



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Histopatologisk karaktärisering av restriktiv kardiomyopati hos katt

Louise Forslund

*Uppsala
2017*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2017:54*

Histopatologisk karakterisering av restriktiv kardiomyopati hos katt

Histopathological characterization of restrictive cardiomyopathy in cats

Louise Forslund

Handledare: Ingrid Ljungvall, Institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Jens Häggström, Institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Alexandra Leijon, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Biträdande handledare: Fredrik Södersten, Institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap

Examinator: Katja Höglund, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Delnummer i serie: Examensarbete 2017:54

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Restriktiv kardiomyopati (RCM), felin, hjärta, histologi, fibros, hjärtsvikt

Key words: Restrictive cardiomyopathy (RCM), feline, heart, histology, fibrosis, heart failure.

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Restriktiv kardiomyopati (RCM) är en primär myokardiell sjukdom som karakteriseras av en vänster- eller dubbelsidig förmaksdilatation, utan tydliga ekokardiografiska tecken på hypertrofi eller dilatation av kamrarna. Histologiskt ses en endomyokardiell eller myokardiell fibros i hjärtmuskelvävnaden, vilket ger upphov till en diastolisk dysfunktion till följd av minskad elasticitet i kammarväggen. De strukturella och funktionella förändringarna i hjärtmuskulaturen leder så småningom till utveckling av kongestiv hjärtsvikt hos majoriteten av katterna.

Restriktiv kardiomyopati benämns i litteraturen som den näst vanligaste kardiomyopatin hos katt. I de flesta fall ses ett akut insjuknande, där grava sjukdomstecken på kongestiv hjärtsvikt alternativt arteriell tromboembolism uppkommer plötsligt utan tidigare tecken på sjukdom. Etiologin till sjukdomen är okänd. Endast ett fåtal studier baserat på relativt små studiepopulationer finns publicerade inom RCM hos katt.

Huvudsyftet med denna studie var att göra en histopatologisk karakterisering av sjukdomen med fokus på förändringar i extracellulärt matrix i kammarvävnaden.

Material i form av journaler, ultraljudsundersökningar, obduktionsrapporter och histologiska vävnadssnitt samlades in från katter som diagnostiserats med RCM under perioden 2004 till 2016 vid Universitetsdjursjukhuset på Sveriges lantbruksuniversitet i Uppsala. Endast katter med bekräftad diagnos via ekokardiografisk och/eller makroskopisk och histopatologisk undersökning inkluderades i studien. Tillgängligt histologiskt material utvärderades med fokus på typ av fibros (ersättning- och/eller interstitiell fibros), fibrosdistribution, fettinfiltration samt förändringar i intramurala kärl (arterioskleros). Utvärderingen genomfördes av författaren med handledning av huvudhandledare (veterinär vid kardiologimottagningen vid Sveriges lantbruksuniversitet) samt biträdande handledare (veterinärmedicinska patologer vid Sveriges lantbruksuniversitet).

Totalt identifierades 54 katter med diagnosen RCM under den angivna tidsperioden. Sjutton av katterna hade genomgått en post mortal undersökning och i samtliga av dessa fall fanns tillgång till histologiskt material. Åtta av de 17 katterna hade i tillägg till obduktionen, även fått diagnosen via ekokardiografisk undersökning.

Utöver en anmärkningsvärt kraftig fibros i vänster kammare hos flera katter, kunde histologiska förändringar även påvisas i höger kammare. Till skillnad från vänster kammare där fibrosen hade en endomyokardiell/myokardiell distribution kunde en övervägande subepikardiell distribution observeras i höger kammarvägg. I tillägg kunde en varierande grad av fettinfiltrat ses, i eller i anslutning till områden med fibros, hos majoriteten av katterna.

SUMMARY

Restrictive cardiomyopathy (RCM) is a primary myocardial disease characterized by a left-sided or biatrial dilation, without echocardiographic signs of overt ventricular hypertrophy or dilation. Histological hallmarks are endomyocardial or myocardial fibrosis in the cardiac muscle tissue, leading to increased ventricular wall stiffness and diastolic dysfunction. The structural and functional alterations will consequently lead to congestive heart failure in the majority of the cats.

In current literature, RCM is considered as the second most common cardiomyopathy in cats. Most cases are characterized by an acute onset of severe clinical signs of congestive heart failure or arterial thrombosis appear without any previous signs of illness. The cause of the disease is currently unknown. The available literature on RCM in cats is limited to only a handful studies based on small populations published.

The main purpose of this master thesis was to conduct a histopathological characterization of the disease with a primary focus on extracellular matrix changes in ventricular tissue.

Medical records, ultrasound records, autopsy reports and histological tissue specimens were gathered from cats diagnosed with RCM between 2004 and 2016 at the University Animal Hospital at the Swedish University of Agricultural Sciences in Uppsala. Only cats with diagnosis confirmed by echocardiographic- and/or macroscopic and histopathological examination were included in the study. The available histological material was examined with a focus on presence of fibrosis (replacement- and/or interstitial fibrosis), the distribution of the fibrosis, fat infiltration and changes in intramural vessels (arteriosclerosis). The evaluation was conducted by the author under supervision from the main supervisor (veterinarian at cardiology clinic at Swedish University of Agricultural Sciences) and assistant supervisor (pathologists in veterinary medicine at Swedish University of Agricultural Sciences).

In total, 54 cats were diagnosed with RCM during the given time period. Seventeen of the cats had undergone a *post-mortem* examination. For all these cases, histological material was also available. Eight of the 17 cats had, in addition to the autopsy, also been diagnosed with RCM by an echocardiographic examination.

In addition to a remarkably prominent fibrosis in the left ventricle in several cats, histological changes were also present in the right ventricle. However, contrary to the endomyocardial/myocardial distribution of fibrosis in the left ventricle a predominantly subepicardial distribution was observed in the wall of the right ventricle. Additionally, a varying degree of fat infiltration could be seen in or adjacent to fibrotic areas in the majority of the cats.

INNEHÅLL

FÖRKORTNINGAR/ORDLISTA	1
INLEDNING.....	2
SYFTE	2
FRÅGESTÄLLNING.....	2
LITTERATURÖVERSIKT	3
HJÄRTATS UPPBYGGNAD	3
MYOKARDIETS RESPONS VID SKADLIGA STIMULI	4
<i>Myokardiell fibros</i>	4
<i>Fettinfiltration</i>	5
<i>Arterioskleros</i>	5
<i>Nekros</i>	5
<i>Hypertrofi</i>	5
<i>Dilatation</i>	6
<i>Regenerationsförmåga</i>	6
KARDIOMYOPATIER	6
<i>Definition och klassificering</i>	6
<i>Kardiomyopatier hos katt</i>	7
<i>Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)</i>	7
<i>Dilaterad kardiomyopati (DCM)</i>	8
<i>Arytmogen högersidig ventrikulär kardiomyopati (ARVC)</i>	8
<i>Oklassificerad feline kardiomyopati (UCM)</i>	8
<i>Specifika kardiomyopatier</i>	9
<i>Restriktiv kardiomyopati (RCM)</i>	9
Morfologisk indelning av RCM	9
Etiologi och patogenes	10
Patofysiologi	11
Klinisk bild	12
Diagnostik.....	12
Patologi – makroskopiska fynd.....	14
Patologi – histopatologiska fynd	14
Behandling	15
Prognos	15
MATERIAL OCH METODER	16
DATAINSAMLING	16
HISTOPATOLOGISK UNDERSÖKNING	16
<i>Fibros</i>	17
Interstitiell fibros.....	17
Ersättningsfibros	19
<i>Fettinfiltration</i>	20
<i>Intramural arterioskleros</i>	20
MAKROSKOPISK BEDÖMNING	20
JOURNALINFORMATION I TROFAST	20
EKOKARDIOGRAFI	20
STATISTISKA METODER.....	21
RESULTAT	22
KATTDATA FRÅN TROFAST	23
EKOKARDIOGRAFISK UNDERSÖKNING	23
MAKROSKOPISKA FYND.....	23
HISTOPATOLOGISKA FYND	24

<i>Fibros</i>	<i>25</i>
<i>Fettinfiltration.....</i>	<i>29</i>
<i>Intramural arterioskleros.....</i>	<i>29</i>
DISKUSSION	32
BEGRÄNSNINGAR I STUDIEN.....	34
KONKLUSION	35
ETT STORT TACK TILL.....	36
REFERENSER.....	37

FÖRKORTNINGAR/ORDLISTA

RCM	Restrictive cardiomyopathy / Restriktiv kardiomyopati
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy / Hypertrofisk kardiomyopati
DCM	Dilated cardiomyopathy / Dilaterad kardiomyopati
UCM	Unclassified cardiomyopathy / Oklassificerad kardiomyopati
ARVC	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / Arytmogen högersidig kammar kardiomyopati
ATE	Arterial thromboembolism / Arteriell tromboembolism
LVFW	Left ventricular free wall / Vänster kammarens fria vägg/yttervägg
IVS	Interventricular septum / Interventrikulära septumväggen
SAM	Systolic anterior motion
ECM	Extracellulärt matrix, samlingsbegrepp för grundsubstans och fibrer
IQR	Interquartile range

INLEDNING

Restriktiv kardiomyopati (RCM) är en heterogen form av myokardiella tillstånd som karakteriseras av kraftig vänstersidig- eller bilateral förmaksdilatation, kombinerat med en nedsatt diastolisk funktion utan tecken på signifikant ökad muskelmassa (hypertrofi) eller förstoring av kammarlumen (dilatation). Histologiskt karakteriseras sjukdomen av endomyokardiell eller myokardiell fibros i hjärtmuskelvävnaden. Förekomst av både ersättningsfibros och interstitiell fibros finns beskrivet i litteraturen (Richardson *et al.*, 1996; Kienle, 1998; Fox, 2004; Côte *et al.*, 2011a; Ferasin, 2012). Begreppet restriktiv kardiomyopati syftar till det restriktiva kammarfyllnadsmönster som ses vid ekokardiografisk undersökning (vanlig undersökningsmetod) eller kateterisering (ovanlig undersökningsmetod).

Restriktiv kardiomyopati beskrivs i litteraturen som den näst vanligaste kardiomyopatin hos katt, efter hypertrofisk kardiomyopati (HCM) (Ferasin *et al.*, 2003; Côte *et al.*, 2011a; Nelson *et al.*, 2014). Sjukdomen har ofta ett akut insättande där grava sjukdomstecken på kongestiv hjärtsvikt alternativt arteriell tromboembolism uppkommer plötsligt utan tidigare tecken på sjukdom. Prognosen för katter diagnostiserade med RCM är beskriven som dålig med en genomsnittlig överlevnadstid från fastställd diagnos till död/avlivning på endast dagar till enstaka månader (Kienle, 1998; Ferasin *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2014; Kimura *et al.*, 2016).

I tillgänglig publicerad litteratur föreligger en enorm begreppsförvirring samt osäkerhet kring klassificeringen av de olika kardiomyopatierna hos katt, och i synnerhet RCM. Det finns i skrivande stund inga fastställda strikta diagnostiska kriterier för sjukdomen, varken inom veterinär- eller humanmedicinen, och till skillnad från exempelvis HCM, är tillgänglig litteratur i ämnet mycket begränsad.

Syfte

Huvudsyftet med denna deskriptiva studie var att göra en histopatologisk karakterisering av RCM hos katt. Studiens primära fokus var att undersöka och dokumentera de förändringar som kan observeras i extracellulär matrix (ECM) i hjärtmuskelvävnaden hos katter diagnostiserade med RCM vid SLU under tidsperioden 2004 till 2016.

Frågeställning

Arbetet syftade till att besvara följande frågeställning:

- Vilka histopatologiska förändringarna i hjärtmuskelvävnaden, med fokus på förändringar i ECM, kännetecknar RCM hos katt?

LITTERATURÖVERSIKT

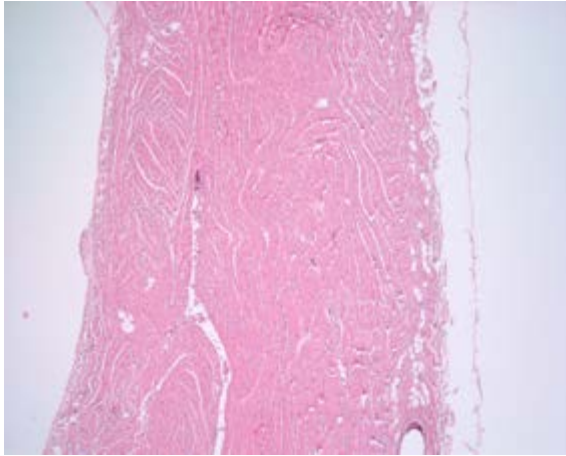
Hjärtats uppbyggnad

Hjärtat är uppdelat i en höger och vänster hjärthalva, och vardera halva utgörs i sin tur av ett förmak (atrium) och en kammare (ventrikel). Från höger hjärthalva transporteras syrefattigt blod från kammaren ut i truncus pulmonalis, som förgrenas till två separata lungartärer (a. pulmonalis dex. et sin.), och vidare ut i lungorna. Efter gasutbyte i lungorna leds blodet tillbaka till vänster hjärthalva via lungvenerna. Syrerikt blod lämnar vänster kammare via passage genom aortaklaffen ut i aorta; som sedan vidare distribuerar blodet ut i kroppen (König *et al.*, 2009; Sjaastad *et al.*, 2010).

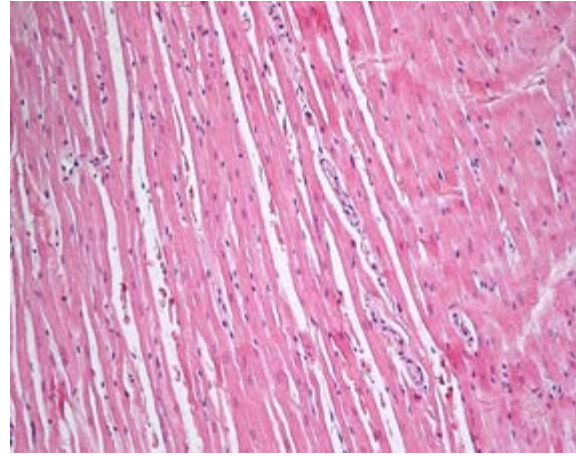
Hjärtats vägg delas in i tre huvudsakliga lager som återfinns i både förmak och kammare. Närmast hjärtats hålrum, även kallat lumen, återfinns endokardiet, bestående av ett enkelt lager av endotelceller samt underliggande bindväv. Endokardiet är en direkt fortsättning på kärlens tunica intima. Endokardiet övergår därefter i det subendokardiella lagret bestående av kollagen, fibroblaster, elastiska fibrer, fett, kärl, nerver samt purkinjefibrer. Purkinjefibrer finns endast i ventrikulerna och är specialiserade fibrer för impulsledning. Det mellersta lagret, myokard, utgör den största delen i kammarväggen och består av tvärstrimmiga hjärtmuskelceller, så kallade kardiomyocyter/myocyter. Dessa omges av ett tunt nätverk av bindväv och kapillärer. Mellan myokard och hjärtats yttersta lager, epikard, finns det subepikardiella lagret bestående av lös bindväv innehållande kärl, nerver och adipocyter. Epikardiet utgörs av en serös hinna bestående av mesotelceller, som stöts av ett tunt lager bindväv (Mescher, 2009; Sjaastad *et al.*, 2010).

