

CORRELAZIONE TRA RILIEVI AUSCULTATORI, ECOCARDIOGRAFICI ED ECO-DOPPLER PULSATO IN CORSO DI INSUFFICIENZA MITRALICA NEL CANE

CARLO GUGLIELMINI*, MARCO PIETRA, GUALTIERO GANDINI, MARIO CIPONE

Dipartimento Clinico Veterinario - Sezione di Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna

**L'indirizzo attuale del dr. Carlo Guglielmini è Istituto di Patologia e Igiene Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Padova*

Riassunto

28 cani affetti da malattia cronica della valvola mitralica sono stati suddivisi, sulla base dell'intensità del soffio sistolico associato all'insufficienza valvolare, in: Gruppo A (6 soggetti con soffio debole, intensità compresa tra I e II/VI grado), Gruppo B (10 soggetti con soffio di media intensità, intensità pari a III/VI grado) e Gruppo C (12 soggetti con soffio forte, intensità uguale o superiore a IV/VI grado). L'intensità del soffio cardiaco è stata correlata con i parametri ecocardiografici indicativi di ingrandimento del settore cardiaco sinistro (rapporto atrio sinistro/aorta ed indici di ingrandimento atriale e ventricolare sinistro) e con il grado di diffusione del jet rigurgitante sistolico in atrio sinistro valutato mediante esame eco-Doppler pulsato. L'intensità del soffio è risultata correlata con la diffusione del rigurgito ematico a livello atriale ma non con gli indici ecocardiografici di ingrandimento del cuore sinistro.

Summary

Using the VI grade heart murmur intensity scale 28 dogs affected by mitral regurgitation associated to endocardiosis were divided in 3 groups: Group A (6 dogs with a soft murmur, I and II/VI grade), Group B (10 dogs with a mild intensity murmur, III/VI grade) and Group C (12 dogs with loud or very loud murmur, IV/VI grade or more). A statistical analysis was carried out correlating murmur intensity and the echocardiographic indices of left-sided cardiac enlargement and the regurgitant flow in the left atrium measured by echo-pulsed wave Doppler. A correlation was found between murmur intensity and the spreading level of aliasing in the left atrium measured by echo-pw Doppler. No correlation was found between murmur intensity and the left side echocardiographic measurements.

Introduzione

La malattia valvolare cronica (endocardiosi) della valvola mitralica rappresenta la cardiopatia acquisita di più frequente riscontro nella specie canina, con particolare incidenza nei soggetti maschi di età avanzata ed appartenenti a razze di taglia medio-piccola^{8,9,29}.

Data la capacità dell'atrio sinistro di adattarsi, ingrandendosi progressivamente, ad accogliere un'augmentata quantità di sangue senza che si verifichi un aumento di pressione tale da ripercuotersi negativamente a livello di circolo polmonare²², la malattia assume generalmente un decorso cronico. Infatti, in assenza di complicanze quali la rottura di una corda tendinea, la lacerazione dell'atrio sinistro e/o l'insorgenza di tachiaritmie sopraventricolari, lo scompenso sinistro, vale a dire lo sviluppo di congestione

e/o edema polmonare, si verifica, in genere, a distanza di anni dall'esordio delle lesioni valvolari^{26,28}.

Dal punto di vista clinico l'endocardiosi mitralica viene sospettata per l'apprezzamento di un soffio olosistolico o pansistolico con massima intensità a sinistra a livello della punta del cuore (focolaio mitralico). Mediante esame ecocardiografico è possibile confermare l'ipotesi diagnostica, evidenziando l'ispessimento dei lembi valvolari con ecocardiografia bidimensionale, mentre, con l'impiego della tecnica eco-Doppler, può essere dimostrata la anormale presenza di un flusso turbolento sistolico in atrio sinistro. L'indagine ultrasonografica permette inoltre di acquisire utili informazioni circa le modificazioni anatomiche cui l'intero settore cardiaco di sinistra va incontro come conseguenza del sovraccarico volumetrico derivante da tale disturbo valvolare^{1,6,21}.

