ウサギ左心室壁の心筋内圧力の測定[†]

山田 宏* Frank Yin**

Measurement of Intramyocardial Pressure in the Left Ventricular Wall of Isolated Rabbit Heart

by

Hiroshi YAMADA* and Frank YIN**

Intramyocardial pressure (IMP) in an isolated rabbit heart was measured by stretching either the vessel or the myocardial tissue surrounding the interstitial spaces. The vessel was stretched by changing coronary perfusion pressure, and the myocardial tissue was stretched by inflating a balloon in the left ventricle (LV) in noncontracted or contracted state. The IMP was measured with a servo-nulling pressure measurement system through a glass pipette of being less than ten microns. The result showed that IMP was directly related to perfusion pressure both in the noncontracted and contracted states. There was a small effect of LV pressure when the balloon was inflated from 0 mmHg to 30 mmHg of the LV pressure for the noncontracted state but not for the contracted state. The result indicates that IMP is increased either by internal stretching of the vessel or by external stretching of the myocardial tissue. The LV cavity pressure is not a major determinant of IMP.

Key words : Biomechanics, Cardiac mechanics, Intramyocardial pressure, Left ventricular pressure, Perfusion pressure, Micropipette, Servo-nulling pressure measurement system

1 緒 言

心臓の力学を理解することは正常な心臓の機能の維持、疾患進行のメカニズムの解明、手術の指針等のために極めて重要である。心臓左心室壁は左心室内の血液を大動脈を通して全身に送り出す役割を果たしており、循環における心臓壁の力学的挙動の寄与は大きい。

左心室壁をはじめとする心臓壁は種々の構成要素からなっている。すなわち心筋線維のような固体構造要素、血液や細胞内外の組織液といった流体、心筋線維間の空隙を埋めるゲル状物質、複雑に分布した血管網などから構成され、一種の多相材料といえる。このうち固体組織には単位面積あたりの力として固体応力が作用し、血管内の血液では流体圧力が作用していることは言うまでもない。しかし心臓壁内の力学現象を解明する上で不可欠な各相に生じる力とその相互作用についてはいまだ十分に明らかにされていない。

Schouten らはラット乳頭筋について、乳頭筋直前の動脈圧が 0 cmH₂O {0 kPa} と 100 cmH₂O {9.8 kPa} の二つの場合の顕微鏡断面観察を行っている¹⁾。その結果によると、毛細血管内の圧力の増減によって血管径が変化するだけでなく、心筋線維と血管の間を埋める間隙も大きく変化する。このように流体要素の圧力の増減は内部構造も変化させる。しかし定量的な関係は解明されていない。そのため従来の心臓壁の力学的モデル化では各相の間の相互作用は無視して、均質な組織を仮定している。また壁内の流体成分の移動を考慮したモデルでは、壁内

の流体圧が導入されているが、実測値との比較はされていない^{2),3)}。このように血管・間隙・心筋線維の間での力学的相互作用はほとんど明らかにされていない。したがって、まず心臓壁内の流体圧力、すなわち心筋内圧力を測定することは壁構成要素の力学的挙動とその心臓壁全体の挙動への影響を明らかにする上で極めて重要である^{4)~8)}。

心筋内圧力 (intramyocardial pressure, 以下 IMP と略す) は心臓壁内の力学的状態を表すひとつの量であり、特に壁内の各相の応力状態を表す量の中で、唯一、直接測定可能な量である。そのため、IMP はこれまで種々の方法で測定されてきた。従来の IMP の測定は測定対象の環境に大きな変化を与えることが多く、測定値の物理的な意味については測定方法によって異なる。最近ではマイクロピペットを用いることで 10 ミクロンオーダーの領域での測定も可能になってきており、IMP の物理的な意味も間隙における流体圧力として確立してきている。この流体圧力は間隙の幾何学的形状とそれを取囲む固体要素の応力状態とに依存している⁹⁾。したがって IMP の測定は、心臓壁内の力学に関する何らかの知見を得ることにつながるものと考えられる⁷⁾。

IMP は流体の圧力であり、左心室の内壁 (心内膜) 上で左心室圧 (LVP) が、外壁 (心外膜) 上で外圧が境界条件として作用するため、壁内の IMP が直接的に心室圧と外圧によって決定されるという仮説がある^{4),10)~14)}。この考えに従えば、外圧を零とした場合の左心室壁内の IMP は、心内膜上で LVP に等しく、心外膜に向かっ

