

ANALISIS ECOCARDIOGRAFICO DE LA GEOMETRIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN RATAS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSAS

EDUARDO M. ESCUDERO, OSCAR A. PINILLA, VERONICA B. CARRANZA

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata

Resumen El presente trabajo fue diseñado para analizar ecocardiográficamente la geometría del ventrículo izquierdo en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Se estudiaron 114 ratas macho de 4 meses de edad, 73 SHR y 41 Wistar (W) a las que se les registró la presión arterial, la frecuencia cardíaca y se les realizó un ecocardiograma. Con las mediciones de diámetros y espesores de la pared ventricular izquierda se calcularon el espesor parietal relativo (h/r), el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI), el volumen minuto, y el acortamiento medio ventricular. La geometría ventricular izquierda normal fue definida analizando el grupo de ratas normotensas y fijando los límites de IMVI y h/r a partir de la media más 2 desvíos estándar. Los patrones de geometría anormal se definieron como: remodelado concéntrico (RC): $IMVI < 2.06 \text{ mg/g} - h/r > 0.71$; hipertrofia excéntrica (HE): $IMVI > 2.06 \text{ mg/g} - h/r < 0.71$ e hipertrofia concéntrica (HC): $IMVI > 2.06 \text{ mg/g} - h/r > 0.71$. La presión arterial sistólica y el volumen minuto se utilizaron para estimar la resistencia periférica total (RPT). Doce por ciento de SHR presentaron geometría ventricular izquierda normal; 18% RC; 33% HC y 37% HE. El RC mostró el volumen latido más pequeño y la RPT más alta de cualquier grupo. HE presentó presión arterial sistólica similar a la de los otros grupos de SHR, volumen latido más alto y la RPT más baja. Estos hallazgos en SHR exhibiendo diferentes patrones de geometría ventricular izquierda, similares a los referidos en humanos, intensifican las similitudes entre la hipertensión esencial humana y las SHR.

Palabras clave: geometría ventricular izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, presión arterial sistólica, SHR

Abstract *Echocardiographic study of left ventricular geometry in spontaneously hypertensive rats.*

The purpose of this study was to analyze by echocardiogram left ventricular (LV) geometry in spontaneously hypertensive rats (SHR). Echocardiographic study, systolic blood pressure and heart rate were obtained in 114 male, 4-month old rats, 73 SHR and 41 Wistar (W). Left ventricular mass index (LVMI), relative wall thickness (RWT), stroke volume, and mid ventricular shortening were calculated with echocardiographic parameters. Normal LV was defined considering the mean plus 2 SD of LVMI and RWT in W. Patterns of abnormal LV geometry were: LV concentric remodeling, $LVMI < 2.06 \text{ mg/g} - RWT > 0.71$; eccentric, left ventricular hypertrophy (LVH), $LVMI > 2.06 \text{ mg/g} - RWT < 0.71$; and concentric LVH, $LVMI > 2.06 \text{ mg/g} - RWT > 0.71$. Systolic blood pressure (SBP) and cardiac output (CO) were used to obtain total peripheral resistance (TPR). twelve % of SHR had normal LV geometry; 18% LV concentric remodeling; 33% concentric LVH and 37% eccentric LVH. LV concentric remodeling showed the smallest CO and highest TPR of any group. Eccentric LVH presented similar SBP as the other SHR groups and high CO with lower TPR. Our findings in SHR exhibit different patterns of LV geometry like in humans. These results strengthen the similarities between SHR and human essential hypertension.

Key words: left ventricular geometric patterns, LV hypertrophy, systolic blood pressure, SHR

El estudio de la geometría ventricular en pacientes hipertensos ha mostrado distintos patrones basados en la relación entre el diámetro de la cavidad y el espesor parietal. Se ha señalado la presencia de ventrículos con geometría normal, con hipertrofia excéntrica (HE), con hipertrofia concéntrica (HC) y con remodelado concéntri-

co (RC)¹. Este espectro de adaptación geométrica del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión ha sido asociado con diferentes patentes hemodinámicas², así como con el pronóstico evolutivo en la hipertensión arterial³.

Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) han sido utilizadas durante mucho tiempo como modelo para analizar diferentes aspectos de la hipertensión arterial⁴⁻⁹, por la similitud con la hipertensión esencial del humano. Estas semejanzas incluyen la predisposición genética al desarrollo de hipertensión sin etiología específica, el incremento de la resistencia periférica total (RPT) sin expansión de volumen, y resultados similares en el trata-

Recibido: 1-IX-2008

Aceptado: 26-XI-2008

Dirección postal: Eduardo Manuel Escudero, Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Calle 60 y 120, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-0221) 425-5861 e-mail: escudero@atlas.med.unlp.edu.ar

miento¹⁰ en los animales estudiados. A pesar de esta aceptación, la mayoría de la información de aspectos morfológicos, funcionales y moleculares del corazón, dependen de análisis post-mortem. El requisito de la necropsia limita la habilidad de los investigadores para monitorear cambios progresivos, respuestas a diferentes intervenciones y su correspondiente seguimiento longitudinal.

La posibilidad de aplicar en el laboratorio técnicas de imagen ampliamente probadas en humanos como la ecocardiografía ha permitido estudiar la estructura y función cardíaca de pequeños roedores, disminuyendo en parte las limitaciones consideradas¹¹⁻¹³.

Si bien existen numerosos estudios ecocardiográficos en ratas hipertensas¹³⁻¹⁷ analizando diversos aspectos morfológicos y funcionales del ventrículo izquierdo, no hemos encontrado un análisis de la geometría ventricular izquierda como el descrito en humanos¹.

Lo discutido anteriormente fundamenta la realización de este estudio para analizar mediante ecocardiograma las características de la geometría del ventrículo izquierdo y su relación con la función ventricular y otras variables hemodinámicas en ratas espontáneamente hipertensas.

Materiales y métodos

Se estudiaron 114 ratas macho de 4 meses de edad, 73 SHR y 41 Wistar (W), teniendo en cuenta la Guía de cuidado y uso de animales de laboratorio (NIH *publication N° 85-23, revised 1966*).

En cada animal se obtuvieron datos de la presión arterial sistólica a través del método de lectura indirecta en la cola, y de la frecuencia cardíaca.

A los efectos de realizar el ecocardiograma, las ratas fueron anestesiadas con 35 mg/kg de pentobarbital sódico intraperitoneal. Se obtuvieron imágenes desde el eje corto y de las 4 cámaras del corazón, utilizando un transductor de 5-7 mHz (ATL - HDI 3500). Guiado por la imagen en bi-dimensional desde el corte tomográfico del eje corto del ventrículo izquierdo, se obtuvieron trazados en modo M durante 10 latidos consecutivos que fueron digitalizados para su posterior medición con un *software* diseñado para tal fin (*Image Pro-Plus*). Mediante la utilización del efecto Doppler, desde la vista de cuatro cámaras se obtuvieron las señales de los flujos mitral y aórtico. La Fig. 1 muestra imágenes en modo M y Doppler tomadas según lo descrito en uno de los animales estudiados. Las mediciones de los espesores parietales, diámetros ventriculares y de las señales de Doppler fueron realizadas en tres latidos consecutivos usando criterios análogos a los recomendados por la *American Society of Echocardiography* para humanos¹⁸. La masa ventricular izquierda (MVI) fue calculada usando la fórmula de Devereux y Reicke¹⁹, y normalizada por el peso corporal para obtener el índice de masa ventricular izquierda (IMVI). El espesor parietal relativo (h/r) fue calculado como (2 x espesor diastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo) / diámetro diastólico del ventrículo izquierdo²⁰.

El patrón de geometría ventricular izquierda normal fue definido a partir de los datos obtenidos del estudio de las ratas normotensas Wistar. Los valores límites del IMVI y del h/r fueron determinados por la media de los mismos más dos desvíos estándar. Con estos puntos de corte, los patrones de geometría ventricular izquierda anormal fueron definidos de la siguiente manera: a. remodelado concéntrico (RC) IMVI < 2.06 mg/g – h/r > 0.71; b. hipertrofia excéntrica (HE) IMVI > 2.06 mg/g – h/r < 0.71; c. hipertrofia concéntrica (HC) IMVI > 2.06 mg/g – h/r > 0.71, como queda esquematizado en la Fig. 2.