L'eventuale presenza di una correlazione tra la intensità del soffio cardiaco e l'entità del rigurgito ematico attraverso la valvola insufficiente ed ancora, più in generale, la gravità della malattia è da tempo argomento di discussione. In medicina umana¹⁰, come pure in classici trattati di cardiologia canina^{13,20}, l'esistenza di tale correlazione è negata mentre, in un recente studio condotto nel Cavalier King Charles Spaniel, una razza particolarmente predisposta allo sviluppo precoce della malattia valvolare^{3,11,18}, una relazione è stata dimostrata tra l'intensità del soffio ed il grado d'insufficienza cardiaca conseguente all'endocardiosi mitralica¹⁹.

Scopo del presente lavoro è stato quello di porre in correlazione l'intensità del soffio cardiaco, apprezzabile in corso di endocardiosi della valvola mitralica, ed i rilievi ottenuti mediante esame ecocardiografico ed eco-Doppler pulsato (eco-PW Doppler).

Materiali e metodi

Sono stati utilizzati n° 28 cani, 23 maschi e 5 femmine, di razza diversa, età compresa tra 5 e 17 anni (media $10,9 \pm 2,7$) e peso variabile da 3 a 25 kg (media $9,5 \pm 6,4$) sottoposti a visita clinica presso il nostro Dipartimento nel periodo 1996-1997.

Tutti i soggetti presentavano, all'esame clinico, un soffio sistolico con massima intensità a livello di focolaio mitralico. Per la valutazione del soffio, ciascun autore ha esaminato separatamente l'animale ed ha espresso l'intensità dello stesso utilizzando la scala a sei gradi di intensità¹⁷. Sulla base di tale rilievo clinico (derivante dalla valutazione consensuale di almeno 3 esaminatori), gli animali sono stati quindi suddivisi in 3 gruppi: Gruppo A, 6 soggetti portatori di un soffio debole (vale a dire con intensità compresa tra il I ed il II/VI grado), Gruppo B, 10 soggetti con soffio intermedio (III/VI grado) e Gruppo C, 12 soggetti con soffio forte (IV/VI grado o più).

Gli esami ecocardiografico (bidimensionale e M-mode) ed eco-PW Doppler sono stati realizzati con un apparecchio (AU3 Esaote Biomedica) dotato di sonde settoriali da 5 e 7,5 MHz su soggetti non sedati. Mediante tali esami, è stato confermato il sospetto diagnostico d'insufficienza mitralica conseguente ad endocardiosi valvolare ed è stata inoltre esclusa la concomitante presenza di patologie cardiovascolari o turbe emodinamiche diverse dal rigurgito mitralico.

La misurazione dei seguenti parametri cardiaci: diametro dell'atrio sinistro in sistole (AS), diametro aortico in diastole (Ao), diametro interno del ventricolo sinistro in diastole (DVSD) è stata eseguita secondo quanto riportato in letteratura^{7,24} su soggetti posti in decubito laterale utilizzando la finestra parasternale destra. Al fine di ottenere degli indici d'ingrandimento cardiaco indipendenti dal peso corporeo degli animali, sono stati quindi calcolati i seguenti parametri: rapporto AS/Ao (dividendo fra di loro i due parametri osservati); indice d'ingrandimento atriale (IA) e ventricolare (IV) sinistro, dividendo rispettivamente i valori di AS e DVSD osservati in ciascun soggetto per i corrispondenti valori normali calcolati per cani d'uguale peso⁵.

La valutazione, mediante esame eco-PW Doppler, del

flusso transmitralico è stata eseguita utilizzando la finestra parasternale sinistra con proiezione apicale a quattro camere cardiache²³. In analogia con quanto riportato in medicina umana¹⁶, è stata eseguita una mappatura del rigurgito ematico in atrio sinistro. In particolare, è stata valutata l'entità della diffusione dell'onda quadra che costituisce la rappresentazione, all'esame eco-PW Doppler, della presenza di un flusso turbolento ad elevata velocità conseguente al rigurgito ematico in sede atriale (Fig. 1). Utilizzando tale metodica sono stati identificati quattro stadi, indicativi sia della presenza o meno di rigurgito in sede atriale e della sua eventuale estensione: Grado 0, mancato apprezzamento dell'onda quadra; Grado 1, onda quadra rilevabile in sede valvolare e paravalvolare (fino ad un'altezza pari al piano di attacco dei lembi mitralici); Grado 2, onda quadra in sede medio-atriale (apprezzabile cioè fino ad un'altezza corrispondente alla metà dell'atrio sinistro); Grado 3 onda quadra postero-atriale (estendentesi nella metà dell'atrio sinistro più distale alla valvola) (Fig. 2).

