

原 著

ラットにおけるカルシウム負荷下のノルエピネフリン による急性左室拡張障害

—左室血行動態ならびに心臓超音波法による検討—

獨協医科大学 内科学 (心血管・肺)

中嶋 貴秀 篠崎 誠 大谷 直由 金子 昇

獨協医科大学 臨床検査医学

松田 隆子

要 旨 拡張不全は左室収縮の低下を伴わない心不全で、左室収縮の低下による収縮不全とは病態、基礎疾患、予後が異なることが明らかにされつつある。しかし、その発生メカニズムについては十分に解明されていない。本研究では雄性ラット42匹を用い、対照群、塩化カルシウム投与群、ノルエピネフリン投与群、塩化カルシウム投与後、塩化カルシウム+ノルエピネフリン投与群において、左室血行動態、左室拡張障害について検討をおこなった。4群でチップ付き圧カテーテルを左室内へ挿入し、また別の4群で心臓超音波法により左室駆出率を測定した。さらに別に拡張早期急速流入期血流速波形 (E波)、拡張後期流入速波形 (A波)、E波減速時間 (DCT)、組織ドプラ法で拡張早期僧帽弁輪速度 (Ea波) を測定した。

その結果、塩化カルシウム群、ノルエピネフリン群では左室拡張末期圧は変化を認めなかったが、塩化カルシウム+ノルエピネフリン投与群で左室拡張末期圧は著しい上昇を認めた。また、塩化カルシウム+ノルエピネフリン群では左室駆出率は対照群と有意差を認めなかったが、E波、DCT、Ea波は対照群に比し有意な減少を認めた。

以上より、塩化カルシウム負荷下でのノルエピネフリン投与で急激な心臓拡張障害が惹起され、心臓の拡張障害の発生にノルエピネフリンが関与している可能性が示唆された。

Key Words : 心臓拡張障害, ラット, カルシウム, ノルエピネフリン

緒 言

最近、拡張不全が収縮不全に対する新たな概念として、発生機序、病態、診断法、治療法の各々について議論されるようになってきた。拡張不全は左室収縮の低下を伴わない心不全で、左室収縮の低下による収縮不全とは病態、基礎疾患、予後が異なることが明らかにされている^{1,2)}。拡張不全は全心不全患者の40~50%に認められ、拡張不全を起こす疾患として高血圧症、肥大型心筋症、心臓弁膜症などがあり、また高齢者の心不全にもみ

られる^{3~8)}。予後は、収縮不全では年間15~30%の死亡率であるのに対し、拡張不全では5~15%と収縮不全よりも良好である。しかし、拡張不全は罹病者が多いのが特徴である²⁾。拡張不全の原因として左室弛緩の遷延、左房から左室への血液流入障害、左室拘縮障害が挙げられているが、その発生メカニズムについてはまだ十分にはわかっていない。

一般にノルエピネフリンは収縮能の増強を起こすことが知られている。心不全患者では血中ノルエピネフリンが高値の患者ほど予後が不良であることが知られており^{9,10)}、心不全時のノルエピネフリンの上昇は全身における交感神経系の亢進状態を反映していると考えられている。すでに我々はラットに、予め塩化カルシウム負荷を行うとそれ単独では障害を与えない量のカテコラミン、あるいはカフェインで壊死が起こることを報告し

平成17年2月28日受付, 平成17年6月3日受理
別刷請求先: 中嶋貴秀

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (心血管・肺)

た¹¹⁾。この実験モデルでは、収縮期圧の低下を認めず、壊死発生時に拘縮を伴って心停止をきたすが、拡張障害については明らかでなかった。

最近、拡張障害の診断に心臓超音波検査によるパルスドプラ法や組織ドプラ法が有効であることがわかってきた。本研究ではラットに塩化カルシウム、ノルエピネフリン、塩化カルシウム+ノルエピネフリン投与を行い、*in vivo*で拡張機能障害が起こるか否かを実験的に検討した。

実験方法

1 実験デザイン

実験は獨協医科大学の動物実験倫理規定に基づき、本学実験動物委員会の許可を得て行われた。8~9週齢の雄性Wistarラット（体重270~310g）42匹を用いた。ラットは購入後、数日間ラット用飼料と水が自由に摂取できる環境下で飼育した。

