

Mecanismo de Frank-Starling e a Primeira Derivada Temporal de Pressão Ventricular (DP/DT)

Katashi Okoshi, Paulo José Ferreira Tucci
Botucatu, SP

A taxa de variação de pressão no tempo (dP/dt), designada habitualmente como 1ª derivada temporal da pressão ventricular, é um dos índices utilizados para avaliação da função do ventrículo esquerdo (VE).

Nas décadas de 60 e 70, os valores máximos da dP/dt (dP/dt máx) foram largamente utilizados com o intuito de avaliar o inotropismo cardíaco¹⁻⁵. Os estudos efetuados naquela ocasião não foram indicativos de que a dP/dt fosse um índice fiel do estado inotrópico. O conceito que acabou prevalecendo foi o de que a dP/dt máx é um indicador do inotropismo com aplicações práticas limitadas⁶. A principal limitação considerada refere-se à sua inespecificidade, visto que outros fatores, além de inotropismo miocárdico, interfeririam no valor máximo da dP/dt. Entre os fatores capazes de interferir nos valores da dP/dt máx eram citadas: a pós-carga, pré-carga e a presença de hipertrofia miocárdica. Atualmente, já existem indicações suficientes para se considerar que a pós-carga não altera os valores da dP/dt⁷⁻¹⁰.

A situação atual a respeito das relações entre mecanismo de Frank-Starling e a dP/dt é mais complexa. Segundo a versão mais tradicional dos conceitos sobre função ventricular, inotropismo cardíaco e mecanismo de Frank-Starling eram concebidos como propriedades miocárdicas independentes, e a interferência do mecanismo de Frank-Starling na dP/dt máx não guardaria relação com alterações do inotropismo cardíaco. Por esta razão, variações do volume ventricular, que ocorressem durante avaliações da contratilidade miocárdica, impossibilitariam definir, com exatidão, o estado inotrópico.

A evolução dos conhecimentos sobre as bases fisiológicas da contração miocárdica torna incerta esta posição tradicional e, atualmente, possibilita interpretações alternativas. Informações mais recentes¹¹⁻²⁶ sobre os ajustes subcelulares envolvidos nas relações, entre o estiramento em repouso e o desempenho mecânico ventricular, indicam que o estiramento miocárdico interfere na intensidade da ativação do fenômeno contrátil, isto é, na contratilidade miocárdica. Frente aos novos conhecimentos, faz-se necessária uma reavaliação conceitual das interações existentes entre o grau de estiramento miocárdico e os valores da dP/dt. Este texto objetiva fazer uma revisão da literatura sobre

as influências do mecanismo de Frank-Starling sobre os valores da dP/dt.

Influência da variação do volume ventricular sobre os valores máximos da dP/dt

As informações mais remotas sobre a influência do estiramento miocárdico na dP/dt máx são os trabalhos de Otto Frank²⁷ e Patterson e col²⁸, que já enfatizavam que a inclinação da ascensão sistólica da curva de pressão ventricular se acentuava após dilatações da câmara. Wiggers (apud Gleason & Braunwald³), em 1927 descreveu, também, aumento da taxa de variação da pressão intraventricular seguindo-se à elevação do grau de enchimento ventricular. Esse autor descreveu o mesmo comportamento para o índice após administração de epinefrina ou digitalico, indicando que as flutuações do inotropismo miocárdico também afetavam os valores da 1ª derivada temporal da pressão ventricular.

À revisão da literatura, identifica-se que os dados divulgados, posteriormente, acerca das relações entre as variações do volume ventricular e os valores da dP/dt máx são bastante conflitantes. O confronto dos relatos não permite concluir se as modificações do volume ventricular interferem no índice, e não se identificam características metodológicas que possam ter sido condicionantes de resultados discordantes. Por esta razão, esta revisão apresentará os textos existentes, de modo a agrupá-los segundo características metodológicas comuns, indicando as discrepâncias de resultados verificadas.

Coração *in situ*: cães sob anestesia geral com toracotomia -Reeves e col¹ analisaram a influência do aumento do volume ventricular sobre os valores da dP/dt máx. O sangue de um cão doador era impulsionado para um reservatório conectado ao átrio direito (AD) ou esquerdo (AE) do cão em experimento. O aumento do volume ventricular era realizado elevando o nível do reservatório. Após esta manobra, mantinha-se o nível do reservatório por um determinado período, a fim de permitir estabilização da preparação, e registravam-se os valores da dP/dt máx, pressão diastólica final e circunferência diastólica final do VE. Os autores verificaram que existia correlação entre os valores da dP/dt e os indicadores do grau de distensão ventricular: pressão e circunferência diastólicas finais.

