

Editoriale

L'interdipendenza ventricolare

Differenze fra il cuore normale e quello ipertrofico

Maurizio D. Guazzi

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Milano

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (2): 85-90)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 13 settembre 2005; nuova stesura il 2 novembre 2005; accettato il 3 novembre 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Maurizio D. Guazzi

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Via C. Parea, 4
20138 Milano
E-mail:
Maurizio.Guazzi@unimi.it

Una definizione che correntemente viene data dell'interazione o interdipendenza ventricolare è quella secondo cui il volume di un ventricolo è direttamente e in maniera reciproca influenzato dal volume dell'altro ventricolo^{1,2}. Questa definizione è limitativa, perché non tiene conto dei fatti seguenti: un'influenza reciproca può anche essere esercitata dallo stato anatomico (ad esempio ipertrofia), dalla condizione contrattile (parte delle fibroculture sono comuni ai due ventricoli) e dal carico emodinamico di un ventricolo; essendo il cuore contenuto nella cosiddetta "fossa cardiaca" e quindi sottoposto nella sua interezza alla pressione in essa vigente (che è la risultanza della pressione pericardica e della pressione di contatto cardiopolmonare), esiste non solo una interazione orizzontale (ventricolo-ventricolo), ma pure una interazione verticale (atrio-ventricolo); vi sono due tipi di interazione ventricolare, quella diretta, che è mediata dalle forze meccaniche attraverso il setto, e quella in serie, che è dovuta al fatto che l'output del ventricolo destro, dopo avere percorso il circuito polmonare, diviene l'input del ventricolo sinistro; l'interdipendenza può interessare tanto la fase sistolica quanto quella diastolica.

Bernheim³, siamo nel 1910, per primo avanzò l'ipotesi che il ventricolo sinistro, quando ipertrofico o dilatato, possa comprimere il ventricolo destro, comprometterne la prestazione, e produrre congestione venosa sistemica. Henderson e Prince⁴ probabilmente furono i primi a dimostrare una interdipendenza fra i due ventricoli in cuore battente. Nel cuore isolato di gatto essi osservarono che il volume di fluido impulsato da un ventricolo diminuiva con il cresce-

re della pressione di riempimento di quello controlaterale. Questi autori ipotizzarono che lo spostamento del setto interventricolare durante la diastole potesse in parte spiegare i loro risultati.

Dopo una breve analisi delle basi fisiopatologiche dell'interdipendenza ventricolare, dedicheremo attenzione alla sua significatività nella fisiologia circolatoria; in questo ambito enfatizzeremo le differenze che caratterizzano il ventricolo sinistro normale e normotrofico e quello ipertrofico; in seno a questo, vedremo ciò che distingue l'ipertrofia fisiologica da quella patologica; faremo cenno alle influenze che lo stato inotropo e il carico emodinamico di un ventricolo possono esercitare sull'altro ventricolo; termineremo con qualche considerazione di ordine pratico.

Basi fisiopatologiche

Interdipendenza diastolica

Gli esperimenti di Taylor et al.⁵ e di Laks et al.⁶ nel cuore di cane hanno dato evidenza al fatto che un aumento di volume e pressione nel ventricolo destro sposta a sinistra e rende più ripida la curva volume-pressione del ventricolo sinistro e reciprocamente per il cuore sinistro nei confronti del destro, con un rapporto entro certi limiti proporzionale all'entità del sovraccarico prodotto. Risultati simili sono stati ottenuti da Santamore et al.⁷ e da Janicki e Weber⁸. Il meccanismo di questa interazione sembra essere un'alterazione diastolica nella configurazione ventricolare causata dalle modificazioni di volume del ventricolo controlaterale. L'aumento del volume ventricolare destro sposta il setto verso la

cavità ventricolare sinistra e riduce la distanza che separa il setto dalla parete libera. Queste variazioni sono osservabili anche dopo rimozione del pericardio, e sembrano quindi essere almeno in parte indipendenti dal medesimo. Il sovraccarico di volume destro provoca appiattimento del setto, cioè aumento del raggio di curvatura, l'opposto avviene per il sovraccarico sinistro.

