

コンダクタンスカテーテル  
と下大静脈閉塞法を用いた  
左室収縮期末圧容積関係の  
有用性

End-systolic pressure-  
volume relationships ob-  
tained by conductance  
catheter and transient  
inferior vena caval oc-  
clusion: Their clinical  
usefulness

亀山 智樹  
麻野井英次  
石坂 真二  
能沢 孝  
藤田 正俊  
篠山 重威

Tomoki KAMEYAMA  
Hidetsugu ASANOI  
Shinji ISHIZAKA  
Takashi NOZAWA  
Masatoshi FUJITA  
Shigetake SASAYAMA

**Summary**

Whether beneficial hemodynamic effects of cardiovascular drugs are due to changes in the inotropic or loading conditions has been difficult to determine in clinical settings. In this study, the end-systolic pressure-volume relationship, known as a load-independent measurement of cardiac contractility, was obtained by a volumetric conductance catheter and transient inferior vena caval occlusion. We applied this technique to determine the major mode of hemodynamic action of a new inotropic vasodilator, OPC-8490, in comparison to that of dobutamine.

In 7 patients with anterior myocardial infarction, an 8F conductance catheter with pressure micro-manometer was inserted into the left ventricle. Absolute volume calibration was accomplished by injection of hypertonic saline into the pulmonary artery. Left ventricular pressures and volumes were simultaneously and continuously measured during transient inferior vena caval occlusion using a balloon catheter. Left ventricular end-systolic pressure-volume relationships were determined during the initial 8-sec of balloon occlusion, before baroreceptor-mediated cardiac stimulation was initiated.

OPC-8490 decreased both the left ventricular systolic pressure and end-systolic volume without changing the heart rate. Dobutamine increased the systolic pressure and heart rate but decreased the end-systolic volume. The reduction in the end-systolic volume with dobutamine, was caused by an increase in the slope of the end-systolic pressure-volume relationship, while with OPC-8490, it resulted from a decrease in the end-systolic pressure without an appreciable change in the slope of the end-

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, Sugi-  
tani 2630, Toyama 930-01

Received for publication February 19, 1990; accepted August 25, 1990 (Ref. No. 36-93)

systolic pressure-volume relationship. These data indicate that the hemodynamic improvement by OPC-8490 is attributable to the vasodilating action of this agent rather than the inotropic action.

In conclusion, the end-systolic pressure-volume relationship obtained by a conductance catheter and inferior vena caval occlusion could quantify the relative contributions of the inotropic and vasodilating actions of a new inodilator, OPC-8490, to its hemodynamic effects. This technique, can thus be applied to determine the mode of action of cardiovascular drugs in which hemodynamic improvement is achieved.

### Key words

Conductance catheter      End-systolic pressure-volume relationship      Inferior vena caval occlusion  
Inodilator      Heart failure

## はじめに

心不全治療薬における薬効評価上の問題点の一つは、これによる血行動態の変化が主として収縮性の変化によるのか、あるいは負荷条件の変化によるかを臨床的に区別することが難しい点である<sup>1)</sup>。従来より強心作用の評価法としては、前負荷を変えて作成した Starling 曲線<sup>2)</sup>、後負荷の変化より求めた力-速度関係<sup>3)</sup>がよく用いられてきた。近年心エコー図法や RI アンジオグラフィにより比較的容易に左室容積に関する情報が入手されるようになったことから、左室収縮期末圧容積関係を用いた心機能の評価法が注目されている<sup>4)</sup>。収縮期末圧容積関係の決定には、短時間に負荷条件を変化させ多数の圧容積ループを描く必要があるが、これまでは臨床的に確立された方法はなかった。

近年 Baan ら<sup>5)</sup>により、左室容積と左室圧を長時間で連続的に同時測定可能なコンダクタンスカテーテルが開発された。一方、van Fossen らはバルーンカテーテルにより下大静脈を一時的に閉塞することにより、安全、かつ繰り返し左室の負荷条件を変え得ることを報告した<sup>6)</sup>。今回我々は、コンダクタンスカテーテルと下大静脈閉塞法を組み合わせることにより、左室収縮期末圧容積関係を作成した。この方法を用いて、新しい強心薬 OPC-8490 による血行動態の改善が、心収縮性または負荷条件のいずれの変化によるかを、ドブタミンの効果と比較することにより検討した。