El volumen latido ventricular izquierdo fue calculado con los diámetros sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo (Volumen latido = diámetro diastólico del ventrículo izquierdo³ - diámetro sistólico del ventrículo izquierdo³) según Slama y col.²¹. Para obtener el gasto cardíaco, el volumen latido fue multiplicado por la frecuencia cardíaca. El cociente entre la

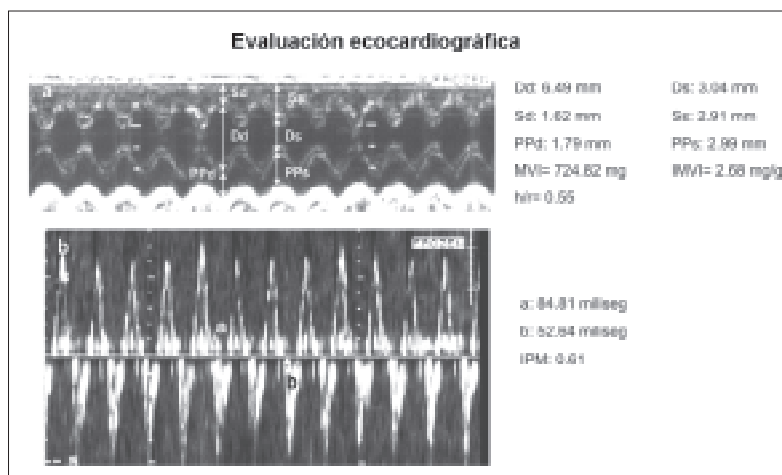


Fig. 1.- a: trazado ecocardiográfico en modo M de una rata SHR de 258 g de peso corporal, con los datos de la estructura del VI; b: Doppler de flujo aórtico y mitral del mismo animal con los valores del índice de *performance* miocárdica.

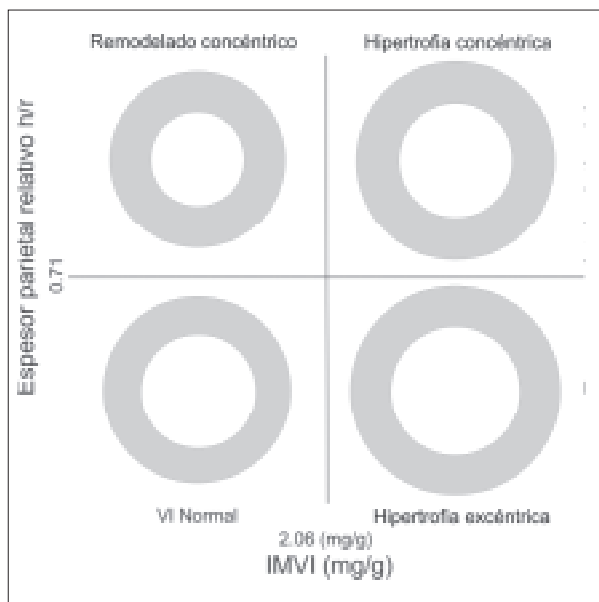


Fig. 2.— Representación esquemática de los diferentes patrones de geometría ventricular con los puntos de corte del índice de masa ventricular izquierda (IMVI) de 2.06 mg/g y del espesor relativo de 0.71. Se configuran cuatro patrones: normal, hipertrofia concéntrica, hipertrofia excéntrica y remodelamiento concéntrico.

presión arterial sistólica y el gasto cardíaco fue utilizado para obtener el valor de la resistencia periférica total (RPT).