Outros autores, utilizando preparações com características semelhantes, chegaram a resultados concordantes com os referidos por Reeves e col. Assim, Wallace e col³ também observaram valores maiores da dP/dt máx após

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Correspondência: Katashi Okoshi - Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP -

Depto Clínica Médica - Caixa Postal, 584 - 18618-970 - Botucatu, SP

Recebido para publicação em 16/10/95

Aceito em 6/12/95

aumento da pressão diastólica final do VE (PDFVE). Na preparação desses autores, todo o retorno venoso, após chegada ao AD, era infundido para a artéria pulmonar por meio de uma bomba, cuja vazão era passível de ser variada. O sistema permitia, desta forma, controlar o volume do VE. Os cães foram submetidos à vagotomia bilateral e à administração de um bloqueador ganglionar, a mecamilamina, para suprimir a influência do sistema nervoso autônomo. A pressão arterial sistêmica média e a frequência cardíaca (FC) foram mantidas constantes, respectivamente, a 100mmHg e 150bpm. Da mesma forma, Mason e col²⁹, utilizando a mesma técnica de variação da PDFVE, verificaram resultados indicadores de que as expansões ventriculares acarretavam elevação dos valores da dP/dt máx. A pressão aórtica média e a FC foram mantidas constantes, porém, os autores não descrevem se realizaram o bloqueio autonômico.

Em divergência às referências anteriores, há autores que relataram inexistência de correlação entre o grau de distensão ventricular e a dP/dt máx. Furnival e col⁴, com a mesma técnica de variação da PDFVE utilizada por Wallace e col³, após aumento considerável da PDFVE, não encontraram alterações significantes nos valores da dP/dt máx. Previamente à elevação da PDFVE, os cães foram submetidos à vagotomia bilateral e bloqueio mecânico do gânglio estrelado. A FC e a pressão aórtica média foram mantidas constantes. Da mesma forma, Grossman e col³⁰ infundiram dextran ou sangue homólogo, por via endovenosa, para provocar aumento da PDFVE. O bloqueio do sistema nervoso autônomo foi realizado com vagotomia bilateral e betabloqueador endovenoso. A FC foi mantida constante com a utilização de marcapasso. Os pesquisadores não encontraram alterações consistentes nos valores da dP/dt máx nos 4 cães estudados. Esclareça-se que, destas referências mencionadas, apenas o texto de Reeves e col¹ explicita que a avaliação da dP/dt ocorreu em condições de estabilidade hemodinâmica, após a dilatação ventricular. Nos demais textos, não fica claro se as informações foram colhidas em condições de estabilidade ou de transitoriedade.

Coração *in situ*: cães sob anestesia geral sem toracotomia - Grossman e col³⁰ analisaram o efeito da infusão de dextran ou sangue homólogo sobre a dP/dt máx em cães submetidos à toracotomia e em animais com o tórax fechado. Os resultados foram semelhantes em uma e em outra situação. Em três animais estudados com o tórax fechado, o experimento foi conduzido após vagotomia bilateral, sob bloqueio beta-adrenérgico e FC mantida constante. Houve aumento significativo da PDFVE, não acompanhado de elevação dos valores da dP/dt máx.

Little³¹ provocou redução do volume diastólico final do VE por meio da insuflação de manguito posicionado ao redor das veias cava. Cristais ultra-sônicos foram implantados no endocárdio do VE para cálculo do volume diastólico final e um cateter com micromanômetro foi in-

troduzido no VE, através de punção na região apical do coração. A cirurgia para colocação dos instrumentos ocorreu 10 a 14 dias antes do estudo. No dia do exame, os cães foram sedados com fentanil e droperidol, entubados e ventilados com ar ambiente. Seis cães foram atropinizados e 7 receberam atropina e betabloqueador. Com a redução do volume diastólico final ocorreu concomitante diminuição da dP/dt máx, possibilitando definir a existência de uma relação linear entre os valores destas variáveis. As respostas dos valores da dP/dt máx e do volume diastólico final, à manobra de diminuição do retorno venoso ao coração, foram semelhantes nos cães com e sem betabloqueador.

