

# Modificaciones producidas por la edad en el flujo transmitral en el perro

Diastolic mitral flow alterations induced by aging in dogs

Casalonga, O.<sup>2</sup>; García Cabana, R.<sup>2</sup>; Almagro, M.<sup>2</sup>; Barrios, J.<sup>2</sup>; Lightowler C.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Jefe de Unidad; <sup>2</sup>Médicos de planta. Unidad de Cardiología. Hospital Escuela de Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias U.B.A. \*El presente estudio forma parte del proyecto de investigación CV06 Aprobado y Financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA, Período 2011-2014 y fue presentado como comunicación corta en la V Jornadas Hospitalarias. FCV-UBA, 2011

## RESUMEN

Los autores estudiaron el efecto de la edad sobre el flujo transmitral en el perro. Se estudiaron por medio de Doppler espectral pulsado 96 caninos cardiológicamente sanos los cuales fueron separados en cinco grupos por edad (grupo 1, de 1 a 3 años [n=11]; grupo 2, de 4 a 6 años [n=22]; grupo 3, de 7 a 9 años [n=33]; grupo 4, de 10 a 12 años [n=15]; grupo 5, más de 13 años [n=16]). Los resultados obtenidos indican que la edad influencia en forma significativa las características del flujo transmitral. Los individuos de menos de 6 años de edad presentaron flujo transmitral normal mientras que los mayores mostraron alteraciones. Para la velocidad pico de la onda E se observaron diferencias significativas ( $p < 0,0001$ ) entre los tres últimos grupos (3, 4 y 5) y los dos primeros (1 y 2). Lo mismo ocurrió para el caso de la pendiente de desaceleración de la onda E ( $p < 0,0001$ ) y la velocidad pico de la onda A ( $p = 0,0003$ ). Respecto de la relación E/A presentaron diferencias estadísticamente significativas, los grupos 1 y 2 del grupo 3 y a su vez también del grupo 4 y 5 ( $p < 0,0001$ ). No se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre los cinco grupos para los parámetros Tiempo de desaceleración de la onda E y Tiempo de relajación isovolúmico.

Palabras clave: (función diastólica), (caninos), (edad), (flujo transmitral)

Correspondencia *e-mail*: Osvaldo Casalonga [ocasalonga@fvet.uba.ar](mailto:ocasalonga@fvet.uba.ar)

Recibido: 04-08-2012

Aceptado: 01-03-2013

## SUMMARY

The authors studied the effects of age on transmitral flow by means of pulse wave Doppler in 96 cardiologically healthy dogs separated into five age groups (group 1, 1 to 3 years [n=11]; group 2, 4 to 6 years [n=22]; group 3, 7 to 9 years [n=33]; group 4, 10 to 12 years [n=15]; group 5, over 13 years [n=16]). The results indicate that age significantly influence the transmitral flow characteristics. Individuals under 6 years of age showed normal transmitral flow while older animals showed the greatest alterations. The E wave peak velocity was significantly different ( $p < 0.0001$ ) between the last three groups (3, 4 and 5) and the first two groups (1 and 2). The same was true for the deceleration slope of E-wave ( $p < 0.0001$ ) and A wave peak velocity ( $p < 0.0003$ ). Regarding the E/A ratio significant differences were found between groups 1 and 2, group 3 ( $p < 0.0001$ ) and the two last groups (4 and 5;  $p < 0.0001$ ). There were no significant differences ( $p > 0.05$ ) among the five groups for the parameters Deceleration time of E wave and the Isovolumic relaxation time.

Key words: (diastolic function), (canine), (age), (diastolic mitral flow).

## INTRODUCCIÓN

Desde tiempo atrás se sabe que un factor importante en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca es la alteración de la capacidad ventricular para relajarse, es decir, de la función diastólica<sup>10, 19</sup>. En alrededor del 30% de casos humanos la disfunción diastólica precede al desarrollo de disfunción sistólica<sup>6, 23</sup>.

Distintas investigaciones han demostrado que, tanto en las valvulopatías como en las patologías del miocardio, en perros, se producen alteraciones de la función diastólica semejantes a las descritas en humanos<sup>1, 14</sup>.

Asimismo, varios estudios en humanos han demostrado también que la función diastólica puede afectarse en personas libres de enfermedad cardíaca, simplemente por envejecimiento<sup>17, 28</sup>, lo cual se hace muy notable a partir de los 65 años de edad<sup>3</sup>.