## 対象および方法

運動負荷心電図およびタリウム心筋シンチグラフィにて、心筋虚血を認めない前壁中隔梗塞患者 7 例を対象とした。年齢は 39 歳から 66 歳 (平均 55 歳) で、うち男性は 5 例である。24 時間以上、すべての内服薬を中止し、検査を行なった。通常診断カテーテルの後、コンダクタンスカテーテルと下大静脈閉塞法により、左室収縮期末圧容積関係の評価を行なった。

コンダクタンスカテーテルによる容積測定は、Baan らの方法<sup>5)</sup>に従った。この方法はカテーテルに装着した 8 極の電極の両端に微弱な交流電流を通電し (30  $\mu$ A, 20 KHz)、残り 6 極の隣接する 5 つの電極間で測定された電位差から、5 成分のコンダクタンスを求めるものである。ここで心室腔内が一様な物質からなる電導体 (固有電導値 =  $\sigma$ ) で満たされていると仮定すると、各電極間のコンダクタンス (G) は、長さ (L) に反比例し、断面積 (S) に比例する。

$$G = \frac{\alpha \sigma S}{L} : \quad \alpha = \text{定数} \dots \dots \textcircled{1}$$

電極間距離は既知であるためコンダクタンスの測定により、円柱と仮定した電極間の電導体の体積変化を知ることができる。

$$V = S \times L = \frac{1}{\alpha} \frac{L^2}{\sigma} G \dots \dots \textcircled{2}$$

このとき電導体の固有電導値 ( $\sigma$ ) は血液の固有電導値と等しいので、あらかじめ採血し測定した。

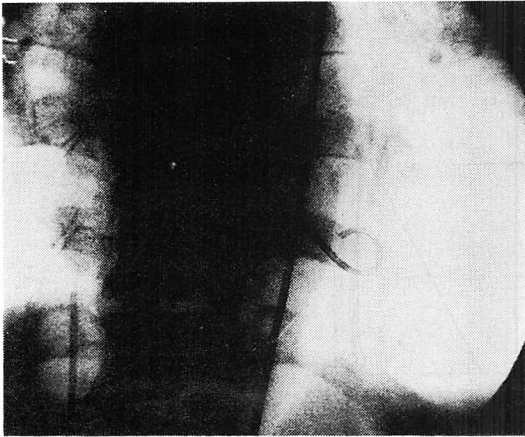


Fig. 1. Radiograph of a patient using a volume catheter and a balloon occluder.

A conductance catheter with a micromanometer shown extended into the ventricular apex, along the left ventricular axis. The electrode 8 was situated just above the aortic valve. Balloon occlusion catheter was inserted into the inferior vena cava. The inflated balloon easily occluded the inferior vena cava.

実際には、カテーテルの先端が左心室心尖部に、第8電極が大動脈弁の直上に位置するように、左室内にカテーテルを股動脈より挿入した (Fig. 1)。これにより、電位差を測定する5成分の電極が、ちょうど心腔内に位置し、各成分から得られた容積の総和が、実時間の左室容積として求められる。

絶対容積は、心室腔外への電流の漏れに由来する周辺組織のコンダクタンス (パラレルコンダクタンス) を求め、これを総コンダクタンスから差し引くことにより算出した<sup>5)</sup>。ある時間 (t) における総コンダクタンスを  $G(t)$ 、パラレルコンダクタンスを  $G^P$ 、左室容積を  $V(t)$  とすると、②の式から

$$G(t) = \frac{\alpha}{L^2} \sigma V(t) + G^P$$

と表わされる。ここで、固有電導値を変化させ、 $\sigma \rightarrow 0$  とすると、t に関わらず  $G(t) \rightarrow G^P$  となる。駆出分画が一定の時、固有電導値を変化させた際に得られた拡張期末と、収縮期末のコンダクタンス ( $G_{ED}$ ,  $G_{ES}$ ) の回帰直線から、 $G_{ED} = G_{ES}$