Interdipendenza sistolica

In numerosi esperimenti nei quali la parete libera del ventricolo destro era stata consistentemente danneggiata, le variazioni di funzione ventricolare destra erano sovente di scarso rilievo⁹⁻¹¹. La sostituzione totale della parete libera ventricolare destra con dacron si associa allo sviluppo di una certa pressione intraventricolare e all'avvicinamento al setto della parete in dacron durante la sistole, rendendo probabile un'assistenza ventricolare sinistra nel mantenimento della funzione ventricolare destra¹². D'altro canto, un rapido incremento del volume intraventricolare sinistro produce un'immediata salita della pressione ventricolare destra, così come una rapida diminuzione di volume causa un pronto abbassamento pressorio¹³. L'ischemia ventricolare sinistra con integrità della parete libera influenza lo sviluppo di pressione ventricolare destra¹⁴, così come la resezione della parete libera provoca una caduta drammatica della pressione nel ventricolo destro¹⁵. Sembra quindi provato che vi sia un contributo ventricolare sinistro alla funzione ventricolare destra.

Influenze del pericardio

Sebbene l'interdipendenza diastolica fra i due ventricoli possa risultare evidente anche dopo rimozione del pericardio, essa è considerevolmente più manifesta a pericardio intatto^{8,16,17}. Il pericardio avvolge il cuore e riduce la frizione fra cuore e tessuti circostanti. I suoi appigli con il mediastino aiutano ad evitare eccessivi spostamenti del cuore nel mediastino con il cambio della posizione del corpo. Quando il volume del cuore aumenta, il cuore esercita pressione sul pericardio, che a sua volta comprime l'epicardio e si oppone all'espansione del cuore¹⁸. Poiché esercita costrizione sull'intero cuore ed è più rigido del miocardio, il pericardio aumenta l'interazione meccanica fra le quattro camere cardiache. Pertanto, un incremento delle dimensioni di un ventricolo sposta verso l'alto la relazione pressione-volume dell'altro ventricolo in conseguenza della costrizione pericardica.

La relazione fra pressione diastolica ventricolare destra e sinistra è influenzata dalla presenza del pericardio e, a pericardio chiuso, la pressione destra predice assai meglio la pressione sinistra di quanto non faccia la dimensione ventricolare sinistra. A pericardio aperto, invece, è la geometria ventricolare che assai più fedelmente rispecchia la pressione diastolica ventricolare sinistra¹⁹.

Significatività dell'interdipendenza ventricolare nella fisiologia circolatoria

Le circostanze fisiologiche in cui l'interdipendenza ventricolare ha significato sono tre.

Inspirazione

Durante inspirazione il volume telediastolico e la gettata sistolica del ventricolo destro aumentano, mentre la gettata sistolica del ventricolo sinistro rimane costante o diminuisce (se l'inspirazione è profonda). Questo comportamento è riconducibile all'interdipendenza ventricolare che fa sì che l'aumento del volume ventricolare destro riduca la compliance ventricolare sinistra e prevenga un incremento di volume o addirittura produca un calo di volume diastolico ventricolare sinistro²⁰.

Ventilazione meccanica con pressione telerespiratoria positiva

Durante questa manovra, nonostante la pressione atriale sinistra aumenti, il volume telediastolico del ventricolo omolaterale resta invariato, mentre si modifica la morfologia della cavità. Queste variazioni di forma e di compliance sono riconducibili a interdipendenza ventricolare²¹.

Assunzione della posizione verticale

Questa è forse la circostanza nella quale l'interdipendenza ventricolare raggiunge il massimo del significato fisiologico: grazie ad essa viene messo in atto un meccanismo, perfetto e nient'affatto costoso sotto il profilo energetico, di adattamento circolatorio alla posizione verticale, che probabilmente ha avuto ruolo essenziale nella filogenesi verso la tappa di *homo erectus*.

Un metodo, semplice ma utile, per indagare il ruolo e le modalità con cui l'interdipendenza ventricolare diviene un meccanismo di adattamento circolatorio alla posizione ortostatica, e per distinguere quanto compete ad esso e quanto sia attribuibile ai fattori neurogeni di compenso, è l'utilizzo della verticalizzazione graduale mediante *tilting table*. Vengono qui riassunti risultati di ricerche condotte con questo metodo dal nostro gruppo dalle quali forse emergono i risultati più dimostrativi al proposito.

