

左室流入の規定因子：僧帽
弁口血流速度様式と負荷状
態との関係

Determinants of left ven-
tricular inflow: The re-
lation of the transmitral
velocity profile to load-
ing conditions

宮口 和彦
小川 昭三
岩瀬 正嗣
横田 充弘
林 博史

Kazuhiko MIYAGUCHI
Shozo OGAWA
Masatsugu IWASE
Mitsuhiro YOKOTA
Hiroshi HAYASHI

Summary

To clarify the factors controlling left ventricular inflow, hemodynamics and Doppler-derived indices were analyzed in six anesthetized open-chest dogs with intact pericardia. Low molecular dextran was intravenously infused at 1 L/hr. During rapid infusion, an electrocardiographic lead, left ventricular pressure curve, and a transmitral Doppler signal were recorded at various heart rates produced by right atrial pacing. In five of the six dogs, the relationship of the ratio of peak velocity during atrial contraction to that during rapid filling (A/R) and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) showed a non-linear quadratic curve concave to the LVEDP axis.

Data from the ascending and descending limbs of the A/R-LVEDP relationship were subjected to stepwise multiple linear regression analysis (criterion variables: A/R; explanatory variables: peak dP/dt, maximum left ventricular pressure, time constant T, minimum left ventricular pressure, LVEDP, and heart rate). In both limbs, the A/R correlated positively with maximum left ventricular pressure (left ventricular afterload) and negatively with LVEDP (left ventricular preload). The time constant T was selected as a positive correlate only in the ascending limb.

The transmitral flow velocity profile is determined in a complex manner by multiple factors, including left ventricular loading conditions and heart rate, as well as the left ventricular diastolic property.

It was suggested that the A/R is not altered unidirectionally by the changes in cardiac function and loading conditions, but that it returns to the initial value accompanied by systolic and diastolic cardiac dysfunction.

Key words

Dog preparation Peak velocity during rapid filling Peak velocity during atrial contraction Left
ventricular preload Left ventricular afterload

名古屋大学医学部 第一内科
名古屋市昭和区鶴舞町 65 (〒466)

The First Department of Internal Medicine, Nagoya
University School of Medicine, Tsurumai-cho 65,
Showa-ku, Nagoya 466

Received for publication April 12, 1989; accepted September 1, 1989 (Ref. No. 36-113)

はじめに

超音波パルス・ドップラー法を用いた左室流入様式の解析から得られる A/R, すなわち急速流入期最大速度 R に対する心房収縮期流入最大速度 A の比は, 左室拡張動態を反映し得る指標として臨床応用されている。過去の報告の多くは, 左室弛緩障害が急速流入期最大速度の減少, および心房収縮期流入最大速度の増大をもたらす, 結果として A/R を増大させるとの仮説に基づいているとしているようである¹⁻⁶⁾。しかし, 超音波パルス・ドップラー法上の指標と左室圧測定から得られる拡張期指標との間の単相関係性は, 決して強いものではない⁶⁻⁸⁾。最近になり, 左室前負荷と心室充満に占める心房収縮の寄与度の間に, 有意な負の相関関係のあることが明らかにされ⁸⁻¹²⁾, A/R は左室弛緩能により一元的に決定されるのではなくて, その他のさまざまな要因により, 複合的に決定されるものであると認識され始めている。

本研究では左室流入速波形の規定因子を明らかにする目的で, ドップラー法により得られる左室流入指標に対し, 心拍数および左室圧曲線から得られる諸指標を用いて重回帰分析を行った。

方 法

実験系

6頭の雑種成犬(体重: 20~25 Kg)を用いた。キシラジン 5 mg/Kg 筋肉内投与, ペントバルビタール 25 mg/Kg 静脈内投与にて麻酔し, 陽圧式人工呼吸装置(Harvard 製)により人工呼吸を行った。胸骨正中切開により開胸し, 心外膜はそのままとした。ペースメーカー(Medtronic, 5880A)に接続して心拍数の制御を行った。カテーテル先端型マノメーター(Gealtec, Model 16CT/7F)を右内頸動脈から左室内に挿入し, 左室圧を測定した。ドップラー複合超音波断層装置(Aloka, SSD-730)を用いて, 左室流入速波形

