

COMPORTAMENTO DO OXIGÊNIO INTRAMIOCÁRDICO DURANTE VARIAÇÕES DA RELAÇÃO OFERTA - CONSUMO DE OXIGÊNIO PELO CORAÇÃO. II. EFEITO DE DROGAS SIMPATOMIMÉTICAS

ANTONIO CARLOS CICOGNA *, PAULO J. F. TUCCI *, JOEL SPADARO *, PAULO ROBERTO CURI *, PEDRO LUCCHIARI ***

O comportamento da tensão de oxigênio intramiocárdico (PO M) e sua relação com a tensão de oxigênio do sangue do seio coronário (PO SC),² medidas pelo método polarográfico foram estudados em cães anestesiados durante administração de drogas simpatomiméticas. A infusão de isoproterenol diminuiu a pressão diastólica aórtica e elevou o fluxo coronário médio. Observou-se redução da PO M ($25,7 \pm 5,3\%$) e, paradoxalmente, aumento da PO SC ($5,2 \pm 2,4\%$). A noradrenalina² promoveu elevação da pressão arterial, do fluxo coronário médio, da PO M ($38,1 \pm 13,4\%$) e da PO SC ($21,0 \pm 6,6\%$).

As drogas simpatomiméticas utilizadas provocaram efeitos opostos sobre a PO M: enquanto que o isoproterenol reduziu a noradrenalina promoveu aumento da oferta² de oxigênio miocárdico. Os dados permitem seguintes interpretações: 1) em procedimentos que redistribuem o fluxo coronário intramiocárdico, com decréscimo para a região subendocárdica e aumento para o subepicárdico (isoproterenol), a PO SC não é indicador preciso do comportamento regional da PO M; 2) perante procedimentos que elevam o conteúdo de oxigênio transmuralmente (noradrenalina), os desvios das variações da PO SC e da PO M, têm no mesmo sentido.

A avaliação da ação de drogas simpatomiméticas sobre o oxigênio miocárdico é feita por meio de métodos indiretos ou direto. Entre os primeiros, destacam-se dosagem de lactato, de oxigênio do sangue do seio coronário e as avaliações do consumo do oxigênio pelo miocárdio^{1,2}. O método direto baseia-se na medida da concentração de oxigênio que se encontra disponível no miocárdio, ou seja, na avaliação da tensão de oxigênio intramiocárdico (PO M).

Poucos autores estudaram a ação de catecolaminas, como a noradrenalina e isoproterenol, sobre o oxigênio miocárdico utilizando a medida da PO M. Os autores³⁻⁶ que estudaram a ação da noradrenalina observaram aumento do oxigênio disponível no miocárdio. Entretanto, os resultados relacionados com a administração de isoproterenol são conflitantes. Assim Furuse e col.⁵ não observaram variação da PO M, ao passo que Matsuda⁶ verificou queda da tensão de oxigênio da região subendocárdica.

Como foi referido em trabalho anterior⁷, desde que a medida da PO M é método laborioso, há autores que inferem sobre o² oxigênio disponível no miocárdio por

meio de medida da tensão de oxigênio do sangue do seio coronário (PO SC). Esta interferência pode ser considerada teoricamente correta em situações que induzem modificações homogêneas da perfusão em toda parede miocárdica. Entretanto, em situações nas quais ocorrem variações regionais discordantes do fluxo intramiocárdico, a PO SC pode não indicar de forma correta o comportamento da PO M.

A presente investigação foi conduzida com as finalidades de: 1) analisar a influência da noradrenalina e do isoproterenol sobre a PO M e 2) verificar se a PO SC reflete, com fidelidade, o² comportamento da PO M durante a ação destas drogas.

O método utilizado para medir variações da tensão de oxigênio (PO²) foi o polarográfico, desde que este método se mostrou² sensível para detectar variações na concentração de oxigênio⁷.

MATERIAL E MÉTODOS

O material e os métodos utilizados foram descritos em trabalho anterior⁷.

* Professor Adjunto - Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina - Botucatu - UNESP.

