

Hypertrofisk kardiomyopati hos en familj brittiska korthårskatter

Victoria Welander

**Handledare: Jens Häggström
Inst. för kirurgi och medicin, smådjur**

**Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet**

**Examensarbete 2008:37
ISSN 1652-8697
Uppsala 2008**

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|-----------------------------------|----|
| SAMMANFATTNING | 2 |
| ABSTRACT..... | 2 |
| INLEDNING | 3 |
| SYFTE | 4 |
| BAKGRUND..... | 4 |
| Definition | 4 |
| Patofysiologi och ärftlighet..... | 4 |
| MATERIAL OCH METODER..... | 6 |
| Katter | 6 |
| Klinisk undersökning..... | 6 |
| Ultraljudsundersökning..... | 6 |
| RESULTAT | 7 |
| DISKUSSION..... | 9 |
| KONKLUSIONER | 11 |
| KÄLLFÖRTECKNING..... | 12 |

SAMMANFATTNING

Målet med detta arbete var att undersöka förekomsten av hypertrofisk kardiomyopati (HCM) hos en brittisk korthårsfamilj för att dels undersöka nedärvningsmönstret, samt undersöka huruvida samma mutation i Myosin Binding protein C (MyBPC3) genen förelåg hos denna familj. Denna mutation har tidigare visats leda till hypertrofisk kardiomyopati hos Maine Coon katter. Familjen omfattade 28 katter i 7 generationer, sju stycken hankatter och övriga honor. Katterna undersöktes genom klinisk undersökning (hjärtauskultation inkluderat) samt genom ultraljudsundersökning. Blodprov togs för DNA analys. Blodproven skickades i blodbuffert till Kathryn Meurs, Washington State University i USA där katterna testades för förekomst av den tidigare beskrivna mutationen i MyBPC3 genom microsequensing. Vidare karakterisering skedde även av katternas Troponin C och T gener.

Av de 28 familjemedlemmarna fanns 8 stycken vara drabbade av HCM, 2 stycken diagnostiserades med annan medfödd hjärtsjukdom, men visade inte några tecken på HCM, 2 katter klassades som gränsfall, d.v.s. HCM kunde inte vare sig verifieras eller uteslutas. Övriga katter visade inga tecken på HCM eller annan hjärtsjukdom vid undersökningstillfället.

Nedärvningsmönstret inom familjen kunde inte styrka en dominant, autosomal nedärvning. Denna typ av nedärvning kunde dock inte heller uteslutas. Ingen av katterna uppvisade någon sjukdomsalstrande mutation i generna som kodade för MyBPC3, Troponin C eller T.

Hypertrofisk kardiomyopati hos katt förefaller sålunda vara en nedärvd egenskap hos Brittiska korthårskatter, men nedärvningsmönster kunde inte fastställas. Sjukdomen är inte orsakad av mutationer i generna som kodar för MyBPC3, Troponin C eller T.

ABSTRACT

The objectives of this study was to examine the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a family of British Shorthaircats to determine the mode of inheritance and to investigate if the disease was associated with a mutation in myosin binding proteinC (MyBPC3). The family comprised 28 cats, seven male and 21 females. The cats underwent a physical examination, including cardiac auscultation, and an ultrasound examination. Blood was collected for DNA- analysis. The bloodsamples were sent in a buffer solution to Kathryn Meurs, Washington State University, USA for analysis, where the genes coding for MyBPC, Troponin I and T were characterized using microsequencing technique.

Out of the 28 cats, 8 were diagnosed with HCM, 2 were diagnosed with congenital heart disease but had no evidence of HCM. 2 cats were equivocal, meaning that HCM could neither be excluded nor confirmed. The remaining cats were considered normal and had no evidence of HCM or any other heart disease at the time of the examination. In total, 8 cats were diagnosed with HCM and the remaining normal when the pattern of inheritance was evaluated.

The mode of inheritance within this family could not be determined and an autosomal, dominant inheritance could neither be confirmed nor dismissed.

