

FUNZIONALITÀ E INSUFFICIENZA DEL VENTRICOLO SINISTRO (Parte I)*

MARK D. KITTLESON

DVM, PhD, University of California, Davis

Il presente lavoro è diviso in due parti e descrive la funzionalità del ventricolo sinistro e il relativo stato di insufficienza. Nella prima parte vengono prese in considerazione le cause generali dell'insufficienza cardiaca e le variabili da cui dipende la normale funzionalità del cuore sinistro.

Nelle illustrazioni vengono rappresentate le sezioni del ventricolo sinistro durante varie fasi del ciclo cardiaco, descrivendo la funzionalità della camera in condizioni normali e nel corso di diverse patologie ventricolari. Le immagini delle sezioni ottenute con un approccio parasternale destro sono facilmente comprensibili per gli esperti in tecniche ecografiche. Le illustrazioni mettono in evidenza i processi a carico del miocardio e delle camere ventricolari nel corso della patologia considerata. Nella seconda parte verranno descritte le modalità con cui le patologie del ventricolo sinistro alterano la funzionalità ventricolare e infine determinano la comparsa di insufficienza cardiaca sinistra.

Il ventricolo sinistro è comunemente sede di processi patologici. Le cardiopatie spesso non sono associate a segni di insufficienza cardiaca. La definizione di cardiopatia comprende qualsiasi forma di anomalia cardiaca, dal rigurgito valvolare alla persistenza della vena cava craniale sinistra. L'insufficienza cardiaca, che rappresenta l'esito finale di una cardiopatia, è una sindrome clinica che si manifesta con congestione e/o edemi e scarsa perfusione periferica. Una cardiopatia non comporta necessariamente lo sviluppo di insufficienza cardiaca oppure ne può provocare la comparsa quale esito finale o, altre volte, in tempi molto brevi. La presenza di insufficienza cardiaca implica sempre l'esistenza di una cardiopatia. I segni clinici dell'insufficienza cardiaca rendono sempre necessaria una terapia. Alcune cardiopatie risultano refrattarie alle terapie e, in medicina veterinaria, spesso non vengono trattate fino alla comparsa di manifestazioni riferibili ad insufficienza cardiaca.

DEFINIZIONE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Comunemente, l'insufficienza cardiaca viene definita come 1) alterazione della funzionalità cardiaca che rende il cuore incapace di imprimere al sangue una velocità proporzionale al fabbisogno del metabolismo tissutale oppure 2) incapacità del cuore di inviare una quantità di sangue sufficiente a soddisfare i fabbisogni metabolici dell'organismo quando la pressione di riempimento è nella norma, a condizione che il ritorno venoso al cuore sia normale.^{1,2} Queste definizioni sono incomplete poiché considerano unicamente le situazioni in cui la disfunzione sistolica induce segni di insufficienza cardiaca e descrivono soltanto l'incapacità del cuore di inviare sangue in direzione anterograda, all'interno dell'arteria aorta (situazione comunemente definita come riduzione della gittata cardiaca).

Le definizioni precedenti tralasciano alcune patologie (ad es. la miocardiopatia ipertrofica nel gatto) in cui la gittata cardiaca non si riduce, le condizioni di congestione ed edema derivano principalmente dall'ipertrofia concentrica (e quindi dall'ispessimento e irrigidimento) del ventricolo sinistro e che si manifestano soprattutto in fase diastolica. Questa omissione dipende dal fatto che, nei pazienti umani con insufficienza cardiaca, le disfunzioni esclusivamente diastoliche raramente sono all'origine di insufficienza cardiaca, benché questo tipo di anomalia (isolata o associata a disfunzioni sistoliche) venga riscontrata con frequenza crescente.³⁻⁶

Nel presente lavoro, l'insufficienza cardiaca viene definita come sindrome clinica derivante da disfunzioni sistoliche e/o diastoliche che induce la comparsa di segni clinici riferibili a congestione o edema (ad es. edema polmonare, ascite o versamento pleurico) e/o a ridotta perfusione periferica (gittata cardiaca ridotta) in condizioni di riposo o durante l'esercizio fisico.

Pertanto, l'insufficienza cardiaca deve dipendere da un'anomalia della funzionalità cardiaca (contrariamente, ad esempio, alla riduzione della gittata cardiaca in caso di shock ipovolemico) e, ai fini pratici, deve provocare segni clinici riconoscibili dal proprietario o dal veterinario.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 16, N. 3, marzo 1994, 287-308. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Le alterazioni della funzionalità cardiaca di lieve entità possono essere rilevate con mezzi sofisticati, quali la cate-terizzazione cardiaca e l'ecocardiografia; tuttavia, se non comportano manifestazioni cliniche evidenti, solitamente vengono definite come patologie o disfunzioni specifiche (ad es. insufficienza miocardica in caso di ridotta contrattilità del miocardio) piuttosto che come insufficienza cardiaca. Nel presente lavoro, il termine *insufficienza cardiaca* viene utilizzato quando sia possibile rilevare segni di congestione o edemi oppure di ridotta gittata cardiaca. Il termine *insufficienza cardiaca congestizia* viene adoperato quando siano presenti esclusivamente segni di congestione ed edemi, mentre la definizione di *insufficienza cardiaca a bassa gittata* verrà utilizzata quando le manifestazioni siano riferibili unicamente a riduzione della gittata cardiaca.

Le anomalie della funzionalità cardiaca considerate nel presente lavoro sono unicamente quelle che colpiscono la parte sinistra del cuore (o cuore sinistro). Il cuore destro presenta una forma particolare che rende difficile lo studio della sua funzionalità e l'interpretazione fisiopatologica delle affezioni che lo colpiscono. Generalmente, è corretto ritenere che la fisiopatologia di un certo tipo di affezione del cuore destro assomigli per molti versi a quella di condizioni analoghe del cuore sinistro, come nel caso della stenosi polmonare e della stenosi aortica.

CAUSE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

L'insufficienza cardiaca rappresenta l'esito finale di numerose patologie cardiache e pericardiche e può derivare da anomalie della funzionalità cardiaca molto diverse fra loro, quali insufficienza miocardica (ridotta contrattilità miocardica [muscolo cardiaco debole], una forma di disfunzione sistolica), rigurgito valvolare (mancata tenuta valvolare, una forma di disfunzione sistolica) e aumento della rigidità miocardica (una forma di disfunzione diastolica).² L'insufficienza miocardica è il classico tipo di disfunzione che solitamente viene associato ad insufficienza cardiaca. La condizione può indurre lo sviluppo di segni riferibili ad insufficienza cardiaca ma può anche essere presente in soggetti privi di tali manifestazioni. Nei cani con miocardiopatia dilatativa, lo stato di disfunzione e insufficienza miocardica sembra persistere per diversi anni prima che si rendano evidenti manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca.⁷ Sembra che alcuni gatti possano vivere diversi anni con deficit di taurina e insufficienza miocardica di entità lieve o moderata senza manifestare segni di insufficienza cardiaca.⁹

La condizione di insufficienza miocardica, non associata a insufficienza cardiaca, può essere rilevata per via ecocardiografica e si manifesta con una ridotta escursione della parete ventricolare sinistra libera e del setto interventricolare in fase sistolica. Generalmente, lo stato di insufficienza miocardica è grave quando si rendono evidenti i segni clinici. La condizione può insorgere secondariamente ad altre patologie croniche del ventricolo sinistro, quali il rigurgito aortico e il dotto arterioso persistente. Al contrario, l'insufficienza miocardica manca in altri tipi di affezione ventricolare, anche quando il soggetto manifesti segni di insufficienza cardiaca. La miocardiopatia ipertrofica felina ne è un classico esempio; infatti i gatti che ne sono

colpiti possono presentare uno stato di insufficienza cardiaca congestizia con contrattilità del miocardio apparentemente normale e aumento del rendimento del ventricolo sinistro per effetto dell'accresciuta massa miocardica. In questa condizione, i segni di insufficienza cardiaca sono dovuti all'estremo ispessimento e irrigidimento del muscolo cardiaco oltre al rigurgito mitralico comunemente presente.

Nei cani di piccola taglia, il rigurgito mitralico sembra rappresentare un ulteriore esempio di patologia in cui l'insufficienza miocardica non costituisce l'inconveniente prevalente.⁹ In questa condizione, il principale responsabile delle manifestazioni di insufficienza cardiaca è chiaramente l'imponente rigurgito (reflusso) di sangue nell'atrio sinistro e non una riduzione della contrattilità miocardica che, tuttavia, può comparire negli stadi finali dell'affezione. In alcuni cani giovani, la persistenza del dotto arterioso può non essere all'origine di insufficienza miocardica clinicamente significativa mentre può provocare segni di insufficienza cardiaca. Uno stato grave di insufficienza miocardica si può sviluppare quando la lesione non venga trattata per mesi o per anni.

SEGNI DI INSUFFICIENZA CARDIACA

I segni di insufficienza cardiaca si dividono in manifestazioni riferibili a 1) congestione ed edema (insufficienza cardiaca congestizia o retrograda), 2) flusso ematico insufficiente (insufficienza cardiaca da bassa gittata o anterograda), o 3) notevole riduzione del flusso ematico o abbassamento della pressione sanguigna (shock cardiogeno).² Benché lo shock cardiogeno sia un evento raro nel corso di insufficienza cardiaca cronica, può verificarsi nei soggetti sottoposti a terapie diuretiche d'urto, che smettono di alimentarsi e di bere e sviluppano stati di grave disidratazione.

Nel corso di insufficienza cardiaca, la congestione e l'edema derivano dall'innalzamento della pressione idrostatica capillare.² Nell'insufficienza cardiaca sinistra, l'innalzamento della pressione diastolica nel ventricolo sinistro (e il conseguente incremento della pressione diastolica nell'atrio sinistro che, in fase di diastole con la valvola mitrale aperta costituisce con il ventricolo una camera unica) o la presenza di pressioni sistoliche e diastoliche elevate nell'atrio sinistro provocano un aumento della pressione venosa polmonare e di quella idrostatica capillare con conseguente sviluppo di edema polmonare. L'innalzamento della pressione diastolica nel ventricolo e nell'atrio sinistro si ripercuote sui capillari polmonari inducendo il trasudamento di liquidi nell'interstizio e negli alveoli polmonari.

Nell'uomo, l'ipertensione nella vena polmonare può essere all'origine di versamento pleurico, probabilmente perché le vene pleuriche viscerali confluiscono nelle vene polmonari.^{10,11} In base all'esperienza dell'autore, relativa a casi di versamento pleurico in gatti con cardiopatie isolate, le osservazioni condotte nell'uomo possono essere ritenute valide anche nella specie felina. Poiché le vene pleuriche parietali confluiscono nel circolo venoso sistemico, anche l'insufficienza cardiaca destra può provocare lo sviluppo di versamenti pleurici. La coesistenza di insufficienza cardiaca sinistra e destra rappresenta la situazione ideale allo sviluppo di un versamento pleurico.