Coração *in situ*: cães em estado de vigília - Os resultados relatados pelos autores que se valeram desta condição experimental para analisar as relações entre o mecanismo de Frank-Starling e os valores da dP/dt também não são uniformes. Em algumas referências é relatada a existência de correlação entre o grau de distensão ventricular e os valores da dP/dt máx. Assim, Barnes e col⁵ utilizaram 4 cães e analisaram o efeito da infusão endovenosa de Ringer sobre o diâmetro diastólico final do VE, a PDFVE e a dP/dt máx. A FC foi mantida constante em 180bpm. Após aumento do diâmetro diastólico final do VE e da PDFVE, houve elevação significativa da dP/dt máx. Mahler e col⁷ utilizaram infusão endovenosa de 250-600ml de Ringer lactato no período de 5min. Foram analisados a PDFVE, diâmetro diastólico do VE e dP/dt máx. Sob circunstância experimental de grande expansão da cavidade ventricular, houve aumento significativo dos valores da dP/dt máx; todavia, a diferença entre os valores verificados antes e depois da dilatação ventricular foi pouco expressiva. Por esta razão, não consideraram seus resultados relativos ao comportamento da dP/dt máx como necessariamente conflitantes com as conclusões apresentadas nos trabalhos que não verificaram influência do volume ventricular na dP/dt. Barnes e col³², utilizando metodologia semelhante à de Mahler e col⁷, observaram, também, aumento nos valores da dP/dt máx após manobras que levaram à dilatação ventricular.

Contrariamente aos relatos desses autores, há referências de estudos conduzidos com os animais em estado de vigília, relatando que as variações do volume ventricular não se acompanharam de modificações da dP/dt máx. Noble e col³³ não encontraram alterações nos valores máximos da dP/dt após elevação da PDFVE em 12 cães estudados. O aumento da PDFVE foi conseguido por uma de duas manobras: infusão endovenosa de soro fisiológico ou manobra postural. Os resultados foram independentes de o animal ter sido submetido a bloqueio autonômico. Davidson e col³⁴ realizaram oclusão parcial da veia cava inferior como manobras para variar a PDFVE. Os autores analisaram os 8 primeiros ciclos cardíacos após a oclusão parcial da veia cava, com intuito de excluir a possibilidade de influência reflexa. Concluíram que, a despeito da redução da PDFVE, não ocorreu alteração da dP/dt.

Coração isolado - Van den Bos e col³⁵ analisaram o efeito do aumento da PDFVE sobre o valor da dP/dt máx utilizando corações isolados de gatos perfundidos com solução de tyrode acrescida de eritrócitos bovinos, que operavam em condições ejetantes. A elevação da PDFVE foi realizada deslocando, subitamente, o nível do reservatório conectado ao AE. Os autores observaram aumentos significantes da PDFVE e da dP/dt máx.

Estudos em seres humanos - O número de trabalhos que se dedicou ao estudo das relações entre o grau de distensão ventricular e os valores dP/dt são expressivos: 7 autores procederam a esta avaliação. Também nesta circunstância os resultados não foram uniformes. Mason e col³⁶ relataram aumento nos valores da dP/dt máx em 5 pacientes, nos quais o retorno venoso foi aumentado pela elevação súbita dos membros inferiores. Quinones e col³⁸ selecionaram 7 pacientes que, à cateterização cardíaca, mostraram função do VE e artérias coronárias normais. Os pacientes receberam 250 a 400ml de dextran ou soro fisiológico infundidos durante 10-15min, visando elevar a PDFVE para 15mmHg ou mais e a FC foi mantida constante com marcapasso atrial. A PDFVE variou de $7,9 \pm 1$ mmHg para $17,4 \pm 0,8$ mmHg e a dP/dt máx de 1579 ± 103 mmHg/s para 1710 ± 126 mmHg/s. O aumento dos valores da dP/dt máx não só foi significativo, como ocorreu em todos os pacientes.

Gleason e Braunwald² estudaram 4 pacientes, sob anestesia geral e toracotomia, pouco antes de serem submetidos à correção de persistência de canal arterial. Esses autores utilizaram a manobra de ocluir e desocluir o canal arterial para variar o volume do VE, e analisaram a influência destas intervenções nos valores da dP/dt. Verificaram que, seguindo-se às dilatações ventriculares, os valores da dP/dt tiveram comportamento não homogêneo, que não permitiu definir a influência das expansões cardíacas nos valores do índice.