This study indicates that the disease is not caused by a mutation in the same gene that causes the disease in Maine Coon cats (MyBPC). No mutation in either the Troponin C or T could be associated with the presence of HCM in the current family of British Shorthair.

INLEDNING

Hypertrofisk kardiomyopati är kattens vanligaste hjärtsjukdom. Sjukdomen har sedan 1970-talet varit känd som en vanlig orsak till hjärtsvikt, plötslig död och systemisk tromboembolism hos katt (Tilley et al, 1977, Tilley et al, 1975, Fox et al, 1995). Sjukdomen förekommer även hos människa och är då en vanlig, ärftlig sjukdom som orsakas av mutation i 7 gener som kodar för olika sarkomerprotein (Bonne et al, 1998).

Kittleson et al, 1993 var först med att kunna påvisa att sjukdomen hos katt är ärftlig. De visade att sjukdomen hos Maine coon är ärftlig och senare har även amerikanska korthårskatter undersökts (Meurs et al, 1997). Hos båda dessa raser har ett autosomt dominant nedärvningsmönster kunnat ses. Det finns indicier som pekar på att sjukdomen nedärvs på samma sätt hos Brittisk korthår, Rex och Ragdoll (Meurs et al, 2001) men detta har i dags dato inte bevisats.

Hypertrofisk kardiomyopati är en kronisk sjukdom. Idag screenas avelsdjur med hjälp av ultraljud för att minska risken att drabbade djur används som avelsdjur. Denna screening sker fram till tre års ålder och därefter mer sporadiskt. De allra flesta katter har dock redan gått i avel vid tre års ålder och därför är metoder som kan diagnosticera sjukdomen tidigare av intresse. Det är inte heller hos alla katter som drabbas av HCM som hjärtförändringar kan identifieras ens vid tre års ålder, utan dessa kan uppträda senare eller eventuellt inte alls.

Hittills har HCM diagnostiserats med ultraljud men i och med intåget av DNA-teknik så ses nu nya möjligheter att kunna diagnostisera vid en yngre ålder. Hos Maine Coon katter har en mutation påvisats i en gen som kodar för ett sarkomerprotein. Denna mutation sitter i genen som kodar för Myosin Binding Protein C. Mutationen leder till

att en aminosyra blir utbytt mot en annan, en s.k. missense mutation, och detta får till resultat att proteinets 3-dimensionella struktur ändras, vilket i sin tur leder till att proteinet inte uppfyller sin funktion tillfredställande i sarcomeren.

Trots detta framsteg, är det emellertid fortfarande dåligt utrett hur stor del av HCM fallen hos katt som är familjära, dvs. förekommer inom vissa familjer. Hos människa har man kunnat visa på att minst 60 procent av fallen består av en familjär form av HCM och att det är en av de vanligaste orsakerna till plötslig hjärtdöd hos unga vuxna (Marian and Roberts, 2001).

Det är sålunda av intresse att kartlägga nedärvning och underliggande genetik hos de olika kattraserna för att på detta sätt få ökad möjlighet att tidigare kunna diagnostisera sjukdomen på katt och på detta sätt hindra dessa djur från att gå i avel och därmed minska sjukdomsspridningen.

SYFTE

Syftet med detta arbete är att kartlägga nedäravningsmönstret för en familj brittiska korthårskatter. Vi ville även undersöka om det är samma sjukdomsgen som tidigare påvisats hos Maine Coon katter som ger upphov till sjukdomen även hos denna ras.

BAKGRUND

Definition

Hypertrofisk kardiomyopati är en primär hjärtsjukdom som karaktäriseras av en hypertrofi av vänster kammarvägg utan samtidig dilatation. Flera andra orsaker kan ge upphov till en hypertrofisk kammarvägg såsom aortastenosis, hypertyroidism och hypertension men i dessa fall så är kammarhypertrofin sekundär. HCM varierar i utseende och grad och karaktäriseras av flera olika fenotyper (Fox, 2000).