Sin embargo, y salvo por estudios experimentales invasivos realizados en perros<sup>20, 23, 24</sup>, son muy escasas las referencias e investigaciones llevadas a cabo en perros clínicamente sanos para conocer si el mismo fenómeno se produce en la mencionada especie y, si estuviera presente, cuánto podría influir en los patrones de disfunción diastólica que aparecen acompañando a las enfermedades del corazón<sup>15</sup>.

Sobre la base de lo mencionado, el presente estudio se ha fijado como objetivo determinar si, efectivamente, en la especie canina existe alteración de la función diastólica en individuos libres de enfermedad cardíaca y sostenida exclusivamente por el avance de la edad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

Se estudiaron 96 caninos de diferentes razas y sexos. Los animales fueron incluidos en el protocolo de estudio una vez descartada la presencia de enfermedades cardiovasculares a través de la evaluación clínica, la realización de un electrocardiograma de seis derivaciones y un estudio ultrasonográfico (bidimensional y Doppler).

A los efectos del presente estudio los animales fueron separados en cinco grupos en función de la edad. El grupo 1 incluyó individuos de 1 a 3 años (n=11), el grupo 2, de 4 a 6 años (n=22), el grupo 3, de 7 a 9 años (n=33), el grupo 4, de 10 a 12 años (n=15) y el quinto grupo a los pacientes de más de 13 años de edad (n=16), independientemente del tamaño y raza.

## Ecocardiografía

Todos los perros fueron sometidos a un estudio ultrasonográfico transtorácico (bidimensional y Doppler). Dichos exámenes fueron realizados con los animales en estación y sin anestesia o sedación alguna.

Los estudios bidimensionales fueron realizados siguiendo la técnica estandarizada, respetando los planos descritos para la técnica transtorácica en perros<sup>21</sup>.

Para la evaluación específica de la función diastólica se realizó la medición de la onda E considerando su velocidad pico [ $V_p E$ ], su pendiente de desaceleración [ $PDes. E$ ] y su tiempo de desaceleración ( $TDes. E$ ), la velocidad pico de la onda A ( $V_p A$ ), el cálculo de la relación E/A ( $Rel. E/A$ ) y el estudio del tiempo de relajación isovolúmica ( $TRIV$ ) a través de la técnica Doppler.

A tal efecto, las imágenes fueron adquiridas desde la ventana paraesternal izquierda, en el ecotomograma apical de cuatro cámaras el cual permitió guiar el estudio Doppler espectral. Para las mediciones se empleó Doppler espectral pulsado, colocando el volumen de muestra a la altura de la punta de las valvas mitrales, justo en el centro del punto de máxima apertura de la cúspide septal y la parietal de dicha válvula.

Para los estudios ecocardiográficos se utilizó un ecógrafo marca KONTRON (*Modelo sigma Iris 440 KONTRON MEDICAL, Zoned'activité du Bel Air 10, rue de Temara - CS 30342 78105 Saint Germain en Laye Cedex, France*) configurado con transductores sectoriales mecánicos de 5 Mhz (para pacientes de hasta 7 kg) y 3.5 Mhz (para pacientes de más de 7 kg) y otro marca SONOSCAPE (*Modelo S8, SONOSCAPE, Co., Ltd; YizheBuilding, Yuquan Road, Shenzhen, China*) configurado con un transductor phased array multifrecuencia, modelo 5P.

## Procesamiento de los datos obtenidos

Los datos fueron sometidos a un procesamiento estadístico a través del *software* InfoStat, versión 2010 y consistió en un estudio de la estadística descriptiva, realizándose posteriormente un análisis de varianza y una

prueba de comparaciones múltiples DGC (Prueba de Di Rienzo, Guzman y Casanave). Asimismo, se realizó el estudio de la regresión lineal entre la edad y las distintas variables estudiadas ( $V_p E$ ,  $V_p A$ ,  $PDes. E$ ,  $TDes. E$ ,  $Rel. E/A$  y  $TRIV$ ) con el objeto de obtener el coeficiente de regresión. En el presente estudio se tomó como significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . El valor final utilizado para los cálculos para cada uno de los ítems estudiados resultó del promedio de cinco determinaciones adquiridas desde ecotomogramas diferentes.

## RESULTADOS

Los datos relacionados a la estadística descriptiva de los parámetros estudiados se encuentran agrupados en la Tabla 1.