実験中の室温は20~25℃で行った。麻酔はウレタン（100 mg/kg；Sigma）と α -クロラロース（80 mg/kg；Wako）を腹腔内投与し、呼吸は小動物用呼吸器（シナノ社 Model SN480-7）を装着し人工呼吸管理とした。四肢に心電図（フクダ電子社 MC9800）を装着し生体アンプ（P55 GRASS Inc.）でモニター記録した。右総頸動脈より左室に動物用圧センサー付きカテーテルを挿入し左室内圧を測定した。また右大腿静脈に溶液注入用ポリエチレンカテーテルを挿入し、持続注入器（日本光電 CFV-3200）を用いて各溶液を注入した。心電図をモニターし、脈拍、心室圧が安定後下記の各溶液を投与した。

対照群では血行動態の安定後5%グルコース溶液を20分間投与した。カルシウム群は5%グルコース溶液に塩化カルシウムを12 mg/kg/minの量で20分間投与し、ノルエピネフリン群では5%グルコース溶液にノルエピネフリン（Sigma）を30 μ g/kg/minの量で20分間投与した。カルシウム+ノルエピネフリン群は、前記対照群のラットを用い、5%グルコースに溶解したカルシウム12 mg/kg/minを20分投与後に、カルシウム溶液の投与方法、投与量を変更せずに、カルシウム溶液と共にノルエピネフリン30 μ g/kg/minを20分間投与した。

血行動態測定（n = 14）、心臓超音波法による左室駆出率の測定（n = 11）、パルスドプラ法および組織ドプラ法による左室拡張機能の測定（n = 17）は、4群で別々に行い、各群の実験数は図1、図4、図5の説明の中に表示した。

2 血行動態の測定

右総頸動脈より左心室に圧センサー付きカテーテル Cardiovascular Mikro-Tip Pressure Transducer Catheter（2F；SPC-320, Millar Instruments Inc.）を挿入し、左室内圧を記録した。記録はA/Dコンバータ（PowerLab/200）を介して心電図、左室圧を同時にパーソナルコンピュータ（PowerBook 5300C）に取り込んだ。左室拡張末期圧（left ventricular endo-diastolic pressure；LVEDP）は左室等容収縮期の始まりとし、この点が特定できない場合はBraunwaldの成書に記載されているように心電図のR波に一致する圧をLVEDPとした¹²⁾。5分毎に10心拍測定し平均値を求めた。

3 心臓超音波検査

上記麻酔後のラットの胸部を剃毛し、超音波診断装置（Toshiba Powervision SSA-380）、高速度セクタープローブ（Toshiba PSK-70LT）を使用し、7 MHzの超音波で検査した。収縮能の指標として、Mモード法により乳頭筋レベルで左室収縮期末径および拡張期末径を求め、Teichholz法で左室駆出率（EF；%）を算出した。左室駆出率は左室圧を測定したラットで計測した。

拡張能の評価はパルスドプラ法と組織ドプラ法で調べた。ラット心尖部からエコープローブを当て心尖部左室長軸層を描出し、僧帽弁後尖の基部にパルスドプラのサンプルボリュームを置き、僧帽弁流量パターンを描出させ、拡張早期急速流入期血流速波形（E波）、拡張後期流入速波形（A波）、E波減速時間（deceleration time；DCT）を測定し、A波に対するE波の比（E/A）を算出した。また組織ドプラ法で拡張早期僧帽弁輪速度（Ea波）を測定し、E波に対するEa波の比（E/Ea）を算出した。心臓超音波検査は循環器学を専門とする医師が二人担当し一人が連続して描出し、別の医師が計測した。

4 統計解析

測定値は平均値 \pm 標準偏差で表した。各指標の群間比較はANOVA, Turkey-Kramer法で行い、危険率5%未満を有意差ありとした。

結果

1 血行動態

心拍数（HR）は対照群432 \pm 20/分、カルシウム群389 \pm 59/分で、ノルエピネフリン群は503 \pm 52/分と対照群に比し増加し、カルシウム+ノルエピネフリン群では307 \pm 31/分と対照群と比し有意な減少を認めた。左室圧（LVP）は対照群130 \pm 15 mmHgに対し、ノルエピネフリン群157 \pm 26 mmHg、カルシウム+ノルエピ