の測定を行った。左室心尖部から超音波を投入し, 得られた心尖左室長軸断層面内の僧帽弁輪中央部にサンプルボリュームを設置し, 左室流入路血流のドップラーシグナルを紙送り速度 50 mm/sec で記録した。左室の作動状態を変化させるため, 低分子デキストラン(デキストラン濃度 10%)を約 1 L/hr の速度で左外頸静脈から点滴投与し, 投与前, 投与中に左室圧, および左室流入速波形を, ペーシング刺激頻度を適宜変えて同時に記録した。ペースニング刺激頻度は得られた最小自己心拍から, 経僧帽弁血流様式二峰性成分の明瞭に分離し得る心拍まで 10 心拍ごとに増加させた。記録時には呼吸相で人工呼吸器を停止させた。

計測項目

第 II 誘導心電図, 左室圧曲線はデータリコーダー(Sony, Elcaset-DR FE-30A)に収録した。収録されたアナログデータは A/D コンバーター(Tokai Denshi, analog data processing system Mark-1)を介して 3 msec の間隔でデジタル化し, マイクロコンピュータ(NEC, PC-9801)を用いて解析を行った。左室圧曲線から左室圧曲線一次微分の最大値(peak dP/dt), 最大左室圧, 等容弛緩期左室圧下行脚の時定数(T), 最小左室圧, 左室拡張末期圧を求めた。時定数 T は Weiss らの方法¹³⁾に準じて算出した。またパルス・ドップラー法から得られた左室流入速波形より, 急速流入期最大速度 R, 心房収縮期流入最大速度 A, および両者の比 A/R を算出した。上記の各指標はいずれも連続する 8 心拍の平均値として求めた。

結 果

1. A/R と左室拡張末期圧の関係

低分子デキストランの静脈内投与および右房ペースニングにより, 左室圧曲線から得られる指標, および超音波ドップラー指標は Table 1 に示すごとく変動した。ドップラー指標と左室圧曲線から得られる指標との関係のうち, A/R と左室拡張末期圧は 6 頭中 5 頭で, 左室拡張末期圧軸に対し, 明らかに凹の二次曲線関係を示し, その回帰式に

Table 1. Parameters measured in each dog

Number	1	2	3	4	5	6
Measured points	18	21	24	33	21	16
Peak dP/dt (mmHg/sec)	693~3995	502~2460	1355~2625	1267~2483	1030~2720	919~2688
LVPmax (mmHg)	67~166	50~137	100~181	93~189	78~171	81~226
T (msec)	41~96	39~110	44~107	49~91	45~113	80~97
LVPmin (mmHg)	8~29	0~20	8~33	8~25	11~34	17~46
LVEDP (mmHg)	12~38	2~27	13~45	11~38	17~46	22~60
HR (beats/min)	64~102	67~101	70~101	82~122	81~111	66~123
R (cm/sec)	34~59	21~40	30~62	20~58	43~67	33~88
A (cm/sec)	19~53	16~40	19~48	20~44	18~56	22~71
A/R	0.44~0.99	0.78~1.79	0.34~1.58	0.45~1.85	0.30~1.06	0.52~1.18

Peak dP/dt=maximum rate of a change of left ventricular pressure; LVPmax=maximum left ventricular systolic pressure; T=the logarithmic time constant of the left ventricular isovolumic relaxation phase; LVPmin=minimum left ventricular diastolic pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; HR=heart rate; R=peak velocity during the rapid filling phase; A=peak velocity during the atrial contraction phase.