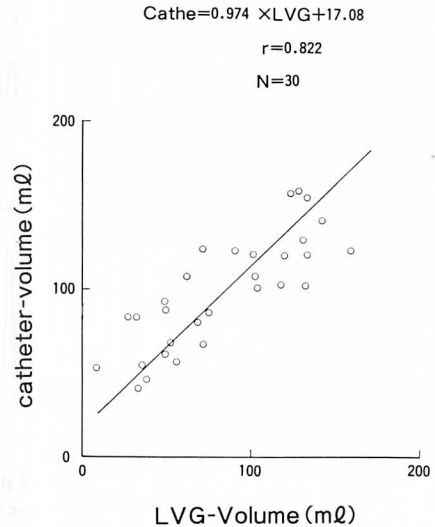
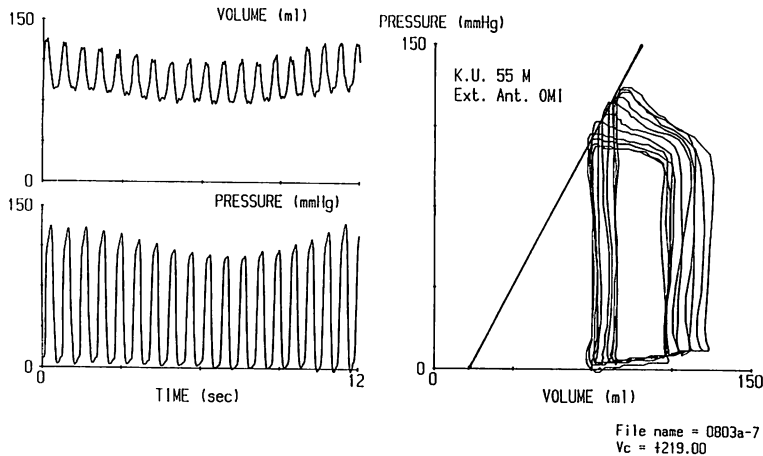


Fig. 2. Comparison of ventricular volume ascertained by contrast single-plane angiography versus a volume catheter.

There is a significant correlation ( $r=0.822$ ,  $p < 0.001$ ) between the 2 estimates. The slope of the linear regression line is close to 1.0. Relatively large intercept of linear regression is likely due to the difference in the respiratory conditions (e.g. suspending inspiration during contrast angiography, quiet expiration during volume measurement).

となる点を外挿し、 $G^P$  を求めることができる。今回の検討では、高張食塩水 (10%) を肺動脈より注入し、血液の固有電導値を増加させパラレルコンダクタンスに対応する容積 ( $V_c$ ) を算出した。

今回の検討では、コンダクタンスカテーテルにより求めた心拍出量と熱希釈法によるそれとを比較すると、両者の比は 0.7 とカテーテル法において過小評価する傾向がみられた。したがって今回の検討では、式①における比例定数  $\alpha$  を 0.7 として容積を算出した。 $\alpha$  は心形態や伝導度の違いにより、各症例により異なることが知られているが、多くは種差によるとされる<sup>7)</sup>。ただし今回の検討のように、同一症例において、薬剤の投与前後に容積を比較する場合は、個体差は無視できると考えられる。種々の心疾患患者 15 例においてコンダクタンスカテーテルにより算出した収縮期



**Fig. 3. Simultaneous recordings of pressure and conductance-derived volume data of a patient with extensive anterior infarction during inferior vena caval balloon occlusion (left panels), and pressure-volume loop obtained during inferior vena caval occlusion (right panel).**  
 The left ventricular end-systolic pressure-volume relationship was ascertained during an 8-sec balloon occlusion. The end-systolic pressure-volume relationship was generated by linear regression of upper left corner of each loop.

および拡張期容積 (N=30) と左室造影による容積との対比では、両者の間に良好な相関を認め ( $r=0.82$ ), 回帰直線の傾きもほぼ 1.0 であった (Fig. 2).