Un'analisi di varianza (test F di Fischer) è stata eseguita confrontando a due a due fra di loro i 3 gruppi d'animali ed assumendo come variabili i parametri ecocardiografici considerati (rapporto AS/Ao, IA, IV).

L'eventuale correlazione tra intensità del soffio cardiaco ed estensione del rigurgito ematico, rilevato mediante esame eco-PW Doppler, è stata valutata mediante lo Spearman Rank Order Test. Per entrambi i test, la significatività è stata definita per $P < 0,05$.

Risultati

L'IA è risultato pari a $1,42 \pm 0,43$ nei soggetti del Gruppo A, $1,61 \pm 0,47$ nei soggetti del Gruppo B e $2,13 \pm 0,48$ in quelli del Gruppo C.

L'IV è risultato pari a $1,18 \pm 0,75$ nei cani del Gruppo A, $1,25 \pm 0,14$ in quelli del Gruppo B e $1,31 \pm 0,59$ in quelli del Gruppo C.

Il rapporto AS/Ao è risultato pari a $2,10 \pm 0,86$ nei soggetti del Gruppo A, $1,88 \pm 0,75$ in quelli del Gruppo B e

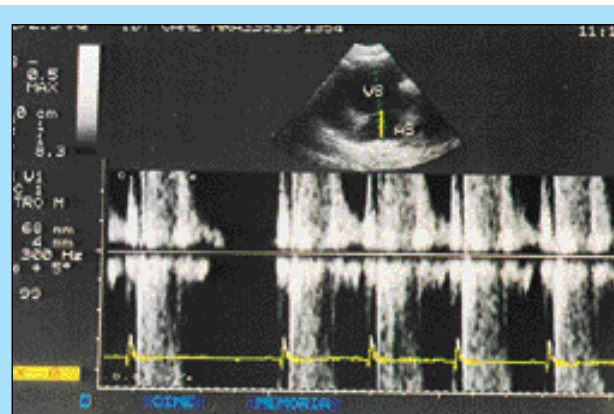


FIGURA 1 - Esame eco-Doppler pulsato eseguito con finestra parasternale apicale sinistra ponendo il volume campione in atrio sinistro. Si nota la presenza, in fase sistolica, di onde quadre indicative del flusso turbolento ad alta velocità conseguente ad insufficienza mitralica. (AS = atrio sinistro, VS = ventricolo sinistro).

