

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA OSTRUTTIVA E DISPLASIA DELLA MITRALE ASSOCIATE, IN ALCUNI CANI DI RAZZA DALMATA

GINO D'AGNOLO

Dr. Med. Vet., Trieste

CLAUDIO BUSSADORI

Dr. Med. Vet., Dipl. ECVIM (Cardiology), Milano

MICHELE BORGARELLI

Dr. Med. Vet., Torino

ROBERTO SANTILLI

Dr. Med. Vet., Varese

Riassunto

Dal novembre 1994 al giugno 1997 furono identificati 11 casi di una forma di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva in cani di razza Dalmata, 7 erano maschi, 4 erano femmine e l'età media era di 22 mesi. In tutti i cani era evidente anche un ispessimento marcato del foglietto anteriore della mitrale. In 9 casi si identificò un movimento sistolico anteriore della mitrale (SAM). Il ventricolo sinistro presentava un'ipertrofia della parete libera e dei muscoli papillari, e ipertrofia del setto interventricolare, con maggior spessore a carico della porzione laterale del setto che dava l'impressione di un muscolo papillare anomalo. L'endocardio del setto interventricolare, prospiciente alla mitrale, appariva iperecogeno ed ispessito; anche i muscoli papillari si mostravano iperecogeni. Il ventricolo sinistro appariva francamente iperinetico e talora determinava obliterazione sistolica dell'apice. Non si repertarono aspetti compatibili con stenosi aortica o subaortica di tipo fisso né dilatazione dell'aorta ascendente. La valutazione Doppler del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro presentava aspetti caratteristici dell'ostruzione dinamica. In 7 casi si evidenziò un'insufficienza mitralica lieve, in 2 casi insufficienza mitralica moderata. In 9 casi fu consigliata una terapia con beta-bloccanti (propranololo) 0,5 mg/kg tid per os. I controlli furono possibili in soli 3 casi e tutti mostrarono una riduzione del gradiente sistolico.

Dal momento che tutti i soggetti, giovani e adulti, presentavano lesioni analoghe, questa cardiopatia, secondo noi, deve considerarsi una forma congenita.

Summary

11 cases (7 males, 4 females, mean age 22 months) of hypertrophic obstructive cardiomyopathy in Dalmatian dogs were identified from November 1994 to June 1997. All of these dogs showed also an evident thickening of anterior mitral valve. In 9 cases systolic anterior motion of the mitral valve (SAM) was found. The left ventricle presented hypertrophied interventricular septum, often more evident in the lateral region mimicking a third papillary muscle, free wall and papillary muscles. The endocardium of the interventricular septum, in front of the mitral valve, was thickened and hyperechoic, as for as the papillary muscles. The left ventricle was hyperkinetic, sometime obliterating the ventricular apex. Features of fixed subvalvular or valvular aortic stenosis or dilatation of ascending aorta were not observed. The Doppler evaluation of the left ventricular outflow tract showed the typical aspects of the dynamic obstruction. In 7 cases a mild mitral insufficiency, in 2 moderate mitral insufficiency was noted. 9 of these dogs was treated with beta-blockers (propranolol) 0.5 mg/kg OS tid. Follow up was possible in only 3 cases, all of them shows reduction of the outflow gradient.

Because of the similarity of lesions in puppies and adults dogs, in our opinion, this cardiomyopathy should be considered as congenital heart disease.

INTRODUZIONE

La cardiomiopatia ipertrofica primaria (inappropriata), in assenza cioè di cause scatenanti quali fenomeni ostruttivi, ipertensivi od ormonali, è di comune riscontro nella specie umana e nel gatto. A questo tipo di cardiopatia spesso si associa un evento ostruttivo del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, la stenosi subaortica dinamica, ma non ne rappresenta una caratteristica esclusiva in quanto riscontrabile in altre cardiopatie¹. Per contro, la cardiomiopatia ipertrofica primaria è stata raramente segnalata nel cane^{2,3}.

La stenosi subaortica dinamica è stata descritta nel cane sia in associazione ad ostruzioni fisse, alla cardiomiopatia ipertrofica o ad altre patologie³⁻⁵.

Lo scopo del presente articolo è di descrivere una forma congenita di cardiomiopatia ipertrofica da noi riscontrata in alcuni cani di razza Dalmata.