急速に血圧を変化させる目的で, No. 8 Fr. 閉塞用バルーンカテーテル (Meditech 製, バルーン径 20 mm) を大腿静脈より挿入し, 下大静脈内に留置した<sup>6)</sup>. コンダクタンスカテーテルにより, 左室圧と容積を同時測定しつつ, バルーンに炭酸ガスを注入し, 下大静脈血流を一時的に遮断した. 閉塞開始から反射性心拍数増加の出現する直前までの約 8 秒間の圧容積ループより, 収縮期末圧容積関係の回帰直線を算出し, その傾きを心収縮性の指標として求めた (Fig. 3).

対照時の計測の後, dobutamine (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) の持続点滴静注を行ない, 15 分後に同様の計測を行なった. 血行動態諸指標が前値に復したことを確認した後, 血管拡張作用を有する新しい強心薬, OPC-8490 (0.5 mg/kg) の静脈内投与を行ない, 5 分後に同様の計測を繰り返した. 投与 10 分後に再度パラレルコンダクタンスの計測を行ない, 前値と差のないことを確認した.

得られた値はすべて平均値 $\pm$ 標準偏差で表した. 統計学的分析は, 一元配置分散分析を用いた. 群間比較は Bonferroni 法を用い, 5% 以下の危険率をもって有意とした.

## 結 果

結果は Table 1 に示す如くである. また dobutamine および OPC-8490 投与前後の左室圧容積ループを Figs. 3, 4 に示す.

左室収縮期血圧は OPC-8490 投与により減少したが ( $-18 \pm 13 \text{ mmHg}$ ,  $p < 0.05$ ), dobutamine 投与では逆に増加した ( $+19 \pm 11 \text{ mmHg}$ ,  $p < 0.05$ ). 一方, 心拍数は dobutamine により増加したが ( $+12 \pm 6 \text{ beats}/\text{min}$ ,  $p < 0.05$ ), OPC-8490 投与前後では不変であった. 左室拡張期末容積は dobutamine では減少 ( $-11 \pm 7 \text{ ml}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ), OPC-8490 では減少傾向を認めた ( $-7 \pm 9 \text{ ml}/\text{m}^2$ ). 左室収縮期末容積は OPC-8490 投与 ( $-7 \pm 3 \text{ ml}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ) および dobutamine 投与 ( $-6 \pm 3 \text{ ml}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ) により, いずれも有意に減少した. 収縮期末圧容積関係の傾きは dobutamine

**Table 1. Pressure-volume data on dobutamine and OPC-8490 administration in 7 patients**

	Control 1	Dobutamine (5 $\mu$ g/kg/min)	Control 2	OPC-8490 (0.5mg/kg)
HR	76 $\pm$ 14	88 $\pm$ 16*	79 $\pm$ 11	79 $\pm$ 11
LVSP	131 $\pm$ 24	150 $\pm$ 20*	138 $\pm$ 30	120 $\pm$ 26
EDVI	80 $\pm$ 13	69 $\pm$ 18*	73 $\pm$ 16	66 $\pm$ 17
ESVI	45 $\pm$ 10	39 $\pm$ 11*	39 $\pm$ 11	32 $\pm$ 13*
SVI	35 $\pm$ 9	30 $\pm$ 10	34 $\pm$ 9	35 $\pm$ 9
Ees	5.8 $\pm$ 2.5	8.9 $\pm$ 4.1*	5.4 $\pm$ 2.6	5.6 $\pm$ 2.4
VO	19 $\pm$ 18	26 $\pm$ 14	11 $\pm$ 19	13 $\pm$ 19

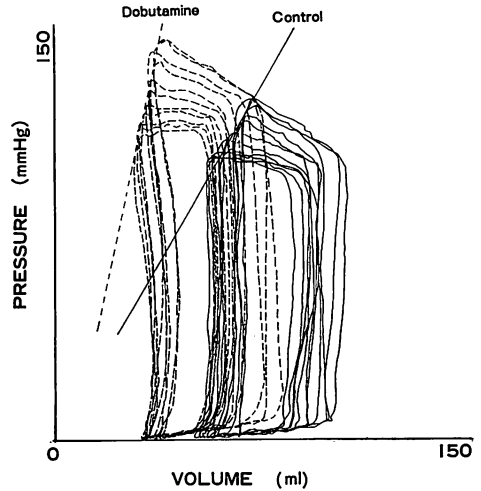
\* p<0.05 vs each control.