Myocyter är korta förgrenade tvärstrimmiga celler som ligger tätt packade och parallellt orienterade. De har en till två centralt placerade cellkärnor (Mescher, 2009). Myocyterna innehåller, liksom skelettmuskelcellerna, myofibriller bestående av kontraktile enheter (så kallade sarkomerer) uppbyggda av aktin, myosin, tropomyosin och troponin. Det är dessa enheter som ger muskelfibern dess sammandragande förmåga samt karakteristiska tvärstrierade utseende. Hjärtmuskelcellerna står i longitudinell förbindelse till varandra genom så kallade intercalated discs (kittlinjer). Detta gör att hjärtmuskulaturen, trots en massiv förekomst av individuella celler, fungerar som en enhet (så kallat syncytium), vilket är en förutsättning för hjärtats koordinerade kontraktioner (Walker & Spinale, 1999; Maxie & Robinson, 2015).

Hjärtats interstitium innehåller blodkärl och fibroblaster i ett ECM bestående av bland annat kollagen, proteoglykaner, icke-kollagenösa glykoproteiner. Detta nätverk av kollagenfibrer är arrangerat i tre sammanlänkande regioner: Endomysium som omger individuell myofibrer, perimysium som bildar grupper av fibrer samt epimysium som omsluter den enskilda muskeln (Maxie & Robinson, 2015). Den stromala vävnaden sammanfogar de individuella myocyterna och ger myokardiet en draghållfasthet som möjliggör överföring av kontraktionskraften i systole (Sjaastad *et al.*, 2010).



Figur 1. Höger kammarvägg. Från vänster ses endokard som övergår i det myokardiella lagret som sedan avslutas i epikard till höger i bilden. Hematoxylin-eosin-färgning, förstoring x4.



Figur 2. Normal hjärtmuskelvävnad med längdsskurna myofibrer omgivna av extracellulärt matrix. Hematoxylin-eosin-färgning, förstoring x20.

Myokardiets respons vid skadliga stimuli

Hjärtmuskelvävnaden kan utsättas för olika former av skadliga stimuli, såsom ökad volymbelastning, ökad tryckbelastning, toxiner, inflammation, näringsbrist, ischemi etc. I respons till detta kan en rad komplexa molekylära, cellulära och extracellulära mekanismer initieras, vilket manifesteras som strukturella och funktionella förändringar av hjärtmuskulaturen. Exempel på sådana förändringar är: fibrotisering, fettinfiltration, arterioskleros, nekros, hypertrofi och dilatation (Cohn *et al.*, 2000; Opie *et al.*, 2006). Hjärtmuskulaturen har, till skillnad från många andra vävnader, en mycket begränsad regenerationsförmåga, vilket gör att många av de förändringar som nämns ovan kan förbli irreversibla (Maxie & Robinson, 2015).

Myokardiell fibros

Bindväv utvecklas från mesoderm och består av tre huvudkomponenter: Fibrer (elastiska fibrer eller kollagenfibrer), grundsubstans och celler (Mescher, 2009).

Termen fibros beskriver en ökad produktion och deponering av fibrös bindväv till följd av en reparativ eller reaktiv process. Fibros kan uppkomma som en naturlig respons på skadligt stimuli och är ett viktigt steg i läkningsprocessen (ärrvävnad). Fibros kan även förekomma som en reaktiv patologisk process till följd av en ökad fibroblastproliferation och överdriven deponering av kollagenfibrer (Zachary & McGavin, 2011).

Fibrosen kan delas in i ersättningsfibros (eng. *replacement fibrosis*) och interstitiell fibros (eng. *reactive fibrosis*). Ersättningsfibros karakteriseras av områden med kompakt bindväv som bildats sekundärt till degeneration och nekros av myocyter. Interstitiell fibros uppkommer som svar på en vävnadsretning, vilket stimulerar fibroblaster till kollagendeponering mellan befintliga intakta muskelfibrer. Oavsett subtyp leder det till en patologisk remodelering av hjärtmuskulaturen (Fox *et al.*, 1999; Mewton *et al.*, 2011).

Fettinfiltration

Intramural fettinfiltration innebär en ökad mängd adipocyter mellan myofibrerna. Fettinfiltration har beskrivits som ett vanligt bifynd vid obduktion av överviktiga och äldre katter (Fox *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2005). Hos människa har, vid undersökning av friska hjärtan, en lindrig mängd intramyokardiellt fett observerats i höger kammare, i frånvaro av andra patologiska förändringar såsom fibros eller inflammation (Tansey *et al.*, 2011; Macedo *et al.*, 2007; Zachary & McGavin, 2011). Det finns inga fastställda kriterier för vilken mängd eller lokalisation av fettinfiltraten som kan anses patologiskt. Huruvida fettvävnaden kan associeras med stigande ålder och obesitas eller bildas ”de novo” utifrån pluripotenta celler i interstitiet eller myocyter, är i dagsläget heller inte fastställt (Bilheimer *et al.*, 1978; Rosonowski *et al.*, 1986).

Arterioskleros

Arterioskleros är en icke-specifik term för proliferativa och degenerativa kroniska förändringar i arterioler. Dessa förändringar yttrar sig som stela kärlväggar med minskad elasticitet samt eventuell förträngning av kärllumen. Histologiskt ses en förtjockning av tunica intima till följd av proliferation av glatta muskelceller och/eller deponering av bindväv (Zachary & McGavin, 2011; Maxie & Robinson, 2015; Wilkie *et al.*, 2015). Patogenesen bakom kärlförändringarna är i dagsläget okänd. Exempel på möjliga patogenetiska faktorer är: hypertension, mikrovaskulära lesioner, reducerat blodflöde i koronarkärlen samt proinflammatoriska cytokiner och tillväxtfaktorer (Falk *et al.*, 2006).

Nekros

Nekros definieras som okontrollerad celldöd. Reaktionen följs av en inflammatorisk reaktion med infiltration av leukocyter samt med fagocytos. I ett tidigt skede är avläkningen efter en myokardiell nekros svår att differentiera från den histopatologiska bilden vid myokardit (Zachary & McGavin, 2011).

Hypertrofi

Hypertrofi innebär en ökning av myokardiell massa till följd av att myocyterna ökar i storlek. Tillståndet uppkommer sekundärt till ökad mekanisk belastning. Hypertrofin kan vara fysiologisk eller patologisk. Fysiologisk hypertrofi kan ses vid ökad fysisk aktivitet. I samband med detta ses en normal eller ökad funktion i hjärtmuskulaturen. Tillståndet är reversibelt om den primära orsaken, i detta fall träningen, upphör. Den hypertrofi som ses vid olika hjärtsjukdomar är en patologiska respons på en ökad volym- eller tryckbelastning (Opie *et al.*, 2006; Zachary & McGavin, 2011; Maxie & Robinson, 2015).

Olika former av hypertrofi:

- Koncentrisk hypertrofi: Innebär en ökning av vägg tjockleken och den myokardiella massan vilket resulterar i en inskränkning av kammarvolymen. Vid denna typ av hypertrofi ses en ökad tvärsnittsytta på myofibrerna, detta till följd av ett ökat antal sarkomerer som ordnar sig parallellt i förhållande till varandra. Koncentrisk hypertrofi uppstår vid ökad tryckbelastning t.ex. i samband med stenoser, pulmonär hypertension

eller systemisk hypertension (Opie *et al.*, 2006; Zachary & McGavin, 2011; Maxie & Robinson, 2015).

- Excentrisk hypertrofi: Innebär en ökning av den myokardiella massan i kombination med en normal alternativt minskad relativ vägg tjocklek till följd av dilatation av kamrarna. Vid excentrisk hypertrofi ses en ökad längd hos myofibrerna som resultat av ett ökat seriellt antal sarkomerer. Denna typ av hypertrofi uppkommer till följd av en ökad volymbelastning, t.ex. vid insufficiens över atrioventrikulärklaffarna eller vid septumdefekter (Opie *et al.*, 2006; Zachary & McGavin, 2011; Maxie & Robinson, 2015).

Dilatation

Dilatation uppkommer som en respons på en ökad volymbelastning. Dilatationen kan vara fysiologisk eller patologisk. Fysiologisk dilatation ses t.ex. när en ökad slutdiastolisk kammarvolym resulterar i en sträckning av myofibrerna; som svarar genom en ökad kontraktilitet (*Frank-Starling mekanismen*). Detta kan uppkomma som en konsekvens av fysisk aktivitet. Patologisk dilatation uppkommer till följd av en kronisk patologisk uttöjning där myofibrerna inte får chansen att återhämta sig, vilket resulterar i en ökad kammarvolym samt i vissa fall en förtunning av kammarväggen. Detta ses i samband med en kronisk ökad volymbelastning t.ex. vid mitralisklaffinsufficiens (Cohn *et al.*, 2000; Maxie & Robinson, 2015).

Regenerationsförmåga

Hjärtmuskulaturen har en mycket begränsad regenerationsförmåga. Efter den neonatala perioden är den myokardiella regenerationen minimal. Vid en eventuell förlust av hjärtmuskelvävnad kommer myocyterna inte att regenereras utan ersättas med bindväv (Maxie & Robinson, 2015). Resultatet av denna avläkningsform gör att en stor del av den ursprungliga vävnadens funktion går förlorad, vilket gör hjärtat extra utsatt för skadliga stimuli (Zachary & McGavin, 2011).

Kardiomyopatier

Definition och klassificering

Begreppet kardiomyopati definierades första gången år 1980 av *World Health Organization* (WHO). Myokardiella sjukdomar delades då in i två huvudsakliga kategorier; kardiomyopatier samt specifika hjärtmuskelsjukdomar. Kardiomyopati definierades som en primär myokardiell sjukdom där underliggande etiologi inte har kunnat identifieras. Specifika hjärtmuskelsjukdomar definierades som hjärtmuskelsjukdomar med känd etiologi eller association till andra systemiska sjukdomar. Kardiomyopatierna klassificerades i tre kategorier; dilaterad kardiomyopati (DCM), HCM samt RCM (Report of the WHO/ISFC, 1980).

I takt med ökade kunskaper om sjukdomarnas etiologi och patogenes kom WHO år 1995 ut med en uppdatering gällande definitionen samt klassificeringen av kardiomyopatierna. Den nya definitionen, som nyttjas än idag, är ”nedsatt hjärtfunktion primärt orsakad av sjukdom i myokardiet”. I tillägg till de ursprungliga tre kategorierna tillkom ytterligare kategorier i den nya klassificeringsmodellen. Den idag gällande klassificeringen av kardiomyopatier inkluderar

följande kategorier; DCM, HCM, RCM, arytmogen högersidig ventrikulär kardiomyopati (ARVC), oklassificerad kardiomyopati (UCM) samt specifika kardiomyopatier (Richardson *et al.*, 1996).

Allt eftersom diagnostiken utvecklas och nya forskningsrön blir tillgängliga, framförallt inom det molekylärgenetiska området, kommer nya uppdaterade förslag på definitioner och klassificeringar (Maron *et al.*, 2006, Elliott *et al.*, 2008). År 2006 presenterade en grupp från *American Heart Association* (AHA) ett förslag där de även lyfte fram problematiken med den nuvarande klassificeringsmodellen. Rapporten redogör för en potentiell risk att en och samma sjukdom skulle kunna förekomma i två olika kategorier; Detta till följd av en inkonsekvent benämning av de olika kategorierna där anatomiska och strukturella avvikelser (hypertrofisk och dilaterad) blandas med funktionella nedsättningar (restriktiv) (Maron *et al.*, 2006). Andra svårigheter med modellen är att en kategori potentiellt skulle kunna utvecklas till en annan kategori beroende på kronicitet (sjukdomens ålder). Till exempel kan HCM i slutstadiet utvecklas till en dilaterad form med kraftig systolisk dysfunktion; och därmed påminna om DCM (Maron *et al.*, 2006). Exempelen ovan åskådliggör några av de utmaningar som föreligger med den nuvarande modellen samt bekräftar behovet av kategorin oklassificerad kardiomyopati. Arbetet med att definiera de olika sjukdomarna är sålunda en pågående process som i hög grad påverkas av nya forskningsrön.

Även inom veterinärmedicinen har flertalet försök gjorts för att standardisera klassificeringen av kardiomyopatierna. Indelningen enligt WHO är den mest vedertagna inom veterinärmedicinen även om det råder en viss oenighet gällande uppdelningen (Kienle, 1998; Fox, 2004; Ferasin, 2012).

Kardiomyopatier hos katt

Kardiomyopatier utgör en övervägande del av hjärtsjukdomarna hos katt (Fox, 2004; Riesen *et al.*, 2007). Av de olika kategorierna är HCM den vanligaste formen av kardiomyopati hos katt (Kittleson, 1998b; Ferasin *et al.*, 2003; Riesen *et al.*, 2007). I en retrospektiv studie av Ferasin *et al.*, från 2003 undersöktes 106 katter med kardiomyopati. Av dessa diagnostiserade 57,5 % med HCM, 20,7 % med RCM, 10,4 % med DCM samt 10,4 % med UCM. I en liknande studie från 2007 undersöktes 408 katter med kliniska sjukdomstecken på hjärtsjukdom. Av dessa diagnostiserades 306 katter med primär hjärtsjukdom, varav 287 med kardiomyopati. 67,6 % av katterna diagnostiserades med HCM, 4,5 % med DCM, 3,8 % med RCM, 0,7 % med UCM (Riesen *et al.*, 2007). Medelåldern då katterna diagnostiserades med kardiomyopati var i båda dessa studier 6,8 år (Ferasin *et al.*, 2003; Riesen *et al.*, 2007).

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

Hypertrofisk kardiomyopati karakteriseras av en ökad myokardiell massa associerad med koncentrisk hypertrofi av vänster kammare som involverar kammarväggen och/eller interventrikulära septum. I enstaka fall ses även en högersidig involvering (Kittleson *et al.*, 1998b; Maxie & Robinson, 2015; Ferasin, 2012). Graden av hypertrofi samt distribution i kammarväggen varierar. Kammarvolymen är normal alternativt reducerad. Papillarmuskulerna är vanligtvis förstörade i relation till ventriklarnas volym (Maxie & Robinson, 2015). Dilatation

och hypertrofi av framförallt vänster förmak är ett vanligt fynd hos dessa katter (Nelson *et al.*, 2014). Typiska morfologiska förändringar inkluderar myocythypertrofi, myocytnekros, arterioskleros, oregelbundet organiserade muskelfibrer; så kallad myofiber disarray, samt fibros av varierande grad och utbredning (Côte *et al.*, 2011a; Kittleson *et al.*, 1998b; Nelson *et al.*, 2014; Maxie & Robinson, 2015).

