

Determinación de los períodos sistólicos en normales, con dosis progresivas en isoproterenol

Dres. PASCUAL M. CAIAFA, ALFREDO C. DESIMONE y EDISON A. OTERO

RESUMEN

Se estudiaron 12 sujetos normales, con dosis progresivas de Isoproterenol, hasta 4 gammas/minuto, investigando las variaciones de los períodos sistólicos Q-Ao, 1º-2º ruido, PEy y PPEy (Q-1º y 1º-E). Todos los períodos se acortan entre 0.5 y 2 gammas, siendo el PEy el de acortamiento menor, además de variar éste en relación directa con la postcarga (presión arterial media). Este factor, no modificó significativamente a los demás períodos. Esto limita el valor del PEy para su uso en la valoración del efecto inotrópico de drogas que concomitantemente actúan sobre la presión arterial. El PPEy se mantuvo acortado, no mostrando variaciones apreciables con el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media. Sus dos componentes, Q-1º y 1º-E, estudiados en forma separada, sí mostraron variación el primero con la frecuencia cardíaca y el segundo por la acción del Isoproterenol. Dichas modificaciones, sumadas, no modificaron la duración total del PPEy en forma importante.

El CS (PEy/PPEy), aumenta hasta el pico máximo de acortamiento, a partir del cual disminuye junto con el alargamiento de los períodos, manifestando el probable deterioro de la fibra miocárdica con dosis por encima del efecto máximo.

El PPEy (con sus dos componentes por separado), el CS, el Q-Ao y el 1º-2º, nos permiten evaluar la acción inotrópica del Isoproterenol.

No así el Período de Eyección, por modificarse ampliamente con las variaciones de la presión arterial media (modificaciones del afterload).

El Isoproterenol es una catecolamina sintética de efectos betaadrenérgicos puros, más intensos que las catecolaminas naturales norepinefrina y epinefrina, las que presentan además efectos alfa-adrenérgicos. Es conocida la importancia de

las mismas sobre la función miocárdica, modificando el estado inotrópico del músculo cardíaco. El Isoproterenol provoca un aumento del volumen minuto por aumento de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de eyección, con un período sistólico acortado, y sin modificar prácticamente el volumen sistólico. Además disminuye el volumen y la presión de fin de diástole ventricular izquierda. La presión arterial media sistémica cae, lo mismo que la presión media arterial pulmonar.

Poco se ha descrito sobre las modificaciones de los períodos sistólicos con dosis variadas de Isoproterenol. Harris, Schoenfeld y Weissler (1967) (1), estudian los efectos de la activación de los receptores adrenérgicos y su bloqueo, sobre el período de pre-eyección, mostrando cómo el Isoproterenol acorta dicho período, efecto que es mínimo cuando se administra previamente propanolol, Dodge (3) demuestra que el Isoproterenol en dosis de 1 y 2 gammas, produce los mismos efectos sobre los períodos sistólicos en la insuficiencia cardíaca que en los normales, pero más acentuados.

La falta de mayores conocimientos de las variaciones de los espacios sistólicos con dosis progresivas de Isoproterenol en normales, ha sido el motivo del presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió un grupo de 12 individuos normales, de acuerdo a los criterios clínicos, ECG y radiológicos: 8 mujeres y 4 hombres, con edades de 17 a 50 años ($\bar{x} = 33,7$) los primeros y de 21 a 39 ($\bar{x} = 27,7$) los últimos.

Se registra una derivación ECG, D1, un fonocardiograma en mesocardio o en la zona de mejor audibilidad de los ruidos cardíacos, con un micrófono de con-

Pabellón de Cardiología "Leonardo Alonso". Hospital Base Pedro Fiorito. Belgrano 852, Avellaneda, Pcia. Buenos Aires.

tacto Hewlett-Packard, y a una frecuencia de 100 cps. El carotídeograma se obtiene con un Amplificador de Pulso y Fono-FCG-300 Original Medelec. Los registros se obtienen en un aparato Poly-Beam Samborn-569-A, a una velocidad de 100 mm/seg.

Se determinan los siguientes períodos:

QAo: o sístole electromecánica, desde el comienzo de la Q del ECG, hasta el comienzo del segundo ruido aórtico.

PEy: período de eyección, desde el pie del carotídeograma, hasta la incisura dicrota.

1 - 2º ruido: o sístole mecánica, desde el comienzo del 1er ruido, hasta el comienzo del 2º ruido aórtico.

PPEy: período de pre-eyección, desde el comienzo de la onda Q del ECG, hasta el pie del carotídeograma corregido en su retardo; se lo obtiene restando de Q-Ao el PEy.

Q-1er. ruido: se lo obtiene restando de Q-Ao el 1º-2º ruido.

1º-E: desde el comienzo del 1er. ruido hasta el comienzo del carotídeograma, corregido en su retardo; se lo obtiene restando del PPEy el Q-1er. ruido, con el sujeto en decúbito dorsal, previo período de reposo y ambientación.

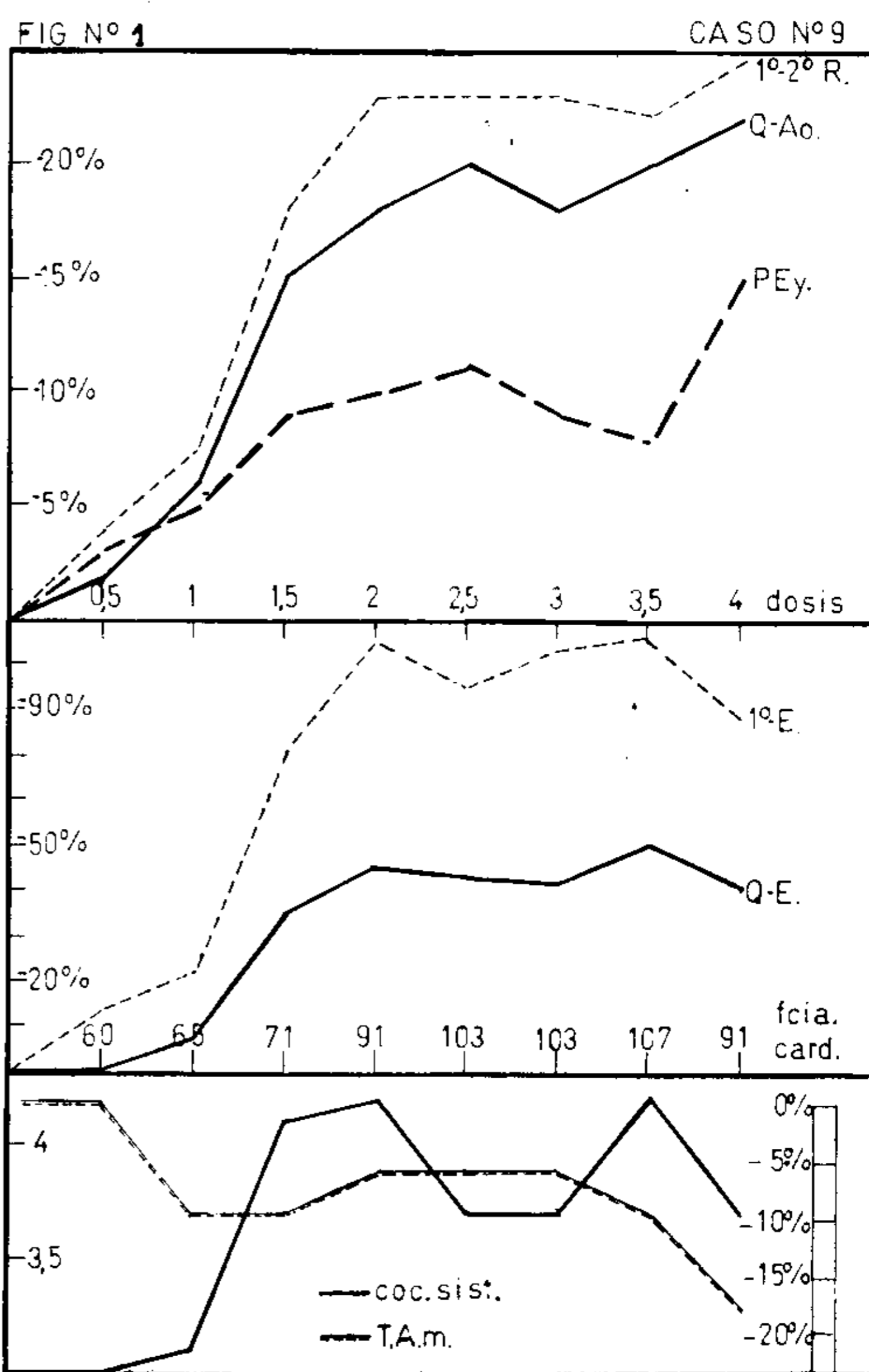
Se le practicó venopuntura, colocando (previo a la droga), un simple suero dextrosado para mantener la vía, reemplazándolo más tarde por una solución de Isoproterenol, equivalente a 20 gotas = 1 gamma. Se hizo control continuo de la presión arterial. Una vez hecho el registro de base, se comenzó con la solución, con dosis desde gamma 0,5, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 y 4, esperando no menos de 15 minutos de comenzada cada dosis, a fin de lograr el efecto máximo de la misma, para el registro. Los casos en los que no se logró llegar a la dosis máxima de 4γ, se debió: un caso a crisis vagal con lipotimia, y los restantes hubo que suspenderlos por hipertensión con manifestaciones subjetivas (cefaleas, mareos, excitación). Hubo un solo caso de arritmia extrasistólica ventricular frecuente, que desapareció de inmediato al suspender el goteo.