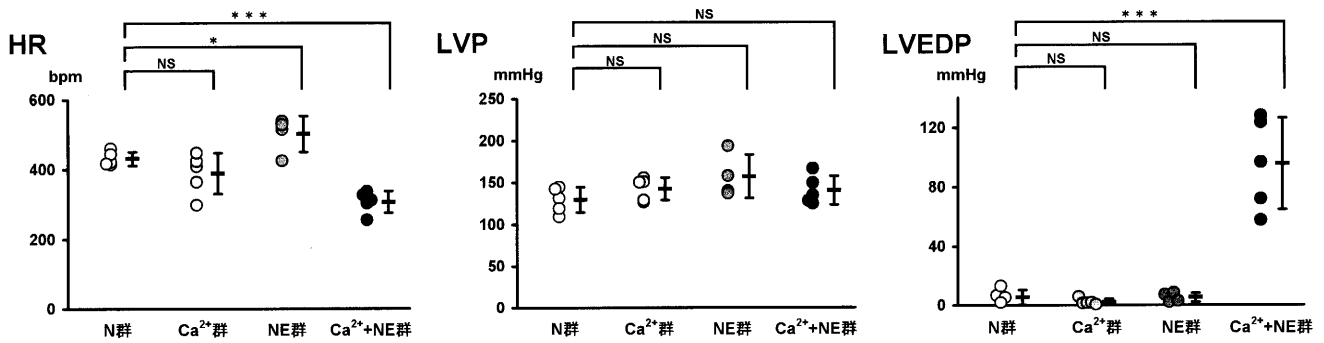


図1 血行動態

N群；対照群 (n = 5), Ca²⁺群；塩化カルシウム投与群 (n = 5), NE群；ノルエピネフリン群 (n = 4), Ca²⁺+NE群；カルシウム+ノルエピネフリン群 (n = 5).

カルシウム+ノルエピネフリン群では左室拡張末期圧は著しく増加した。又、心拍数は低下した。対照群はカルシウム+ノルエピネフリン群のカルシウム投与前値とした。

NS；有意差なし。*；p<0.05, ***；p<0.0005.

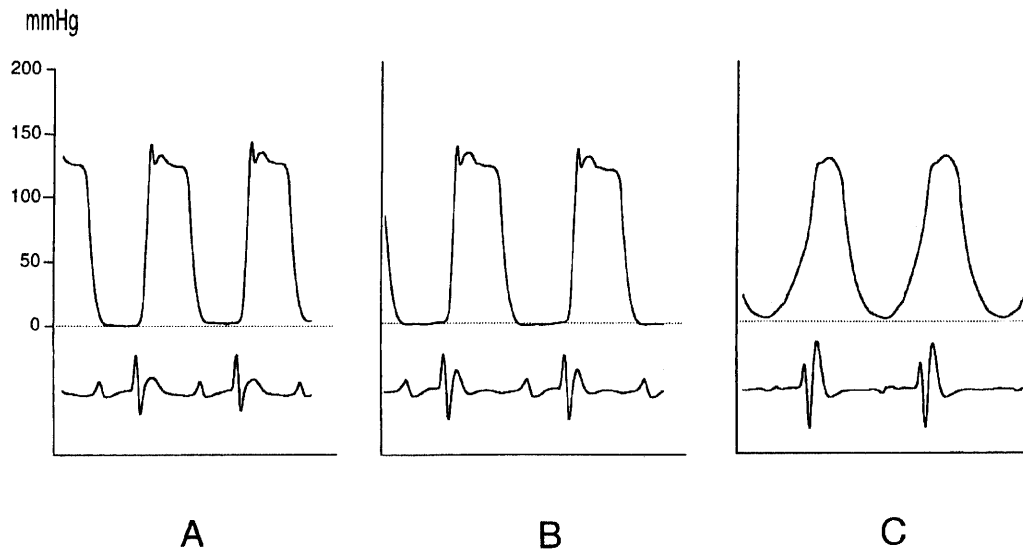


図2 左室内圧曲線

カルシウム+ノルエピネフリン群における心電図、左室内圧の経時変化を示す。

A；カルシウム投与前, B；カルシウム投与20分後. C；カルシウム+ノルエピネフリン投与20分後. 左室圧はチップ付き圧カテーテルで測定した。下図は同時記録した心電図である。チャート速度は0.34 m/秒。