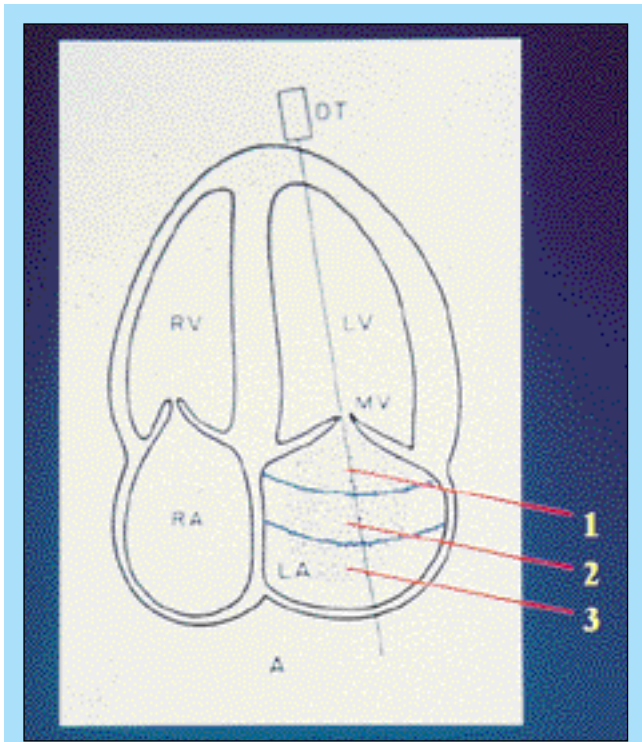


FIGURA 2 - Rappresentazione della tecnica di mappaggio dell'atrio sinistro eseguito mediante posizionamento del volume campione nelle zone definite come valvolare e paravalvolare, Area 1; medioatriale, Area 2, e posteroatriale, Area 3. (LA = atrio sinistro, LV = ventricolo sinistro, MV = valvola mitralica, RA = atrio destro, RV = ventricolo destro, DT = trasduttore).

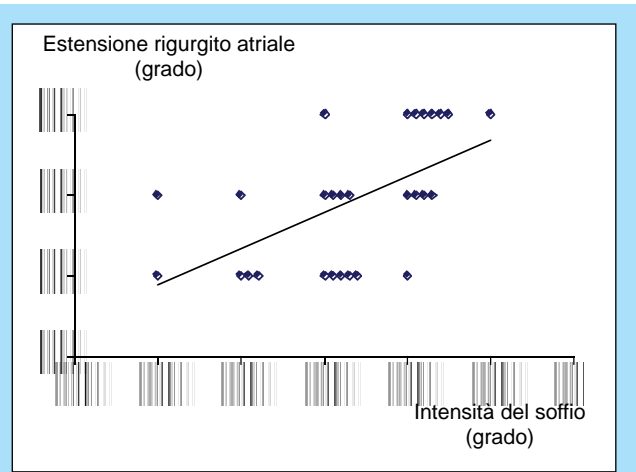


FIGURA 3 - Diagramma descrittivo della correlazione tra l'intensità del soffio cardiaco e l'estensione del rigurgito ematico in atrio sinistro. Spearman Rank Order Test: $R = 0,66$; $P < 0,0001$.

2,13 ± 0,48 in quelli del Gruppo C. Tali risultati sono riassunti in Tabella 1. Pur in presenza di un progressivo aumento degli indici d'ingrandimento del settore cardiaco sinistro con l'aumentare dell'intensità del soffio, in particolare per quanto riguarda l'IA e l'IV, tali aumenti non sono però risultati statisticamente significativi.

Relativamente alla valutazione, mediante esame eco-PW Doppler, della presenza di un rigurgito mitralico, tutti i soggetti esaminati hanno manifestato la presenza d'onda quadra in atrio sinistro. Sulla base della suddivisione in gradi di diffusione di tale onda a livello atriale, 10 soggetti hanno presentato una diffusione di Grado 1, 10 soggetti una diffusione di Grado 2 ed 8 cani una diffusione di Grado 3 (Tab. 2). L'analisi statistica ha evidenziato l'esistenza di una correlazione tra l'intensità del soffio ed il grado di diffusione dell'onda quadra all'interno dell'atrio sinistro (Fig. 3).

Discussione

I soffii cardiaci si generano allorquando, per modificazioni emodinamiche o fisiche che si vengono a creare all'interno del sistema cardiovascolare, il flusso ematico da laminare diventa turbolento. Il numero di Reynold, direttamente proporzionale a raggio, velocità del flusso e densità ed inversamente proporzionale alla viscosità del sangue, permette di descrivere e valutare l'insorgenza di un flusso turbolento¹³. In corso d'insufficienza mitralica, il soffio origina per le turbolenze che si vengono a creare allorquando, in fase sistolica, si verifica un anomalo passaggio di sangue dal ventricolo all'atrio sinistro attraverso la valvola incompetente. In aggiunta a tale rilievo semiologico, mediante fonocardiografia è possibile evidenziare la presenza di modificazioni sonore e/o rumori aggiunti che conseguono ad alterazioni della valvola e sono più difficilmente rilevabili con la semplice auscultazione mediante fonendoscopio. Tra queste annoveriamo: la comparsa di un click mesosistolico o del terzo tono cardiaco o ancora il rinforzo del primo tono^{13,19}.

