

左室機能不全例における弛緩、拡張動態の解析

Relaxation and diastolic filling precisely evaluated in patients with left ventricular dysfunction

福井 淳
山門 徹
上田 国彦
平岡 直人
寺村 忍
林 毅麿
大久保節也
浜田 正行
中野 赳

Atsushi FUKUI
Tetsu YAMAKADO
Kunihiko UEDA
Naoto HIRAOKA
Shinobu TERAMURA
Takemaro HAYASHI
Setsuya OOKUBO
Masayuki HAMADA
Takeshi NAKANO

Summary

To assess left ventricular (LV) diastolic function in patients with LV dysfunction, LV pressures (manometer tip) and biplane angiograms were analyzed for 27 patients with LV systolic dysfunction ($EF \leq 0.45$) (dilated cardiomyopathy or coronary artery disease) and 18 normal controls. LV volumes were obtained from frame-by-frame analyses of angiograms. LV relaxation was assessed by the time constant (T) of LV pressure decay. LV relaxation was impaired in patients with LV dysfunction, however, early diastolic filling assessed by the peak filling rate (PFR) and mean filling rate (MFR) during the rapid filling phase was maintained. Compared to the control group, early diastolic filling was significantly decreased in patients with LV dysfunction without mitral regurgitation (MR), but not in those with LV dysfunction with MR.

In conclusion, although diastolic filling may be modified by MR, LV relaxation and early diastolic filling are essentially impaired in patients with LV dysfunction.

Key words

Left ventricular dysfunction Diastolic function

目 的

現在まで、左室収縮機能不全例の弛緩および拡張様式について臨床的に詳細な報告はなく、この

問題は十分に解明されているとはいえない。本研究の目的は二方向同時左室造影とカテ先マノメーターにより得られた左室容積と左室圧を解析し、左室機能低下症例の弛緩、拡張様式を評価するこ

三重大学医学部 第一内科
津市江戸橋 2-174 (〒514)

The First Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Edobashi 2-174, Tsu 514

Received for publication April 27, 1991; accepted May 7, 1991 (Ref. No. 36-110)

とである。

対象と方法

対象は正常洞調律で左室駆出率 45% 以下の左室収縮機能不全例 (LVD) である。その内訳は厚生省特定疾患心筋症調査研究班の「診断の手引」を満たし、心臓カテーテル検査を行なった拡張型心筋症 (DCM) 14 名と虚血性心疾患 (ICM) 13 名の計 27 名であった。また左室造影での僧帽弁逆流 (MR) の程度により 2 群に分けた。LVD の内訳は男 23 名, 女 4 名, 年齢は 15~71 歳 (平均 54 歳) であった。対照としては, 主として胸痛を主訴として来院したが, エルゴノヴィン負荷を含む冠動脈造影, 左室造影で異常を認めなかった健常例 18 名とした。内訳は男 12 名, 女 6 名, 年齢 27~60 歳 (平均 45 歳) であった。投薬を行っていた症例は少なくとも 1 週間前より中止した。方法は Seldinger 法によりカテーテルを静脈から右心系に挿入し, 心内圧, 心拍出量を測定後, 大動脈圧, 左室圧測定および左室造影を行なった。左室圧測定は全例カテ先マンメーター (Millar 製 PC-484A) にて測定した。左室造影法は, 上記のカテ先マンメーターで左室圧を記録しながら, 76% urographin ないし iopamiron 40~45 ml を毎秒 12~15 ml の速度で左室内へ注入し施行した。使用した X 線装置は CGR 製 RS 772/125 Kw, image intensifier は Thomson 製 TH 9428E, cine camera は Arritechno R35-90 であり, 毎秒 50 コマの速度で右前斜位 (RAO) 30°, 左前斜位 (LAO) 60° の二方向を同時撮影した。現像された film は Motion Analyser Vanguard 製 Model XR-35 に投影し, digitizer pen を用い, 20 msec の各フレーム毎に左室内縁, 壁厚算出のための外縁をトレースし, 電算機処理 (オスコン・アンジオグラムアナライザーシステム III) にて area length 法による左室容積を算出した¹⁾。得られた左室容積の連続する 9 点を三次式近似させて逐次求めることにより, smoothing し, 左室容積曲線および左室容積変化率を求めた (Fig. 1)。以上よ