** Professor Adjunto - Serviço de Estatística e Computação - Faculdade de Medicina - Botucatu - UNESP.

*** Professor Titular - Departamento de Biofísica - Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola - Botucatu - UNESP.

Foram estudados 10 cães machos, anestesiados com morfina e pentobarbital, toracotomizados e ventilados artificialmente.

As seguintes variáveis foram medidas: pressão arterial, fluxo coronário médio, PO M e PO SC. As variações relativas destas duas últimas variáveis foram medidas por meio do método polarográfico utilizando-se elétrodos de platina. A PO M foi medida com elétrodo de 0,183 mm de diâmetro, inserido perpendicularmente à superfície do miocárdio, na região irrigada pela artéria descendente anterior. O comprimento do elétrodo era dimensionado de tal forma que sua ponta se posicionasse na região subendocárdica. A PO SC foi medida com elétrodo de 1 mm de diâmetro introduzido em um tubo de polietileno. Este cateter, via átrio direito, foi colocado a uma profundidade de 2 a 3 cm do seio coronário. Uma bomba peristáltica aspirava o sangue do seio coronário e o impulsionava, após circular pelo tubo de polietileno, para a veia jugular externa do animal. A bomba foi regulada para retirar 12 ml de sangue por minuto, desde que há referências de que com este fluxo, não há contaminação do sangue do seio coronário pelo sangue do átrio direito^{8,9}. Ambos elétrodos foram isolados em toda sua extensão de modo que somente suas extremidades fossem capazes de medir variações de tensão de oxigênio. Somente foram utilizados elétrodos que previamente se mostraram sensíveis a variações de concentração de oxigênio.

O circuito polarográfico utilizado para medidas de PO foi construído segundo Lucchiari¹⁰, tendo constante de tempo de 1,1 s e precisão de medidas de 1mV. Voltagem de polarização de -0,60 V foi aplicada entre o elétrodo utilizado para medir PO e o elétrodo de referência (Calomelano-Corning 476002). O fluxo de corrente (corrente de polarização) entre os dois elétrodos foi medido digitalmente no circuito polarográfico e registrado em polígrafo. Desde que a corrente de polarização é diretamente proporcional à concentração de oxigênio, as variações relativas de corrente permitiram inferir as variações relativas de PO^{3,11-14}.

As variáveis foram registradas em polígrafos da Eletronics for Medicine, Modelo DR-8, com velocidade de transporte de papel de 1mm/s.

O comportamento simultâneo das variáveis foi estudado durante infusão endovenosa de solução de noradrenalina, 10 µg/ml, (Byk - Procion Industria Farmacêutica Ltda) e de isoproterenol, 1 µg/ml, (cloridrato de isoproterenol Winthrop Products Inc).

Os valores obtidos são apresentados sob forma média ± desvio padrão da média. As modificações sofridas pelos atributos foram analisados pelo teste "t" para dados dependentes, com nível de significância de 0,05. As relações entre as duas variáveis foram determinadas calculando-se o coeficiente de correlação linear testado com nível de significância de 0,10.

RESULTADOS

Isoproterenol - Na tabela I e nas figuras 1 e 2, estão expostos os efeitos cardiocirculatórios da infusão de isoproterenol. A droga não provocou alteração significativa da pressão sistólica aórtica (PSA) ($106 \pm 2,8$ para $104 \pm 2,4$ mmHg; $p > 0,05$). Decresceu a pressão diastólica aórtica (PDA) de $18,3 \pm 3,9\%$ ($80 \pm 2,4$ para $64 \pm 2,3$ mmHg; $p < 0,01$) e elevou-se o fluxo médio da artéria coronária de $45,5 \pm 8,8\%$ ($24 \pm 1,9$ para $34 \pm 2,3$ ml/min; $p < 0,01$). Sua infusão provocou redução de $25,7 \pm 5,3\%$ na PO M e elevou a PO SC em $5,2 \pm 2,4\%$.

Não houve correlação significativa ($p > 0,10$) entre as variações da PO M e da PO SC durante a infusão.

TABELA I - Efeito da Infusão de Isoproterenol sobre as variáveis cardiocirculatórias.