HR=heart rate (beats/min); LVSP=left ventricular systolic pressure (mmHg); EDVI=left ventricular end-diastolic volume index (ml/m<sup>2</sup>); ESVI=left ventricular end-systolic volume index (ml/m<sup>2</sup>); SVI=stroke volume index (ml/m<sup>2</sup>); Ees=slope of the end-systolic pressure-volume relationship; VO=volume axis intercept of the end-systolic pressure volume relationship (ml/m<sup>2</sup>).

により全例増加した (+3.1 $\pm$ 0.9 mmHg/ml/m<sup>2</sup>, p<0.05). 一方, OPC-8490 投与では, 収縮期末圧容積関係の傾きは7例中5例で不変であり, その変化は有意ではなかった.

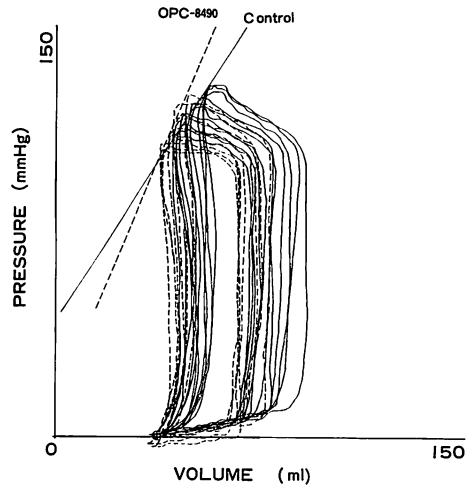
**考 察**

心不全治療薬による血行動態の改善が, 心収縮性または負荷条件のいずれの変化によるかを臨床的に評価する目的で, 本研究ではコンダクタンスカテーテルと下大静脈閉塞法により左室収縮期末圧容積関係を作成し, ついでこの方法により, 血管拡張作用を有する新しい強心薬 OPC-8490 の効果を dobutamine と比較した. その結果, 両薬剤とも左室収縮期末容積を有意に減少させたが, その要因は異なっていた. すなわち, dobutamine では, 左室収縮期末圧容積関係の傾きの増加から, 心収縮性の増加が主因と考えられ, 一方, OPC-8490 では, 左室収縮期末圧容積関係の傾きに必ずしも有意な変化を認めないことから, 収縮期末容積の減少は主として血管拡張作用によ



**Fig. 4. Pressure-volume diagrams obtained before and after (broken lines) administration of dobutamine.**

End-systolic pressure volume relationships shifted towards upper left with steeper slope, indicating an increase in ventricular contractility by dobutamine.



**Fig. 5. Pressure-volume diagrams obtained in the same patient as in Fig. 4 before and after (broken lines) administration of OPC-8490, a new inotropic agent with vasodilating action.**

Small increase in the slope of end-systolic pressure-volume relationship is observed after OPC-8490, but this change was not of statistical significance.

ると考えられた。

収縮期末圧容積関係は負荷条件に影響されない収縮性の指標とされ、この指標を用いることにより、心不全患者の病態解析がより正確かつ定量的に行なえると考えられている。しかし、収縮期末圧容積関係の評価には、生理的範囲内で負荷条件を大きく変化させ、複数の圧容積軌跡を作成せねばならず、臨床的応用に限界があった<sup>8,9)</sup>。

近年、Baan らにより開発されたコンダクタンスカテーテル<sup>5)</sup>を用いれば、左室圧と容積を同時に、かつ実時間で測定することが可能である。このカテーテルを用いて左室の圧容積軌跡を描きつつ、下大静脈閉塞を行なえば、左室収縮期末圧容積関係を繰り返し評価することが可能となる。