Los registros se realizaron en espiración sostenida, y las mediciones en no menos de 10 ciclos cardíacos por dosis, y los resultados de Q-Ao, PEy y 1º-2º ruido, se los comparó a los valores normales teóricos según ecuación de corrección

a la frecuencia cardíaca, calculando el porcentaje de desviación. El PPEy, Q-1º y el 1º-E se los siguió a través de las dosis, evaluándolos de acuerdo a las variaciones de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial.

RESULTADOS

Los períodos sistólicos Q-Ao, PEy y 1º-2º ruido, se acortan desde las primeras dosis de Isoproterenol, siendo más intenso el acortamiento de la sístole mecánica, siguiéndole la sístole electromecánica y finalmente el período de eyección (fig. 1). Este presenta la particulari-



dad de ser el que menos se acorta, además de variar en algunos casos, un tanto independientemente de los otros dos. Luego discutiremos las probables causas.

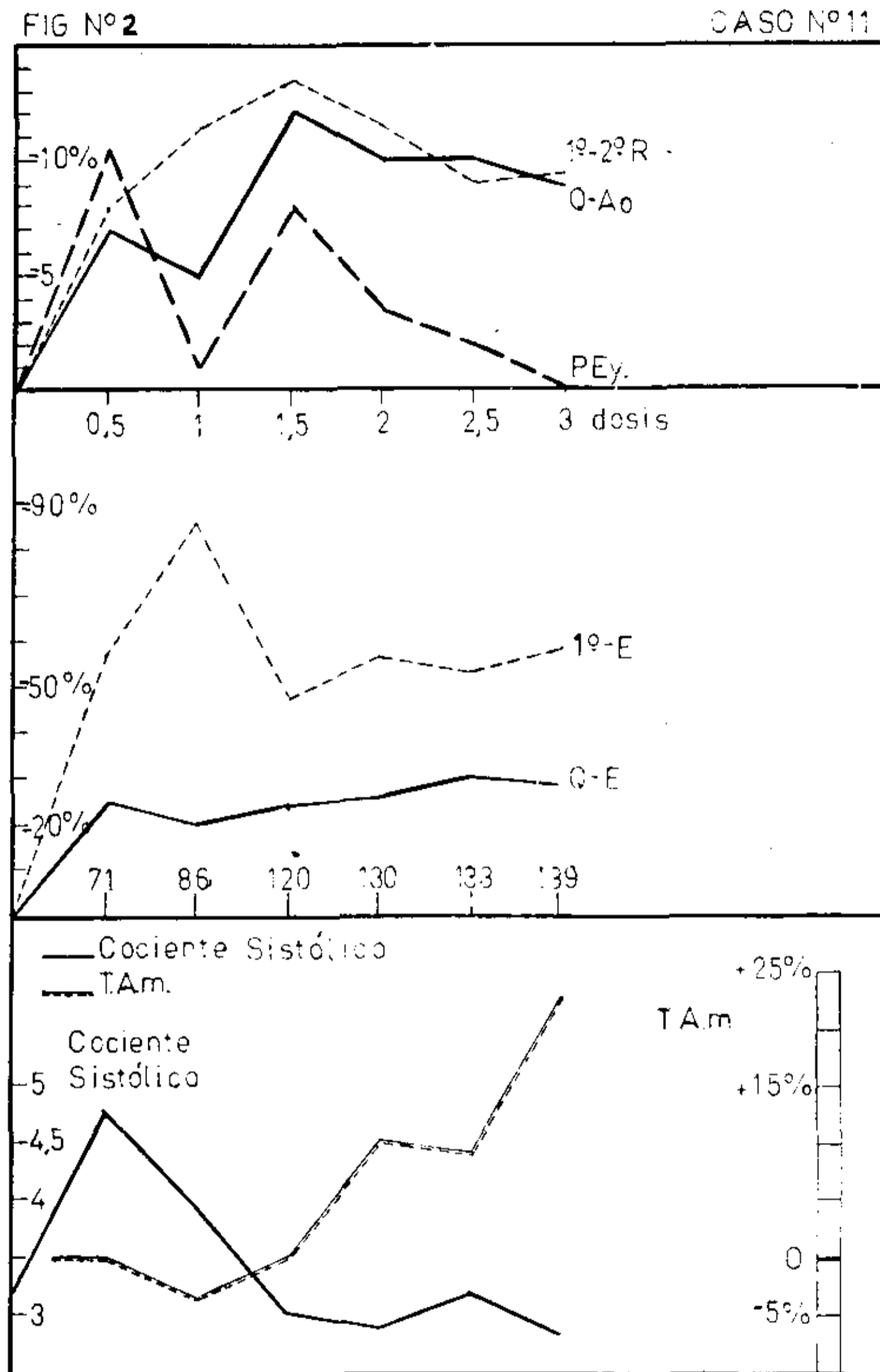
El PPEy se acorta en todos los casos, fundamentalmente a expensas de la fase isovolumétrica sistólica. El Q-1º ruido, prácticamente no varía, notándose su acortamiento en los casos en que se obtiene alta frecuencia cardíaca.

Q-Ao y 1º-2º ruido:

Las dosis de efectos máximos se encuentran entre 0,5 y 2 gammas para el

90 % de los casos. A partir de entonces la curva tiende a volver a los valores normales, a estabilizarse o a aumentar el acortamiento (figs. 1 y 2).

En los casos 1, 2, 6, 10 y 11, con la primera dosis de 0,5 gamma se obtuvo un acortamiento equivalente al 50 % del acortamiento total (fig. 2, caso 11). En estos casos, la frecuencia cardíaca aumentó con esa dosis (promedio 19,6 %) en forma más marcada, que en los casos restantes (promedio 6 %).