Cães	PSA/PDA		FCM		PO ₂ M	PO ₂ SC
	t ₀	t ₁	t ₀	t ₁	? %	? %
	mmHg		ml/min.		%	%
1	111/84	102/76	17	21	-18,4	+10,0
2	95/70	111/73	20	36	-36,2	+6,0
3	89*	72*	28	40	-30,5	+4,3
4	105/89	100/65	20	35	-14,2	+7,0
5	97/79	91/58	29	43	-25,0	+10,0
6	105/72	108/58	32	37	-56,3	+7,1
9	112/77	109/62	26	31	-13,3	-6,8
10	120/88	112/60	20	32	-12,2	+14,2
X	106/80	104/64	24	34	-25,7	+5,2
S _c	2,8/2,5	2,4/2,3	1,9	2,3	5,3	2,4

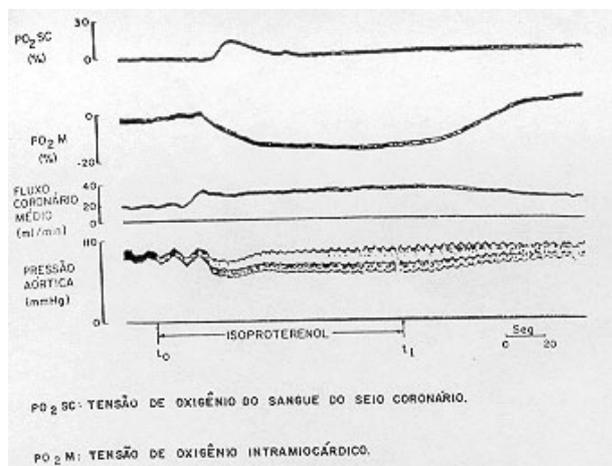
PSA: pressão sistólica da aorta; PDA: pressão diastólica da aorta; PO₂M: tensão de oxigênio intramiocárdico; PO₂SC: tensão de oxigênio do sangue do seio coronário; FCM: fluxo coronário médio; t₀: momento do registro das variáveis, imediatamente antes do início da infusão de isoproterenol; t₁: momento do registro das variáveis durante a infusão de isoproterenol; ? %: variação apresentada pelas variáveis cardiocirculatórias entre t₁ e t₀; mmHg milímetros de mercúrio; %: porcentagem de variação em relação ao valor Inicial; ml/min: milímetros por minuto; X: média dos valores; s/: desvio padrão da média; *: valor médio da pressão intra-aórtica.

Noradrenalina - Na tabela II e nas figuras 3 e 4, são apresentados os resultados obtidos com a administração de noradrenalina. Houve aumento na PSA de $57,1 \pm 5,0\%$ ($98 \pm 2,5$ para $154 \pm 3,6$ mmHg; $p < 0,01$), de $69,7 \pm 10,3\%$ na PDA ($76 \pm 3,2$ para $128 \pm 8,4$ mmHg; $p < 0,01$) e de $83,2 \pm 15,3\%$ no fluxo coronário médio ($23 \pm 2,2$ para $42 \pm 5,7$ ml/min; $p < 0,01$). A droga provocou elevação de $38,1 \pm 13,4\%$ na PO M e $21,0 \pm 6,6\%$ na PO SC.

Embora as variações da PO M e da PO SC tivessem o mesmo sentido (tab. II), não houve correlação significativa ($p > 0,10$) entre as alterações das variáveis com a administração da noradrenalina.

DISCUSSÃO

Uma discussão detalhada a respeito das variáveis que poderiam interferir nos resultados obtidos com



PO₂ SC ; TENSÃO DE OXIGÊNIO DO SANGUE DO SEIO CORONÁRIO

PO₂ M; TENSÃO DE OXIGÊNIO INTRAMIOCÁRDICO

Fig. 1 - Registro dos efeitos da infusão de isoproterenol sobre a tensão de oxigênio do sangue do seio coronário (PO SC), tensão do oxigênio intramiocárdico (PO M), fluxo coronário médio e pressão aórtica.

