

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA

“Ultrasonologia in Medicina Umana e Veterinaria”

Ciclo XXII

**Settore scientifico-disciplinari di afferenza:
Scienze Mediche Generali e Scienze dei Servizi**

TITOLO TESI

**STUDIO DOPPLER DELLE VENE POLMONARI IN CANI AFFETTI DA
MALATTIA DEGENERATIVA VALVOLARE CRONICA**

PRESENTATA DA: DOTT.SSA ANTONINA SANACORE

COORDINATORE DOTTORATO

PROF. LUIGI BOLONDI

RELATORE

PROF. MARIO CIPONE

ESAME FINALE ANNO 2009

INDICE

INTRODUZIONE.....	1
1. CENNI ANATOMICI E FISIOLOGIA DI FLUSSO DEL SISTEMA VENOSO POLMONARE DEL CANE.....	3
2. LE VENE POLMONARI E IL RIGURGITO MITRALICO	
2.1 STUDIO FLUSSIMETRICO ECO DOPPLER DELLE VENE POLMONARI IN CORSO DI PATOLOGIA CARDIACA.....	17
2.2 LE VENE POLMONARI E L'EDEMA POLMONARE CARDIOGENO ASIMMETRICO.....	27
3. CONTRIBUTO SPERIMENTALE	
3.1 MATERIALE E METODI.....	31
3.2 RISULTATI.....	38
3.3 DISCUSSIONE.....	50
4. CONCLUSIONI.....	56
APPENDICE.....	57
BIBLIOGRAFIA.....	60

INTRODUZIONE

Numerosi studi in Medicina Umana hanno analizzato l'utilità dello studio ecocardiografico delle vene polmonari nella stadiazione del rigurgito mitralico (*Castello et al. 1991, Klein et al. 1991, Mark et al. 1995, Masuyama et al. 1995, Teien et al. 1995, Sarano et al., 1999, Hund J. 2007, Otto C. 2008*).

Klein et al. (1991) hanno confermato ecocardiograficamente che la presenza di un flusso sistolico retrogrado nelle vene polmonari, riscontrato in studi angiografici nei pazienti con insufficienza mitralica di grado 4+, è un utile *marker* nella valutazione semiquantitativa del rigurgito mitralico. Gli stessi Autori, inoltre, hanno valutato ecograficamente il profilo flussimetrico della vena polmonare superiore destra e sinistra in pazienti con rigurgito mitralico di severità variabile: il 24% dei soggetti presentava un profilo flussimetrico discordante: il flusso retrogrado sistolico è stato rilevato solo a livello di vena polmonare superiore destra. Tale aspetto di discordanza sembrava essere legata alla presenza di insufficienza mitralica di grado grave con un jet di rigurgito eccentrico rivolto verso la regione destra dell'atrio.

Analogamente allo studio sopradescritto, *Mark et al. (1995)* hanno evidenziato come i profili flussimetrici della vena polmonare superiore destra e sinistra possono essere diversi e che il flusso retrogrado sistolico è più frequentemente presente a destra, ma non è stata rilevata una significativa correlazione con la presenza di un jet eccentrico. Gli Autori hanno chiarito la maggiore probabilità con cui il flusso retrogrado compare a destra, considerando la topografia dello sbocco delle vene polmonari rispetto all'orifizio della valvola mitrale: mentre la vena polmonare destra è orientata nella stessa direzione dell'orifizio mitralico, la vena polmonare superiore sinistra ha una localizzazione più eccentrica.

Analoghi aspetti, non sono stati fin'ora trattati in Medicina Veterinaria; la presente trattazione ha pertanto lo scopo di affrontare questo argomento, avvalendosi di uno studio prospettico ecocardiografico su soggetti di specie canina affetti da malattia valvolare cronica, in cui si è valutato il profilo flussimetrico della vena polmonare lobare caudale di destra e di sinistra e il rigurgito mitralico, al fine di

rilevare un'eventuale correlazione tra severità e direzione del rigurgito mitralico ed alterazioni a carico del flusso venoso polmonare.

CAPITOLO 1

CENNI ANATOMICI E FISIOLOGIA DI FLUSSO DEL SISTEMA VENOSO POLMONARE NEL CANE

Le *vene polmonari* conducono il sangue ossigenato dai polmoni all'atrio sinistro; sono sprovviste di valvole e ciò permette al sangue di refluire facilmente verso le loro radici.

Le vene polmonari rappresentano l'afferenza ultima del sistema di drenaggio della rete dell'ematosi; tale sistema inizia con le vene perilobulari che si portano nei setti interlobulari e si uniscono a quelle dei lobuli vicini dando origine alle vene intersegmentarie. Sia le vene perilobulari che le intersegmentarie sono indipendenti da arterie e bronchi. Il sangue refluo da tali vasi viene ricevuto dalle vene lobari poste ventro-medialmente ai rispettivi bronchi.

Abbandonato il polmone, le vene lobari divengono vene polmonari che decorrono ventro-caudalmente al bronco principale e dopo un breve tragitto extrapolmonare, si gettano sulla superficie dorsale dell'atrio atrio sinistro, più o meno simmetricamente, riunendosi in un gruppo di destra e uno di sinistra (*Barone, 1981, Schober et al., 1998*).

Uno studio anatomico topografico sulle vene polmonari, è stato realizzato da *Osman e Munster* nel 1980. I due autori, realizzando dei calchi dal cuore di 12 cani di differente taglia e età, hanno osservato che nella cavità dell'atrio sinistro sono presenti tre seni: il *seno craniale destro*, il *seno craniale sinistro* e il *seno caudale*.

Il *seno craniale destro* si trova al di sotto dell'arteria polmonare destra in corrispondenza dell'emergenza delle arterie lobari media e craniale e si forma dalla confluenza della *vena polmonare del lobo craniale destro* con la *vena polmonare del lobo medio*. La prima emette un ramo segmentale craniale ed uno caudale, dai quali si dipartono 5-8 rami tributari intersegmentali. Dalla vena polmonare del lobo medio originano 5-8 piccole vene segmentali.

Il *seno craniale sinistro* è posto al di sotto del bronco principale sinistro, alla stessa altezza del bronco lobare di sinistra. Ad esso afferisce la *vena lobare craniale sinistra* che, quasi subito, emette il ramo craniale segmentale “ascendente” e il ramo segmentale caudale “discendente”, destinati rispettivamente, alla porzione craniale (*culmen*) e caudale (*lingula*) del lobo craniale sinistro. In due casi il ramo discendente si rendeva al seno caudale.

Il *seno caudale* è il più grande ed occupa lo spazio tra i due bronchi principali. Accoglie 3-5 vene provenienti dai lobi caudali destro e sinistro, dal lobo accessorio e, come precedentemente descritto, riceve anche il ramo segmentale caudale del lobo craniale sinistro. La *vena polmonare del lobo caudale destro* si forma dalla confluenza di 3-5 rami dorsali e 2-3 rami ventrali. La *vena polmonare del lobo caudale sinistro* presenta le stesse ramificazioni della precedente. La *vena polmonare del lobo accessorio*, formata dall’unione di 2 vene segmentali, una mediale ed una laterale, si getta direttamente nel seno caudale oppure afferisce prima alla vena del lobo caudale destro.

Di seguito viene riportato lo schema che descrive la modalità con cui le vene polmonari si gettano in atrio sinistro è il seguente:

I. Seno craniale destro

1. Vena polmonare del lobo craniale destro
2. Vena polmonare del lobo medio

II. Seno craniale sinistro

1. Vena polmonare del lobo craniale sinistro
 - a) Ramo segmentale craniale “ascendente”
 - b) Ramo segmentale caudale “discendente”

III. Seno caudale

1. Vena polmonare caudale destra
 2. Vena polmonare del lobo accessorio
 - a) Ramo segmentale mediale
 - b) Ramo segmentale laterale
 3. Vena polmonare del lobo caudale sinistro
-

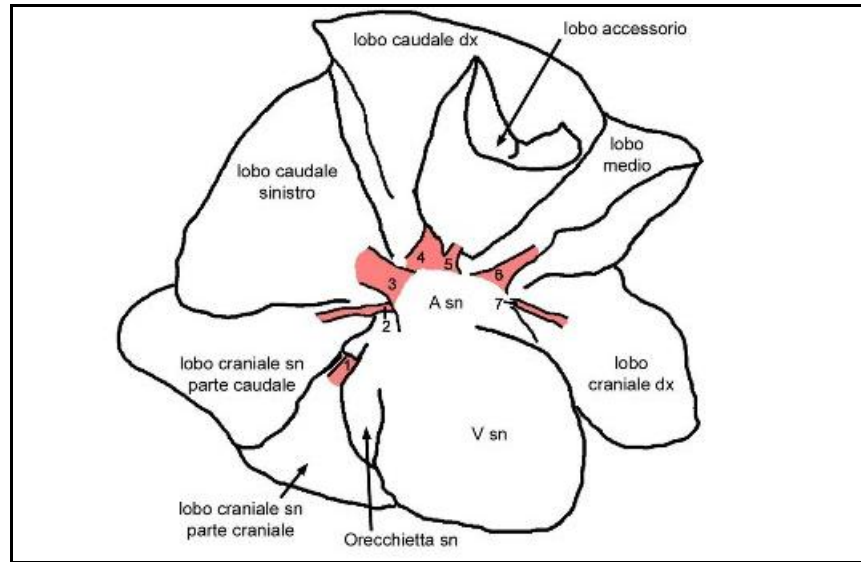
Studi più recenti affermano che il modello più comune che descrive la distribuzione delle vene polmonari del cane, prevede la presenza di sei vene polmonari (King, 1999). Inoltre è stato calcolato che l'albero venoso polmonare destro consta di undici ordini di vasi compresi dall'atrio sinistro al letto capillare (Gan et al., 1993).

Dal polmone sinistro si dipartono due vene polmonari: quella del lobo craniale e quella del lobo caudale; dal polmone destro originano quattro vasi venosi: la vena polmonare del lobo caudale, la vena polmonare del lobo medio, la vena polmonare del lobo craniale e il ramo del lobo accessorio. Questi vasi non formano mai un tronco comune prima di giungere al cuore, ma alcuni di essi possono riunirsi o decorrere indipendentemente gli uni dagli altri con modalità variabile. Infatti, le vene polmonari lobari craniali e medie di destra si possono aprire nell'atrio separatamente o mediante un tronco comune, mentre le vene polmonari lobari caudali, destra e sinistra, si uniscono formando un tronco comune che termina sulla faccia caudale dell'atrio sinistro (Barone, 1995).

Il ramo del lobo accessorio generalmente si getta nella vena polmonare del lobo caudale di destra (Evans, 1993; Schaller, 1999).

Da quanto descritto, è possibile dedurre che i dati riportati in bibliografia sono piuttosto discordanti. Un recente studio sulle modalità di sbocco delle vene polmonari è stato realizzato mediante la produzione di calchi dal cuore e dai polmoni di 18 cani deceduti o soppressi per patologie non cardiopolmonari (Grandis et al., 2006). L'osservazione dei 18 calchi ha consentito di identificare il numero delle vene polmonari proveniente da ciascun lobo e la loro modalità di terminazione (figura 1, figura 2 e tabella 1).

Figura 1-Veduta dell'atrio (Asn) del ventricolo di sinistra (Vsn) di Yorkshire Terrier dopo sollevamento dei lobi craniale sinistro (parte caudale), caudale sinistro, caudale destro, accessorio e medio (Grandis et al., 2006).



1, 2 rami provenienti dal lobo craniale del polmone sinistro; **3** vena polmonare del lobo caudale sinistro; **4** vena polmonare del lobo caudale del polmone destro; **5** ramo del lobo accessorio; **6** vena polmonare del lobo medio
7 ramo proveniente dal lobo craniale destro.

Questo studio ha evidenziato una certa variabilità nel numero di vasi venosi polmonari (da 5 a 10) che si rendono in atrio sinistro, rispetto ai dati bibliografici precedenti che riportano l'esistenza di solo 5 o 6 vasi (Evans, 1993; Barone, 1995; King, 1999; Schaller, 1999).

Inoltre dallo studio è emerso che:

- dal polmone destro, in 8 casi, la vena polmonare del lobo caudale destro riceveva il ramo del lobo accessorio, mentre nei restanti soggetti i 2 vasi si rendevano separatamente in atrio sinistro;
- la vena del lobo medio destro in tutti gli animali esaminati terminava in un'espansione dell'atrio sinistro assieme a uno o più rami provenienti dal lobo craniale del polmone destro;
- dal lobo craniale del polmone destro originavano 2 vene in 3 soggetti, 3 vene in 7 animali, 4 vene in 2 cani;

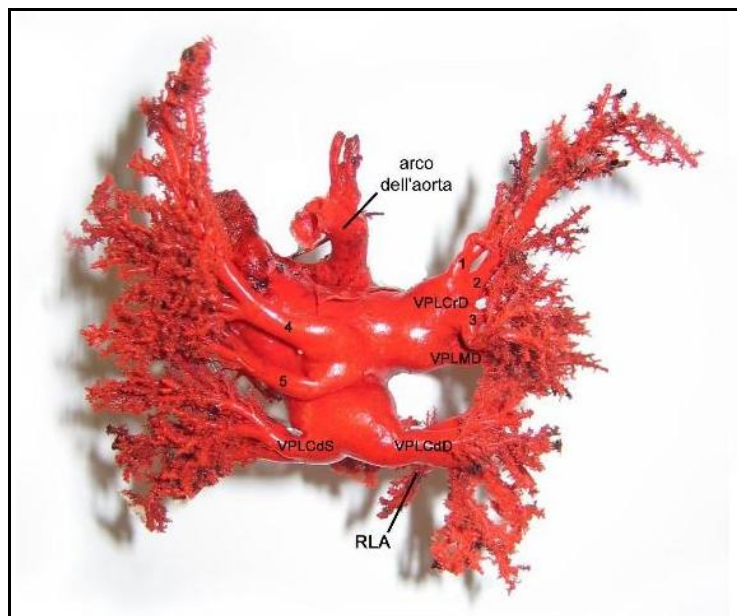
- dal polmone sinistro in tutti casi esaminati, tranne uno, si è riscontrata la presenza di 2 vasi provenienti dal lobo craniale del polmone sinistro, uno dalla porzione craniale e una dalla caudale.
- dal lobo caudale del polmone sinistro, in un solo caso , originavano 2 vasi che si gettavano separatamente in atrio sinistro.

Tabella 1- Numero delle vene polmonari nei soggetti esaminati (Grandis et al.,2006).

CASO	POLMONE DESTRO				POLMONE SINISTRO		NUMERO TOTALE VENE POLMONARI
	lobo caudale	lobo accessorio	lobo medio	lobo craniale	lobo caudale	lobo craniale	
1	1	0*	1	1	1	2	6
2	1	1	1	2	1	2	8
3	1	0*	1	1	1	2	6
4	1	1	1	4	1	2	10
5	1	1	1	3	1	2	9
6	1	1	1	3	1	2	9
7	1	0*	1	3	1	2	8
8	1	0*	1	3	1	2	8
9	1	1	1	1	1	2	5
10	1	1	1	1	1	2	7
11	1	1	1	2	1	2	8
12	1	1	1	3	1	2	10
13	1	0*	1	1	1	2	6
14	1	1	1	3	1	2	9
15	1	0*	1	4	1	2	9
16	1	0*	1	1	1	2	6
17	1	0*	1	2	1	2	7
18	1	0*	1	2	1	2	7

0* casi in cui il ramo del lobo accessorio si rendeva alla vena polmonare del lobo caudale destro.

Figura 2- Veduta dorsale delle vene polmonari, dell'atrio sinistro e dell'arco dell'aorta di Yorkshire Terrier (Grandis et al., 2006).



Procedendo in senso cranio-caudale si individuano: cranialmente a destra i rami provenienti dal lobo craniale del polmone destro (1, 2, 3) che confluiscono in una breve vena polmonare del lobo craniale del polmone destro (**VPLCrD**), caudalmente alle precedente la vena polmonare del lobo medio destro (**VPLMD**), alla sinistra di quest'ultima i rami provenienti dal lobo craniale del polmone sinistro che terminano separatamente in atrio sinistro (4 e 5), proseguendo caudalmente a destra la vena polmonare del lobo caudale destro (**VPLCdD**) e subito dietro ad essa il ramo del lobo accessorio (**RLA**), caudalmente a sinistra la vena del lobo caudale sinistro (**VPLCdS**).