L'innalzamento della pressione diastolica nel ventricolo sinistro generalmente deriva da un notevole aumento del volume ematico e del ritorno venoso al cuore sinistro (che neutralizza la capacità di distendersi delle fibre cardiache) e/o da un irrigidimento del ventricolo stesso che lo rende inadatto a contenere il normale ritorno venoso in condizioni pressorie normali. I segni di insufficienza cardiaca congestizia sinistra comprendono tachipnea, ortopnea, dispnea e tosse. Nell'insufficienza cardiaca congestizia destra, l'innalzamento della pressione diastolica nel ventricolo destro e/o di quelle atriale destra, venosa sistemica e capillare sistemica provoca la comparsa di ascite, versamento pleurico e/o edemi periferici (a seconda della specie).¹²

La diminuzione della gittata cardiaca (flusso di sangue nell'aorta per unità di tempo) riduce la perfusione tissutale inducendo la comparsa di segni clinici quali stanchezza, debolezza, intolleranza all'esercizio fisico, raffreddamento delle estremità, rallentamento del tempo di riempimento capillare, pallore delle mucose e ipotermia.² Nessuna delle manifestazioni elencate, ad eccezione dell'intolleranza all'esercizio fisico, si rende evidente prima che l'insufficienza cardiaca anterograda assuma notevole gravità. Le prove di laboratorio che rivelano la presenza di insufficienza anterograda sono rappresentate da diminuzione della gittata cardiaca, incremento del gradiente arterovenoso di ossigeno (differenza fra i livelli di ossigeno nel sangue arterioso e quelli nel sangue venoso), riduzione della tensione di ossigeno nei soggetti in cui non esistano stati di ipossia o di anemia e infine iperazotemia e acidosi lattica quando la portata cardiaca sia gravemente ridotta.¹³

La riduzione della portata cardiaca comporta una diminuzione della cessione di ossigeno ai tessuti (ossigenazione tissutale = livelli arteriosi di ossigeno × portata cardiaca). Il contenuto di ossigeno nel sangue arterioso (ml di ossigeno in 100 ml di sangue) si ottiene moltiplicando il contenuto di emoglobina (grammi in 100 ml di sangue) × la saturazione di ossigeno (%) × 1,34 (ml di ossigeno per grammo di emoglobina); il numero che si ricava rappresenta i millilitri di ossigeno presenti in una determinata quantità di sangue. Se il consumo tissutale di ossigeno a riposo rimane costante, quando la gittata cardiaca è ridotta le cellule dell'organismo in attività metabolica devono assorbire una quantità di ossigeno maggiore dal sangue per soddisfare il proprio fabbisogno (Fig. 1). Questo comporta una diminuzione del numero di molecole di ossigeno e un abbassamento della pressione parziale del gas a livello dell'estremità venosa del letto capillare. La tensione di ossigeno in tale distretto è un fattore critico da cui dipende il rilascio di quantità sufficienti di ossigeno ai mitocondri.¹⁴

Il valore normale della tensione di ossigeno nei capillari terminali o a livello venoso è superiore a 30 mm di Hg.¹⁴ Se la cessione di ossigeno diminuisce in seguito a riduzione della portata cardiaca, la tensione di ossigeno in tali distretti può scendere al di sotto del livello critico compreso fra 20 e 24 mm di Hg. In queste condizioni, le cellule devono ricorrere al metabolismo anaerobico da cui deriva la produzione di acido lattico.¹³⁻¹⁵ Nel muscolo scheletrico, la produzione di acido lattico provoca una sensazione di affaticamento nel corso dell'esercizio fisico che obbliga il soggetto ad interrompere l'attività. Pertanto, i segni dell'insufficienza cardiaca da bassa gittata di entità lieve o

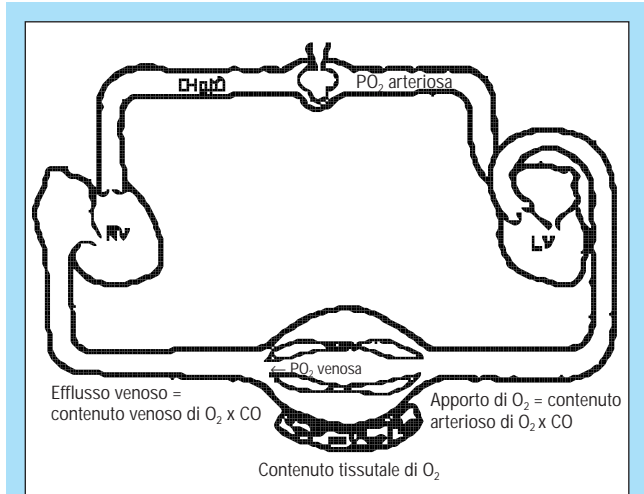


Figura 1A

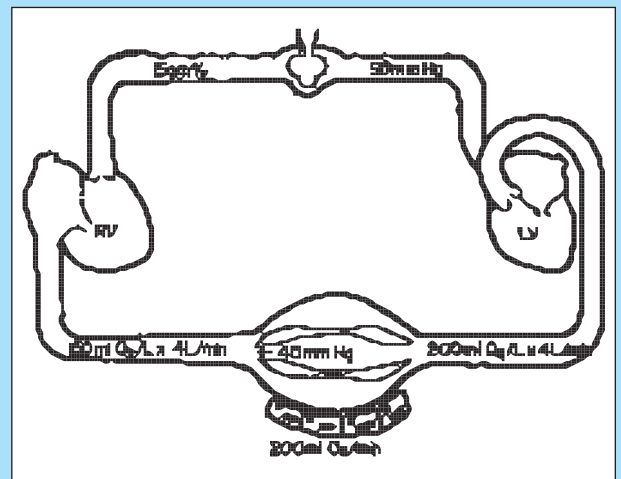


Figura 1B

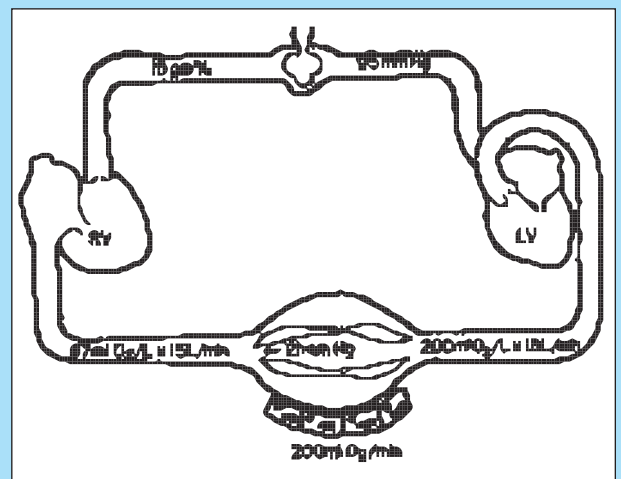


Figura 1C

FIGURA 1 - Rappresentazioni schematiche della circolazione sanguigna in cui viene descritto l'equilibrio fra contenuto arterioso di ossigeno, cessione di ossigeno, consumo di ossigeno e la risultante tensione venosa di ossigeno. (A) [Hgb] = livelli di emoglobina, PO_2 = pressione parziale di ossigeno, RV = ventricolo destro, LV = ventricolo sinistro, CO = gittata cardiaca. (B) Valori normali delle variabili indicate in (A) nella specie canina. gm% = percentuale in grammi. (C) Diminuzione della gittata cardiaca (1,5 l/min) a cui consegue una minore cessione di ossigeno e l'abbassamento della tensione venosa di ossigeno. La riduzione della PO_2 comporta un rilascio insufficiente di ossigeno ai mitocondri e fenomeni di metabolismo anaerobico e acidosi lattica.

moderata si identificano meglio sottoponendo il soggetto ad attività fisica e quindi misurando i livelli ematici di acido lattico o la tensione di ossigeno nel sangue venoso proveniente dai muscoli scheletrici in attività oppure raccogliendo l'anamnesi relativa alle prestazioni fisiche del soggetto. Negli animali colpiti in forma grave, le manifestazioni dell'insufficienza cardiaca anterograda si rendono evidenti anche a riposo.

Nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica, i segni di congestione ed edema solitamente compaiono prima di quelli riferibili a riduzione della gittata cardiaca, che in genere si osservano soltanto associati a stati edematosi.⁶ La pressione arteriosa sistemica di solito rimane entro i limiti normali oppure si abbassa leggermente nelle forme di insufficienza cronica. In uno studio condotto in cani con insufficienza cardiaca cronica conseguente a rigurgito mitralico vennero rilevati valori medi di pressione aortica normali (104 mm di Hg), leggera riduzione dell'indice cardiaco (gittata cardiaca per superficie corporea) (2,92 l/min/mm²) e notevole innalzamento della pressione media nei capillari sistemici e polmonari (40 mm di Hg). L'autore ritiene che questo fenomeno derivi dall'ordine di precedenza attribuito alle varie funzioni dell'apparato cardiovascolare in diverse situazioni.¹⁶

FUNZIONI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Il sistema cardiovascolare svolge tre funzioni fondamentali che consistono nel mantenere la pressione sistemica entro valori normali, assicurare una perfusione tissutale adeguata e mantenere la pressione capillare sistemica e polmonare nella norma¹⁶. Nell'intero organismo esistono meccanismi di controllo sofisticati deputati a garantire la normalità di queste funzioni che, in caso di insufficienza cardiaca non possono essere conservate. Dal punto di vista teleologico, il sistema cardiovascolare ha dovuto evolvere in una delle due direzioni adatte ad affrontare lo stato di insufficienza cronica, cioè permettere il pari deterioramento di ogni funzione oppure favorire l'alterazione più rapida di una o due funzioni a vantaggio della seconda o della terza. Le osservazioni condotte in ambito clinico e sperimentale dimostrano che nel corso dell'insufficienza cardiaca cronica si verifica la seconda situazione. Sicuramente, i barorecettori sensibili agli innalzamenti pressori, deputati a mantenere la pressione arteriosa sistemica entro i limiti normali, predominano su quelli sensibili agli abbassamenti pressori che, nei mammiferi, hanno il compito di mantenere entro valori normali la pressione venosa.¹⁷⁻²⁰

Secondo l'autore, nel corso di insufficienza cardiaca cronica il sistema cardiovascolare funziona secondo un ordine di precedenza, la più importante delle quali è mantenere la pressione arteriosa sistemica nella normalità. Ad esempio, se la contrattilità del miocardio si attenua improvvisamente (ad es. in caso di infarto miocardico esteso con conseguente riduzione della gittata sistolica), la gittata cardiaca subirà una riduzione. Se il volume di sangue immesso nel sistema arterioso diminuisce, la pressione arteriosa sistemica subirà un abbassamento fino a quando il tono vascolare (e quindi le resistenze vascolari periferiche) rimarrà invariato (flusso ematico \times resistenze vascolari periferiche = pressione arteriosa).

Il sistema cardiovascolare deve rispondere 1) innalzando la pressione sanguigna mediante un aumento del tono arteriolare e quindi della resistenza al flusso ematico oppure 2) aumentando il flusso ematico attraverso la riduzione del tono arteriolare e delle resistenze al flusso. Il sistema risponde sempre con un aumento del tono arteriolare finalizzato ad innalzare la pressione sanguigna, benché questo comporti l'ulteriore riduzione della gittata cardiaca. Anche nel corso di insufficienza cardiaca cronica viene privilegiata la pressione arteriosa rispetto al flusso. Nella maggior parte dei soggetti con insufficienza cardiaca cronica che l'autore ha esaminato, la pressione arteriosa sistemica era normale o leggermente abbassata mentre la gittata cardiaca era ridotta.^{21,22}

La funzione del sistema cardiovascolare che occupa il secondo posto in ordine di importanza è la conservazione di una gittata cardiaca normale, mentre la terza e ultima è il mantenimento di valori pressori normali nei capillari. Ad esempio, in un cane con rigurgito mitralico cronico accompagnato da insufficienza cardiaca di lieve entità si verifica la rottura di una corda tendinea. Questa situazione comporta un aumento del flusso ematico nell'atrio sinistro, con conseguente innalzamento pressorio locale e riduzione del flusso ematico anterogrado nell'aorta (gittata cardiaca). L'organismo deve rispondere 1) favorendo la ritenzione di sodio e di acqua per aumentare il volume telediastolico e quindi normalizzare la gittata cardiaca oppure 2) riducendo la ritenzione di sodio e di acqua al fine di abbassare la pressione atriale sinistra e diminuire l'entità dell'edema polmonare. La risposta organica tende sempre a intensificare la ritenzione renale di sodio e acqua al fine di incrementare la gittata cardiaca, nonostante il conseguente innalzamento della pressione atriale.