MATERIALI E METODI

Dal novembre '94 al giugno '97 furono valutati 20 cani Dalmata riferiti per problemi cardiologici, le diagnosi ottenute furono: 11 cardiomiopatie ipertrofiche (CMPI), 3 cardiomiopatie dilatative, 3 insufficienze mitraliche, 1 filariosi cardiopolmonare, 1 blocco atrio-ventricolare di terzo grado.

I cani appartenenti al primo gruppo (CMPI) erano 7 maschi e 4 femmine, con un'età media, al tempo della prima presentazione, di 22 mesi; all'anamnesi in tutti era stato segnalato un soffio cardiaco sistolico, a volte come unico reperto, in altri era stata segnalata facile affaticabilità e in due casi crisi lipotimiche.

Tutti sono stati sottoposti a visita clinica, elettrocardiogramma, radiografie del torace, ecocardiografia, eco-Doppler spettrale, continuo e pulsato, ottenuto in diverse proiezioni. Per ottenere la massima velocità dell'efflusso ventricolare sinistro (LVOT) è stata utilizzata anche la proiezione subxifoidea secondo Bonagura. In 6 casi è stato possibile utilizzare anche il Doppler a codice di colore; nessun soggetto è stato sedato.

RISULTATI

Reperti clinici, elettrocardiografici e radiografici

In tutti i soggetti (Tab. 1), tranne uno, fu riscontrato un soffio mesosistolico, di intensità variabile da 1/VI a 4/VI meglio rilevabile alla base cardiaca sinistra, che talora,

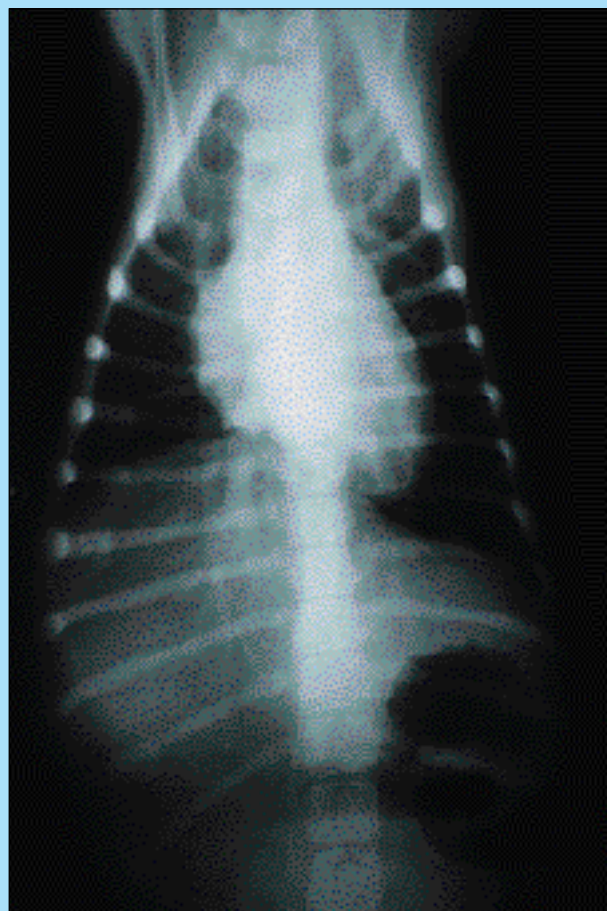


FIGURA 1 - Radiografia del torace in proiezione dorsoventrale di un cucciolo: si può notare un arrotondamento dell'apice cardiaco mentre l'aspetto dell'aorta risulta normale.

Tabella 1

N° casi	Età	s	s.b.sxVI	s.m.	p.f.	R ecg	cpv	i.v. sx RX
1	2 m	m	4	2	v	n	-	+
2	3 m	m	4	1	v	4 V5	-	+
3	3 m	f	3	-	n	n	-	-
4	4 m	m	-	2	n	n	-	-
5	4 m	m	1	-	n	n	-	-
6	4 m	m	4	2	r	3,4 II	-	+
7	5 m	f	3	2	v	3,2 II	-	-
8	12 m	m	4	-	n	3,4 II	-	+
9	5 a	m	3	2	v	3,8 II	+	+
10	6 a	f	1	-	n	n	-	-
11	7 a	f	4	2	n	n	-	+

s=sexso, s.b.sx=soffio base cardiaca sinistra, s.m.=soffio mitralico, p.f.=polso femorale, R ecg=onda R ampiezza in mV, cpv=complessi ventricolari prematuri, i.v.sx RX=ingrandimento ventricolare sinistro rilevabile radiologicamente.

nello stesso soggetto, aumentava di intensità durante l'eccitazione; in 6 soggetti si repertava un soffio sistolico, di lieve o media intensità, anche sul focolaio mitralico. In 5 soggetti il polso femorale appariva piccolo o si riduceva in corrispondenza con l'eccitazione.