Un primo lavoro²² è stato finalizzato a verificare se l'adattamento del ventricolo destro a un ridotto precarico (diminuito ritorno venoso per gli effetti gravitazionali della verticalizzazione) possa influenzare quello del ventricolo sinistro (interdipendenza) e se e in qual modo questo meccanismo contribuisca a mantenere una funzione di pompa adeguata. Uno studio di tal genere richiede che i soggetti siano normali, che la riduzione del ritorno venoso sia graduale (posizione supina e *tilting* a 20°, 40° e 60°), che vengano monitorati la funzione sistolica, il riempimento diastolico e le dimensioni di entrambi i ventricoli. Uno spostamento di 20° non produsse variazioni di frequenza cardiaca, pressione ar-

teriosa e gettata sistolica; le dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro rimasero stabili, mentre quelle del destro si ridussero. Verticalizzazioni a 40° e 60° aumentarono la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa diastolica, abbassarono la pressione e la gettata sistoliche e ridussero le dimensioni diastoliche di entrambi i ventricoli. Ad ogni livello di *tilting*, il picco di velocità di riempimento protodiastolico di ambedue i ventricoli (onda E transmitralica e transtricuspidale) era abbassato, il picco di velocità di riempimento tardivo (onda A) era immutato e il rapporto E/A era ridotto, suggerendo che la differenza pressoria atrioventricolare era diminuita bilateralmente e che il contributo atriale al riempimento ventricolare era mantenuto. La tachicardia sollecitata dai 40° e 60° di *tilting* non si accompagnava con incremento della frazione di accorciamento o della velocità media di accorciamento delle fibre del ventricolo sinistro per ogni corrispondente valore di stress telesistolico del ventricolo medesimo. Queste osservazioni hanno suggerito che quando l'impedimento al ritorno venoso è modesto, il ventricolo sinistro mantiene invariati riempimento e gettata grazie a una riduzione del volume diastolico ventricolare destro, che aumenta la compliance ventricolare sinistra (interdipendenza), e probabilmente grazie anche alla riserva ematica polmonare che tampona un calo subitaneo della gettata sistolica ventricolare destra. L'abbassamento del volume ematico polmonare che ne consegue, verosimilmente ha un effetto facilitatorio sull'eiezione del ventricolo destro, che si traduce in una normalizzazione della sua gettata sistolica nonostante la riduzione di precarico. Gli aggiustamenti meccanici da soli sono pertanto in grado di compensare totalmente a un calo moderato del ritorno venoso, e sono primi attori nell'adattamento alla verticalizzazione completa, che, tuttavia, richiede anche un supporto cronotropo (non inotropo) per il mantenimento di un normale volume minuto cardiaco. La selettività dell'azione cronotropa è probabile conseguenza di *unloading* dei recettori cardiopolmonari²³, di cui è caratteristica la predominanza dell'effetto cronotropo rispetto a quello inotropo²⁴. La non indispensabilità di un effetto inotropo è un elemento importante nell'economia energetica del cuore.

Un altro studio condotto nel nostro laboratorio²⁵ ha integrato queste informazioni con l'analisi del flusso venoso polmonare durante verticalizzazione graduale a 20°, 40° e 60°, onde giungere alla dimostrazione (e all'interpretazione dei meccanismi sottostanti) di una ridistribuzione di sangue dal polmone al ventricolo sinistro durante verticalizzazione, quale compenso alla riduzione del ritorno venoso sistemico. Per uno spostamento di 20° e ancor più con *tilting* a 40° e 60°, oltre alla già descritta riduzione delle dimensioni ventricolari destre, fu osservato un calo della pressione diastolica ventricolare sinistra, una discesa della velocità del flusso anterogrado venoso polmonare durante la sistole (onda X) e un incremento durante la diastole (onda Y) ventricolare sinistra.

Tali osservazioni sono ragionevolmente espressione di questa susseguenza di eventi: in posizione supina il riempimento diastolico del cuore raggiunge il limite della costrizione pericardica e il pericardio può far sì che il volume ematico centrale si ridistribuisca dal cuore sinistro in senso retrogrado verso il polmone che è dotato di compliance ben maggiore; durante *tilting*, la riduzione delle dimensioni ventricolari destre (interdipendenza ventricolare) e il diminuito contenuto ematico del letto vascolare polmonare dovuto alla ridistribuzione di volume alla periferia (ridotto contributo polmonare alla costrizione pericardica), aumentano la compliance della "fossa cardiaca", abbassano la pressione a valle del ritorno venoso polmonare, e spostano in maniera predominante il flusso venoso polmonare alla fase diastolica del ventricolo facilitandone il riempimento.

È utile ricordare che durante la diastole ventricolare, quando la mitrale è aperta, l'atrio sinistro agisce quale semplice camera di connessione fra vene polmonari e ventricolo²⁶ e che, quando il soggetto sta in posizione verticale, il flusso venoso polmonare in diastole è governato assai più dalle proprietà diastoliche del ventricolo che dalle caratteristiche della camera atriale e dalla costrizione pericardica. Infine, la riduzione del carico di volume con la verticalizzazione e le variazioni nell'ambiente in cui il cuore si contrae potrebbero pure facilitare l'accumulo, durante l'eiezione, di energia potenziale che viene successivamente liberata in protodiastole (*recoil* elastico), contribuendo a un miglior riempimento ventricolare²⁷.