A causa di questo sistema di precedenza, negli animali con insufficienza cardiaca cronica solitamente si sviluppano prima i segni riferibili a congestione ed edema, mentre quelli dovuti a scarsa perfusione tissutale possono comparire in un secondo tempo. Nei soggetti che vengono portati alla visita con insufficienza cardiaca di grave entità è possibile riscontrare entrambe le manifestazioni. È raro che un soggetto con insufficienza cardiaca cronica presenti unicamente segni di insufficienza anterograda a riposo, a meno che coesista uno stato di disidratazione dovuto a concomitante terapia diuretica e ad anoressia. A causa del sistema di precedenza, fintanto che la gittata cardiaca rimane insufficiente l'organismo tenta di riportarla alla normalità trattenendo sodio e acqua, nonostante la ritenzione idrica aggravi lo stato di edema. Per lo stesso motivo, la pressione sanguigna sistemica rimane entro i limiti normali o subisce abbassamenti lievi fino agli stadi molto tardivi della condizione, benché lo stato di costrizione arteriolare necessario a mantenere un livello pressorio normale contribuisca a ridurre la perfusione tissutale.

Le ragioni di questo tipo di sistema sono solo ipotetiche, mentre è probabile che esistano spiegazioni di ordine teleologico. La pressione sanguigna deve mantenersi entro limiti normali o adeguati per assicurare la perfusione in tre distretti vascolari critici, rappresentati da encefalo, cuore e reni. Poiché in queste tre regioni il letto vascolare oppone una resistenza elevata al flusso sanguigno, si rendono necessarie pressioni relativamente elevate per consentirvi il passaggio del sangue;²³ infatti la pressione media richiesta

in queste sedi deve essere superiore a 50-60 mm di Hg. Negli altri distretti vascolari, il sangue circola in condizioni pressorie nettamente inferiori. Nelle regioni critiche, l'assenza di un flusso ematico adeguato porta rapidamente a morte e pertanto, viene notevolmente privilegiata la conservazione della pressione sanguigna. Quest'ultima è dotata di una riserva piuttosto ampia; infatti, benché i livelli pressori medi siano compresi fra 100 e 110 mm di Hg, valori compresi fra 50 e 60 mm di Hg sono sufficienti. Questa riserva può essere sfruttata dai farmaci che inducono dilatazione arteriolare sistemica.

Quando la gittata cardiaca è ridotta, il sistema vascolare può compensare inducendo uno stato di vasocostrizione in altre regioni corporee e quindi deviando il flusso sanguigno verso le aree critiche.²⁴ Tuttavia, se nelle prime il flusso ematico diviene insufficiente, lo sarà anche la cessione di ossigeno, con conseguente attivazione del metabolismo anaerobico, acidosi lattica, morte cellulare e infine morte del soggetto. Un flusso ematico insufficiente implica un peggioramento delle prestazioni fisiche che, negli animali, significa l'impossibilità di fuga dai predatori. Probabilmente è per questo motivo che la conservazione del flusso ematico assume importanza maggiore rispetto al mantenimento di una pressione capillare normale.

L'innalzamento della pressione capillare provoca la comparsa di edemi, da cui deriva un'ipofunzionalità degli organi interessati. La rapidità con cui l'anomalia porta a morte il soggetto dipende dall'organo coinvolto. Lo stato edematoso a carico di cute e sottocute non mette in pericolo la vita del soggetto, mentre l'edema polmonare fulminante è rapidamente letale. Nell'atrio sinistro degli animali normali sono presenti recettori deputati a impedire l'innalzamento della pressione locale, ma nell'insufficienza cardiaca cronica, queste strutture si desensibilizzano consentendo un rialzo pressorio incontrollato.²⁵ Al contrario, i recettori che regolano la pressione e il flusso sanguigno rimangono funzionanti, a ulteriore dimostrazione delle precedenze relative esistenti nel corso della condizione.

Il sistema cardiovascolare sembra strutturato in modo tale da ritardare quanto più possibile la morte. Il sistema di precedenze consente di compensare le patologie cardiovascolari mantenendo in vita il soggetto per periodi relativamente lunghi. Ad esempio, nella miocardiopatia dilatativa e nel rigurgito mitralico, l'animale può vivere diversi anni prima che l'affezione assuma una gravità tale da neutralizzare i meccanismi compensatori. Solitamente, i soggetti vengono portati alla visita nelle fasi terminali dell'affezione, quando i meccanismi compensatori contribuiscono ad aggravare la situazione. La maggior parte delle terapie è rivolta a contrastare l'effetto di questi meccanismi che spesso appaiono dannosi per il paziente ed è probabile che lo siano al momento della visita. Tuttavia, sono i meccanismi compensatori che hanno mantenuto in vita il soggetto in condizioni cliniche normali prima dello sviluppo dei segni di insufficienza cardiaca; pertanto non devono essere ritenuti inadeguati o eccessivi bensì necessari ed utili.

Nel corso di insufficienza cardiaca, i fattori che danno origine a queste anomalie dipendono dalla patologia in atto. Per comprendere le modalità di risposta dell'organismo alla condizione e l'origine dei segni della stessa è utile considerare alcuni esempi del processo patologico e il

modo in cui questi inducono la comparsa di modificazioni dagli stadi iniziali a quello finale. Nella seconda parte del presente lavoro verranno descritte cinque patologie del ventricolo sinistro rappresentate da stenosi aortica, miocardiopatia dilatativa, rigurgito mitralico, cardiomiopatia ipertrofica e persistenza del dotto arterioso. Poiché la stenosi aortica raramente provoca la comparsa di insufficienza cardiaca, ne verrà fornito soltanto un breve cenno.

La comprensione delle modificazioni che si verificano nel corso di queste patologie è basata sulla conoscenza del concetto di funzionalità ventricolare sistolica e diastolica. Per chiarire la differenza esistente fra funzionalità sistolica normale e anomala, verrà spiegato come si sviluppano le variazioni di volume telediastolico, volume telesistolico, gittata sistolica e spessore delle pareti cardiache nel cuore normale e nel corso di patologie del cuore sinistro. Nella pratica clinica, queste variazioni possono essere determinate attraverso l'esame ecocardiografico bidimensionale. La funzionalità diastolica rappresenta essenzialmente la capacità di rilassamento del ventricolo sinistro nelle fasi diastoliche precoci e la rigidità della camera nelle fasi terminali della diastole. La rigidità diastolica può aumentare a causa di numerosi fattori, quali la presenza di tessuto fibroso nella parete ventricolare e l'ispessimento della stessa.

FUNZIONE SISTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Funzionalità cardiaca

Il cuore è stato oggetto della letteratura romantica ed è stato descritto attraverso studi approfonditi in quella scientifica; è stato anche considerato un organo sacro e complesso, ma è sostanzialmente una pompa dotata di forma e proprietà uniche. La funzione principale del cuore è quella di immettere una certa quantità di sangue nell'arteria aorta ad ogni battito (gittata sistolica). La quantità di sangue emessa dipende da volume ematico esistente nella camera prima che inizi la contrazione (volume telediastolico), entità dello svuotamento della camera al termine dell'emissione (volume telesistolico) e presenza o assenza di reflussi di sangue dal ventricolo o dalle arterie principali. Pertanto, l'attività del cuore è simile a quella di una pompa a pistoni.

Funzione sistolica normale del cuore

Contrazione normale

La capacità normale del cuore di inviare una quantità appropriata di sangue ai tessuti periferici (gittata cardiaca anterograda appropriata; gittata sistolica \times frequenza cardiaca) è determinata da sei fattori rappresentati da precarico, postcarico, contrattilità, estensibilità, sinergia di contrazione ventricolare e frequenza cardiaca.²⁶ Poiché in ambito veterinario le patologie coronariche non vengono trattate, la sinergia ventricolare non verrà discussa in questa sede. In presenza di patologie cardiovascolari bisogna considerare due fattori aggiuntivi rappresentati da ipertrofia cardiaca e reflussi nel sistema cardiovascolare.

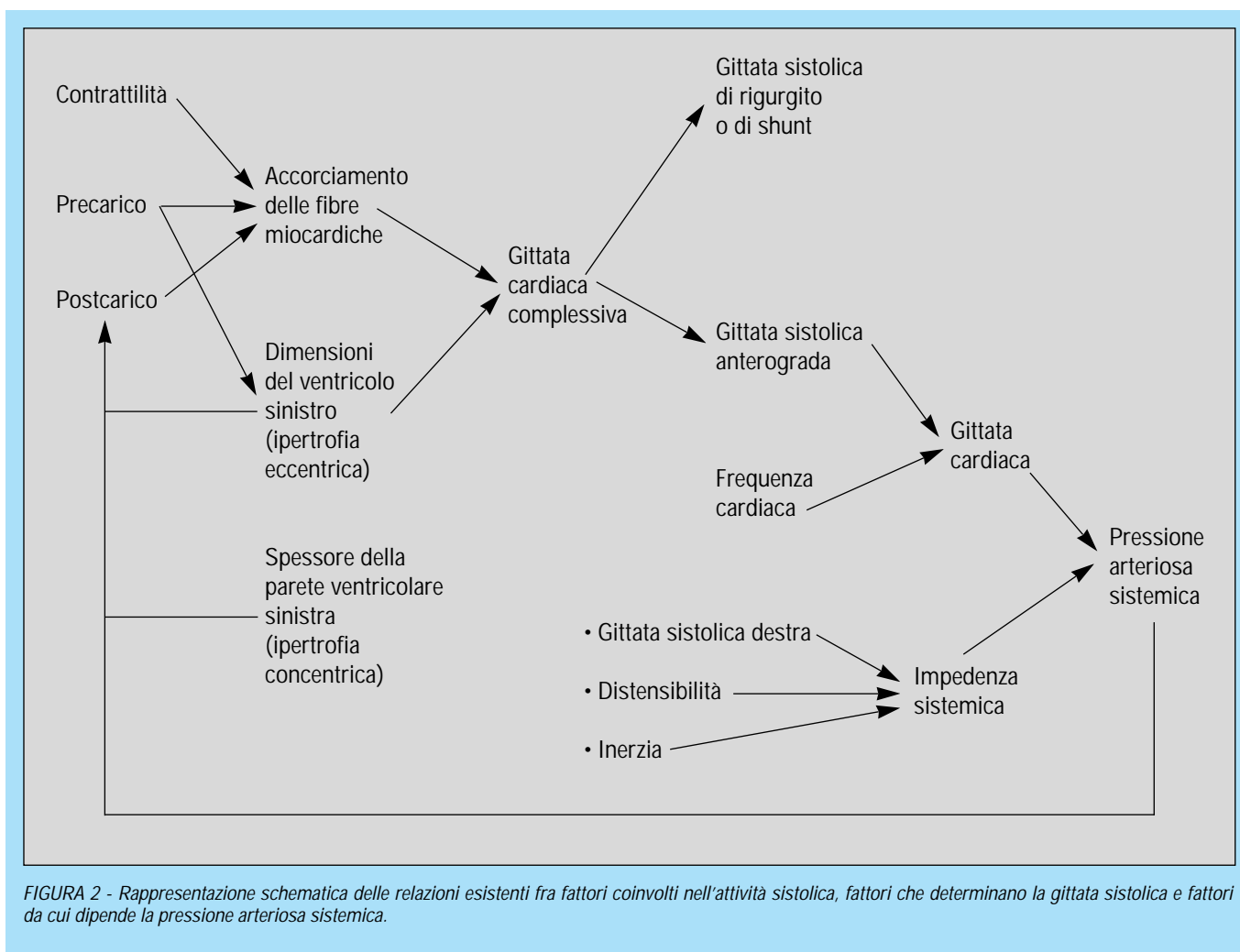


FIGURA 2 - Rappresentazione schematica delle relazioni esistenti fra fattori coinvolti nell'attività sistolica, fattori che determinano la gittata sistolica e fattori da cui dipende la pressione arteriosa sistemica.

Nella Figura 2 vengono schematizzati questi fattori, le rispettive relazioni e gli effetti che inducono sulla gittata cardiaca. Per apprezzare le variazioni di tali fattori nel corso di patologie cardiovascolari bisogna osservare le modificazioni indotte da questi ultimi a carico di volume telediastolico ventricolare, volume telesistolico ventricolare, spessore della parete della camera e capacità del ventricolo di immettere sangue nell'arteria aorta.