Table 2. Coefficients in the quadratic relation of A/R to LVEDP ($A/R = a \text{ LVEDP}^2 + b \text{ LVEDP} + c$)

Number	1	2	3	4	5
a	-0.0010	-0.0038**	-0.0011*	-0.0027*	-0.0014*
b	0.0532	0.1108**	0.0611*	0.1210*	0.0948*
c	0.0704	0.5667**	-0.0630	-0.0714	-0.8895

Abbreviations: see Table 1.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ coefficient variance from zero.

おける2次項の係数は、5頭中4頭において零より有意に小であった (Table 2)。代表例を Fig. 1 に示す。また二次曲線関係を示さなかった No. 6 の A/R と左室拡張末期圧の関係を Fig. 2 に示した。

2. 左室流入様式と血行動態との関係

A/R と左室拡張末期圧とが、二次曲線関係を示した5頭のデータを、左室拡張末期圧が上昇した際に A/R も増大した上行脚と、左室拡張末期圧がさらに上昇した時に A/R が逆に減少した下行脚の2つの部分に分けて重回帰分析を行った。すなわち急速流入期最大速度、心房収縮期流入最大速度、両者の比(A/R)を目的変数とし、peak dP/dt, 最大左室圧, 時定数 T, 最小左室圧, 左室拡張

末期圧および心拍数を説明変数とした変数増減法による重回帰分析を行い、Table 3 に示した結果を得た。

3. 血行動態指標およびドップラー指標の変動方向

上記の上行脚と下行脚における血行動態指標とドップラー指標の変動を明らかにするために、上行脚, 下行脚をそれぞれの脚の A/R の中央値で2分し, さらに二次曲線の頂点をはさむ2つの部分を1つにまとめ, 全体として上行脚の初期部分, 両脚の頂上部分, 下行脚の終末部分の3部分に分けた。その上で, これら3つの部分に含まれる血行動態指標, ドップラー指標を, non-parametric Scheffe's type multiple comparison method を用いて比較した。結果を Table 4 に示した。

No. 2

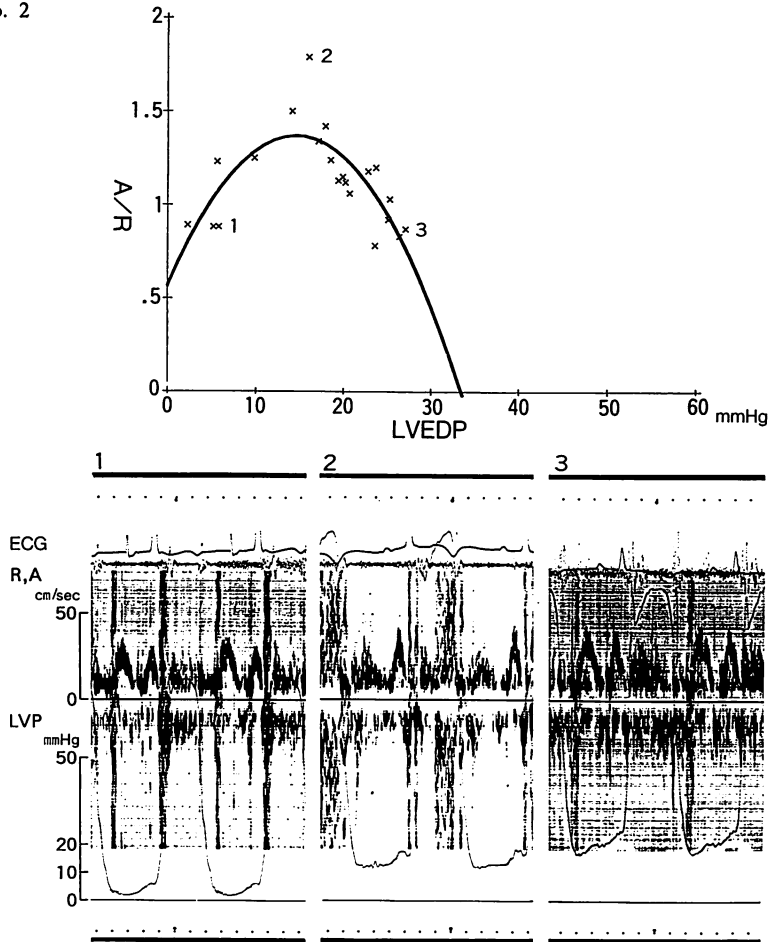


Fig. 1. Relationship of the ratio of peak velocity during the atrial contraction phase to that during the rapid filling phase (A/R) and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) (upper panel), and the tracings of the Doppler signals and left ventricular pressures (lower panel).