Patofysiologi och ärftlighet

Vid HCM utvecklas en kammarväggshypertrofi som kan leda till normalt eller minskat kammarutrymme (Kittleson and Kienle, 1998). Förtjockningen av kammarväggen och varierande grad av fibrotisering leder i sin tur till en nedsatt relaxationsförmåga av vänster kammare i diastole vilket leder vidare till en minskad kammarfyllnad. En minskad mängd blod pumpas sålunda ut vid varje hjärtslag. När mindre mängd blod pumpas framåt kommer blod stasas i lungvenen vilket leder till vänster förmaksdilatation och slutligen hjärtsvikt (Nelson, 2003). Då kammarväggen förtjockas utvecklas ofta en förträngning av vänster kammarens utflöde. Denna förträngning leder till turbulens av blod då kammaren töms. Detta turbulenta

blodflöde i kombination med ett dilaterat förmak anses predisponera för trombos. Dessa sedan fastnar sedan ofta i aortas förgrening till bakbenen vilket kan leda till att katten blir förlamad i bakbenen, är kall och inte har femoralpuls. När denna komplikation tillstött finns inget att göra och katten bör av djurskyddsskäl avlivas. Sjukdomen kan också yttra sig som plötsliga dödsfall.

Det finns flera studier gällande HCM på katt och en publikation (Kittleson et al, 1999) beskriver sjukdomens nedärvningsmönster på Maine Coon. I denna studie användes en affekterad hane och hans friska pappa och dessa parades med katter ur deras egen familj. De katter som man parade med var i vissa fall drabbade och i andra fall icke drabbade av HCM. Slutsatsen i studien blev att sjukdomen hos Maine Coon har ett dominant autosomt nedärvningsmönster. Det visade sig också att katter som var avkommor till föräldrar som båda var affekterade drabbades av en svårare grad av sjukdom och avled tidigare. I studien hade man tre grupper, en där affekterad parades med affekterad, en där affekterad parades med oaffekterad och en där oaffekterade parades med varandra. I gruppen där två affekterade parades så utvecklade större delen av kattungarna HCM. Tecken på sjukdom kunde ses på ultraljud redan vid 4-6 månaders ålder och sjukdomen blev allvarlig vid 7-12 månaders ålder. Alla sjuka katter hade hjärtsvikt innan två års ålder. Av drabbade katter så är bara en i livet vid 31 månaders ålder och medellivslängd för övriga var 19-28 månader. I gruppen med de kattungar som var avkommor till en affekterad och en oaffekterad så utvecklade tolv av tjugotvå katter HCM. I denna grupp uppträdde sjukdomen senare och under studiens gång dog fem katter pga. sjukdomen och av dessa var fyra hanar. Det finns även andra tecken som tyder på att sjukdomen blir mer uttalad hos hanar än hos honor. Gruppen som var avkommor till två oaffekterade bestod bara av två kattungar men bägge dessa hade vid studiens slut (vid tre års ålder) inte uppvisat några tecken på att utveckla sjukdom.

Meurs et al, 2005 påvisade för första gången en gen som tros ligga bakom HCM hos Maine Coon katter. I studien utfördes elektrofores av hjärtmuskelbiopsier på åtta katter där det hos de drabbade katterna sågs en reduktion av uttrycket i en gen, nämligen MyBPC3. Detta fynd föranledde att man gick vidare med analyser av denna gen. Det visade sig då att det hos alla drabbade katter fanns en mutation i ett kodon som gjorde att ett protein byttes ut från Alanin till Prolin. Även här fanns katter som var heterozygota och andra som var homozygota för anlaget. Även här sågs samband med tidig död vid homozygot anlag. Katterna med homozygot anlag dog redan innan fyra års ålder medan de katter som bar på heteozygot anlag levde längre och tre av dessa levde fortfarande vid 8-12 års ålder.

MATERIAL OCH METODER

Katter

I studien ingick 28 brittiska korthårskatter från sju generationer av samma familj. Dessa katter karaktäriserades kliniskt genom klinisk undersökning, inklusive hjärtauskultation, och ultraljudsundersökning. Blod samlades för DNA analys rörande generna som kodar för MyBPC, Troponin C och T. Studien initierades av en uppfödare i Västerås som själv tog kontakt eftersom flera katter i hennes avel drabbats av HCM.