L'elettrocardiogramma evidenziava, in alcuni casi, un ingrandimento ventricolare sinistro con voltaggi delle onde R in D₂ e nelle precordiali sinistre superiore a 3 mV e in un caso erano presenti complessi ventricolari prematuri.

Le radiografie del torace suggerivano in 6 casi un ingrandimento del ventricolo sinistro ed in nessun caso era evidenziabile una dilatazione dell'aorta ascendente (Fig. 1).

Ecocardiografia

In tutti i casi si è osservata ipertrofia del setto interventricolare, talora più evidente in 2D che in M-mode (Tab. 2), di grado variabile, che in sistole appariva spostarsi verso il tratto d'efflusso del ventricolo sinistro (Fig. 2). Era inoltre evidente ipertrofia della parete libera ventricolare sinistra e dei muscoli papillari che, nella maggior parte dei casi, apparivano iperecogeni (Fig. 3). Nei casi 1, 2, 3 e 8, in proiezione parasternale destra asse corto, il setto appa-

riva più spesso nella regione laterale mimando un muscolo papillare anomalo (Fig. 4). In M-mode era evidente una ipercinesia ventricolare sinistra (Fig. 5), tranne in due casi nei quali era però presente obliterazione sistolica totale o



Figura 3A

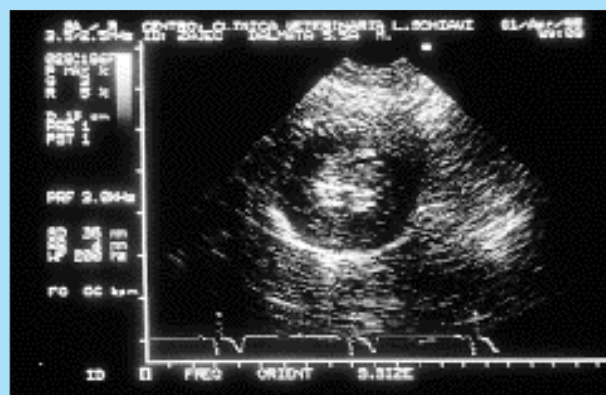


Figura 3B

FIGURA 3 - Proiezione parasternale destra asse corto. (A) Diastole: si osserva l'ipertrofia del setto interventricolare che risulta maggiormente evidente nella porzione adiacente al muscolo papillare laterale. Si noti inoltre l'iperecogenicità dei muscoli papillari. (B) Sistole: risulta evidente l'obliterazione quasi totale del ventricolo sinistro.

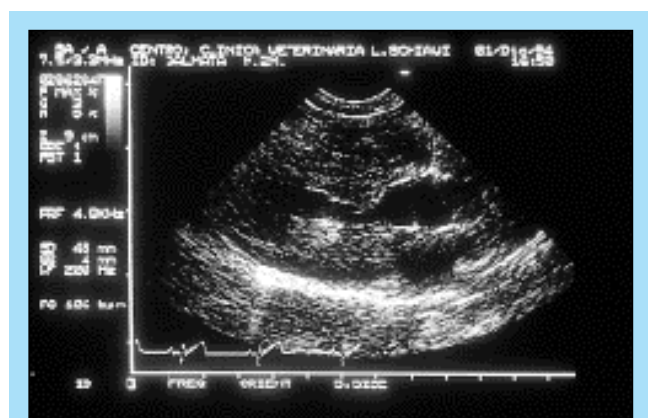


FIGURA 2 - Proiezione parasternale destra asse lungo: si osserva l'ispessimento sistolico del setto interventricolare che si sposta verso il tratto di efflusso.

Tabella 2

n	Kg	Siv D	ppvs D	FA%	FE%	SAM
1	4	6,4	7,1	52	84	+
2	5,5	7,5	7	55	87	+
3	5	6	8	55	87	+
4	5	4,5	7,8	33	63	-
5				41	73	+
6	9	8,7	8,5	50	80	+
7	12	9	8,3	48	79	+
8	29	14,6	16,7	52	83	+
9	35	13,8	10,8	34	63	+
10				45	77	-
11	20	7,2	9	53	85	+

Siv D=spessore setto interventricolare diastole in mm, ppvs D=spessore parete posteriore diastole in mm, FA=frazione di accorciamento, FE=frazione d'eiezione, SAM=movimento sistolico anteriore mitrale.