El máximo de acortamiento del 1°-2° ruido fue promedio 16 % (10 a 25 %) y el de Q-Ao fue promedio 15 % (7 a 23 %).

PEy:

El período de eyección es el que menos se acorta, descontando 4 casos en que se alarga desde las primeras dosis; casos 1, 6, 7 y 12: promedio 11,5 % (6 a 19 %) (figs. 3 y 4).

Los restantes se acortan promedio 12 por ciento (7 a 18 %). Este período se comporta distinto de los otros dos, pues observamos en las curvas cómo se alarga o se acorta casi independientemente de

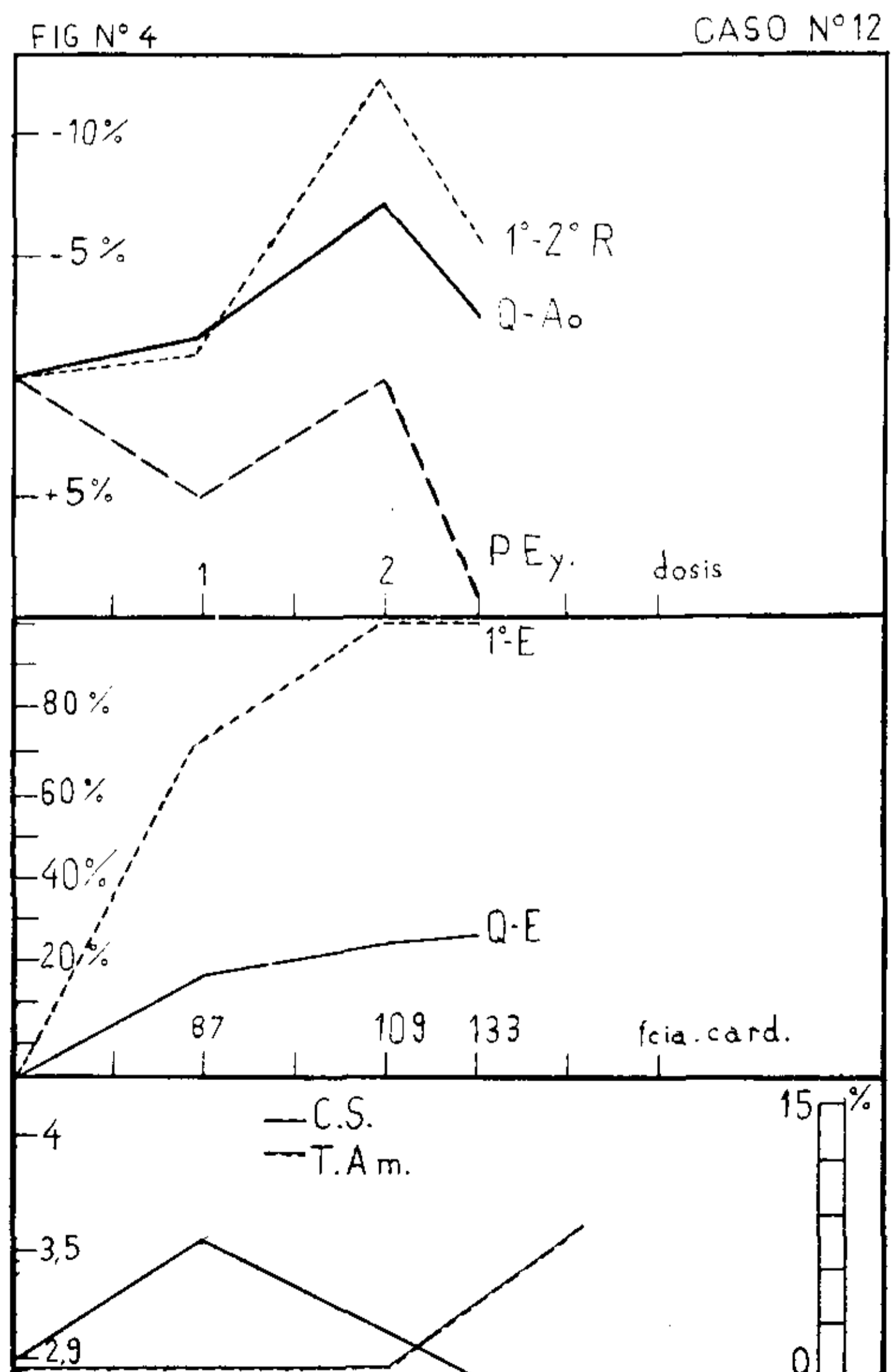
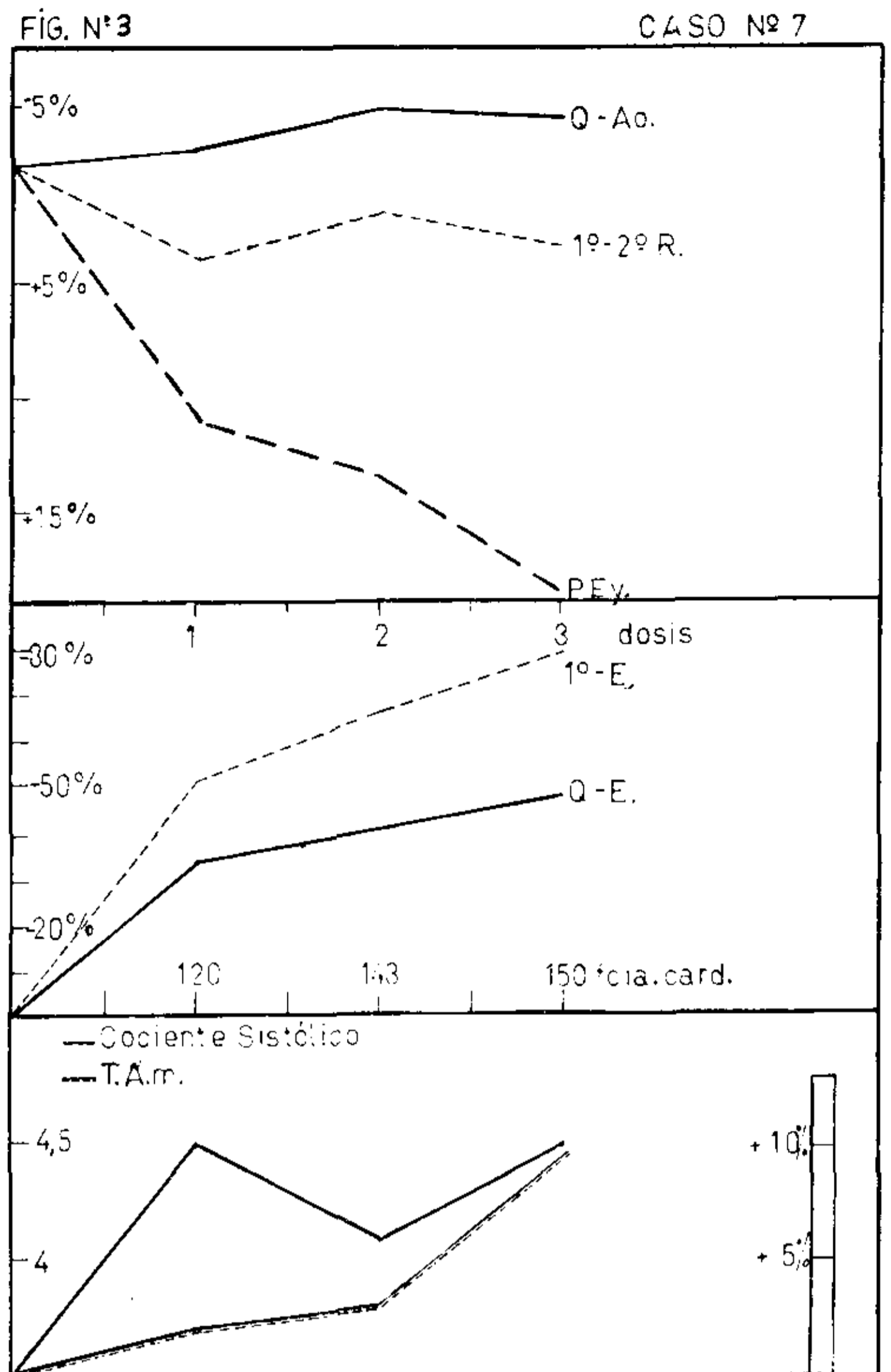