El presente estudio ha permitido determinar que, parcialmente, en el perro se observan modificaciones en el flujo transmitral sostenidas exclusivamente por el avance de la edad. El grupo 1 (edades entre 1 y 3 años) presentó valores semejantes a los normales, al igual que el grupo 2 (edades entre 4 y 6), mientras que en los grupos restantes se observaron modificaciones de distinta cuantía respecto del parámetro analizado (Figura 2).

Para la velocidad pico de la onda E no se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre los grupos 3 [ $0,60 \pm 0,11$  m/seg], 4 [ $0,54 \pm 0,10$  m/seg] y 5 [ $0,51 \pm 0,02$  m/seg], pero sí con los grupos 1 [ $0,74 \pm 0,13$  m/seg] y 2 [ $0,74 \pm 0,12$  m/seg] ( $p < 0,0001$ ), los cuales tampoco presentaron diferencias significativas entre sí. Para el caso de la pendiente de desaceleración de la onda E no se presentaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre los grupos 3 [ $5,19 \pm 1,36$  cm/seg<sup>2</sup>], 4 [ $4,08 \pm 0,99$  cm/seg<sup>2</sup>] y 5 [ $4,67 \pm 0,98$  cm/seg<sup>2</sup>], pero las diferencias fueron significativas ( $p < 0,0001$ ) con los grupos 1 [ $6,45 \pm 1,99$  cm/seg<sup>2</sup>] y 2 [ $6,37 \pm 1,33$  cm/seg<sup>2</sup>], los cuales no presentaban diferencias significativas entre sí ( $p > 0,05$ ). Lo mismo aconteció para la velocidad de la onda A, donde los grupos 1 [ $0,59 \pm 0,07$  m/seg] y 2 [ $0,50 \pm 0,14$  m/seg] no presentaron diferencias entre sí ( $p > 0,05$ ), tampoco los grupos 3 [ $0,60 \pm 0,13$  m/

seg], 4 [0,69±0,16 m/seg] y 5 [0,65±0,16] entre sí, pero las diferencias fueron significativas ( $p < 0,0003$ ) entre los grupos 1-2 y 3-4-5.

Respecto de la relación E/A no se encontraron diferencias significativas entre los grupos 1 [1,46±0,23] y 2 [1,48±0,28] ( $p > 0,05$ ) ni entre los grupos 4 [0,86±0,20] y 5 [0,83±0,19], pero las diferencias fueron significativas entre los grupos 1 y 2, los grupos 4 y 5 y el grupo 3 [1,08±0,21] ( $p < 0,0001$ ).

No se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre los cinco grupos para los parámetros Tiempo de desaceleración de la onda E y para el tiempo de relajación isovolúmico.

El análisis de varianza de las variables estudiadas mostró diferencias significativas entre los grupos etarios:  $Vp E$ :  $p < 0,0001$ ;  $PDes. E$ :  $p < 0,0001$ ;  $Vp A$ :  $p = 0,0003$ ;  $Rel. E/A$ :  $p < 0,0001$ , no presentando diferencias en el caso del  $TRIV$  y el  $TDes. E$ . Los resultados del estudio POST-ANOVA muestran que, salvo para los casos del  $TDes. E$  y el  $TRIV$ , para el resto de los parámetros existen diferencias significativas entre los distintos grupos.

El estudio de la regresión lineal mostró que, desde el punto de vista clínico, el valor más significativo fue el de la  $Rel. E/A$  respecto de la edad con un  $R^2$  de 0,50 ( $p < 0,0001$ ), obteniéndose la siguiente ecuación:  $Rel. E/A = 1,71 - 0,07 \times Edad$ . (Figura 2).

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista fisiológico, la diástole comienza con el cierre de la válvula aórtica y finaliza con el cierre de la válvula mitral. Consta de cuatro fases bien definidas: 1.-relajación isovolúmica, 2.- llenado ventricular rápido (protodiastólico), 3.- diastasis y 4.-contracción atrial (llenado telediastólico)<sup>11, 16</sup>.

Durante la relajación isovolúmica la presión del ventrículo izquierdo cae mientras las válvulas mitral y aórtica se mantienen cerradas. En el llenado ventricular se vierte sangre del atrio hacia el ventrículo izquierdo por la diferencia de presión existente entre ambas cámaras. Continúa a éste la diastasis, en la cual las presiones del atrio y ventrículo izquierdo se

Tabla 1. Estadística descriptiva de los valores obtenidos en el presente estudio.