Grossman e col³⁰ analisaram os valores da dP/dt máx, PDFVE e FC em 8 pacientes que estavam sendo submetidos a cateterismo cardíaco como rotina diagnóstica. Os parâmetros analisados foram registrados, em repouso, na posição supina e após decorridos 10, 30 e 60s de elevação passiva dos membros inferiores. Os níveis de PDFVE elevaram-se de $8,2 \pm 2,5$ mmHg para $14,2 \pm 5,1$ mmHg e não ocorreram alterações significativas nos valores da dP/dt máx e da FC.

Sanghvi e col³⁷ estudaram 33 pacientes momentos antes de serem submetidos à cinecoronariografia. Foram excluídos do estudo pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, cardiomegalia, aneurisma ventricular ou infarto do miocárdio nos últimos 6 meses. Nenhum dos pacientes estudados fazia uso de digital ou diurético. Os pacientes receberam infusão de dextran na artéria pulmonar em volume suficiente para dobrar o valor controle da PDFVE, até um volume máximo de 540ml. Os valores da dP/dt máx e a PDFVE foram verificados nos períodos an-

tes da sobrecarga de volume e momentos antes da interrupção da infusão. Apesar de ter ocorrido elevação considerável da PDFVE, não ocorreu variação dos valores da dP/dt máx, independentemente da existência ou ausência de cardiopatias.

Pidgeon e col³⁸ realizaram a manobra da elevação passiva das pernas com o objetivo de aumentar a PDFVE e observar o comportamento dos valores de dP/dt máx em 15 pacientes, que se submeteram a cateterismo cardíaco para elucidação diagnóstica de rotina. A FC foi mantida constante com o uso de marcapasso. O estudo incluía normais e portadores de coronariopatia, alguns em uso de betabloqueador. A elevação da PDFVE não foi seguida de modificações significantes da dP/dt. Pacientes sem coronariopatia e coronariopatas, indiferentemente de estar ou não sob uso de betabloqueador, tiveram respostas semelhantes.

Drake-Holland e col³⁹ estudaram 8 pacientes, com características hemodinâmicas heterogêneas, durante a realização de cateterismo cardíaco. Utilizaram para elevar a PDFVE a manobra de mudança da inclinação da mesa de cateterismo em relação ao plano horizontal. A mesa de cateterismo era, inicialmente, colocada em posição de +30°, de modo que a cabeça dos pacientes ficava em plano superior ao do coração. Para elevar a pressão de enchimento ventricular, subitamente, a mesa era mudada para a posição de -30°. Durante a manobra, a FC era mantida constante por meio de marcapasso artificial. Todos os pacientes receberam betabloqueador via oral 4h antes do exame. Os dados foram obtidos antes e 5min após a rotação da mesa. A PDFVE aumentou, em média, 8,1 mmHg e a dP/dt máx não apresentou variação significativa.

Editoriais - Em 1969, Mason⁴⁰ analisou a utilidade e as limitações inerentes à dP/dt máx como índice de contratilidade miocárdica para estudos em seres humanos. Considerou que os valores máximos da dP/dt podem ser afetados por variáveis hemodinâmicas, como o volume diastólico final e a pressão diastólica da aorta. Aponta, ainda, a seqüência de ativação cardíaca como capaz de influenciar a dP/dt máx. Apesar de indicar estes fatores como intervenientes na dP/dt máx, Mason considera que o indicador é útil na avaliação de variações da contratilidade miocárdica durante intervenções agudas procedidas em um mesmo paciente.

Mark I. M. Noble⁴¹, em texto divulgado em 1992, que se constitui em análise crítica da concepção que fundamenta o estudo da função ventricular, considera, com ênfase maior, os valores da dP/dt máx. Noble, acatando a proposta de outros autores^{1,35}, leva em conta que o fato de o pico dP/dt ocorrer durante a sístole isovolumétrica confere ao índice uma situação bastante favorável. Durante este período do ciclo cardíaco, as modificações das dimensões do VE são suficientemente pequenas e podem ser desconsideradas. Esta circunstância cria uma proporcionalidade direta entre a pressão intraventricular e

a tensão parietal: $F = aP$, sendo a uma constante que depende das dimensões ventriculares. Admitidas como válidas estas considerações, conclui-se que: $dP/dt = dF/dt \cdot a^{-1}$. Focalizando a função ventricular sob este prisma, Noble considera que a influência do volume ventricular sobre os valores da dP/dt é o resultado final da interferência do mecanismo de Frank-Starling e da influência matemática da modificação dimensional da câmara. Assim, seguindo-se a uma expansão da cavidade do VE, o mecanismo de Frank-Starling promove elevação da dF/dt e de a . Dado que as variações de dF/dt e de a são independentes, o resultado final sobre a dP/dt é imprevisível.