り, 収縮機能としての左室最大 dP/dt , 左室駆出率 (EF) を求めた。

左室等容弛緩特性の指標は, 左室圧より左室最小 dP/dt と等容弛緩期圧降下の時定数 (T) より評価した。時定数 (T) は, 左室最小 dP/dt より左室拡張末期圧 (LVEDP) の 5 mmHg 上までの左室圧を 6.67 msec 毎に計測し, 以下の 2 式に fit させて時定数 (Tw, Tb) を求めた。(a) は Weiss の方法²⁾ (Tw) で, (b) は asymptote を考慮した best fit 法³⁾ (Tb) である。

$$(a) P(t) = ae^{bt}$$

$$(b) P(t) = ce^{dt} + f$$

P: 左室圧 (mmHg), t: 時間 (msec), a, b, c, d, f: 定数, 時定数 Tw = -1/b, Tb = -1/d

左室流入動態の解析には, 拡張期を 3 時相に分けて検討した。すなわち, 急速充満期 (rapid filling: RF), 緩徐充満期 (slow filling: SF), 心房充満期 (atrial filling: AF) である。RF と SF の間の区分は容積曲線より決定し, AF は左室圧の a 波始点より左室容積が最大となる拡張末期容積を示すまでとした。これより, 一回心拍出量に占める各時相の流入容積の割合を求めた。また充満早期の拡張機能の指標である RF の最大充満速度 (peak filling rate: PFR) を左室容積曲線より求めるとともに, 収縮末期の時点より PFR までの時間 (time to peak filling rate: TPFR) をも求めた (Fig. 1)。PFR は心室容積, 駆出量に影響を受けるので⁴⁾, 拡張末期容積 (EDV) と一回心拍出量 (SV) で除して正規化した PFR (normalized PFR: PFR/EDV, PFR/SV) も算出した。LVD にしばしば合併する僧帽弁逆流 (MR) が左室機能にどのような影響を与えるかを調べるため, 左室造影上 Sellers 分類⁵⁾ II° 以上存在するものを MR(+) 群 (10 例), I° ないし存在しないものを MR(-) 群 (17 例) として検討した。また左室拡張早期充満動態が左室と左房の圧較差に依存するか否かを検討するため, 右心カテーテル中, あるいは左室圧と同時に記録した肺動脈楔入圧 (PCWP) の平均圧と左室最小圧の差をもって左