Interdipendenza ventricolare diastolica nell'ipertrofia miocardica patologica (cardiomiopatia ipertrofica)

La letteratura non è ricca di dati al proposito. Sono qui riassunti i risultati di un altro studio condotto con le stesse metodiche nel nostro laboratorio²⁸, nel quale la cardiomiopatia ipertrofica viene presa come modello di ipertrofia miocardica patologica, e la verticalizzazione mediante *tilting* viene usata come metodo di attivazione del meccanismo dell'interdipendenza ventricolare. Il confronto è fatto con il comportamento del soggetto normale più sopra descritto.

Una prima fondamentale differenza è che nella cardiomiopatia ipertrofica, qualsiasi sia il grado di *tilting*, il volume ventricolare destro non si modifica rispetto alla posizione supina. I motivi del difetto di questo meccanismo, che è basilare nel soggetto normale, non sono chiariti. Ragionevoli possibilità sono che il volume diastolico ventricolare destro sia già di base eccessivamente ridotto; che vi sia modesto o nullo calo di impedenza all'eiezione ventricolare destra; che si attui un meccanismo inverso di interdipendenza ventricolare, cioè ad opera del ventricolo sinistro. Altre diffe-

renze, di importanza non minore, consistono nello spostamento del riempimento ventricolare alla parte tardiva della diastole (l'atrio funziona come una *booster pump*), nella predominanza del flusso anterogrado venoso polmonare in fase sistolica (l'atrio in questa fase funziona come un *reservoir* il cui riempimento dipende dal suo rilasciamento e complianza)²⁸. In altri termini, quindi, mentre l'adattamento del cuore normale alla posizione verticale è basato su una interazione ventricolare e sulle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro, l'adattamento del cuore con ipertrofia patologica si fonda sulla funzione sistolica e diastolica dell'atrio. Le possibili conseguenze cliniche di questo scostamento dalla fisiologia dell'interdipendenza ventricolare esulano dalle finalità di questa trattazione.

Interdipendenza ventricolare diastolica nell'ipertrofia fisiologica (cuore di atleta)

L'allenamento fisico con prolungato esercizio aerobico in genere si associa ad aumento delle dimensioni cavitari, della massa e dello spessore parietale del ventricolo sinistro²⁹.

Un'importante e concomitante modificazione funzionale è il miglioramento del rilasciamento e del riempimento diastolico a riposo e durante esercizio³⁰. Le variazioni anatomiche e funzionali diastoliche di cui sopra sono state considerate come adattamenti importanti cui sono almeno in parte riconducibili un incremento nella capacità funzionale e nel consumo di ossigeno durante esercizio. Tenuto conto del ruolo che le proprietà diastoliche ventricolari hanno nell'adattamento alla posizione verticale, risulta ovvio l'interesse di conoscere se vi siano e quali siano le differenze rispetto al cuore normale e, ancor più, rispetto a quello con ipertrofia patologica. Dal confronto fra atleti specialiste in corse di lunga distanza e donne sedentarie simili³¹, è risultato che la verticalizzazione nelle prime rispetto alle seconde si associa ad una minore diminuzione delle dimensioni ventricolari destre (-12 vs -29%) e sinistre (-3 vs -9%) e della gettata sistolica (-7 vs -23%); più grande riduzione del picco di velocità del flusso venoso polmonare sistolico (onda X: -25 vs -12.5%); maggiore incremento del picco di velocità del flusso venoso polmonare diastolico (onda Y: +20 vs +12%). In altri termini, nel cuore di atleta è mantenuto il meccanismo dell'interdipendenza ventricolare con l'ortostatismo ed è accentuato il ruolo delle proprietà diastoliche ventricolari. Trattasi, quindi, nonostante le modificazioni strutturali del cuore, di scostamenti quantitativi e non qualitativi dalla normalità, che ben si distinguono dalle variazioni dell'ipertrofia patologica, che coinvolgono tanto l'interdipendenza quanto le proprietà diastoliche ventricolari.