Comentários finais

Os trabalhos apresentados nesta revisão mostram que não há descrição de resposta uniforme da dP/dt máx à variação da pressão ou volume diastólico final do VE. A interpretação mais intuitiva para a desuniformidade das informações nos leva a considerar que disparidades metodológicas entre os diversos trabalhos tenham conduzido ao desencontro dos resultados. Entretanto, a análise dos textos que tratam da matéria não confirma esta suposição. Avaliando-se as diversas publicações, conclui-se que resultados discordantes foram descritos mesmo entre trabalhos que se valerem de protocolos semelhantes. Assim,

a magnitude da variação do volume ou da PDFVE poderia influir sobre as características da resposta da dP/dt máx. Entretanto, nos trabalhos apresentados, não se identifica que diferenças nas variações do volume ou PDFVE representem fator determinante de diferenças de comportamento dos valores máximos da dP/dt . Da mesma forma aparentemente, outras condições metodológicas que poderiam interferir na resposta da dP/dt máx também não foram determinantes de resultados homogêneos. A desigualdade de comportamento da dP/dt máx foi independente das seguintes características metodológicas: animais e seres humanos anestesiados ou em estado de vigília, atividade autonômica íntegra ou inibida, FC tornada constante ou deixada variar livremente, tempo decorrido entre a variação do volume ventricular e a avaliação da dP/dt , protocolos que incluíam toracotomia ou que fizeram avaliações estando o tórax fechado.

Um aspecto a ser considerado, ainda não submetido à apreciação por dados experimentais, diz respeito às considerações matemáticas que prevêm um fator de proporcionalidade, dependente das dimensões ventriculares, como condicionante das relações entre o mecanismo de Frank-Starling e a dP/dt máx^{1,35,41}. Nenhum trabalho se dedicou a avaliar esta proposta, e a sua validade ainda permanece indefinida.

Referências

- Reeves TJ, Hefner LL, Jones WB, Coghlan C, Prieto G, Carroll J - The hemodynamic determinants of the rate of change in pressure in the left ventricle during isometric contraction. *Am Heart J* 1960; 60: 745-61.
- Gleason WL, Braunwald E - Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. *J Clin Invest* 1962; 41: 80-91.
- Wallace AG, Skinner NS Jr, Mitchell JH - Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure. *Am J Physiol* 1963; 205: 30-6.
- Furnival CM, Linden RJ, Snow HM - Inotropic changes in the left ventricle: the effect of changes in heart rate, aortic pressure and end-diastolic pressure. *J Physiol* 1970; 211: 359-87.
- Barnes GE, Bishop VS, Horwitz LD, Kaspar RL - The maximum derivatives of left ventricular pressure and transverse internal diameter as indices of the inotropic state of the left ventricle in conscious dogs. *J Physiol* 1973; 235: 571-90.
- Braunwald E - Assessment of cardiac function. In: Braunwald E - *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1992; 419-43.
- Mahler F, Ross J Jr, O'Rourke RA, Covell JW - Effects of changes in preload, afterload and inotropic state on ejection and isovolumic phase measures of contractility in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1975; 35: 626-34.
- Quinones MA, Gaasch WH, Alexander JK - Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation* 1976; 53: 293-302.
- Elzinga G, Noble MIM, Stubbs J - The effect of an increase in aortic pressure upon the inotropic state of cat and dog left ventricles. *J Physiol* 1977; 273: 597-615.
- Bregagnollo EA, Matsubara BB, Padovani C, Tucci PJF - Influência da elevação transitória e da elevação sustentada da pressão arterial sobre a primeira derivada temporal da pressão ventricular. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58: 437-43.
- Parnley WW, Chuck L - Length-dependent changes in myocardial contractile state. *Am J Physiol* 1973; 224: 1195-9.
- Allen DG, Jewell BR, Murray JW - The contribution of activation processes to the length-tension relation of cardiac muscle. *Nature* 1974; 248: 606-7.
- Fabiato A, Fabiato F - Dependence of the contractile activation of skinned cardiac cells on the sarcomere length. *Nature* 1975; 256: 54-6.
- Gülch RW, Jacob R - The effect of sudden stretches on length-tension and force-velocity relations of mammalian cardiac muscle. *Pflügers Arch* 1975; 357: 335-47.
- Ridgway EB, Gordon AM - Muscle activation: effects of small length changes on calcium release in single fibers. *Science* 1975; 189: 881-4.
- Taylor SR, Rüdel R, Blinks JR - Calcium transients in amphibian muscle. *Fed Proc* 1975; 34: 1379-81.
- Allen DG - On the relationship between action potential duration and tension in cat papillary muscle. *Cardiovasc Res* 1977; 11: 210-8.
- Jewell BR - A reexamination of the influence of muscle length on myocardial performance. *Circ Res* 1977; 40: 221-30.
- Lakatta EG, Jewell BR - Length-dependent activation. Its effect on the length-tension relation in cat ventricular muscle. *Circ Res* 1977; 40: 251-7.
- Allen DG, Blinks JR - Calcium transients in aequorin-injected frog cardiac muscle. *Nature* 1978; 273: 509-13.
- Allen DG, Kurihara S - The effects of muscle length on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 1982; 327: 79-94.
- Hibberd MG, Jewell BR - Calcium-and length-dependent force production in rat ventricular muscle. *J Physiol* 1982; 329: 527-39.
- Tucci PJF, Bregagnollo EA, Spadaro J, Cicogna AC, Ribeiro MCL - Length dependence of activation studied in the isovolumic blood-perfused dog heart. *Circ Res* 1984; 55: 59-66.
- Allen DG, Kentish JC - The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 821-40.
- Kentish JC, ter Keurs HEDJ, Ricciardi L, Bucx JJJ, Noble MIM - Comparison between the sarcomere length-force relations of intact and skinned trabeculae from rat right ventricle. Influence of calcium concentrations on these relations. *Circ Res* 1986; 58: 755-68.
- Lew WYW - Time-dependent increase in left ventricular contractility following acute volume loading in the dog. *Circ Res* 1988; 63: 635-47.
- Frank O - Zur dynamik des herzmuskels. *Ztschr F Biol* 1895; 32: 370-447. Traduzido por Chapman CB & Wasserman E - On the dynamics of cardiac muscle. *Am Heart J* 1959; 58: 282-317.
- Patterson SW, Piper H, Starling EH - The regulation of the heart beat. *J Physiol* 1914; 48: 465-513.
- Mason DT, Braunwald E, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J Jr - Assessment of cardiac contractility. The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole. *Circulation* 1971; 44: 47-58.
- Grossman W, Haynes F, Paraskos JA, Saltz S, Dalen JE, Dexter L - Alterations in