FIGURA 4 - Proiezione parasternale destra asse corto, protosistole: si osserva l'ipertrofia del setto interventricolare e l'aspetto anomalo mimante un muscolo papillare. Si può inoltre vedere la mitrale con margini irregolari ed ispessiti.

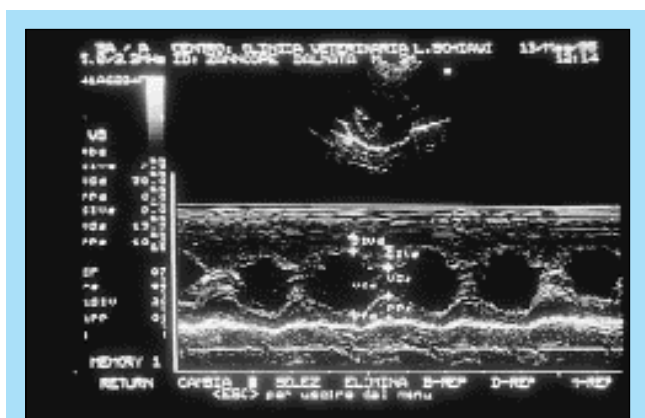


FIGURA 5 - M-mode ad altezza dei muscoli papillari: aspetto ipercinetico del ventricolo sinistro.

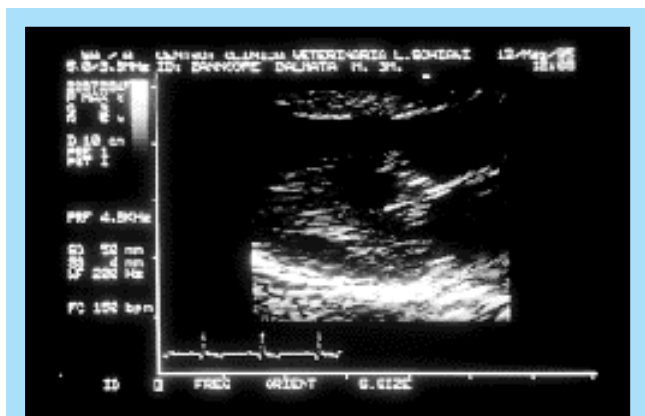


FIGURA 6 - Immagine bidimensionale: particolare della mitrale che evidenzia l'ispessimento e la irregolarità del lembo anteriore mitralico.

parziale del ventricolo sinistro che andava dall'apice ai muscoli papillari (Fig. 3). Tale obliterazione era peraltro presente anche nei casi 1, 2 e 3. In tutti i casi il lembo anteriore della mitrale (LAM) si presentava ispessito con contorni irregolari (Fig. 6), le corde tendinee apparivano ispessite, talora ridondanti, e l'endocardio del setto, di fronte alla mitrale, era ispessito.

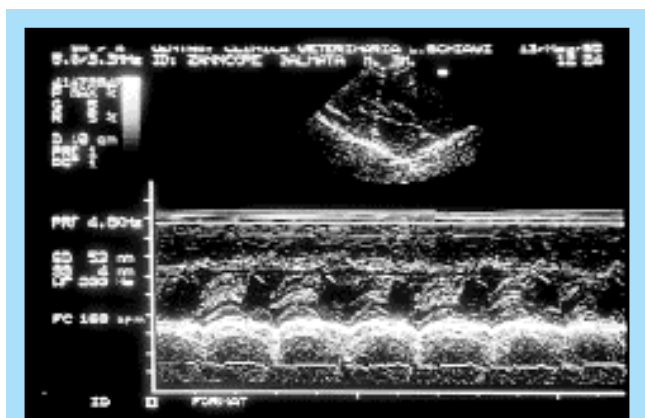


Figura 7A

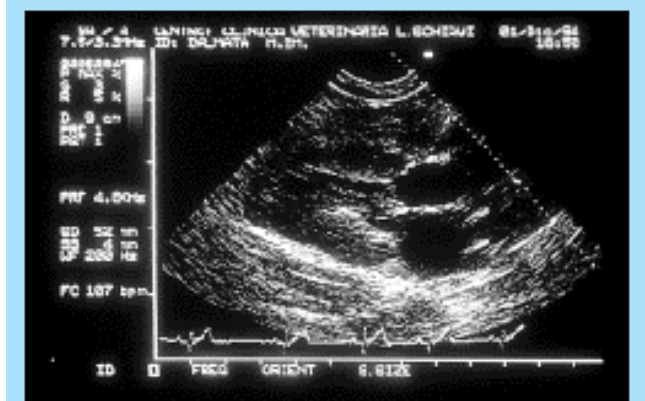


Figura 7B

FIGURA 7 - (A) M-mode della mitrale: si osserva il movimento sistolico anteriore della mitrale. (B) Proiezione parasternale destra asse lungo: si osserva lo spostamento anteriore sistolico della mitrale che ostruisce il tratto di efflusso.