Quadratic regression provided the following equation.

$$A/R = -0.0038 \text{ LVEDP}^2 + 0.1108 \text{ LVEDP} + 0.5667$$

$n=21, r^2=0.5906, p=0.0003$

1, 2, 3=experimental stages; ECG=electrocardiogram; LVP=left ventricular pressure.

For other abbreviations: see Table 1.

考 按

本研究により, A/R は左室拡張末期圧との間に, 左室拡張末期圧軸に対して凹の二次曲線関係を示して変化するという知見が得られた. 6頭中, No. 6 はこのような二次曲線関係を示さなかった

が, このイヌは低分子デキストラン静脈内投与前より 22 mmHg という高い左室拡張末期圧を来し, A/R と左室拡張末期圧関係の下行脚のみを示したものと考えられた.

Table 4 に示した結果は, 両脚の頂上部分と上行脚の初期部分を比較することにより, 上行脚で

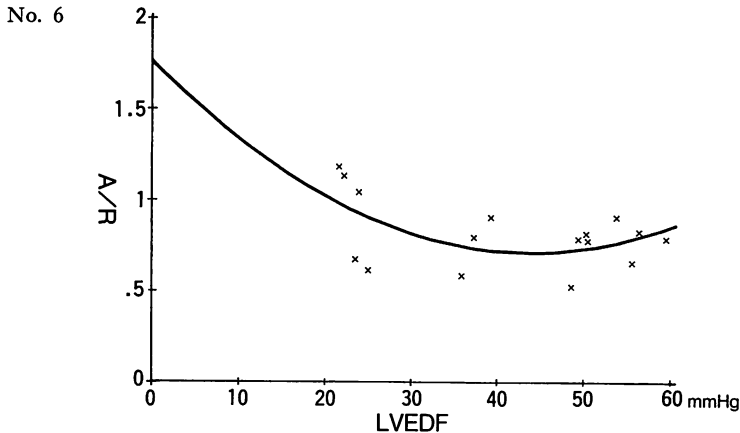


Fig. 2. Atypical relationship of the ratio of peak velocity during the atrial contraction phase to that during the rapid filling phase (A/R) and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP).

In dog No. 6, LVEDP before infusion of dextran is so high (22 mmHg) that only the descending limb of the A/R-LVEDP relationship can be observed during LVEDP elevation by dextran infusion.

は有意差を示さなかった心拍数と急速流入期最大速度を除き、他の指標はすべて増大したことを示している。一方、下行脚の終末部分と両脚の頂上部分の比較より、下行脚における peak dP/dt, 最大左室圧, 心房収縮期流入最大速度, A/R は減少し、有意差を示さなかった心拍数以外の他の指標、すなわち時定数 T, 最小左室圧, 左室拡張末期圧, 急速流入期最大速度は増大したと考えられた。

それぞれの指標の上行脚, 下行脚における変動方向を考慮して重回帰分析の結果を解釈すると、上行脚における急速流入期最大速度は、左室拡張末期圧の上昇と peak dP/dt の増大によりもたらされる増大効果と、最大左室圧の上昇と時定数 T の延長による減少効果とが相殺され、変化しなかったものと考えられた。上行脚の心房収縮期流入最大速度は、最大左室圧の上昇と時定数 T の延長による増大効果が、最小左室圧の上昇による減少効果に勝って増大したと考えられた。上行脚の A/R は、心房収縮期流入最大速度が増大したにもかかわらず、急速流入期最大速度が不変であったために増大傾向を示したが、その変化は、最大左室圧の上昇と時定数 T の延長による増大効果が、