Il volume telediastolico è il massimo volume raggiunto dal ventricolo al termine della diastole e il volume telesistolico è il volume minimo raggiunto dalla stessa camera al termine della gittata. Il primo è determinato da taglia del soggetto, precarico (la forza che comporta lo stiramento del miocardio al termine della diastole), estensibilità ventricolare ed entità dell'ipertrofia eccentrica (cioè grado di accrescimento del cuore stimolato dallo stiramento cronico).²⁷ Nel presente lavoro, la taglia del soggetto si ottiene rapportando (dividendo) i volumi e i flussi alla (per la) superficie corporea. Il volume telesistolico è determinato principalmente da contrattilità (la capacità intrinseca del cuore di contrarsi con una certa velocità, forza ed estensione indipendentemente da altre forze) e postcarico (la forza che si oppone alla contrazione nel corso dell'intera sistole).²⁷ L'ipertrofia eccentrica può rappresentare un altro fattore di minore importanza.

La gittata sistolica ventricolare globale è pari alla differenza fra volume telediastolico e volume telesistolico. Questa quantità di sangue può essere immessa integral-

mente nell'arteria aorta quando siano assenti passaggi anomali oppure, in presenza di questi ultimi, verrà immessa in parte anche in altre strutture (ad es. nell'atrio sinistro in caso di rigurgito mitralico oppure nel ventricolo destro quando esistano difetti settali). La gittata sistolica (la quantità di sangue immessa nell'arteria aorta durante la sistole) può diminuire in caso di aumento del postcarico, attenuazione della contrattilità, riduzione del precarico, diminuzione dell'ipertrofia miocardica (atrofia miocardica) o presenza di un reflusso di sangue.

Nella Figura 3 viene schematizzato il ventricolo sinistro normale appartenente ad un animale con superficie corporea pari a 1 m^2 (peso compreso fra 25 e 30 kg). In un cane normale di queste dimensioni, il diametro del ventricolo sinistro al termine della diastole è pari a 4,3 centimetri.²⁸ Elevando al cubo questo valore e dividendolo per 1,5 si ottiene un volume diastolico della camera pari a circa 53 ml/m^2 . Questa formula è basata su studi condotti nel cane per determinare la massa e il volume del ventricolo sinistro.^{29,30} Il metodo non è dotato di estrema precisione, ma fornisce una buona approssimazione e viene riportato a titolo informativo. In ambito veterinario non sono stati condotti studi per ottenere valutazioni più accurate.

In un cane normale, lo spessore della parete è pari a $1,0 \text{ cm/m}^2$.²⁰ Nel settore superiore sinistro della Figura 3 la pressione telediastolica viene schematizzata come una spirale relativamente sottile al centro della camera che preme contro il miocardio. I sarcomeri miocardici vengono rap-

presentati come muscoli che circondano la cavità ventricolare sinistra. L'immagine riportata nel settore superiore destro della figura presenta le stesse misure dell'immagine precedente ma descrive il ventricolo nell'istante che precede l'apertura della valvola aortica. In questo caso, la spirale centrale raffigura il picco pressorio ventricolare. Lo spessore della spirale è maggiore che in fase di diastole poiché il picco pressorio sistolico (da 120 a 180 mm/Hg) è molto più elevato rispetto alla pressione diastolica (da 0 a 12 mm/Hg).

La sezione riportata nel settore centrale inferiore della Figura 3 rappresenta il ventricolo al termine della sistole, quando è stato raggiunto il grado massimo di contrazione. Il ventricolo si contrae quanto possibile nel tempo disponibile. (Il lettore può eseguire lo stesso esperimento tenendo fra i palmi delle mani una molla sottile e comprimendola quanto possibile per un quarto di secondo e ripetendo la prova con una molla di spessore maggiore.) In questo caso, il diametro della camera al termine della sistole è pari a 2,9 cm/m² e il volume telesistolico è 16 ml/m². Lo spessore della parete è aumentato di 1,5 cm/m². Il volume delle pareti è pari a 114 millilitri. Per valutare la massa della parete o il peso del cuore⁷, il volume della parete viene moltiplicato per 1,05 g/ml, che rappresenta la densità del miocardio. Di conseguenza, la massa del ventricolo sinistro è pari a circa 120 g. Calcolando la differenza fra volume telesistolico e volume telediastolico si ottiene la quantità totale di sangue emessa dalla camera cardiaca nel corso della sistole (37 ml/m²). La variazione percentuale di diametro dalla fase di diastole a quella di sistole, o frazione di accorciamento (diametro telediastolico - diametro telesistolico ÷ diametro telediastolico) è di 33%. La frazione di accorciamento fornisce una cifra che descrive il grado di movimento della parete che si rende evidente nel tracciato elettrocardiografico. La percentuale di sangue emessa durante la sistole, o frazione di eiezione, è pari a 69%. La variazione percentuale di spessore della parete dalla diastole alla sistole, o frazione di ispessimento (spessore telediastolico - spessore telesistolico ÷ spessore telediastolico) è pari a 50%.

Precarico

Il precarico è la forza che determina l'entità dello stiramento di un sarcomero miocardico al termine della diastole.^{27,31} Un incremento della forza diastolica comporta un ulteriore stiramento dei sarcomeri che rispondono con una contrazione di maggiore intensità. Nella Figura 4, la pressione telediastolica è stata intensificata inoculando per via endovenosa una soluzione cristalloide per aumentare il ritorno venoso al cuore. L'innalzamento della pressione telediastolica viene rappresentato come una spirale all'interno della cavità ventricolare sinistra che preme contro il miocardio. In ambito cardiaco, la legge di Starling stabilisce che un maggiore stiramento dei sarcomeri (aumento acuto del volume telediastolico) induce una contrazione più energica per espellere l'accresciuto volume di sangue.³¹ Questo effetto conferisce al cuore la capacità di regolare la gittata sistolica ad ogni singolo battito e consente all'organismo di incrementare improvvisamente la gittata cardiaca aumentando il ritorno venoso al cuore.

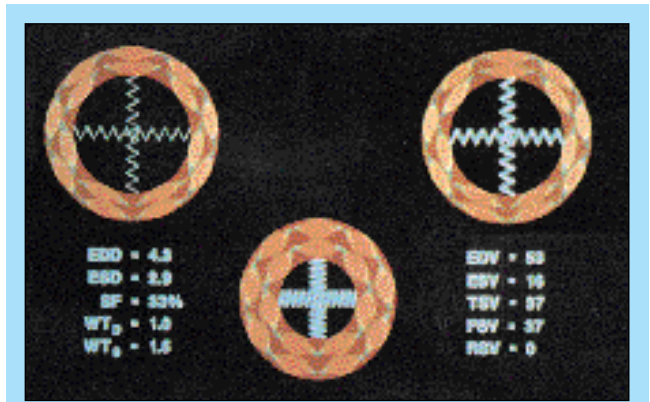


FIGURA 3 - Sezioni di ventricolo sinistro normale in fase telediastolica (in alto a sinistra), immediatamente prima dell'apertura della valvola aortica (in alto a destra) e in fase telesistolica (in basso al centro) in un cane di peso pari a 28 kg (1 m² di superficie corporea). I muscoli schematizzati nella parete ventricolare rappresentano gli elementi contrattili (sarcomeri). Le spirali all'interno della camera rappresentano la pressione intraventricolare. Quanto maggiore viene raffigurato lo spessore della spirale, tanto più elevata risulta la pressione. EDD = diametro telediastolico (cm/m²), ESD = diametro telesistolico (cm/m²), SF = frazione di accorciamento (%), WT_D = spessore della parete nella diastole, WT_S = spessore della parete al termine della sistole (cm/m²), EDV = volume telediastolico (ml/m²), ESV = volume telesistolico (ml/m²), TSV = gittata sistolica globale (ml/m²), FSV = gittata sistolica anterograda (ml/m²), RSV = gittata sistolica di rigurgito (ml/m²).

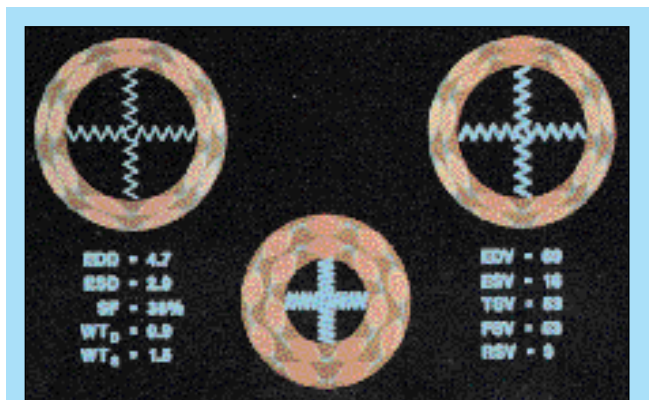


FIGURA 4 - Sezione di ventricolo sinistro normale con precarico massimo. Nella sezione raffigurata nel settore superiore sinistro si noti l'ispessimento della spirale che rappresenta l'innalzamento della pressione telediastolica.

Ad esempio, in fase inspiratoria, l'abbassamento della pressione intrapleurica accresce il ritorno venoso al cuore destro mentre spinge il sangue nella circolazione polmonare, con conseguente riduzione del ritorno venoso al cuore sinistro. In fase espiratoria, la pressione intrapleurica si innalza, provocando il passaggio di maggiori quantità di sangue nel cuore sinistro e riducendo il ritorno venoso al cuore destro. Per effetto della legge di Starling, la gittata sistolica del ventricolo sinistro si riduce nel corso dell'inspirazione e aumenta durante l'espirazione senza variazioni di contrattilità miocardica, mentre a carico del cuore destro si verifica l'opposto. Mediante questo meccanismo, la gittata sistolica può variare ad ogni battito, mentre la gittata ventricolare destra e quella sinistra rimangono equivalenti nel tempo.²⁷ L'aumento della forza di contrazione associato all'allungamento telediastolico dei sarco-

meri può essere imputato a un maggiore rilascio di calcio durante la sistole e a una maggiore affinità per lo stesso elemento da parte del miofilamento (troponina C) nel corso della stessa fase.³²⁻³⁴

La forza che determina questo grado di stiramento dei sarcomeri, supponendo che questi ultimi siano allineati e diretti verso il centro della camera, sarebbe rappresentata dalla pressione nella cavità ventricolare sinistra al termine della diastole (la forza esercitata dalla spirale). Tuttavia, i sarcomeri non sono orientati in questo modo, bensì in circonferenza intorno alla camera. Pertanto è necessario calcolare la forza o tensione che provoca lo stiramento dei sarcomeri.³⁵

La tensione diastolica della parete (σ) è determinata da pressione telediastolica nella camera ventricolare (P_{ed}), raggio telediastolico della camera (r_{ed}) e spessore telediastolico delle pareti (h_{ed}) e viene calcolata approssimativamente mediante la formula: $\sigma = P_{ed} \times r_{ed} \div 2 h_{ed}$.³⁶ In questo modo è possibile calcolare la forza che produce lo stiramento. Il grado di stiramento del sarcomero è determinato anche da distensibilità della camera, orientamento del sarcomero rispetto alle forze a cui è sottoposto e numero di sarcomeri in serie all'interno della cellula. Nella Figura 4 vengono riportati i valori attribuiti in letteratura all'incremento massimo di volume telediastolico raggiunto mediante un aumento del precarico nella specie canina.³⁷ Al termine della diastole, lo spessore della spirale è aumentato e la gittata sistolica ha superato di 16 ml/m² (43%) il livello di base. Questo valore rappresenta la variazione massima che un cuore normale può raggiungere attraverso un aumento del precarico. Questa modificazione è di minima entità in confronto a quelle del volume telediastolico che conseguono a variazioni del grado di ipertrofia eccentrica nel corso di patologie cardiache.