ITEM	GRUPO	n	MEDIA	DE
Velocidad Pico de la onda E (m/seg.)	1	11	0.74	0.13
	2	22	0.74	0.12
	3	33	0.60	0.11
	4	15	0.54	0.10
	5	16	0.51.	0.02
Velocidad Pico de la onda A (m/seg.)	1	11	0.49	0.07
	2	22	0.50	0.14
	3	33	0.60	0.13
	4	15	0.69	0.16
	5	16	0.65	0.16
Pendiente de la onda E (cm/seg <sup>2</sup> )	1	11	6.45	1.99
	2	22	6.37	1.33
	3	33	5.19	1.36
	4	15	4.08	0.99
	5	16	4.67	0.98
Relación E/A	1	11	1.46	0.23
	2	22	1.48	0.28
	3	33	1.08	0.21
	4	15	0.86	0.20
	5	16	0.83	0.19
Tiempo de desaceleración de la onda E (seg)	1	16	0.12	0.02
	2	10	0.11	0.02
	3	30	0.10	0.03
	4	11	0.10	0.02
	5	9	0.11	0.05
Tiempo de relajación isovolúmica (seg)	1	16	0.07	0.01
	2	10	0.05	0.01
	3	30	0.06	0.02
	4	11	0.06	0.02
	5	9	0.06	0.02

equilibran, manteniéndose un escaso y pasivo flujo de sangre entre ambas cavidades. La última fase, promovida por la patada atrial, completa el llenado ventricular<sup>11, 16</sup>.

La ecocardiografía Doppler permite evaluar el flujo transmitral a través de la valoración de las ondas e intervalos libres de flujo producida en las diferentes fases de la diástole. El flujo sanguíneo transmitral se caracteriza por la presencia de un período inicial libre de flujo (relajación

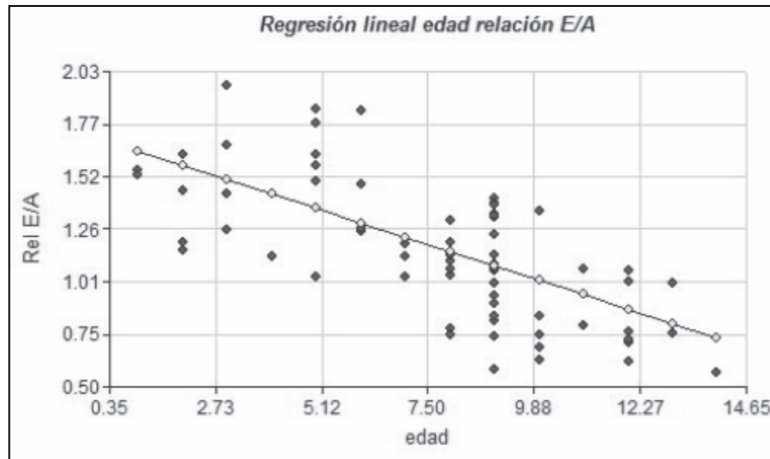


Figura 1. Línea de regresión correspondiente a la regresión lineal entre la edad y la Rel. E/A ( $R^2=0,50$ ). Rel. E/A  $0=1,71-0,07 \times$  Edad. ( $p<0,05$ )

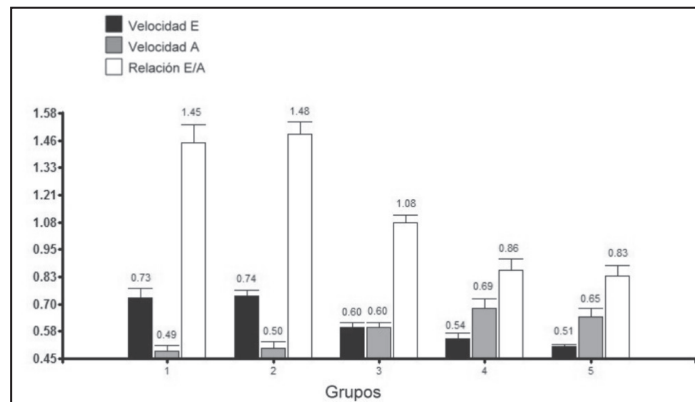


Figura 2- En la presente gráfica se muestra la variación de la Vp E, Vp A y Rel. E/A entre los distintos grupos estudiados. ( $p<0,05$ )

isovolumica. seguido por un primer pico de máxima velocidad (*onda E*) que coincide con el mayor gradiente de presión entre el atrio y el ventrículo izquierdo, el cual cae rápidamente y determina el *tiempo de desaceleración* de la onda E y la denominada *pendiente de desaceleración* de dicha onda.