最小左室圧, 左室拡張末期圧の上昇による減少効果に勝ったためにもたらされたものと考えられた。

一方、下行脚において、急速流入期最大速度は増大したが、左室拡張末期圧の上昇と最大左室圧の低下による増大効果が、時定数 T の延長と最小左室圧の上昇による減少効果よりも大であったためと考えられた。下行脚の心房収縮期流入最大速度の減少は、peak dP/dt の減少と時定数 T の延長による減少効果が、最小左室圧の上昇による増大効果よりも大であったためと考えられた。下行脚において急速流入期最大速度は増大し、心房収縮期流入最大速度は減少したため、結果として A/R は減少傾向を示した。その減少は、最大左室圧の低下と左室拡張末期圧の上昇によりもたらされる A/R の減少効果が、最小左室圧の上昇によりもたらされる増大効果よりも大であったためと考えられた。

急速流入期最大速度は上行脚, 下行脚ともに最大左室圧, 時定数 T との間に有意な負の偏相関関係を有し、左室拡張末期圧との間に有意な正の偏相関関係を有した。一方、心房収縮期流入最大

Table 3. Partial correlation coefficients obtained by stepwise multiple linear regression analysis

Measured points	Ascending limb 49	Descending limb 68
R	$r^2=0.646$	$r^2=0.783$
Peak dP/dt (mmHg/sec)	0.505***	—
LVPmax (mmHg)	-0.574***	-0.543***
T (msec)	-0.416**	-0.543***
LVPmin (mmHg)	—	-0.441***
LVEDP (mmHg)	0.671***	0.738***
HR (beats/min)	—	—
A	$r^2=0.690$	$r^2=0.602$
Peak dP/dt (mmHg/sec)	—	0.483***
LVPmax (mmHg)	0.779***	—
T (msec)	0.658***	-0.338**
LVPmin (mmHg)	-0.622***	0.321*
LVEDP (mmHg)	—	-0.220†
HR (beats/min)	0.541***	—
A/R	$r^2=0.720$	$r^2=0.683$
Peak dP/dt (mmHg/sec)	-0.257†	—
LVPmax (mmHg)	0.746***	0.706***
T (msec)	0.658***	—
LVPmin (mmHg)	-0.450**	0.489***
LVEDP (mmHg)	-0.363*	-0.686***
HR (beats/min)	0.496***	—

Ascending limb=ascending limb of the A/R-LVEDP relationship; Descending limb=descending limb of the A/R-LVEDP relationship; r^2 =multiple coefficient of determination.

For other abbreviations: see Table 1.

† $p < 0.10$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.001$.

速度については、急速流入期最大速度において認められたような同一符号の偏相関関係を示した指標は両脚ともに得られなかった。さらに、下行脚の心房収縮期流入最大速度の解析で得られた重寄与率は、他のドップラー指標に対する血行動態指標の重寄与率に比較し、相対的に低値を示した。

左室流入血流速度は、瞬時の左房-左室間の圧較差により規定され、またこの房室間圧較差は心房、心室の受動的、能動的特性および作動状態により生じると考えられている¹⁴⁻¹⁷⁾。急速流入期の

房室間圧較差は僧帽弁開放時の左房圧と最小左室圧の差で代表され得るが、左室弛緩特性は最小左室圧に影響し、その障害は最小左室圧の上昇をもたらす¹⁸⁻²⁰⁾。本研究において、最小左室圧は急速流入期最大速度と下行脚において負の偏相関関係を示し、急速流入期最大速度の規定因子の一つであることが示された。また、時定数 T が急速流入期最大速度の規定因子として選択されたことより、T の延長は最小左室圧の上昇をもたらす機序以外に、直接的に急速流入期最大速度に影響を及ぼしている可能性が示唆された。左室等容弛緩期圧の下降速度は、左室流入血流の慣性力に直接的に作用を及ぼしていると推察された。さらに左室後負荷を示す最大左室圧の上昇は、T を延長させると報告されているが²¹⁻²³⁾、最大左室圧が急速流入期最大速度の規定因子として選択されたことは、左室後負荷の、T を介した影響とは異なる機序で、急速流入期最大速度に影響を及ぼしている可能性が疑われた。