Il rigurgito mitralico provoca un progressivo aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro e, per il conseguente sovraccarico volumetrico, una ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro. L'entità di tali modificazioni riflette, nel corso della malattia, lo stadio di compromissione cardia-

Tabella 1

Medie e deviazioni standard relative agli indici di ingrandimento atriale e ventricolare sinistro nei tre gruppi di intensità del soffio. IA = indice di ingrandimento atriale; IV = indice di ingrandimento ventricolare; AS/Ao = rapporto tra la misura dell'atrio sinistro e quella dell'aorta. Gruppo A = soggetti con soffio di debole intensità; Gruppo B = soggetti con soffio di media intensità; Gruppo C = soggetti con soffio forte

Gruppo	IA (media ± DS)	IV (media ± DS)	AS/Ao (media ± DS)
A	1,42 ± 0,43	1,18 ± 0,75	2,10 ± 0,86
B	1,61 ± 0,47	1,25 ± 0,14	1,88 ± 0,75
C	2,13 ± 0,48	1,31 ± 0,59	2,13 ± 0,48

ca^{1,6,21,25}. Nella nostra casistica, l'aumento delle dimensioni atriali e ventricolari sinistre, ha mostrato un andamento concordante con l'intensità del soffio nei 3 gruppi di animali considerati. La mancata consensualità tra l'incremento dell'IA e quello del rapporto AS/Ao trova spiegazione nel fatto che quest'ultimo dipende, oltre che dalle dimensioni atriali, anche dal diametro aortico, che può subire variazioni per modificazioni della gittata cardiaca (in parte correlata al rigurgito mitralico) e delle resistenze periferiche²⁵. Dal confronto statistico dei Gruppi di animali considerati, relativamente ai parametri indicativi d'ingrandimento cardiaco sinistro, non sono però state evidenziate differenze significative. Questo rilievo, che contrasta con quanto osservato da Häggström et al.¹⁹ nel Cavalier King Charles Spaniel, trova spiegazione considerando che tale indagine è stata condotta su soggetti appartenenti ad un'unica razza e seguiti per un lungo periodo di tempo. La nostra casistica rappresenta invece la fotografia istantanea di un campione più eterogeneo, in quanto composto da soggetti appartenenti a razze diverse e con differente peso corporeo. L'utilizzo di indici di ingrandimento, quali l'IA, l'IV ed il rapporto AS/Ao, ha permesso comunque di confrontare i valori ottenuti, dal momento che sono stati impiegati parametri indipendenti dal peso²⁵.

La quantità e la diffusione del rigurgito ematico in atrio sinistro in corso d'insufficienza mitralica dipendono da diverse variabili quali le resistenze all'efflusso di sangue dal ventricolo sinistro (postcarico), le dimensioni dell'orifizio attraverso il quale il sangue può refluire in atrio sinistro, il gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e atrio ed infine la compliance di tale camera cardiaca^{15,26}. A sua volta il disturbo del flusso ematico conseguente ad insufficienza mitralica è una funzione complessa che dipende dal volume rigurgitante, dalla velocità del flusso, dalle dimensioni atriali e dalla sua compliance^{15,27}.

L'utilizzo dell'ecocardiografia Doppler permette di ottenere, in maniera semplice e non invasiva, la conferma diagnostica dell'esistenza di un rigurgito ematico attraverso la valvola mitralica insufficiente ed inoltre di valutare alcune caratteristiche del flusso. Mediante impiego combinato del Doppler spettrale (continuo e pulsato) e a codice di colore, è possibile ottenere informazioni circa la velocità e,

seppur in maniera semiquantitativa, sull'entità del flusso ematico rigurgitante. In particolare, mediante la tecnica del Doppler pulsato, la presenza del rigurgito mitralico viene testimoniata dalla comparsa di un'onda quadra in fase sistolica (Fig. 1). Tale onda risulta composta dalla contemporanea presenza di dispersione spettrale (indicativa di flusso turbolento) e di "aliasing" (indicativo di flusso a velocità elevata)¹⁶.