Durante la diastasis, debido al bajo flujo sanguíneo entre atrio y ventrículo no se evidencian ondas. Con la patada atrial se produce un segundo pico de velocidad, normalmente menor que el pico E, llamado *onda A*.

Así entonces, el patrón de flujo transmitral normal para humanos y perros<sup>4,12</sup> está compuesto por una etapa inicial donde no se produce flujo, el *TRIV*, seguido por la onda E, un corto intervalo, dependiente de la frecuencia cardíaca,

libre de flujo (diastasis) y seguido por la onda A de llenado telediastólico. Los valores normales en perros sanos para los parámetros estudiados fueron publicados previamente<sup>2</sup>.

Muchas enfermedades cardíacas alteran el patrón normal descrito, apareciendo los patrones anormales de flujo transmitral. El primero, denominado de *relajación retardada* se caracteriza por la prolongación del *TRIV* y del *TDes. E*, reducción de la *Vp E* e incremento de la *Vp A*. El segundo, denominado *patrón restrictivo*, se caracteriza por presentar un *TRIV* normal o levemente acortado, el *TDes. E* acortado junto a un aumento de la *Vp E* y reducción de la *Vp A*. Existe un tercer patrón conocido como "pseudonormal" que representa un punto intermedio entre los dos extremos del espectro

(patrones de relajación prolongada y restrictivo). Se caracteriza por presentar  $Vp E$  y  $Vp A$  casi iguales y  $TDes. E$  normal o levemente acortado y  $TRIV$  alrededor de 0,05<sup>11</sup>. Estos patrones han sido descriptos para el perro, acompañando distintas enfermedades cardíacas<sup>1,29</sup>.

Sin embargo, cambios en el flujo transmitral han sido descriptos también como consecuencia del envejecimiento. En humanos dichos cambios están perfectamente documentados<sup>3, 17, 28</sup>.

Con el transcurso de los años la función diastólica se altera fundamentalmente por una falla en la distensibilidad del miocardio, sostenida por las modificaciones que se producen en la matriz extracelular del corazón<sup>7, 8, 25, 26, 27</sup>. En humanos, pasados los cincuenta años, comienzan a notarse las modificaciones del flujo transmitral normal. El llenado protodiastólico, representado por la onda E, reduce progresivamente su velocidad a la vez que el llenado telediastólico (onda A) se incrementa<sup>9</sup>. Consecuentemente la relación E/A se altera, reduciéndose con el incremento de la edad<sup>5</sup> a la vez que el tiempo de relajación isovolúmica se prolonga<sup>13</sup>.

En base a nuestros hallazgos puede establecerse que en el perro las variaciones en el flujo transmitral comienzan luego de los seis años de edad, encontrándose por lo tanto normales los individuos de los grupos 1 y 2. Hasta ese momento los perros mostraron un patrón de flujo normal ( $Vel E > Vel A$ ,  $PDes. E > 6 \text{ cm/seg}^2$  y  $Rel. E/A > 1$ ) (Figura 3).

El grupo 3 presentó un flujo transmitral semejante al patrón "pseudonormal" ( $Vel E$  y  $Vel A$  semejantes,  $PDes. E$  levemente acortada y  $Rel. E/A$  alrededor de 1) (Figura 4).

Los grupos 4 y 5 presentaron patrones anormales semejantes a la típica relajación retardada ( $Vel E < Vel A$ ;  $PDes. E < 5 \text{ cm/seg}^2$  y  $Rel. E/A$  menor a 1) (Figura 5).

Se mencionó previamente que los patrones encontrados corresponden "parcialmente" a los descriptos en el hombre dado que, en nuestras mediciones, no se encontraron diferencias en el  $TDes. E$  ni en el  $TRIV$ , los cuales generalmente se alteran en los patrones clásicos. Sin embargo,

otros autores han encontrado, en el perro, además de alteraciones semejantes a las aquí descriptas, alteraciones significativas de estos dos últimos parámetros en relación a la edad<sup>14</sup>. Estos mismos autores coinciden en los resultados aquí presentados en el sentido de que las alteraciones del flujo transmitral aparecen en el perro después de los seis años de edad<sup>14</sup>.