一方、心房収縮期の房室間圧較差は、心房収縮期左房圧と左室拡張末期圧の差で代表され得るが、左室拡張末期圧は心房収縮期流入最大速度と明らかに時相を異にしており、心房収縮期流入最大速度の規定因子として、左室拡張末期圧が選択されなかった理由と考えられた。また心房収縮期の左房、左室圧を規定する重要な心房、心室の特性に、心房収縮力と左室 stiffness がある。本研究ではこの2つの要素を考慮に入れていないため、特にそれらの影響が大になると予想される下行脚の心房収縮期流入最大速度に対し、血行動態指標の重寄与率が低値を示したと考えられた。この点は今後のさらなる研究に期待されることである。

急速流入期最大速度、心房収縮期流入最大速度と血行動態指標との関係から予測されるように、A/R は両脚ともに最大左室圧と正の偏相関関係を持ち、また左室拡張末期圧と負の偏相関関係を有し、時定数 T とは上行脚においてのみ正の偏相関関係を示した。T が A/R の規定因子の一つ

Table 4. Comparison of three parts of the A/R-LVEDP curve (initial part of ascending limb, peak part of both limbs, and terminal part of descending limb)

Measured points	Initial part 25	Peak part 58	Terminal part 34
Peak dP/dt (mmHg/sec)	1880±568	2335±531**	1734±590††
LVPmax (mmHg)	112±19	144±22**	116±28††
T (msec)	53±12	61±9*	86±27**††
LVPmin (mmHg)	10±5	18±7**	23±6**††
LVEDP (mmHg)	16±7	26±10**	34±5**††
HR (beats/min)	88±11	93±12	89±10
R (cm/sec)	39±12	39±13	46±10†
A (cm/sec)	23±4	38±7**	30±5**††
A/R	0.67±0.24	1.06±0.32**	0.67±0.16††

All values are expressed as means±1SD.

Abbreviations: see Table 1.

* p<0.05, ** p<0.01 vs initial part; † p<0.05, †† p<0.01 vs peak part.

となり得るのは左室拡張末期圧に限られた範囲内であり、A/Rを左室弛緩の指標として臨床応用する際には、左室後負荷、前負荷などの影響を考慮に入れなければならぬことが明らかにされた。

要 約

左室流入速波形の規定因子を明らかにするため、以下の検討を行った。麻酔下開胸非開心膜雑種成犬6頭を用い、右房ペースングによる心拍数制御下、低分子デキストランを1L/hrで静脈内投与し、左室圧曲線から得られる血行動態指標と、超音波パルス・ドップラー法から得られる左室流入速波形を対比検討した。

6頭中5頭において、急速流入期最大速度Rと心房収縮期流入最大速度Aの比(A/R)は、左室拡張末期圧の軸に対して凹の二次曲線関係を示した。

左室拡張末期圧の上昇につれてA/Rが増大する上行脚と、左室拡張末期圧がさらに上昇した時にA/Rが減少する下行脚について、A/Rを目的変数とし、peak dP/dt、最大左室圧、等容弛緩期左室圧下行脚の時定数T、最小左室圧、左室拡張末期圧および心拍数を説明変数として、変数増減

法による重回帰分析を行った。その結果、上行脚、下行脚ともに、A/Rは左室後負荷を示す最大左室圧と正の、左室前負荷を示す左室拡張末期圧と負の偏相関関係を有した。さらに上行脚においては、時定数Tと心拍数は正の、最小左室圧は負の、一方、下行脚においては最小左室圧は正の偏相関関係を示した。