Interdipendenza ventricolare sistolica nel sovraccarico di pressione sinistro e destro

Bove e Santamore³² in una rassegna dal titolo "Ventricular interdependence" fanno riferimento a un articolo del nostro gruppo³³ e ne riassumono i risultati quale esempio di circostanza in cui si attua interdipendenza sistolica fra cuore sinistro e destro. Può essere utile riportare questi risultati anche in questa sede. La funzione contrattile ventricolare sinistra e destra (gettata sistolica e sua relazione con la pressione diastolica ventricolare, velocità media di eiezione ventricolare, velocità media di accorciamento circonferenziale) fu indagata in tre gruppi di pazienti ipertesi, di cui il primo formato da soggetti con ventricolo sinistro strutturalmente normale, il secondo con ipertrofia ventricolare concentrica, il terzo con ipertrofia eccentrica (e segni elettrocardiografici di "sovraccarico" ventricolare). La funzione ventricolare sistolica è risultata normale nel primo gruppo, aumentata nel secondo, ridotta nel terzo, rispetto a un gruppo omogeneo di controllo. Il comportamento funzionale del ventricolo sinistro e destro era simmetrico nei tre gruppi, suggerendo l'attivazione di un meccanismo di interdipendenza ventricolare sistolica, tanto quando la contrattilità sia aumentata (ipertrofia concentrica), quanto quando questa sia ridotta (ipertrofia eccentrica).

Embolia polmonare massiva, sindrome da distress respiratorio, malattie polmonari croniche, cardiopatie congenite^{32,34,35}, sono circostanze classiche nelle quali si realizza un meccanismo avverso di interdipendenza fra ventricolo destro e sinistro. I fenomeni di interdipendenza relati con la stimolazione elettrica cardiaca e con il modo della sua attuazione, hanno aperto un capitolo nuovo e in evoluzione, il cui interesse varca i confini della fisiologia per addentrarsi in quelli della clinica³⁶.

Considerazioni relative alla pratica clinica

Molto tempo è trascorso da quando la pressione di riempimento ventricolare destra e sinistra sono divenute parametri di riferimento per il trattamento del paziente cardiovascolare, massimamente per quello in condizioni acute. Il rapporto fra queste pressioni e la gettata sistolica o il volume minuto cardiaco è un elemento valutativo classico della funzione ventricolare. Nella pratica, la pressione venosa centrale e la pressione arteriosa occlusiva polmonare sono in genere prese quali indici di pressione di riempimento del ventricolo destro e, rispettivamente, del sinistro. In tal modo, almeno in teoria, è possibile discernere fra precarico insufficiente e difetto contrattile. Tuttavia, poiché in un paziente acuto e instabile la complianza ventricolare può modificarsi anche in tempo molto breve, le pressioni di riempimento o le loro variazioni in risposta al

trattamento possono essere indici non fedeli di precarico. Infatti, se la compliance è modesta, una pressione alta può coesistere con precarico ridotto, così come ad elevata compliance il precarico può essere normale anche se la pressione di riempimento è diminuita. Nelle situazioni cliniche di acuzie e instabilità, l'interdipendenza ventricolare può avere ruolo importante sotto questo profilo. Basti pensare, a mo' di esempio, alle influenze che la ventilazione artificiale o l'embolia polmonare possono avere sulle dimensioni del ventricolo destro con conseguenze avverse su quelle del ventricolo sinistro e sulle caratteristiche diastoliche del medesimo. La conoscenza della compliance ventricolare è un requisito fondamentale per l'interpretazione della pressione di riempimento in tali circostanze; la sua acquisizione, tuttavia, è ardua al letto del malato. L'ecocardiografia assume qui, ma non soltanto qui, un ruolo discriminante. Essa oggi è, infatti, il metodo più semplice per far sì che quel fenomeno cui abbiamo dedicato questo capitolo non conservi segreti, ed entri a buon diritto nel ragionamento clinico e nella diagnostica differenziale.