今回の検討では、下大静脈閉塞法により10秒以内に収縮期血圧は約20 mmHg 低下した。したがって、閉塞開始から反射性心拍数増加の起こるまでの約8秒間の圧容積ループを用いることにより、反射性交感神経刺激に影響されない心収縮性を評価することができる。これまで心臓の負荷を変化させる方法として種々の血管作動薬が用いられてきたが、薬物それ自身や、反射調節による心機能への影響が無視できなかつた<sup>11)</sup>。この点、本法は従来の方法よりも優れた収縮期末圧容積関係の作成法といえよう。

コンダクタンスカテーテルによる左室容積測定精度に関しては、Baan らによると、コンダクタンスカテーテル (Y) と熱希釈法 (X) による心拍出量の相関は、 $Y=0.81X-1.97$  ( $r=0.91$ ) と良好であるが、コンダクタンスカテーテルを用いる方がやや過小評価する傾向にある<sup>5)</sup>。またコンダクタンスカテーテル (Y) と摘出心でバルーン (X) により求めた容積の相関は、 $Y=0.82X+26.7$  ( $r=0.99$ ) と良好であると報告されている<sup>12)</sup>。我々の成績でも、コンダクタンスカテーテルにより算出した容積と左室造影による容積との間には、良好な相関が認められた ( $r=0.82$ )。

収縮期末圧容積関係は全例で良好な直線回帰が可能であった。Burkhoff ら<sup>13)</sup>はイヌ摘出心にお

いて、収縮期末圧容積関係が収縮性増大により曲線化すると報告している。摘出心の平均的収縮性の状況下では、収縮期末圧容積関係は直線性を有するが、心収縮性が増大するほど、収縮期末圧容積関係は上に凸の曲線になると報告している。今回の検討では、dobutamine 投与後の収縮期末圧容積関係は、いずれも前述のごとく直線性を有したまま、傾きの増加を伴って左上方に偏位した。もしこれらの収縮期末圧容積関係が緩やかな曲線性を有していたとしても、同程度の収縮期末圧の変動範囲で比較する場合には、直線回帰によって収縮性の変化を評価することが可能と思われる。

OPC-8490 は心収縮力増大作用と血管拡張作用を示すことが実験的に証明されている<sup>14,15)</sup>。本剤は直接的な心拍数増加作用の殆どない点の特徴であり、従来のカテコールアミン、フォスフォジエステラーゼ阻害薬とは作用機序が異なると考えられている<sup>16)</sup>。今回の臨床例における検討で、7例中5例では、OPC-8490 の血管拡張作用に比し、強心作用は軽度であった。この理由の一つとして、本剤の強心効果の持続が短いため、静注5分後には既に強心効果が減弱していた可能性があげられる。第二に心収縮性の指標として、収縮期末圧容積関係の傾きは、特異性に優れる一方、左室圧の最大  $dP/dt$  などと比べ感度が低いため、軽度の心収縮性の増大がこの指標に十分反映されなかつた可能性も否定できない<sup>17)</sup>。

以上のことから、コンダクタンスカテーテルと下大静脈閉塞法により作成された収縮期末圧容積関係は、心不全治療薬の強心作用と血管拡張作用を分離して評価する方法として有用であると考えられる。

## 要 約

心不全治療薬による血行動態の改善が、心収縮性または負荷条件のいずれの変化によるかを臨床的に評価する目的で、コンダクタンスカテーテルと下大静脈閉塞法により、左室収縮期末圧容積関係を作成した。ついで、この方法により血管拡張

作用を有する新しい強心薬 OPC-8490 の効果を dobutamine と比較した。陳旧性心筋梗塞患者 7 例において、コンダクタンスカテーテルにより左室圧と容積を連続的に記録しながら、下大静脈をバルーンカテーテルにより一時的に閉塞し、血圧を変化させた。閉塞開始から反射性心拍数増加が出現するまでの約 8 秒間の圧容積ループから収縮期末圧容積関係を求め、その回帰直線の傾き (Ees) を心収縮性の指標とした。OPC-8490 はあらかじめ血行動態の改善が得られた心不全患者に 0.5 mg/ml を静注し、5 分後に計測を行なった。