La metodica del mappaggio atriale rappresenta una delle possibili modalità utilizzate in medicina umana per la valutazione semiquantitativa, mediante tecnica Doppler, del reflusso mitralico. In alternativa, è possibile calcolare la frazione rigurgitante sottraendo alla quota di sangue che attraversa la mitrale durante la diastole la quantità di sangue che durante la successiva sistole attraversa l'aorta (gittata cardiaca)². Entrambe queste quantità di sangue vengono calcolate mediante l'uso combinato del Doppler pulsato e dell'ecocardiografia bidimensionale anche se una certa percentuale di errore è insita nella metodica⁴. Altri, più complessi, sistemi di valutazione del volume rigurgitante, studiati in medicina umana soprattutto su modelli in vitro, si basano sul calcolo del prodotto dell'area orificiale per l'integrale della velocità ematica valutata con il Doppler continuo, oppure sulla misurazione delle superfici di isovelocità a livello di ventricolo sinistro^{14,27}.

La tecnica di mappaggio atriale, da noi applicata nel cane, presenta il vantaggio della facilità di esecuzione, anche se la realizzazione completa dell'esame richiede tempi piuttosto lunghi, che possono tuttavia essere abbreviati con l'utilizzo del Doppler a codice di colore. Una limitazione di tale metodica è rappresentata dal fatto che la mappatura eseguita si limita all'esplorazione del rigurgito lungo una sezione monoplanare dell'atrio e non permette quindi di valutare completamente un fenomeno emodinamico che avviene in maniera tridimensionale all'interno dell'atrio sinistro.

L'esame eco-Doppler, posto a confronto con altre tecniche utilizzabili per la quantificazione oggettiva dell'entità del reflusso mitralico, presenta comunque il vantaggio di essere una metodica non invasiva, rispetto all'angiografia selettiva, che richiede l'anestesia completa del paziente e l'esecuzione di cateterismo cardiaco, e più facilmente disponibile rispetto alla scintigrafia nucleare la cui utilità, recentemente segnalata in uno studio svolto su soggetti con insufficienza mitralica sperimentalmente indotta¹², è limitata dalla difficoltà di poter utilizzare routinariamente tale metodica.

In conclusione, sulla base della nostra casistica comprendente soggetti di diversa razza e portatori d'insufficienza mitralica secondaria a malattia valvolare cronica a diversi stadi di gravità, l'intensità del soffio sistolico è risultata priva di correlazioni con l'entità della dilatazione cardiaca sinistra conseguente al disturbo valvolare. D'altro canto, l'intensità del soffio stesso è risultata invece connessa con l'estensione del flusso rigurgitante a livello di atrio sinistro.

Parole chiave

Cane, insufficienza mitralica, ecocardiografia, Doppler pulsato.

Tabella 2

Suddivisione del campione in relazione all'estensione in atrio sinistro del jet di rigurgito mitralico, documentato dal rilievo dell'onda quadra all'esame eco-Doppler pulsato

<i>Estensione del rigurgito mitralico in atrio sinistro</i>	<i>N° soggetti</i>
Grado 0 (Assenza di onda quadra)	-
Grado 1 (Onda quadra valvolare o paravalvolare)	10
Grado 2 (Onda quadra medio-atriale)	10
Grado 3 (Onda quadra postero-atriale)	8

Key words

Dog, mitral regurgitation, echocardiography, pulsed-wave Doppler.