Tranne che nei casi 4 e 10 si è evidenziato, in M-mode e/o 2D, un movimento sistolico anteriore della mitrale (SAM) (Fig. 7 A, B); nei casi 2 e 8 era presente un movimento sistolico anteriore anche delle corde tendinee. Nei casi 1 e 8 era presente una corda tendinea anomala con inserzione nel LVOT. In nessun caso era presente dilatazione dell'aorta ascendente né alterazioni sottovalvolari aortiche caratteristiche della stenosi fissa. Nei casi 1, 2, 9, il lembo settale della tricuspide si presentava ispessito (Tab. 2).

Eco Doppler

Lo studio dell'efflusso ventricolare sinistro, con il Doppler continuo (Tab. 3), ha dimostrato in 7 casi, una accelerazione del flusso con valori compresi tra i 2,06 ed i 4,56 metri al secondo, con morfologia a concavità sinistra (Fig. 8 A) e un'evidente accelerazione del flusso quando il cane si eccitava (Fig. 8 B).

Nel caso n. 8 ciò accadeva anche dopo un complesso ventricolare prematuro. In alcuni casi lo studio con il color Doppler e pulsato è stato possibile evidenziare la localizzazione della turbolenza nel tratto d'efflusso in corrispondenza della mitrale.

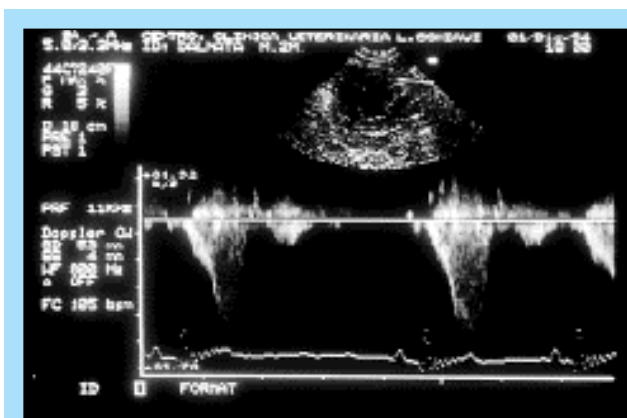


Figura 8A

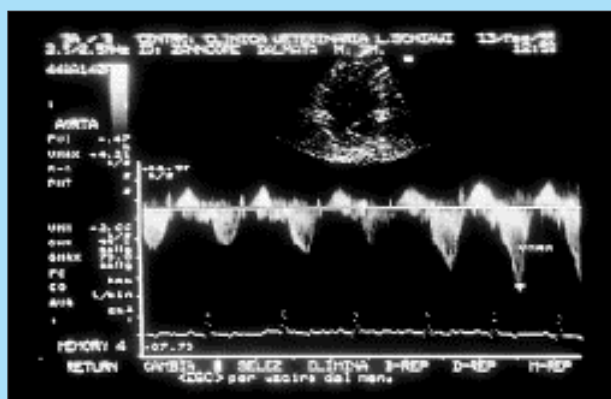


Figura 8B

FIGURA 8 - Doppler continuo dell'efflusso ventricolare sinistro. (A) Flusso ad alta velocità con morfologia caratteristica delle forme ostruttive. (B) Si nota la differente morfologia e velocità negli ultimi tre flussi.

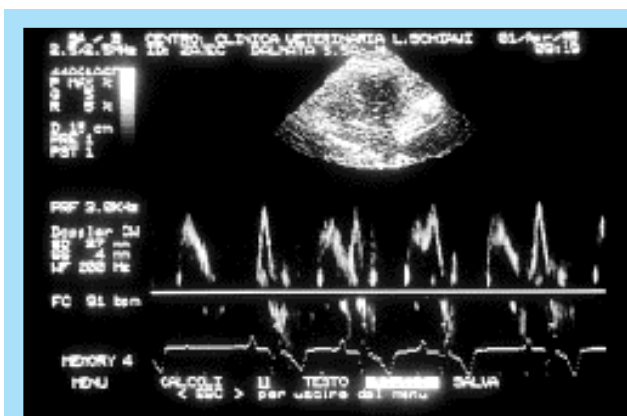


FIGURA 9 - Flusso transmitralico: si osserva il rallentamento della decelerazione dell'onda E e l'aumento di velocità dell'onda A.