Por todo lo mencionado, parece que en el perro, al igual que en el humano, los cambios se producirían por las modificaciones que se suceden en la matriz celular del corazón, básicamente por la fibrosis, como se mencionara en párrafos previos<sup>7, 8, 25, 26, 27</sup>. Sin embargo, y a la fecha, debido a la carencia de datos sobre biopsias endomiocárdicas realizadas en perros normales y correlacionadas con el flujo transmitral, esto permanecerá como conjetura hasta contar con los datos mencionados.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio puede concluirse que:

- 1- En el perro, la edad influye en las características del flujo transmitral.
- 2- Que las mencionadas influencias aparecen en los individuos de más de 6 años de edad.
- 3- Que en los perros de entre 7 y 10 años de edad aparece un patrón de flujo transmitral semejante al "pseudonormal" con velocidades pico semejantes de la onda de llenado protodiastólico y telediastólico y  $Rel. E/A$  alrededor de 1 y,
- 4- Que a partir de los 11 años se desarrolla un patrón de flujo semejante al de relajación retardada ( $Vp E < Vp A$  y  $Rel. E/A < 1$ ) que se intensifica al alcanzar los 13 años de edad.

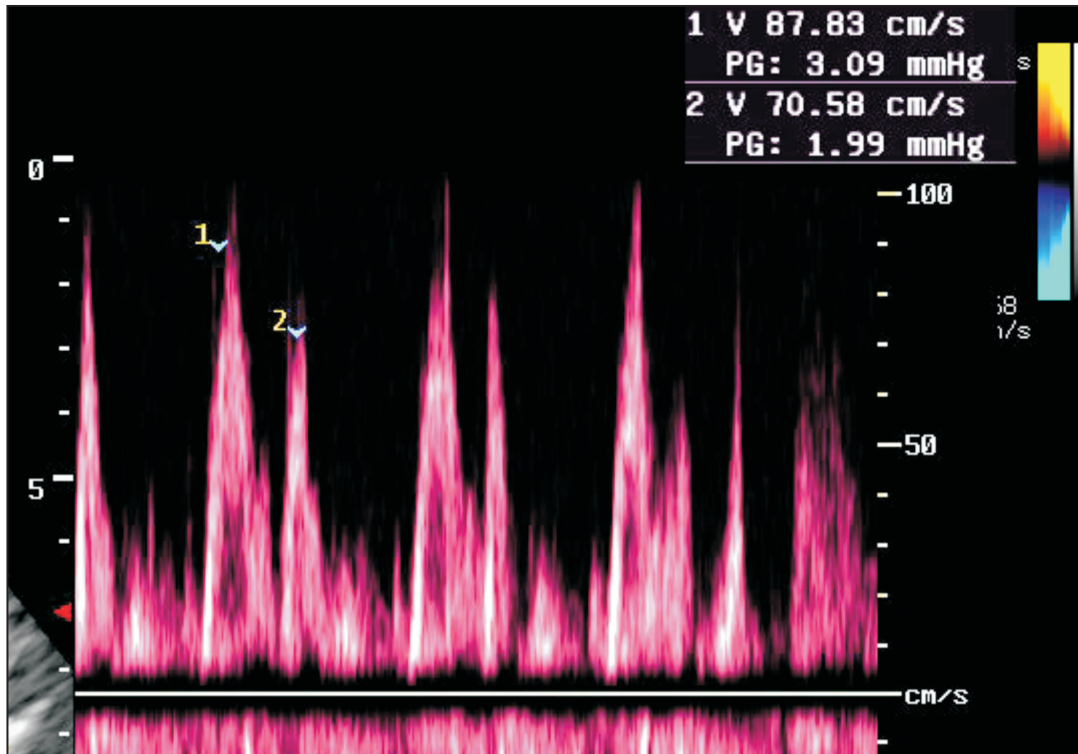


Figura 3. Espectro Doppler pulsado correspondiente a un perro integrante del grupo 1. Se observa un patrón de flujo normal representado por una  $V_p E$  (1) de 87,83 cm/seg y una  $V_p A$  (2) de 70,58 cm/seg, y una Rel. E/A de 1,25.