Infine, è importante citare le anomalie anatomiche a carico delle vene polmonari descritte in soggetti con decorso clinico sintomatico, e raramente asintomatico.

Si ricorda il caso di un cucciolo di 8 settimane con una sintomatologia di letargia, ipertermia febbrile, dispnea, soffio cardiaco e scarso accrescimento, il cui esame ecocardiografico aveva rivelato la presenza di una imponente cardiomegalia a carico dell'atrio e del ventricolo destro, dilatazione dei vasi polmonari all'interno del lobo caudale destro e riduzione delle dimensioni del cuore sinistro. L'esame ecocardiografico permise di identificare lo sbocco di tutte le vene polmonari nell'atrio destro (Hogan et al., 2002).

Viene riportato anche il caso di un cane Siberian Husky le cui vene polmonari dei lobi craniali e medio scorrevano lateralmente al lobo polmonare caudale di destra per poi entrare nell'atrio sinistro; in tale circostanza l'anomalia non ha portato ad una sintomatologia cardiorespiratoria. Inoltre, in bibliografia vengono riportate più frequentemente anomalie anatomiche a carico delle vene polmonari del polmone di destra rispetto a quelle del polmone di sinistra (*Abraham e Slocombe, 2003*)

Lungo il decorso extrapolmonare la loro parete è supportata da tessuto connettivo, quindi la loro capacitanza è fortemente influenzata dalle pressioni intrapleuriche; man mano che ci avvicina all'atrio invece, si arricchisce di fasci di tessuto muscolare: ciò aiuta la progressione del sangue verso l'atrio e consente loro di funzionare come un vero e proprio "pre-atrio". Le vene polmonari, inoltre, non posseggono valvole: solo a livello della giunzione veno-atriale, un ispessimento muscolare, svolge una funzione "sfintere simile" finalizzata a minimizzare il ritorno venoso che sarebbe, successivo alla contrazione atriale (*Schober et al. 1998*). Per tale motivo, la pressione all'interno delle vene polmonari, corrisponde a quella intratriale. L'assenza di componente muscolare e la pressochè totale distensibilità parietale, rende, inoltre, le vene polmonari, un reservoir altamente capacitante (*Rajagopalan et al., 1979*).

Il **profilo flussimetrico** normale delle vene polmonari è pulsatile ed è costituito da 2, 3 o 4 fasi, così come è stato evidenziato da studi sperimentali, effettuati invasivamente tramite cateterismi cardiaci, su modelli animali canini (*Rajagopalan et al. 1979, Keren et al. 1985*), ovini (*Teien et al. 1995*) e sull'Uomo (*Keren et al. 198, Channer et al. 1986, Smallborn et al. 1987, Castello et al. 1991, Klein et al. 1991, Masuyama et al. 1991*).

Nell'Uomo e nel Cane, il profilo flussimetrico delle vene polmonari consiste di 1 o 2 picchi positivi durante la fase sistolica ventricolare, 1 picco positivo durante la fase precoce diastolica ventricolare e un picco negativo durante la fase tardiva diastolica ventricolare o di contrazione atriale (*Chiang et al. 1997, Schober et al. 1998*) come illustrato in figura 3 e 4.

Figura 3: Schema del profilo flussimetrico venoso polmonare quadrifasico normale in un cane
 da Schober et al., 1998

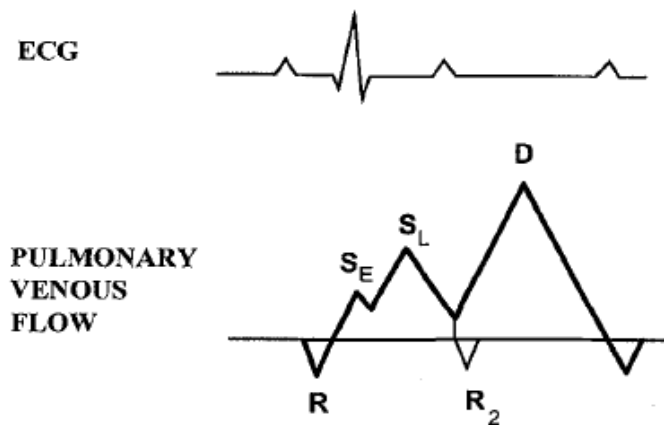
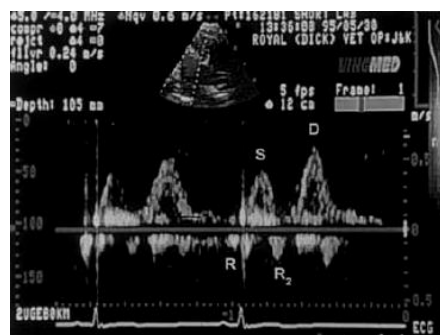
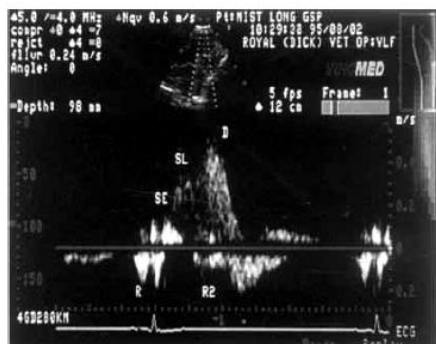


Figura 4: Profilo flussimetrico venoso polmonare quadrifasico normale in due cani
 da Schober et al., 1998



S_E = onda sistolica precoce; S_L = onda sistolica tardiva; **D**= onda diastolica precoce
R= onda diastolica tardiva; R_2 = onda R tardiva

Fase sistolica (onda S)

La pulsatilità del flusso venoso polmonare è regolato sia dal flusso “a valle” proveniente dal cuore sinistro che dal flusso “a monte” proveniente dal cuore destro in funzione delle fasi del ciclo cardiaco (*Appleton, 1997*).

Durante la sistole ventricolare, la pressione all'interno dell'atrio sinistro decresce come risultato di eventi meccanici di origine sia atriale che ventricolare: esito di tutto ciò è il riempimento atriale da parte delle vene polmonari (“fase di reservoir atriale”). La componente di origine atriale che influenza questa fase è rappresentata dal rilasciamento atriale, successivo alla contrazione atriale: la caduta pressoria che tale fenomeno determina, causa la cosiddetta “suzione atriale” dalle vene polmonari verso la cavità dell'atrio sinistro e la formazione di una prima onda precoce sistolica, l'**onda S** (*Rajogopalan et al. 1979, Keren et al. 1985, Klein et al. 1991, Teien et al. 1995*).

La componente di origine ventricolare corrisponde, invece, alla dislocazione sistolica dell'annulus mitralico verso l'apice ventricolare, che causa un ulteriore incremento del volume della camera atriale e di conseguenza un ulteriore decremento pressorio all'interno dell'atrio di sinistra e una maggiore capacità di riempimento atriale: tale fase costituisce la cosiddetta fase di “suzione ventricolare” (*Rajogopalan et al. 1979, Castello et al. 1991, Klein et al. 1991*).

L'onda S, risulterà essere bifasica quando ci sarà una dissociazione tra la fase di diastole atriale e la dislocazione dell'annulus mitralico: in questo caso si avrà un'onda S_E , onda sistolica precoce, e un'onda S_L , onda sistolica tardiva.

Il picco sistolico tardivo è primariamente una diretta conseguenza della gittata del ventricolo destro (*Appleton, 1998*). Similmente a quanto accade per la circolazione sistemica, anche la pulsatilità del flusso polmonare arterioso, viene trasmessa al microcircolo arterioso polmonare, senza subire attenuazione alcuna: anche se scarsamente dimostrato, questo meccanismo, sembra essere legato alla ridotta estensione del circolo arterioso polmonare e alla bassa resistività vascolare (*Morkins et al. 1965*).

L'associazione tra gli incrementi pressori a livello di ventricolo destro e di vene polmonari e fase inspiratoria del respiro, apporta un'ulteriore conferma a questa teoria (*Morkins et al. 1965, Appleton, 1997*).

La fase sistolica del flusso venoso polmonare include anche il tempo di rilassamento isovolumetrico ventricolare, per tale motivo, apporta informazioni riguardo le proprietà sistoliche del ventricolo e dell'atrio sinistro (*Appleton et al, 1994, Appleton 1997*).

Fase diastolica precoce (onda D)

In seguito all'apertura della valvola mitrale, la pressione atriale decresce come conseguenza del defluire ematico dalla cavità atriale sinistra alla cavità ventricolare sinistra, finchè le pressioni all'interno delle due camere cardiache non si eguagliano. Circa 150 msec dopo il picco Doppler dell'onda E della mitrale (onda di riempimento veloce ventricolare), la pressione atriale sinistra decresce permettendo al flusso venoso polmonare di invadere la cavità l'atrio sinistro (*Keren et al. 1985*). Durante questa fase, l'atrio sinistro funge da condotto diretto e aperto, essendo la mitrale aperta, tra le vene polmonari e il ventricolo sinistro (fase di "diastasi atriale"): tale flusso determina la formazione di un'onda D.

L'onda D riflette alterazioni correlate alla funzionalità sistolica e di rilasciamento del ventricolo sinistro (*Schober et al. 1998*).

Fase diastolica tardiva (onda R)

La contrazione atriale, determina lo svuotamento attivo dell'atrio sinistro tramite il passaggio di sangue attraverso la mitrale (onda A mitralica) e tramite un ulteriore flusso retrogrado di sangue attraverso le vene polmonari; quest'ultimo fenomeno determina la formazione dell'onda R (*Appleton et al., 1994*). L'onda R è influenzata dalla funzionalità sistolica ventricolare, dalla pressione telediastolica e mesodiastolica e dal picco pressorio successivo alla contrazione atriale (*Klein et al., 1991*). In uno studio ecocardiografico su cani sani, gli autori hanno identificato la presenza di un'onda R tardiva, chiamata onda R₂, che compariva tra l'onda S e

l'onda D, alla fine della sistole ventricolare (*Schober et al., 1998*). La formazione di questa onda è legata alla presenza di un jet di rigurgito successivo alla fine dal riempimento atriale, causata da un breve incremento pressorio tra l'atrio sinistro e le vene polmonari. Un'ulteriore spiegazione avanzata dagli Autori si basa sull'eventuale aumento pressorio a livello di atrio sinistro causato dal movimento retrogrado dell'annulus mitralico, precedente l'apertura della valvola (*Schober et al., 1998*).

Da quanto descritto quindi, le componenti fisiologiche che determinano la pulsatilità del flusso venoso polmonare sono varie e dipendono da una molteplicità di fattori di pertinenza sia del grande che del piccolo circolo: quali la gittata cardiaca del ventricolo destro, la funzionalità sistolica e diastolica dell'atrio sinistro e le alterazioni pressorie al suo interno, la funzionalità sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e la motilità dell'anello mitralico (*Rajogopalan et al., 1979, Appleton 1997, Schober et al., 1998*).

Il profilo flussimetrico venoso polmonare è influenzato significativamente da fattori fisiologici come la frequenza cardiaca, il respiro o l'età (*Klein et al., 1991, Appleton et al., 1994, Appleton 1997, Chiang et al., 1997, Schober et al., 2001*).

Fasi di tachicardia sinusale possono causare la fusione dell'onda S e dell'onda D e un aumento delle velocità dell'onda S_E : a causa dell'accorciamento del periodo di ogni ciclo, la sistole atriale si verifica subito dopo la sistole ventricolare quando le pressioni a carico del sistema venoso polmonare, sono ancora elevate. La contrazione atriale non determinerà quindi un flusso inverso e il picco S_E subirà un conseguente aumento (*Appleton 1997*). L'incremento della frequenza cardiaca inoltre, ridurrà la durata di riempimento diastolico precoce, non permettendo la distinzione tra i due picchi S e D (*Klein et al., 1991, Chiang et al., 1997*). Il valore di frequenza cardiaca alla quale questo si osserva è sconosciuto, tuttavia è stato osservato che i due picchi E-A del flusso transmitralico, si fondono per frequenze cardiache superiori ai 200 battiti/min (*Chiang et al., 1997*).

Il fisiologico alternarsi della fase inspiratoria, espiratoria o di apnea, influenza del 4% il flusso venoso polmonare soprattutto sui valori di velocità e durata dell'onda R (*Klein et al., 1991, Appleton 1997*); in generale tutti i picchi di velocità decrescono durante l'inspirazione e aumentano durante l'espirazione (*Appleton 1997*). Tali variazioni sono legate a diversi fattori, tra i quali cambiamenti a carico delle pressioni intratoraciche e intracardiache, alterazioni a carico della gittata cardiaca del ventricolo destro ed eventuali incrementi pressori a livello dell'atrio sinistro; la diversa sincronizzazione tra cicli cardiaci e fasi respiratorie apporta, inoltre, un'ulteriore variabilità tra ciclo e ciclo (*Appleton 1997*).

L'Uomo di età superiore ai 50 anni, presenta un picco sistolico maggiore rispetto al picco diastolico e un aumento della velocità dell'onda R, rispetto ai soggetti più giovani: negli Uomini in età adulta, la funzionalità diastolica del ventricolo sinistro e la sua capacità di rilassarsi decrescono, per effetto di un'aumentata rigidità del miocardio, e come conseguenza di ciò, si assiste ad un decremento del picco di velocità del picco D e un aumento compensatorio del picco S (*Klein et al., 1991, Appleton et al., 1994, Appleton 1997, Chiang et al., 1997, Schober et al., 2001*).

Contrariamente a quanto detto prima, studi condotti su Uomini di età inferiore ai 50 anni e su cani sani (*Appleton et al., 1994, Akita et al., 1995, Appleton 1997, Chiang et al., 1997, Schober et al., 1998, Schober et al., 2001*) hanno dimostrato che in questi soggetti predomina la fase di riempimento diastolico precoce e ciò determina un'onda D più alta rispetto all'onda S. Inoltre, dati non pubblicati, evidenziano che i cani normali presentano un flusso sistolico meno prominente di quello che si registra per i giovani adulti: probabilmente questa differenza riflette una variabilità interspecifica (*Appleton et al., 1994*).

Similmente a quanto riportato negli Uomini, in uno studio ecocardiografico condotto su cani sani di differenti gruppi di età, è stato osservato un aumento del flusso diastolico tardivo (onda R), nei cani di età superiore ai 10 anni, rispetto ai soggetti di età inferiore ai 2 anni (*figura 5*): ciò testimonia un aumento della contrattilità atriale o una riduzione della capacità di rilassamento del ventricolo sinistro nei soggetti più anziani (*Schober et al., 2001*). Tuttavia non sono

disponibili sufficienti studi in bibliografia veterinaria che ci permettono di chiarire nel Cane, gli effetti che i processi senili determinano a livello di flusso venoso polmonare.