カルシウム負荷後ノルエピネフリンを投与しても左室収縮期圧は減少しないが、左室拡張末期圧は著明に上昇した。カルシウム+ノルエピネフリン投与で異所性P波を示し、図Aに比べ心拍数が低下している。

ネフリン群 141 ± 17 mmHgで対照群と有意な変化を認めなかった。左室拡張末期圧 (LVEDP) はカルシウム群 2.7 ± 2.7 mmHg, ノルエピネフリン群 5.2 ± 3.1 mmHgで、いずれも対照群 5.4 ± 5.1 mmHgと有意差を認めなかったが、カルシウム+ノルエピネフリン群では 95.5 ± 30.8 mmHgと著しく上昇した (図1)。

図2にカルシウム+ノルエピネフリン群における左室圧と心電図の同時記録を示す。カルシウム投与前 (図2 A), カルシウム投与20分後 (図2 B) では左室拡張末

期圧の上昇を認めなかったが、カルシウム投与後にカルシウムとノルエピネフリンを投与するとサインカーブを描いて左室拡張末期圧の著しい上昇が見られた (図2 C)。

2 心臓超音波検査

図3はカルシウム+ノルエピネフリン群におけるEa波の時間経過を示す。カルシウム投与前 (図3A), カルシウム投与20分後 (図3B) でEa波はほぼ同じである

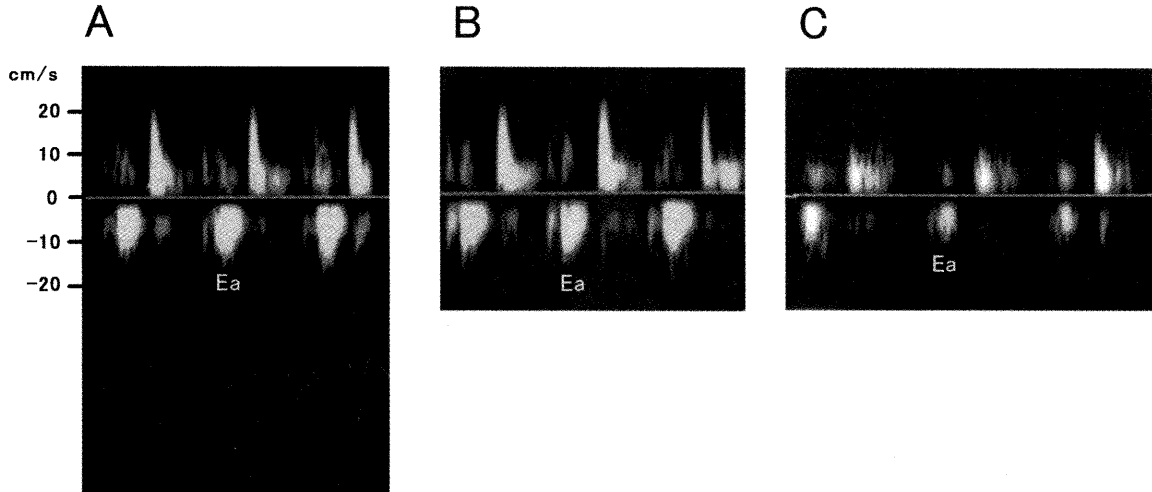


図3 心臓超音波検査の組織ドプラ像

カルシウム+ノルエピネフリン群におけるEa波の経時的変化を示す。

A；カルシウム投与前，B；カルシウム投与20分後，C；カルシウム+ノルエピネフリン投与20分後Ea；拡張早期僧帽弁輪速度波。

カルシウム投与ではEa波の大きさは変わらないが，カルシウム+ノルエピネフリン投与で，Ea波は著しく減少した。

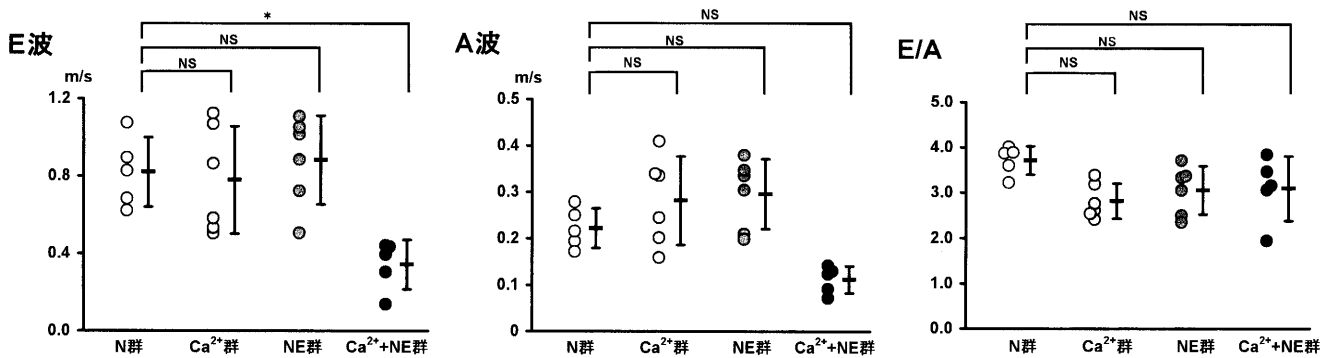


図4 心臓超音波検査による計測データ