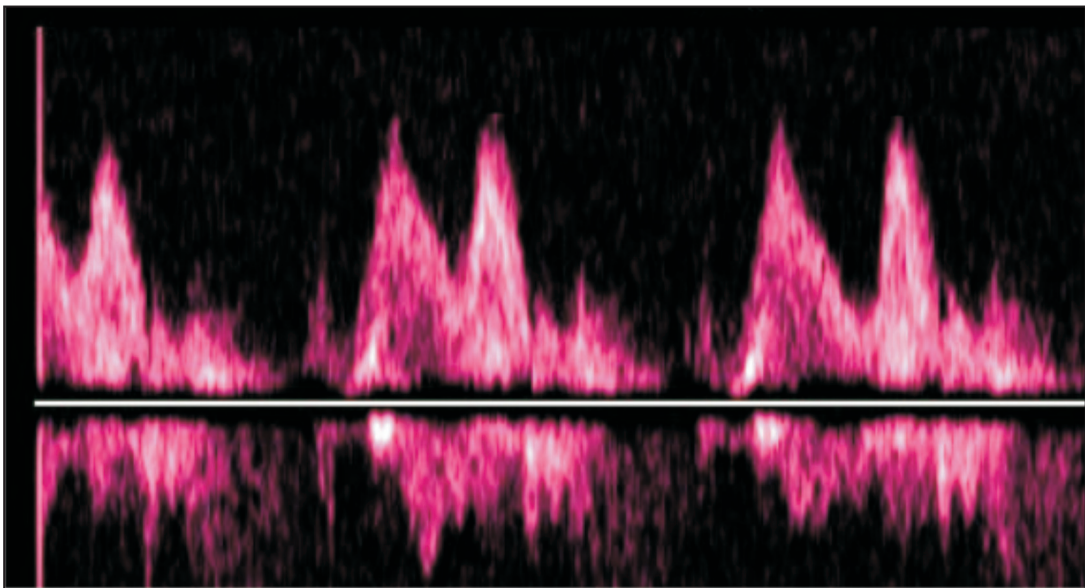


Figura 4. Espectro Doppler pulsado correspondiente a un perro integrante del grupo 3. Se aprecia un flujo transmitral compatible con un patrón "pseudonormal". La  $V_p$  de E y  $V_p A$  son semejantes y la Rel. E/A es 1.