TABLA Nº 1

Nº Caso	Períodos	Frec. Control	0,5 γ	0,75 γ	1 γ	1,5 γ	2 γ	2,5 γ	3 γ	3,5 γ	4 γ
1	Frecuencia	57	75		94	100	118		120		
	Q - Ao.		7,5		12,5	10	4,5		8		
	P. Ey.		2		3	+1	+1		+12		
	1º - 2º R.		8		14	12,5	7		9,5		
	Q - E.		25		37,5	37,5	46		46		
	1º - E.		42		66,5	75	92		83		
2	Frecuencia	72	90		97		103		125		
	Q - Ao.		5,5		15		19		16		
	P. Ey.		—		3		7		14		
	1º - 2º R.		9		17,5		19,5		20,5		
	Q - E.		20		35		33		13		
	1º - E.		55		68		57		47		
3	Frecuencia	64	72		81	95	94	98	115	130	127
	Q - Ao.		4,5		5	13	17	16	2,5	8	9
	P. Ey.		0,5		0	6,5	9	12,5	0	+2	+5,5
	1º - 2º R.		2		3,5	7,5	13	16,5	7	7,5	2,5
	Q - E.		17		32	34	39	29	39	34	45
	1º - E.		73		80	74	86	87	89	92	89
4	Frecuencia	81	83		85	94	97	103	109	118	
	Q - Ao.		1		4	2	7,5	10	6,5	9	
	P. Ey.		3,5		5	3	9	9	4	0,5	
	1º - 2º R.		2		5	2,5	11	12,5	10	11	
	Q - E.		+5		0	0	5	14	14	28	
	1º - E.		+3		0	0	8	25	34	50	
5	Frecuencia	69	76		80	81	94	118	133		
	Q - Ao.		1,5		9,5	11,5	13,5	14,5	14,5		
	P. Ey.		0,5		3	3,5	7,5	5,5	+1		
	1º - 2º R.		2,5		11	14,5	17	17	14,5		
	Q - E.		7		32	38	34	40	51		
	1º - E.		18		68	90	80	85	95		
6	Frecuencia	71	90	109	113	133					
	Q - Ao.		11	14	12	8					
	P. Ey.		0,5	+1,5	+2	+6					
	1º - 2º R.		12,5	12,5	7,5	6,5					
	Q - E.		37	48	43	38					
	1º - E.		79	83	71	71					
7	Frecuencia	83			120		143		150		
	Q - Ao.				0,5		2,5		2		
	P. Ey.				+11		+13,5		+19,5		
	1º - 2º R.				+4		+1		+3,5		
	Q - E.				33		40		47		
	1º - E.				50		66		84		
8	Frecuencia	81			82	113	125	133	146		
	Q - Ao.				8,5	18,5	17	17,5	11		
	P. Ey.				6	9	4	6	+8		
	1º - 2º R.				10	19	16	17,5	5,5		
	Q - E.				19	50	50	45	47		
	1º - E.				44	97	100	94	77		
9	Frecuencia	65	60		65	71	91	103	103	107	91
	Q - Ao.		2		6	15	18	20	18	20	22
	P. Ey.		3		5	9	10	11	9	8	15
	1º - 2º R.		4		7,5	18,5	23	23	23	22,5	25
	Q - E.		0		8	35	45	44	43	50	41
	1º - E.		9		22	77	96	86	94	98	19
10	Frecuencia	64	67		71	79	82	92	105	115	
	Q - Ao.		9		10,5	12	19	18	17	17	
	P. Ey.		10		10	10	19,5	19	13	14,5	
	1º - 2º R.		7		8,5	10,5	13,5	18	15,5	13,5	
	Q - E.		7		16	22	22	18	32	28	
	1º - E.		+50		8	29	+100	15	65	0	

TABLA Nº 1 (continuación)

Nº Caso	Períodos	Frec. Control	0,5 γ	0,75 γ	1 γ	1,5 γ	2 γ	2,5 γ	3 γ	3,5 γ	4 γ
11	Frecuencia	63	71		86	120	130	133	139		
	Q - Ao.		7		5	12	10	10	9		
	P. Ey.		10,5		1	8	3,5	2	0		
	1º - 2º R.		8		11,5	13,5	11,5	9	9,5		
	Q - E.		26		20	24	26	31	29		
	1º - E.		58		87	48	56	53	58		
12	Frecuencia	70			87		109	133			
	Q - Ao.				1,5		7,5	2,5			
	P. Ey.				+5		0	+9			
	1º - 2º R.				1		11,5	5,5			
	Q - E.				23		29	32			
	1º - E.				70		100	100			

Porcentajes de acortamiento de los distintos períodos sistólicos con las distintas dosis de Isoproterenol. En los casos en que se obtuvo alargamiento, se aclara con signo más. El Q-E y 1º-E no están corregidos a la frecuencia cardíaca.