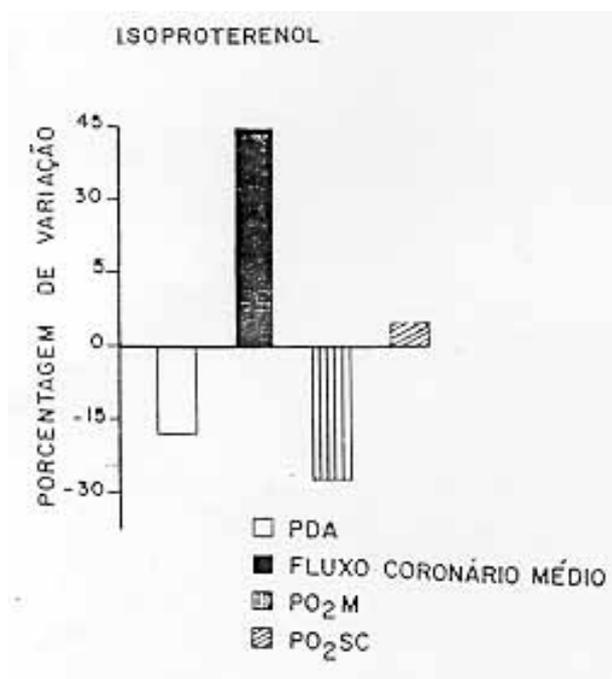
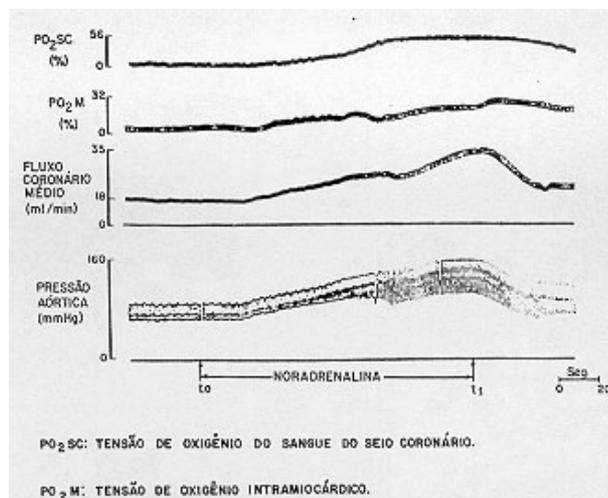


Fig. 2 - Representação gráfica da variação relativa dos valores médios da pressão diastólica da aorta (PDA), fluxo coronário médio, tensão de oxigênio intramiocárdico (PO M) e tensão de oxigênio do sangue do seio coronário (PO SC) durante infusão de isoproterenol.

o método polarográfico pode ser encontrada em trabalho anterior ⁷.

O isoproterenol acarretou redução na pressão diastólica, elevação do fluxo coronário médio, queda da PO M e aumento da PO SC.

A compreensão das alterações verificadas na PO M com uso de isoproterenol requer o conhecimento dos fatores que regulam a circulação intramiocárdica. O fluxo coronário é função da pressão efetiva de perfusão e da resistência coronária total. Esta última é determinada por diferentes fatores, entre os quais o fator



PO₂ SC ; TENSÃO DE OXIGÊNIO DO SANGUE DO SEIO CORONÁRIO

PO₂ M; TENSÃO DE OXIGÊNIO INTRAMIOCÁRDICO

Fig. 3 - registros dos efeitos da infusão de noradrenalina sobre a tensão de oxigênio do sangue do seio coronário (PO SC), tensão de oxigênio intramiocárdico (PO M), fluxo coronário médio e pressão aórtica.