Klinisk undersökning

Vid undersökningen noterades kattens allmäntillstånd, vikt, eventuell dehydrering och om katten var dräktig eller lakterande. Hjärtfrekvensen mättes hos samtliga katter, Hjärtauskultation utfördes med hjälp av ett sensor-baserat elektroniskt stetoskop (Welsh Allyn Meditron Stethoscope, Meditron ASA c/o Medistim ASA, Oslo, Norway) i syfte att identifiera blåsljud, galopptrytm och arytmi.

Ultraljudsundersökning

Undersökningen utfördes med hjälp av en ultraljudsapparat, GE VIVID3, (General Electric, Sweden) med en 10 MHz elektronisk probe. Som bakgrund till undersökningen användes ett formulär utformat av professor Mark D. Kittleson (apendix 1) och screeningen utfördes av professor Jens Häggström.

Under undersökningen låg patienten på ett hjärtbord liggandes på höger sida med proben mot höger sidas bröstorg. Kontakt mellan probe och thoraxvägg erhöles genom att pälsen spritades. Ingen klippning skedde. Både en endimensionell (M-mode se förklaring nedan) och en tvådimensionell (2-D) ultraljudsbild användes vid screeningen. Hjärtat undersöktes i standardiserade ultraljudsplan såsom aortas klaffplan (ger en bild av hjärtat i tvärsnitt), papillarmuskelplan och vänstersidig utflödesbild som ger ett längdsnitt av hjärtat. I aortaklaffplan utfördes mätning av aorta- och förmaksstorlek, i papillarmuskelplan bedömdes papillarmusklernas utseende och mätning av septumvägg, vänster kammare samt lateralvägg i både systole och diastole utfördes i M-mode. Förekomst av SAM, hypertrofi och ökat flödeshastighet i aorta undersöktes vid vänstersidig utflödesbild men vänsterkammare undersöktes i fler plan än ovan nämnda för att få en total helhetsbild.

Papillarmusklernas utseende noteras i tvärsnitt av hjärtat i papillarmuskelplan och detta ger en 2-D bild. I detta plan görs även en subjektiv bedömning om huruvida end-systolic obliterations föreligger. Mätlinjen placeras mellan papillarmusklerna för att mäta kammarseptum, vänster kammarrum och vänster kammares fria vägg i systole och diastole samt kammarkontraktion (SF).

M-mode är en registrering av vägg- och klaffrörelser och ger en endimensionell bild. Genom att placera en riktare över de strukturer man är intresserad av så fås en bild av storlek och funktion i denna del av hjärtat. Linjen som används i M-mode representerar en ljudstråle och det är endast strukturer längs med denna linje som kan avläsas i M-mode. Bilden har djup på y-axeln och tid på x-axeln (Boon, 1998b) Funktionen mäts i procent och för detta används benämningen SF (shortening fraction). Huvudfunktionen med M-mode är att avläsa både kammar- och septumvägg tjocklek under diastole. M-mode används framförallt för att upptäcka symmetrisk hypertrofi men det är bättre att använda 2-D om det är asymmetrisk hypertrofi som eftersöks.

Genom att använda sig av vänstersidig utflödesbild fås ett längdsnitt av hjärtat och det används även för att undersöka kammarhypertrofi. Om katten har blåsljud kan detta också användas för att bedöma SAM och turbulent flöde i aorta. Eventuell klaffotäthet illustreras i dessa fall med hjälp av färgdoppler som är en teknik som registrerar och analyserar blodcellers riktning och hastighet.

Diagnos

Diagnoserna definierades enligt följande:

Normal: Inga hjärtförändringar som visar tecken på HCM enligt nedanstående.

Förbehåll att HCM kan utvecklas senare i livet trots normal vid denna undersökning

Gränsfall (Equivocal): Ingen vänstersidig kammarhypertrofi men lindrig till måttlig papillarhypertrofi med eller utan SAM.