Con los valores de la presión arterial y los espesores y diámetros del ventrículo izquierdo se calculó el estrés pico sistólico según Douglas y col²². La función ventricular fue evaluada a partir de los porcentajes de acortamiento endocárdico y medio ventricular corregidos por el estrés^{23, 24}, y del índice de *performance* miocárdica²⁵. Todas las mediciones ecocardiográficas fueron realizadas por un observador ciego respecto de la condición de cada rata. En un grupo de diez ratas asignadas al azar, todas las mediciones fueron analizadas por dos observadores. Las diferencias intra-observador e inter-observador fueron calculadas como: a. la diferencia entre dos observaciones dividida por la media de las observaciones²⁶; b. por los límites de concordancia definidos como la media de las diferencias entre las observaciones ± 2 DS y c. el coeficiente de correlación de todas las dimensiones ventriculares²⁷.

Las variables continuas se señalan con el valor de la media \pm error estándar y las categóricas se muestran como el porcentaje del grupo de referencia.

Las comparaciones estadísticas fueron realizadas mediante ANOVA, seguidas de test de Student-Neumann-Keuls para las variables entre grupos, y *Chi*-cuadrado para comparar variables categóricas. El límite de significación estadística fue establecido como $p < 0.05$.

Resultados

La variabilidad intra e inter-observador para todas las mediciones (1.92% y 5.82% respectivamente) fue similar a la referida previamente en nuestro laboratorio¹⁵, coincidiendo con los límites propuestos por Litwin y col²⁷

TABLA 1.— Presión arterial sistólica, peso corporal, frecuencia cardíaca y estructura ventricular izquierda en ratas W y SHR

	Wistar (n = 41)	SHR (n = 0.73)	p
PAS (mm Hg)	117.44 \pm 1.26	185.89 \pm 1.04	0.000
PC (g)	337.51 \pm 6.91	278.30 \pm 2.72	0.000
FC (lpm)	402.90 \pm 9.62	429.89 \pm 5.14	0.008
RPT (ua)	1.92 \pm 0.08	3.33 \pm 0.20	0.000
GC (cm ³ /min)	66.36 \pm 3.41	66.18 \pm 2.81	0.968
Dd (mm)	5.58 \pm 0.08	5.37 \pm 0.08	0.089
DS (mm)	2.25 \pm 0.07	1.88 \pm 0.05	0.000
Pd (mm)	1.45 \pm 0.02	1.90 \pm 0.02	0.000
h/r	0.53 \pm 0.01	0.71 \pm 0.01	0.000
MVI (mg)	455.40 \pm 13.28	648.53 \pm 15.32	0.000
IMVI (mg/g)	1.38 \pm 0.05	2.33 \pm 0.05	0.000

PAS: presión arterial sistólica; PC: peso corporal; FC: frecuencia cardíaca; RPT: resistencia periférica total; GC: gasto cardíaco; Dd: diámetro del ventrículo izquierdo en diástole; Ds: diámetro del VI en sístole; Pd: espesor parietal diastólico del ventrículo izquierdo; h/r: espesor parietal relativo; MVI: masa ventricular izquierda; IMVI: índice de masa ventricular izquierda.

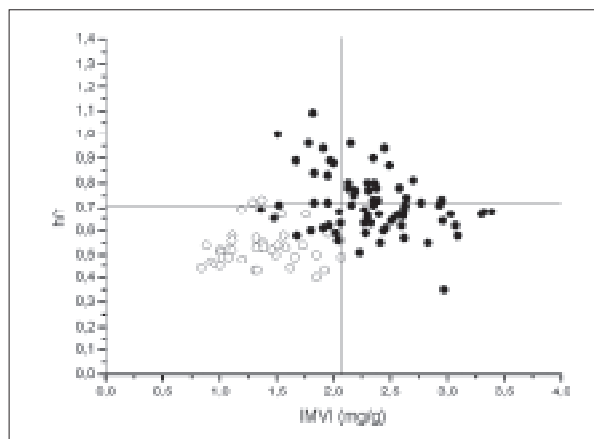


Fig. 3.— Relación entre el índice de masa ventricular izquierda y el espesor relativo de la población estudiada. Cada punto representa un animal; los círculos vacíos corresponden a las ratas Wistar y los sólidos a las SHR. Las líneas verticales y horizontales indican los límites normales.

para todas las mediciones de la estructura y función del ventrículo izquierdo en ratas.