Bibliografia

1. Amberger C., Glardon O., Lombard C.W.: Validité des examens complémentaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par endocardiographie mitrale: étude à partir de 106 cas. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 30: 659-670, 1995.
2. Ascah K.J., Stewart W.J., Jiang L. et al.: A Doppler-two-dimensional echocardiographic method for quantitation of mitral regurgitation. *Circulation* 72: 377-383, 1985.
3. Beardow A.W., Buchanan J.W.: Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203: 1023-1029, 1993.
4. Blumlein S., Bouchard A., Schiller N.B. et al.: Quantitation of mitral regurgitation by Doppler echocardiography. *Circulation* 74: 306-314, 1986.
5. Bonagura J.D., O'Grady M.R., Herring D.S.: Echocardiography: Principles of interpretation. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 15: 1177-1194, 1985.
6. Bond B.R.: Problems in veterinary ultrasonographic analysis of acquired heart disease. *Probl. Vet. Med.* 3: 520-544, 1991.
7. Boon K., Wingfield W.E., Miller C.W.: Echocardiographic indices in the normal dog. *Vet. Radiol.* 24: 214-221, 1983.
8. Brambilla P.G., Faverzani S., Ferro E., Poggi S., Santilli R.: Osservazioni epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche sulle patologie valvolari acquisite del cane. *Boll. AIVPA* 34: 53-59, 1995.
9. Buchanan J.W.: Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 21: 75-106, 1977.
10. Dall'Aglio V., Nicolosi G.L., Zanuttini D.: La quantificazione dei rigurgiti valvolari mediante color-Doppler. *Ecocardiografia* 2: 97-108, 1990.
11. Darke P.G.G.: Valvular incompetence in Cavalier King Charles spaniel. *Vet. Rec.* 120: 365-366, 1987.
12. Daniel G.B., Kerstetter K.K., Sackman J.E. et al.: Quantitative assessment of surgically induced mitral regurgitation using radionuclide ventriculography and first pass radionuclide angiography. *Vet. Radiol. Ultrasound* 39: 459-469, 1998.
13. Ettinger S.J., Suter P.F.: *Canine cardiology*, W.B. Saunders, Philadelphia 1970.
14. Feigenbaum H.: Echocardiography. In Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th edition, W.B. Saunders, Philadelphia pp 53-107, 1997.
15. Gaber C.: Doppler echocardiography. *Probl. Vet. Med.* 3: 479-499, 1991.
16. Gatewood R.P., Helmcke F.R., Nanda N.C.: Conventional and color-Doppler assessment of mitral regurgitation. In Nanda N.C. *Doppler echocardiography*, Iqaku-Shoin Medical Publishers, New York, pp 141-150, 1985.
17. Gompf R.E.: L'approccio clinico alla malattia cardiaca: anamnesi ed esame obiettivo. In Fox P.R. *Cardiologia nel cane e nel gatto*, SBM, Noceto, pp 29-42, 1991.
18. Häggström J., Hansson K., Kvarn C., Swenson L.: Chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel in Sweden. *Vet. Rec.* 131: 549-553, 1992.
19. Häggström J., Kvarn C., Hansson K.: Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *J. Vet. Int. Med.* 9: 75-85, 1995.
20. Keene B.W.: Malattia valvolare cronica nel cane. In Fox P.R. *Cardiologia nel cane e nel gatto*. SBM Noceto, pp 409-418, 1991.
21. Kienle R.D., Thomas W.P.: Echocardiography. In Nyland T.G., Mattoon J.S. *Veterinary Diagnostic Ultrasound*, WB Saunders Philadelphia 198-255, 1995.
22. Kihara Y., Sasayama S., Miyazaki S. et al.: Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ. Res.* 62: 543-553, 1988.
23. Kirberger R.M., Bland-van den Berg P., Darazs B.: Doppler echocardiography in the normal dog: Part I. Velocity findings and flow patterns. *Vet. Radiol. Ultrasound* 33: 370-379, 1992.
24. Lombard C.W.: Normal values of the canine M-mode echocardiogram. *Am. J. Vet. Res.* 45: 2015-2018, 1984.
25. Lombard C.W., Spencer C.P.: Correlation of radiographic, echocardiographic and electrocardiographic signs of left heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. *Vet. Radiol.* 26: 89-97, 1985.
26. O'Grady M.R.: Acquired valvular heart disease. In Ettinger S.J. e Feldman E.C., *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, IV edition, W.B. Saunders, Philadelphia, pp 944-959, 1995.
27. Perry G.J., Bouchard A.: Doppler echocardiographic evaluation of mitral regurgitation. *Cardiol. Clin.* 8: 265-275, 1990.
28. Reed J.R.: Acquired valvular disease in the dog. In Kirk R.W., *Current Veterinary Therapy*, X edition, W.B. Saunders, Philadelphia, pp 231-240, 1989.
29. Thrusfield M.V., Aitken C.G.G., Darke P.G.G.: Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *J. Small Anim. Pract.* 26: 709-717, 1985.