N群；対照群（ $n = 5$ ）， Ca^{2+} 群；カルシウム投与群（ $n = 6$ ），NE群；ノルエピネフリン群（ $n = 6$ ）， $Ca^{2+} + NE$ 群；カルシウム+ノルエピネフリン群（ $n = 5$ ）。

カルシウム+ノルエピネフリン群ではE波は対照群に対して有意に低下した。A波は有意差はないが低下する傾向を示した。

NS；有意差なし，*； $p < 0.05$ 。

が，ノルエピネフリンを追加投与するとEa波は著しく小さくなった（図3C）。

対照群，カルシウム群，ノルエピネフリン群，カルシウム+ノルエピネフリン群のE波，A波，E/Aを図4で示す。E波は対照群で 0.82 ± 0.18 m/sec，カルシウム群 0.78 ± 0.28 m/sec，ノルエピネフリン群 0.88 ± 0.23 m/secで，カルシウム+ノルエピネフリン群では 0.34 ± 0.13 m/secと対照群に比し有意に低下した。A波は対照群 0.22 ± 0.04 m/sec，カルシウム群 0.28 ± 0.10 m/sec，ノルエピネフリン群 0.30 ± 0.07 m/secで，カルシウム+ノルエピネフリン群では 0.11 ± 0.03 m/secと対照

群に比し有意差を認めなかったが（ $P = 0.06$ ），減少傾向を示した。E/Aは対照群 3.71 ± 0.32 ，カルシウム群，ノルエピネフリン群，カルシウム+ノルエピネフリン群 3.09 ± 0.71 で有意な変化を示さなかった。

図5に各群の左室駆出率（EF），DCT，E波，E/Eaを示す。EFは対照群 $92.5 \pm 7.9\%$ ，カルシウム群 $94.0 \pm 5.7\%$ ，ノルエピネフリン群 $92.3 \pm 2.2\%$ ，カルシウム+ノルエピネフリン群 $90.8 \pm 7.3\%$ で各群間に有意差はなかった。DCTは対照群 28.9 ± 2.3 msecで，カルシウム+ノルエピネフリン群では 21.0 ± 4.2 msecと有意に減少した。Ea波は対照群 0.11 ± 0.01 m/sec，カルシウ