En la Tabla 1 se encuentran los datos que identifican a los dos grupos de ratas estudiados.

Las Wistar presentan más peso corporal que las SHR, y menor presión arterial, frecuencia cardíaca y resistencia periférica total. No hubo diferencias significativas en el diámetro ventricular izquierdo de fin de diástole entre los grupos. Las SHR presentaron menor diámetro de fin

TABLA 2.— Estructura y función ventricular izquierda en las ratas espontáneamente hipertensas (SHR)

	VI-N	RC	HE	HC
PAS (mm Hg)	184.44 ± 2.27	188.08 ± 1.84	183.70 ± 1.78	187.71 ± 2.04
Dd (mm)	5.35 ± 0.10	4.37 ± 0.13 [#]	5.95 ± 0.07 [†]	5.26 ± 0.08
Ds (mm)	1.92 ± 0.06	1.38 ± 0.08 [#]	2.09 ± 0.07	1.91 ± 0.06
h/r	0.61 ± 0.01	0.86 ± 0.03 [#]	0.62 ± 0.01	0.78 ± 0.01 [‡]
MVI (mg)	543.32 ± 21.95	478.15 ± 18.58	750.04 ± 19.57 [†]	666.06 ± 14.39 [‡]
IMVI (mg/g)	1.89 ± 0.07	1.78 ± 0.06	2.66 ± 0.07 [†]	2.44 ± 0.05 [‡]
GC (cm ³ /mn)	60.18 ± 4.9	34.75 ± 3.5 [#]	86.14 ± 3.6 [†]	61.62 ± 3.1
RPT (ua)	2.98 ± 0.22	6.09 ± 0.59 [#]	2.23 ± 0.09	3.22 ± 0.16 [§]
Ac en O/P (%)	107.57 ± 1.8	105.07 ± 1.1 [§]	108.95 ± 0.9	104.54 ± 0.9 [§]
Ac mv O/P (%)	115.8 ± 5.2	106.34 ± 3.3 [§]	118.36 ± 1.9	111.12 ± 2.3
IPM	0.51 ± 0.03	0.53 ± 0.05	0.53 ± 0.04	0.56 ± 0.05

VI-N: ventrículo izquierdo normal; RC: remodelado concéntrico; HE: hipertrofia excéntrica; HC: hipertrofia concéntrica; PAS: presión arterial sistólica; Dd: diámetro del ventrículo izquierdo en diástole; Ds: diámetro del ventrículo izquierdo en sístole; h/r: espesor parietal relativo; MVI: masa ventricular izquierda; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; GC: gasto cardíaco; RPT: resistencia periférica total; Ac en O/P: porcentaje de acortamiento endocárdico observado/predecido; Ac mv O/P: porcentaje de acortamiento medio-ventricular observado/predecido; IPM: índice de performance miocárdica.

[#]p<0.05 vs. VI-N, HC y HE, [†]p<0.05 vs. VI-N, RC y HE, [‡]p<0.05 vs. VI-N, RC y HE, [§]p<0.05 vs. HE

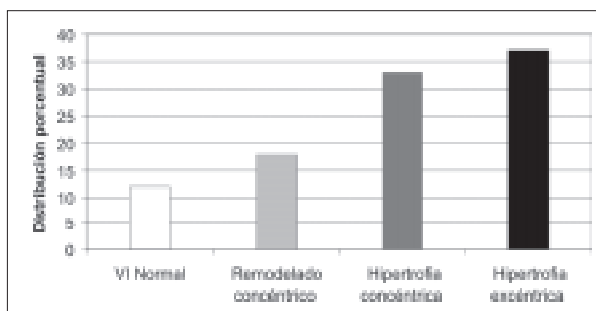


Fig. 4.— Gráfico de barras mostrando la distribución porcentual de los patrones de geometría ventricular izquierda en la población de SHR.

de sístole del ventrículo izquierdo, con valores h/r, masa ventricular izquierda e índice de masa ventricular izquierda mayores respecto de las ratas normotensas.