HCM: Vänster kammarvägg alternativt septumvägg ≥ 6 mm vid mätning i slutdiastole, alternativt måttlig hypertrofi med SAM eller kraftig papillarmuskelhypertrofi (Kittleson et al, 1999)

Blodprov

Då vi även var intresserade av att undersöka om sjukdomen möjligen kunde orsakas av en mutation i samma gen som hos Maine Coon så togs venöst blodprov från frambenet på alla katter ur vena cephalica, dessa späddes och förvarades sedan i lika stor mängd blodbuffer som skickats från laboratoriet i USA. Vid provtagningen användes serumrör. Sedan proven tagits sattes de på kylning för att senare skickas iväg till Kathryn Meurs, Washington State University i USA för analys. Förekomst av mutationer i MyBPC3, Troponin C och T generna undersöktes sedan med hjälp av microsequencing teknik.

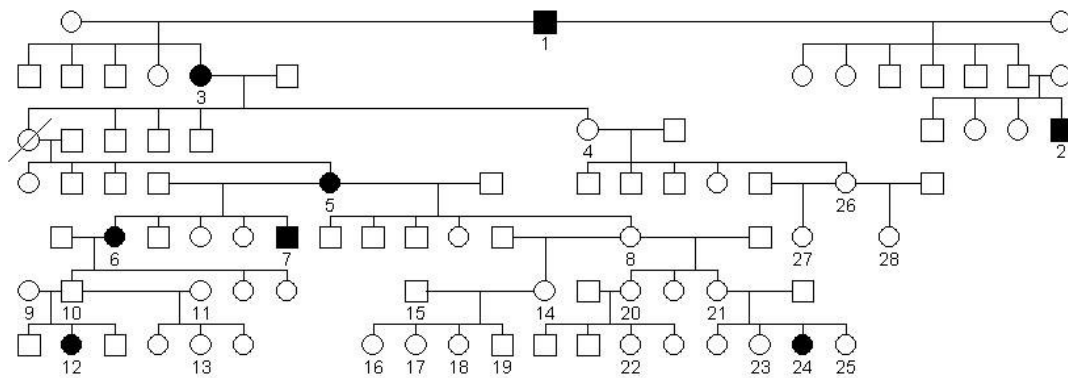
RESULTAT

Av de totalt 28 undersökta katterna, var sju stycken hankatter och resterande honkatter. Katterna var i åldern 2 år till 15 år. Av dessa katter klassades 18 stycken som normala, två stycken var gränsfall, och åtta stycken klassades vara drabbade av HCM.

| Katt | Kön | Ålder | Grad av HCM | Blåsljud |
|------|------|-------|-------------|----------|
| 1 | Hane | 15 | Måttlig | Ja |
| 2 | Hane | 10 | Måttlig | Ja |
| 3 | Hona | 14 | Mild | Ja |
| 4 | Hona | 13 | Normal | Nej |
| 5 | Hona | 9 | Mild | Ja |
| 6 | Hona | 5 | Mild | Ja |
| 7 | Hane | 4 | Mild | Nej |
| 8 | Hona | 9 | Normal | Nej |
| 9 | Hona | 6 | Normal | Nej |
| 10 | Hane | 4 | Gränsfall | Ja |
| 11 | Hona | 7 | Normal | Nej |
| 12 | Hona | 2 | Mild | Nej |
| 13 | Hona | 3 | Gränsfall | Nej |
| 14 | Hona | 4 | Normal | Nej |
| 15 | Hane | 3 | Normal | Nej |
| 16 | Hona | 2 | Normal | Nej |
| 17 | Hona | 2 | Normal | Nej |
| 18 | Hona | 2 | Normal | Nej |
| 19 | Hane | 2 | Normal | Nej |
| 20 | Hona | 6 | Normal | Nej |
| 21 | Hona | 6 | Normal | Nej |
| 22 | Hane | 2 | Normal | Nej |
| 23 | Hona | 4 | Normal | Nej |
| 24 | Hona | 2 | Mild | Ja |
| 25 | Hona | 4 | Normal | Nej |
| 26 | Hona | 8 | Normal | Nej |
| 27 | Hona | 4 | Normal | Nej |
| 28 | Hona | 5 | Normal | Nej |

Tabell 1: Katter som enligt våra undersökningar fanns vara drabbade av HCM eller som klassificerades som gränsfall, d.v.s. HCM kunde inte vare sig verifieras eller uteslutas resultaten inte kunde klassificeras som frisk eller sjuk.