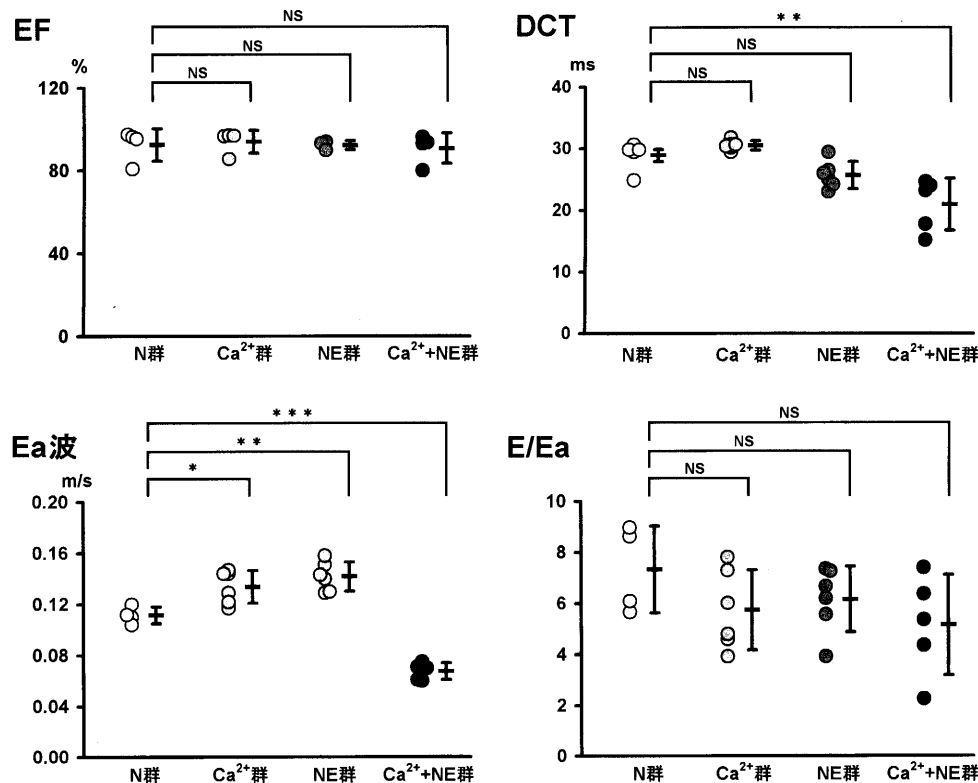


図5 心臓超音波検査による計測データ

EFはN群；対照群 (n=4), Ca²⁺群；カルシウム投与群 (n=4), NE群；ノルエピネフリン群 (n=3), Ca²⁺+NE群；カルシウム+ノルエピネフリン群 (n=4) でカルシウム+ノルエピネフリン群の投与前値をN群とした. DCT, Ea, E/EaはN群；対照群 (n=5), Ca²⁺群 (n=6), NE群 (n=6), Ca²⁺+NE群 (n=5) で測定した. N群の1例でEaが測定できなかった.

カルシウム+ノルエピネフリン群ではEFは対照群と有意の変化を認めないが, DCT, Ea波は, 対照群に対して有意に低下した.

NS；有意差なし, *；p<0.05, **；p<0.001, ***；p<0.0005.

ム群 0.13 ± 0.01 m/sec, ノルエピネフリン群 0.14 ± 0.01 m/secで軽度上昇を示したが, カルシウム+ノルエピネフリン群では 0.07 ± 0.01 m/secと対照群に比し有意に減少した. E/Eaは対照群 7.3 ± 1.7 , カルシウム群 5.7 ± 1.6 , ノルエピネフリン群 6.2 ± 1.3 , カルシウム+ノルエピネフリン群 5.2 ± 2.0 でいずれも対照群に比し有意な変化を認めなかった.

考 察

本研究では, カルシウムあるいはノルエピネフリン単独では拡張障害を起こさないが, カルシウムとノルエピネフリンの両者を組み合わせると, 左室拡張障害が惹起されることが明らかとなった. すなわち, カルシウム投与下にノルエピネフリンを投与すると, 左室拡張末期圧が著しく上昇し, 左室駆出率は対照群と有意差を認めなかったが, E波, DCT, Ea波は対照群に比べ著しく低

下した. これら左室拡張末期圧の著しい上昇, E波, DCTおよびEa波の著明な低下は, カルシウム負荷下にノルエピネフリンを投与すると急性の拡張機能障害が生じることを示している.