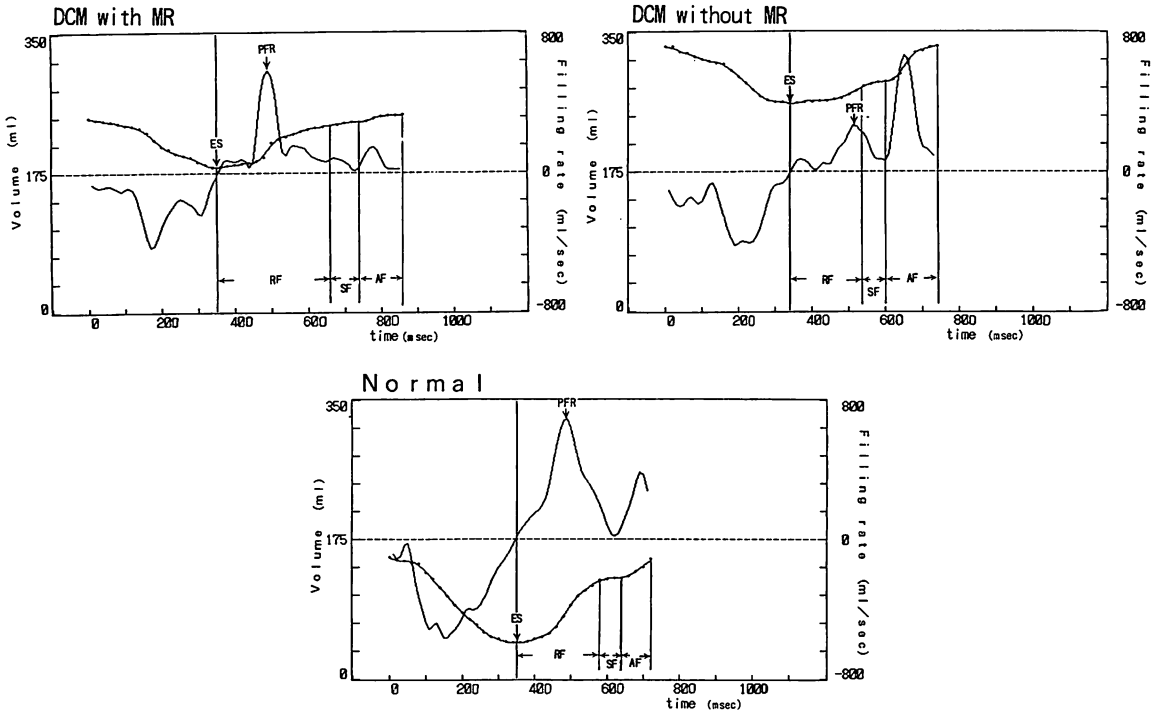


Fig. 1. Representative of left ventricular (LV) volume and instantaneous filling rate of change in volume in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) with and without mitral regurgitation (MR), and a normal subject.

Table 1. Hemodynamic data in normal subjects and patients with left ventricular dysfunction (LVD)

	(n)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	Peak (+) dP/dt (mmHg/ sec)	Peak (-) dP/dt (mmHg/ sec)	LVEDV (ml)	LVESV (ml)	EF	CI (l/min/ m ²)	HR (bpm)
Normal	(18)	119 ±20	8.6 ±2.6 **	1,378 ±197	-1,657 ±221 ***	134 ±25 ***	42 ±10 ***	0.69 ±0.04 ***	3.7 ±0.9 *	72 ±10
LVD MR (-)	(17)	126 ±27	13.0 ±5.0 *	1,238 ±377 **	-1,131 ±248 ***	225 ±54 ***	126 ±48 ***	0.35 ±0.06 ***	3.0 ±0.6 *	72 ±10
LVD MR (+)	(10)	110 ±16	19.0 ±12.0	1,019 ±258	-996 ±202	301 ±89	140 ±67	0.33 ±0.09	3.4 ±1.1	76 ±13

All values are presented as means ± standard deviations.

LVSP=left ventricular systolic pressure; LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV=left ventricular end-diastolic volume; LVESV=left ventricular end-systolic volume; EF=ejection fraction; CI=cardiac index; HR=heart rate.

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

心系の房室圧較差に近似し, PFR との関係を見た。

以上のようにして求めた各指標はすべて平均±標準偏差で表わした。各群間の指標の差の検定には unpaired t-test を用い, $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. 左室機能不全群の血行動態 (Table 1)

1. 左室圧, 容量および早期機能

LVD と健常例との間には, 年齢, 心拍数, 左室収縮期圧, 心拍出係数で有意な差を認めなかった。LVEDP は健常例で平均 9 mmHg であるのに対し, LVD では平均 16 mmHg と有意に上昇していた。左室収縮機能の指標である左室最大 dP/dt , 左室駆出率は健常例でそれぞれ平均 1,378 mmHg/sec, 0.69 であるのに対し, LVD は平均 1,156 mmHg/sec, 0.38 と有意に低下していた。

2. 左室等容弛緩特性

左室最小 dP/dt は健常例で平均 $-1,657$ mmHg/sec, LVD で平均 $-1,072$ mmHg/sec と LVD 群で有意に低下していた。等容弛緩期圧降下の時定数 T_w および T_b は健常例で平均 37 および 54 msec に対して, LVD で平均 54 および 130 msec であり, いずれも有意に延長していた。以上の所見はいずれも LVD 群での左室の等容弛緩障害を示すものと考えられた。