Hypertrofisk kardiomyopati var vanligare hos hankatter än hos honor. Resultaten är också tvetydiga vad gäller blåsljud men det verkar dock vanligare att katterna har blåsljud om de var drabbade av HCM. Som ses i tabell 1 så var åldern på de drabbade katterna väldigt skiftande men majoriteten var dock unga katter. Förekomsten av sjukdomen hos denna familj kunde inte härledas till något specifikt nedärvningsmönster.



□ hankatter

fyllda figurer= drabbade av HCM

○ honkatter

fyllda figurer= drabbade av HCM

Figur 1: Inbördes släktskap mellan familjemedlemmar i den aktuella kattfamiljen samt förekomst av HCM. Katter med ett nummer indikerar katter som undersökts.

Blodproven analyserades med avseende på MyBPC och det konstaterades att de katter som hade HCM inte hade samma sjukdomsalstrande mutation som är påvisad hos Maine Coon. Efter att ha undersökt denna gen gick laboratoriet vidare med att undersöka Troponin C och Troponin T och inte heller hos dessa gener kunde någon mutation påvisas som skulle kunna vara orsak till sjukdomen.

DISKUSSION

För att kunna diagnostisera HCM så använde vi oss av de idag mest tillförlitliga kända metoderna. Då denna ultraljudsundersökning är ett etablerat tillvägagångssätt att ställa en klinisk HCM diagnos så måste metoden anses relativt säker. Det förekommer dock att katter kommer in och dör av plötslig hjärtdöd och diagnostiseras histologiskt med HCM men trots detta har inga tecken kunnat ses på HCM vid ultraljudsundersökning eller morfologiskt vid patologisk undersökning. Det är alltså möjligt att katter med subklinisk HCM kan felklassificeras som normala.

Hypertrofisk kardiomyopati är en vanlig hjärtsjukdom hos katt och det är därför av intresse att försöka sänka incidensen av sjukdomen. De katter som drabbas blir oftast väldigt sjuka och sjukdomen leder ofta slutligen fram till döden. För den enskilda katten finns idag ingen räddning och därför är det viktigt att istället förebygga så att sjukdomen inte uppträder. Därför vill man gärna försöka få fram en tillförlitlig metod som tidigt kan diagnostisera sjukdomen innan symtomdebut och framförallt innan katten hunnit sättas i avel och på detta sätt sprida sjukdomen vidare.

I detta projekt kunde vi tyvärr inte bevisa att sjukdomen även hos brittiska korthårskatter har ett autosomalt, dominant nedärvningsmönster. Styrkan med undersökningen är att vi haft ett relativt stort antal katter från samma familj att undersöka. Tyvärr är det kanske så att inte alla katter drabbade av HCM inte uppvisar de klassiska hjärtförändringarna som denna undersökning har byggt på. Om det är så att katter i vissa fall uppvisar hjärtförändringar senare eller kanske inga förändringar alls så skulle detta givetvis kunna ge missvisande resultat. Styrkan i undersökningen ligger också i att det är katter från sju generationer som har undersökts. Desto fler generationer desto säkrare slutsats kan dras gällande nedärvning av undersökningen. En ofullständig penetrans av det dominanta anlaget är en möjlig nedärvningsform. I dagsläget finns indicier att så skulle vara fallet, men inga för HCM hos katt vetenskapliga belägg för detta finns ännu tillgängliga.

Mutationer förekommer frekvent i hela kattgenomet. Detta innebär att det kan vara mycket svårt att avgöra huruvida en mutation verkligen är sjukdomsalstrande. För att kunna avgöra om en mutation är sjukdomsalstrande så behövs att flera sjuka individer undersöks. Dessa ska alla ha sjukdomen och vid en genomundersökning så ska samma mutation kunna isoleras på alla drabbade individer. Viktigt är också att ha en kontrollgrupp och hos dessa individer ska genomet även undersökas och hos dessa så ska mutationen inte kunna hittas.