† 原稿受理 平成 7 年 6 月 29 日 Received June 29, 1995

* 正 会 員 名古屋大学大学院工学研究科マイクロシステム工学専攻 〒464-01 名古屋市中千種区不老町, Dept. of Micro System Eng., Nagoya Univ., Chikusa-ku, Nagoya 464-01

** Cardiology Division, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland 21287, USA

て減少することになる。特に LVP と外圧が零の時には IMP は壁内で零となる。しかし、左心室の収縮期・拡張期において IMP は LVP に関係していないことが報告されている^{(15), (16)}。IMP が局所的な微小な空隙における流体の圧力であることを考えれば、その周辺に位置する固体要素の力学的挙動が IMP の主要な決定因子であると予測され、その意味で心室壁の変形が IMP の重要な決定因子の一つとして挙げられる。

本研究では IMP と冠動脈かん流圧との関係を実験的に明らかにするとともに、IMP は LVP によって決定されるのではなく、IMP 測定対象の壁の変形に依存することを示す。IMP はサーボ・ヌリング・システム^{(17)~(20)} (servo-nulling system) に接続された先端の内径が数ミクロン程度のガラス製ピペットを用いて測定する。測定対象は摘出したウサギ左心室壁で、拍動を停止した状態を維持して、大動脈から冠動脈へのかん流を行う。左心室内にはバルーンを挿入して、LVP を変化させる。このように、左心室圧変化によって IMP に与える外的影響と、かん流圧変化によって血管を通して IMP に与える内的影響について調べる。

2 実験方法

2.1 実験の準備

ニュージーランド白色ウサギに、まずペントバルビタール・ナトリウムを静脈注射して麻酔をかける。麻酔がかかったことを確認したら、他端が人工呼吸器に接続されたチューブを気道に挿入して呼吸を維持する。この状態で開胸し、あらかじめ冷却しておいた cardioplegic solution (単位 mM での成分: NaCl 114, KH_2PO_4 0.4, MgSO_4 1.0, NaHCO_3 28.0, KCl 25.0, CaCl_2 1.5, dextrose 5.6) を大動脈弓部に注入して心停止させる。心停止したら直ちに心臓を摘出し、上述の溶液の成分のうちで KCl を 3.5mM に減少させた crystalloid solution を用意して、それに酸素を溶かしながら (95% O_2 , 5% CO_2)、大動脈からかん流を行う。

実験装置の概略図を Fig. 1 に示す。実験では IMP のほか、かん流圧、LVP を測定する。まず、かん流圧は大動脈につながるかん流用チューブにとりつけられたストップコックから圧力トランスデューサーで測定する。左心房は取り除かれ、バルーンをそこから左心室まで挿入し、切断部周辺を縫合してバルーンが外部に出てこないようにする。このバルーンは前もって繰返し伸展したものである。この操作は実験に必要な左心室圧の増加に見合う所定の体積 3 ml を得るのに、バルーンそのものを膨張させるのに必要な圧力が LVP に比べて十分小さくなるようにするために行う。バルーンに接続されたチューブにはストップコックを介して圧力トランスデューサーとシリンジが取り付けられ、バルーンの体積変化と左心室内バルーンの同時圧力測定を可能にしている。また左心室の内壁とバルーンの間たまる液が外部に流れ出るように、心尖部に切れ目を入れて短いチューブを挿入する。心臓はシリコンが敷かれた容器に移され、左心室壁が上を向き、同時に変形を拘束しないように据え

Fig. 1. Schematic of an isolated rabbit heart preparation.

付けられる。さらに右心房には穴が開けられ、そこからかん流液が容器に流出できるようにしておく。またポンプを用いて、容器におけるかん流液の液面を左心室壁より 5 mm だけ高い位置に保つ。

左心室に挿入するガラス製マイクロピペットは先端の内径が数ミクロンで、フィルターでろ過しかつ煮沸して気体を減少させた 2M の NaCl で満たされている。ピペットはあらかじめ先端付近に付けた印を用いて、外壁面からの深さ 2 mm の位置に挿入するようにした。またこのピペットはサーボ・ヌリング・システム (Model 5A, 米国 IPM 製) に接続されており、このピペット先端部の圧力はこのシステムに接続された圧力センサーで測定される。本装置が正常に作動するように、ピペットを壁内に挿入後、ピペット先端が自由液体内にあり、口が固体成分でふさがれていないことを確認した。すなわちマイクロマニピュレーターでわずかだけピペットの位置を戻し、サーボ・ヌリング・システムのゲインを変化させても出力 (圧力) が変化しないことを、実験条件を変えるごとに確認した。このような位置においてのみ、正しい圧力測定が可能になる。