3. 左室拡張期の各時相の充満動態

一回心拍出量に対する各時相の充満容積の割合を比較すると, RF は LVD では $56 \pm 17\%$ で, 健常例の $64 \pm 7\%$ に比し有意に少なかった。SF, AF の割合は LVD でそれぞれ $13 \pm 5\%$, $28 \pm 15\%$, 健常例で $10 \pm 5\%$, $25 \pm 5\%$ であり, LVD で大なる傾向をみたが有意ではなかった (Fig. 2)。

4. 急速充満期の左室最大充満速度

急速充満期の PFR は健常例の 536 ± 152 ml/sec に対して, LVD は 375 ± 195 ml/sec と有意に低下していた。同様に normalized PFR である

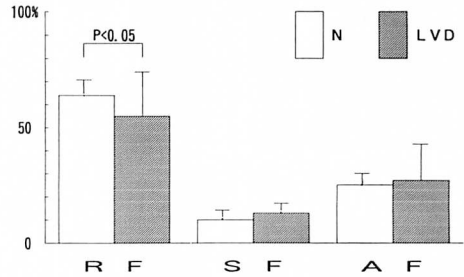


Fig. 2. Distribution of total volume of left ventricular filling during rapid filling period (RF), slow filling period (SF), and atrial filling period (AF) in patients with left ventricular dysfunction (LVD) (n=27) and normal subjects (N) (n=18).

There was a significant decrease in distribution of ventricular volume during rapid filling period in patients with LVD compared with normal subjects.

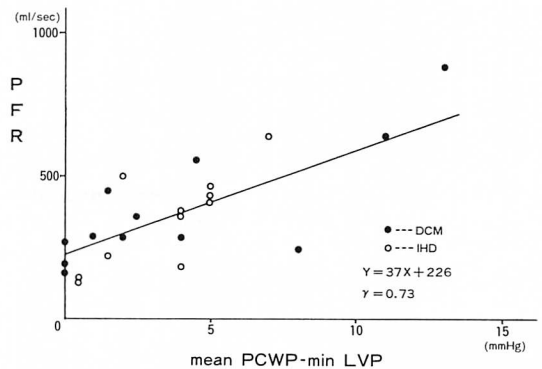


Fig. 3. Correlation of peak filling rate (PFR) of left ventricular volume and atrioventricular pressure gradient estimated from the difference between mean pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and minimum left ventricular pressure (LVP).

There was a significant positive correlation between them.

DCM=dilated cardiomyopathy; IHD=ischemic heart disease.

PFR/EDV, PFR/SV は健常例でそれぞれ 4.0 ± 0.9 sec⁻¹, 5.8 ± 1.2 sec⁻¹, LVD ではそれぞれ 1.5 ± 0.6 sec⁻¹, 4.3 ± 1.5 sec⁻¹ といずれも有意に小さかった。一方, TPF_R は健常例で 160 ± 27 msec に対して, LVD で 185 ± 55 msec と有意な差は

Table 2. Left ventricular isovolumic relaxation and diastolic filling in normal subjects and patients with left ventricular dysfunction (LVD) with and without mitral regurgitation (MR)

	(n)	Tw (msec)	Tb (msec)	Pb (mmHg)	PFR (ml/sec)	TPFR (msec)	PFR/EDV (sec ⁻¹)	PFR/SV (sec ⁻¹)
Normal	(18)	37 ±5 ***	55 ±12 ***	-14 ±8 ***	536 ±152 ***	160 ±27 *	4.0 ±0.9 ***	5.8 ±1.2 ***
LVD MR (-)	(17)	53 ±11 **	127 ±38 **	-53 ±18 ***	296 ±138 *	202 ±53 *	1.3 ±0.5 **	3.7 ±1.3 *
LVD MR (+)	(10)	56 ±17	136 ±41	-58 ±17	494 ±215	158 ±46 *	1.7 ±0.7	5.0 ±1.4 *

	(n)	MFR (RF) (ml/sec)	RF (%)	MFR (SF) (ml/sec)	SF (%)	MFR (AF) (ml/sec)	AF (%)
Normal	(18)	242±65 ***	64±7 *	71±25 **	10±5 *	237±40	25±5 *
LVD MR (-)	(17)	150±64 *	52±15	138±77 *	14±5	199±87***	33±14
LVD MR (+)	(10)	274±132	63±18	115±53	12±5	151±75	23±15

All values are presented as means±standard deviations.

