESP \times (EDV - ESV)$] と弾性潜在エネルギー (PE) を求め, 両者の和を左室圧容積面積 (PVA), EW/PVA を左室仕事効率とした。Dobutamine 投与後の V_o は対照時と同じとして, 各指標を算出した。

Dobutamine により ESV (-22% , $p < 0.01$), EDV (-4% , $p < 0.05$) は減少したが, 心拍数と ESP は有意な変化を示さなかった。また dobutamine 投与後 E_{es} は著明に増加 ($+41\%$, $p < 0.01$), E_a は減少 (-23% , $p < 0.01$), その結果 E_a/E_{es} は減少した (-44% , $p < 0.01$)。Dobutamine により EW は増加 ($+22\%$, $p < 0.01$), PE は減少 (-33% , $p < 0.01$) し, PVA は不変のまま EW/PVA は増加した ($+22\%$, $p < 0.01$)。

以上, dobutamine による心収縮性の増大は, 左室仕事効率を改善する方向に心血管系の整合状態を変化させると結論する。

文 献

- 1) Elizinga G, Westerhof N: How to quantify pump function of the heart: The value of variables derived from measurements on isolated muscle. *Circ Res* **44**: 303-308, 1979
- 2) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* **32**: 314-322, 1973
- 3) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* **35**: 117-126, 1974
- 4) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K: Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* **245**: H773-H780, 1983
- 5) Milnor WR: Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ Res* **36**: 565-570, 1975
- 6) Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL: Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Engineering* **12**: 163-189, 1984
- 7) Suga H: Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* **236**: H498-H505, 1979
- 8) Suga H, Hayashi T, Shirahata M: Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* **240**: H39-H44, 1981
- 9) Suga H, Hayashi T, Shirahata M: Regression of cardiac oxygen consumption on ventricular pressure-volume area in dog. *Am J Physiol* **240**: H320-H325, 1981
- 10) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* **37**: 7-11, 1976
- 11) Rude RE, Grossman W, Colucci WS, Benotti JR, Carabello BA, Wynne J, Malacoff R, Braunwald E: Problems in assessment of new pharmacologic agents for the heart failure patient. *Am Heart J* **102**: 584-590, 1981
- 12) Monrad ES, Baim DS, Smith HS, Lanoue AS: Milrinone, dobutamine and nitroprusside: Comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* **73** (Suppl III): III-168-III-174, 1986
- 13) Asanoi H, Kameyama T, Sasayama S: Ventriculo-arterial interaction in normal and failing heart in man. *J Am Coll Cardiol* **9**: 7A, 1987 (abstr)
- 14) Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, Carabella BA: Effects of amrinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure due to coronary artery disease. *Circulation* **62**: 28-34, 1980
- 15) Rude RE, Kloner RA, Maroko PR, Khuri S, Karaffa S, DeBoer LWV, Braunwald E: Effects of amrinone on experimental acute myocardial ischaemic injury. *Cardiovasc Res* **14**: 419-427, 1980
- 16) Suga H, Hisano R, Hirata S, Hayashi T, Yamada O, Ninomiya I: Heart rate-independent energetics and systolic pressure-volume area in dog heart. *Am J Physiol* **244**: H206-H214, 1983
- 17) Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O, Igarashi Y: Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res* **53**: 306-318, 1983
- 18) Simonsen S, Kjekshus JK: The effect of free fatty acids on myocardial oxygen consumption during atrial pacing and catecholamine infusion in man. *Circulation* **58**: 484-491, 1978
- 19) Tuttle RR, Mills J: Dobutamine: Development

- of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* **36**: 185-196, 1975
- 20) Suga H, Sagawa K, Kostiuk DP: Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, E max. *Cardiovasc Res* **10**: 582-592, 1976
- 21) Vatner SF, Higgins CB, Franklin D, Braunwald E: Extent of carotid sinus regulation of the myocardial contractile state in conscious dogs. *J Clin Invest* **51**: 995-1008, 1972
- 22) Ferguson DW, Abboud FM, Mark AL: Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation* **69**: 451-460, 1984
- 23) Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E: Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* **285**: 877-883, 1971
- 24) Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM: End-systolic pressure/volume ratio: A new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol* **40**: 748-753, 1977
- 25) Borow KM, Newmann A, Wynne J: Sensitivity of end-systolic pressure-dimension and pressure-volume relations to the inotropic state in humans. *Circulation* **65**: 988-997, 1982