2.2 実験の手順

まず心臓が弛緩した状態でかん流用チューブにつながるリザーバーの高さを段階的に変化させ、50, 60, 70 mmHg [6.7, 8.0, 9.3 kPa] のかん流圧を設定した。なお圧力の単位は血圧等に対して慣習的に mmHg が用いられるので、本論文でもそれに従う。バルーンは大気圧に開放して LVP を零として、各かん流圧に対応する IMP を記録した。次に、LVP が約 30 mmHg [4.0 kPa] となるようにバルーンの中に生理食塩水を注入して膨らませ、3つのかん流圧に対して、IMP を記録した。このときの LVP はかん流圧変化に対する依存性が若干見受けられる。しかしこの変動はバルーンを膨らませることによる LVP の大きな変化の約 10% であり、第一次近似では無視できる。そこでバルーンが大気圧に開放されていて左心室壁の圧力に対して抵抗なく変形できる状態と、膨らまされて体積変化が拘束されている状態各々に対応する LVP を、それぞれ低 LVP と高 LVP と呼び、分類する。

次に、心筋の収縮のため、まずカルシウムだけ除いたかん流液に切り換え、15分程度かん流した。さらにカルシウムの代わりに5 mMのバリウムを入れた溶液に切り換えてかん流し、20分から30分で心筋の定常的な収縮を得た。なおバルーンの体積を一定に保った状態でこの圧力の上昇をモニターすることで、定常的な収縮状態に到達することを確認した。定常的な収縮状態でも弛緩状態と同様に、低LVPと高LVPそれぞれについてかん流圧を3段階に変化させて、IMPの測定を行った。

同じ条件でのIMPの測定はかん流圧の増減を繰返すことによって複数回行った。IMP、LVPとかん流圧はサンプリング時間0.1秒以下のパーソナル・コンピュータによるデータ取り込みによって得た。また本論文で示されるデータは各かん流圧を5~10秒維持したときの平均値である。

2・3 統計的解析

上述の実験結果に対して、LVP（低、高）、収縮状態（弛緩、収縮）、かん流圧（3レベル）を分類試行因子として選び、IMPに対するかん流圧、LVP、収縮状態の影響をノンパラメトリック検定によって評価した。その際、種々の試行因子の効果を評価するため、1対比較法に基づくStudent-Newman-Keuls検定を行った。なお有意水準は $p=0.05$ とした。

3 実験結果

本研究では生後1、2年のウサギ11羽の健康でほぼ大きさの等しい心臓を用いて測定を行った。なおこれらの試料については、心臓壁の力学特性が正常であることを簡単に調べるため、大動脈からの冠血管のかん流状態とバルーンを用いた左心室の圧-体積関係を調べ、これらに異常がないことをIMP測定前に確認してある。

Fig. 2に弛緩状態での低・高LVPそれぞれに対する3レベルのかん流圧でのIMPの典型的測定結果の一例を示す。低・高LVPどちらでもかん流圧の変化に対応したIMPの変化が見られた。それぞれのかん流圧に対しては、高LVPのときのほうが低LVPのときよりもIMPがわずかながら高い値を示した。またFig. 2の右列、すなわちバルーンを膨らませてLVPを約30 mmHgに維持した場合、かん流圧の変化に伴ってLVPに小さな変化が見られることがわかる。

Fig. 3に典型的な一例として、同じ心臓の弛緩・収縮それぞれの状態で低・高LVPに対して複数回かん流圧を変化させて得た、定常状態でのIMPすべての値を示す。弛緩状態ではIMPのLVPに対するわずかな依存性ととともに、かん流圧のIMPに対する影響が明らかに見られる。一方バリウムによる収縮状態では、高LVPの場合のほうが低LVPの場合に比べてIMPが減少しているが、後述のように統計的に有意な傾向ではない。

Fig. 4にかん流圧が50, 60, 70 mmHgで、全11個の心臓各々の弛緩・収縮それぞれの状態について、低LVPと高LVPの間でのIMPの平均測定値の関係を示す。またTable Iに全実験条件に対するすべての心臓についてのまとめを示す。前述の統計的解析の結果、弛緩

Fig. 2. Typical recording of IMP, LVP, and perfusion pressure in the noncontracted state at low LVP (left panels) and high LVP (right panels).