Postcarico

Il postcarico è la forza che si oppone all'accorciamento muscolare impedendo la contrazione. La tensione sistolica della parete è il parametro più idoneo per valutare il postcarico.³⁸ Se il miocardio fosse disposto come un cordone muscolare lineare con un'estremità unita ad un peso e l'altra fissa, il postcarico rappresenterebbe la massa del peso che il muscolo deve sollevare durante la contrazione. A livello cardiaco, il peso (o la forza) che il muscolo deve vincere per accorciarsi e consentire la fuoriuscita del sangue viene valutato calcolando la tensione sistolica delle pareti (s) come $\sigma = P_s \times r_s \div 2 h_s$. Sulla base di questa formula, il postcarico aumenta in concomitanza con innalzamenti della pressione intraventricolare, aumenti di volume (raggio) della camera o diminuzioni di spessore della parete ventricolare.

È utile comprendere quale sia la forza richiesta per raggiungere una certa pressione intraventricolare nel corso della sistole. Nella Figura 3, la pressione intraventricolare in fase sistolica ha raggiunto 140 mm/Hg. Per generare questa pressione è necessaria una certa forza miocardica (tensione sistolica della parete). Sulla base della formula precedente, la forza miocardica necessaria a raggiungere una pressione sistolica di 140 mm/Hg deve essere maggiore quando la camera sia dilatata o la parete ventricolare assottigliata.

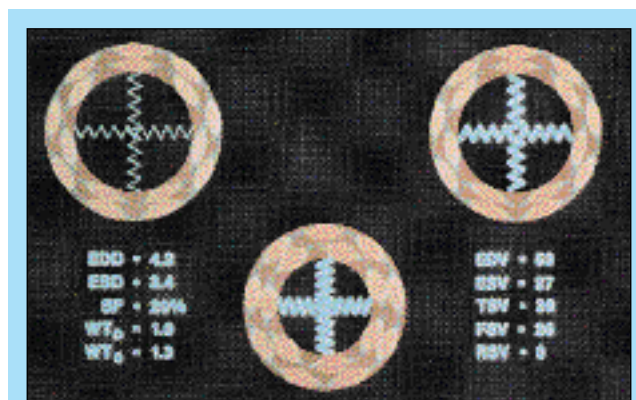


FIGURA 5 - Sezioni di ventricolo sinistro normale in un cane dopo innalzamento della pressione sistolica ottenuto mediante infusione di un agente vasocostrittore per aumentare il postcarico. Si noti l'ispessimento della spirale nelle sezioni superiore destra e centrale che rappresenta l'innalzamento della pressione sistolica.

Nella Figura 5, la pressione intraventricolare è più elevata. La situazione può essere secondaria a costrizione arteriolare sistemica indotta farmacologicamente o a stenosi aortica acuta. Poiché la spirale che rappresenta la pressione intraventricolare è di spessore maggiore che nella Figura 3, sarà necessaria una forza più intensa per comprimerla. In questo caso, la pressione sistolica intraventricolare è notevolmente più elevata (210 mm/Hg anziché 140 mm/Hg) e il miocardio deve produrre una forza maggiore per generarla.

Il concetto di aumento del raggio della camera può essere più difficile da comprendere e, per apprezzarne gli effetti, il lettore può eseguire una prova. Con le mani unite davanti al torace, si generi una certa forza con i bicipiti (che rappresenta la forza generata dal miocardio) e si noti la risultante tensione creata fra le dita (che rappresenta la pressione intraventricolare). Tenendo conto del grado di forza generata dai bicipiti e mantenendo la stessa tensione fra le dita si allontanino le mani unite dal torace. A questo punto si noterà che per mantenere lo stesso grado di tensione fra le dita la forza generata dai bicipiti deve essere maggiore. A livello cardiaco, quando il raggio della camera aumenta, è richiesta una forza più intensa per produrre una pressione sistolica intraventricolare normale. In pratica, una forza di maggiore intensità impedisce la contrazione ventricolare quando il raggio della camera aumenta e la pressione sistolica intraventricolare è normale poiché la forza che si oppone alla contrazione e quella che la produce sono uguali ma contrarie.

Il postcarico dipende in larga misura dalla pressione sistolica intraventricolare. La pressione generata dal ventricolo durante la sistole solitamente corrisponde alla pressione arteriosa sistemica sistolica (tranne in presenza di stenosi aortica) ed è determinata da impedenza all'immissione di sangue nell'arteria aorta, gittata sistolica e velocità del flusso ematico aortico. L'impedenza è la forza che si oppone al flusso anterogrado in un sistema dotato di flusso pulsante o ciclico (ad es. il sistema cardiovascolare).³⁹

Resistenza è il termine applicato allo stesso tipo di forza di opposizione in un sistema con flusso costante anziché ciclico. La resistenza si calcola dividendo la pressione media per il flusso medio (gittata cardiaca). Poiché il raggio delle arteriole sistemiche è il parametro principale da

cui dipendono resistenza e impedenza, entrambe possono essere manipolate facendo uso di vasodilatatori. L'impedenza è influenzata anche dal grado di rigidità dell'aorta e da diversi altri fattori (Fig. 2). Lo stato di insufficienza cardiaca stimola la costrizione delle arteriole sistemiche e l'irrigidimento dell'arteria aorta aumentando il tono del sistema simpatico e i livelli ematici di angiotensina II.

Contrattilità

Il terzo fattore determinante la gittata cardiaca è la contrattilità, una proprietà intrinseca delle cellule miocardiche che può essere modificata da influenze extracellulari e intracellulari. La contrattilità, il precarico e il postcarico influenzano forza, velocità ed entità di contrazione del sarcomero. La contrattilità può essere definita come prestazione miocardica (forza, velocità ed entità di contrazione) indipendente da precarico e postcarico.³¹ Questa definizione non chiarisce in modo esauriente il concetto di contrattilità, la cui comprensione richiede l'analisi dei meccanismi intracellulari che sovrintendono il rilascio del calcio.

Le cellule miocardiche contengono proteine contrattili e proteine coinvolte nel trasporto del calcio. Le prime sono rappresentate dall'actina e dalla miosina che compongono il sarcomero.⁴⁰ Quando la miosina interagisce con l'actina si verifica la contrazione. Al complesso actina - miosina sono associate due proteine di regolazione rappresentate da troponina e tropomiosina.⁴¹ Quest'ultima è una proteina di aspetto bastoncellare, avvolta lungo l'asse centrale del filamento di actina. La troponina è associata alla tropomiosina, su cui si inserisce ad intervalli di 365 angstroms costituendo un complesso a sé stante. La tropomiosina impedisce l'interazione fra actina e miosina, mentre la troponina regola la posizione della tropomiosina. La troponina viene inattivata dagli ioni calcio permettendo il movimento della tropomiosina a cui consegue l'interazione fra actina e miosina che rende possibile la contrazione attiva.

Gli ioni calcio sono immagazzinati in ambito cellulare principalmente nel sarcolemma e nel reticolo sarcoplasmatico. Queste strutture legano attivamente il calcio nel corso della diastole mantenendone i livelli entro valori di circa 10^{-7} M.³¹ In fase sistolica, l'ingresso di ioni calcio nella cellula durante la fase 2 del potenziale d'azione stimola il rilascio del catione dai siti di legame intracellulari. Questo meccanismo innalza i livelli intracellulari del calcio fino a circa 10^{-5} M (un aumento pari a 100 volte).³¹ Lo ione si lega alla troponina, la tropomiosina muta la propria posizione e si verifica la contrazione.⁴² Si ritiene che il massimo livello della forza generata da una contrazione dipenda dal numero di molecole di troponina che si uniscono agli ioni calcio. La percentuale di innalzamento della tensione probabilmente corrisponde alla velocità con cui il calcio si lega alla troponina e la velocità massima con cui il muscolo cardiaco si contrae probabilmente è determinata dal grado di interazione fra actina e miosina e dal tipo di adenosin-trifosfatasi (ATPasi) miosinica.^{43,44}

Un metodo per incrementare la contrattilità è quello di aumentare l'entità e la velocità di rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico. Solitamente, il maggiore rilascio di calcio in fase sistolica è provocato da un aumento della quantità di ioni legati al reticolo sarcoplasmatico nel corso

della diastole. Ad esempio, le catecolamine con attività B_1 -adrenergica innalzano i livelli intracellulari di AMP ciclico stimolando l'adenil-ciclastasi.⁴⁵ A sua volta, l'AMP ciclico stimola un sistema di proteina chinasi che opera la fosforilazione di una proteina (fosfolambene) a livello del reticolo sarcoplasmatico. Questa fosforilazione consente al reticolo sarcoplasmatico di legare più calcio durante la diastole e quindi di rilasciarne maggiori quantità nel corso della sistole. Anche la stimolazione B-adrenergica aumenta la velocità di legame e di rilascio dello ione.

Anche il precarico (l'entità di stiramento del sarcomero) modifica le caratteristiche di sviluppo delle forze del miocardio, probabilmente attraverso variazioni della cinetica intracellulare del calcio. In concomitanza con l'allungamento muscolare, la sensibilità della troponina agli ioni calcio sembra aumentare.

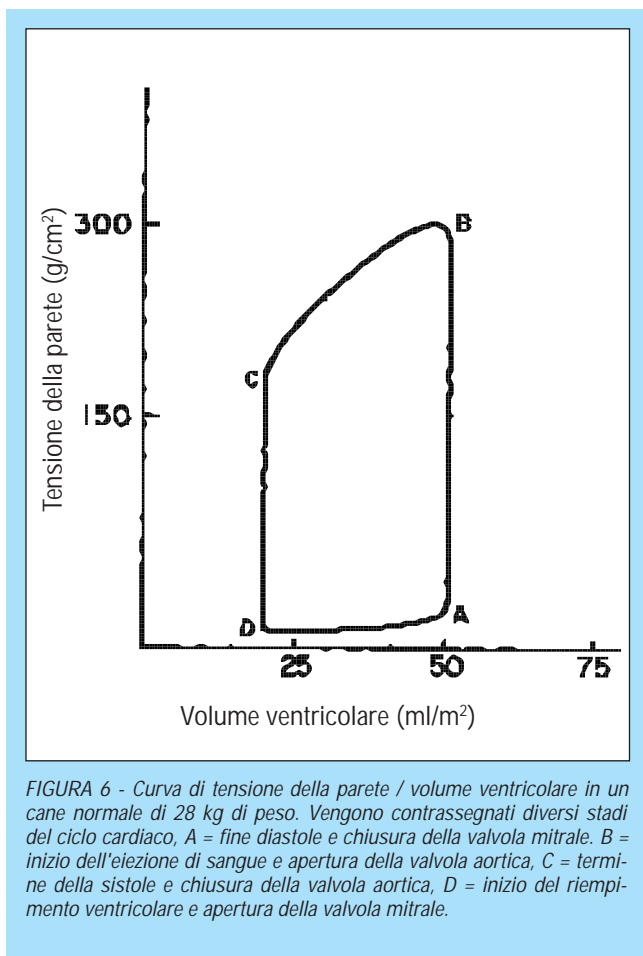
Le proprietà contrattili della cellula miocardica dipendono da diversi altri fattori, alcuni dei quali non sono ancora stati completamente chiariti. La capacità della cellula di produrre energia per generare la contrazione svolge un ruolo determinante ai fini della contrattilità. Nei soggetti con insufficienza miocardica (ridotta contrattilità miocardica), è stato rilevato un abbassamento locale dei livelli intracellulari di adenosintrifosfato che può contribuire ad alterare la contrattilità.^a

Recentemente è stato dimostrato che, in alcune specie, determinate malattie modificano effettivamente il tipo di miosina presente nel sarcomero. In altre specie sembrano verificarsi variazioni nel movimento intracellulare del calcio.⁴⁷ Queste condizioni possono alterare la velocità della contrazione miocardica ma non necessariamente l'entità della stessa.⁴⁸ La situazione è analoga a livello di muscolatura scheletrica, in cui sono presenti fibre a contrazione lenta e altre a contrazione rapida. In alcune anomalie miocardiche, la modificazione della velocità di contrazione del sarcomero potrebbe risultare vantaggiosa; infatti, in patologie diverse si rilevano velocità di contrazione differenti.