Figura 5: Valori medi di peso corporeo (BW), frequenza cardiaca (HR), variabili ecocardiografiche relative alla funzionalità distolica e sistolica in 92 cani sani categorizzati per età. Da Schober et al., 2001

Variable	Age (y)				
	<2 (n = 30)	≥ 2 to < 4 (n = 30)	≥ 4 to < 6 (n = 13)	≥ 6 to < 10 (n = 11)	≥ 10 (n = 8)
BW (kg)	11 ^a (4-29)	26 ^b (8-33)	28 ^b (7-36)	11 ^a (8-40)	10 ^a (9-23)
HR (bpm)	112 (67-162)	103 (74-120)	105 (73-138)	113 (93-134)	115 (69-129)
LVSF (%)	37 ^a (30-43)	31 ^b (25-42)	36 (27-43)	35 (28-43)	36 (28-44)
IVRT (ms)	46 ^a (31-62)	47 (40-65)	43 (43-63)	47 (41-65)	63 ^b (41-73)
Peak E (m/s)	0.77 ^a (0.63-0.93)	0.72 (0.54-0.92)	0.73 (0.52-0.91)	0.69 ^b (0.52-0.82)	0.69 ^b (0.52-0.81)
Peak A (m/s)	0.48 ^a (0.37-0.68)	0.52 (0.35-0.67)	0.49 (0.39-0.64)	0.57 ^b (0.45-0.70)	0.65 ^b (0.45-0.78)
E:A	1.65 ^a (1.16-1.98)	1.35 (0.93-1.86)	1.44 (1.10-1.60)	1.08 ^b (0.98-1.70)	1.28 ^b (0.68-1.42)
DT _E (ms)	67 ^a (53-79)	73 ^{ab} (53-107)	90 ^{b,c} (54-110)	80 (49-98)	80 ^b (73-98)
A duration (ms)	87 (63-112)	87 (77-109)	93 ^a (77-123)	90 (68-106)	80 ^b (61-99)
Peak S (m/s)	0.41 (0.30-0.60)	0.40 (0.31-0.53)	0.45 (0.30-0.60)	0.34 (0.24-0.70)	0.40 (0.34-0.75)
Peak D (m/s)	0.57 (0.44-0.69)	0.55 (0.39-0.82)	0.51 (0.38-0.82)	0.50 (0.36-0.75)	0.57 (0.41-0.86)
S:D	0.72 (0.46-1.23)	0.68 (0.53-1.18)	0.75 (0.55-1.38)	0.79 (0.47-1.17)	0.93 (0.53-1.09)
Peak AR (m/s)	0.21 ^a (0.16-0.26)	0.21 (0.16-0.29)	0.21 (0.15-0.29)	0.24 (0.19-0.30)	0.26 ^b (0.22-0.28)
AR duration (ms)	67 ^a (53-80)	70 ^a (53-87)	70 ^a (53-103)	67 ^a (57-80)	57 ^b (48-60)
A duration:AR duration	1.19 (1.05-1.64)	1.35 (1.05-1.70)	1.47 (0.92-1.64)	1.33 (1.03-1.73)	1.42 (1.26-1.65)

Bpm=battiti per minuto; **LVSF**= frazione di accorciamenti; **IVRT**= tempo di rilassamento isoventricolare; **peak E**=picco di velocità dell'onda E mitralica; **peak A** = picco di velocità dell'onda A mitralica; **E:A**= rapporto tra il picco E e il picco A; **DT_E**= tempo di decelerazione dell'onda E; **A duration**= durata dell'onda A mitralica; **peak S**= picco di velocità dell'onda S;

peak D= picco di velocità dell'onda D; **S:D**= rapporto tra il picco di velocità dell'onda S e il picco di velocità dell'onda D; **peak AR**= picco di velocità dell'onda R; **AR duration**= durata dell'onda R; **A duration: AR duration**= rapporto tra la durata dell'onda A mitralica e la durata dell'onda R

LE VENE POLMONARI E IL RIGURGITO MITRALICO

2.1 STUDIO FLUSSIMETRICO ECODOPPLER DELLE VENE POLMONARI IN CORSO DI PATOLOGIA CARDIACA

In Medicina Umana numerosi studi effettuati tramite la metodica ecocardiografica Doppler transtoracica o transesofagea sulle vene polmonari, hanno dimostrato la validità e utilità di questo strumento diagnostico, nel caratterizzare la funzionalità diastolica del ventricolo sinistro in varie patologie cardiache (*Klein et al., 1991, Tabata et al., 2003*). Alterazioni a carico del normale profilo flussimetrico venoso polmonare, sono state descritte in corso di miocardiopatie restrittive nell'Uomo e nel Gatto (*Klein et al., 1991, Ferasin, 2009*), di pericarditi restrittive, di aritmie, occlusioni venose polmonari nell'Uomo (*Klein et al., 1991*), di cardiomiopatia dilatativa nell'Uomo e nel Cane (*Klein et al., 1991, O'Sullivan et al., 2007*), di parassitosi cardiopolmonari nel Cane (*Shibata et al., 2000*) e di stenosi mitralica nell'Uomo (*Klein et al., 1991, Tabata et al., 1996*). In Medicina Umana inoltre, lo studio ecocardioDoppler delle vene polmonari, è considerato un valido supporto nella quantificazione della severità del rigurgito mitralico e dell'efficacia dell'intervento di valvuloplastica (*Castello et al., 1991, Klein et al., 1991, Mark et al., 1995, Masuyama et al., 1995, Sarano et al., 1999*).

Cardiomiopatie restrittive

Il profilo flussimetrico delle vene polmonari insieme alla valutazione del tratto di afflusso del ventricolo sinistro, sono stati utilizzati per ottenere un'analisi completa del riempimento diastolico ventricolare in patologie come l'amiloidosi cardiaca (*Klein et al., 1991*). La caratteristica peculiare di queste patologie è un deficit nella funzionalità diastolica secondaria alla degenerazione amiloide della parete del miocardio (*Klein et al., 1991*). L'ecocardiografia Doppler ha permesso di individuare uno spettro di anomalie a carico della funzionalità diastolica del ventricolo sinistro in funzione dello stadio della patologia (*Klein et al., 1991*):

- *pattern di alterato rilasciamento*: ridotto rapporto E/A, aumento del tempo di decelerazione dell'onda E, aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico ventricolare, aumento del picco S e riduzione del picco D come effetto del ridotto riempimento diastolico precoce, aumento del picco R come effetto di un maggiore contributo da parte della contrazione atriale al riempimento diastolico;
- *pattern di transizione o pseudonormalizzazione*: normale rapporto E/A, aumento in durata e ampiezza del picco R secondario all'aumento della pressione diastolica in ventricolo sinistro e alla riduzione della sua capacità di rilassamento;
- *pattern restrittivo*: aumento dell'onda E, riduzione del tempo di decelerazione dell'onda E, riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico ventricolare, prevalenza del picco D sul picco S e aumento del picco R.

Tali valutazioni sono state utilizzate anche in Medicina Felina al fine di stratificare i pazienti affetti da patologie cardiache quali la cardiomiopatia restrittiva e ipertrofica (*Ferasin 2009*).

Pericardite costrittiva

Le variazioni legate al respiro a carico delle vene polmonari sono state utilizzate per differenziare la pericardite costrittiva dalla cardiomiopatia restrittiva (*Klein et al., 1991*). Nella pericardite restrittiva, le alterazioni pressorie intratoraciche secondarie alle fasi del respiro, non sono trasmesse alle camere cardiache poiché l'ispessimento pericardico isola le pressioni intracardiache (pressione atriale) da quelle intratoraciche (pressione venosa polmonare); questo determina delle modificazioni legate al respiro a carico delle vene polmonari, più evidenti nei pazienti con pericardite restrittiva. Nello specifico in inspirazione le pressioni a carico delle vene polmonari decrescono molto di più di quanto si verifica in atrio sinistro, a causa del ridotto flusso anterogrado (*Klein et al., 1991*).

Ostruzione venosa polmonare

L'ostruzione venosa polmonare è caratterizzata da un flusso turbolento non fasico distale all'ostruzione: la valutazione ecocardioDoppler delle vene polmonari è utile nella localizzazione dell'ostruzione sia pre che postintervento (*Klein et al., 1991*).

Aritmie

La presenza di aritmie può modificare marcatamente il profilo flussimetrico delle vene polmonari in quanto influenza la fase di contrazione atriale e la consequenzialità tra sistole atriale e ventricolare. Nei pazienti in cui l'evento sistolico atriale non si verifica (fibrillazione atriale, blocco senoatriale), il picco S è diminuito e l'onda predominante è l'onda D (Klein et al., 1991).

Nei pazienti con blocco AV di terzo grado, il flusso venoso polmonare aumenta in seguito ad ogni sistole atriale successiva ad una P non condotta.

Tali rilievi suggeriscono che è imprescindibile una fisiologica sincronizzazione tra contrazione atriale e ventricolare per un normale flusso venoso polmonare (Klein et al., 1991)

Cardiomiopatia dilatativa

Nei soggetti affetti da cardiomiopatia dilatativa, sono state descritte delle alterazioni a carico del flusso venoso polmonare (Keren et al., 1985): nel 42-64% dei pazienti, infatti, il flusso sistolico sembra essere ridotto o assente a causa della ridotta motilità dell'annulus mitralico e dell'eventuale presenza di fibrillazione atriale e rigurgito mitralico; è stato rilevato inoltre, un incremento nella durata dell'onda R.

In Medicina Veterinaria uno studio (O'Sullivan et al., 2007) condotto su 3 gruppi Dobermann Pinscher (soggetti sani, soggetti in fase occulta di cardiomiopatia dilatativa, soggetti in fase clinica di cardiomiopatia dilatativa) ha evidenziato una riduzione del flusso sistolico ed un aumento del flusso diastolico nel gruppo dei soggetti con forma conclamata della patologia. Tali rilievi, similmente a quanto riportato in Medicina Umana, hanno dimostrato che lo studio flussimetrico delle vene polmonari, risulta essere complementare all'analisi del flusso transmitralico nella valutazione della funzionalità diastolica del ventricolo sinistro (O'Sullivan et al., 2007).

Parassitosi cardiopolmonari

La presenza di parassitosi cardiopolmonari determina ipertensione polmonare secondaria a fenomeni di tromboembolismo polmonare causato dalla morte dei parassiti o conseguente ad un aumento della resistenza vascolare, legata a lesioni proliferative a carico della tonaca intima e media dell'arteria polmonare, indotte, a loro volta, dalla presenza fisica dei parassiti nel lume dei vasi (*Schaub et al., 1983*). L'ostruzione della rete arteriosa vascolare periferica è compensata dalla dilatazione, proliferazione e formazione di anastomosi precapillari ("shunts broncopolmonari") che si instaurano tra la rete dell'arteria broncoesofagea (sistema arterioso nutrizionale polmonare) e la rete dell'arteria polmonare (sistema dell'ematosi) nelle regioni polmonari in cui si verificano fenomeni ischemici legati a embolie e/o vasocostrizione locale. Uno studio ecocardiografico condotto su cani sani e su cani affetti da filariosi cardiopolmonare (*Shibata et al., 2000*), finalizzato a rilevare eventuali modificazioni a carico del flusso venoso polmonare, ha dimostrato un significativo incremento sia del flusso sistolico che di quello diastolico a carico della vena polmonare craniale destra nei soggetti affetti da patologia. Le misurazioni effettuate sulla vena polmonare caudale destra, non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra i 2 campioni in relazione al flusso sistolico; risultava ridotto invece, il flusso diastolico dei soggetti infestati.

I risultati dello studio, hanno quindi indicato un incremento del ritorno venoso all'atrio sinistro nei soggetti con filariosi, probabilmente giustificato dalla presenza di shunt broncopolmonari che permettono ad una maggiore quantità di sangue proveniente dall'aorta, di fluire nel sistema venoso polmonare (*Shibata et al., 2000*). Il ridotto flusso diastolico a carico della vena polmonare caudale destra, può essere chiarito considerando il fatto che il lobo caudale destro e la sua relativa arteria lobare caudale destra, sono i siti più frequentemente colpiti da fenomeni di tipo ostruttivo/embolico.

La valutazione e la comparazione del profilo flussimetrico della vena polmonare craniale destra e della vena polmonare caudale destra, è utile quindi nella

stadiazione delle lesioni ostruttive a carico dell'arteria polmonare nei soggetti affetti da filariosi cardiopolmonare (*Shibata et al., 2000*).

Stenosi mitralica

Il flusso delle vene polmonari è stato usato in vari studi per valutare la severità della stenosi mitralica (*Klein et al., 1991*).

Keren et al. (1990) hanno rilevato la presenza di profili flussimetrici venosi polmonari alterati in relazione alla gravità della patologia: nei soggetti con stenosi mitralica di grado lieve-moderato hanno evidenziato una riduzione del flusso diastolico, nei soggetti con stenosi di grado grave e ritmo sinusale l'onda D risultava assente e si registrava un aumento del flusso diastolico tardivo *reverse*, mentre nei soggetti con stenosi mitralica di grado grave e fibrillazione atriale il flusso diastolico risultava essere predominante rispetto al flusso sistolico. La presenza della stenosi, determina un rallentamento nella caduta di pressione atriale in fase diastolica precoce: questo è la causa del ridotto fino a assente flusso diastolico precoce nei soggetti con stenosi mitralica da lieve a grave. La concomitante presenza di fibrillazione atriale determina invece, a causa dell'assenza della fase di rilasciamento atriale, una riduzione del flusso sistolico polmonare (*Keren et al., 1990*)

Altri autori (*Tabata et al., 1996*) hanno valutato, tramite ecocardiografia transtoracica e transesofagea, il flusso delle vene polmonari in 33 soggetti con stenosi della valvola mitrale associata a fibrillazione atriale o ritmo sinusale e in 20 soggetti normali: il picco sistolico dei soggetti con stenosi mitralica e fibrillazione atriale ed il flusso diastolico dei soggetti con stenosi mitralica, indipendentemente dal tipo di ritmo, risultavano essere ridotti in relazione al campione normale. La riduzione di velocità del picco S, è risultata essere correlata significativamente con la ridotta motilità dall'annulus mitralico e del setto interatriale, secondaria allo stress ipertensivo della parete atriale e alle lesioni ischemiche della parete atriale sinistra (*Tabata et al., 1996*).

La riduzione del picco diastolico, è risultata essere correlata con la riduzione dell'orifizio mitralico e con l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro. Nei

soggetti sani circa il 42% del riempimento rapido ventricolare è determinato dal *reservoir* ematico contenuto in atrio sinistro alla fine di ogni sistole; il restante 58% è costituito dal flusso proveniente dalle vene polmonari.

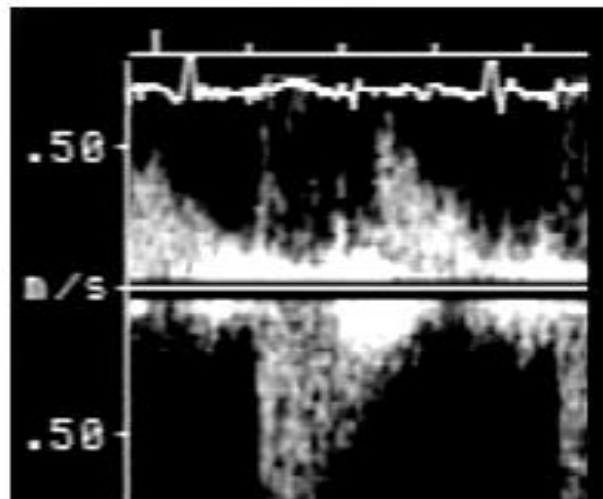
A causa dell'incremento pressorio secondario alla stenosi, la cavità atriale sinistra si dilata, aumentando la sua capacità di *reservoir*: il flusso diastolico polmonare risulterà, quindi, essere ridotto in quanto una maggiore quantità di sangue potrà essere contenuta nell'atrio dilatato (Tabata et al., 1996).

Insufficienza mitralica

Numerosi studi in Medicina Umana hanno analizzato l'utilità dello studio ecocardiografico delle vene polmonari nella stadiazione del rigurgito mitralico (Castello et al. 1991, Klein et al. 1991, Mark et al. 1995, Masuyama et al. 1995, Teien et al. 1995, Sarano et al., 1999, Hund J. 2007, Otto C. 2008).

Klein et al. (1991) hanno confermato ecocardiograficamente che la presenza di un flusso sistolico retrogrado nelle vene polmonari, riscontrato in studi angiografici nei pazienti con insufficienza mitralica di grado 4+, è un utile *marker* nella valutazione semiquantitativa del rigurgito mitralico. I pattern flussimetrici rilevati a carico delle vene polmonari erano caratterizzati dalla presenza di un flusso sistolico retrogrado (*figura 6*) nel 93% dei soggetti con rigurgito mitralico di grado 4+, dalla riduzione del flusso sistolico nel 92% dei pazienti con rigurgito di grado 3+ e dalla presenza di un profilo flussimetrico normale nel 50% dei pazienti con rigurgito di grado 2+ (Klein et al., 1991).

Figura 6. Flusso venoso polmonare di uomo con rigurgito mitralico: da notare la presenza del flusso sistolico retrogrado. Da Sarano et al., 1999.



Altri studi hanno avvalorato questa teoria dimostrando che il rigurgito mitralico determina, in funzione del grado di severità, una riduzione del flusso sistolico polmonare, un incremento del flusso diastolico e la presenza del flusso retrogrado sistolico in associazione con rigurgito mitralico di grado 4+ (Castello et al., 1991, Teien et al., 1995). Dagli studi descritti quindi, la sensibilità e la specificità della presenza del flusso retrogrado sistolico nel rilevare la presenza di insufficienza mitralica di grado grave sono comprese rispettivamente tra il 90% e il 100% e tra 81% e il 100%.