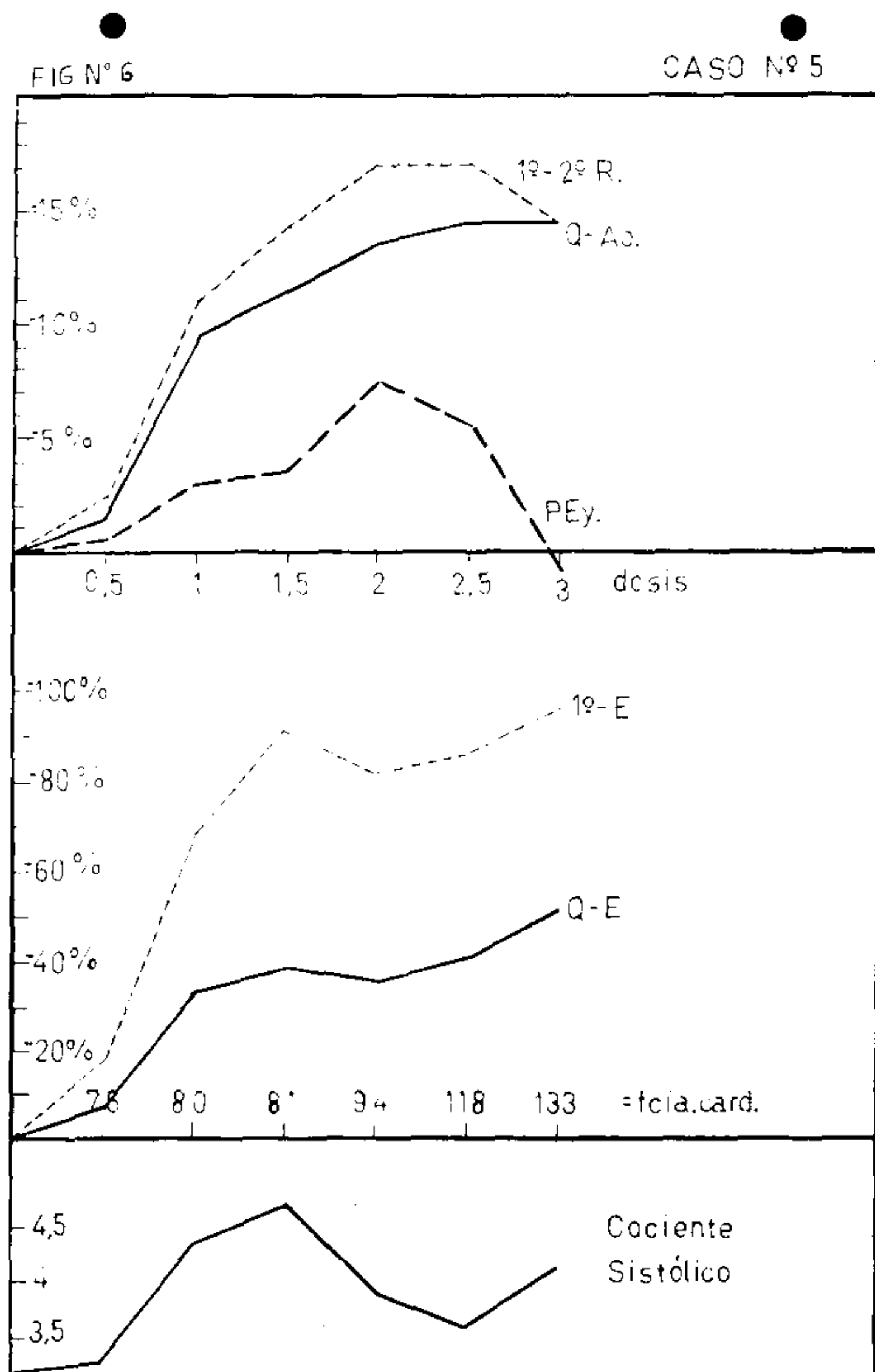
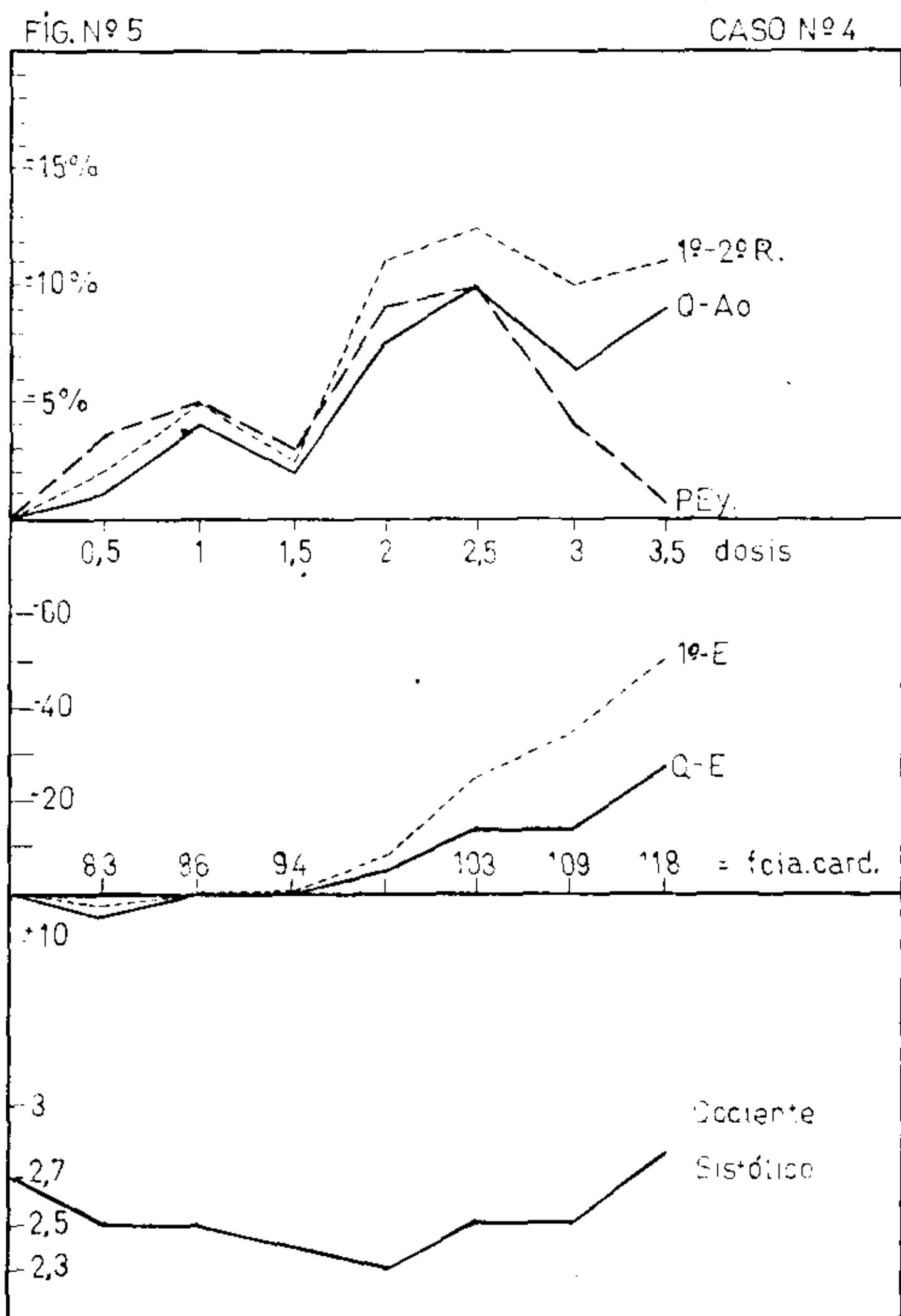
los demás (casos 1, 4 y 5) (figs. 5 y 6). Hemos encontrado que existe una relación directa entre el período de eyección y la presión arterial (fig. 7). Cuando la presión arterial media aumenta, el PEy se prolonga, sin existir alteraciones de la misma intensidad en el Q-Ao y 1º-2º ruido.

PPEy:

Este se acorta en todos los casos, y el pico precoz de acortamiento, tiende a

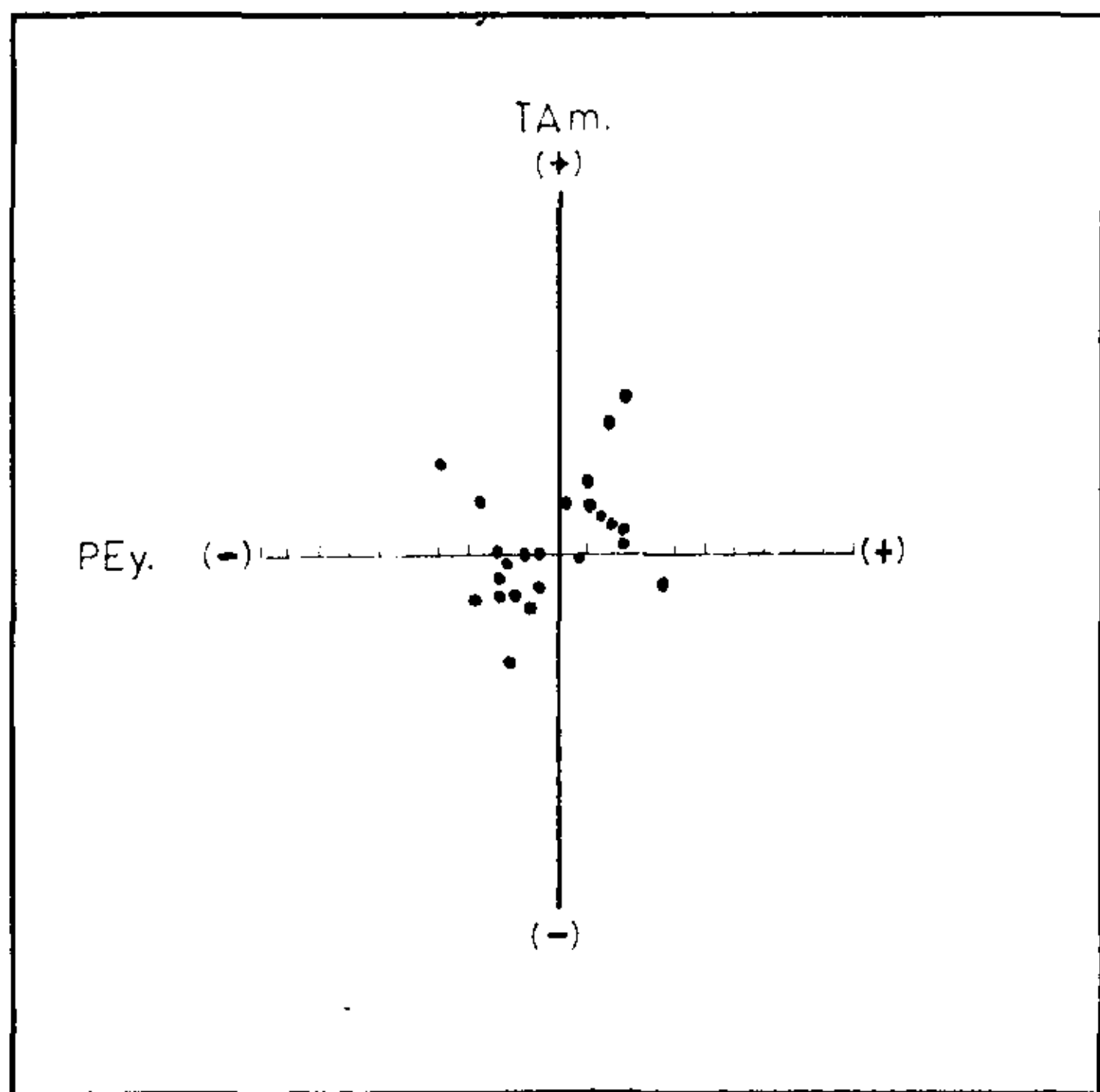
coincidir con el máximo acortamiento de los otros períodos, pero existen casos en los que el acortamiento continúa cuando los otros períodos se están alargando hacia los valores normales. Una vez alcanzado el pico precoz, se mantiene en un valor constante, aumenta el acortamiento o se alarga.

El 1º-E o fase isovolumétrica sistólica, sigue las mismas curvas que la del PPEy,



de la que forma parte, llegando a un valor promedio de acortamiento de 84 % (50 % a 100 %). Después del pico de acortamiento máximo, puede suceder que se alargue (casos 1, 2, 8, 9 y 11), que

FIG. N° 7



mantenga su acortamiento, o lo aumente, pero escasamente.

Q-1º ruido:

En los casos 1, 2, 4, 5 y 11, prácticamente no se modifica a través de las dosis y del aumento de la frecuencia; en los casos restantes disminuye a medida que se incrementa la dosis.

COCIENTE SISTOLICO DE BLUMBERGER

Es la relación entre el PPEy/PPEy. En nuestros normales tiene un valor promedio de $3 \pm 0,11$. En los casos de insuficiencia cardíaca disminuye, y debe aumentar en la medida en que mejora el funcionalismo cardíaco. Se prefiere esta relación que incluye todo el PPEy, debido a las dificultades que se presentan en la medición del 1º ruido, lo que puede llevar a error (1).

El CS se encuentra aumentado con respecto al CS de los valores controles. En el momento del pico de mayor acortamiento experimentado por el período de eyección, el CS es promedio 3,9 contra 3,1 control; en la última dosis tolerada por los sujetos, el promedio fue de 3,3, pero disminuyó en los casos 2, 3, 10 y 11 con respecto al valor control; en el caso 2 y 10, la curva del PPEy no se alarga sino que sigue su acortamiento, en cambio se

alarga el PPEy; en los casos 3 y 11, el período de eyección sí se alarga, en el primero sin modificar el PPEy, y en el segundo se alarga un poco. Evidentemente el CS tiene dos variables, que a su vez pueden ser modificadas por otros factores, como la presión media arterial, la presión de fin de diástole ventricular, la frecuencia cardíaca y la acción adrenérgica. No hemos encontrado buena relación entre la variación del CS y la Tensión arterial (fig. N° 8). El PPEy y el 1º-E también los relacionamos con la tensión arterial, tomando aquellos puntos de las curvas en que a distintas dosis, la frecuencia cardíaca no variaba, y observamos (fig. N° 9) la no existencia de una clara variación de dichos períodos con la presión arterial, bajo acción del Isoproterenol.

En todos los casos la presión diastólica descendió respecto al valor control. La presión sistólica, aumentó con las primeras dosis, y en algunos casos restantes disminuyó por debajo del valor control. Cuando la presión arterial aumentó, observamos un alargamiento pronunciado del PPEy, cosa que no sucedió en aquellos