En la Fig. 3 se representa la relación entre el IMVI y el h/r en todos los animales estudiados; cada punto representa una rata. Como se puede observar, de las 41 ratas normotensas, 39 (95%) tenían ambos parámetros normales.

Al analizar las 73 ratas hipertensas se encuentran cuatro tipos de geometría ventricular: 9 (12%) con ambos parámetros dentro de los límites normales; 13 (18%), con IMVI normal y h/r aumentado, señalando que el 59% de las SHR con IMVI normal tenían remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo. Entre las SHR con incremento del IMVI, el espesor parietal relativo fue mayor en 24 (33%), configurando el grupo con hipertrofia concéntrica (HC); 27 (37%) del total de las SHR, tenían IMVI

elevado con h/r disminuido configurando el grupo con hipertrofia excéntrica (HE). La Fig. 4 muestra la distribución de los patrones de geometría ventricular izquierda en la población de SHR.

La función sistólica evaluada por el porcentaje de acortamiento endocárdico (W: 100 ± 0.90%; SHR: 106.64 ± 0.58%, p < 0.01) y el medioventricular (W: 99.98 ± 1.96%; SHR: 113.52 ± 1.41%, p < 0.01) ambos expresados como porcentaje del esperado, fueron significativamente mayores en las SHR sugiriendo una correcta adaptación de la función sistólica del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión

Los valores del índice de *performance* miocárdica, el otro parámetro de evaluación de la función ventricular utilizado, fueron mayores en las SHR (W: 0.34 ± 0.02; SHR: 0.54 ± 0.02, p < 0.01). Si se tiene en cuenta que este índice evalúa la función global, el mayor valor en las SHR con mejor función sistólica que las Wistar, podría interpretarse como expresión de disfunción diastólica.

En el análisis de las variables hemodinámicas, el encontrar similar gasto cardíaco con mayor presión arterial en las SHR, nos permite asumir que el incremento de la resistencia periférica total, tal como fue mencionado, es el responsable de la hipertensión en estas ratas.

En la Tabla 2 se presentan los datos correspondientes a la presión arterial sistólica, la estructura y la función ventricular izquierda de los animales hipertensos según las características de la geometría ventricular.

Al estudiar las características estructurales, funcionales y del perfil hemodinámico de las SHR según la geometría ventricular, podemos ver que en el remodelamiento

concéntrico se encontró el menor gasto cardíaco y la mayor RPT en relación a las otras patentes de geometría ventricular. En este grupo, el estrés meridional sistólico pico fue menor que el de las ratas Wistar (RC: 104.81 ± 5.12 kdynas/cm², W: 119.81 ± 3.30 kdynas/cm², $p = 0.026$), evidenciando que el aumento del espesor parietal (RC: 1.89 ± 0.04 mm; W: 1.45 ± 0.02 mm, $p = 0.000$) fue adecuado, a pesar de no alcanzar niveles de hipertrofia para evitar el aumento del estrés parietal ante la hipertensión arterial. Estas ratas tuvieron el menor diámetro diastólico de todas las ratas hipertensas, con la consiguiente disminución de la pre-carga y el menor volumen latido. El acortamiento medio ventricular observado/predecido fue menor al encontrado en ratas con HE. Por otra parte, el índice de *performance* miocárdica fue similar al observado en el resto de los grupos.

Las ratas con HE tuvieron el mayor gasto cardíaco y la menor resistencia periférica total, con los mayores diámetros ventriculares izquierdos y el mayor estrés meridional sistólico pico. Estas ratas mostraron un acortamiento medio ventricular observado/predecido superior al de las ratas normotensas y a las hipertensas con RC, y similar índice de *performance* miocárdica que los demás grupos de SHR.

El gasto cardíaco en las SHR con HC fue superior al de las ratas con RC e inferior a las que tenían HE. El estrés meridional sistólico pico fue similar al de las ratas con RC y menor a la HE y geometría normal. El acortamiento medioventricular observado/predecido y el índice de *performance* miocárdica fueron similares al resto de los grupos con diferente geometría ventricular

Discusión

Considerando las observaciones de Grossman²⁸ y Strauer²⁹, la hipertensión arterial debería determinar el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda a expensas del aumento del espesor parietal como única manifestación de respuesta a la sobrecarga. Sin embargo, los datos del presente estudio en ratas hipertensas jóvenes indican que la adaptación a la sobrecarga de presión es más compleja, mostrando similitudes con lo encontrado por Ganau y col en humanos¹.