Tuttavia studi più recenti (Mark et al., 1995, Sarano et al., 1999) hanno evidenziato che le alterazioni a carico del flusso venoso polmonare non sono influenzate solo dal grado di rigurgito mitralico ma da una molteplicità di fattori quali la misura dell'annulus mitralico, direzione del jet mitralico, volume atriale e ventricolare, capacità diastolica del ventricolo (Sarano et al., 1999) e per tale motivo il flusso retrogrado sistolico risulterebbe di minore valore predittivo nella stadiazione del rigurgito mitralico. Nei suddetti lavori, difatti, un significativo numero di soggetti con insufficienza di grado grave non presentava il flusso retrogrado sistolico: sebbene, quindi, il flusso retrogrado sistolico rappresenti un utile segno nella valutazione generale del rigurgito mitralico, la sua assenza non è

sufficiente ad escludere la presenza di insufficienza mitralica di grado grave (*Mark et al., 1995, Sarano et al., 1999*).

Per quel che concerne la valutazione intraoperatoria dell'efficacia dell'intervento di valvuloplastica mitralica, alcuni autori (*Castello et al., 1991, Klein et al., 1991*) hanno rilevato il ritorno ad un fisiologico flusso venoso polmonare postintervento: tali dati evidenziano come lo studio flussimetrico venoso polmonare possa apportare un'importante informazione riguardo l'esito della plastica valvolare.

Riguardo invece la decisione di quale vena polmonare campionare, esistono teorie discordanti e legate all'eventuale influenza che la direzione del jet rigurgitante può determinare su una vena piuttosto che l'altra (*Klein et al., 1991, Mark et al., 1995, Hund J. 2007, Otto C. 2008*).

Klein et al (1991) hanno valutato ecograficamente il profilo flussimetrico della vena polmonare superiore destra e sinistra in pazienti con rigurgito mitralico di severità variabile: il 24% dei soggetti presentava un profilo flussimetrico discordante: il flusso retrogrado sistolico è stato rilevato solo a livello di vena polmonare superiore destra mentre a livello di vena polmonare superiore sinistra gli Autori hanno riscontrato la presenza di un flusso sistolico ridotto. Inoltre tale aspetto di discordanza sembrava essere legata alla presenza di insufficienza mitralica di grado grave con un jet di rigurgito eccentrico rivolto verso la regione destra dell'atrio. Basandosi su questa correlazione, gli Autori hanno giustificato la presenza di flusso sistolico retrogrado solo a livello della vena polmonare superiore destra.

Analogamente allo studio sopradescritto, *Mark et al.* (1995) hanno evidenziato come i profili flussimetrici della vena polmonare superiore destra e sinistra possono essere diversi e che il flusso retrogrado sistolico è più frequentemente presente a destra. Gli Autori hanno chiarito questo rilievo, considerando la topografia dello sbocco delle vene polmonari rispetto all'orifizio della valvola mitrale: mentre la vena polmonare destra è orientata nella stessa direzione dell'orifizio mitralico, la vena polmonare superiore sinistra ha una localizzazione più eccentrica (*Mark et al., 1995*). Contrariamente a quanto prima descritto,

invece, *Mark et al.* (1995) non hanno evidenziato una significativa correlazione con la presenza di un jet eccentrico: non soltanto, infatti, la maggior parte (86%) dei soggetti con jet eccentrico presentava dei concordanti profili flussimetrici tra destra e sinistra, ma era in molti (33%) dei soggetti con jet centrale, che si notava la discordanza flussimetrica. In questo studio, quindi, la diversità tra i profili flussimetrici di destra e sinistra sembrerebbe non essere legata direttamente alla direzione che il jet di rigurgito mitralico assume nei confronti della cavità atriale sinistra (*Mark et al. 1995*).

Alla luce di quanto detto, è indispensabile valutare sia la vena polmonare superiore destra che la sinistra per ottenere un adeguato campionamento (*Klein et al. 2001, Zoghbi et al 2003, Otto C. 2007*)

In ultimo *Masuyama et al.* (1995) hanno evidenziato l'importanza che l'analisi del profilo flussimetrico delle vene polmonari può rivestire nella valutazione emodinamica dei pazienti in insufficienza cardiaca congestizia acuta e nella scelta dell'adeguato approccio terapeutico. Gli Autori in un campione di 22 pazienti in insufficienza cardiaca acuta e affetti da cardiomiopatia dilatativa, patologia coronarica, cardiomiopatia ipertrofica, patologie cardiache ipertensive e stenosi aortica hanno rilevato come l'utilizzo dello studio ecocardioDoppler permetta di discriminare quali pazienti presentano un incremento della pressione atriale sinistra con o senza diminuzione della gittata cardiaca. In particolare:

- valori dell'onda S > 30 cm/sec e dell'onda D > 50 cm/sec indicavano la presenza di un incremento pressorio a carico dell'atrio sinistro con una normale gittata cardiaca;
- valori dell'onda S < 30 cm/sec e dell'onda D > 50 cm/sec indicavano la coesistenza di un incremento pressorio a carico dell'atrio sinistro con una ridotta gittata cardiaca;
- valori dell'onda D < 50 cm/sec indicavano una normale pressione intratriale.

In conclusione lo studio del profilo flussimetrico delle vene polmonari è un utile mezzo nella conferma del sospetto clinico di insufficienza cardiaca congestizia

acuta, nell'ottenere informazioni aggiuntive sullo stato emodinamico del paziente sia prima che dopo l'eventuale intervento terapeutico (*Masuyama et al., 1995*).

2.2 LE VENE POLMONARI E L'EDEMA POLMONARE CARDIOGENO ASIMMETRICO

In Medicina Umana numerosi studi radiografici testimoniano una certa associazione tra la presenza di insufficienza cardiaca sinistra secondaria ad insufficienza mitralica e comparsa di distribuzione asimmetrica dell'edema polmonare, localizzato a livello di lobo superiore destro (*Gamsu et al., 1981; Gurney e Goodman, 1989; Roach et al., 1993; Grenon e Bilodeau, 1994; Alarcon et al., 1995*).

L'edema cardiogeno nonostante presenti nell'uomo abitualmente, una distribuzione simmetrica che si visualizza radiograficamente con il classico disegno "a farfalla", può coinvolgere asimmetricamente i campi polmonari. In letteratura, sono stati descritti casi in cui la presenza di un severo rigurgito mitralico era associato all'insorgenza di un edema che interessava prevalentemente il lobo superiore destro (*Müller, 2001*).

Numerosi Autori (*Gamsu et al., 1981; Gurney e Goodman, 1989; Roach et al., 1993; Grenon e Bilodeau, 1994; Alarcon et al., 1995, Chen et al., 1999*) hanno sottolineato tale riscontro con apporto di una casistica più ampia. Nei casi esaminati la presenza di rigurgito mitralico (conseguente a prollasso idiopatico della valvola mitralica, endocardiosi valvolare, infarto, calcificazione e fibrosi dei muscoli papillari, rottura delle corde tendinee) era associato alla comparsa di un edema polmonare a livello di lobo superiore destro. In un lavoro di *Schnyder* (1993), attraverso uno studio radiografico retrospettivo su 131 pazienti con severo rigurgito mitralico, si evidenziava che:

- 117 (89%) soggetti presentavano segni radiografici di congestione venosa ed edema;
 - in 12 soggetti (9%) lo stato edemigeno coinvolgeva soprattutto il lobo superiore destro. Nessuno dei pazienti presentava una maggiore distribuzione a livello di polmone sinistro (*figura 7*).
-

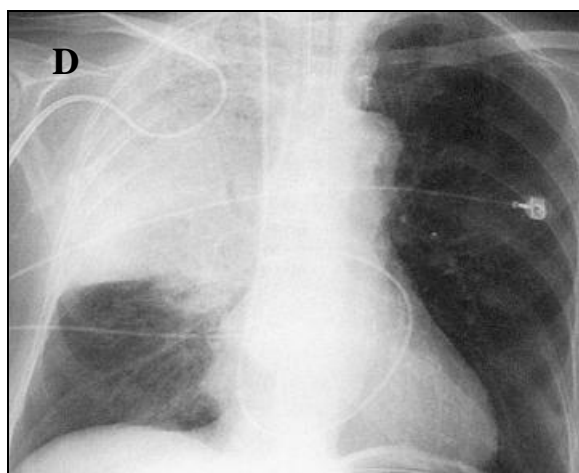


Figura 7- Distribuzione dell'edema polmonare cardiogeno nell'uomo: localizzazione a livello di lobo superiore destro (Müller, 2001).

La teoria più accreditata che spiega la patogenesi di tale distribuzione, si basa sulla direzione che il “jet” rigurgitante mitralico assume nei soggetti con insufficienza mitralica.

In uno studio realizzato da *Myatake et al.* (1982) in cui sono stati valutati 40 pazienti con rigurgito mitralico mediante esame ecocardiografico bidimensionale e ecoDoppler, gli autori hanno osservato come il rigurgito mitralico all'interno della cavità atriale sinistra possa assumere le seguenti direzioni :

1. “jet” diretto verso la parte anteriore della cavità atriale e della parete atriale sinistra (nei soggetti che presentavano prolasso idiopatico del lembo mitralico posteriore);
2. “jet” diretto verso la parte posteriore della cavità atriale e della parete atriale sinistra (nei soggetti che presentavano prolasso idiopatico del lembo mitralico anteriore);
3. “jet” diretto centralmente (nei soggetti con patologia valvolare reumatica).

Per quanto riguarda la direzione all'interno dell'orifizio mitralico, sono state individuate 2 possibilità:

1 “jet” diretto verso la commessura anterolaterale dell’orifizio mitralico associato a prolasso idiopatico del lembo posteromediale delle mitrale o secondario a rottura della corda tendinea;

2 “jet” diretto verso la commessura posteromediale dell’orifizio mitralico associato a prolasso idiopatico del lembo anteromediale della mediale

Tale variabilità pare sia legata al tipo di alterazione anatomico-funzionale a cui va incontro il sistema valvolare mitralico. In particolare in patologie in cui le lesioni coinvolgono maggiormente uno dei due lembi mitralici (come nei soggetti affetti da endocardiosi mitralica) la coaptazione degli stessi avviene in modo anomalo e il volume ematico rigurgitato con maggiore probabilità è diretto eccentricamente, cioè invade selettivamente solo un’area dell’atrio sinistro. In corso di patologie in cui l’anulus mitralico è dilatato uniformemente in tutta la sua circonferenza, il jet rigurgitante è rivolto pressoché centralmente. A seconda della direzione quindi, il rigurgito sarà indirizzato verso lo sbocco di solo alcune vene polmonari (jet eccentrico) oppure si riverserà all’interno di tutte le vene polmonari (*Myatake et al.*,1982).

Il rilievo di una maggiore incidenza di edema localizzato nel lobo polmonare superiore destro, in soggetti con patologie che determinano alterazioni asimmetriche del sistema valvolare mitralico, è spiegabile tenendo in considerazione la particolare topografia che presentano gli sbocchi delle vene polmonari in atrio sinistro e ipotizzando che il jet rigurgitante eccentrico sia indirizzato più frequentemente verso lo sbocco della vena polmonare superiore destra. Tale ipotesi è peraltro confermata dalla documentazione ecocardiografica che forniscono *Gamsu et al. (1981)*, *Gurney e Goodman (1989)*, *Roach et al. (1993)*, *Grenon e Bilodeau (1994)*, *Alarcon et al.(1995)*: nei casi in cui l’edema presentava una distribuzione predominante a livello di lobo superiore destro (9% dei casi), l’esame ecocardiografico ha rilevato la presenza di un jet rigurgitante mitralico diretto verso lo sbocco della vena polmonare superiore destra.

Nelle osservazioni di *Chen et al. (1999)* è stato rilevato che spesso è interessato anche il lobo polmonare medio destro: ciò si spiega con il fatto che la corrispettiva

vena polmonare si unisce alla vena polmonare del lobo superiore destro, prima di entrare in atrio sinistro.

Il meccanismo patogenetico sopra descritto è stato suggerito da un ulteriore lavoro realizzato da *Rice et al.* (1998): gli autori hanno riportato un caso atipico di edema polmonare cardiogeno post valvulopastica in un uomo, in cui radiograficamente il lobo prevalentemente coinvolto era il lobo superiore sinistro e non il destro.

L'esame ecocardiografico con sonda transesofagea ha rilevato la presenza di deiscenza della protesi valvolare con insufficienza della stessa; l'ulteriore indagine con eco-Doppler ha mostrato che il "jet" rigurgitante era diretto verso lo sbocco della vena polmonare superiore sinistra (*Rice et al., 1998*).

Altri fattori che possono influenzare la localizzazione dell'edema conseguente al rigurgito mitralico sono il volume rigurgitante, le dimensioni dell'atrio sinistro e la posizione delle vene polmonari (*Gurney e Goodman, 1989*).

Analoghi aspetti asimmetrici sono state osservate anche nel cane da *Suter e Lord (1984)*: essi riferiscono che la presenza di cardiopatie sinistre può essere legata al rilievo radiografico di edema polmonare, localizzato al lobo caudale destro.

Più recentemente *Diana et al., 2009* hanno effettuato uno studio retrospettivo al fine di valutare la distribuzione radiografica dell'edema polmonare in Cani affetti da rigurgito mitralico secondario a cardiomiopatia dilatativa, cardiomiopatia ipertrofica e malattia valvolare cronica, e l'eventuale correlazione tra la localizzazione delle lesioni polmonari e la direzione che del jet di rigurgito mitralico. Gli Autori hanno confermato che nel Cane come nell'Uomo, l'edema polmonare cardiogeno in più di un terzo dei soggetti, presenta una distribuzione asimmetrica con prevalente localizzazione a carico del lobo caudale destro (*figura 8*).

Figura 8- Proiezione ventrodorsale di un cane con edema polmonare cardiogeno asimmetrico localizzato al lobo caudale destro (asterisco). Da Diana et al., 2009.



Dallo studio sopradescritto è emerso inoltre, che tutti i soggetti con jet di rigurgito mitralico classificato come “centrale”, presentavano una distribuzione simmetrica dell’edema polmonare, mentre tra i soggetti con jet di rigurgito mitralico classificato come “eccentrico” la maggior parte (11/15), presentava una distribuzione asimmetrica dell’edema polmonare e tutti erano affetti da malattia valvolare cronica.

Tali dati pertanto, permettono di asserire che in circa un terzo dei Cani affetti da rigurgito mitralico secondario a malattia valvolare cronica l’edema polmonare si localizza a carico del lobo polmonare caudale destro e tale circostanza sembrerebbe essere correlata alla direzione del jet di rigurgito mitralico (*Diana et al., 2009*).

CAPITOLO 3

CONTRIBUTO SPERIMENTALE

3.1. MATERIALI E METODI

3.1.1 CAMPIONAMENTO

Nel presente lavoro è stato effettuato lo studio ecocardiografico ed ecoDoppler relativo al profilo flussimetrico venoso polmonare e al rigurgito mitralico, in soggetti di specie canina affetti da malattia degenerativa valvolare cronica (**MDVC**), riferiti presso la sezione di Diagnostica per Immagini del Dipartimento Clinico Veterinario, nel periodo compreso tra gennaio 2007-ottobre 2010.

Nell'ambito di questa casistica sono stati selezionati solo i soggetti che rispettavano i seguenti criteri d'inclusione:

- anamnesi e valutazione clinica diretta, con particolare riferimento agli apparati cardiocircolatorio e respiratorio;
- diagnosi clinica di insufficienza mitralica secondaria a malattia valvolare cronica (soffio apicale sistolico) e esame ecocardiografico bidimensionale e Doppler completa.

Costituivano invece criteri di esclusione:

- presenza di patologia cardiopolmonari concomitanti;
- presenza di aritmie patologiche.

I soggetti sono stati classificati in 5 stadi (**A, B₁, B₂, C, D**), in funzione dei rilievi anamnestici e clinici, secondo le nuove linee guida per la diagnosi e il trattamento dalla MDVC del cane (*Atkins et al., 2009*) riassunte brevemente in *tabella 2*.