FIG. N° 8

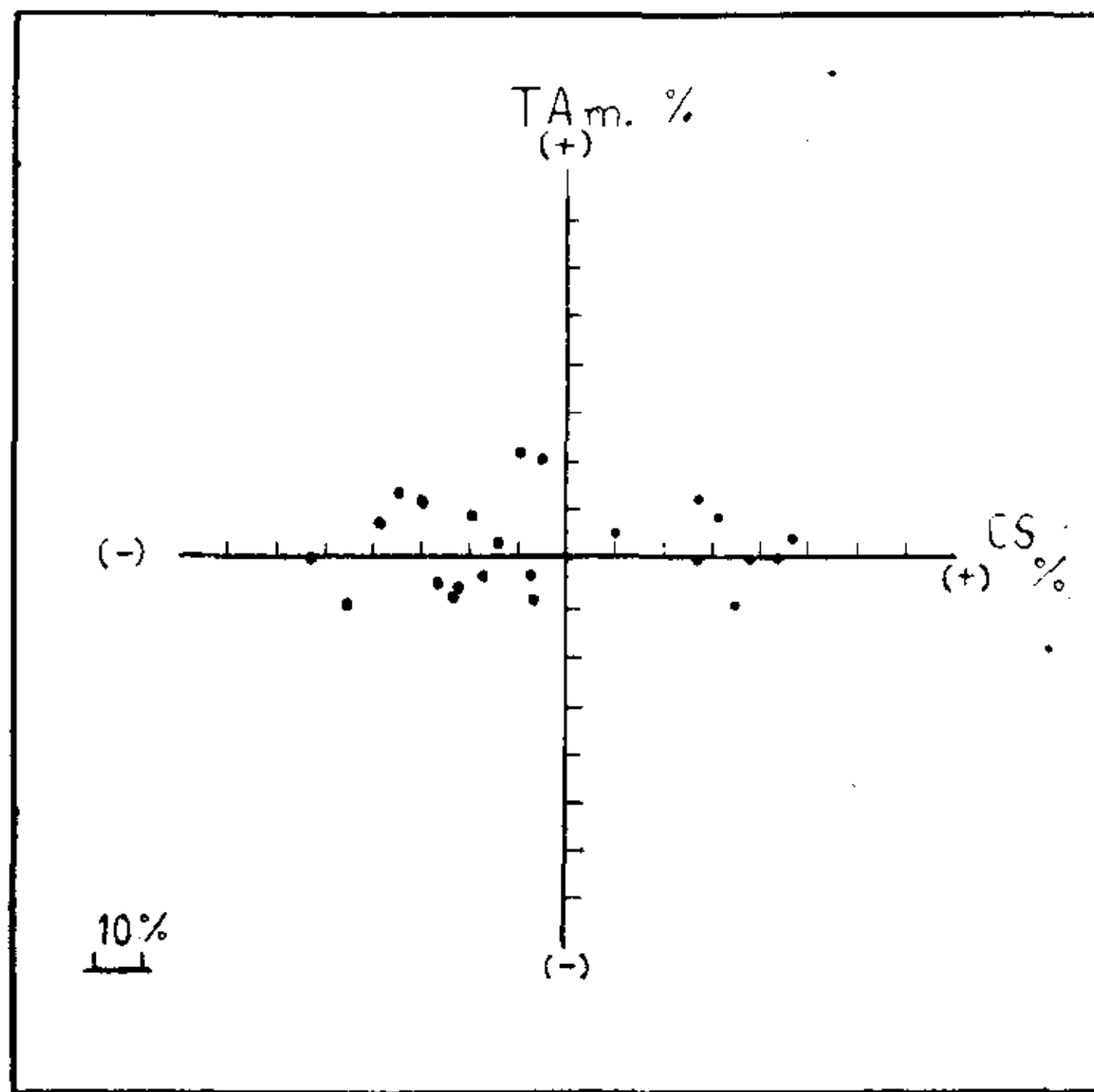


Fig. 8. — Se graficó el porcentaje de variación del CS con el porcentaje de variación de la TA media, en los mismos puntos que en la relación con el PPEy (fig. 7).

en que la presión disminuyó (figs. 1, 2, 3 y 4).

DISCUSION

El Isoproterenol es una droga de acción inotrópica, que ejerce su efecto má-

ximo sobre los períodos sistólicos de los individuos normales, a una dosis que varía entre 0,5 y 2 gammas; produce el acortamiento de los intervalos sistólicos, predominantemente de la sístole electromecánica, de la sístole mecánica y del PPEy, siendo de menor importancia el del PEy. Los hallazgos son similares a los de otros investigadores (1), que enfatizan el valor del PEy y PPEy, hasta el pico de la curva de máximo efecto. A partir de entonces, en las curvas de nuestros estudios se vio el siguiente comportamiento: 1º) Q-Ao, PEy y 1º-2º ruido tienden a retornar a los valores normales controles; 2º) los tres períodos continúan

FIG. N° 9

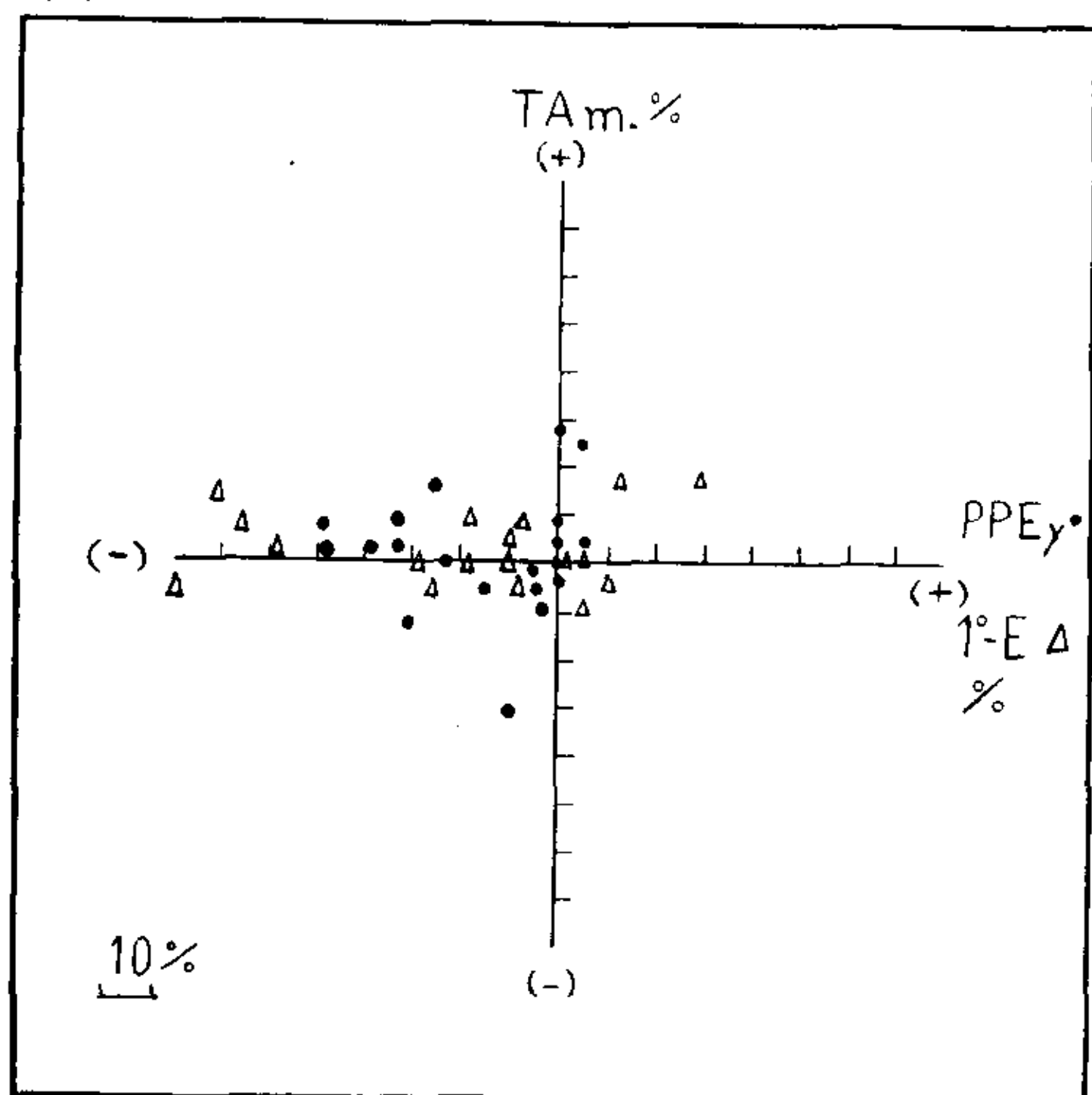


Fig. 9. — Porcentaje de variación del PPE y 1º-E con la TA media, de los puntos en que con distintas dosis no se modificaba la frecuencia cardíaca.

su acortamiento, y 3º) el PEy comienza a alargarse, mientras Q-Ao y 1º-2º ruido se alargan poco o se acortan más. En cuatro casos el PEy se alargó desde las primeras dosis, antes que Q-Ao y 1º-2º lleguen al pico máximo de acortamiento.

Hemos encontrado una relación directa entre presión arterial media y período de eyección; es decir que cuanto mayor fue el aumento de la presión media, mayor fue el alargamiento del PEy y más precoz.