Secondo l'esperienza dell'autore, nel rigurgito mitralico l'aumento della velocità di contrazione risulterebbe vantaggioso ed è probabile che si verifichi.⁴⁹ In questa patologia, una contrazione molto lenta (che consente un innalzamento pressorio graduale) comporta il passaggio dell'intera quantità di sangue nell'atrio sinistro prima dell'apertura della valvola aortica. Nella stenosi aortica, la fuoriuscita lenta del sangue sarebbe vantaggiosa e più efficace.⁴⁸ La contrazione lenta induce un innalzamento pressorio di minore entità nel ventricolo sinistro durante la sistole e comporta un minore consumo di ossigeno. Nel cane, in presenza di stenosi aortica si attenua l'attività dell'adenosin-trifosfatasi miosinica, con conseguente rallentamento della contrazione.⁵⁰ In teoria, le fibre miocardiche sembrano potersi modificare in fibre di tipo veloce nel corso di patologie quali il rigurgito mitralico e in fibre di tipo lento nelle affezioni quali la stenosi aortica.

Curve di tensione della parete - volume ematico

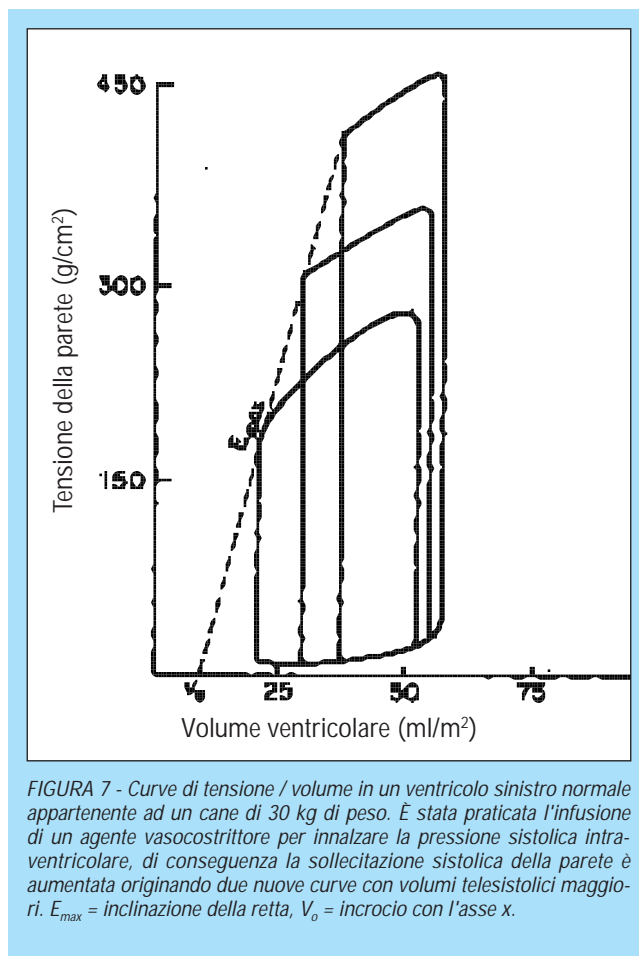
Un ottimo metodo per descrivere la funzionalità e la contrattilità del ventricolo sinistro, soprattutto in presenza di patologie locali, è di mettere in correlazione la tensione della parete ventricolare e il volume ematico del ventricolo



sinistro.^{51,52} Nella Figura 6 viene riportata una curva tensione - volume apparentemente normale. In questo tipo di analisi, la tensione parietale telediastolica è rappresentata dal precarico. Il postcarico è la tensione esercitata nel corso dell'intera sistole ed è pertanto in continuo mutamento. La tensione telesistolica generalmente viene utilizzata per descrivere il postcarico.⁵³

Nel settore centrale inferiore della Figura 6, il volume telesistolico è determinato da contrattilità e postcarico.⁵⁴ Per rendere indipendenti questi due fattori è possibile modificare il postcarico,⁵⁵ come nella Figura 7, dove la pressione sistolica intraventricolare è stata innalzata mediante infusione di un agente vasopressorio con conseguente aumento del postcarico (tensione sistolica della parete). Il confronto con la Figura 5 mette in evidenza il risultato netto di questo tipo di modificazione. All'aumentare della tensione sistolica della parete, il volume telesistolico aumenta. Con l'intensificarsi della forza opposta alla contrazione, vengono impediti anche l'accorciamento e il movimento del miocardio fino a quando la contrattilità non si modifica. La situazione è simile a quella che si verifica nel sollevare un peso. Quanto maggiore è il peso, tanto più breve è l'entità del sollevamento in un dato periodo di tempo e con un dato sforzo muscolare.

Tracciando una retta che colleghi diversi punti nel diagramma tensione telesistolica - volume ematico, è possibile definire la contrattilità.⁵⁶ E_{max} rappresenta il massimo grado di elastanza del ventricolo e V_0 è il volume teorico che potrebbe fuoriuscire dalla camera se il precarico fosse pari a zero. La retta descrive il volume telesistolico corri-



spondente a un dato valore di postcarico in condizioni di contrattilità definite dalla retta stessa. L'attenuazione della contrattilità comporta l'appiattimento della retta e lo spostamento di V_0 verso destra. L'aumento della contrattilità accresce l'inclinazione della retta e provoca lo spostamento verso sinistra di V_0 .⁵⁶

Quando la contrattilità si riduce, il volume telesistolico aumenta in corrispondenza di ogni tensione sistolica della parete (postcarico) poiché il miocardio si indebolisce e non fornisce una contrazione adeguata ad un volume telesistolico normale. Quando la contrattilità aumenta si verifica l'effetto opposto.

Nella Figura 8 viene schematizzata la situazione di aumento della contrattilità miocardica. In un cane con postcarico e precarico normali è stato somministrato un farmaco dotato di effetto inotropo positivo (ad es. dobutamina o milrinone). Se la forza e la velocità di contrazione aumentano, aumenta l'entità della contrazione stessa, a cui consegue una riduzione del diametro e del volume telesistolico e quindi un aumento della gittata sistolica.

Nella Figura 9, il postcarico è stato ridotto somministrando un dilatatore arteriolare (ad es. idralazina) e la situazione è stata raffigurata come assottigliamento della spirale in fase sistolica. Con l'aumento della contrattilità, i volumi sono identici a quelli della Figura 8. Nelle immagini ecocardiografiche è impossibile distinguere fra un aumento di contrattilità e una riduzione di postcarico senza misurare la pressione sanguigna sistemica e quella sistolica nel ventricolo sinistro oppure non conoscendo la capacità contrattile del miocardio.

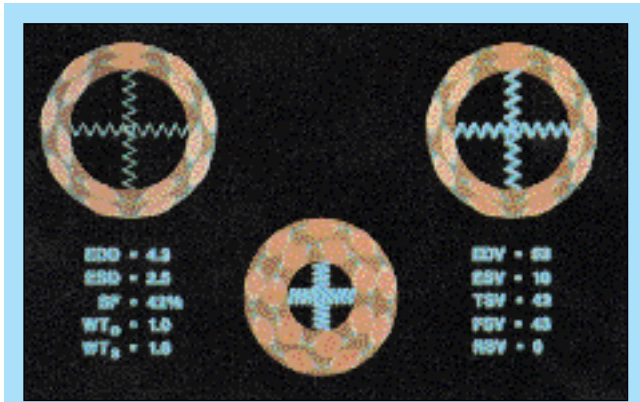


FIGURA 8 - Sezioni di ventricolo sinistro normale in un cane di 28 kg di peso dopo somministrazione di milrinone. In seguito all'accrescersi della contrattilità, il volume telesistolico si riduce con conseguente aumento della gittata sistolica.

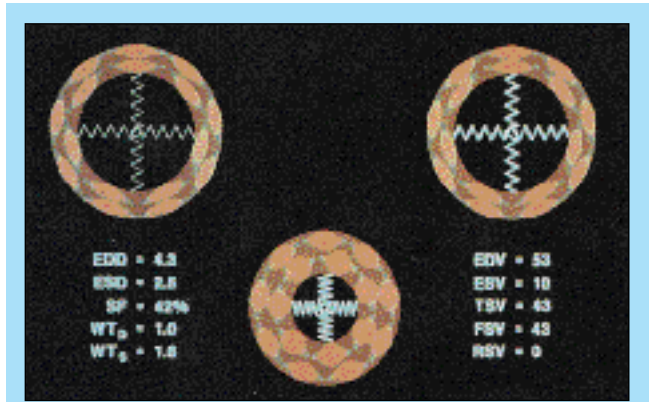


FIGURA 9 - Sezioni di ventricolo sinistro normale in un cane trattato con idralazina per abbassare la pressione sanguigna sistemica e quindi la pressione sistolica nel ventricolo sinistro. Si noti l'assottigliamento delle spirali nelle sezioni superiore destra e inferiore centrale, con conseguente diminuzione del volume telesistolico in quest'ultima.

Frequenza cardiaca

In condizioni normali, la frequenza cardiaca è sotto il controllo di velocità di depolarizzazione diastolica, potenziale di membrana a riposo e soglia di potenziale nel nodo senoatriale. La velocità di depolarizzazione diastolica viene modificata da diversi fattori, quali temperatura, metabolismo basale, tono del sistema simpatico e di quello parasimpatico.²⁷ Il ritmo sinusale accelera per effetto di diverse condizioni (ad es. febbre, tireotossicosi, eccitamento e attività fisica), nel corso delle quali l'organismo richiede una gittata cardiaca più intensa, solitamente perché necessita di un maggiore apporto di ossigeno. L'aumento della frequenza cardiaca in genere è vantaggioso per l'organismo ma può essere dannoso per il cuore. Nel cane, le tachiaritmie possono rivelarsi dannose poiché quando la frequenza ventricolare raggiunge valori compresi fra 240 e 260 battiti al minuto il tempo di riempimento ventricolare diventa inadeguato oppure compaiono situazioni di insufficienza miocardica.⁵⁷ Nelle altre specie animali, la frequenza cardiaca necessaria a provocare stati di insufficienza non è ancora stata definita.

Ipertrofia

Nelle cardiopatie croniche, i fattori citati in precedenza non sono gli unici che influenzano la capacità del ventricolo sinistro di espellere il sangue in esso contenuto. In queste patologie, l'ipertrofia assume estrema importanza e richiede una descrizione dettagliata. Il termine *ipertrofia* indica un processo patologico definibile come aumento del peso di un organo dovuto ad un incremento delle dimensioni cellulari e non a variazioni nel numero di cellule che lo compongono. L'aumento di dimensioni delle cellule miocardiche deriva da fenomeni di iperplasia del sarcomero (aumento numerico degli elementi contrattili) e si ritiene che coinvolga le strie intercalari che, proliferando, danno origine ai sarcomeri neoformati.⁵⁸ A livello cardiaco si verificano due tipi di ipertrofia, quella eccentrica e quella concentrica.^{59,60}

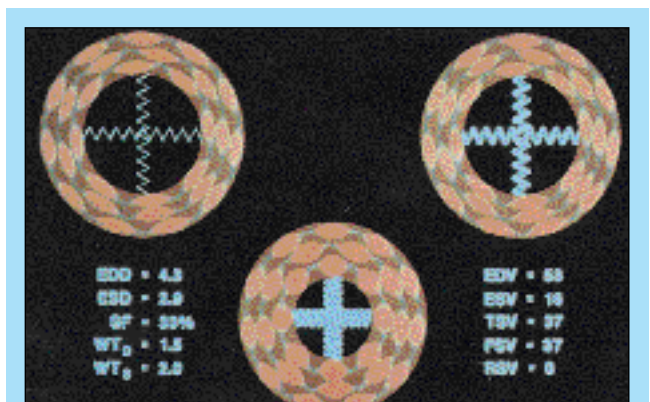


FIGURA 10 - Sezioni di ventricolo sinistro normale in un cane con ipertrofia concentrica secondaria a stenosi aortica. Si notino l'ispessimento della spirale nelle sezioni superiore destra e inferiore centrale, l'ispessimento della parete dovuto all'aggiunta di una nuova fila di elementi contrattili e la normalità del volume telesistolico in confronto alla Figura 4.