Tw & Tb=time constant of isovolumic pressure decay by Weiss method and best fit method, respectively; PFR=peak filling rate; SV=stroke volume; TPFR=time to peak filling rate; MFR=mean filling rate; RF=rapid filling; SF=slow filling; AF=atrial filling.

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

なかった。

2. LVD における MR の左室充満動態に与える影響 (Table 2)

LVEDV, LVEDP, 左室駆出率, 左室最大 dP/dt, 左室最小 dP/dt, 時定数 Tb, Tw の左室血行動態, 等容弛緩能は, LVEDV, LVEDP が MR(+)群で MR(-)群より有意に増加していること, 左室最大 dP/dt が MR(-)群で健常例と差がないこと以外は, LVD 群でこれらの指標は低下し, MR(+)群と MR(-)群では有意な差を認めなかった。

PFR は健常例の平均 536 ml/sec に対して, MR(-)群は平均 296 ml/sec と有意に低値をとったが, MR(+)群では平均 494 ml/sec と健常例と有意な差を認めなかった。PFR/EDV, PFR/SV も同様に, 健常例で 4.0 sec⁻¹, 5.8 sec⁻¹ であ

ったが, それぞれ平均, MR(-)群では 1.5 sec⁻¹, 3.7 sec⁻¹ と有意に低値をとるのに対し, MR(+)群では前者の PFR/EDV は 1.7 msec⁻¹ と低値を示すものの後者の PFR/SV は 5.0 sec⁻¹ と健常例と有意な差を認めなかった。TPFR は健常例の平均 160 msec に対し MR(-)群では平均 202 msec と有意な延長を示したが, MR(+)群では 158 msec と有意差を認めなかった。また, MR(+)群, MR(-)群で比較しても, 以上の PFR, PFR/EDV, PFR/SV, TPFR は, いずれも有意な差を認めた。

PCWP と左室最小圧の差と, PFR の間には r=0.73 (p<0.01) の有意な正相関を認め, 左心系の房室間圧較差が左室拡張早期充満動態を規定する因子であることが示された (Fig. 3)。

考 察

左室収縮不全を示す症例の左室拡張機能を左室圧と容積から定量的に検討した今回の成績では, 等容弛緩期圧降下の時定数は延長, 急速充満期の指標である PFR は低下, TPFR は延長し, 等容弛緩能および急速充満能は明らかに障害されていることが示された。しかし, MR が存在し, 肺動脈楔入圧が高値を示す例では急速充満期の PFR, TPFR は正常化するという所見も認められた。

現在まで, 主として非観血的方法により, 左室収縮不全例の左室拡張動態について様々な異常が指摘されている⁶⁻¹⁰。しかし, 今回の報告のように左室圧, 右心系の圧をほぼ同時に測定し, 左室容積を二方向左室造影で求め, 左室弛緩, 充満動態を全体的に検討した報告はない。

左室等容弛緩期圧降下の時定数は左室圧を忠実に記録し得るカテ先マノメーターでのみ評価可能であり, 臨床例における左室機能不全の弛緩能についてのまとまった報告は少ない^{8,11,12}。Grossman らは臨床例で DCM の左室圧最小 dP/dt を計測し, 正常例に比較し増加していることを報告した¹¹。その後, Hirota¹², Carroll ら⁸) は DCM 例で左室圧最小 dP/dt の増大のほかに, 負荷依存性が比較的少ないとされる圧降下の時定数も延長していることを報告している。我々の成績でも虚血性心疾患, DCM を含めた症例であるが, 左室圧最小 dP/dt の増加, 時定数の延長を認め, 左室等容弛緩能の障害が示された。