La valutazione Doppler, del flusso transmitralico, ha evidenziato in 7 casi, anche se a volte con difficoltà, un'insufficienza mitralica di grado lieve e moderata in 2 casi; il flusso transmitralico diastolico mostrava, in alcuni casi, un tempo di decelerazione dell'onda E aumentato ed un aumento di velocità dell'onda A (Fig. 9).

Tabella 3

N°	V max LVOT	Gr. di picco	Gravità IM
1	4,48	80,3	L
2	4,21	70,8	L
3	2,4		L
4	1,7		L
5	2,06	16,9	-
6	4,56		L
7	2,95	34,7	M
8	2,71	29,3	L
9	4,01	64,2	L
10	1,67	11,2	-
11	3,21		M

Vmax LVOT=velocità massima nel tratto d'efflusso ventricolare sinistro espressa in m/s, Gr di picco=gradiente di picco nel tratto d'efflusso ventricolare sinistro, Gravità IM=gravità insufficienza mitralica.

FOLLOW-UP

In 8 casi è stato prescritto propranololo per os 0,5 mg/kg tid (Inderal cpr 40 mg); un soggetto (caso 1) morì un mese dopo la diagnosi in seguito ad una patologia gastroenterica.

Al controllo dopo 4 mesi, in 3 casi (n° 2, 6, 9) è stata notata una normalizzazione della velocità del flusso nel LVOT nei casi 2 e 6 e una riduzione fino a 2,65 m/s nel caso 9. Tutti i soggetti apparivano clinicamente normali e nel caso 9 la proprietaria riportava una maggior vivacità ed un notevole miglioramento della resistenza all'attività fisica. Nei rimanenti soggetti non è stato possibile effettuare dei successivi controlli (Tab. 3).

DISCUSSIONE

Dei vari reperti da noi descritti in questa trattazione, alcuni sono aspecifici e presenti anche in diversi casi di stenosi aortica sottovalvolare fissa, come l'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, l'iperecogenicità dei muscoli papillari, ed altri, come le alterazioni a carico della mitrale, del tratto di efflusso ventricolare sinistro, ricordano le alterazioni riportate nei giovani Golden Retriever⁵. A differenza di questi, nessuno dei pazienti da noi osservati presentava evidenze di stenosi subaortica di tipo fisso come la presenza di ispessimenti sottovalvolari o dilatazione dell'aorta ascendente. L'ispessimento parietale e la riduzione del raggio cavitario del ventricolo sinistro, riscontrabili nella cardiomiopatia ipertrofica primaria, causano una riduzione dello stress parietale e del postcarico con conseguente aumento della frazione d'eiezione che si esprime con aspetto ipercinetico del ventricolo sinistro. Dal momento però che in questa patologia sono presenti delle alterazioni della geometria ventricolare, gli indici di funzione sistolica ottenuti mediante valutazione monodimensionale non risultano sempre attendibili; nonostante ciò solo in rari casi, che evolvono in scompenso ventricolare, la reale funzione di pompa rimane inalterata⁶.

In alcuni casi da noi osservati, l'esame bidimensionale mostrava oblitterazione sistolica dell'apice cardiaco e ispessimenti maggiori del setto interventricolare laterale con conseguente modificazione della forma del ventricolo sinistro, evidente soprattutto in sistole. La frazione di eiezione reale perciò non risulta attendibile se calcolata in M-mode e viene sottostimata anche in quei soggetti da noi osservati che presentano, con questa metodica, frazione di eiezione normale.