En la evaluación de la anatomía ventricular, en estas observaciones, se consideró no solamente el peso ventricular izquierdo, como habitualmente se hace en estos animales^{15,30} sino además la relación entre el espesor parietal y el diámetro de la cavidad ventricular izquierda (espesor parietal relativo), como fue llevado a cabo por Ganau en humanos. El análisis del espesor parietal relativo ha sido propuesto como un indicador sensible del patrón de geometría ventricular de hipertrofia³¹.

Si bien el punto de corte para considerar el espesor parietal relativo normal, en nuestras observaciones (0.71)

resultó diferente al referido en humanos (0.42), este criterio resultó altamente específico en nuestros animales, debido a que 39 de 41 (95%) de las ratas normotensas presentaron el espesor parietal relativo por debajo de ese límite.

A partir de ese punto de corte del espesor relativo y del obtenido para el índice de masa ventricular izquierda con el mismo criterio metodológico, pudimos identificar cuatro patrones anatómicos diferentes de geometría ventricular izquierda en ratas espontáneamente hipertensas. La geometría ventricular normal fue hallada en sólo el 12 % de las ratas SHR de 4 meses, un porcentaje menor al observado en estudios en humanos^{1,32-33}; 13 (18%) presentaron incremento del espesor parietal relativo con masa ventricular izquierda normal – un patrón llamado remodelado concéntrico-, incidencia similar a la reportada por Ganau en hipertensos¹; 24 ratas (33%) mostraron HC y 27 (37%) presentaron HE.

Las patentes de geometría ventricular referidas se asociaron a su vez con diferencias en la resistencia periférica, el gasto cardíaco y algunos parámetros de la función ventricular. Se puede observar, por ejemplo, que el gasto cardíaco fue mayor en las SHR con hipertrofia excéntrica y más bajo en las ratas con RC, mostrando valores similares a los de las normotensas en los demás grupos con diferente geometría ventricular izquierda.

Por otra parte, la presencia de diferentes patrones hemodinámicos en las ratas según la geometría ventricular podría revelar la existencia de distintos mecanismos responsables en el desarrollo de la hipertensión arterial. En el remodelado concéntrico, la disminución del volumen latido y la reducción del tamaño de la cavidad reflejan una disminución del volumen intravascular, probablemente debido a una relación presión-natriuresis que induce a su contracción. En la HE, el perfil hemodinámico sugiere que el incremento del lleno ventricular podría ser el responsable de la dilatación del ventrículo izquierdo, posiblemente debido al incremento del volumen intravascular. Las ratas hipertensas con geometría ventricular izquierda normal, muestran niveles de presión arterial similares al resto de las ratas hipertensas, pudiendo mantener la integridad geométrica del ventrículo a partir de un mecanismo diferente que se produciría como consecuencia de sobrecargas moderadas e intermitentes de presión.

Sin embargo, se debe considerar que en este diseño de corte transversal, si bien se han identificado diferencias en la respuesta ventricular y hemodinámica ante similar sobrecarga de presión, no se puede descartar que formen parte de un mismo proceso evolutivo que cambia pasando de una a otra. La obtención de la presente información tomando un grupo de ratas de similar edad, así como las observaciones en humanos, debilitarían en parte la hipótesis del proceso evolutivo donde la hipertensión fuera modificando progresivamente la geometría ventricular.

A pesar de esas consideraciones los resultados del presente estudio refuerzan las similitudes de la respuesta del ventrículo izquierdo en ratas espontáneamente hipertensas y humanos con hipertensión esencial, consolidando su uso como un modelo adecuado para estudiar diferentes aspectos de la hipertensión arterial con posibilidades de extrapolarlos al hombre.