心筋弛緩はトロポニン C からのカルシウムイオン (Ca) の遊離により生じるが, 遊離した Ca は筋小胞体 (SR) により取り込まれ, cytosol Ca が低下する。Gwathmey らは心不全末期の DCM 例の心筋では細胞内 Ca の減少速度が低下していることを示し, 不全心の心筋内 Ca 動態の異常を指摘している¹³。この Ca 動態の異常についての詳細な機構は知られていないが, SR の Ca 取り込みが低下している可能性がある。不全心では, β 受容体の down regulation¹⁴) やアデニル酸シク

ラーゼの活性低下¹⁵) などにより, cyclic AMP の産生が低下して収縮不全を生じていることが示されている¹⁶。一方では cyclic AMP の減少は, SR における Ca 取り込みに必要な Ca-ATPase 活性を結果的に低下させることにより, 本研究が対象とした左室不全心の心筋弛緩特性を障害させている一因と考えられた。

左室等容弛緩に引き続く急速充満期の PFR, TPFR は本研究において MR のない LVD 例で明らかに異常を示したが, MR の存在によりこれらの指標は正常と評価された。拡張早期の左室充満速度は複雑であり, 様々な因子が関与していると考えられているが, 主として等容弛緩期圧降下の時定数^{17,18}), 左室と左房の圧較差^{17,18}), 左室自体の吸引力 (suction)¹⁹), 心筋コンプライアンスによって決定されることが報告されている。本研究の LVD 例では上述の時定数は低下し, 房室圧較差は MR のない例では MR のある例より低下しており, これらの因子はいずれも充満速度を低下させる方向へ働いたと考えられる。また, 心室の吸引力はその収縮末期容量に依存し, これが小であれば吸引力は増大する。LVD 例では左室収縮末期容積は増大しているため, 吸引力は低下していると考えられ, これも充満速度を減少させる一因であろう。これに対し, MR を認めた LVD 群では拡張早期の充満速度を示す指標は正常と差は認めなかった。房室圧較差を規定する左房圧の上昇をみる最も典型的な例は MR である。従来より, MR では拡張早期の左室充満は亢進することが報告されているが^{20,21}), 本質的には拡張期の左室充満速度が低下している LVD 例でも MR の存在により充満速度が促進され, 正常例と変わらないまでに増加したものと推察された。パルス・ドップラー法をはじめとする非観血的方法によって, MR により DCM の左室充満動態が修飾されるという報告はいくつかあるが^{7,9,10}), 直接的に左室容積を計測した我々の成績は, これらの報告を支持するものといえる。さらに, 定量的に房室圧較差と急速充満速度の関係を検討した今回の成

績において、肺動脈楔入圧と左室最小圧の差が PFR と高い相関を示したが、この所見は房室圧較差が拡張早期充満動態に決定的な影響を与えることを示唆する所見と考えられる。

現在、臨床的に RI アンジオグラフィー、パルス・ドップラー法などの非観血的方法による急速充満期および心房収縮期の左室充満動態より、拡張機能を評価しようとする方法がある。本研究の成績は、以上のような方法による評価において MR のない例では左室拡張能の有用な指標となり得る可能性があるが、MR を合併する例では拡張早期の充満速度は、主として左房圧の上昇により増加する方向へ動き、拡張能を評価する上で十分な配慮が必要であることを示すものと考えられる。

結 論

左室機能不全例では、左室の弛緩および拡張早期充満は明らかに低下しているが、僧帽弁逆流により修飾されるので、拡張早期充満を評価する上で留意すべきである。

要 約

同時に得られる左室圧と容積の関係より、左室収縮機能低下例の弛緩および充満動態について詳細に検討した。

カテ先圧マノメーターと二方向左室造影を同時施行した左室駆出率 45% 以下の拡張型心筋症 14 例、虚血性心疾患 13 例の計 27 例と、コントロールとしての健常者 (N) 18 例を対象とした。二方向左室造影を 20 msec 毎にトレースして左室容積曲線を作成し、拡張期各時相の容積変化と平均流入速度 (MFR)、急速充満期の最大流入速度 (PFR)、収縮末期より PFR までの時間 (TPFR) を求めた。左室弛緩特性は圧等容弛緩期圧降下の時定数 (T) より評価した。T は Weiss の方法 (Tw) および best fit 法 (Tb) より算出した。左室収縮機能不全群 27 例を僧帽弁逆流の有無で、MR (+) 群と MR (-) 群の 2 群に分け検討した。