Fig. 3. Repeated measurements of IMP from the same specimen as shown in Fig. 2 at various perfusion pressures at low and high LVPs in the noncontracted state (left panel) and contracted state (right panel).

・収縮両状態ともIMPに対するかん流圧の有意な効果があった($p<0.01$)。また両状態ともかん流圧の段階的增加に対してIMPの明確な増加があった。LVPについては弛緩状態においてIMPに対する顕著な影響があった。しかし、収縮状態ではこうした影響は見受けられなかった。以上の結果から、IMPの主な決定因子はかん流圧と収縮に関する状態であると言え、LVPは弛緩状態でのみIMPに影響を与える。

Fig. 4. Averaged IMPs at the low and the high LVPs at the perfusion pressures of (a) 50 mmHg, (b) 60 mmHg and (c) 70 mmHg in the noncontracted state (left panel) and contracted state (right panel) for eleven rabbit hearts. The closed symbols represent the averaged response for all the hearts.

Table I. IMP (mmHg, mean $\pm$ SEM) at low and high LVPs for eleven rabbit hearts in the noncontracted state and contracted state.

P_{perf}	Low LVP		High LVP
Noncontracted			
50	12.1 $\pm$ 1.9*	-->*	15.8 $\pm$ 1.8*
60	13.9 $\pm$ 2.2*	-->*	18.5 $\pm$ 2.2*
70	15.7 $\pm$ 2.5*	-->*	20.8 $\pm$ 2.7*
Contracted			
50	28.1 $\pm$ 3.4*		28.6 $\pm$ 2.8*
60	31.8 $\pm$ 3.7*		33.1 $\pm$ 3.2*
70	35.7 $\pm$ 4.1*		36.5 $\pm$ 3.6*

* $p < 0.01$ for all neighboring P_{perf} differences or low to high LVP differences by pairwise comparison.

4 考 察

4・1 実験結果に対する考察

本研究では次の2点が明らかになった。まず第1に、弛緩状態ではLVPからIMPへの小さな影響があり、収縮状態では影響がないことがわかった。第2に、IMPは直接かん流圧の影響を受けていることがわかった。なお、かん流圧からIMPへの影響は収縮状態のほうが弛緩状態よりも大きかった。

上述の結果はLVPよりもむしろ壁の変形挙動がIMPの決定因子として挙げられることを示唆している。弛緩状態ではLVPからIMPへの見かけ上の影響が見られることと収縮状態では影響がないことは次のように説明できる。すなわち弛緩状態では、LVPの0 mmHgから30 mmHgへの増加に伴って壁が大きく変形しており、その結果、いずれのかん流圧においてもIMPの増加が見られる。収縮状態ではLVPは著しく変形しにくくなっており、同じLVPの増加に対してわずかな壁の変形しか見られない。その結果、IMPにほとんど変化を生じない。もしLVPがIMPに対して境界条件として作用すれば、弛緩・収縮状態ともLVPの変化に対してIMPに同程度の変化が予測される。しかし本研究の実験ではそのような結果は得られていない。したがってLVPは壁内のIMPを直接決定する因子とは言えない。

Mihailescu and Abel¹⁶⁾はネコ摘出心を用い、拍動し仕事をする場合と、拍動しても心室からの漏れによって左心室圧が上昇せず仕事をしない場合に対してマイクロピペットによるIMPの測定を行っている。以下に示すように、本研究の実験結果はこの結果の傾向に一致している。彼らの実験によると、仕事をする場合の拡張末期のLVPの値は示されていないが、仕事をしない場合の測定値の0~1 mmHgよりも明らかに高いことが予測される。このような拡張末期におけるLVPの値の違いにもかかわらず、拡張期のIMPは近い値をとっている。さらに本研究の実験結果と同様に、拡張期、収縮期ともかん流圧に対するIMPの強い依存性が見られる。しかし、拡張期、収縮期ともIMPの値とかん流圧に対するIMPの依存性は本研究の実験結果に比べて明らかに大きくなっている。このような結果が得られたのは、拍動に