Ipertrofia concentrica. L'ipertrofia concentrica è caratterizzata da ispessimento della parete con camera di dimensioni normali (oppure ridotte nei casi gravi).⁶¹ La condizione si verifica in risposta ad innalzamenti della pressione sistolica intraventricolare (sovraccarico pressorio) e quindi ad aumenti della tensione sistolica della parete, come avviene nella stenosi aortica o nell'ipertensione sistemica. In queste situazioni, lo sviluppo di ipertrofia concentrica favorisce la normalizzazione della tensione sistolica della parete.^{57,62}

Realizzando sperimentalmente una situazione di stenosi aortica, inizialmente i valori di volume telediastolico, volume telesistolico e spessore della parete sarebbero normali. Non appena subentrata la stenosi, la pressione sistolica intraventricolare si innalzerebbe (Fig. 5), aumentando la tensione sistolica delle pareti ($P \times r : 2h$) o postcarico. Questa forza di maggiore intensità eserciterebbe una compressione sulle pareti del ventricolo sinistro rendendone più difficile la contrazione con conseguente aumento del volume telesistolico. La situazione comporterebbe una riduzione della gittata sistolica. Per compensare questo effetto, lo spessore della parete cardiaca deve aumentare

per ridurre la tensione sistolica o postcarico. Infine, questo processo consente la normalizzazione del volume telesistolico senza modificare la contrattilità, come descritto nella Figura 10.

Il meccanismo di sviluppo dell'ipertrofia e lo stimolo che ne è all'origine non sono stati definitivamente chiariti; tuttavia sembra che l'innalzamento della pressione o tensione agente sulla parete (in fase sistolica o diastolica) stimoli la replicazione dei sarcomeri all'interno delle cellule.^{63,64} In cellule miocardiche isolate è stato osservato che l'ingresso del sodio aumenta in risposta ad incrementi del carico e che la sintesi di proteine miocardiche varia in proporzione ai livelli del catione.⁶⁵ Pertanto, l'ingresso del sodio secondario a deformazioni della parete può rappresentare uno dei segnali che traducono le modificazioni di carico (forza) in stimolo alla sintesi di actina e miosina, con conseguente sviluppo di ipertrofia miocardica. Nello studio relativo all'influenza esercitata dal sodio sulla crescita cellulare è stato evidenziato che la ouabaina (un glucoside digitalico) inibisce la sintesi proteica.⁶¹ Oltre ai fattori meccanici, anche altri di natura neuromorale, quali stimolazione dei recettori alfa-adrenergici, angiotensina II e un prodotto neoformato a livello del miocardio (miotropina) sembrano indurre la comparsa di ipertrofia miocardica.⁶⁶⁻⁶⁹

Nell'ipertrofia concentrica si ritiene che la replicazione dei sarcomeri avvenga in parallelo, con conseguente dilatazione delle cellule e ispessimento della parete. Nei pazienti umani con stenosi aortica è stato osservato che il diametro delle fibre miocardiche aumenta.⁷⁰ L'aumento di volume delle cellule miocardiche implica un aumento della percentuale di spazio cellulare occupato dai sarcomeri.⁷¹ L'apparente ipertrofia cellulare in realtà rappresenta l'iperplasia dei sarcomeri. Tuttavia, alcune osservazioni indicano che nell'ipertrofia concentrica si verifica anche un certo grado di iperplasia cellulare.^{72,73}

In base all'esperienza clinica dell'autore, la stenosi aortica nella specie canina raramente comporta lo sviluppo di insufficienza cardiaca, se non in presenza di rigurgito mitralico. I cani vengono portati alla visita quando coesistono situazioni di stenosi subaortica e displasia della valvola mitrale. In questi soggetti, solitamente, le manifestazioni di insufficienza cardiaca compaiono in età giovanile e la prognosi è sfavorevole. L'autore ha osservato un solo caso di insufficienza miocardica e insufficienza cardiaca di grave entità secondarie a stenosi subaortica. In uno studio relativo a cani con grave stenosi aortica indotta sperimentalmente (massima pressione sistolica intraventricolare = 254 +/- 14 mm/Hg e spessore della parete = 18,4 +/- 1,2 mm) la funzionalità ventricolare sinistra era normale in condizioni di riposo.

Nell'uomo, gli indici di funzionalità ventricolare sinistra possono essere ridotti nei pazienti con stenosi aortica. In uno studio è stato suggerito che questo effetto può dipendere da un grado inadeguato di ipertrofia concentrica a cui consegue un'eccessiva tensione sistolica della parete piuttosto che un'insufficienza miocardica.⁷⁴ Nei cani con stenosi aortica di grado moderato (aumento della massa ventricolare sinistra pari all'81%) indotta sperimentalmente, l'ossigenazione miocardica era normale. Questa osservazione consente di spiegare la notevole rarità dello stato di insufficienza miocardica nei soggetti affetti dalla condizione.⁷⁵

Ipertrofia eccentrica. L'ipertrofia eccentrica differisce da quella concentrica. La prima si sviluppa quando l'aumento del volume telediastolico (sovraccarico di sangue) risulta vantaggioso per il cuore. La condizione è caratterizzata da un aumento di volume o diametro della camera ventricolare sinistra associato a uno spessore della parete relativamente normale.⁵⁷ In questa situazione, il peso del ventricolo sinistro è superiore alla norma. Un incremento ponderale può derivare da fenomeni di ipertrofia oppure di iperplasia cellulare associati o meno ad aumenti delle componenti cellulari interstiziali. Nell'ipertrofia eccentrica, la maggior parte dell'accrescimento sembra dovuto a fenomeni di ipertrofia cellulare indotti dalla replicazione dei sarcomeri in serie (termino terminale).⁶⁰ Si verifica inoltre un aumento dei componenti interstiziali, fra cui una più intensa fibrosi.⁶⁰

L'aumento del volume telediastolico è vantaggioso in numerose forme di cardiopatia poiché un cuore di dimensioni maggiori espelle una maggiore quantità di sangue per una data percentuale di accorciamento delle fibre miocardiche (frazione di accorciamento). In un cane di 5 kg di peso, la frazione di accorciamento è uguale a quella esistente in un cane di 30 kg; quest'ultimo tuttavia presenta una gittata sistolica maggiore poiché il volume telediastolico è più elevato. L'ipertrofia eccentrica si sviluppa nelle affezioni che comportano reflussi di sangue (ad es. rigurgito mitralico e dotto arterioso persistente); infatti la gittata sistolica globale del ventricolo sinistro aumenta per compensare la perdita. Nella miocardiopatia dilatativa, la condizione consente di mantenere una gittata sistolica normale quando l'accorciamento delle fibre miocardiche si riduce. L'ipertrofia eccentrica è un processo di crescita del cuore strutturalmente analogo allo sviluppo cardiaco nel cane in accrescimento, benché l'ispessimento della parete sia minore e la densità capillare non aumenti proporzionalmente.⁷⁴ La situazione è molto simile al tipo di crescita cardiaca stimolata dall'esercizio fisico molto intenso.⁶⁰ In ambito clinico è abbastanza comune che cani di 10 kg di peso con rigurgito mitralico presentino un ventricolo sinistro di dimensioni pari a quello appartenente a soggetti di 25 kg.

L'ipertrofia eccentrica è l'esito finale di un processo che solitamente inizia quando si riduce la gittata cardiaca anterograda in risposta ad affievolimenti della contrattilità miocardica oppure in presenza di reflussi.⁵⁷ Gli apparati sensoriali presenti a livello renale e in altri distretti rilevano la diminuzione del flusso ematico e scatenano i meccanismi compensatori che inducono i reni a trattenere maggiori quantità di sodio e di acqua.² Questa ritenzione provoca un aumento del volume ematico e del ritorno venoso al cuore. Il precarico (sollecitazione telediastolica della parete) aumenta e sottopone il miocardio a stiramento cronico. Si ritiene che il miocardio avverta tale tensione e vi risponda attraverso la replicazione seriale dei sarcomeri.⁵⁷ Questo processo comporta un allungamento delle cellule e un aumento di volume del ventricolo. Anche in questo caso il cuore si ingrossa in seguito a iperplasia dei sarcomeri.

Comunemente, l'ipertrofia eccentrica del cuore viene definita dilatazione cardiaca. Benché il ventricolo sia effettivamente dilatato, il termine *dilatazione* in genere si riferisce a strutture che si distendono passivamente, al pari di

un palloncino gonfiato con aria la cui massa non si modifica e le cui pareti si assottigliano con il procedere della distensione. Questo processo non corrisponde a quanto avviene nelle affezioni croniche del ventricolo sinistro. Quest'ultimo non è in grado di distendersi adeguatamente; infatti essendo una struttura relativamente rigida (a causa dello spessore della parete e della presenza di tessuto collagene di supporto) può essere confrontato con un pallone da football piuttosto che con un palloncino. In virtù della legge di Starling, il ventricolo può subire un certo grado di distensione che tuttavia consente di accrescere il volume telediastolico soltanto del 30-40%.

Nelle affezioni croniche, il volume telediastolico può aumentare fino al 200%. Generalmente, il ventricolo sinistro non può subire aumenti di volume notevoli attraverso la semplice distensione (questo concetto non è valido nell'uomo, nel quale il miocardio infartuato può distendersi in misura impressionante). L'ipertrofia eccentrica compensa molto più efficacemente le patologie ventricolari croniche rispetto al semplice aumento del precarico correlato alla legge di Starling.

La definizione di dilatazione ventricolare spesso è scorretta poiché implica un processo di ingrossamento cardiaco di diversa natura. Inoltre, affermare che l'aumento del precarico rappresenti il meccanismo di compensazione del sovraccarico volumetrico è una semplificazione eccessiva poiché l'ipertrofia eccentrica è la variabile che esercita l'effetto più evidente sulla funzionalità ventricolare sinistra. Qualsiasi muscolo cardiaco con pressione telediastolica pari a 20 mm/Hg presenta il massimo livello di stiramento (lunghezza dei sarcomeri compresa fra 2,20 e 2,28 micrometri) e non possiede alcuna riserva di precarico.⁷⁶ Pertanto, appare evidente che lo stiramento dei sarcomeri non possa aumentare in misura apprezzabile quando nel ventricolo sinistro i valori della pressione telediastolica siano inferiori a 20 mm/Hg.²⁷ Analogamente, il precarico non cambia in misura rilevabile abbassando tale pressione da 30 mm/Hg a 20 mm/Hg.

CONCLUSIONE

La funzionalità del ventricolo sinistro dipende da numerose variabili. Nella seconda parte del presente lavoro verranno prese in considerazione le patologie del ventricolo sinistro, il modo in cui queste alterano la funzionalità ventricolare e le modificazioni delle variabili compensatorie messe in atto per mantenere integra tale funzionalità.

Note sull'Autore

Il Dr. Kittleson è Diplomate dell'American College of Veterinary Internal Medicine ed è affiliato al Department of Medicine, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, California.