1. 左室収縮機能不全例では健常者に比し時定数は延長し(平均 54 対 37 msec, $p < 0.001$)、弛緩特性は低下するが拡張早期充満は僧帽弁逆流の存在により正常化した。

2. しかしながら、僧帽弁逆流の存在しない例では拡張早期充満は有意に低下した(平均 150 対 242 ml/sec, $p < 0.001$)。

左室収縮機能不全例では、左室の弛緩および拡張早期充満は明らかに低下しているが、僧帽弁逆流により修飾されるので、拡張早期充満を評価する上で、留意すべきである。

文 献

- 1) Yamakado T, Okano H, Higashiyama S, Hamada M, Nakano T, Takezawa H: Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in patients with asymptomatic or minimally symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **81**: 593-601, 1990
- 2) Weiss JL, Frederiksen JW, Weissfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine ventricular pressure. *J Clin Invest* **58**: 751-760, 1976
- 3) Mirsky I: Assessment of diastolic function: Suggested methods and future considerations. *Circulation* **69**: 836-841, 1984
- 4) Hammermeister KE, Warbasse JR: The rate of change of left ventricular volume in man. II. Diastolic events in health and disease. *Circulation* **49**: 739-747, 1974
- 5) Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW: Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: Technique, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol* **14**: 437-447, 1964
- 6) Lavine SJ, Krishnaswami V, Shreiner DP, Amidi M: Left ventricular filling in patients with left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* **8**: 423-436, 1985
- 7) Takenaka K, Dabestani A, Gardin JM, Russell D, Clark S, Allie A, Henry WL: Pulsed Doppler echocardiographic study of left ventricular filling in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **58**: 143-147, 1986
- 8) Carroll JD, Lang RM, Neumann AL, Borow KM, Rajfer SI: The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyo-

- pathy. *Circulation* **74**: 815–825, 1986
- 9) Lavine SJ, Arends D: Importance of the left ventricular filling pressure on diastolic filling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **64**: 61–65, 1989
 - 10) Vanoverschelde JJ, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR: Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: Relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* **15**: 1288–1295, 1990
 - 11) Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL: Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* **13**: 514–522, 1979
 - 12) Hirota Y: A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* **62**: 756–763, 1980
 - 13) Gwathmey JK, Copelas L, MacKinnon R, Schoen FJ, Feldman MD, Grossman W, Morgan JP: Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* **61**: 70–76, 1987
 - 14) Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, Menlove R, Shan P, Jamieson S, Stinson EB: β_1 - and β_2 -adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective β_1 -receptor down regulation in heart failure. *Circ Res* **59**: 297–309, 1986
 - 15) Feldman AM, Cates AE, Veazey WB, Hershberger RE, Bristow MR, Baughman KL, Baumgartner WA, Zan Dop C: Increase of the 40,000-mol wt pertussis toxin substrate (G protein) in the failing human heart. *J Clin Invest* **82**: 189–197, 1988
 - 16) Feldman MD, Copelas L, Gwathmey JK, Phillips P, Warren SE, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP: Deficient production of cyclic AMP: Pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. *Circulation* **75**: 331–339, 1987
 - 17) Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Krayenbuehl HP: Dynamics of left ventricular filling at rest and during exercise. *Circulation* **68**: 59–67, 1983
 - 18) Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JS, Yoran C, Frater RWM, Yellin EL: Left ventricular filling dynamics: Influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* **74**: 187–196, 1986
 - 19) Hori M, Yellin EL, Sonnenblick EH: Left ventricular diastolic suction as a mechanism of ventricular filling. *Jpn Circ J* **46**: 124–129, 1982
 - 20) Gibson DG, Brown D: Measurement of instantaneous left ventricular dimension and filling rate in man, using echocardiography. *Br Heart J* **35**: 1141–1149, 1973
 - 21) Osbakken MD, Bove AA: Use of left ventricular filling and ejection patterns in assessing severity of chronic mitral and aortic regurgitation. *Am J Cardiol* **53**: 1054–1060, 1984