Dilaterad kardiomyopati (DCM)

Dilaterad kardiomyopati karakteriseras av vänstersidig- eller biventrikulär dilatation och nedsatt kontraktilitet i kammarmuskulaturen (Ferasin, 2003). *Post-mortem* ses ett förstorat hjärta med dilatation av båda kamrarna, utslätade atrofierade papillarmuskler, och dilaterade förmak. Endokardiet kan vara blekt och förtjockat till följd av subendokardiell fibros. Histologiskt ses måttligt hypertrofierade muskelfibrer, fokala områden med myocytdegeneration samt diffus interstitiell fibros (Maxie & Robinson, 2015; Nelson *et al.*, 2014).

Fram till år 1987, då Pion *et al.* upptäckte associationen mellan taurinbrist och utvecklingen av sjukdomen, var DCM den näst vanligaste formen av kardiomyopati hos katt. Efter denna upptäckt ökades mängden taurin i kommersiella kattfoder och sedan dess har en dramatisk reduktion skett av prevalensen av felin DCM (Ferasin, 2003).

Arytmogen högersidig ventrikulär kardiomyopati (ARVC)

Arytmogen högersidig ventrikulär kardiomyopati är en ovanlig form av kardiomyopati hos katt som karakteriseras av måttlig till kraftig dilatation av höger kammare med fokal eller diffus förtunning av kammarväggen. Förtunningen uppkommer till följd av en progressiv ersättning av myokard där muskelfibrerna ersätts med fibrös vävnad och fettvävnad (Fox *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2005). Ersättningsvävnaden är initialt fokal men antar med tiden en mer generell utbredning (Richardson *et al.*, 1996). Lindrig regurgitation över tricuspidalisklaffarna är vanligt förekommande vid denna sjukdom. Ibland ses även en dilatation av höger förmak. Vänster kammare är sällan involverad (Fox *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2015). Till följd av de kraftiga strukturella förändringarna i höger kammare samt dilatation av höger förmak, utvecklar dessa katter ofta allvarliga arytmier.

Oklassificerad feline kardiomyopati (UCM)

Oklassificerad kardiomyopati inkluderar de kardiomyopatier som uppvisar avvikande ultraljudsförändringar som inte går att klassificera under någon av de övriga kategorierna (Kienle, 1998; Ferasin, 2003; Richardson *et al.*, 1996). Det finns inga patologiska kriterier fastställda för denna form av kardiomyopati. Ett brett spektrum av varierade patofysiologiska förändringar finns rapporterade. Det mest utmärkande kännetecknet för UCM är en kraftig vänstersidig- eller biatriell förstoring. Andra förekommande ekokardiografiska fynd är lindrig fokal myokardiell hypertrofi i vänster kammare, lindrig atrioventrikulär insufficiens, lindrigt nedsatt diastolisk funktion samt i vissa fall en lindrig förstoring av höger hjärthalva (Smith *et al.*, 2015; Ferasin, 2003). Sammantaget förklarar inga av dessa fynd i kammare eller klaffar orsaken till de allvarliga förändringar som förekommer i förmaket/förmaken samt den allvarliga kongestiva hjärtsvikten som dessa katter ofta utvecklar (Kienle, 1998).

Specifika kardiomyopatier

Termen specifik kardiomyopati används för att beskriva sekundära kardiomyopatier som är associerade till en annan specifik hjärt- eller systemisk sjukdom (Kienle, 1998; Richardson *et al.*, 1996). Exempel på sjukdomar som klassificeras som specifika kardiomyopatier är: Ischemisk kardiomyopati, valvulär kardiomyopati, hypertensiv kardiomyopati, inflammatorisk kardiomyopati, metabolisk kardiomyopati, kardiomyopati orsakad av toxiner (Richardsson *et al.*, 1996).

Restriktiv kardiomyopati (RCM)

Baserat på två studier, från 2003 och 2007, där förekomsten av de olika kategorierna av kardiomyopati hos katt studerats, beskrivs RCM som den näst vanligaste respektive tredje vanligaste formen av kardiomyopati (Ferasin *et al.*, 2003; Riesen *et al.*, 2007).

I tillgängliga studier, vilka är baserade på relativt få individer (mellan 22 till 41 katter), kan en liten överrepresentation av hankatter ses i två av studierna (Fox *et al.*, 2014; Kimura *et al.*, 2016). Detta till skillnad från Ferasin *et al.* studie från 2003 där 73 % av katterna var honkatter. Medelåldern vid klinisk diagnos varierar, men generellt ses en relativt sen sjukdomsdebut vid cirka 6-10 års ålder (Ferasin *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2014; Kimura *et al.*, 2016). En ökad förekomst av sjukdomen har observerats inom vissa raser; såsom birma, siames, perser och huskatt (Meurs *et al.*, 2000; Ferasin *et al.*, 2003).

Morfologisk indelning av RCM

Inom humanmedicinen finns två huvudsakliga former av RCM beskrivna: tillstånd med övervägande myokardiell involvering (myokardiell RCM) samt tillstånd med övervägande endomyokardiell involvering (endomyokardiell RCM) (Gallo & d'Amati, 2001; Fox, 2004; Smith *et al.*, 2015). Denna klassificering används även inom veterinärmedicinen för att klassificera RCM hos katt (Fox, 2004; Ferasin, 2009; Fox *et al.*, 2014).

Vid den myokardiella formen ses, vid histologisk undersökning, en varierande grad av ersättningsfibros och interstitiell fibros i myokardiet (Fox *et al.*, 1999; Fox, 2004). Den endomyokardiella formen, även kallat endomyokardiell fibros (EMF) eller ”klassisk restriktiv kardiomyopati” i litteraturen, karakteriseras histopatologiskt av kraftig interstitiell och/eller ersättningsfibros som fokalt eller diffust involverar endokard och/eller endomyokard (Fox *et al.*, 1999; Fox, 2004).

Kraftiga fibrösa stråk som fäster in till den fria kammarväggen, papillarmuskulaturen eller septumväggen; och således överbryggar lumen i vänster kammare, har påvisats vid den endomyokardiella formen av RCM (Ferasin, 2003; Fox *et al.*, 2004; Smith *et al.*, 2015). Hos friska katter har liknande förändringar, så kallade false tendons, observerats i mindre omfattning i vänster kammare (Häggström *et al.*, 2015). Den kliniska betydelsen av dessa band är okänd. Hypotetiskt tros de kunna ha en positiv stabiliserande funktion i vänster kammare samtidigt som de potentiellt kan orsaka obstruktion och turbulens av blodflödet (Luetmer *et al.*, 1986). Etiologin bakom dessa fibrotiska förändringar är ej fastställd, men sannolikt representerar detta en medfödd defekt snarare än något som manifesterar sig senare i livet (Maxie & Robinson, 2015).

Etiologi och patogenes

Inom veterinärmedicinen är etiologin bakom RCM okänd. En tidigare hypotes antydde att de olika kardiomyopatierna endast var varierande uttryck för en och samma sjukdom. RCM var enligt denna hypotes endast en övergångsform mellan de två ytterligheterna, HCM och DCM (Côte *et al.*, 2011a). Denna hypotes har emellertid inte bekräftats (Maron *et al.*, 2006; Côte *et al.*, 2011a). I en annan studie från 2014 diskuteras den eventuella relationen mellan primär RCM och HCM (Fox *et al.*, 2014). Båda tillstånden uppvisar en restriktiv patofysiologi. Dessutom ses många överlappande fynd vid histopatologisk undersökning, bland annat myofiber disarray, ersättningsfibros samt strukturella avvikelser i intramurala arterioler. Observationerna i denna studie uteslöt inte möjligheten att RCM och HCM kan vara olika uttryck av en och samma sjukdom. Det har även föreslagits att RCM är slutstadiet av andra former av kardiomyopater som komplicerats av myokardiella infarkter (Côte *et al.*, 2011a).

En annan teori är att det finns en inflammatorisk bakomliggande orsak. Studier indikerar att kronisk endomyokardit kan leda till endomyokardiell fibros (Stalis *et al.*, 1995). Således skulle RCM kunna vara avläkningsbilden efter en endomyokardit (Maxie & Robinson, 2015; Kittleson, 2014). Andra hypoteser som föreslagits är att RCM uppstått sekundärt till neoplasier eller andra infiltrativa/infektiösa sjukdomar som t.ex. panleukopenivirus (Nelson *et al.*, 2014; Meurs *et al.*, 2000).

En idag rådande teori inom veterinärmedicin är att genetiska faktorer, liksom inom humanmedicinen, har en avgörande roll i utvecklingen av RCM hos katt. Ett tidigare examensarbete vid Sveriges lantbruksuniversitet har påvisat att ärftlighet föreligger hos rasen birma (Ekman, 2009). Nedärvningsmönstret har inte helt kunnat fastställas, men mest troligt handlar det om en recessiv nedärvningsform. Flera faktorer gör att det inte helt säkert går att fastställa arvs gången. Eventuellt kan flera gener vara inblandade alternativt föreligger ett recessivt nedärvningsmönster med ofullständig penetrans eller kodominans. Den molekylärgenetiska grunden är idag okänd (Fox *et al.*, 2014).

Inom humanmedicinen var RCM tidigare beskrivet som en idiopatisk sjukdom. Molekylärgenetisk forskning har dock visat att det finns en familjär ärftlig koppling. Cirka en tredjedel av de primära RCM-fallen inom humanmedicinen är familjära och orsakade av mutationer i följande proteiner: Cardiac troponin I (cTnI), cardiac troponin T (cTnT), α -cardiac actin (Kaski *et al.*, 2008). Det finns många molekylärgenetiska likheter mellan de olika kardiomyopatierna. Mutationer i de proteiner som orsakar familjär HCM (cTnI och cTnT) har även visat sig kunna orsaka familjär RCM och DCM, dvs. två helt olika sjukdomar med olika patofysiologiska mekanismer. Det innebär att mutationer i samma proteiner kan ge utlopp för olika strukturella och funktionella uttryck. Detta beror troligtvis på att mutationernas lokalisering inom den funktionella domänen varierar, och således kan en mutation i ett protein ge utlopp för olika fenotypiska uttryck (Maron *et al.*, 2006; Maxie & Robinson, 2015; Côte *et al.*, 2011a).

Utöver den familjära formen av primär RCM har flera sekundära orsaker till den endomyokardiella formen av RCM rapporterats hos människa, däribland hypereosinofili

syndrom (endomyokardiell fibros och Loeffler's endokardit), endomyokardit och vaskulit (Gallo & d'Amati, 2001; Kushwaha *et al.*, 1997; Elliott *et al.*, 2008).

Patofysiologi

Restriktiv kardiomyopati karakteriseras av en restriktiv patofysiologi. Fibrotisering av hjärtmuskelvävnaden bidrar till en ökad stelhet (reducerad eftergivlighet) i framförallt vänster kammare. Detta ger upphov till ett ökat diastoliskt fyllnadstryck; vilket leder till att hjärtat får svårare att ackommodera den inkommande blodvolymen (Kittleson *et al.*, 1998a; Fox *et al.*, 1999; Fox, 2004; Smith *et al.*, 2015). Stegringen av det diastoliska trycket i vänster kammare kommer att fortplantas bakåt till vänster förmak. Förmaken är sämre anpassade till att hantera en tryckstegring och kommer att svara genom en kompensatorisk dilatation (Ferasin, 2012). När trycket stiger i vänster förmak ökar således även det pulmonära ventrycket samt trycket i lungornas kapillärer (lungstas). Lungstasen fortplantar sig inte över till lungartärerna. Däremot kommer det ökade trycket i lungkapillärerna resultera i hypoxi, vilket är ett mycket starkt stimuli för kapillärerna att kontrahera och pulmonär hypertension att utvecklas (Nelson *et al.*, 2014). Ett ökat hydrostatiskt tryck i kapillärer och arterioler gör att vätska pressas ut ur kapillärerna och ger upphov till lungödem och/eller pleural effusion. Katter har en ökad benägenhet att utveckla pleural effusion till skillnad från andra arter. Detta beror på att katter har ett annorlunda lymfdränage där det visceral bladet av pleura tömmer sig i lungvenerna istället för i ductus thoracicus. Ett ökat tryck i lungvenerna, likt beskrivet ovan, försvårar dräneringen av lymfkärlen vilket leder till tryckstegring, vätskeutträde och utveckling av pleural effusion (Nelson *et al.*, 2014; Kittleson, 1998a).

Minskad kammarfyllnad resulterar i en minskad slagvolym och därmed minskad hjärtminutvolym (cardiac output). För att upprätthålla en adekvat blodtillförsel till vävnaderna kommer en rad kompensatoriska mekanismer aktiveras, vilket bland annat leder till en ökad kontraktilitet och en stegring av hjärtfrekvensen. En ökad hjärtfrekvens resulterar i en reducerad kammarfyllnad samt minskat blodflöde till koronarkärlen, vilket i sin tur bidrar till att försämra den diastoliska funktionen (Ferasin, 2012). Av samma anledning kan takyarytmier accentuera den diastoliska dysfunktionen (Smith *et al.*, 2015). Minskad hjärtminutvolym resulterar i en minskad genomblödning och syresättning av vävnaderna. När de kompensatoriska mekanismerna inte längre förmår att upprätthålla en adekvat cirkulation, sjunker det arteriella blodtrycket och tecken på kongestiv hjärtsvikt uppkommer. Hjärtsvikten yttrar sig som stasfenomen i olika organ, beroende på vilken hjärthalva som drabbas (Nelson *et al.*, 2014; Maxie & Robinson, 2015).

De strukturella förändringarna i kammarvägg och papillarmuskulatur kan orsaka distorsion (förvridning) av mitralisklaffen och ge upphov till en regurgitering över klaffplanet (Kienle, 1998). I den endomyokardiella formen av RCM kan kraftiga fibrotiska stråk ses överbrygga lumen i vänster kammare. Dessa kan orsaka deformation av kammaren samt obstruktion av blodflödet under systole (Fox, 2004; Smith *et al.*, 2015).

I de flesta fall ses en normal alternativt lindrigt nedsatt systolisk funktion (Kienle, 1998). Graden av dysfunktion påverkas av hur mycket av den myokardiella vävnaden som blir förändrad (Smith *et al.*, 2015).

Arteriell tromboembolism är en allvarlig komplikation vid RCM. Tromber uppstår till följd av förändring i en eller flera komponenter i Virchows triad; förändrat blodflöde, endotelskada och ökad koagulationsförmåga (Zachary & McGavin, 2011). Många katter med RCM uppvisar kraftig vänster- eller dubbelsidig förmaksdilatation. Dilatationen bidrar till ett förändrat blodflöde eller stas i förmaken vilket predisponerar för utveckling av arteriella tromber (Kienle, 1998; Kittleson *et al.*, 1998a; Côte *et al.*, 2011a). Tromben eller fragment av tromben kan dislocera och förflytta sig ut i den systemiska cirkulationen via aorta och där orsaka så kallad arteriell tromboembolism (ATE). Predilektionsplats för ATE är distala aorta, i trifurkationen och övergången till a. femoralis (Ferasin, 2012). Embolisk ocklusion kan även inträffa i andra kärl längs aortas förgreningar.