左室拡張は4つの相からなる. すなわち大動脈の閉鎖から僧帽弁の開放までの等容拡張期, 早期血液流入期, 緩徐血液流入期, 心房収縮に伴う血液流入期である. 近年, 心臓超音波検査のバルスドプラ法の進歩により, 左室への血流量が最大となる拡張早期僧帽弁血液流入期を中心に拡張能の解析が行われるようになった^{1, 3, 8, 13~15}. Pinamontiらは拡張性心筋症のDCT値で2群に分けDCT低下群で予後が悪いことを報告した¹⁶. Redfieldらは左室流入血流速波形のE/A (正常0.75~1.5)は軽度拡張障害では小さくなるが, 重症になると偽正常化し, E/Aは1.5を越えることを述べた¹⁵. しかし, バルスドプラ法では拡張不全が重症化すると, E/Aが偽正常化すると

いう欠点がある。

最近、心臓超音波検査の組織ドプラ法によるEa波が左室拡張不全を反映することが示された¹⁷⁻¹⁹⁾。本研究では、Ea波はカルシウム+ノルエピネフリン群で他の群に比べ有意に減少した。E/Eaはカルシウム+ノルエピネフリン群で有意差を認めなかった。カルシウム+ノルエピネフリン群で、Ea波が低下しているのに、E波、A波が上昇せず、むしろ低下する理由は本研究からは明らかではないが、拡張障害がより高度になると、E波、A波が低下する可能性が考えられ、今後の検討が必要である。

左室の拡張機能はおもに左室の大きさ、左室容量、左室壁の厚さ、生理的な性質 (physical property)、心筋弛緩のプロセスに規定され、左室駆出率を保持した状態での拡張機能不全の発症には多くの要因がある²⁾。左室流入拡張機能不全は左室弛緩の減少と左室stiffnessの上昇の結果と考えられている¹⁴⁾。

ノルエピネフリンは血管平滑筋や心筋の収縮を増強することが知られている。しかしながら、ノルエピネフリンが拡張障害を起こすことはこれまでに報告されていない。ノルエピネフリンの血中濃度は心不全の重症度をよく反映し^{9,10)}、血漿ノルエピネフリン濃度800 pg/ml以上の患者でNYHA III~IVの心不全患者の予後は極めて不良であることが報告されている⁹⁾。今回の実験結果で、カルシウム注入でノルエピネフリンそれ自体が拡張障害を起こす原因となる可能性を示している。即ち急性期の心不全において、血中ノルエピネフリン増加は心不全の二次的結果ではなく、ノルエピネフリンそのものが左室心筋拡張障害を起こしていることが示唆される。

なぜカルシウム負荷とともにノルエピネフリンの投与で左室の拡張障害が起こるのか。ノルエピネフリンなどのカテコラミンはprotein kinase Aを刺激し心筋細胞の筋小胞体などによる細胞内Ca²⁺ハンドリングを変化させる。心不全ではサイクリックAMPが上昇しCa²⁺トランジェントが増加する^{20,21)}。最近、心不全では筋小胞体のリアノジン受容体に結合しているカルスタピンとの結合性が減少し、このような状況下でノルエピネフリンは筋小胞体でのリアノジン受容体とカルスタピンとの結合の不安定化をおこし、拡張期カルシウム流出を惹起させることが述べられている^{22,23)}。これらのことから、心臓にカルシウム負荷しノルエピネフリンを加えると拡張期の細胞内カルシウムをさらに増加させると考えられる。しかしながら拡張障害に細胞内カルシウムが直接関与していないとする報告もあり²⁴⁾、今後、細胞内カルシウム濃度の測定を含む検討が必要と考えられる。また、カルシウム+ノルエピネフリン群では左室内圧の立ち上がり

が低下しており、dP/dtや左室圧-容積曲線などの検討も今後必要である。

本研究において、カルシウム負荷後にカルシウムとノルエピネフリンを投与すると、実験的に急性の心臓拡張障害が起こることが明らかとなった。今後、本研究で示した実験系をもとに、拡張不全の病態の解析や、有効な薬剤の開発に応用されることが期待される。

文 献

- 1) Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, and Hess OM. : Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*, **45** : 813-825, 2000.
- 2) Gaasch WH and Zile MR. : Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med*, **55** : 373-394, 2004.
- 3) Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, et al : Congestive heart failure : echocardiographic insights. *Am J Med*, **75** : 750-755, 1983.
- 4) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, et al : Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol*, **54** : 778-782, 1984.
- 5) Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al : Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. Prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*, **33** : 1948-1955, 1999.
- 6) Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A-M, et al : The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*, **344** : 17-22, 2001.
- 7) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al : Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*, **98** : 2282-2289, 1998.
- 8) Pedersen F, Raymond I, Madsen LH, et al : Echocardiographic indices of left ventricular diastolic dysfunction in 647 individuals with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail*, **6** : 439-447, 2004.
- 9) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al : Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, **311** : 819-823, 1984.
- 10) Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, et al : Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*, **94** : 690-697, 1996.