El PPEy mostró acortamiento máximo coincidente con los otros períodos, y tendió a mantener el acortamiento a pesar del alargamiento de los otros períodos. Luego del pico máximo, el 1º-E tendió a alargarse y el Q-1º a acortarse, probablemente por las altas frecuencias. Son va-

rios los factores que influyen las variaciones del PPEy: el aumento de la presión diastólica arterial (10), de la presión de fin de diástole ventricular izquierda y la acción adrenérgica (1, 4, 5, 8). El aumento de la frecuencia cardíaca no produce variaciones significantes del PPEy en normales (esto ha sido investigado con marcapaso auricular y sin efecto inotrópico) (8); otros investigadores afirman lo contrario (6). En nuestros casos sucede (con aumento de la dosis), 1º) que el Q-1º se acorta en algunos, alargándose el 1º-E; por lo tanto, se compensa la duración del PPEy (comportamiento en meseta); 2º) mayor acortamiento del PPEy, y 3º) alargamiento del PPEy por alargamiento del 1º-E y escasa o nula modificación del Q-1º. Todas estas variaciones, suceden luego del pico de efecto máximo. Como podemos apreciar, si bien el PPEy se encuentra acortado con respecto a los valores controles en todos los casos, tiene variaciones ligadas al comportamiento de sus dos componentes Q-1º y 1º-E.

El organismo se encuentra en un estado de equilibrio entre los efectos alfa y beta adrenérgicos y vagales. Según la predominancia de éstos, será la respuesta al Isoproterenol. Así tenemos casos con bradicardia en el control previo, que responden rápidamente a las dosis, con aumento importante de la frecuencia cardíaca. En estos mismos casos, con dosis de 0,5 gammas se obtuvo el 50 % de la respuesta máxima. En los mismos, la presión arterial mostró comportamiento inconstante. El PPEy, según el estudio de Harris, Schoenfeld y Weissler (1), puede servir para la valoración del estado adrenérgico del sujeto; si bien un PPEy acortado se debe fundamentalmente al acortamiento del 1º-E, y debido a que los factores que influyen dichos cambios son varios, no podemos asegurar que sea por efecto beta predominante. Por ello han sugerido administrar propanolol, para observar el alargamiento del PPEy que es mayor en los casos de predominio beta. En nuestros casos, el acortamiento del PPEy con el Isoproterenol, tuvo un porcentaje menor en los casos que estaba acortado respecto a los valores normales, y mayor en los que estaba prolongado (Tabla N° 2).

El retorno de los períodos a los valores normales, junto con la prolongación

TABLA Nº 2

Caso Nº	Fcia.	PPEy	1º E	% acort. PPEy	TA Inicial	TA Final
1	57	120	50	50	130-70	135-50
6	71	107	45	50	—	—
10	64	76	35	30	140-80	190-60
11	63	89	45	30	155-75	195-70
2	72	100	55	70	160-90 C	130-55

de la fase isovolumétrica sistólica (1º-E), nos manifiesta que el Isoproterenol tiene una dosis de acción máxima, durante la cual mejora el funcionalismo miocárdico, pero superada dicha dosis, probablemente se afecte, manifestándose en el alargamiento de los períodos sistólicos. Por lo anterior, el Isoproterenol en los normales tiene una dosis efectiva para cada caso individual, a partir de la cual disminuye su efecto, y muy probablemente se deba al deterioro de la fibra miocárdica, teniendo importancia la insuficiente relajación debido a un constante aumento de la frecuencia cardíaca.

A través del CS podemos apreciar las alteraciones descritas; éste aumenta cuando aumenta el inotropismo cardíaco y disminuye cuando dicho efecto disminuye, a veces llegando a cifras inferiores a los controles, por lo que podemos suponer la afectación funcional, y aún más teniendo en cuenta que las variaciones de la presión arterial no muestran una relación clara con el CS.

A través del PEy, nos encontramos limitados para valorar el efecto inotrópico de las drogas que modifican la presión arterial, pues el aumento de ésta prolonga al PEy.

El PPEy tiene utilidad en la valoración del efecto inotrópico pero sólo si se tiene en cuenta a sus dos componentes (Q-1º y 1º-E), y los distintos factores que los modifican, según mencionamos anteriormente.

Los hallazgos del presente estudio, debemos correlacionarlos con otros estudios hemodinámicos simultáneos.

SUMMARY

Twelve normal patients were studied with progressive dosis of isoproterenol. They were

given up to 4 gammas/minute of the mentioned drug and at the same time the changes of the systolic periods Q-S2, S1-S2, LVET and PEP (Q-S1 and S1-E) were observed. All the periods were shortened between 0,5 and 2 gammas, being the LVET less shorter, besides varying the direct relation with the afterload (mean arterial pressure). This factor did not alter the other periods at all. It only limited the value of the LVET for its own use in order to evaluate the inotropic result on drugs which acted at the same time on the arterial pressure. The PEP was kept on diminishing showing no noticeable variations with the increase of the heart rate and of the mean arterial pressure. Its two components Q-S1 and S1-E carotid pulse tracing, studied separatedly, showed some changes: the former in the heart rate and the latter for the action of Isoproterenol. Such variations, being summed up, did not alter the total duration of PEP in any way what so-ever.

The systolic quotient (LVET/PEP) increases up to a maximun peak of shortenings; from this point it decreases with the prolongation of periods showing a probable impairment of myocardial fiber with a maximun effect.

The PEP (with its two separated components), the systolic quotient, the Q-S2 and S1-S2 enabled us to evaluate the inotropic action of the Isoproterenol, on the other hand, it was not so for the LVET because of the wide changes in the mean arterial pressure (modifications of the afterload).

BIBLIOGRAFIA

- Harris, W. S.; Schoenfeld, C. D.; Weissler, A. M.: "Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic preejection period, heart rate, and arterial pressure in man". The J. of Cl. Invest.: 46: 1704; 1968.
- Krasnow, N.; Rolett, E. L.; Yurchak, P. M.; Hood, W. B.; Gorlin, R.: "Isoproterenol and cardiovascular performance". Am. J. of Medicine; 73: 514; 1965.
- Dodge, H. T.; Lord, J. D.; Sandler, H.: "Cardiovascular effects of isoproterenol in normal subjects and subjects with congestive heart failure". Am. Heart J.; 60: 104, 1960.
- Frank, M. N.; Kinlaw, M. D.: "Indirect measure

- ment of isovolumetric contraction time and tension period in normal subjects". *Am. J. of Cardiology*; 10: 800, 1962.
5. Whitsett, T. L.; Naughton, J.: "The effect of exercise on systolic time intervals in sedentary and active individuals and rehabilitated patients with heart disease". *Am. J. of Cardiology*; 27: 352, 1971.
 6. Leighton, R. F.; Weissler, A. M.; Weinstein, P. V.; Wooley, C. F.: "Right and left ventricular systolic time intervals. Effects of heart rate, respiration and atrial pacing". *Am. J. of Cardiology*; 27: 66, 1971.
 7. Wallace, A. G.; Mitchell, J. H.; Skinner, N. S.; Sarnoff, S. J.: "Duration of the phases of left ventricular systole". *Circulation R.*; XII: 611, 1963.
 8. Talley, R. C.; Meyer, J. F.; McNay, J. L.: "Evaluation of the pre-ejection period as an estimate of myocardial contractility in dogs"; *Am. J. of Cardiology*; 27: 384, 1971.
 9. Kranow, N.: "Biochemical and physiologic response to isoproterenol in patients with left ventricular failure". *The Am. J. of Card.* 27: 73, 1971.
 10. Reeves, J. T.; Hefner, L. L.; Jones, W. B.; Coghlan, C.; Prieto, G.; Carroll, J.: "The hemodynamic determinants of the rate of change in pressure in left ventricle during isometric contraction". *Am. H. J.*; 60: 745, 1960.