Klinisk bild

Katter drabbade av RCM kan uppvisa ett brett spektrum av kliniska manifestationer och patologiska fenotyper. Många av de sjukdomstecken som observeras vid RCM är relativt ospecifika och påminner om de tecken som ses i samband med andra typer av kardiomyopati (Nelson *et al.*, 2014). Katter med RCM diagnostiseras sällan i det prekliniska stadiet. Detta beror troligen på att de i regel inte uppvisar blåsljud, som i många fall av preklinisk HCM, och upptäcks därmed inte i det tidiga kompensatoriska stadiet. I majoriteten av fallen tycks sjukdomen förlöpa asymtomatiskt fram till dess att de kompensatoriska mekanismerna inte längre kan bibehålla ett kompensatoriskt tillstånd och i samband med detta uppträder ofta grava tecken på kongestiv hjärtsvikt och/eller ATE (Côte *et al.*, 2001a). En studie från 2003 visade att katter med RCM och DCM i regel uppvisar allvarligare sjukdomstecken i jämförelse med de övriga kardiomyopatierna, ofta i form av sjukdomstecken på vänstersidig- eller bilateral kongestiv hjärtsvikt (Ferasin *et al.*, 2003). Enligt befintlig litteratur uppvisar majoriteten av RCM-katterna respiratoriska sjukdomstecken i form av dyspné och tachypné, detta till följd av lungödem eller pleural effusion. Andra mindre specifika sjukdomstecken som finns rapporterade är letargi, viktförlust/avmagring, inaktivitet, inappetens, kräkning och synkope (Kienle, 1998; Ferasin *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2014; Kimura *et al.*, 2016).

Arteriell tromboembolism är mest frekvent rapporterat hos katter med HCM eller RCM i jämförelse med de övriga kardiomyopatierna (Ferasin *et al.*, 2003). Frekvensen av ATE varierar i litteraturen: I en studie från 2014 uppvisade knappt 15 % av katterna tecken på ATE till skillnad från en annan studie från 2016 där drygt 40 % av katterna uppvisade tecken på ATE (Fox *et al.*, 2014; Kimura *et al.*, 2016). Arteriell tromboembolism leder till en reducerad blodförsörjning och slutligen till hypoxi i vävnaden. Vid ocklusion av distala aorta/femoralartären yttrar sig detta kliniskt i form av kraftig smärta, akut pares/paralys, svag/avsaknad av femoralpuls och kalla extremiteter (Ferasin *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2014).

Diagnostik

Diagnostiken baseras på fynd vid klinisk undersökning som verifieras med ekokardiografisk undersökning. Vid obduktion ställs den definitiva diagnosen genom makroskopisk- samt histopatologisk undersökning av hjärtmuskelvävnaden.

Fynden vid klinisk undersökning varierar och är relativt ospecifika för sjukdomen. Ett auskulterbart systoliskt blåsljud har rapporterats hos cirka en tredjedel av katterna

diagnostiserade med RCM (Kienle, 1998; Ferasin *et al.*, 2003). Övriga avvikelser som kan upptäckas vid klinisk undersökning är takykardi, galopptrytm, stasade jugularvener samt dämpade hjärtljud till följd av pleural- och/eller perikardiell effusion (Ferasin *et al.*, 2003; Côte *et al.*, 2011a; Kimura *et al.*, 2016; Smith *et al.*, 2015). Mellan 10-30 % av katterna uppvisar arytmier vid EKG-undersökning, varav supraventrikulära arytmier är mer frekvent förekommande än ventrikulära arytmier (Côte *et al.*, 2004; Fox *et al.*, 2014; Nelson *et al.*, 2014; Kimura *et al.*, 2016). Rytmrubbningarna är associerade till bindvävsinväxten alternativt den kraftiga dilatationen av vänster förmak (Côte *et al.*, 2004).

Utmärkande drag vid ekokardiografisk undersökning inkluderar vänster- alternativt dubbelsidig förmaksförstoring, utan tecken på signifikant myokardiell hypertrofi av kammarvägg/septum eller förändringar i AV-klaffarna (Ferasin *et al.*, 2003; Fox, 2004; Kimura *et al.*, 2016). Lindrig generell kammarväggshypertrofi kan förekomma, likaså fokal förtunning eller förtjockning av kammarväggen till följd av den ventrikulära remodelering som sker. Dimensionen av lumen i vänster kammare är normal alternativt lindrigt reducerad. I tillägg ses ofta fokala eller diffusa områden med ökad ekogenicitet i endokardiet i vänster kammare (Kienle 1998; Ferasin *et al.*, 2003; Fox, 2004; Kimura *et al.*, 2016). Hos enstaka fall kan en onormal omfattning av fibrotiska band som överbryggat vänster kammares fria vägg och interventrikulära septum ses. Dessa kan påverka blodflödet och orsaka en intraventrikulär systolisk obstruktion av flödet ut ur vänster kammare (Fox, 2004; Smith *et al.*, 2015). Fynd av intrakardiell tromb i vänster förmak har beskrivits hos 20-25 % av fallen (Ferasin *et al.*, 2003; Kimura *et al.*, 2016). Lindrig till måttlig mitralis- och/eller tricuspidalisregurgitation har beskrivits hos drygt 90 % av katter med RCM (Kienle, 1998; Kimura *et al.*, 2016). I en studie på 35 katter med RCM kunde inga tecken på systolic anterior motion (SAM) av det främre mitralisseglet ses (Fox *et al.*, 2014). Utseendet på höger kammare varierar; från normal till lindrig kammarväggshypertrofi, alternativt dilatation (Fox, 2004).

Restriktiv kardiomyopati karakteriseras av en funktionell påverkan i myokardiet, som framförallt kännetecknas av en diastolisk dysfunktion. Detta är ett särdrag som är relativt svårt att påvisa diagnostiskt hos katt, vilket många gånger gör diagnostiken till en utmaning. Ett tillvägagångssätt för att identifiera ett restriktivt fyllnadsmönster är med hjälp av spektral Doppler teknik. Det är dock inte alltid möjligt att erhålla tillförlitliga resultat hos katt med denna undersökningsteknik (Fox *et al.*, 2014). Inom humanmedicinen används hjärkateterisering för att bedöma funktionen under diastole. Detta är en metod som inte används i kliniskt sammanhang för undersökning av diastolisk funktion inom veterinärmedicinen (Kienle, 1998). Den systoliska funktionen är generellt sett normal, emellanåt förekommer fall med en lindrigt nedsatt funktion (Kienle, 1998; Fox, 2004).

Radiologisk undersökning bör främst ses som ett komplement i diagnostiken och kan användas för att påvisa generaliserad kardiomegali, förmaksförstoring eller tecken på kongestiv hjärtsvikt i form av kardiogent lungödem, pleural effusion, ascites, hepatomegali med mera (Ferasin *et al.*, 2003; Fox, 2004; Fox *et al.*, 2014; Kimura *et al.*, 2016)

Inga utmärkande avvikelser som specifikt kan knytas till RCM har identifierats vid analys av hematologi eller biokemi (Kienle, 1998; Kimura *et al.* 2016).

Den mest tillförlitliga metoden för att verifiera en RCM-diagnos är genom histopatologisk undersökning *post-mortem*. Utan invasiv diagnostik som biopsi (används inte i kliniskt sammanhang inom veterinärmedicinen) eller obduktion är det i stort sett omöjligt att differentiera den myokardiella formen av RCM från UCM eller andra infiltrativa sjukdomar i myokardiet (Smith *et al.*, 2015).

Patologi – makroskopiska fynd

RCM karakteriseras av en markant förstoring/dilatation av vänster förmak. I vissa fall kan en dubbelsidig förmaksförstoring ses (Liu, 1985; Kienle, 1998; Fox, 2004; Côte *et al.*, 2011a). Dimensionen av lumen i vänster kammare varierar från normal till lindrigt reducerad alternativt lindrigt dilaterad. Hos de fall med mycket kraftig endokardiell fibros kan en signifikant reduktion av kammarlumen ses (Maxie & Robinson, 2015; Nelson *et al.*, 2014). Vänster kammarvägg uppvisar endera en normal tjocklek eller en lindrig hypertrofi (Fox, 2004; Côte *et al.*, 2011a; Maxie & Robinson, 2015). Vid enstaka fall ses en högersidig involvering där höger kammare kan uppträda hypertrofierad eller dilaterad (Kienle, 1988; Fox, 2004). Hjärtats vikt och hjärtats vikt i förhållande till kroppsvikt är lindrigt-måttligt ökad (Fox *et al.*, 1999; Fox, 2004; Fox *et al.*, 2014).

Den endomyokardiella formen av RCM utmärks av en markant fokal eller diffus endokardiell förtjockning i vänster kammare. Makroskopiskt ses en opak, gråvit, fibrös hinna utlinjera endokardiet. Detta ses specifikt på papillarmusklerna alternativt i utflödesområdet i vänster kammare (Kienle, 1998; Côte *et al.*, 2011a; Fox, 2004). Vid enstaka fall kan det förekomma fibrösa adherenser mellan vänster kammarens fria vägg, papillarmuskulatur och interventrikulära septumväggen. Det kan resultera i distorsion och fusion av chordae tendinae och mitralisklaffarna (Kienle, 1998; Fox, 2004; Côte *et al.*, 2011a; Kittleson, 2014; Smith *et al.*, 2015). I mycket grava fall kan fibrosen vara så omfattande att den partiellt eller fullständigt utplånar lumen i vänster kammare (Kienle, 1998; Fox, 2004; Ferasin, 2009; Nelson *et al.*, 2014).

Patologi – histopatologiska fynd

Histopatologiskt har en omfattande fenotypisk variation beskrivits (Fox, 2004). Det främsta histopatologiska kännetecknet för RCM är en fokal eller diffus endokardiell/subendokardiell och/eller myokardiell fibros. Vänster kammarvägg och septum är beskrivna som mer påverkade än höger kammare (Liu, 1985; Kienle, 1998; Fox, 2004; Côte *et al.*, 2011a; Smith *et al.*, 2015). Fall där båda kamrarna är involverade finns dock beskrivet (Kienle, 1998; Fox, 2004). En generell diffus interstitiell fibros med förekomst av oregelbundna områden med ersättningsfibros finns beskrivet i litteraturen (Smith *et al.*, 2015).

Det finns få studier som beskriver den histopatologiska bilden hos de olika formerna av RCM. I en rapport från 2004 beskrivs den endomyokardiella formen av RCM (Fox, 2004). Kännetecknet för denna form var en kraftig endokardiell förtjockning bestående av ersättningsfibros. Från den endokardiella fibrosen kunde stråk av ersättningsfibros ses sträcka sig in i subendokard och myokard, i varierande utsträckning. I övergången mellan den endokardiella- och myokardiella fibrosen observerades en mer lucker och histiocytär bindväv. Myokardiellt kunde även en interstitiell fibros observeras.

Degenererade myocyter samt nekrotiserad vävnad har beskrivits vara ett vanligt fynd och har setts framförallt i anslutning till områden med ersättningsfibros (Fox, 2004). Avvikelse gällande myocyternas diameter varierar i litteraturen: Diametern kan vara normal alternativt minskad eller ökad (hypertrofi) (Fox, 2004; Nelson *et al.*, 2014). I en studie med 35 katter diagnostiserade med RCM rapporterades förekomst av oorganiserade myofibrer, så kallad ”myofiber disarray”, hos samtliga katter (Fox *et al.*, 2014). Samma författare beskrev i en studie från 2004 att förekomst av myofiber disarray är ett ovanligt fynd vid endomyokardiell fibros (Fox, 2004). Förekomst av inflammatoriska cellinfiltrat i anslutning till områden med fibros finns rapporterat i litteraturen (Liu, 1985; Fox, 2004; Côté *et al.*, 2011a; Maxie & Robinson, 2015). Likaså har förekomst av chondroidmetaplasia i anslutning till de fibrotiska områdena (Kienle, 1998; Fox, 2004) samt förträngningar i intramurala kärl (arterioskleros) observerats i flera studier (Liu, 1985; Fox, 2004; Fox *et al.*, 2014).

Behandling

Behandlingen som tillämpas vid RCM är huvudsakligen symtomatisk och palliativ. Den avser i första hand att lindra de kliniska sjukdomstecken som uppkommer till följd av kongestiv hjärtsvikt, förebygga utvecklingen av systemisk arteriell tromboembolism samt i den mån det går förbättra den diastoliska funktionen (Kienle, 1998; Côté *et al.*, 2011a). Den behandlingsregim som idag rekommenderas vid långtidsbehandling av RCM är: Diuretika (furosemid) i kombination med ACE-hämmare, pimobendan, samt profylaktisk antitrombotisk behandling (Côté *et al.*, 2011b; Smith *et al.*, 2015).

Prognos

Den långsiktiga prognosen vid RCM beskrivs i litteraturen som dålig. De omfattande patologiska och histopatologiska förändringarna som ses när väl kliniska sjukdomstecken kommer till uttryck tyder på att de flesta katter med RCM uppvisar sjukdomstecken i ett relativt sent skede i sjukdomsförloppet. Detta är sannolikt en orsak till den dåliga prognosen (Côté *et al.*, 2011a).

Prognosen baseras på klinisk presentation, fynd vid röntgen- eller ultraljudsundersökning samt eventuellt terapivar. Generellt sett är utvecklad kongestiv hjärtsvikt eller tecken på ATE prognostiskt dåliga tecken (Smith *et al.*, 2015). Majoriteten av katter som drabbas av RCM avlider/avlivs till följd av kongestiv hjärtsvikt eller arteriell tromboembolism (Côté *et al.*, 2011a; Smith *et al.*, 2015).

Överlevnadstiden varierar hos katter diagnostiserade med RCM. I en studie från år 2003, omfattande 22 katter, var mediantiden för överlevnad 132 dagar efter att kliniska sjukdomstecken uppmärksammats (Ferasin *et al.*, 2003). I en annan studie, omfattande 35 katter diagnostiserade med RCM, var median-överlevnad drygt tre månader (Fox *et al.*, 2014). I en retrospektiv studie omfattande 41 katter var den genomsnittliga överlevnadstiden, efter dess att kliniska sjukdomstecken uppmärksammats, endast 30 dagar (Kimura *et al.*, 2016).

MATERIAL OCH METODER

Studien designades som en deskriptiv studie, av retrospektiv art.

Datainsamling

Material till denna studie samlades in med hjälp av obduktionsrapporter från avdelningen för patologi vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) samt information från journaler vid Universitetsdjursjukhuset (UDS) i Uppsala. Underlaget är hämtat från perioden 2004-01-01 till 2016-11-01. Studiematerialet utgörs av histologiska vävnadssnitt från hjärtmuskulatur, klinisk data samt ultraljudsundersökningar.