- preload and myocardial mechanics in the dog and in man. *Circ Res* 1972; 31: 83-94.
31. Little WC - The left ventricular dp/dt_{max} -end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985; 56: 808-15.
 32. Barnes GE, Horwitz LD, Bishop VS - Reliability of the maximum derivatives of left ventricular pressure and internal diameter as indices of the inotropic state of the depressed myocardium. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 652-62.
 33. Noble MIM, Wyler J, Milne ENC, Trenchard D, Guz A - Effect of changes in heart rate on left ventricular performance in conscious dogs, *Circ Res* 1969; 24: 285-95.
 34. Davidson DM, Covell JW, Malloch CI, Ross Jr - Factors influencing indices of left ventricle contractility in the conscious dog. *Cardiovasc Res* 1974; 8: 299-312.
 35. Van den Bos GC, Elzinga G, Westerhof N, Noble MIM - Problems in the use of indices of myocardial contractility. *Cardiovasc Res* 1973; 7: 834-48.
 36. Mason DT, Sonnenblick EH, Ross Jr, Covell JW, Braunwald E - Time to peak dp/dt : a useful measurement for evaluating the contractile state of the human heart. *Circulation* 1965; 31/32(suppl 2): 145.
 37. Sanghvi VR, Khaja F, Mark AL, Parker JO - Effects of blood volume expansion on left ventricular hemodynamics in man. *Circulation* 1972; 46: 780-7.
 38. Pidgeon J, Miller GAH, Noble MIM, Papadopoulos D, Seed WA - The relationship between the strength of the human heart beat and the interval between beats. *Circulation* 1982; 65: 1404-10.
 39. Drake-Holland AJ, Mills CJ, Noble MIM, Pugh S - Responses to changes in filling and contractility of indices of human left ventricular mechanical performance. *J Physiol* 1990; 422: 29-39.
 40. Mason DT - Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* 1969; 23: 516-27.
 41. Noble MIM - Engineering and physiological approaches to the study of cardiovascular function: alternative or complementary? *Cardiovasc Res* 1992; 26: 218-20.
-