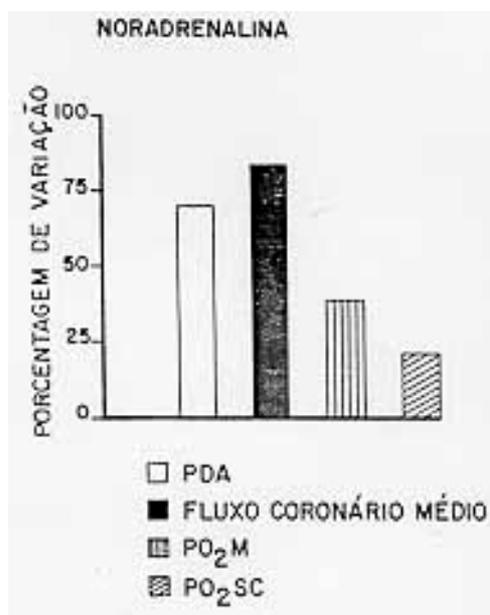


Fig. 4 - Representação gráfica da variação relativa dos valores médios da pressão diastólica da aorta (PDA), fluxo coronário médio, tensão de oxigênio intramiocárdico (PO M) e tensão de oxigênio do sangue do seio coronário (PO SC) durante infusão de noradrenalina.

mecânico (compressão extravascular). A compressão extravascular no se distribui homogeneamente pela parede do ventrículo esquerdo durante a sístole, sendo menor na região subepicárdica do que no subendocárdio ¹⁵⁻¹⁹. Nesta última região, durante a sístole, a pressão intramiocárdica iguala a pressão de perfusão, do que decorre cessação do fluxo coronário para o subendocárdio. Como consequência, o fluxo para o subendocárdio ocorre praticamente na diástole, em contraste com as camadas superficiais que recebem sangue durante todo o ciclo cardíaco ^{20,21}. Para compensar a deficiência de perfusão sistólica subendocárdica, ocorre maior fluxo diastólico

TABELA II - Efeito da infusão de noradrenalina sobre as variáveis cardiocirculatórias.

Cães	PSA/PDA		FCM		PO ₂ M	PO ₂ SC
	t ₀	t ₁	t ₀	t ₁	? %	? %
	mmHg		ml/min.		%	%
1	100/81	170/146	19	32	+51,7	+10,0
3	95/65	160/101	18	35	+31,4	+56,5
4	95/78	151/121	29	72	+27,9	+30,8
5	88/64	148/121	29	44	+112,5	+19,0
6	100/75	141/166	29	42	+13,0	+6,6
7	103/88	161/133	15	23	+21,4	+7,9
9	109/80	150/109	20	45	+9,3	+16,6
X	98/76	154/128	23	42	+38,1	+21,0
se	2,5/3,2	3,6/8,4	2,2	5,7	13,4	6,6

PSA: pressão sistólica da aorta; PDA: pressão diastólica da aorta; PO₂M: tensão de oxigênio intramiocárdico; PO₂SC: tensão de oxigênio do sangue do seio coronário; FCM: fluxo coronário médio; t₀: momento do registro das variáveis, imediatamente antes do início da Infusão de noradrenalina; t₁: momento do registro das variáveis durante a infusão de noradrenalina; ? %: variação apresentada pelas variáveis cardiocirculatórias entre t₀ e t₁; mmHg: milímetros de mercúrio; %: porcentagem de variação em relação ao valor inicial; ml/min: mililitros por minuto; X: média dos valores; s e : desvio padrão da média.

para esta região do miocárdio²⁰. Os mecanismos responsáveis por esta maior perfusão subendocárdica não estão completamente esclarecidos. Admite-se, entre outras explicações, vasodilatação compensatória em resposta ao "deficit" de perfusão durante a sístole^{16,20,22}. Estando os vasos subendocárdicos quase que totalmente dilatados, o fluxo para esta região passa a ser dependente da pressão de perfusão coronária, da pressão diastólica intramural do ventrículo esquerdo e da duração do intervalo diastólico^{23,52}. Alterações nestas variáveis podem provocar desequilíbrio entre oferta e consumo de O₂, provocando hipoxia subendocárdica.

O isoproterenol, promovendo queda da pressão diastólica da aorta e redução do intervalo diastólico, acarreta redução do fluxo subendocárdico. Paralelamente, a droga eleva o consumo de O₂²⁶⁻²⁹. A combinação destas ações provoca alterações bioquímicas e morfológicas sugestivas de hipoxia celular na região subendocárdica^{27,30-36}. Portanto, estando a ponta do eletrodo intramiocárdico posicionada na região subendocárdica seria lícito esperar que a infusão de isoproterenol promovesse a queda observada na PO M.