För att identifiera fall av RCM genomfördes en sökning i databasen Trofast rapportgenerator vid Universitetsdjursjukhuset i Uppsala. Sökningen baserades på katter som diagnostiserats med RCM, kardiomyopati eller hjärtsvikt under angiven period. I tillägg gjordes en separat sökning i obduktionsrapporter, vid enheten för patologi vid SLU, efter katter med sektionsdiagnosen RCM alternativt kardiomyopati. Endast de katter med bekräftad RCM-diagnos via ekokardiografisk och/eller makroskopisk och histopatologisk undersökning inkluderades i studien.

Vid genomgång av det histopatologiska materialet var endast information om huruvida katten hade diagnostiserats med RCM tillgänglig. Samtliga preparat granskades utan kännedom om respektive katts kliniska historik eller diagnostiska fynd. Vidare genomgång av journaler samt ekokardiografiskt material utfördes efter avslutad patologisk undersökning.

Histopatologisk undersökning

Med ledning av sökningen i obduktionsrapporterna sammanställdes samtliga katter med diagnosen RCM. Vävnadsprover från myokard fanns arkiverade i form av paraffinstöpta klossar. Från dessa skivades vävnadssnitt om 3-4 µm och färgades med Hematoxylin och Eosin (HE). I tillägg till detta gjordes specialfärgningar avseende kollagenbindväv, Masson trikrom samt Van Gieson. Vid misstanke om eventuell broskmetaplasi, kompletterades de fallen med AB-PAS-färgning för att bekräfta förekomst av glukosaminoglykaner. Två av katterna saknade arkiverade vävnadsklossar: I de fallen bedömdes lesionerna baserat på tidigare arkiverade vävnadssnitt i Hematoxylin-eosin-färgning. Preparering av histologiska snitt gjordes på laboratoriet vid Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF) på SLU.

Protokoll fördes löpande och samtliga fynd bedömdes enligt studiegruppens fastställda kriterier (se nedan). Efter författarens primära undersökning och bedömning av samtliga preparat, genomfördes ytterligare en bedömning av preparaten tillsammans med veterinärmedicinsk patologi vid enheten för patologi vid SLU. Slutligen genomfördes en gemensam genomgång av alla vävnadssnitt, tillsammans med veterinär från kardiologimottagningen vid SLU samt med två veterinärmedicinska patologer vid SLU, i syfte att reducera subjektiviteten i den histopatologiska bedömningen.

De morfologiska lesionerna som inkluderades i denna studie var: fibros, fettinfiltration samt intramural arterioskleros. Myocyternas struktur, ordning samt individuella morfologi noterades i protokollet men graderades inte i denna studie. Detta gällde även infiltrat av inflammatoriska celler i hjärtmuskelvävnaden.

Fibros

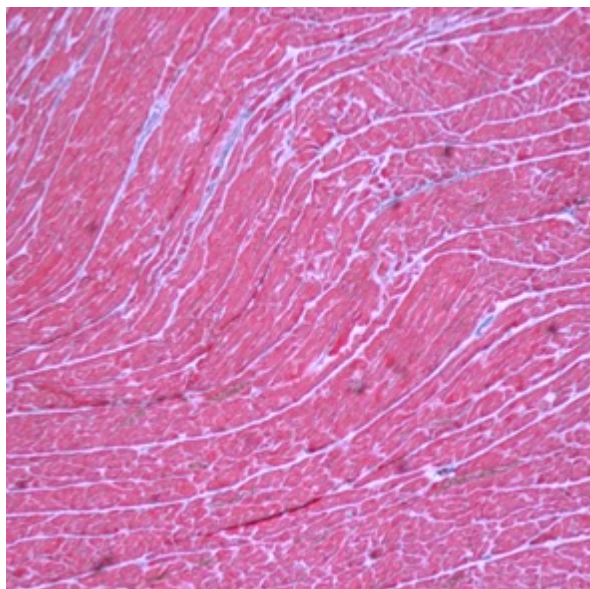
Fibrosen bedömdes i Masson trikrom- eller Van Gieson-färgning. Fibrosen klassificerades i två olika kategorier/subtyper: Interstitiell fibros (eng. *reactive fibrosis*) samt ersättningsfibros (eng. *replacement fibrosis*). Interstitiell fibros definierades som stråk av fibrös bindväv, lokaliserad interstitiellt mellan individuella eller mindre grupper av myocyter. Sammanhängande kompakta områden med fibros som i ett definierat område ersatt den ursprungliga myocytära vävnaden klassificerades som ersättningsfibros (Fox *et al.*, 1999; Mewton *et al.*, 2011).

I syfte att vidare klassificera omfattningen samt utbredningen av fibrosen (ersättningsfibros och interstitiell fibros) graderades de olika vävnadssnitten subjektivt enligt skalan 0-4, där 0 = avsaknad, 1 = lindrig, 2 = måttlig, 3 = kraftig, 4 = mycket kraftig. I de fall flera vävnadssnitt fanns tillgängliga baserades graderingen efter det område som uppvisade de kraftigaste förändringarna.

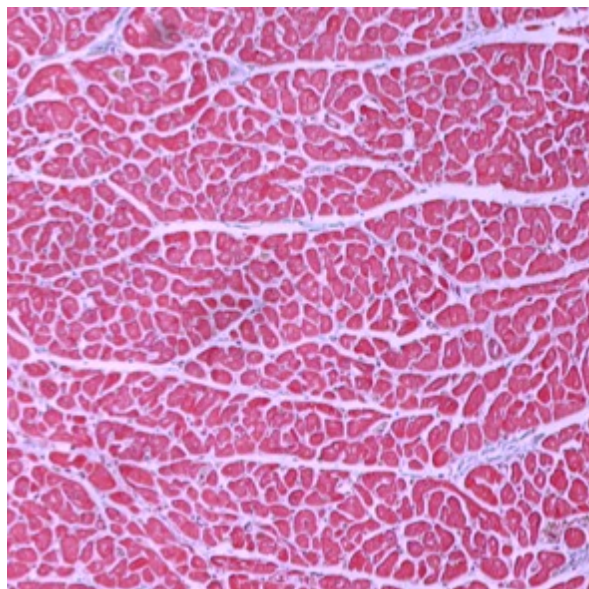
Interstitiell fibros

Vid bedömning och gradering av den interstitiella fibrosen togs hänsyn till: stromal breddning samt utbredning/omfattning i vävnadssnittet. Se illustrativa exempel av de olika graderingarna nedan (Figur 3-10).

1: Lindrig interstitiell fibros

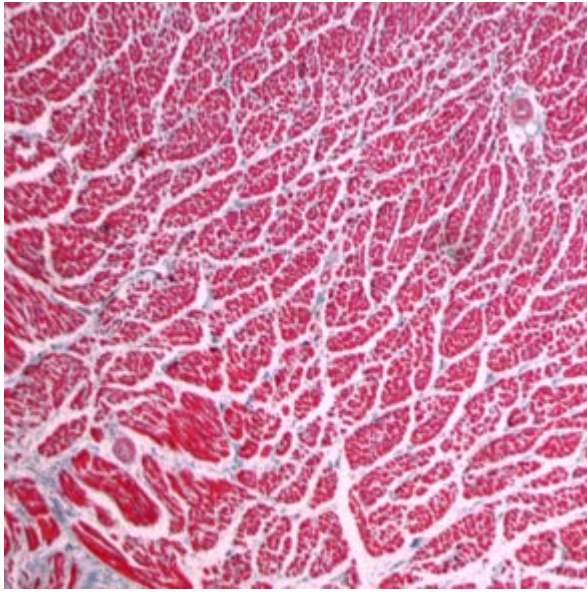


Figur 3. Interstitiell fibros grad 1. Masson trikrom-färgning, förstoring x4.

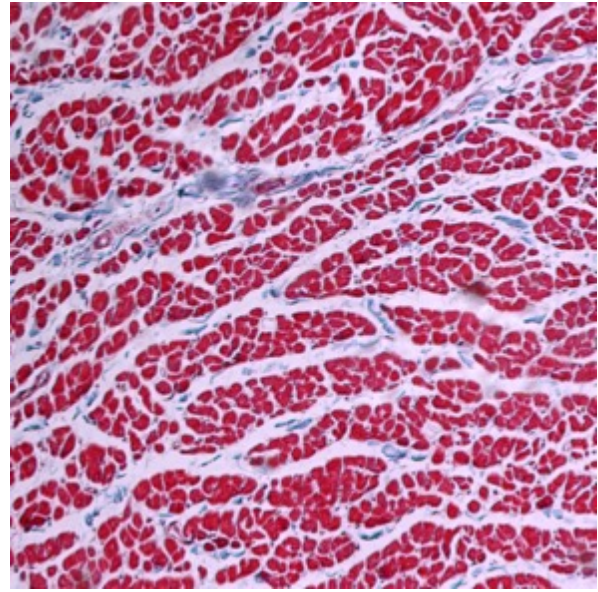


Figur 4. Interstitiell fibros grad 1. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

2: Måttlig interstitiell fibros

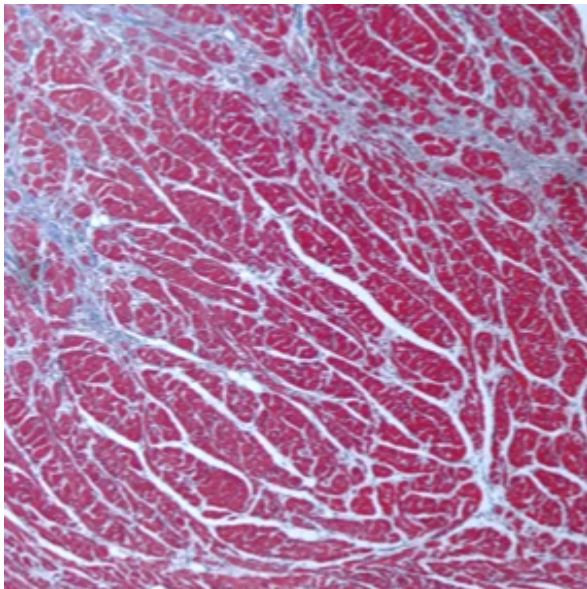


Figur 5. Interstitiell fibros grad 2. Masson trikrom-färgning, förstoring x4.

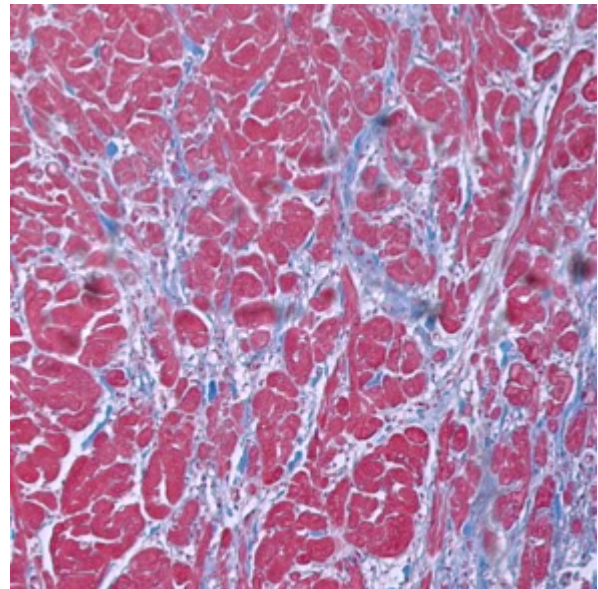


Figur 6. Interstitiell fibros grad 2. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

3: Kraftig interstitiell fibros

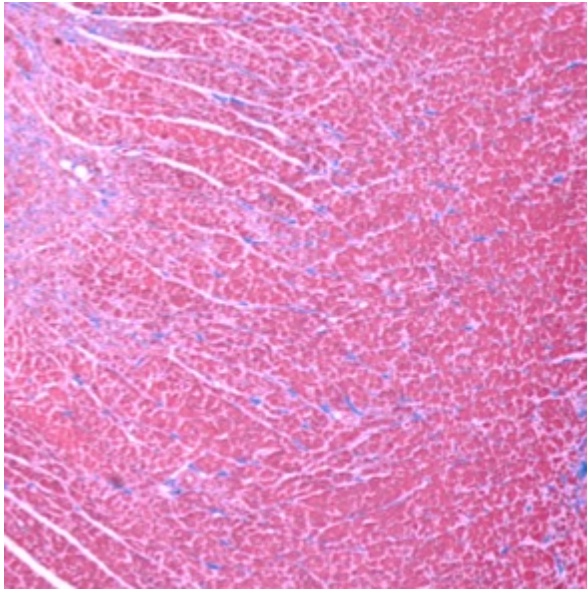


Figur 7. Interstitiell fibros grad 3. Masson trikrom-färgning, förstoring x4.

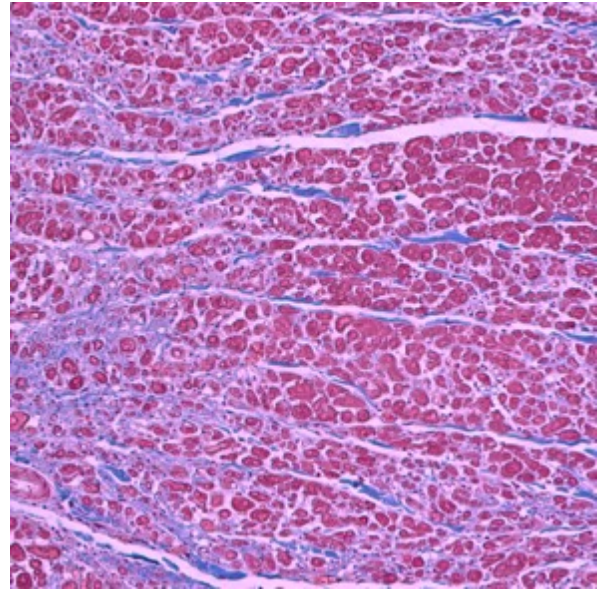


Figur 8. Interstitiell fibros grad 3. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

4: Mycket kraftig interstitiell fibros



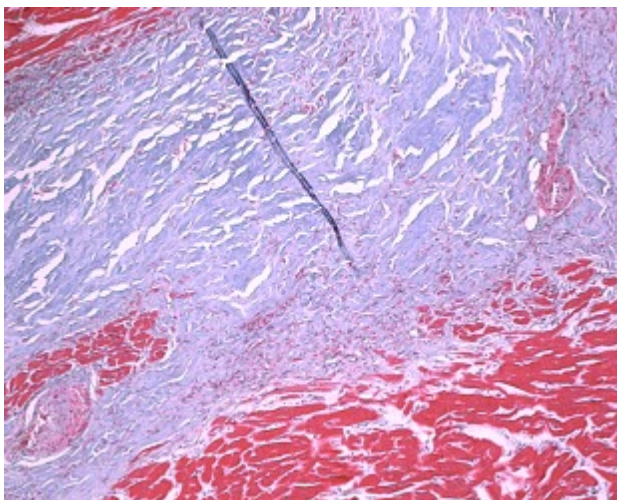
Figur 9. Interstitiell fibros grad 4. Masson trikrom-färgning, förstoring x4.



Figur 10. Interstitiell fibros grad 4. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

Ersättningsfibros

Vid bedömning och gradering av områden med ersättningsfibros togs följande variabler i beaktande: Lesionernas dimensioner, utbredning/omfattning i vävnadssnittet samt fokal/multifokal distribution.