Bibliografia

- Braunwald E: Pathophysiology of heart failure, in Braunwald E (ed): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1980, pp 453-471.
- Schlant RC, Sonnenblick EH: Pathophysiology of heart failure, in Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, et al (eds): The Heart, ed 7. New York, McGraw-Hill Book Co, 1990, pp 387-418.
- Eichhorn P, Crimm J, Koch R, et al: Left ventricular relaxation in patients with left ventricular hypertrophy secondary to aortic valve disease. Circulation 65:1395-1404, 1982.
- Bonow RO, Bacharach SL, Green NV, et al: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: Assessment with radionuclide angiography. Circulation 64:315-323, 1981.
- Hanrath P, Mathey DG, Siebert R, Bleifeld W: Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: An echocardiographic study. Am J Cardiol 45:15-23, 1980.
- Hirota Y: A clinical study of left ventricular relaxation. Circulation 62:756-763, 1980.
- Calvert C: Long-term electrocardiographic (Holter) monitoring as an aid in the diagnosis of occult cardiomyopathy in Doberman pinschers. Proc 9th Annu Vet Med Forum:691-692, 1991.
- Pion PD, Kittleson MD, Rogers QR: Cardiomyopathy in the cat and its relation to taurine deficiency, in Kirk RW, Bonagura JD (eds): Current Veterinary Therapy. X. Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 251-262.
- Kittleson MD, Eyster GE, Knowlen GG, et al: Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. JAVMA 184:455-459, 1984.
- Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW, et al: Relationship of pleural effusion to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. Am Rev Respir Dis 132:1253-1256, 1985.
- Nagashi C: Pulmonary pleura, in Functional Anatomy and Histology of the Lung. Baltimore, University Park Press, 1972, pp 254-261.
- Mellins RB, Levine OR, Fishman AP: Effect of systemic and pulmonary venous hypertension on pleural and pericardial fluid accumulation. J Appl Physiol 29:546-569, 1970.
- Weber KT, Janicki JS, Maskin CS: Pathophysiology of cardiac failure. Am J Cardiol 56:3B-7B, 1985.
- Clemmer TP: Oxygen transport. Int Anesthesiol Clin 19:21-38, 1981.
- Simmons DH, Alpas AP, Tashkin DP, Coulson A: Hyperlactatemia due to arterial hypoxemia or reduced cardiac output, or both. J Appl Physiol 45:195-202, 1978.
- Kittleson MD: Cardiovascular physiology and pathophysiology, in Slatter DH (ed): Textbook of Small Animal Surgery. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985.
- Goetz KL, Bond GC, Bloxham DD: Atrial receptors and renal function. Physiol Rev 55:157-205, 1975.
- Schrier RW, Berl T: Mechanism of effect of alpha adrenergic stimulation with norepinephrine on renal water excretion. J Clin Invest 52:502-511, 1973.
- Anderson RJ, Pluss RG, Berns AS, et al: Mechanism of effect of hypoxia on renal water excretion. J Clin Invest 62: 769-777, 1978.
- Anderson RJ, Cadnapaphornchai P, Harbottle D, et al: Mechanism of effect of thoracic inferior vena cava constriction on renal water excretion. J Clin Invest 54:1474-1479, 1974.
- Kittleson MD, Johnson LE, Olivier B: Acute hemodynamic effects of hydralazine in dogs with chronic mitral regurgitation. JAVMA 187:258-261, 1985.
- Kittleson MD, Johnson LE, Pion PD: The acute hemodynamic effects of milrinone in dogs with severe idiopathic myocardial failure. J Vet Intern Med 1:121-127, 1987.
- Braunwald E: Regulation of the circulation. Part II. N Engl J Med 290:1420-1425, 1974.
- Mason DT, Tonken MJ: Management of Fluid and Electrolyte Disturbances in Congestive Heart Failure. New York, Science and Medicine Publishing Co, 1975.
- Zucker IH, Earle AM, Gilmore JP: The mechanism of adaptation of left atrial stretch receptors in dogs with chronic congestive heart failure. J Clin Invest 60:323-331, 1977.
- Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J: Contraction of the normal heart, in Braunwald E (ed): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1980, p 434.
- Schlant RC, Sonnenblick EH: Normal physiology of the cardiovascular system, in Hurst JW, Schlant RC (eds): The Heart, ed 7. New York, McGraw-Hill Book Co, 1990, pp 34-71.
- Boon J, Wingfield WE, Miller CW: Echocardiographic indexes in the normal dog. Vet Radiol 24:214-221, 1983.
- Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S, et al: Cross-sectional echocardiography. I. Analysis of mathematical models for quantifying mass of the left ventricle in dogs. Circulation 60: 1104-1113, 1979.
- Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S, et al: Cross-sectional echocardiography. II. Analysis of mathematical models for quantifying volume of the formalin-fixed left ventricle. Circulation 61:1119-1125, 1980.
- Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J: Contraction of the normal heart, in Braunwald E (ed): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1980, pp 413-452.

32. Lakatta EG: Starling's law of the heart is explained by an intimate interaction of muscle length and myofibrillar calcium activation. *J Am Coll Cardiol* 10:1157-1164, 1987.
33. Alen DC, Kentish JC: The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *J Molec Cell Cardiol* 17:821-840, 1985.
34. Babu A, Sonnenblick E, Gulati J: Molecular basis for the influence of muscle length on myocardial performance. *Science* 240:74-76, 1988.
35. Spotnitz HM, Sonnenblick EH: Structural conditions in the hypertrophied and failing heart, in Mason DT (ed): *Congestive Heart Failure: Mechanisms, Evaluation and Treatment*. New York, Yorke Medical Books, 1976, p 16.
36. Yin FCP: Ventricular wall stress. *Circ Res* 49:829-842, 1981.
37. Mahler F, Ross J, 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* 35:626-634, 1975.
38. Covell JW, Pouleur H, Ross J: Left ventricular wall stress and aortic input impedance. *Fed Proc* 39:202-207, 1980.
39. Westerhof N, Elzinga C, Sipkema P, Van den Bos CC: Quantitative analysis of arterial system and heart by means of pressure flow relations, in Hwan NHC, Normann NA (eds): *Cardiovascular Flow Dynamics and Measurements*. Baltimore, University Park Press, 1977, pp 403-438.
40. Wikman-Coffelt J, Fenner C, Salel AF, et al: Myofibrillar proteins and the contractile mechanism in the normal and failing heart, in Mason DT (ed): *Congestive Heart Failure: Mechanisms, Evaluation and Treatment*. New York, Yorke Medical Books, 1976, pp 53-75.
41. Katz AM: Congestive heart failure: Role of altered myocardial cellular control. *N Engl J Med* 293:1184-1191, 1975.
42. Dhala NS, Panagia V, Singal PK, Beamish RE: Calcium movements in relation to heart function. *Basic Res Cardiol* 77:117-139, 1982.
43. Katz AM, Brady AJ: Mechanical and biochemical correlates of cardiac contraction. Part II. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 40: 45-48, 1971.
44. Lauer B, Thiem NV, Swynghedauw B: ATPase activity of the cross-linked complex between cardiac myosin subfragment 1 and actin in several models of chronic overloading. *Circ Res* 64:1106-1115, 1989.
45. Morkin E, LaRaia P: Biochemical studies on the regulation of myocardial contractility. *N Engl J Med* 290:445-451, 1971.
46. Babu A, Sonnenblick EH, Gulati J: Molecular basis for the influence of muscle length on myocardial performance. *Science* 240:74-79, 1988.
47. Morgan HE, Neely JR: *Metabolic regulation and myocardial function*, in Hurst JW, Schlant RC (eds): *The Heart*, ed 7. New York, McGraw-Hill Book Co, 1990, pp 91-105.
48. Effron MB, Bhatnagar GM, Spurgeon HA, et al: Changes in myosin isoenzymes, ATPase activity, and contraction duration in rat cardiac muscle with aging can be modulated by thyroxine. *Circ Res* 60:238-245, 1987.
49. Alpert NR, Mulieri LA, Litten RZ: Functional significance of altered myosin adenosine triphosphatase activity in enlarged hearts. *Am J Cardiol* 44:947-953, 1979.
50. Wikman-Coffelt J, Walsh R, Fenner C, et al: Effects of severe hemodynamic pressure overload on the properties of canine left ventricular myosin: Mechanism by which myosin ATPase activity is lowered during chronic increased hemodynamic stress. *J Molec Cell Cardiol* 8:263-270, 1976.
51. Pouleur H, Rousseau MF, van Eyll C, et al: Assessment of left ventricular contractility from late systolic stress-volume relations. *Circulation* 65:1204-1212, 1982.
52. Mirsky I, Aotagi T, Crocker VM, Fujii AM: Preload dependence of fiber shortening rate in conscious dogs with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 15:890-899, 1990.
53. Reichek N, Wilson J, Sutton MSJ, et al: Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: Validation of the method and initial application. *Circulation* 65:99-108, 1982.
54. Maughan WL, Sunagawa K: Factors affecting the end-systolic pressure-volume relationship. *Fed Proc* 43:2408-2410, 1984.
55. Little WC, Freeman GL, O'Rourke RA: Simultaneous determination of left ventricular end-systolic pressure-volume and pressure-dimension relationships in closed-chest dogs. *Circulation* 71:1301-1308, 1985.
56. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM: End-systolic pressure/volume ratio: A new index of contractility. *Am J Cardiol* 40:748-753, 1977.
57. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, et al: Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: Cardiac effects. *Circulation* 75:857-867, 1987.
58. Dhalla NS, Heyliger CE, Beamish RE, Innes IR: Pathophysiological aspects of myocardial hypertrophy. *Can J Cardiol* 3:183-196, 1987.
59. Spotnitz HM, Sonnenblick EH: Structural conditions in the hypertrophied and failing heart. *Am J Cardiol* 32:398-406, 1973.
60. Anversa P, Ricci R, Olivetti G: Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: A review. *J Am Coll Cardiol* 7:1140-1149, 1986.
61. Grossman W, Jones D, McLaurin LP: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 56:56-64, 1975.
62. Fanburg BL: Experimental cardiac hypertrophy. *N Engl J Med* 282:723-732, 1970.
63. Morgan HE, Gordon EE, Kira Y, et al: Biochemical mechanisms of cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 49:533-543, 1987.
64. Cooper C: Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Annu Rev Physiol* 49:501-518, 1987.
65. Kent RL, Hooper K, Cooper IVG: Load responsiveness of protein synthesis in adult myocardium: Role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 64:74-85, 1989.
66. Tamai J, Hori M, Kagiya T, et al: Role of α -adrenoreceptor activity in progression of cardiac hypertrophy in guinea pig hearts with pressure overload. *Cardiovasc Res* 23:315-322, 1989.
67. Katz AM: Angiotensin II: Hemodynamic regulator or growth factor? *J Molec Cell Cardiol* 22:739-747, 1990.
68. Sen S, Kundu G, Mekhail N, et al: Myotrophin: Purification of a novel peptide from spontaneously hypertensive rat heart that influences myocardial growth. *J Biol Chem* 265: 1635-1643, 1990.
69. Honda M, Morioka S, Yamada S, et al: Study of cardiac hypertrophy: Humoral factors that stimulate protein metabolism of cultured rat heart cells. *Jpn Circ J* 53:795-806, 1989.
70. Krayenbuehl HP, Schneider OM, Turina M: Physiologic or pathologic hypertrophy. *Eur Heart J* 4(Suppl A):29-34, 1983.
71. Page E, McAllister LP: Quantitative electron microscopic description of heart muscle cells: Application to normal, hypertrophied and thyroxine-stimulated hearts. *Am J Cardiol* 31:172-181, 1973.
72. Ferrans VJ, Rodriguez ER: Evidence of myocyte hyperplasia in hypertrophic cardiomyopathy and other disorders with myocardial hypertrophy? *Z Kardiol* 76(Suppl 3):20-25, 1987.
73. Olivetti C, Ricci R, Anversa P: Hyperplasia of myocyte nuclei in long-term cardiac hypertrophy in rats. *J Clin Invest* 80:1818-1821, 1987.
74. Gunther S, Grossman W: Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation* 59:679-688, 1979.
75. Scholz PM, Grover GI, Weiss HR: Regional oxygen supply and consumption balance in experimental left ventricular hypertrophy. *Basic Res Cardiol* 85:575-584, 1990.
76. Yorán C, Covell JW, Ross J: Structural basis for the ascending limb of left ventricular function. *Circ Res* 32:297-303, 1973.