左室収縮期血圧は OPC-8490 投与により有意に減少し、dobutamine 投与では逆に有意に増加した。一方、心拍数は、dobutamine により有意に増加したが、OPC-8490 投与前後では不変であった。左室収縮期末容積は OPC-8490, dobutamine のいずれの投与によっても有意に減少した。また dobutamine 投与により左室収縮期末圧容積関係の傾きは有意に増加し、心収縮性の増加が示された。一方、OPC-8490 投与によっても左室収縮期末圧容積関係の傾きに有意な変化を認めず、本薬剤による血行動態改善は、主として血管拡張作用によると考えられた。

コンダクタンスカテーテルと下大静脈閉塞法により作成された収縮期末圧容積関係は、心不全治療薬の強心作用と血管拡張作用を分離して評価する方法として有用である。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Asanoi H, Sasayama S, Iuchi K, Kameyama T: Acute hemodynamic effects of a new inotropic agent (OPC-8212) in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* **9**: 865-871, 1987
- 3) Borow KM, Green LH, Grossman W, Braunwald E: Left ventricular end-systolic stress-shortening and stress-length relations in humans. *Am J Cardiol* **50**: 1301-1308, 1982
- 4) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of norepinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* **32**: 314-322, 1973
- 5) Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, Buis B: Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* **70**: 812-823, 1984
- 6) van Fossen D, Fontana ME, Unverferth DV, Walker S, Kolibash AJ, Boshore TM: Safety and efficacy of inferior vena caval occlusion to rapidly alter ventricular loading conditions in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **59**: 937-942, 1987
- 7) Kass DA, Yamazaki T, Burkhoff D, Maughan WL, Sagawa K: Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique. *Circulation* **73**: 586-595, 1986
- 8) Grossman W, Braunwald E, Mann T, McLaurin LP, Green LH: Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* **56**: 845-852, 1977
- 9) Mckay RG, Aroesty JM, Heller GV, Royal H, Parker JA, Silverman KJ, Kolodny GM, Grossman W: Left ventricular pressure-volume diagrams and end-systolic pressure-volume relations in human beings. *J Am Coll Cardiol* **3**: 301-312, 1984
- 10) Suga H, Hayashi T, Shirahata M: Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* **240** (Heart Circ Physiol **9**): H39-44, 1981
- 11) Freeman GL, Little WC, O'Rourke RA: The effect of vasoactive agents on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed chest dogs. *Circulation* **74**: 1107-1113, 1986
- 12) Burkhoff D, van der Velde E, Kass D, Baan J, Maughan WL, Sagawa K: Accuracy of volume measurement by conductance catheter in isolated, ejecting canine hearts. *Circulation* **72**: 440-447, 1985
- 13) Burkhoff D, Sugiura S, Yue DT, Sagawa K: Contractility-dependent curvilinearity of end-systolic pressure-volume relations. *Am J Physiol* **252** (Heart Circ. Physiol. **21**): H1218-H1227, 1987
- 14) Hosokawa T, Mori T, Yamashita S, Tanaka Y,

亀山, 麻野井, 石坂, ほか

- Yabuuchi Y: Mechanism of action of OPC-8490: A new positive inotropic agent. *Jpn J Pharmacol* **46**: 216, 1988 (abstr)
- 15) Mori T, Yamashita S, Hosokawa T, Yabuuchi Y: Cardiovascular effects of OPC-8490: A new positive inotropic agent with vasodilator action. *Jpn J Pharmacol* **46**: 130, 1988 (abstr)
- 16) Momose Y, Sasayama S: Effect of OPC-8490 on the membrane potentials and membrane currents of single guinea-pig myocytes. *Cardiovascular Drugs & Therapy* **4**: 713-718, 1990
- 17) Kass D, Maughan WL, Guo MZ, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K: Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: Experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* **76**: 1422-1436, 1987