Figur 11. Ersättningsfibros, grad 4. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

Fettinfiltration

Intramyokardiell fettinfiltration definierades som myokardiell förekomst av celler vars morfologi överensstämde med adipocyter. Fettinfiltrationen bedömdes subjektivt och graderades enligt skalan 0-4, där; 0 = avsaknad, 1 = lindrig, 2 = måttlig, 3 = kraftig, 4 = mycket kraftig. Graderingen baserades på mängden adipocyter samt utbredningen i vävnadssnittet. Adipocyternas lokalisering i hjärtmuskulaturen noterades separat (perivaskulärt, interstitiellt, subendokardiellt, epikardiellt).

Intramural arterioskleros

Sklerotiska förändringar definierades som degenerativa förändringar med proliferation av glatta muskelceller och kollagen i kärlens tunica intima/media, med eller utan förträngning av kärlumen. Förändringarna bedömdes subjektivt och graderas enligt skalan 0-1, där 0 = förekommer ej och 1 = förekommer. Endast tvärsnittade kärl bedömdes. Snedskurna eller längdsskurna kärl togs ej med i bedömningen. Kärlets totala diameter och luminala diameter uppmättes ej.

Makroskopisk bedömning

Makroskopisk bedömning vid postmortal undersökning inhämtades från obduktionsrapporter och sammanställdes i en tabell tillsammans med de mikroskopiska fynden. Den makroskopiska bedömningen av hjärtana har genomförts av olika veterinärmedicinska patologer vid SLU.

Journalinformation i Trofast

Genomgång av journaler i Trofast genomfördes för att identifiera de individer som hade genomgått en klinisk undersökning samt för att lista de djur där det i tillägg fanns ekokardiografiskt underlag tillgängligt. Kliniska variabler för respektive katt, såsom; ras, kön, ålder, sjukdomstecken, röntgenfynd etc. listades men har i denna studie ej analyserats ytterligare på grund av studiens histopatologiska fokus.

Ekokardiografi

Baserat på information hämtat ur journalerna i Trofast sammanställdes en lista med de katter som skulle inkluderas och som genomgått ultraljudsundersökning vid UDS under tidsperioden 2004-2016. De arkiverade ultraljudsundersökningarna bedömdes ytterligare en gång av kardiologer vid Institutionen för kliniska vetenskaper/UDS vid SLU. I de fall en katt hade flera ultraljudsundersökningar dokumenterade bedömdes endast den senaste undersökningen. Vid genomgång av ultraljudsmaterialet uppmättes, från en-dimensionellt (M-mode) och två-dimensionellt ekokardiogram, vänster kammars dimensioner i systole och diastole. Förhållandet mellan vänster förmaks diameter och aortas diameter uppmättes i höger kortaxelplan över hjärtbasen och dokumenterades. I tillägg till detta gjorde en subjektiv bedömning av höger hjärthalva, avseende dilatation av förmak och kammare. Övriga variabler som dokumenterades var: "systolic anterior motion" (SAM) av det främre mitralisseglet, trombos, spontan ekokonstrast, hyperekoisk endokardiell utlinjering, tecken på nedsatt kammarfunktion, papillarmuskelhypertrofi samt arytmier.

Baserat på de sammanställda fynden vid ultraljudsundersökningen bedömdes sannolikheten för att klassificera varje enskild katt med diagnosen RCM. Katterna graderades enligt följande skala; *säker, sannolik, mindre sannolik* samt *ej RCM*.

Tabell 1. Definition av graderingsnivåerna vid diagnostisering av restriktiv kardiomyopati (RCM) vid ekokardiografisk undersökning

Gradering:	Definition:
Säker	Förmaksdilatation (uni- eller bilateral). Närvaro av normala eller i det närmaste normala vänstersidiga kammarmått med eller utan oregelbunden hyperekoisk endokardiell utlinjering av vänster kammare. Tecken på restriktiv kammarfyllnad föreligger.
Sannolik	Fynd som i stort stämmer överens med en diagnos av RCM, men vissa avvikelser från beskrivningen ovan ("säker" graderingen) förekommer.
Mindre sannolik	Fynd som delvis stämmer överens med en RCM diagnos, men flera avvikelser från beskrivningen ovan ("säker" graderingen) förekommer, vilket gör det svårt att med säkerhet differentiera RCM från en annan typ av kardiomyopati.
Ej RCM	Fynd stämmer ej överens med en RCM diagnos.

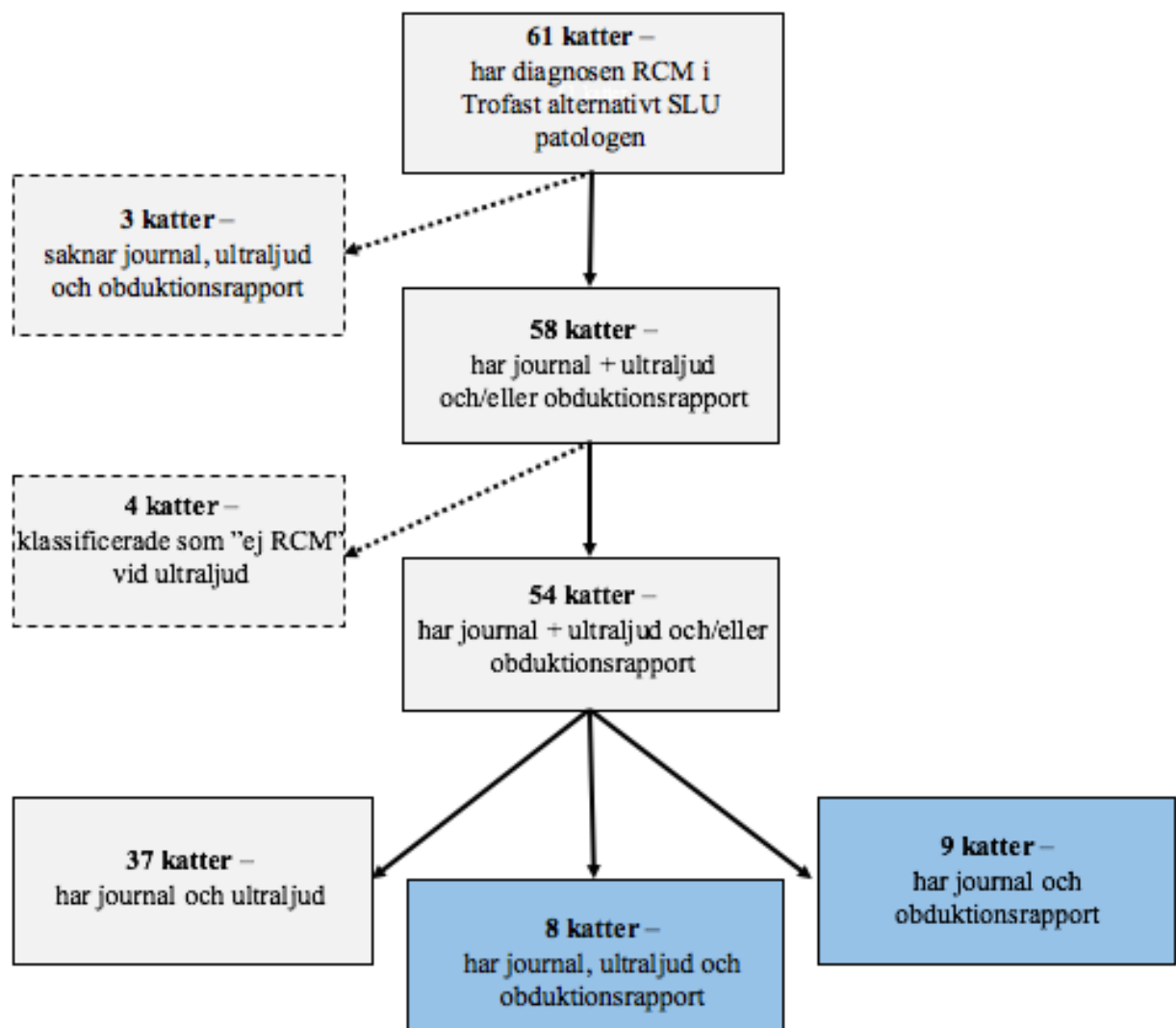
Statistiska metoder

Beräkningar i studien gjorde med hjälp av statistikprogrammet JMP version 11.0.0 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA) samt Microsoft Excel.

Ålder vid diagnos samt grad av olika fibrotyper, fettinfiltration samt intramural arterioskleros presenteras med medianvärden och interquartile range (IQR). Skillnader i ålder och kön mellan de två stora rasgrupperna representerade i studien samt skillnader i fibrostyp, fettinfiltration och intramural arterioskleros mellan de olika formerna av RCM undersöktes med Mann Whitney U test respektive Fischer's exact test. Signifikansnivån sattes till $P < 0.05$. I övrigt var studien deskriptiv.

RESULTAT

Baserat på sökresultaten i Trofast samt SLU patologens obduktionsrapporter inkluderades initialt 61 katter i studien. Tre av katterna exkluderades på grund av att journal, ultraljudsundersökning och histopatologisk bedömningen inte var tillgängligt i digitalt format. Av de återstående 58 katterna bedömdes fyra stycken, i samband med förnyad undersökning av tidigare insamlat ekokardiografiskt material, som "ej RCM" varpå även dessa exkluderades (se Figur 12). Totalt återstod 54 katter varav samtliga av dessa hade tillgänglig digital journalinformation samt ekokardiografiskt och/eller histopatologiskt underlag. De åtta katterna med ultraljud- och obduktionsunderlag samt de nio katterna med endast obduktionsunderlag ingick i den population på totalt 17 katter som granskades vidare för patologisk karakterisering i denna studie.



Figur 12. Översiktsbild över inkluderade katter i studien.

Kattdata från Trofast

Fördelning av ras, kön och ålder för de 17 katterna med tillgängligt histologiskt material kan ses i tabell 3. Bland dessa katter kunde en överrepresentation av de två kattraserna birma och huskatt observeras.

Av de 17 katterna som inkluderades var 12 hanar och fem honor. Av de sex huskatterna som inkluderades var fem hanar och en hona. Av de sex birmorna var tre hanar och tre honor. Skillnaden i fördelningen av kön mellan huskatterna och birmorna var inte signifikant ($P = 0.22$).

Åldern vid fastställd diagnos varierade mellan 1,2 år och 15,9 år för de 17 katterna i studien. Katterna hade en medianålder på 9,3 år (IQR 4,6-12,0). Medianåldern vid fastställd diagnos skiljde sig åt mellan de två stora rasgrupperna representerade i studien: Medianåldern var högre för huskatter (12,0 år, IQR 10,2-14,4) jämfört med för birmor (4,6 år, IQR 1,7-11,1), men skillnaden var inte signifikant ($P = 0.055$).

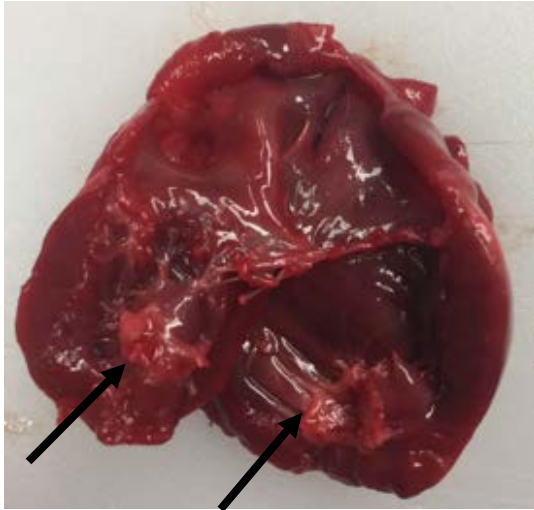
Ekokardiografisk undersökning

Ekokardiografiskt underlag fanns tillgängligt hos åtta av de 17 katterna med histologiskt material. Sex av katterna bedömdes som "säker", en som "sannolik" och en som "mindre sannolik" gällande diagnostiken av RCM.

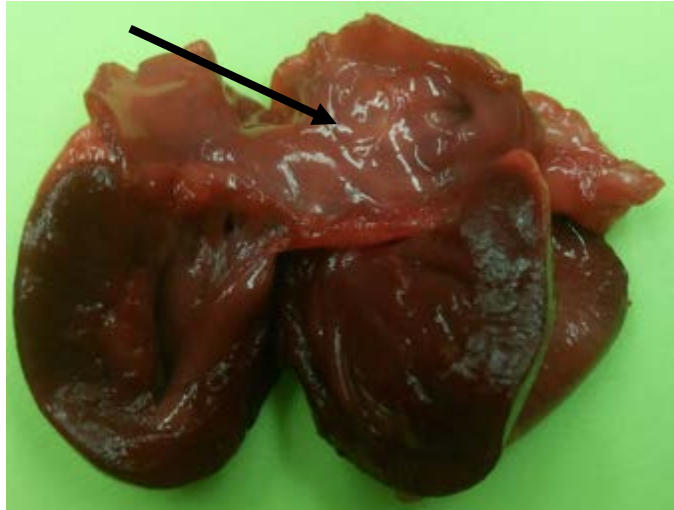
Makroskopiska fynd

Sammantaget uppvisade 15 katter, av de totalt 17 som obducerats, tecken på dilatation av vänster förmak vid makroskopisk bedömning (Se Figur 13 och 14). Av dessa 15 bedömdes 11 stycken ha en dubbelsidig förmaksdilatation (Tabell 3).

Nio katter hade makroskopiskt synlig fibros i endokard och/eller myokard (se Figur 13). Katt nr 5 och 7 hade fibrotiska band som överbryggade vänster kammarlumen. Hos katt nr 10 sågs en kraftigt fibrotisk segelliknande struktur som separerade vänster kammare i två kommunicerande avdelningar.



*Figur 13. Kraftigt dilaterat vänster förmak. Rikligt med fibrotiska stråk (se pilarna) i anslutning till papillarmuskel på den septumställda väggen.
Foto: Lisa Lindström, SLU.*



*Figur 14. Måttligt dilaterat vänster förmak (se pil).
Foto: Alexandra Leijon, SLU.*

Histopatologiska fynd

Antalet vävnadsprover från respektive katt varierade från 2 till 16 stycken. Till följd av att många vävnadssnitt samt vävnadsblock inte var märkta med anatomiskt ursprung samt att det i obduktionsrapporterna ej framgick från vilka platser vävnadsprover tagits, var det ej möjligt att avgöra vävnadssnittens ursprung i hjärtmuskelvävnaden. Med anledning av detta kunde lesionernas anatomiska position ej återges i närmare detalj. Baserat på preparatens morfologiska utseende, såsom; form, vägg tjocklek, fiberorientering, förekomst av papillarmuskulatur/trabekler etc., kunde vävnadens ursprung grovt estimeras, såtillvida om de härstammade från höger kammare, vänster kammare eller septumväggen.

Hos samtliga 17 katter fanns ett eller flera snitt som bedömdes vara från vänster kammare (Tabell 2 och 3).