Tabella 2 : Sistema di classificazione delle patologie valvolari croniche nel Cane (Atkins et al., 2009)

Stadi	Rilievi Anamnestici e Clinici
o	
A	Soggetti ad alto rischio di sviluppare una patologia cardiaca ma che non hanno alcuna alterazione morfologica delle strutture cardiache.
B1	Soggetti asintomatici, con patologia cardiaca evidente clinicamente e tramite diagnostica per immagine ma senza segni di rimodellamento delle camere cardiache secondario a malattia cronica valvolare.
B2	Soggetti asintomatici, con patologia cardiaca evidente clinicamente e tramite diagnostica per immagine e con segni di rimodellamento delle camere cardiache secondario a malattia cronica valvolare.
C	Soggetti con patologia valvolare conclamata clinicamente con segni clinici passati o presenti di insufficienza cardiaca congestizia.
D	Soggetti allo stadio terminale della patologia valvolare cronica, con segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia e refrattari alle "terapie standard."

Lo studio ha incluso, inoltre, la selezione di un gruppo di controllo di cani sani non affetti da alcuna patologia cardiopolmonare evidente clinicamente e ecocardiograficamente.

3.1.2 PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA

Il protocollo di valutazione ecocardiografica ed ecoDoppler ha preso in considerazione sia l'analisi del profilo flussimetrico venoso polmonare sia l'analisi del rigurgito mitralico. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico Doppler che ha compreso l'ottenimento di immagini in modalità bidimensionale, M-mode, Doppler spettrale e Doppler a codice Colore, con costante monitoraggio elettrocardiografico. Tutti gli esami sono stati eseguiti utilizzando un solo apparecchio ecografico^a con un trasduttore phased array da 2.5-3.5 MHz e effettuati da un unico operatore (MC).

^a IU22 ultrasound system, Philips Medical Systems S.p.A., Monza, IT

VALUTAZIONE DEL PROFILO FLUSSIMETRICO DELLE VENE POLMONARI

Per entrambi i gruppi di soggetti (soggetti sani e soggetti affetti da CMVD) sono state analizzati i profili flussimetrici spettrali della vena polmonare lobare caudale di sinistra e della vena polmonare lobare caudale di destra utilizzando, rispettivamente, la finestra di scansione parasternale destra con visione 4 camere in asse lungo e la finestra parasternale caudale sinistra con visione 4 camera in asse lungo (*figura 9*) come proposto da *Chiang et al.* (1997).

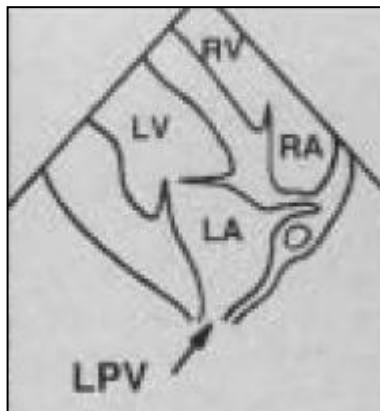
L'individuazione dell'esatta localizzazione delle vene polmonari è stata ottenuta con l'utilizzo del Doppler a codice colore: una volta identificato il flusso in avvicinamento dalla vena polmonare verso l'atrio, si è proceduto con il posizionamento del volume campione (2-3 mm) distalmente rispetto allo sbocco della vena polmonare in atrio.

Il profilo flussimetrico delle vene polmonari è stato analizzato seguendo lo schema in *figura 10* e per ogni soggetto sono state ottenuti i seguenti valori, come media di almeno 3 misurazioni in 3 cicli cardiaci successivi:

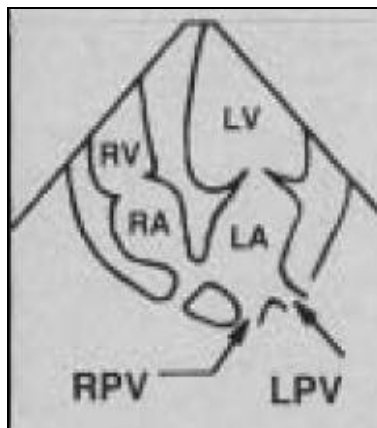
- picco di velocità del flusso sistolico (onda **S**);
- picco di velocità del flusso diastolico precoce (onda **D**);

- rapporto **S/D**;
- picco di velocità e durata del flusso diastolico tardivo (onda **R**)

Figura 9: Rappresentazione schematica delle scansioni ecocardiografiche utilizzate per valutare la vena polmonare lobare caudale sinistra (LPV) e la vena polmonare lobare caudale destra (RPV). Da Chiang et al., 1997.

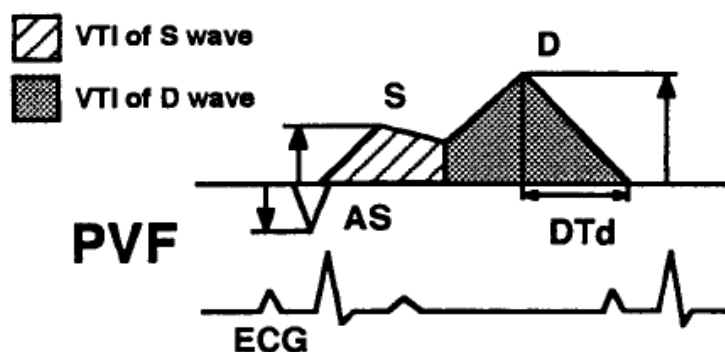


Scansione parasternale destra visione 4 camere asse lungo



Scansione parasternale sinistra visione 4 camere asse lungo

Figura 10: Rappresentazione schematica del profilo flussimetrico venoso polmonare normale nel cane. Da Chiang et al., 1997.



VALUTAZIONE DEL RIGURGITO MITRALICO

Nel presente lavoro il rigurgito mitralico è stato valutato quantitativamente con metodica Doppler a codice colore, avvalendosi del rapporto tra l'area distale di jet di rigurgito mitralico (**AJR**) e l'area dell'atrio sinistro (**LAA**), come descritto in vari pubblicazioni nell'Uomo e nel Cane (*Muzzi et al., 2003, Zoghbi et al., 2003, Serres et al., 2006, Hung et al., 2007*).

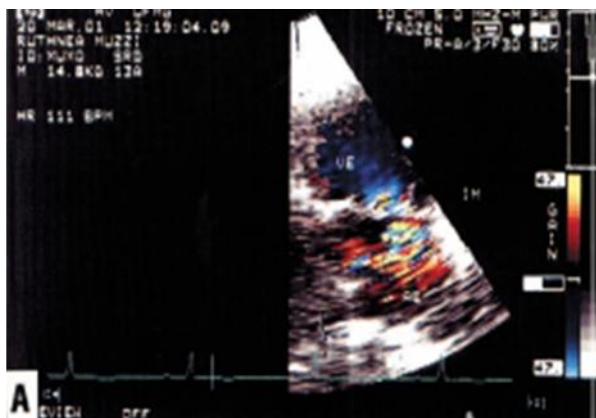
Le misurazioni sono state effettuate utilizzando la finestra di scansione caudale parasternale sinistra con visione a 4 camere: la presenza del jet di rigurgito mitralico è stata identificata come comparsa, in sistole, di segnale color Doppler in avvicinamento in blue, in verde o in mosaico di colore, proveniente dalla valvola mitrale e diretto verso la cavità dell'atrio sinistro.

Le immagini, così ottenute, sono state analizzate frame per frame, per individuare il momento di massima estensione dell'area di jet: dalle media di 3 misurazioni su 3 cicli cardiaci successivi, è stato calcolato il **rapporto AJR/LAA**, misurando l'area dell'atrio sinistro nello stesso frame in cui si rilevava la massima area di estensione per il jet di rigurgito mitralico.

Il rigurgito mitralico è stato in seguito, classificato in funzione del valore del rapporto AJR/LAA come segue:

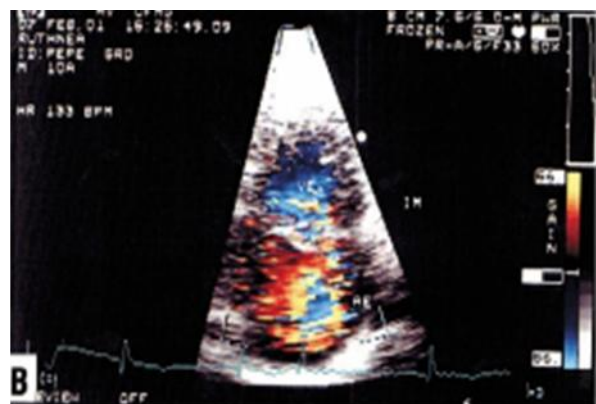
- $AJR/LAA < 30\%$ **RIGURGITO DI GRADO LIEVE** (*figura 11*)
- $30\% \leq AJR/LAA \leq 70\%$ **RIGURGITO DI GRADO MODERATO** (*figura 12*)
- $AJR/LAA > 70\%$ **RIGURGITO DI GRADO GRAVE** (*figura 13*)

Figure 11, 12, 13: Gradi di severità del rigurgito mitralico da Muzzi et al (2003)



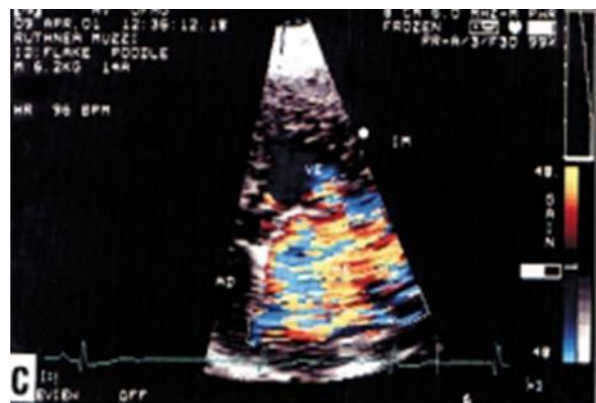
AJR/LAA <30%
RIGURGITO DI GRADO LIEVE

Cane meticcio maschio 13 anni



$30\% \leq AJR/LAA \leq 70\%$
RIGURGITO DI GRADO MODERATO

Cane meticcio femmina 10 anni



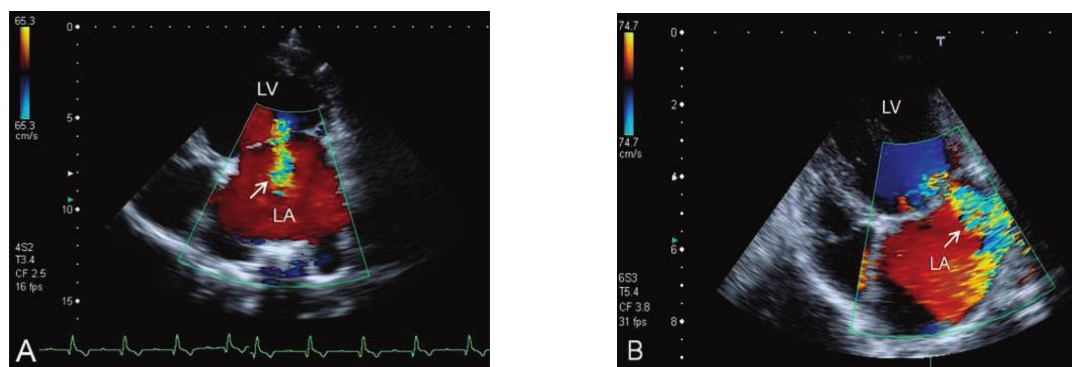
AJR/LAA > 70%
RIGURGITO DI GRADO GRAVE

Cane Barboncino maschio 14 anni

Il sopradescritto metodo permette una valutazione quantitativa del grado di severità del rigurgito mitralico con un'alta correlazione con altri indici di severità del rigurgito mitralico, quali il volume rigurgitante e l'area effettiva dell'orifizio di rigurgito (*Muzzi et al., 2003*)

La valutazione del rigurgito mitralico ha previsto inoltre un'ulteriore classificazione del **jet** in **centrale** o **eccentrico**. In funzione della sua distribuzione all'interno della cavità atriale è stato definito centrale il jet in cui la turbolenza risultava essere contenuta all'interno della cavità atriale, non in contatto con le pareti dell'atrio; si è definito eccentrico, invece, il jet che entrava in contatto con la parete atriale di destra o di sinistra, immediatamente dopo la sua emergenza dall'orifizio mitralico (*Mark et al. 1995, Diana et al. 2009*). Inoltre, in relazione alla direzione nei confronti della vena polmonare esaminata, il jet eccentrico è stato definito **destro** o **sinistro** se rivolto rispettivamente verso la vena polmonare lobare caudale destra o sinistra (*figura 14*).

Figura 14. Direzione del jet rigurgitante da *Diana et al. (2009)*



Jet centrale (A) e eccentrico sinistro (B) in due cani con MDVC

3.1.3 ANALISI STATISTICA

I valori ottenuti dalle singole valutazioni sono stati espressi come valori percentuali e valori medi \pm deviazione standard.

È stata valutata la presenza di una correlazione significativa tra le osservazioni a carico del flusso venoso polmonare, la severità del rigurgito mitralico e le direzione del jet rigurgitante utilizzando l'analisi dell'Odds ratio (*appendice 1*).

3.2 RISULTATI

3.2.1 CAMPIONE SOGGETTI SANI

Il nostro studio ha previsto l'analisi del profilo flussimetrico della vena polmonare lobare caudale destra e della vena polmonare caudale sinistra di 12 soggetti di specie canina non affetti da alcuna patologia cardiopolmonare.

Dei 12 soggetti sani, 9 (75%) appartenevano a razze pure e 3 (25%) soggetti erano meticci. La distribuzione in relazione al sesso è stata del 50% di soggetti maschi e del 50% di soggetti femmine, l'età è risultata essere compresa tra i 2 e i 10 anni e il peso variabile tra i 7 e i 40 kg. Tutti le informazioni segnaletiche e morfometriche dettagliate di ciascun soggetto sono riportate in *tabella 3*.

Tabella 3 - Segnalamento e dati morfometrici dei soggetti sani esaminati.

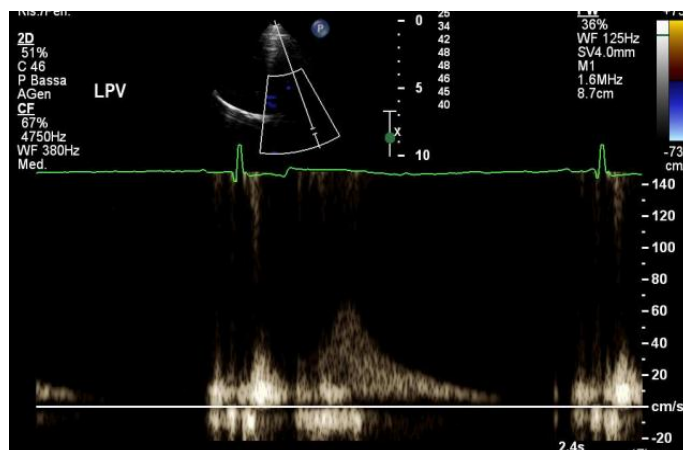
Legenda simboli: ♀= femmina; ♂= maschio; ♂_c= maschio castrato

CASO	SPECIE	RAZZA	ETA (anni)	SESSO	PESO (Kg)
1	CANE	Setter Inglese	8	♀	20
2	CANE	Pastore Tedesco	3	♂	30
3	CANE	Dobermann	6	♀	40
4	CANE	Meticcio	3	♀	13
5	CANE	Setter Inglese	10	♂ _c	24
6	CANE	Cavalier King Ch.	4	♀	7
7	CANE	Carlino	4	♂	8
8	CANE	Boxer	2	♂	26
9	CANE	Boxer	4	♀	24
10	CANE	Meticcio	10	♂	13
11	CANE	Meticcio	2	♀	20
12	CANE	Pastore Tedesco	10	♂	30
MEDIA±DS			5,5±3,4		21,7±10,7

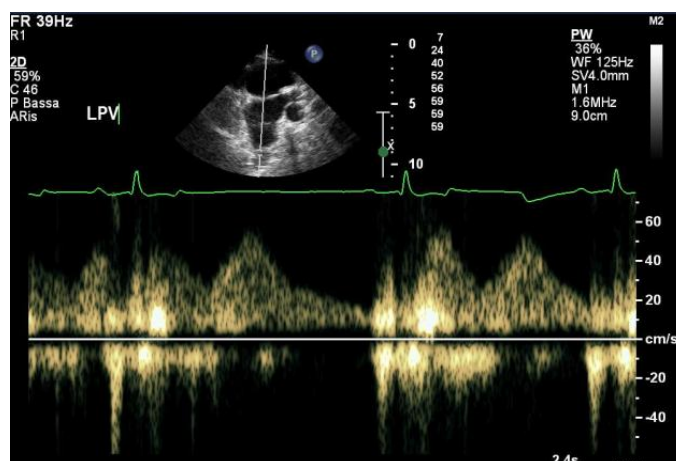
Per tutti i soggetti il profilo flussimetrico venoso polmonare è stato caratterizzato da una trifasicità (figura 15 e 16) legata alla presenza di un'onda positiva sistolica (onda S), di una predominante onda positiva diastolica precoce (onda D) e di un'onda negativa diastolica tardiva (onda R).