よって壁内の微小な空隙内の流体圧が動的平衡をとりながら絶えず変動し、そのため本研究の場合のように静的な安定平衡に到る時間を有しないためと考えられる。また心筋の収縮による組織間液の著しい移動性の低下は、本研究の収縮状態での高い IMP 値からも言える。

4・2 IMP への影響の統一的説明

左心室壁の変形、収縮とかん流圧の IMP に対する影響を以下のように統一的に説明できる。もし IMP が血管と筋線維に囲まれた空隙の組織液の圧力であるならば、血管壁と心筋組織の変形特性も IMP の決定因子として寄与する。かん流圧の増加による血管内体積の増加は血管壁の変形とそれに隣接する心筋組織の変形につながる。

弛緩状態の微小空隙での IMP の増加は、かん流圧の上昇による周囲からの圧迫と周辺組織の剛性の増加で説明できる。また心筋の収縮と弛緩状態での LVP の増加に伴う壁の伸展は心筋組織の剛性を高めており、同じかん流圧の上昇に対して空隙の変形の小さい分だけ IMP の大きな増加につながる。さらにかん流圧が一定の弛緩状態で、LVP の増加による壁の伸展は微小空隙の圧迫につながり、IMP が増加する。最後に収縮状態では、LVP の増加に対する壁の変形量が弛緩状態に比べてずっと小さく、同時に剛性変化も小さいので、弛緩状態に見られた LVP の増加に伴う IMP の増加という結果は収縮状態では見られず、IMP が明確に増加するわけではない。

もし上述の概念が正しいのであれば、LVP と IMP の間に直接的関係がないことも理解できる。流体で満たされた各空隙の流体圧力は周辺の固体要素の変形特性の変化によって影響を受けるが、圧力の決定には各空隙が受ける荷重条件にも依存している。たとえば、もし心室が等容積であれば、筋収縮による圧力の増加は流体が外部に流出する場合に比べて著しく大きい。これと類似のことが空隙における流体に対しても成り立つ。心室と空隙とはその置かれた状態が大きく異なるので、心臓に対するひとつの荷重条件が心室と空隙に同じ効果をもたらすわけではない。さらに、心内膜と心外膜の表面では IMP はそれぞれ LVP あるいは外圧（ゲージ圧零）に等しくなければならないという議論があるが、これは一般には成り立つとは言えない。なぜなら心室と壁内の空隙とを分離する固体組織が外部の圧力を支えるからである。Laplace の法則によれば2つの流体空間を分ける膜表面に曲率があれば、その2空間の間に圧力こう配が存在する。IMP が LVP あるいは外圧と表面近傍で等しくなるのは、心室と空隙の間で流体が自由に行き来できるときと固体の表面が完全に平らのときだけで、実際にはこのような状況は考えにくい。したがって、左心室壁の表面近傍で IMP が LVP あるいは外圧に等しいという報告および仮説に対しては疑問を生じる。

4・3 実験における問題点

IMP の測定に共通する問題のひとつはセンサーの挿入によって組織の本来の測定空間を乱してしまうことである。プローブが大きいほどこの影響は大きくなる。こ

の乱れによって周辺の血管や心筋組織も影響を受け、IMP の値も影響を受ける。本研究では現時点でこの影響が最小のマイクロピペットを使用した。圧力測定対象の組織間隙の大きさと比べるとまだ十分小さいとは言えない。したがって、特に IMP の絶対値に対してばらつきが生じているように思われる。

もう一つの問題は左心室壁内でのマイクロピペット先端の正確な位置を同定していないということである。実験では心外膜側から2mmの深さにピペットを挿入し、さらに先端の口が固体組織にふさがれないように位置の微調整を行っている。さらに収縮状態では壁厚の増加のために心内膜と心外膜各表面からピペット先端までの距離が弛緩状態とは異なっている。このようなピペット先端位置の不確かさのために、本実験では文献に見られるような弛緩・収縮状態での壁厚方向の IMP の分布は測定していない。^{4), 13) - 15), 23)} 壁内での IMP のこの配は弛緩状態ではそれほど大きくないと思われるので、^{10), 14)} この問題は弛緩状態では大きな問題とはならない。これまでよく指摘されているように収縮期における IMP の壁内でのこの配が大きいならば、位置のわずかなずれが大きな IMP の測定値の違いとなって現れるかもしれない。しかし、同一条件を繰返すことによって得たデータにそれほどばらつきがないため、この点は今回の測定では問題にならないと考える。