A/Rは左室前負荷の上昇、心拍数の変化により変動する左室後負荷、時定数T、最小左室圧の影響を受け、一方向性に変化するのではなくて、左室前負荷の上昇につれていったんは増大し、その後は減少するという二相性の変化を示すことが明らかにされた。

文 献

- 1) Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA: Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: Comparison with cineangiography. *Circulation* **71**: 543-550, 1985
- 2) Pearson AC, Labovitz AJ, Mrosek D, Williams GA, Kennedy HL: Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: Comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography. *Am Heart J* **113**: 1417-1425, 1987

- 3) Iwase M, Sotobata I, Takagi S, Miyaguchi K, Hu XJ, Yokota M: Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation with exercise pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1099-1105, 1987
- 4) Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonal U, Kennedy HL, Habermehl K, Mrosek D: Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **10**: 748-755, 1987
- 5) Iliceto S, Amico A, Marangelli V, D'ambrosio G, Rizzon P: Doppler echocardiographic evaluation of the effect of atrial pacing-induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **11**: 953-961, 1988
- 6) Lin SL, Tak T, Kawanishi DT, McKay CR, Rahimtoola SH, Chandraratna PAN: Comparison of Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular diastolic properties in coronary artery disease. *Am J Cardiol* **62**: 882-886, 1988
- 7) Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE: Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* **78**: 672-683, 1988
- 8) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL: Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* **12**: 426-440, 1988
- 9) Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN: The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* **98**: 742-751, 1979
- 10) Channer KS, Culling W, Wilde P, Jones JV: Estimation of left ventricular end-diastolic pressure by pulsed Doppler ultrasound. *Lancet* **1**: 1005-1007, 1986
- 11) Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA: Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* **10**: 800-808, 1987
- 12) Kuecherer H, Ruffmann K, Kuebler W: Determination of left ventricular filling parameters by pulsed Doppler echocardiography: A noninvasive method to predict high filling pressures in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* **116**: 1017-1021, 1988
- 13) Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* **58**: 751-760, 1976
- 14) Hatle L, Angelsen B: Doppler ultrasound in cardiology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1985, p 24
- 15) Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JI, Yoran C, Frater RWM, Yellin EL: Left ventricular filling dynamics: Influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* **74**: 187-196, 1986
- 16) Yellin EL, Sonnenblick EH, Frater RWM: Dynamic determinants of left ventricular filling: An overview. *in* Cardiac Dynamics ed by Baan J, Arntzenius AC, Yellin EL. The Hague, 1980, Martinus Nijhoff, p 145
- 17) Yellin EL, Peskin C, Yoran C, Koenigsberg M, Matsumoto M, Laniado S, McQueen D, Shore D, Frater RWM: Mechanisms of mitral valve motion during diastole. *Am J Physiol* **241**: H389-400, 1981
- 18) McLaurin LP, Rolett EL, Grossman W: Impaired left ventricular relaxation during pacing induced ischemia. *Am J Cardiol* **32**: 751-757, 1973
- 19) Grossman W, McLaurin LP: Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med* **84**: 316-326, 1976
- 20) Fioretti P, Brower RW, Meester GT, Serruys PW: Interaction of left ventricular relaxation and filling during early diastole in human subjects. *Am J Cardiol* **46**: 197-203, 1980
- 21) Gaash WH, Carroll JD, Blaustein AS, Bing OHL: Myocardial relaxation: Effects of preload on the time course of isovolumetric relaxation. *Circulation* **73**: 1037-1041, 1986
- 22) Starling MR, Montgomery DG, Mancini GBJ, Walsh RA: Load independence of the rate of isovolumic relaxation in man. *Circulation* **76**: 1274-1281, 1987
- 23) Raff GL, Glantz SA: Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate: Evidence of load-dependent relaxation in the intact dog. *Circ Res* **48**: 813-824, 1981