Il movimento sistolico anteriore della mitrale, riscontrato in nove casi di questo studio, viene spiegato da varie teorie, fra queste l'effetto Venturi era considerato essere il maggior determinante^{1,7}. Questo fenomeno provocherebbe "l'aspirazione" del lembo anteriore della mitrale in sistole, a causa del gradiente pressorio esistente tra il tratto d'efflusso e la porzione del ventricolo inferiore alla mitrale. Recentemente, alcuni lavori, sembrano dimostrare che alterazioni della mitrale e dei muscoli papillari possano essere la causa principale di tale evento⁸. L'aspetto ispessito ed irrigidito del lembo anteriore della mitrale e l'alterazione della morfologia del ventricolo sinistro comprendente anche i muscoli papillari, osservati nei cani di questo lavoro, sembrano compatibili con tale ipotesi. In due casi abbiamo avuto l'impressione, analizzando i fotogrammi a livello della mitrale in 2D, proiezione parasternale destra asse corto, che la porzione laterale del setto più spessa si muovesse verso la mitrale provocando su di essa una compressione, e partecipando così al fenomeno ostruttivo che assumeva un aspetto asimmetrico. L'ispessimento dell'endocardio di fronte alla mitrale potrebbe essere conseguenza dell'impatto meccanico della mitrale durante la sistole.

In due casi abbiamo osservato le corde tendinee avere uno spostamento anteriore sistolico e la presenza di una corda tendinea anomala nel tratto d'efflusso, ma non sappiamo quanto queste alterazioni possano contribuire alla determinazione del gradiente sistolico. La forma ostruttiva a livello dei muscoli papillari, altra possibile causa di gradiente sistolico intraventricolare¹, non è stata da noi riscontrata.

Non è stato possibile determinare in questo studio la presenza della forma latente, assente cioè a riposo ma evidenziabile tramite prove farmacologiche o inducendo un complesso ventricolare prematuro (vedi Doppler efflusso ventricolare sinistro).

In alcuni casi l'aspetto del flusso diastolico transmitralico era compatibile con un alterato rilasciamento del ventricolo sinistro. Nella cardiomiopatia ipertrofica sono state individuate diverse cause che provocano alterazioni della diastole: la rigidità ventricolare o stiffness, dovuta ad un aumento del rapporto spessore parietale e raggio della camera, la concomitante presenza di aree fibrotiche e la presenza di alterazioni del metabolismo del calcio durante il rilasciamento. Tali alterazioni concorrono a determinare un rallentamento e dissinergia della fase diastolica causando un aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro⁹.

In questo contesto, l'insorgenza di tachicardie, come avviene durante lo sforzo o l'eccitazione, provoca, mediante la riduzione del tempo occupato dalla diastole, un ulteriore incremento della pressione di riempimento con conseguente aumento della pressione atriale sinistra, possibile congestione polmonare e rischio di scompenso cardiaco congestizio.

Inoltre l'incremento della pressione diastolica può causare una riduzione del precarico ventricolare sinistro con abbassamento della gittata cardiaca, riduzione della perfusione coronarica, insorgenza di aritmie ventricolari e rischio di morte improvvisa. Le alterazioni della perfusione coronarica sono dovute anche ad ispessimenti delle pareti vascolari, restringimento del lume relativo ed, in particolare nelle porzioni subendocardiche, alla compressione dei vasi esercitata dall'aumento della pressione diastolica. Solo nel caso n° 9, soggetto adulto, erano presenti complessi ventricolari prematuri, nell'uomo in età adulta le aritmie ventricolari sono tra le cause di morte improvvisa che si verificano in questa cardiopatia; in età pediatrica invece le aritmie ventricolari, indotte o spontanee, sono rare e fenomeni ischemici miocardici sembrano essere la maggior causa di morte⁷. Data l'esiguità dei casi ed ancor di più dei controlli, non è stato possibile valutare eventuali analogie con la specie umana.

L'insufficienza mitralica, nella maggior parte dei casi osservati, era di grado lieve e potrebbe essere spiegata sia dalla distorsione dell'apparato valvolare durante la SAM, sia dalla malformazione anatomica, essendo presente al follow up in due soggetti che non presentavano più ostruzione dinamica. L'insufficienza mitralica in corso di cardiomiopatia ipertrofica può causare un aumento della pressione atriale sinistra e come tale indurre scompenso cardiaco¹⁰. In nessuno dei casi da noi osservati si è verificata tale situazione forse proprio per lo scarso effetto emodinamico di un'insufficienza mitralica di grado lieve.

Lo studio Doppler del LVOT dimostra per l'aspetto morfologico caratteristico e/o per la variabilità del gradiente in corso dello stesso esame, la presenza di ostruzione dinamica nella maggior parte dei casi.

Dal momento che il gradiente in corso di cardiomiopatia ipertrofica può essere labile, cioè assente a riposo, si attuano delle prove elettrofisiologiche e farmacologiche per provocarne la comparsa⁴. In nessuno dei casi studiati sono state attuate tali metodiche e la possibile presenza di forme latenti o l'eventuale aumento del gradiente provocato rimangono ad oggi sconosciuti.