A administração de isoproterenol² acompanhou-se de elevação da tensão de oxigênio do sangue do seio coronário. Desde que a PO neste local é resultante da mistura do sangue que perfunde as regiões subendocárdica e subepicárdica, a elevação da PO SC deve depender basicamente de maior quantidade² de sangue rico em oxigênio que provém do subepicárdio. Esta hipótese encontra apoio em trabalhos de diversos autores^{28,29,37} que demonstraram que a administração de isoproterenol promove redistribuição do fluxo transmural miocárdico, aumentando a oferta de sangue para o subepicárdio em detrimento do subendocárdio. Portanto, a redistribuição do débito coronário intramiocárdico provocada pelo isoproterenol

pode explicar o resultado aparentemente paradoxal da queda da PO M e aumento simultâneo da PO SC.

Os resultados obtidos com o isoproterenol demonstraram que, em situações nas quais pode ocorrer redistribuição do fluxo intramiocárdico, com aumento para o subepicárdio e redução para o subendocárdio, a PO SC pode não ser um indicador preciso do comportamento regional da tensão de oxigênio intramiocárdico.

A infusão de noradrenalina provocou elevação da pressão arterial, do fluxo coronário e, concomitantemente aumento da PO M. A modificação que a noradrenalina promoveu na PO M estaria na dependência do efeito da droga sobre a microcirculação intramiocárdica. Moir e Debra³⁹ e Dumont e Leloir⁴⁰ observaram que a droga promovia elevação do débito para a camada interna do miocárdio. Desde que em nossos animais, a ponta do eletrodo intramiocárdico estava posicionada na região subendocárdica, a elevação verificada na PO M, durante administração de noradrenalina, estaria relacionada com o maior afluxo de sangue para esta região. Tendo em vista que a droga também promove aumento no consumo de O₂ pelo miocárdio, acreditamos que a oferta de O₂ ao subendocárdio suplantou sua utilização, ocorrendo, conseqüentemente, maior disponibilidade de O₂ nesta região. Este tipo de resposta com noradrenalina foi também verificado por outros autores^{5,6,41}.

A elevação da PO SC levou-nos a supor que a noradrenalina promoveu aumento na oferta de oxigênio para toda parede miocárdica. Esta suposição encontra apoio nos dados obtidos por Moss³, que encontrou aumento da PO na região subendocárdica e subepicárdica. É lógico admitirmos que, se há aumento na PO em toda extensão da parede miocárdica, o mesmo deverá ocorrer no sangue do seio coronário. Aumento simultâneo na PO SC e PO M foram também encontrados por Feinberg e Katz⁴ e por Furuse e col.⁵. Neste experimento, as variações da PO SC não mostraram correlação significativa com as alterações da PO M.

Portanto, podemos inferir pelos resultados obtidos com noradrenalina que: a) a droga aumenta a disponibilidade do oxigênio tecidual cardíaco; b) em situações nas quais há aumento transmural de oxigênio, o sentido das modificações da PO SC são semelhantes às das variações da PO M.

SUMMARY

Myocardial oxygen tension (PO M) levels and its relation to oxygen tension of the coronary sinus blood (PO SC) were studied in anesthetized open-chest dog during intravenous infusion of isoproterenol and norepinephrine. Oxygen tension was measured by polarographic methods. Arterial pressure and mean coronary blood flow were also recorded. Isoproterenol infusion decreased diastolic arterial pressure and increased the coronary blood flow. It promoted a decrease in the PO M and a slight, paradoxical eleva-

tion in the PO SC. Norepinephrine increased the arterial pressure, the \dot{V} coronary blood flow, the PO M and the PO SC. These findings allow the following interpretation: 1) in situations in which there is redistribution of blood flow through the myocardial wall (isoproterenol), PO SC does not reflect the PO M; 2) during maneuvers which increase the oxygen supply within the whole myocardial wall (norepinephrine), PO SC and PO M present the same trend.