Tabell 2. Fördelning av vävnadssnitten baserat på bedömning av vävnadens ursprung

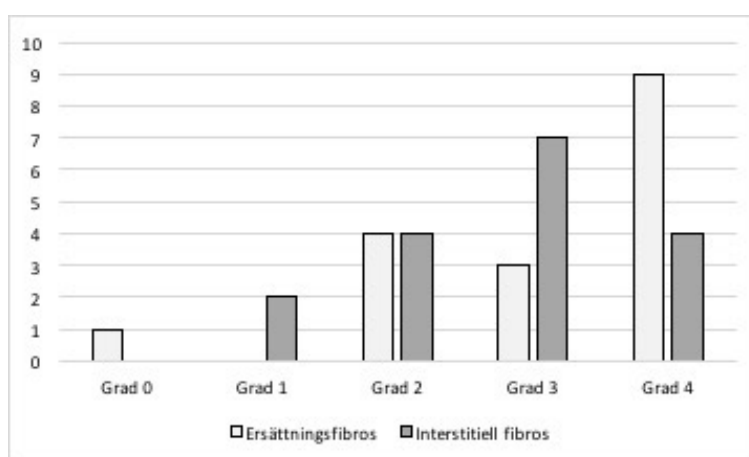
Vävnadssnittens ursprung	Antal katter
VK, HK	2
VK, HK, septum	5
VK, septum	10
Totalt	17

En sammanställning av de histopatologiska fynden hos de 17 katter som obducerats presenteras i Tabell 3.

Fibros

Samtliga 17 katter uppvisade någon form av fibros, endomyokardiell eller myokardiell, i hjärtmuskulaturen. Totalt bedömdes tio av katterna ha den endomyokardiella formen av RCM, dvs fibrotiska förändringar i både endokard och myokard. Resterande sju katter hade intakt endokard, avseende tjocklek och celltäthet, men fibrotiska förändringar i myokard varpå dessa klassificerades som den myokardiella formen av RCM.

Graderingen baserades på det område/vävnadssnitt som uppvisade de kraftigaste förändringarna. I samtliga fall utom ett, var förändringarna mest påtagliga i vänster kammare och septumvägg. Hos endast en katt (nr 14) bedömdes fibrosen (interstitiell) vara kraftigare i höger kammare (grad 4) i jämförelse med vänster kammare (grad 3). I Figur 15 presenteras förekomst av de olika fibrosgraderna (0-4) av ersättningsfibros respektive interstitiell fibros.



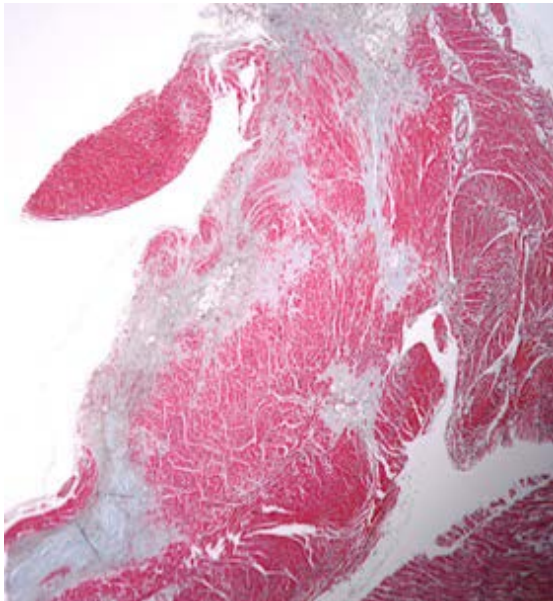
Figur 15. Översikt av fibrosgraden för ersättningsfibros respektive interstitiell fibros.

Graden av ersättningsfibros var högre ($P = 0.048$) hos katter med endomyokardiell RCM (median 4, IQR 3,5-4) jämfört med hos katter med myokardiell RCM (median 3, IQR 2-3). Ingen signifikant skillnad förelåg i graderingen av interstitiell fibros mellan katter med endomyokardiell RCM (median 3, IQR 2-3) och katter med myokardiell RCM (median 3, IQR 2-4).

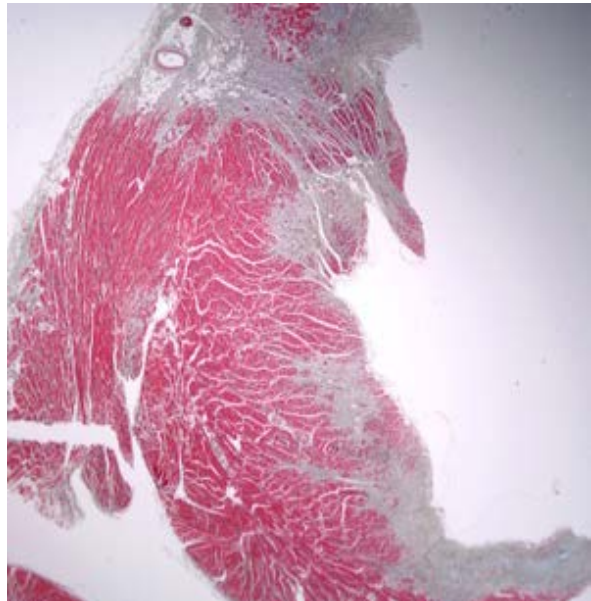
Två stora rasgrupper var representerade i denna studie, huskatt och birma: Medelvärde på graden av ersättningsfibros och interstitiell fibros från hjärtmuskelvävnaden från de sex huskatterna var 3,7 respektive 2,8. Medelvärde på graden av ersättningsfibros och interstitiell fibros från de sex birmorna i studien var 2,6 för ersättningsfibros samt 2,3 för interstitiell fibros.

En av de katter som uppvisade de kraftigaste förändringarna var katt nr 3, en 10 år gammal huskatt. I vänster kammarvägg och septum observerades kraftiga histopatologiska förändringar som involverade både endokard och myokard. Förändringarna innefattade ersättningsfibros, grad 4, samt interstitiell fibros, grad 3. Stora konfluerande områden med ersättningsfibros kunde ses på flera platser i vävnadssnittet. På enstaka platser hade fibrosen en transmural distribution. Bindvävens utseende i områdena med ersättningsfibros varierade: centralt sågs parallellt organiserade kollagenfibrer med en relativt lindrig mängd fibroblaster. Perifert gav bindväven ett mer aktivt intryck med oorganiserade kollagenfibrer, ökad celltäthet samt kraftig

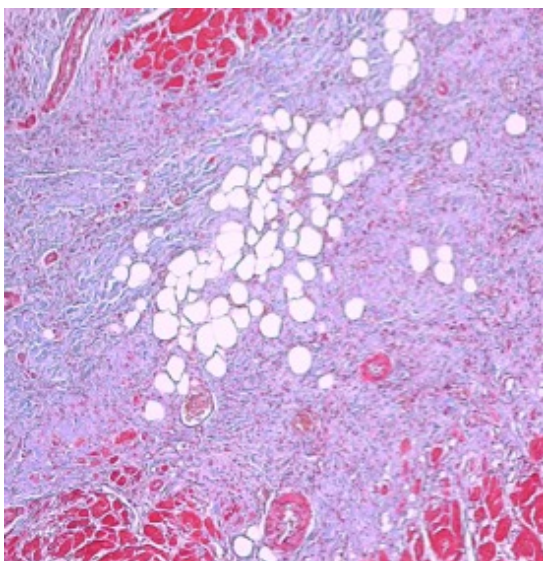
angiogenes. Centralt i områdena med ersättningsfibros sågs en mycket kraftig fettinfiltration, grad 4, bestående av stora kluster med adipocyter (se Figur 16-19).



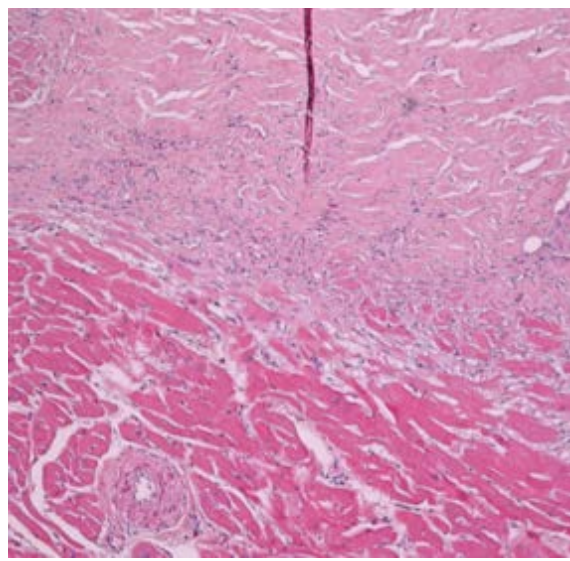
Figur 16. Katt nr 3, endomyokardiell RCM. Ersättningsfibros grad 4, interstitiell fibros grad 3. Masson trikrom-färgning, förstoring x1.



Figur 17. Katt nr 3, endomyokardiell RCM. Ersättningsfibros grad 4, interstitiell fibros grad 3. Masson trikrom-färgning, förstoring x1.

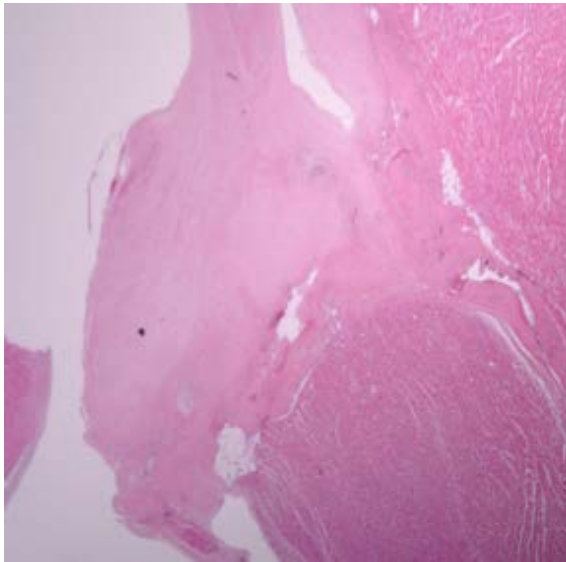


Figur 18. Katt nr 3. Kluster av adipocyter centralt i området med ersättningsfibros. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

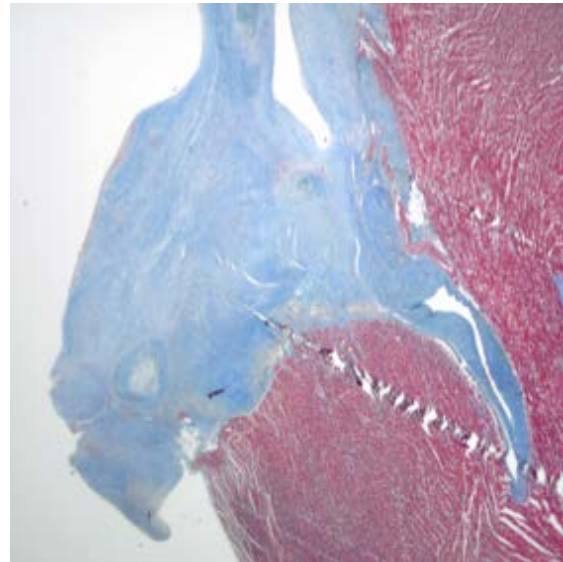


Figur 19. Katt nr 3. Övergång mellan ersättningsfibros och intakt myokard. I övergången ses degenererades myocyter i varierande grad. Hematoxylin-eosin-färgning, förstoring x10.

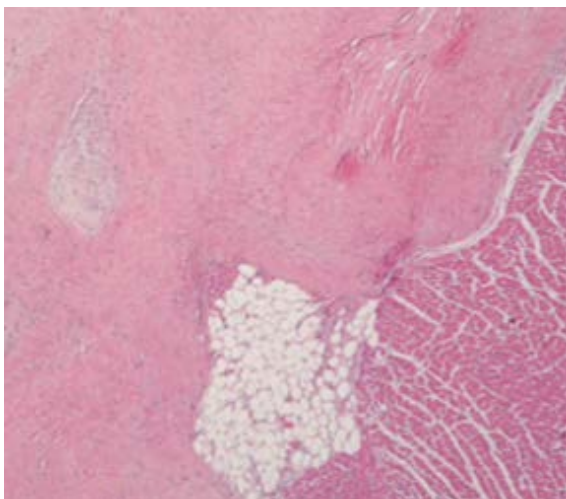
Två katter, nr 5 och 17, uppvisade en mycket kraftig fokal endomyokardiell ersättningsfibros i anslutning till papillarmuskulaturen i vänster kammare (se Figur 13, 20-23). Instöpt i ersättningsfibrosen sågs öar med rester av degenererade myocyter. Fibroblasternas form varierade från spolformade, avlånga celler till mer avrundade, chondrocytliknande. Centralt i det fibrotiska området misstänktes broskmetaplasi föreligga, vilket senare verifierades med hjälp av AB-PAS-färgning. I övergången mellan fibros och intakt myokardvävnad sågs degenererade myocyter samt kluster med adipocyter. I myokardiet kunde en generell interstitiell fibros observeras hos båda katterna.



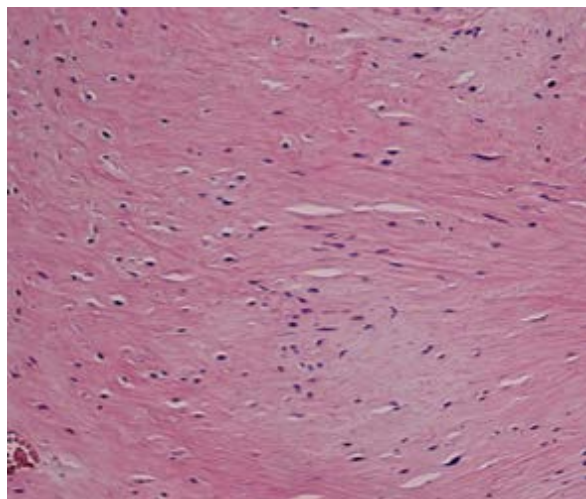
Figur 20. Katt nr 17, fokal endomyokardiell ersättningsfibros i vänster kammare. Hematoxylin-eosin-färgning, förstoring x1.



Figur 21. Samma vävnadssnitt som figur 21 med Masson trikrom-färgning. Kollagenfibrer infärgas blått. Förstoring x1.

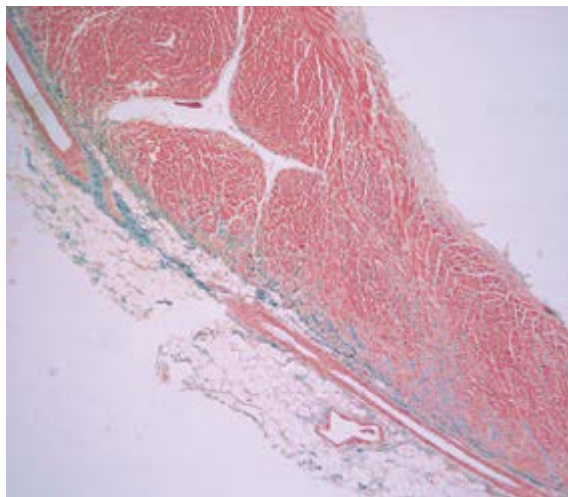


Figur 22. Kluster av adipocyter i övergången mellan ersättningsfibros och intakt myokard. Hematoxylin-eosin-färgning, förstoring x4.