Hos människa har tyvärr upptäckts att HCM beror på mutation i en mängd olika gener och om så är fallet hos katt kommer det att vara svårt att kunna få fram ett en heltäckande arsenal tester för att detektera de olika mutationerna. Det vi har att hoppas på är att det i framtiden visar sig att det i väldigt hög grad är så att olika mutationer drabbar olika raser och att det på detta sätt blir möjligt att bara behöva testa för en mindre mängd gener för att se om här förekommer mutationer. Som det är idag så är ultraljud ett bra hjälpmedel men det är inte alltid möjligt att ställa diagnos ens vid tre års ålder då det är en kroniskt, progressiv sjukdom. Vid tre års ålder så har de allra flesta avelskatterna redan hunnit gå i avel och längre än tre år finns det definitivt inte många uppfödare som skulle vänta.

I väntan på DNA-tester bör rutinemässig screening utföras av framförallt kattraser där en ökande prevalens setts och det är viktigt att påtala för uppfödarna att det är viktigt att avvakta avel på katter som bedömts som gränsfall och helt utesluta katter med diagnosen HCM ur aveln. Som det är idag utförs screening av några få raser och denna screening bör utvidgas till att gälla de raser som har bevisad eller misstänkt ärftlighet av HCM inom rasen för att på detta sätt minska incidensen.

Mindre raser kan få problem med inavel men trots detta bör man sträva efter att inte använda ens gränsfallskatter i aveln utan det är i så fall bättre att importera katter för att få ett större avelsmaterial. Självklart måste dessa katter först undersökas med ultraljud innan de tas in i landet och man bör även titta på deras stamträd för att kontrollera att sjukdomen inte finns i familjen. Vi vill inte göra sjukdomen till ett större problem i landet än den redan är.

En fördel med att undersöka katter är också att man eventuellt kan dra vissa slutsatser gällande människor och på detta sätt även kunna föra utvecklingen vidare även där. Fördelen med katter gentemot människor är att de har en betydligt kortare generationstid och på det sättet så får man snabbare svar gällande nedärvningsmönster, eventuella mutationer osv.

KONKLUSIONER

- Hypertrofisk kardiomyopati förefaller vara ärftligt hos denna familj av Brittiska korthårskatter, men en dominant, autosomal nedärvning av sjukdomen kunde vare sig verifieras eller uteslutas.
- Förekomst av sjukdom inom denna familj var inte kopplad till den tidigare hos Maine Coon beskrivna mutationen i MyBPC3 genen, ej heller till mutationer i generna som kodar för Troponin C och T.

KÄLLFÖRTECKNING

- Tilley, *et al.*, 1977. Primary myocardial disease in the cat: a model for human cardiomyopathy. *Am J Pathol* 86, 493-522
- Tilley, *et al.*, 1975. Cardiomyopathy and tromboembolism in the cat. *Feline Pract* 5, 32-37
- Fox, *et al.*, 1995. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy: an animal model of human disease. *Cirkulation* 92, 2645-2651
- Bonne *et al.*, 1998. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 83, 580-593
- Marian *et Roberts.*, 2001. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell* 33, 655-670
- Fox, P.R., 2000. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th ed. (Ettinger *et al.*). W.B Saunders, Philadelphia, 869-923
- Kittleson, M.D & Kienle R.D., 1998. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. 1st ed. Mosby Inc. Gilroy, 349-351, 355-357
- Nelson, O.L., 2003. Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM). College of Veterinary Medicine. Washington State University, <http://www.vetmed.wsu.edu/ClientED/hcm.html>; (besökt 22-Sep-2003)
- Kittleson *et al.*, 1999. Identification of a hereditary form of hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon Cats: an animal model of human disease. *Circulation* 99, 3172-3180
- Meurs *et al.*, 2005. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy, *Ox Journals* 14, 3587-3593