Le medie e la deviazione standard dei valori registrati per tale campione sono riportati in tabella 4. Il rapporto S/D è risultato essere per tutti i soggetti inferiore a 1.

Figura 15. Profilo flussimetrico della vena polmonare lobare caudale sinistra (LPV) in soggetti sani



Cane Boxer femmina 4 anni



Cane meticcio maschio 10 anni

Tabella 4. Valori medi e di deviazione standard relativi ai flussi S, D dei 12 soggetti sani

	S cm/sec	D cm/sec	R cm/sec	R ms
V	47,1±9,9	71,3±11,2	29,8±16,4	65,5±15,8
P				
S				
V	45,1±6,8	59,3±9,4	24,9±5,8	60,2±24,4
P				
D				

VPS= vena polmonare lobare caudale sinistra

VPD= vena polmonare lobare caudale destra

3.2.2 CAMPIONE SOGGETTI AFFETTI DA CMVD

Sulla base dei criteri sopra descritti sono stati inclusi nello studio 32 cani affetti da malattia valvolare cronica. Dei 32 casi selezionati, 14 (44,8%) appartenevano a razze pure e 18 (56,2%) erano soggetti meticci. In relazione al sesso 23 soggetti (71,8%) erano maschi, 9 soggetti (2,2%) erano femmine. L'età era compresa tra i 5 e i 19 anni e il peso variabile da 5 kg a 48 kg. Tutte le informazioni segnaletiche e morfometriche dettagliate di ciascun soggetto sono riportate in tabella 5. In relazione ai rilievi anamnestici e clinici, secondo le linee guida di *Atkins et al., 2009*, dei 32 soggetti, 9 (28,1%) sono stati classificati nello stadio B₁, 7 (21,8%) nello stadio B₂, 14 (43,7%) nello stadio C e 1(6,4%) nello stadio D, inoltre 12 (37,5%) soggetti assumevano terapia medica (furosemide, benazepril).

Tabella 5 - Segnalamento e dati morfometrici dei soggetti con CMVD esaminati.

Legenda simboli: ♀= femmina; ♂= maschio; ♂_c= maschio castrato

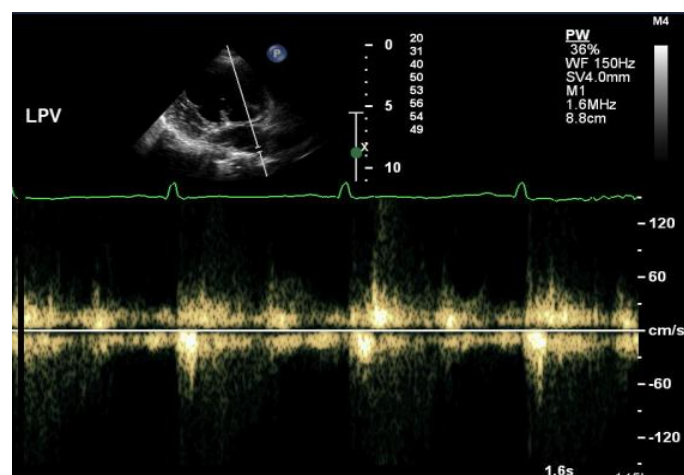
CASO	SPECIE	RAZZA	ETÀ (anni)	SESSO	PESO (Kg)
1	CANE	Meticcio	10	♂	10
2	CANE	Meticcio	16	♂	26
3	CANE	Meticcio	8	♂	6
4	CANE	Schnauzer Nano	11	♀	6
5	CANE	Pastore Tedesco	11	♂	40
6	CANE	Pinscher	11	♂	7
7	CANE	Meticcio	10	♂	48
8	CANE	Cavalier King Ch.	7	♂	7
9	CANE	Meticcio	9	♂	7
10	CANE	Meticcio	11	♀	15
11	CANE	Bassotto	19	♀	11
12	CANE	Meticcio	11	♂	16
13	CANE	Meticcio	9	♂	7
14	CANE	Jack Russel Terrier	13	♂	8
15	CANE	Cavalier King Ch.	8	♀	7
16	CANE	Dalmata	13	♀	24
17	CANE	Meticcio	13	♀	11
18	CANE	Barbone Toy	11	♀	7
19	CANE	Meticcio	11	♂	7
20	CANE	Meticcio	13	♀	13
21	CANE	Meticcio	7	♂	13
22	CANE	PitBull	9	♀	25
23	CANE	Barbone Toy	13	♂ _c	6
24	CANE	Meticcio	8	♂	10
25	CANE	Meticcio	8	♂	10
26	CANE	Meticcio	9	♀	7
27	CANE	Meticcio	9	♂	7
28	CANE	Meticcio	9	♂	22
29	CANE	Meticcio	10	♂	13
30	CANE	Spinone	10	♂	13
31	CANE	Meticcio	7	♀	8
32	CANE	Meticcio	13	♂	7
MEDIA±DS			10.64±3.02		13,18±10,22

PROFILO FLUSSIMETRICO DELLE VENE POLMONARI

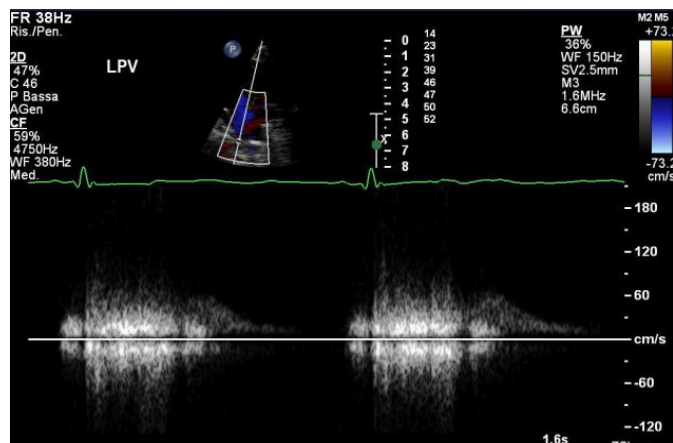
La valutazione ecocardiografica Doppler del profilo delle vene polmonari lobari caudali destra e sinistra nei soggetti affetti da CMVD, in confronto con i dati di riferimento del gruppo di controllo, ha messo in evidenza la presenza di un flusso sistolico retrogrado (**SR**) in 26 soggetti (81,2%) e la presenza di un fisiologico profilo flussimetrico venoso polmonare, nei restanti 6 casi (18,8%). In relazione ai dati osservati per il flusso diastolico precoce e tardivo, sono stati rilevati dei valori medi dei picchi di velocità dell'onda R, più elevati in confronto con il gruppo di controllo. In tabella 6 le medie (M) e le deviazioni standard (DV) dei dati registrati. Il rapporto S/D è risultato essere per tutti i soggetti, in cui è stato possibile effettuare tale rapporto, inferiore a 1.

La presenza del flusso sistolico retrogrado è stata osservata in entrambe le vene polmonari esaminate in 11 casi (34,4%), solo a livello della vena polmonare lobare caudale sinistra in 12 casi (56,3%) e solo a livello della vena polmonare lobare caudale destra in 3 casi (9,3%).

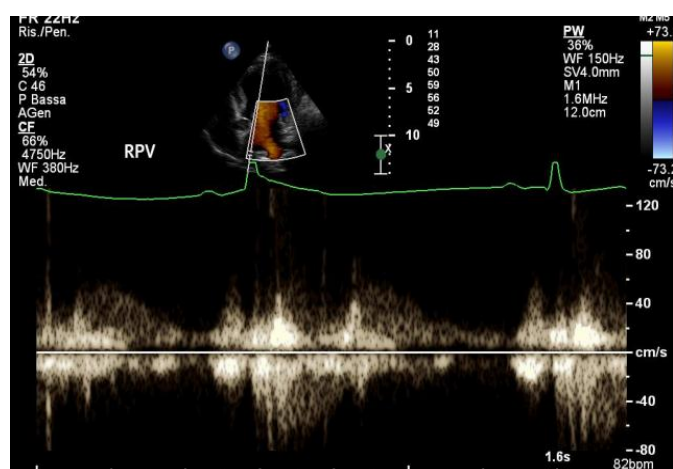
Figura 16. Profilo flussimetrico della vena polmonare caudale destra (RPV) e sinistra (LPV) in soggetti affetti da CMVD con flusso sistolico retragrado.



Cane meticcio maschio 10 anni



Cane Pinscher maschio 10 anni



Cane meticcio maschio 8 anni

Tabella 6: Valori medi e di deviazione standard relativi ai flussi S, D e R dei 32 pazienti affetti da CMVD

	S cm/sec	D cm/sec	R cm/sec	R ms
V	57,7±22,2	69,7±22,2	30,7±12,4	66,4±14,2
P				
S				
V	55,6±19,2	68,3±16,4	59,4±14,8	59,4±14,8
P				
D				

VPS= vena polmonare lobare caudale sinistra

VPD= vena polmonare lobare caudale destra

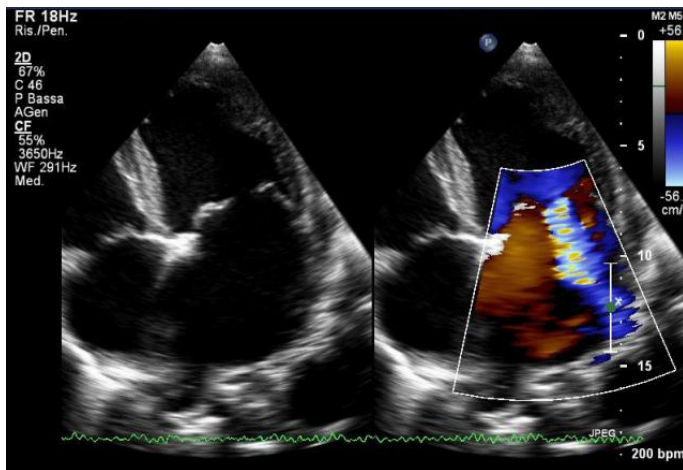
RIGURGITO MITRALICO

La valutazione ecocardiografica Doppler delle caratteristiche emodinamiche del rigurgito mitralico in relazione alla severità del rigurgito e alla sua direzione all'interno della cavità atriale sinistra, ha rilevato i seguenti dati:

8 soggetti (25%) presentavano un rigurgito mitralico di grado lieve, in 19 soggetti (59,3%) il rigurgito mitralico è stato classificato come moderato e infine in 4 soggetti (15,7%) è stato osservato un rigurgito di grado grave.

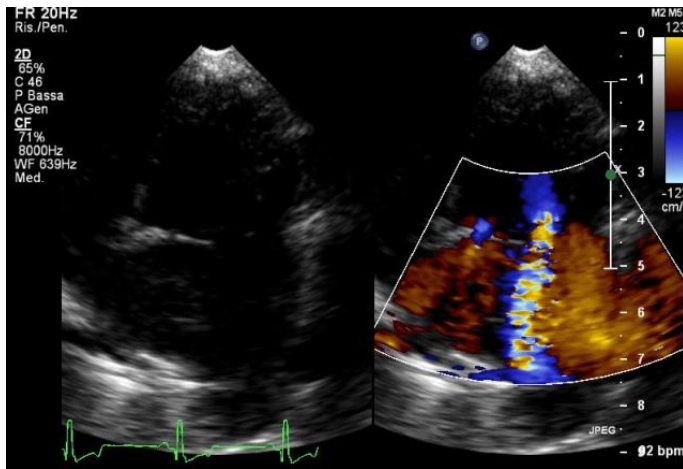
Per quanto riguarda la direzione del jet rigurgitante, è stata evidenziata la presenza di un jet centrale in 10 soggetti (31,2%), di un jet eccentrico destro in 6 soggetti (18,8%) e di un jet eccentrico sinistro in 16 soggetti (50%).

Figura 17. Rigurgito mitralico di grado moderato con direzione eccentrica destra.



Cane Pastore Tedesco maschio 8 anni

Figura 18. Rigurgito mitralico di grado lieve con direzione centrale



Cane meticcio maschio 11 anni

INFLUENZA DEL RIGURGITO MITRALICO SUL FLUSSO VENOSO POLMONARE

Le correlazioni tra le osservazioni effettuate sulle flusso delle vene polmonari e le caratteristiche di severità i dati ottenuti possono essere schematizzati come segue:

- degli 11 casi che presentavano il flusso sistolico retrogrado negativo a livello di entrambe le vene polmonari, in 3 soggetti (27,8%) il rigurgito mitralico è stato classificato come di lieve entità, in 5 soggetti (44,4%) come moderato e in 3 soggetti (27,8%) come di grave entità;
- nei 12 casi in cui il flusso sistolico retrogrado è stato osservato solo a livello delle vena polmonare caudale sinistra, il rigurgito mitralico era di lieve entità in 5 soggetti (41,6%), di moderata entità in 6 soggetti (50%) e di grave entità in 1 soggetto (8,4%);
- nei 3 soggetti in cui il flusso sistolico era presente solo a livello della vena polmonare caudale destra, il rigurgito è stato classificato come di moderata entità in tutti e 3 i casi (100%);

- nei 6 casi in cui non è stata evidenziata la presenza di alcuna alterazione a carico del flusso venoso polmonare il rigurgito mitralico risultava essere di lieve entità in 3 soggetti (50%) e di moderata entità nei restanti 3 soggetti (50%).

L'analisi di tali dati non ha rilevato la presenza di alcuna correlazione statisticamente significativa tra presenza di SR e severità del rigurgito (vedi *appendice 1*).

Tabella 7: Tabella riassuntiva dei dati ottenuti dal confronto tra la presenza di flusso sistolico retrogrado e severità del rigurgito mitralico

Presenza SR	Severità rigurgito mitralico	
VPS&VPD 11/32	L	3/11 (27,8%)
	M	5/11 (44,4%)
	G	3/11 (27,8%)
VPS 12/32	L	5/12 (41,6%)
	M	6/12 (50%)
	G	1/12 (8,4%)
VPD 3/32	L	0
	M	3/3 (100%)
	G	0
Flusso normale 6/32	L	3/6 (50%)
	M	3/6 (50%)
	G	0

VPS= vena polmonare lobare caudale sinistra

VPD= vena polmonare lobare caudale destra

L= lieve **M**= moderato **G**=grave

I dati relativi alla correlazione tra alterazioni a carico del flusso venoso polmonare e direzione del jet di rigurgito, sono riassunti qui di seguito:

- negli 11 casi in cui il flusso sistolico retrogrado si localizzava a livello di entrambe le vene polmonari, il jet di rigurgito mitralico presentava direzione centrale in 4 soggetti (36,3%), direzione eccentrica destra in 2 casi (18,2%) e direzione eccentrica sinistra in 5 casi (45,5%);

- nei 12 casi in cui il flusso sistolico retrogrado è stato osservato solo a livello della vena polmonare caudale sinistra, il rigurgito mitralico è stato classificato come jet centrale in 1 caso (9%), jet eccentrico destro in 2 casi (16%) e jet eccentrico sinistro in 9 casi (75%);

- nei 3 soggetti in cui il flusso sistolico era presente solo a livello della vena polmonare caudale destra, la direzione del jet rigurgitante era centrale in 1 soggetto (33,3%) ed eccentrico destro nei restanti 2 casi (66,7%);

- nei 6 casi in cui non è stata evidenziata la presenza di alcuna alterazione a carico del flusso venoso polmonare il rigurgito mitralico risultava avere direzione centrale in 3 soggetti (50%), direzione eccentrica destra in 1 soggetto (26,7%) e eccentrica sinistra in 2 soggetti (33,3%).