REFERÊNCIAS

1. Marshall, R. J.; Parrat, J. R. - The effect of noradrenaline on blood flow and oxygen consumption in normal and ischemic areas of myocardium. *Am. Heart J.* 86: 653, 1973.
2. Buffington, C. W.; Feigl, E. O. - Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog. *Circ. Res.* 48: 416, 1981.
3. Moss, A. J. - Intramyocardial oxygen tension. *Cardiovasc. Res.* 3: 314, 1968.
4. Mazzela, H. - Efectos de varias substancias sobre el oxigenio polarografico del miocardio del perro. *Arq. Bras. Cardiol.* 20: 215, 1967.
5. Furuse, A.; Brawley, R. K.; Gott, V. L. - Effects of isoproterenol, 1-norepinephrine, and glucagon on myocardial gas tension in animals with coronary artery stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 65: 815, 1973.
6. Matsuda, H. - Effects of nitroglycerin, adenosine, noradrenaline, and isoproterenol on the myocardial oxygen tension. *Jap. Heart J.* 20: 867, 1979.
7. Cicogna, A. C.; Tucci, P. J. F.; Spadaro, J.; Rodrigues, M. A. M.; Curi, P. R.; Lucchiari, P. - Comportamento do oxigênio intramiocárdico durante variações da relação oferta-consumo de oxigênio pelo coração. I. Efeito dos bloqueadores de cálcio. *Arq. Bras. Cardiol.* (no prelo).
8. Koberstein, R. C.; Pittman, D. C.; Klocke, F. J. - Right atrial admixture in coronary venous blood. *Am. J. Physiol.* 216: 531, 1969.
9. Feigl, E. O. - Control of myocardial oxygen tension by sympathetic coronary vasoconstriction in the dog. *Circ. Res.* 37: 88, 1975.
10. Lucchiari, P. H. - Circuito polarográfico otimizado para determinação de níveis de oxigênio intracerebral de rato. Botucatu, 1978. Tese apresentada ao Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", p. 77.
11. Connelly, C. M. - Methods for measuring tissue oxygen tension: theory and evaluation: the oxygen electrode. *Fed. Proc.* 16: 681, 1957.
12. Kreuzer, F.; Nessler Jr., C. G. - Method of polarographic in vivo continuous recording of blood oxygen tension, *Science*, 128: 1005, 1958.
13. Whalen, W. J.; Riley, J.; Nair, P. - A microelectrode for measuring intracellular PO₂. *J. Appl. Physiol.* 23: 798, 1967.
14. Kolmer, H. H. B.; Kreuzer, F. - Continuous polarographic recording of oxygen pressure in respiratory air. *Resp. Physiol.* 4: 107, 1978.
15. Kirk, E. S.; Honig, C. R. - An experimental and theoretical analysis of myocardial tissue pressure. *Am. J. Physiol.* 207: 361, 1964a.
16. Kirk, E. S.; Honig, C. R. - Nonuniform distribution of blood flow and gradients of oxygen tension within the heart. *Am. J. Physiol.* 207: 661, 1964b.
17. Brandi, G.; McGregor, M. - Intramural pressure in the left ventricle of the dog. *Cardiovasc. Res.* 3: 472, 1969.
18. Armour, J. A.; Randall, W. C. - Canine left ventricular intramyocardial pressures. *Am. J. Physiol.* 220: 1833, 1971.
19. Hoffman, J. I. E.; Buckberg, G. D. - Transmural variations in myocardial perfusion. *Progr. Cardiol.* 5: 37, 1976.
20. Moir, T. W. - Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circ. Res.* 30: 621, 1972.
21. Rubio, R.; Berne, R. M. - Regulation of coronary blood flow. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 18: 105, 1975.
22. Winbury, M. M.; Home, B. B.; Weiss, H. R. - Effect of nitroglycerin and dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension-further evidence for redistribution of myocardial blood flow. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 176: 184, 1971.
23. Berne, R. M. - Regulation of coronary blood flow. *Physiol. Rev.* 44: 1, 1964.
24. Buckberg, G. D.; Fixler, D. E.; Archie, J. P.; Hoffman, J. I. E. - Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ. Res.* 30: 67, 1972.