さらに、ピペット先端を含む空間から外部の環境への液体の浸出は IMP の測定値の低下を招く。実験で得られた IMP のばらつきは試料内部での組織間液の移動性と外部への漏れ量の違いによるものかもしれない。プローブが位置する空隙からの漏れは、従来報告されている収縮状態での IMP のばらつきの大きさを説明できるかもしれない。^{7), 10), 12), 13), 24)}

5 結 言

ウサギ摘出心を用いた心筋内圧力に関する実験の結果、LVP の増加によって弛緩状態では IMP の増加が見られ、収縮状態では IMP の変化が見られないことがわかった。したがって LVP は IMP の直接の決定因子とは言えない。一方、かん流圧と IMP の間には弛緩・収縮状態とも直接的な関係があり、IMP を決定する因子の一つと言える。

上述の実験結果は次のように統一的に説明できる。すなわち IMP の増加は主に、流体で満たされた組織間隙の周辺組織（心筋線維や血管等）の変形によって決定される。この変形は LVP の増加あるいは血流の圧力増加によって生じる。空隙の流体圧力変化には組織の変形だけでなく組織自身の変形特性の変化も関与する。

参 考 文 献

- 1) V. J. A. Schouten, C. P. Allaart and N. Westerhof, J. Physiol., **451**, 585 (1992).
- 2) J. M. Huyghe, D. H. van Campen, T. Arts and R. M. Heethaar, J. Biomech., **24**, 527 (1991).
- 3) M. Yang and L. A. Taber, J. Biomech., **24**, 587 (1991).

- 4) T. Arts and R. S. Reneman, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **107**, 51 (1985).
- 5) A. C. Guyton, H. J. Granger and A. E. Taylor, *Physiol. Rev.*, **51**, 527 (1971).
- 6) E. S. Kirk and C. R. Honig, *Am. J. Physiol.*, **207**, 361 (1964).
- 7) S. Y. Rabbany, J. Y. Kresh and A. Noordergraaf, *Am. J. Physiol.*, **257**, H357 (1989).
- 8) H. Wiig, R. K. Reed and K. Aukland, *Am. J. Physiol.*, **253**, H283 (1987).
- 9) R. M. Huisman, G. Elzinga, N. Westerhof and P. Sipke, *Cadiovasc. Res.*, **14**, 142 (1980).
- 10) J. P. Archie, *Am. J. Cardiol.*, **35**, 904 (1975).
- 11) J. P. Archie and R. Brown, *J. Surgical Res.*, **16**, 215 (1974).
- 12) F. W. Heineman and J. Grayson, *Am. J. Physiol.*, **249**, H1216 (1985).
- 13) P. D. Stein, M. Marzilli, H. N. Sabbah and T. Lee, *Am. J. Physiol.*, **238**, H625 (1980).
- 14) P. D. Stein, H. N. Sabbah, M. Marzilli and E. F. Blick, *Circ. Res.*, **47**, 258 (1980).
- 15) R. J. Baird, M. M. Goldbach and A. D. L. Rocha, *J. Thorac. Cadiovasc. Surg.*, **64**, 635 (1972).
- 16) L. S. Mihailescu and F. L. Abel, *Am. J. Physiol.*, **266**, H1233 (1994).
- 17) C. A. Wiederhielm, J. W. Woodbury, S. Kirk and R. F. Rushmer, *Am. J. Physiol.*, **207**, 173 (1964).
- 18) M. Intaglietta, R. F. Pawula and W. R. Tompkins, *Microvasc. Res.*, **2**, 212 (1970).
- 19) M. Intaglietta and W. R. Tompkins, *Microvasc. Res.*, **3**, 211 (1971).
- 20) M. Intaglietta and W. R. Tompkins, *Microvasc. Res.*, **39**, 386 (1990).
- 21) N. Westerhof, *Basic Res. in Cardiol.*, **85**, 105 (1990).
- 22) D. Nematzadeh, J. C. Rose, T. Schryver, H. K. Huang and P. A. Kot, *Basic Res. in Cardiol.*, **79**, 86 (1984).
- 23) P. D. Stein, H. N. Sabbah and M. Marzilli, *Trans. ASME, J. Biomech. Eng.*, **107**, 46 (1985).
- 24) T. E. Carew and J. W. Covell, *Cardiovasc. Res.*, **10**, 56 (1976).