L'analisi di tali dati non ha rilevato la presenza di alcuna correlazione statisticamente significativa tra presenza di SR e direzione del jet di rigurgito (vedi *appendice I*).

Tabella 8: Tabella riassuntiva dei dati ottenuti dal confronto tra presenza di flusso sistolico retrogrado e direzione del jet di rigurgito mitralico

Presenza SR	Direzione rigurgito mitralico	
VPS&RVD 11/32	C	4/11 (36,3%)
	eDX	2/11 (18,2%)
	eSX	5/11 (45,5%)
VPS 12/32	C	1/12 (9%)
	eDX	2/12 (16%)
	eSX	9/12 (75%)
VPD 3/32	C	1/3 (33,3%)
	eDX	2/3 (66,7%)
	eSX	0
Flusso normale 6/32	C	3/6 (50%)
	eDX	1/6 (26,7%)
	eSX	2/6 (33,3%)

VPS= vena polmonare lobare caudale sinistra

VPD= vena polmonare lobare caudale destra

C= centrale **eDX**= eccentrico destro **eSX**= eccentrico sinistro

3.3 DISCUSSIONE

Il flusso delle vene polmonari è soggetto a variazioni legate a numerose condizioni fisiologiche e patologiche (*Klein et al., 1991*).

Il nostro studio ha previsto la valutazione del flusso venoso polmonare di 12 cani sani e di 32 soggetti affetti da MDVC. Per tutti i soggetti sani il profilo flussimetrico venoso polmonare è stato caratterizzato da una trifasicità legata alla presenza di un'onda positiva sistolica (onda S), di una predominante onda positiva diastolica precoce (onda D) e di un'onda negativa diastolica tardiva (onda R), così come descritto in letteratura sia nell'uomo che nel cane (*Rajogopalan et al. 1979, Keren et al. 1985, Channer et al. 1986, Castello et al. 1991, Klein et al. 1991, Masuyama et al. 1991, Smallborn et al. 1987, Chiang et al. 1998, Schober et al. 1998, Schober et al., 2001*).

Contrariamente a quanto descritto in bibliografia (*Appleton et al. 1994, Schober et al. 1998*), in nessuno dei soggetti è stata rilevata la presenza di una bifasicità dell'onda sistolica (S_E e S_L) e di un'onda con andamento retrogrado (R_2) compresa tra l'evento sistolico e l'evento diastolico.

Alterazioni a carico del profilo flussimetrico venoso polmonare sono state descritte in numerose patologie come miocardiopatie restrittive nell'Uomo e nel Gatto (*Klein et al., 1991, Ferasin, 2009*), pericarditi restrittive, aritmie, occlusioni venose polmonari nell'Uomo (*Klein et al., 1991*), cardiomiopatia dilatativa nell'Uomo e nel Cane (*Klein et al., 1991, O'Sullivan et al., 2007*), parassitosi cardiopolmonari nel Cane (*Shibata et al., 2000*) stenosi mitralica nell'Uomo (*Klein et al., 1991, Tabata et al., 1996*) e insufficienza mitralica (*Castello et al., 1991, Klein et al., 1991, Mark et al., 1995, Masuyama et al., 1995, Sarano et al., 1999*). Nello specifico, nell'Uomo di età superiore ai 50 anni portatore di insufficienza mitralica, i pattern patologici a carico delle vene polmonari, sono caratterizzati da due tipi rilievi: presenza di un flusso sistolico retrogrado e riduzione del flusso sistolico. Quest'ultimo rilievo era inteso come rapporto tra picco dell'onda S e picco dell'onda D, compreso tra 0 e 1 (*Klein et al., 1991*).

Analogamente a quanto descritto in Medicina Umana, il nostro studio ha evidenziato che la maggiorparte (81,2%) dei cani con insufficienza mitralica secondaria a MDVC, presenta un flusso venoso polmonare alterato e caratterizzato dalla presenza di un flusso sistolico retrogrado. Inoltre, nei soggetti sani e nella restante parte (18,8%) dei soggetti affetti da MDVC, il rapporto S/D è risultato essere sempre inferiore a 1 ma, contrariamente a quanto accade per l'Uomo di età superiore ai 50 anni, occorre considerare questo rilievo come fisiologico. Tale discrepanza è il riflesso di una differenza interspecifica, già documentata (*Appleton et al., 1994, Akita et al., 1995, Appleton 1997*): nel cane così come nell'Uomo di età inferiore ai 50 anni, la capacità diastolica predomina rispetto alla funzionalità sistolica, determinando quindi un'onda D maggiore dell'onda S ed un rapporto tra picco S e picco D inferiore a 1.

Per quanto riguarda, invece le caratteristiche del flusso diastolico tardivo (onda R) sono stati rilevati dei valori medi di velocità più elevati rispetto al gruppo di controllo: considerando che l'età media dei soggetti affetti da MDVC è risultata essere maggiore rispetto a quella dei soggetti sani, l'aumentata velocità del picco R, si può giustificare come conseguenza di una probabile riduzione della capacità di rilassamento del ventricolo sinistro nei soggetti più anziani, così come riportato da *Schober et al. (2001)* in uno studio sul flusso venoso polmonare in cani sani appartenenti a differenti classi di età.

Alcuni studi condotti su modelli sperimentali animali (*Dixon et al. 1970, Appleton et al. 1994, Akita et al. 1995, Tein et al. 1995, Appleton 1997*) hanno dimostrato che la presenza del flusso sistolico retrogrado è la diretta conseguenza dell'aumento pressorio a carico dell'atrio sinistro che si verifica in sistole, in presenza di rigurgito mitralico. Per tale motivo, in Medicina Umana, lo studio del flusso venoso polmonare, è sempre stato considerato un supporto diagnostico utile nella stadiazione e nella stratificazione del pazienti con insufficienza mitralica. Tuttavia, le teorie riguardo la reale importanza

predittiva che la presenza del flusso sistolico retrogrado assume nell'identificare il rigurgito mitralico di grado grave, sono discordanti (*Castello et al., 1991, Klein et al., 1991, Mark et al., 1995, Masuyama et al., 1995, Sarano et al., 1999*).

Nel presente studio, si è cercato di identificare una correlazione tra la presenza del flusso sistolico retrogrado e la severità del rigurgito mitralico: dalle analisi statistiche non è emersa alcuna significativa correlazione tra le due variabili. Tale evidenza, testimonia la complessità e molteplicità di fattori che influenzano il flusso venoso polmonare nei soggetti con insufficienza mitralica: tra tali fattori, i più annoverati sono il volume rigurgitante, la dimensione effettiva dell'orifizio dell'anulus mitralico e l'estensione del jet e tra questi, sembrerebbe che la dimensione dell'orifizio mitralico sia la determinate più significativa, influenzando non soltanto le caratteristiche intrinseche del rigurgito stesso ma anche le condizioni emodinamiche che caratterizzano la trasformazione dell'energia cinetica del jet rigurgitante in energia pressoria (*Sarano et al., 1999*).

Per quanto riguarda invece i valori di specificità e sensibilità, la presenza del flusso sistolico retrogrado è risultata essere altamente sensibile (100%) ma scarsamente specifica (21%) nel rilevare la presenza di rigurgito mitralico di grado grave. Occorre considerare che la metodica utilizzata per la stadiazione del grado di severità del rigurgito mitralico, ossia il rapporto tra l'area del jet rigurgitante e l'area dell'atrio sinistro, tende a sottostimare la severità dei jet con direzione eccentrica: è possibile, quindi che in alcuni soggetti classificati come portatori di rigurgito mitralico di grado moderato, il rigurgito fosse in realtà di stadio più avanzato.

Alla luce di quanto detto, comunque, il flusso sistolico retrogrado a carico di una o più vene polmonari, non permette di predire la presenza di insufficienza mitralica di grado grave, tuttavia la sua assenza è indicativa di un grado di severità non avanzato della patologia: in nessuno dei 6 soggetti

affetti da MDVC per i quali il flusso venoso polmonare ha mantenuto un andamento fisiologico, il rigurgito mitralico è risultato essere di grado grave. La valutazione Doppler delle vene polmonari, quindi, non può prescindere da una completa valutazione delle caratteristiche e del grado di severità della patologia valvolare, nonostante ciò, dato che la sua presenza è comunque indicativa di un elevato gradiente pressorio al livello di atrio sinistro e che tale situazione è altamente predisponente all'insorgenza di edema polmonare, il flusso retrogrado sistolico può essere considerato un'utile informazione aggiuntiva nella valutazione emodinamica del paziente affetto da insufficienza mitralica (*Mark et al., 1995 Hund J. 2007, Otto C. 2008*).

Come evidenziato in Medicina Umana ((*Klein et al, 1991, Mark et al., 1995, Hund J. 2007, Otto C. 2008*), anche nel nostro studio in un ampio numero di casi (65,6%) affetti da MDVC, il flusso delle due vene polmonari esaminate ha evidenziato una certa discordanza in funzione della localizzazione: nel 56,3% dei soggetti il flusso sistolico retrogrado è stato evidenziato solo a carico della vena polmonare lobare caudale sinistra e nel 9,3%, invece, tale rilievo è stato osservato a carico della vena polmonare lobare caudale destra. Il flusso sistolico retrogrado, quindi sembrerebbe essere più frequentemente, osservato a carico della vena polmonare lobare sinistra.

In Medicina Umana, la vena polmonare più frequentemente coinvolta dalla presenza del flusso sistolico retrogrado è la vena polmonare superiore destra; le teorie che cercano di giustificare tale riscontro non sono concordanti: *Klein et al.* (1991) hanno correlato tale aspetto di discordanza con la presenza di un jet di rigurgito eccentrico rivolto verso la regione destra dell'atrio. Basandosi su questa correlazione, gli Autori hanno giustificato la presenza di flusso sistolico retrogrado solo a livello della vena polmonare superiore destra.

In particolare, in patologie come la MDVC in cui spesso le lesioni a carico dell'apparato valvolare coinvolgono solo alcune delle componenti, la coaptazione degli stessi avviene in modo anomalo e il rigurgito mitralico può assumere una direzione eccentrica in funzione del tipo di lesioni interessanti i lembi valvolari (*Sisson et al., 1999*). Sulla base di ciò è possibile ipotizzare

che sia più probabile la formazione di un jet con direzione eccentrica nei soggetti affetti da MDVC: tale ipotesi è confermata da quanto emerso nelle nostre valutazioni in cui il 75% dei cani affetti da MDVC mostrava un jet con direzione eccentrica.

Anche *Mark et al.* (1995) hanno evidenziato come i profili flussimetrici della vena polmonare superiore destra e sinistra possono essere diversi e che il flusso retrogrado sistolico è più frequentemente presente a destra, ma contrariamente a *Klein et al.* (1991), non hanno evidenziato una significativa correlazione con la presenza di un jet eccentrico: non soltanto, infatti, la maggior parte (86%) dei soggetti con jet eccentrico presentava dei concordanti profili flussimetrici tra destra e sinistra, ma era in molti (33%) dei soggetti con jet centrale, che si notava la discordanza flussimetrica.

Nel nostro studio la maggior parte (75%) dei soggetti per i quali è stata evidenziata la presenza di un flusso sistolico retrogrado localizzato a carico della vena polmonare lobare caudale sinistra, presentava un jet di rigurgito mitralico eccentrico sinistro, così come per la gran parte (66,7%) dei soggetti con flusso retrogrado sistolico localizzato a destra si è evidenziata la presenza di un rigurgito eccentrico destro. Basandosi solo sui dati percentuali, quindi, si potrebbe assumere che effettivamente la direzione del jet, influenza la comparsa dell'alterato flusso, a destra o a sinistra. Tuttavia, non è stata rilevata alcuna significativa correlazione statistica tra direzione del jet e la presenza del flusso retrogrado sistolico in una vena polmonare piuttosto che in un'altra.

La mancanza di una significativa correlazione, potrebbe essere legata alla scarsa numerosità del campione, per tale motivo riteniamo che sia necessario un campione più ampio, per poter confermare o escludere la correlazione tra le due variabili che sembrerebbe trapelare dai meri dati percentuali.

Infine, tra le altre determinanti che potrebbero influenzare la presenza di una diversità tra il flusso venoso delle due vene polmonari, ma che il presente

studio non ha valutato, possiamo enumerare il grado di dilatazione dell'atrio sinistro che per ragioni puramente geometriche, altera la topografia dello sbocco delle vene polmonari rispetto all'anulus mitralico (*Gurney e Goodman, 1989*) e l'intrinseca variabilità intraspecifica che la topografia stessa delle vene polmonari presenta nel Cane come dimostrato da *Grandis et al.* (2006).

CONCLUSIONI

Il presente studio ha confermato che il profilo flussimetrico venoso polmonare di soggetti di specie canina non affetti da alcuna patologia cardiopolmonare, è trifasico con una predominante componente diastolica. La presenza di insufficienza mitralica secondaria a MDVC altera il fisiologico flusso venoso, determinando la comparsa di un flusso sistolico retrogrado a carico delle vene polmonari. La presenza di tale rilievo, così come la sua localizzazione, sembrerebbero non essere significativamente correlate né alla gravità del rigurgito né alla direzione che il jet rigurgitante assume nei confronti della cavità atriale.

Considerando inoltre l'alta sensibilità, ma la bassa specificità che la presenza del flusso sistolico retrogrado, ha mostrato nel rilevare la presenza di insufficienza mitralica di grado grave, occorre considerare la valutazione Doppler del flusso venoso polmonare dei soggetti affetti da MDVC un insieme di informazioni aggiuntive ma non sufficienti, da sole, a completare l'analisi delle caratteristiche di severità della patologia valvolare.

APPENDICE

Odds ratio tra presenza/assenza SR e rigurgito mitralico grave/moderato

C:\DOCUME~1\MARCO~1\PIE\Desktop\STATCALC.EXE

EpiInfo Version 6		Statcalc		November 1993	
+ Disease -		Analysis of Single Table			
+	4	0	4	Odds ratio = Undefined	
-	14	3	17	Cornfield 95% confidence limits for OR	
E	18	3	21	*Cornfield not accurate. Exact limits preferred.	
x				Relative risk = 1.21 (0.97 <RR< 1.51)	
p				Taylor Series 95% confidence limits for RR	
o				Ignore relative risk if case control study.	
s				Chi-Squares	
u				P-values	
r				Uncorrected :	0.82 0.3641503
e				Mantel-Haenszel:	0.78 0.3758251
				Yates corrected:	0.01 0.9096852
				Fisher exact: 1-tailed P-value:	0.5112782
				2-tailed P-value:	1.0000000
				An expected cell value is less than 5.	
				Fisher exact results recommended.	
				F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit	

F1-Help F2-Stratum F5-Print F6-Open File F10-Done

Odds ratio tra presenza/assenza SR e rigurgito mitralico grave/lieve

C:\DOCUME~1\MARCO~1\PIE\Desktop\STATCALC.EXE

EpiInfo Version 6		Statcalc		November 1993	
+ Disease -		Analysis of Single Table			
+	4	0	4	Odds ratio = Undefined	
-	8	3	11	Cornfield 95% confidence limits for OR	
E	12	3	15	*Cornfield not accurate. Exact limits preferred.	
x				Relative risk = 1.38 (0.96 <RR< 1.97)	
p				Taylor Series 95% confidence limits for RR	
o				Ignore relative risk if case control study.	
s				Chi-Squares	
u				P-values	
r				Uncorrected :	1.36 0.2429083
e				Mantel-Haenszel:	1.27 0.2592557
				Yates corrected:	0.19 0.6614547
				Fisher exact: 1-tailed P-value:	0.3626374
				2-tailed P-value:	0.5164835
				An expected cell value is less than 5.	
				Fisher exact results recommended.	
				F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit	

F1-Help F2-Stratum F5-Print F6-Open File F10-Done

Odds ratio tra presenza/assenza SR e rigurgito mitralico moderato/lieve

Statcalc Analysis of Single Table
November 1993

+ Disease -		
14	3	17
8	3	11
22	6	28

Odds ratio = 1.75 (0.21 <OR< 15.17*)
Cornfield 95% confidence limits for OR
*Cornfield not accurate. Exact limits preferred.
Relative risk = 1.13 (0.74 <RR< 1.73)
Taylor Series 95% confidence limits for RR
Ignore relative risk if case control study.