Bibliografia

- Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, et al. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1720-4.
- Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1989; 80: 178-88.
- Bernheim PI. De l'asystolie veineuse dans l'hypertrophie du coeur gauche par stenose concomitante du ventricule droit. *Rev Med* 1910; 39: 785-94.
- Henderson Y, Prince AL. The relative systolic discharges of the right and left ventricles and their bearing on pulmonary congestion and depletion. *Heart* 1914; 5: 217-26.
- Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J Jr. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 1967; 213: 711-8.
- Laks MM, Garner D, Swan HJ. Volumes and compliances measured simultaneously in the right and left ventricles of the dog. *Circ Res* 1967; 20: 565-9.
- Santamore WP, Lynch PR, Meier G, Heckman J, Bove AA. Myocardial interaction between the ventricles. *J Appl Physiol* 1976; 41: 362-8.
- Janicki JS, Weber KT. Ventricular interaction pre and post pericardectomy. *Fed Proc* 1978; 37: 776.
- Kagan A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation* 1952; 5: 816-23.
- Donald DE, Essex HE. Pressure studies after inactivation of the major portion of the canine right ventricle. *Am J Physiol* 1954; 176: 155-61.
- Guiha NH, Limas CJ, Cohn JN. Predominant right ventricular dysfunction after right ventricular destruction in the dog. *Am J Cardiol* 1974; 33: 254-8.
- Seki S, Ohba O, Tanizaki M, Takahashi S, Teramoto S. Construction of new right ventricle on the epicardium: a possible correction for underdevelopment of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 330-7.
- Langille BL, Jones DR. Mechanical interaction between the ventricles during systole. *Can J Physiol Pharmacol* 1977; 55: 373-82.
- Santamore WP, Lynch PR, Heckman JL, Bove AA, Meier GD. Left ventricular effects on right ventricular developed pressure. *J Appl Physiol* 1976; 41: 925-30.
- Santamore WP. Mechanical interactions between the left and the right ventricle. Doctoral Thesis, Temple University. Philadelphia, PA, 1975.
- Spadaro J, Bing OH, Gaasch WH, Weintraub RM. Pericardial modulation of right and left ventricular diastolic interaction. *Circ Res* 1981; 48: 233-8.
- Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res* 1989; 64: 827-52.
- Mirsky I, Rankin JS. The effects of geometry, elasticity, and external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffness-stress relations. How important is the pericardium? *Circ Res* 1979; 44: 601-11.
- Glantz SA, Misbach GA, Moores WY, et al. The pericardium substantially affects the left ventricular diastolic pressure-volume relationship in the dog. *Circ Res* 1978; 42: 433-41.
- Summer WR, Permutt S, Sagawa K, Shoukas AA, Bromberger-Barnea B. Effects of spontaneous respiration on canine left ventricular function. *Circ Res* 1979; 45: 719-28.
- Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH, Ingram RH Jr. Changes in canine left ventricular size and configuration with positive end-expiratory pressure. *Circ Res* 1979; 44: 672-8.
- Guazzi M, Pepi M, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, Tamborini G. How the two sides of the heart adapt to graded impedance to venous return with head-up tilting. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1732-40.
- Guazzi MD, Libretti A, Zanchetti A. Tonic reflex regulation of the cat's blood pressure through vagal afferents from the cardiopulmonary region. *Circ Res* 1962; 11: 7-16.
- Borst C, Wieling W, van Brederode JF, Hond A, de Rijk LG, Dunning AJ. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *Am J Physiol* 1982; 243: H676-H681.
- Guazzi M, Tamborini G, Maltagliati A. Changes in pulmonary venous return during head-up tilting in man. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 13-20.
- Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern - its relationship to cardiac dynamics: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985; 71: 1105-12.
- Moon MR, Ingels NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB, Hansen DE, Miller DC. Alterations in left ventricular twist mechanisms with inotropic stimulation and volume loading in human subjects. *Circulation* 1994; 89: 142-50.
- Guazzi M, Maltagliati A, Tamborini G, et al. How the left and right sides of the heart, as well as pulmonary venous drainage, adapt to an increasing degree of head-up tilting in hypertrophic cardiomyopathy: differences from the normal heart. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 185-93.
- Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 190-203.
- Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993; 88: 116-26.
- Guazzi M, Musante FC, Glassberg HL, Libonati JR. Detection of changes in diastolic function by pulmonary venous flow analysis in women athletes. *Am Heart J* 2001; 141: 139-47.
- Bove AA, Santamore WP. Ventricular interdependence. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23: 365-88.

33. Olivari MT, Fiorentini C, Polese A, Guazzi MD. Pulmonary hemodynamics and right ventricular function in hypertension. *Circulation* 1978; 57: 1185-90.
34. Jardin F. Ventricular interdependence: how does it impact on hemodynamic evaluation in clinical practice? *Intensive Care Med* 2003; 29: 361-3.
35. Walker RE, Moran AM, Gauvreau K, Colan SD. Evidence of adverse ventricular interdependence in patients with atrial septal defects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1374-7.
36. D'Andrea A, Caso P, Galderisi M, et al. Ventricular interdependence in patients with dual-chamber pacing: a Doppler tissue imaging study. *Echocardiography* 2002; 19: 289-97.