- 11) Kaneko N, Teraoka K, Horikawa Y, et al : Induction of Kinetic Cell Death and its underlying mechanisms. *Jpn Circ J*, **55** : 1118-1123, 1991.
- 12) Braunwald E. : Ventricular pressure. In "Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine" vol.1. 7th edition ed by Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Elsevier Inc., Philadelphia, pp 409, 2005
- 13) Yamamoto K, Redfield MM, and Nishimura RA. : Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart*, **75** (Suppl 2) : 27-35, 1996.
- 14) Zile MR and Brustaert DL. : New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure : Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, **105** : 1387-1393, 2002.
- 15) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al : Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, **289** : 194-202, 2003.
- 16) Pinamonti B, Zecchin M, Lenarda AD, et al : Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy : an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol*, **29** : 604-612, 1997.
- 17) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al : Doppler tissue imaging : A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, **30** : 1527-1533, 1997.
- 18) Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al : Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, **102** : 1788-1794, 2000.
- 19) Prunier F, Gaertner R, Louedec L, et al : Doppler echocardiographic estimation of left ventricular end-diastolic pressure after MI in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **283** : H346-H352, 2002.
- 20) Grossman W. : Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation*, **81** (suppl III) : III-1-7, 1990.
- 21) Morgan JP, Erny RE, Allen PD, et al : Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation*, **81** (suppl III) : III-21-32, 1990.
- 22) Wehrens XHT, Lehnart SE, Reiken SR, et al : Protection from cardiac arrhythmia through ryanodine receptor-stabilizing protein calstabin2. *Science*, **304** : 292-296, 2004.
- 23) Wehrens XHT and Marks AR. : Novel therapeutic approaches for heart failure by normalizing calcium cycling. *Nat Rev Drug Discov*, **3** : 565-573, 2004.
- 24) Eberli FR, Strömer H, Ferrell MA, et al : Lack of direct role for calcium in ischemic diastolic dysfunction in isolated hearts. *Circulation*, **102** : 2643-2649, 2000.

**Acute Diastolic Dysfunction due to Administration of Norepinephrine under Calcium Overload in the Rat
— Left Ventricular Hemodynamics and Echocardiographic Study —**

Takahide Nakajima¹⁾, Makoto Shinozaki¹⁾, Naoyuki Ohtani¹⁾,
Noboru Kaneko¹⁾ and Ryuko Matsuda²⁾

*Department of Cardiology and Pneumology¹⁾
and Department of Clinical Laboratory Medicine²⁾,
Dokkyo University School of Medicine, Mibu Tochigi, 321 - 0293 JAPAN*

In diastolic dysfunction, cardiac cells in the diastolic phase do not rapidly or completely return to the normal state of relaxation. However, the detailed mechanism remains unknown. To develop an acute diastolic dysfunction model in the rat, norepinephrine (30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) with calcium (12 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$) was administered for 20 minutes, following 20-minute administration of calcium, compared with the control group. A cardiovascular mikro-tip pressure transducer catheter was inserted into the left ventricle, and the intraventricular pressure and left ventricular end-diastolic pressure were determined. Early diastolic mitral annular velocity (Ea), E and A waves, deceleration time (DCT) and left ventricular ejection fraction were estimated using tissue Doppler imaging and echocardiogra-

phy. In the norepinephrine with calcium group, no significant change in left ventricular pressure was found, but left ventricular end-diastolic pressure was markedly increased. On echocardiography, no change was found in left ventricular ejection fraction, but the E wave, DCT and Ea wave were decreased, in comparison with the control, calcium alone and norepinephrine alone groups. The results of this study could indicate that norepinephrine administration with calcium causes acute diastolic dysfunction in the rat.

Key Words : ventricular diastolic dysfunction, rat, calcium, norepinephrine