	Chi-Squares	P-values
Uncorrected :	0.37	0.5443562
Mantel-Haenszel:	0.35	0.5516331
Yates corrected:	0.02	0.8928335
Fisher exact: 1-tailed P-value:		0.4390190
2-tailed P-value:		0.6525455

An expected cell value is less than 5.
Fisher exact results recommended.

F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit

F1-Help F2-Stratum F5-Print F6-Open File F10-Done

Odds ratio tra SR a livello VPS&VPD/VPS e jet centrale/eccentrico sinistro

Statcalc Analysis of Single Table
November 1993

+ Disease -		
4	1	5
5	9	14
9	10	19

Odds ratio = 7.20 (0.47 <OR< 227.00*)
Cornfield 95% confidence limits for OR
*Cornfield not accurate. Exact limits preferred.
Relative risk = 2.24 (0.98 <RR< 5.13)
Taylor Series 95% confidence limits for RR
Ignore relative risk if case control study.

	Chi-Squares	P-values
Uncorrected :	2.90	0.0886756
Mantel-Haenszel:	2.75	0.0975155
Yates corrected:	1.39	0.2377161
Fisher exact: 1-tailed P-value:		0.1191950
2-tailed P-value:		0.1408669

An expected cell value is less than 5.
Fisher exact results recommended.

F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit

F1-Help F2-Stratum F5-Print F6-Open File F10-Done

Odds ratio tra SR a livello VPS&VPD/VPD e jet centrale/eccentrico destro

C:\DOCUME~1\MARCO~1\PIE\Desktop\STATCALC.EXE

EpiInfo Version 6		Statcalc		November 1993	
+ Disease -		Analysis of Single Table			
+	4	1	5	Odds ratio = 4.00 (0.12 <OR< 247.69*)	
-	2	2	4	*Cornfield 95% confidence limits for OR	
E	6	3	9	Relative risk = 1.60 (0.55 <RR< 4.68)	
x				Taylor Series 95% confidence limits for RR	
p				Ignore relative risk if case control study.	
o				Chi-Squares	
s				P-values	
u				Uncorrected :	0.90 0.3427817
r				Mantel-Haenszel:	0.80 0.3710934
e				Yates corrected:	0.06 0.8125243
				Fisher exact: 1-tailed P-value:	0.4047619
					2-tailed P-value: 0.5238095
				An expected cell value is less than 5.	
				Fisher exact results recommended.	
				F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit	
				F1-Help	F2-Stratum
				F5-Print	F6-Open File
				F10-Done	

Odds ratio tra SR a livello VPS /VPD e jet eccentrico sinistro/eccentrico destro

C:\DOCUME~1\MARCO~1\PIE\Desktop\STATCALC.EXE

EpiInfo Version 6		Statcalc		November 1993	
+ Disease -		Analysis of Single Table			
+	5	9	14	Odds ratio = 0.56 (0.04 <OR< 8.26*)	
-	2	2	4	*Cornfield 95% confidence limits for OR	
E	7	11	18	Relative risk = 0.71 (0.21 <RR< 2.39)	
x				Taylor Series 95% confidence limits for RR	
p				Ignore relative risk if case control study.	
o				Chi-Squares	
s				P-values	
u				Uncorrected :	0.27 0.6052423
r				Mantel-Haenszel:	0.25 0.6154468
e				Yates corrected:	0.00 0.9484849
				Fisher exact: 1-tailed P-value:	0.5147059
					2-tailed P-value: 1.0000000
				An expected cell value is less than 5.	
				Fisher exact results recommended.	
				F2 More Strata; <Enter> No More Strata; F10 Quit	
				F1-Help	F2-Stratum
				F5-Print	F6-Open File
				F10-Done	

BIBLIOGRAFIA

Alarcon J., Guembe P., Gordillo I., Abellas A. (1995):

“Localized right upper lobe edema”. *Chest*; 107: 274-276.

Abraham LA and Slocombe RF. (2003):

“Asymptomatic anomalous pulmonary veins in a Siberian Husky”. *Aust Vet J*; 81: 406-408.

Akita S., Ohte N., Hashimoto T., Konayashi K., Narita H. (1995):

“Effects of Volume Loading on Pulmonary Venous Flow Pattern in Dogs with Normal Left Ventricular Function”. *Angiology*; 46: 393-399.

Appleton C., Gonzalez MD, Michael A (1994):

“ Relationship of Left Atrial Pressure and Pulmonary Venous Flow Velocities: Importance of Baseline Mitral and Pulmonary Venous Flow Velocity Patterns Studied in Lightly Sedated Dogs”. *J Am Echocardiogr*; 7: 264-275.

Appleton C. (1997):

“Hemodynamic Determinants of Doppler Pulmonary Venous Flow Velocity Components: New Insight From Studies in Lightly Sedated Normal Dogs”. *J Am Coll Cardiol*; 30: 1562-1574.

Atkins C., Ettinger S., Fox P., Gordon S., Haggstrom J., Hamlin R., Keene B., Fuentes V., Stepien R. (2009):

“ Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease”. *J Vet Intern Med*; 23:1142-1150.

Barone R. (1981):

“Polmoni”. In: Barone R. *Anatomia comparata dei mammiferi domestici*. Vol. III. Edizione italiana a cura di R. Bortolami. Bologna. Edagricole; 629-664.

Barone R. (1995):

“Cuore”. In: Barone R. Anatomia comparata dei mammiferi domestici. Vol.V parte I. Bologna. Edagricole; 32-35.

Barone R. (2003):

“Vene”. In: Barone R. Anatomia comparata dei mammiferi domestici. Vol. V parte II. Bologna. Edagricole; 10.

Castello R., Pearson AC, Lenzen P.(1991):

“Effect of Mitral Regurgitation on pulmonary venous flow velocities derivited from transesophageal echocardiography color-guided pulsed Doppler imaging”. J Am Coll Cardiol; 17: 1499-1506

Channer KS, Wilde P., Culling W. (1986):

“Estimation of left ventricular venou flow-velocity pattern for assessment of the hemodynamic profile in acute congestive heart failure”. Am Heart J; 332: 1005-1007

Chen J., Bullard M.J., Cherng W., Lee C., Chiu T. (1999):

“Mitral regurgitation presenting as localised right middle lobe pulmonary oedema”. J Accid Emerg Med; 16: 72-73.

Chiang C., Hagio itsuyoshi, Ypshida H., Okano S. (1998):

“Pulmonary Venous Flow in Normal Dogs Recorded by Transthoracic Echocardiography:Techniques, Anatomic Validation and Flow Characterisctics” . J Vet Med Sci; 60(3): 333-339.

Diana A., Guglielmini C., Pivetta M., Sanacore A., Di Tommaso M., Lord P., Cipone M. (2009):

“ Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998-2007). J Am Vet Med Ass; 235: 1058-1063.

Evans H.E, DeLahunta A. (1993):

“Lungs” In: Evans H.E, deLahunta A. Miller’s Anatomy of the dog. Third Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 126-130.

Ferasin L. (2009):

“FELINE MYOCARDIAL DISEASE 2: Diagnosis, prognosis and clinical management”. JFMS;11:183-194.

Gamsu G., Peters D., Hess D., Lehman D, Amend W.J.C (1981):

“Isolated right upper lobe pulmonary edema”. West J Med; 135: 151-154.

Grenon H., Bilodeau S. (1994):

“Pulmonary edema of the right upper lobe associated with acute mitral regurgitation”. Can Assoc Radiol J; 45: 97-100.

Gan R.Z., Tian Y., Yen R.T., Kassab G.S. (1993):

“Morphometry of the dog pulmonary venous tree”. J Ap Physiol; 75: 432-440.

Grandis A., Bellettati P., De Sordi N., Diana A., Cipone M. (2006):

“Le vene polmonari nel cane: studio anatomico e rilevanza clinica”. Atti LX Convegno Nazionale SISVET. Terrasini (PA); 21-22.

Hogan Daniel F., Henry W. Green III, and William G. Van Alstine. (2002):

“Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage in a Dog”. J Vet Intern Med; 16: 303-308.

Hung J. (2007):

“Quantification of Valvular Regurgitation“ In: Otto C. The Practice of Clinical Ecocardiography . Third edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 405-415.

Keren G., Sherez J., Megidish R., Levit B., Laniado S.(1985):

“ Pulmonary venous flow pattern- its relationship to cardiac dynamics. A pulsed Doppler echocardiographic study”. *Circulation*; 71: 1105-1112.

Keren G., Bier A., Sherez J., Keefe D. (1986):

“ Atrial contraction is an important determinant of pulmonary venous flow” . *J Am Coll Cardiol*; 7: 693-695.

King L. (1999):

“Circulation in the lung”. In: King L. *The cardiorespiratory system. Integration of normal and pathological structure and function.* UK. Blackwell science; 426-444.

Klein A., Obarski T., Stewart W., Casale P., Pearce G., Husbands K., Cosgrove D., Salcedo E. (1991):

“Transesophageal Doppler Echocardiography of Pulmonary Venous Flow: A New marker of Mitral Regurgitation Severity” . *J Am Coll Cardiol*; 18:518-526.

Klein A. and Tajik J. (1991):

“ Doppler Assessment of Pulmonary Venous Flow in Healthy Subjects and in Patients with Heart Disease”. *J Am Soc Echocardiogr*; 4: 379-392.

Mark J., Ahmed S., Kluger R., Robinson S. (1995):

“Influence of Jet Direction on Pulmonary Vein Flow Patterns in Severe Mitral Regurgitation”. *Anesth Analg*; 80: 486-491.

Masuyama T., Lee JM, Tamai M., Tanouchi J., Kitabake A., Kamada T. (1991):

“ Pulmonary venous blood velocity pattern as assessed with transthoracic pulsed Doppler echocardiography in subject without cardiac disease”. *Am J Cardiol*; 67:1396-1404.

Masuyama T., Lee J.M., Nagano R., Nariyama K., Yamamoto K., Naito J., Mano T., Kondo H., Hori M., Kamata T. (1995):

“ Doppler echocardiographic pulmonary venous flow-velocity pattern for assessment of hemodynamic profile in acute congestive heart failure”. Am Heart J 129: 107-113.

Miyatake K., Nimura Y., Sakakibara H., Kinoshita N., Okamoto M., Kawazoe K., Fijita T. (1982):

“Localization and direction of mitral regurgitation flow in mitral orifice studied with combined use of ultrasonic pulsed Doppler technique and two dimensional echocardiography”. Br Heart J; 48: 449-458.

Morgen E., Collins J., Goldman H., Fishman A. (1955):

“ Pattern of blood flow in the pulmonary veins of the dog”. J Appl Physiol; 20 (6): 1118-1128.

Müller N.L. (2001):

“Pulmonary Edema” In: Müller N.L. Radiologic diagnosis of disease of the chest. Philadelphia. WB Saunders Company; 432-449.

Muzzi R., Arajou R., Muzzi L., Pena J., Fraga S. (2003):

“Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitativity assessment of mitral regurgitation severity in dog“. J Vet Cardiol; 5:33-38.

Osman F.A.E, Munster W.(1980):

“Vasa Pulmonales of the dog. Part II. Topographical Anatomical Studies on the Venae Pulmonales”. Vet med Assoc; 40: 9-16.

O’Sullivan M., O’Grady M., Minors S. (2007):

“ Assessment of Diastolic Function by Doppler Echocardiography in Normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy”. J Vet Intern Med 21: 81-91

Otto C. (2008):

“Echocardiography” In: Libby P., Bonow MD., Mann D., Zipes D. Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 247-251.

Rajagopalen B., Friend J.A., Stallard T. (1979):

“Blood flow in pulmonary veins: I Studies in dog and man”. Cardiovascular Res; 13:667-676.

Rajagopalen B., Friend J.A., Stallard T. (1979):

“Blood flow in pulmonary veins: II The influence of events transmitted from the right and left sides of the heart”. Cardiovascular Res; 13:677-683.

Rajagopalen B., Friend J.A., Stallard T. (1979):

“Blood flow in pulmonary veins: III “Simultaneous measurements of their dimensions, intravascular pressure and flow ”. Cardiovascular Res; 13:684-692.

Rice J., Roth S., Rossoff L. (1998):

“An unusual case of left upper lobe pulmonary edema”. Chest; 114: 328-330.

Sarano E., Dujardin K., Tribouilloy C., Seward J., Bailey K., Tajik J. (1999):

“Determinants of Pulmonary Venous Flow Reversal in Mitral Regurgitation and Its Usefulness in Determining the Severity of Regurgitation”. Am J Cardiol; 83: 535-541.

Schaller O.(1999):

“Angiologia” In: Schaller O. Nomenclatura anatomica Veterinaria illustrata. Antonio Delfino Editore; 188-189.

Schaller O. (1999):

”Splancnologia”. In: Schaller O. Nomenclatura anatomica Veterinaria illustrata. Antonio Delfino Editore; 188-189.

Schynder P., Sarral A.M., Duvoisin B., Kapenberger L., Landy M. (1993):

“Pulmonary edema associated with mitral regurgitation: prevalence of predominant involvement of the right upper lobe”. AJR; 161: 33-36.

Schober K., Fuentes L., McEwan J.D., French A. (1998):

“Pulmonary venous flow characteristics as assessed by transthoracic pulsed doppler ecocardiography in normal dogs”. Vet Rad&Ultras; 39: 33-41.

Schober K., Fuentes L. (2001):

“Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs”. Am J Vet Res; 62: 1447-1454.

Serres F., Chetboul V., Tissier R., Sampedrano C., Gouni V., Audrey N., Pouchelon J. (2006):

“Doppler ecocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative valve disease: 86 cases (2001-2005)”. J Am Vet Med Assoc; 229:1772-1778.

Shibata T., Wakao Y., Takahashi M. (2000):

“ A Clinical Study on Velocity Pattern of Pulmonary Venous Flow in Canine Heartworm Disease”. J Vet Med Sci; 62 (2): 169-177.

Sisson D., Kvart C., Dark P.G.G. (1999) :

“Acquired Valvular Heart Disease in Dogs and Cats”. In: Fox P.R., Sisson D., Moïse N.S. Textbook of canine and feline cardiology. Principles and clinical practice. Second Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company; 536-543.

Smallborn JF., Freedom RM., Olley PM (1987):

“Pulsed Doppler echocardiographic assessment of extraparenchymal pulmonary venous flow”. J Am Coll Cardiol; 9: 573-579.

Steen T., Mi Ran Voss B., Smiseth O. (1994):

“Influence of heart atrial pressure on pulmonary venous flow pattern in dogs”. Am. J. Physiol; 266: H2296-2302.

Suter P.F., Lord A. (1984):

“Lower airway and pulmonary parenchymal disease” In: Suter P.F., Lord A. Text atlas. Thoracic Radiography. Thoracic disease of the dog and the cat. Wettswill (CH). Peter F. Suter Ediz; 558-567.

Tabata T., Oki T., Fukuda N., Iuchi A., Kawano T., Tonimoto M., Kageji Y., Sasaki M., Minori H., Susumo I. (1996):

“ Transesophageal Pulsed Doppler Echocardiographic Study of Pulmonary Venous Flow in Mitral Stenosis”. Cardiology; 87: 112-118.

Tabata T., Thomas J., Klein A. (2003):

“ Pulmonary venous flow by Doppler echocardiography: revised 12 years later”. J Am Coll Cardiol; 41:1243-1250.

Teien D.E, Jones M., Shiota T. (1995):

“Doppler evaluation of severity of mitral regurgitation: Relation to pulmonary venous blood flow patterns in an animal study”. J Am Coll Cardiol; 25: 264-268.

**Zoghbi W., Sarano M., Foster E., Grayburn P., Kraft C., Levine R.,
Nihoyannopolous P., Otto C., Quinones M., Rakowski H., Stewart W., Waggoner
A., Weissman N. (2003):**

“Reccomendation for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with
Two-dimensional and Doppler Echocardiography”. J Am Soc Echocardiogr; 16:777-
802.