Una considerazione merita il fatto che in almeno tre soggetti è stata riscontrata la presenza di ispessimento del lembo settale della tricuspide e, siccome i lembi settali delle valvole atrioventricolari e la parte alta del setto interventricolare originano dai cuscinetti endocardici¹¹, si potrebbe ipotizzare una correlazione a livello embriogenetico.

L'uso dei beta-bloccanti nell'uomo rimane il presidio terapeutico più usato, essi producono un miglioramento del riempimento ventricolare abbassando la frequenza cardiaca e non per effetto diretto sul miocardio come si ipotizzava una volta.

Sembrano inoltre esercitare un effetto protettivo sull'insorgenza di aritmie ventricolari diminuendo il consumo di ossigeno miocardico per abbassamento della frequenza cardiaca e aumento della durata della diastole¹². È stato dimostrato che, nell'uomo, essi prevenivano l'incremento del gradiente sotto sforzo lasciando invariato quello a riposo¹³. Nell'esiguo numero di controlli che è stato possibile effettuare è stata osservata, in contrasto a quanto sopra riportato, una sensibile diminuzione del gradiente a riposo, ma il reale significato di tale osservazione potrà essere analizzato solo dopo un numero significativo di casi.

L'uso di calcio-antagonisti, che nell'uomo e nel gatto sono stati impiegati con successo in alternativa ai beta-bloccanti^{14, 15}, non è stato valutato in questo studio.

CONCLUSIONE

I dati emersi in questo lavoro, dimostrano la presenza di una forma di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva associata a displasia della mitrale in cani di razza Dalmata. La presenza di anomalie sovrapponibili presenti in tutti i casi ed indipendentemente dall'età, autorizza, a nostro avviso, la collocazione di questa forma tra le cardiopatie congenite. Nonostante la similitudine di alcuni aspetti con quelli riportati in alcuni Golden retriever in associazione a stenosi subaortica di tipo fisso, in nessun caso di questo studio è stata osservata questa eventualità; inoltre, a nostra conoscenza, il Dalmata non risulta razza predisposta a tale cardiopatia congenita.

Poiché il decorso clinico, a quanto è stato possibile osservare, a volte si presenta asintomatico fino all'età media, e nelle forme più lievi potrebbe avere andamento benigno, la reale incidenza di tale cardiopatia è probabilmente sottostimata. La possibilità di effettuare uno studio su larga scala sarebbe auspicabile al fine di ottenere dei dati riguardanti l'incidenza, gli aspetti clinici ed anatomicopatologici di quest'interessante cardiopatia.

Bibliografia

1. H. Feigenbaum: Ecocardiografia V edizione pag. 251.
2. Liu S.K., Maron B.J., Tilley L.P.: Canine hypertrophic cardiomyopathy, J Am Vet Assoc 174: 708, 1979.
3. Thomas WP, Mathevson JW, Suter PF et al: hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a dog: clinical, hemodynamic, angiographic, and pathologic studies, J Am Anim Hosp Assoc 20: 253, 1984.
4. Sisson DD: Fixed and dynamic SAS in dogs, Kirk XI 760.
5. Buscio DA, Sisson DD, Zacharj JF: Clinical and pathological characterization of an unusual form of subvalvular aortic stenosis in four golden retriever puppies, J Am Vet Med Assoc, 30:100, 1994.
6. Colan SD: Fisiopatologia e funzione ventricolare delle cardiopatie in età pediatrica, 334, 1997 Piccin ed.
7. Braunwald E: A textbook of cardiovascular medicine: 1406, 1992.
8. Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X et al: Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve: experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction, Circulation 91/ 1189, 1995.
9. Braunwald E: A textbook of cardiovascular medicine 1425, 1997.
10. Kittelson MD, Kienle RD, Small animal cardiovascular medicine 352, 1998.
11. Weninck & coll: septation et valve formation: similar processes dictate by segmentation, Congenital heart disease, causes and processes 1984.
12. Louise EK, Edwards LC: Hypertrophic cardiomyopathy: Prog Cardiovasc Dis 36:275, 1994.
13. Bonow RO, Maron BJ, Leon MB et al: Medical and surgical therapy in hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Clin 19: 211, 1988.
14. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 36, 275, 1994.
15. Bright JM, Golden AL, Gompf R et al: Evaluation of the calcium channel-blocking agents diltiazem and verapamil for treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med 5: 272, 1991.