25. Vicent, W. R.; Buckberg, G. D.; Hoffman, J. I. E. - Left ventricular subendocardial ischemia in severe valvar and supra-ventricular aortic stenosis. A common mechanisms. *Circulation*, 49: 326, 1974.
26. Aviado, D. M.; Wnuck, A. L.; De Beer, E. J. - Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudo-ephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine and isoprophenamine. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 122: 406, 1958.
27. Rona, G.; Chappel, C. I.; Balazs, T.; Gauchy, R. - An infarct like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch. Path.* 67: 443, 1959.
28. Buckberg, G. D.; Ross, G. - Effects of isoprenaline on coronary blood flow: its distribution and myocardial performance. *Cardiovasc. Res.* 7: 429, 1973.
29. Uchida, Y.; Ueda, H. - Isoproterenol induced non uniform blood flow through ischemic and non ischemic myocardium in the dog. *Jap. Heart J.* 14: 32, 1973.
30. Handforth, C. P. - Isoproterenol - induced myocardial infarction in animals. *Arch. Path.* 73: 161, 1962.
31. Ferrans, V. J.; Hibbs, R. G.; Wellbaecher, D. G. - Isoproterenol - induced myocardial necrosis; a histochemical and electron microscopic study. *Am. Heart J.* 68: 1964.
32. Griggs Jr., D. M.; Tchokoev, V. V.; DeClue, J. W. - Effect of beta-adrenergic receptor stimulation on regional myocardial metabolism: importance of coronary vessel patency. *Am. Heart J.* 82: 492, 1971.
33. Leunissen, R. L. A.; Piatnek-Leunissen, D. A. - Transmural metabolic gradients of the canine left ventricle in coronary constriction, systemic hypoxia, hemorrhagic shock and isoproterenol infusion. *Recent Advance Stud. Card. Struct. Metab.* 6: 145, 1975.
34. Tekenaka, F. - Effects of isoproterenol and some other drugs on high energy phosphate metabolism in rat myocardium. *Recent Advance Stud. Card. Struct. Metab.* 6: 151, 1975.
35. Pieper, G. M.; Glayton, F. C.; Todd, G. L.; Eliot, R. S. - Transmural distribution of metabolites and blood flow in canine left ventricle following isoproterenol infusions. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 209: 334, 1979a.
36. Pieper, G. M.; Clayton, F. C.; Todd, G. L.; Eliot, R. S. - Temporal changes in endocardial energy metabolism following propranolol and the metabolic basic protection against isoprenaline cardiotoxicity. *Cardiovasc. Res.* 13: 207, 1979b.
37. Fortuin, N. J.; Kaihara, S.; Becker, L. C.; Pitt, B. - Regional myocardial blood flow in the dog studies with radioactive microspheres. *Cardiovasc. Res.* 5: 331, 1971.
38. Love, W. B.; Munford, R. S.; Abraham, R. E. - Comparison of the effects of 1-norepinephrine, angiotensin, dipyridamole, digitoxin, and reserpine on the regional distribution of coronary blood flow. *J. Lab. Clin. Med.* 66: 423, 1965.
39. Moir, T. W.; DeBra, D. W. - Effect of left ventricular hypertension, ischemia and vasoactive drugs on the myocardial distribution of coronary flow. *Circ. Res.* 21: 65, 1967.
40. Dumont, L.; Leloir, J. - Effect of norepinephrine on intramyocardial distribution of blood flow in normal and ischemic myocardium. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 55: 755, 1977.
41. Sayen, J. J.; Katcher, A. H.; Sheldon, W. F.; Gilbert Jr., C. M. - The effect of levarterenol on polarographic myocardial oxygen, the epicardial electrocardiogram and contraction. *Circ. Res.* 8: 109, 1960.
42. Feinberg, H.; Katz, I. N. - Effect of catecholamines, 1-epinephrine on coronary flow and oxygen metabolism of myocardium. *Am. J. Physiol.* 193: 151, 1958.