Bibliografía

- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8.
- Sehgal S, and Drazner MH. Left ventricular geometry: Does shape matter?. *Am Heart J* 2007; 153: 153-5.
- K. Ghali, Y. Liao and R.S. Cooper. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1635-40.
- Hallbäck M, Weiss L. Mechanisms of spontaneous hypertension in rats. *Med Clin North Am* 1977; 61: 593-9.
- Motz W, Strauer BE. Regression of cardiac hypertrophy after therapy in animal hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (Suppl 2): S56-61.
- Ennis IL, Nolly MB, Pinilla OA, et al. Physiologic cardiac hypertrophy: impact of its development upon a model of pathologic hypertrophy. *Circulation* 2008; 117: 52.
- Mccarron DA. Is Calcium more important than Sodium in the pathogenesis of essential hypertension? *Hypertension* 1985; 7: 607-17.
- Cingolani HE, Ennis IL. Sodium-Hydrogen exchanger, cardiac overload, and myocardial hypertrophy. *Circulation* 2007; 115: 1090-100.
- Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats: lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996; 28: 269-75.
- Frohlich, E. D. Is the spontaneously hypertensive rat a model for human hypertension? *J Hypertens (Suppl)* 1986; 4: S15-9.
- Tiemann K. Imaging in basic science. Mouse-ECHO: From bedside to bench: Part I. *Echocardiography* 2006; 23: 890.
- Rottman JN, Ni G, Brown M. Imaging in basic science. Mouse-ECHO: From bedside to bench: Part II. Echocardiographic evaluation of ventricular function in mice. *Echocardiography* 2007; 24: 83-9.
- Brown L, Fenning A, Chan V, et al. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in rats. *Heart Lung Circ* 2002; 11: 167-73.
- Escudero EM, Tufare AL, Ennis IL, Garcarena CD, Pinilla OA, Carranza VB. Echocardiographic analysis of the effect of different Na⁺/H⁺ exchanger inhibitors on left ventricular structure and function in spontaneously hypertensive rats. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 392-8.
- Escudero EM, Camilión de Hurtado MC, Pérez NG, Tufare AL. Echocardiographic assessment of left ventricular midwall mechanics in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 169-75.
- Ennis IL, Garcarena CD, Escudero EM, et al. Normalization of the calcineurin pathway underlies the regression of hypertensive hypertrophy induced by Na⁺/H⁺ exchanger-1 (NHE-1) inhibition. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 301-0.
- Carlstrom J, Symons JD, Wu TC, Bruno RS, Litwin SE, Jalili T. A quercetin supplemented diet does not prevent cardiovascular complications in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2007; 137: 628-33.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-3.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
- Reichek N, Devereux RB. Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic-determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J* 1982; 103: 202-9.
- Slama M, Susic D, Varagic J, Ahn J, Frohlich ED. Echocardiographic measurement of cardiac output in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H691-7.
- Douglas PS, Reichek N, Plappert T, Muhammad A, St John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of LV shortening and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 945-51.
- de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1444-51.
- Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Apstein CS, Blaustein AS. Stress-shortening relations and myocardial blood flow in compensated and failing canine hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1989; 79: 872-3.
- Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 169-78.
- Bland JM, Altman DG. Statical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1986; 1: 307-0.
- Litwin SE, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS. Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1994; 89: 345-54.
- Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56: 56-64.
- Strauer BE. Structural and functional adaptation of the chronically overloaded heart in arterial hypertension. *Am Heart J* 1987; 114: 948-57.
- Cantor EJ, Babick AP, Vasanji Z, Dhalla NS, Neticadan T. A comparative serial echocardiographic analysis of cardiac structure and function in rats subjected to pressure or volume overload. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 777-86.
- Gaasch WH. Left ventricular radius to wall thickness ratio. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1189-94.
- Bella JN, Wachtell K, Palmieri V, et al. Relation of left ventricular geometry and function to systemic hemodynamics in hypertension: The LIFE Study. *J Hypertens* 2001; 19: 127-34.
- Jiang Y, Qu P, Ding Y, Xia D, Wang H, Tiang X. The relation between left ventricular geometric patterns and left ventricular midwall mechanics in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2002; 25: 191-5.