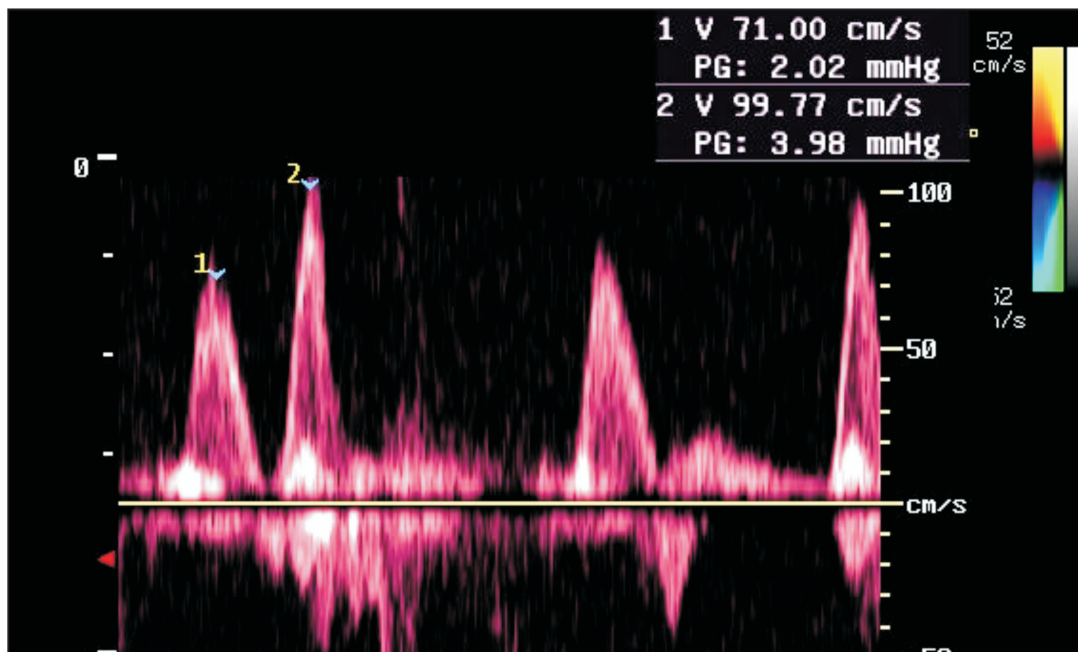


Figura 5. Espectro Doppler pulsado correspondiente a un perro integrante del grupo 4. Se observa que la Vp E (1) 71 cm/seg) es menor que la VpA (2) 99,77 cm/seg) y, consecuentemente la Rel. E/A es de 0,71.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Arrayago, I.; Barrios, J.; Casalonga, O.; Almagro, V.; Mercado, M.; Lightowler, C. Evaluación de la función diastólica en caninos con insuficiencia mitral crónica asintomáticos. *1º Congreso de Veterinaria Hospitalaria de Corrientes*. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes, Argentina. 2008, (nº 27.474 libro nº 05 folio nº 105).
- 2- Barrios, J.; Almagro, V.; Lightowler, C. Ecocardiografía Doppler del sector izquierdo de caninos bóxer normales. *Resúmenes Jornadas Hospitalarias 2009*. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Buenos Aires. Argentina
- 3- Bild, D.; Fitzpatrick, A.; Fried, L. et al. Age-related trends in cardiovascular morbidity and physical functioning in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatrics Soc* 1993, 41(10):1047-1056
- 4- Boon, J. *Veterinary Echocardiography*. 2<sup>nd</sup> Ed. 2011, Wiley-Blackwell, Oxford, England
- 5- Bryg, R.; Williams, G.; Labovitz, A. Effects of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J. Cardiol* 1987, 59(9):971-974
- 6- European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *EurHeart J* 1998, 19:990-1003
- 7- Gelpi, R. Fisiología cardíaca. En Bertolasi, C. *Cardiología 2000*. 1ª Ed 2000 Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina
- 8- Gelpi, R.; Donato, M.; D'Annunzio, V. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (rol de la matriz extracelular). En Gelpi, R. y Donato, M. *Fisiopatología cardiovascular. Bases racionales para la terapéutica*. 1ª Ed 2012, Editorial Corpus. Rosario, Argentina
- 9- Kitzman, D.; Sheikh, K.; Beere, P. et al Age-related alteration of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility an loading condition. *J Am Coll Cardiol* 1991, 18(5):1243-1250



- 10- Migliore, R. Función diastólica del ventrículo izquierdo. En Piñeiro, D. *Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas*. 1ª Ed. 2005. Editorial médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina
- 11- Otto C. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 2<sup>nd</sup> Ed. 2000, W.B Saunders.
- 12- Perez Valega, E.; Maidana, E.; Kaenel, R.; Barrios, J.; Lightowler, C. Flujos atrioventriculares normales evaluados por la técnica Doppler espectral en caninos. *Re. Ve. UNNE* 2006, 17(2):60-66
- 13- Prasad, A.; Popovic, Z.; Zadeh, A. et al. The effects of aging and physical activity on Doppler measures of diastolic function. *Am J Cardiol* 2007, 9(12):1629-1636
- 14- Schober, K; Fuentes, V. Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. *AJVR* 2001, 62(9):1447-1454
- 15- Schober, K.; Fuentes, V. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in 74 boxer dogs with aortic stenosis. *J Vet Cardiol* 2002, 4(1):7-16.
- 16- Smith, M. Left ventricular diastolic function. Clinical utility of Doppler Echocardiography. In Otto, C. *The practice of clinical echocardiography*. 2<sup>nd</sup> Ed. 2002, WB Saunders CO.
- 17- Spirito, B.; Maron, J. Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart J* 1988, 59:672-681
- 19- Stauffer, J.; Gaasch, W. Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1990, 32:219-32
- 20- Templeton, G.; Platt, M.; Willerson, J. et al. Influence of ageing on left ventricular hemodynamics and stiffness in beagles. *Circ Res* 1979 44:189-194
- 21- Thomas, W.; Gaber, C.; Jacobs, G. et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology. American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993, 7:247-252
- 22- Urthaler, F.; Walker, A.; Kawamura, K. et al. Canine atrial and ventricular muscle mechanics studied as a function of age. *Circ Res* 1978, 42:703-713
- 23- Vasan, R.; Benjamin, E.; Levy, D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll. Cardiol* 1995, 26:1565-1574
- 24- Vandenberg, B.; Kieso, R.; Fox-Eastham, B. et al. Effect of age on diastolic left ventricular filling at rest and during inotropic stimulation and acute hypertension: experimental studies in conscious beagles. *Am Heart J* 1990 120:73-81
- 25- Weber, K.; Sun, Y.; Katwa, L. et al. Connective tissue: a metabolic entity. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27:107-112.
- 26- Weber, K. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am CollCardiol* 1989, 13:1637- 1642
- 27- Weber, K.; Brilla, C.; Janicki, J. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993, 27:334- 340
- 28- Yu, C.; Sanderson, J. Right and left ventricular diastolic function in patients with and without heart failure: Effect of age, sex, heart rate, and respiration on Doppler-derived measurements *American Heart Journal* 1997,134(3):426-434
- 29- Yuill, C.; O'Grady, M. Doppler-derived Velocity of Blood flow across the cardiac valves in the Normal Dog. *Can J Vet Re.* 1991, 55:185-192.