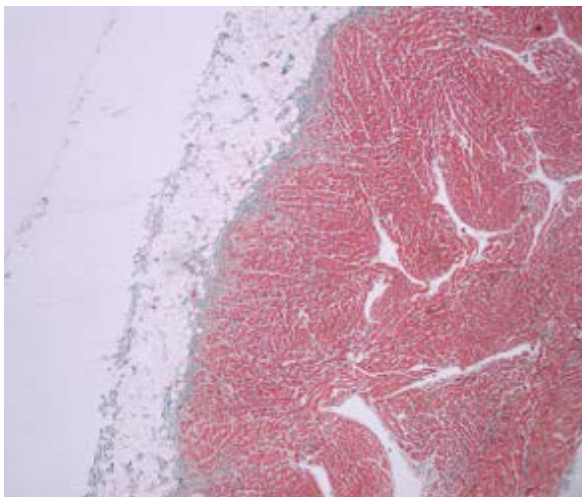


Figur 23. Broskmetaplasi, instöpta i extracellulärt matrix ses avrundade chondrocytliknande celler. Hematoxylin-eosin-färgning, förstoring x20.

Hos de sju katterna med tillgängliga vävnadssnitt från höger kammare sågs i samtliga vävnadssnitt fibrotiska förändringar i kammarväggen. I samtlig fall bedömdes fibrosen som interstitiell. Ett utmärkande drag hos samtliga av dessa snitt var den påtagliga subepikardiella distribution av fibrosen i myokardiet (se Figur 24 och 25).

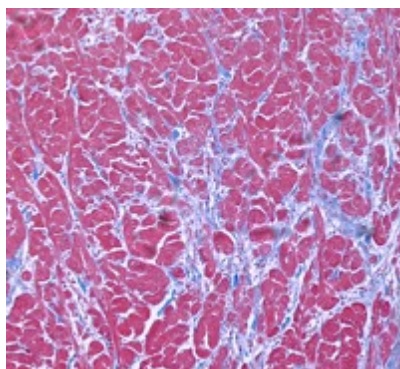


Figur 24. Katt nr 6, höger kammarvägg. Kraftig interstitiell fibros subepikardiellt som dissekerar in i myokardiet. Masson trikrom-färgning, förstoring x4.

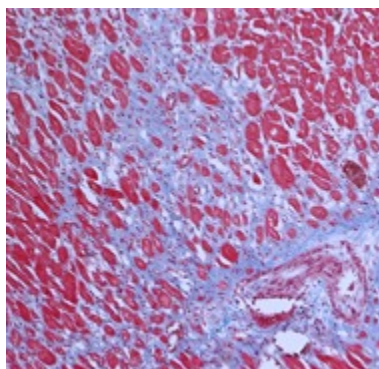


Figur 25. Katt nr 6, höger kammarvägg. I detta område ses en måttlig interstitiell fibros subepikardiellt. Masson trikrom-färgning, förstoring x4.

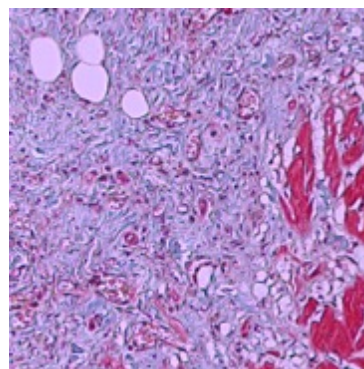
Vid gradering av fibrosen, i framförallt vänster kammare, förekom det emellertid fall där klassificeringen av de olika subtyperna inte var helt självklar: Hos sju katter sågs en mycket kraftig interstitiell fibros där en övervägande del av myokardiets normala arkitektur gått förlorad, men ännu inte helt ersatts med bindväv. I dessa områden sågs intakta, samt till viss del även degenererade myocyter, som omgavs av ett distinkt nätverk av fibroblaster och extracellulärt matrix. Morfologiskt gav dessa områden intrycket av att vara i ett slags övergångsstadie mellan en interstitiell fibros och ersättningsfibros (se Figur 26, a-c). Beslut togs att bedöma dessa områden som en lindrigare grad (grad 1-2; beroende på områdets omfattning i det aktuella vävnadssnittet) av ersättningsfibros.



a).



b).



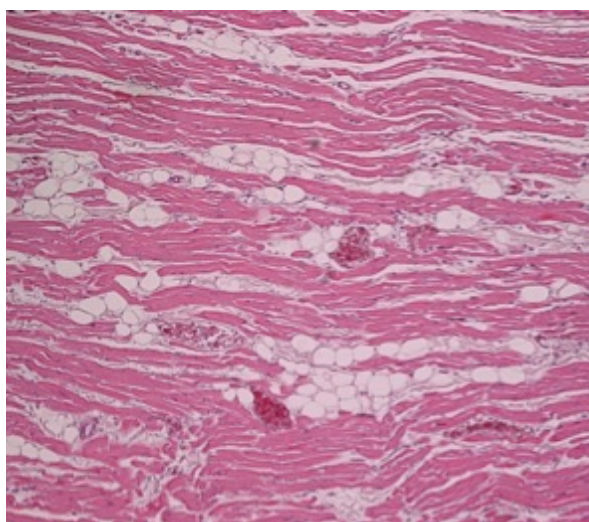
c).

Figur 26. a) Interstitiell fibros, b) Exempel på område som är svårt att definiera som antingen interstitiell fibros eller ersättningsfibros, c) Ersättningsfibros. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

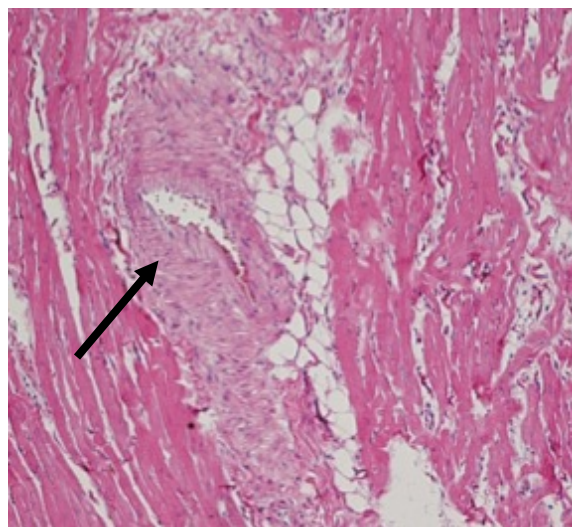
Fettinfiltration

En övervägande del av katterna uppvisade någon grad av fettinfiltration i myokardiet. Hos endast 2 av 17 katter dokumenterades en total avsaknad av fettvävnad i myokardiet. Fettcellerna förekom antingen som enskilda celler eller som kluster i varierande storlek. En multifokal utbredning var mest frekvent förekommande men förekomst av fokala större ansamlingar noterades hos flera katter. Adipocyterna kunde generellt påvisas i anslutning till eller centralt i områden med ersättningsfibros/interstitiell fibros. I enstaka snitt kunde en påtaglig perivaskulär alternativt subepikardiell distribution av adipocyterna ses (se Figur 28).

I ett vävnadssnitt (katt nr 2) sågs i septumväggen en mycket kraftig generellt utbredd fettinfiltration med kluster av adipocyter insprängt mellan myofibrerna (se Figur 27).



Figur 27. Kluster av adipocyter interstitiellt i myokardiet. I tillägg ses i detta snitt en interstitiell fibros. Masson trikrom-färgning, förstoring x10.

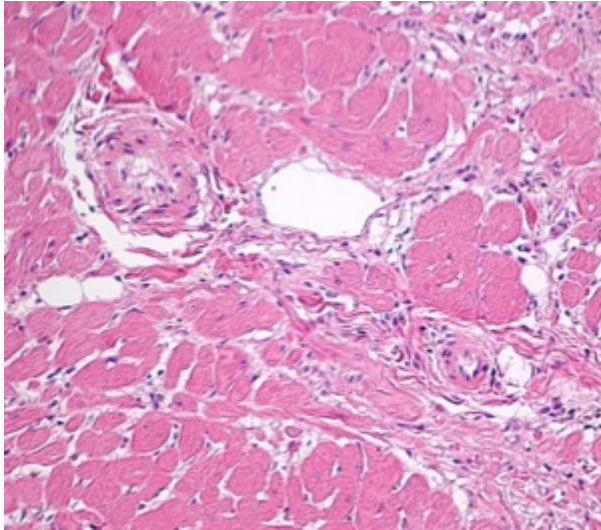


Figur 28. Större kluster av adipocyter, angiocentrisk distribution. I området ses ersättningsfibros perivaskulärt i anslutning till ett sklerotiskt kärl (pilen markerar kärlet). Masson-trikrom-färgning, förstoring x10.

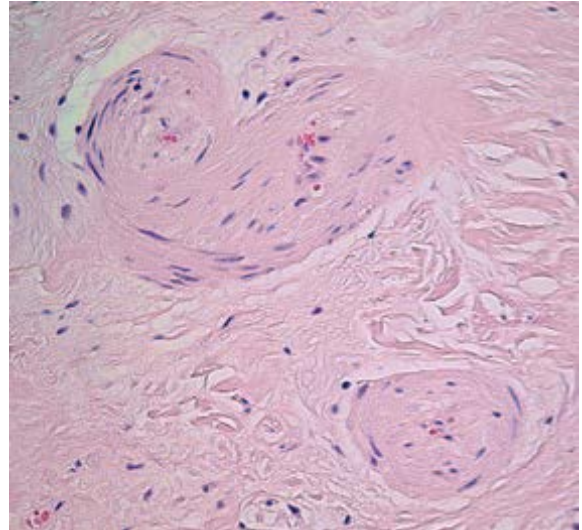
Ingen signifikant skillnad förelåg i graderingen av fettinfiltration mellan katter med endomyokardiell RCM (median 1,5, IQR 1-4) och katter med myokardiell RCM (median 1, IQR 1-3).

Intramural arterioskleros

En stor andel av katterna (94 %) uppvisade histologiska snitt med sklerotiska förändringar i kärlväggarna (Tabell 3). Förändringarna innefattade hypertrofierade, desorganiserade och hypereosinofila kärl (se Figur 29 och 30). Kärlförändringarna sågs framförallt i anslutning till områden med ersättningsfibros. I regioner med interstitiell fibros var förändringarna i kärlen inte lika påfallande. Ingen signifikant skillnad förelåg i graderingen av intramural arterioskleros mellan katter med endomyokardiell RCM (median 1, IQR 1-1) och katter med myokardiell RCM (median 1, IQR 1-1).



Figur 29. Arteriosklerotiska kärl. Perivaskulär ersättningsfibros. HE-färgning, förstoring x20.



Figur 30. Kraftiga sklerotiska förändringar som i det närmaste utplånat kärllumen. HE-färgning, blekt snitt, förstoring x40.

Tabell 3. Sammanställning av kliniska variabler, ekokardiografiska (n=8) samt histopatologiska fynd hos de 17 katter som obducerats.
VK=vänster kammare, HK=höger kammare.

ID	Ras	Kön	Ålder (år) vid diagnos	Resp. sjukd. tecken	Pares/ Paralys	Hjärt- svikt	Säkerhet vid eko.	Arytmi	Trombos/ Spontan eko- kontrast	Vänster förmak (makro)	Höger Förmak (makro)	Antal snitt	Form av restriktiv kardio- myopati	Plats	Ersätt- nings- fibros	Inter- stitiell fibros	Fett- infiltra- tion	Arterio- skleros
1	Huskatt	F	12,1	Nej	Nej	Nej	-	-	-	Kraftig dilatation	Måttlig dilatation	4 st	Myo- kardiell	VK, HK, septum	2	3	1	1
2	Huskatt	M	15,9	Ja	Ja	Ja	-	-	-	Lindrig dilatation	Info- saknas	3 st	Endomyo- kardiell	VK, septum	4	1	2	1
3	Huskatt	M	10,5	Nej	Nej	Nej	Sannolik	Supra- ventrikulär takykardi	Nej/Nej	Kraftig dilatation	Måttlig- kraftig dilatation	4 st	Endomyo- kardiell	VK, HK, septum	4	3	4	1
4	Birma	F	1,2	-	-	-	-	-	-	Lindrig dilatation	Normal	3 st	Myo- kardiell	VK, septum	2	1	0	1
5	Birma	M	12,3	Nej	Ja	?	-	-	-	Kraftig dilatation	Info- saknas	3 st	Endomyo- kardiell	VK, septum	4	2	1	1
6	Birma	F	5,4	Nej	Nej	?	Mindre sannolik	Sinusrytm	Nej/Nej	Kraftig dilatation	Kraftig dilatation	16 st	Endomyo- kardiell	VK, HK, septum	4	2	0	1
7	Birma	M	3,8	Ja	Nej	Ja	Säker	Förmaks- flimmer	Nej/Nej	Måttlig dilatation	Kraftig dilatation	9 st	Endomyo- kardiell	VK, HK, septum	2	2	1	1
8	Burma	M	10,2	Ja	Ja	Ja	-	-	-	Kraftig dilatation	Lindrig dilatation	4 st	Myo- kardiell	VK, septum	4	2	4	1
9	Huskatt	M	11,9	Ja	Nej	Ja	-	-	-	Kraftig dilatation	Info- saknas	6 st	Endomyo- kardiell	VK, septum	4	3	1	1
10	Maine coon	M	1,7	Ja	Nej	Ja	Säker	Sinusrytm	Nej/Nej	Normal	Info- saknas	4 st	Endomyo- kardiell	VK, septum	4	3	4	1
11	Huskatt	M	13,9	Ja	Nej	Ja	Säker	Förmaks- stillestånd	Ja/Ja	Kraftig dilatation	Dilatation	4 st	Endomyo- kardiell	VK, septum	4	4	1	1
12	Birma	M	1,9	Nej	Ja	Nej	Säker	Sinusrytm	Ja/Ja	Normal	Måttlig dilatation	3 st	Endomyo- kardiell	VK, septum	0	3	2	0
13	Exotic	M	8,4	Ja	Nej	Ja	Säker	Förmaks- flimmer	Nej/Ja	Kraftig dilatation	Kraftig dilatation	9 st	Myo- kardiell	VK, HK, septum	3	4	3	1
14	Birma	F	10,6	Nej	Ja	?	-	-	-	Kraftig dilatation	Kraftig dilatation	3 st	Myo- kardiell	VK, HK	2	4	1	1
15	Perser	F	7,8	Ja	Nej	Ja	-	-	-	Kraftig dilatation	Lindrig dilatation	6 st	Myo- kardiell	VK, septum	3	3	1	1
16	Perser	M	6,0	Nej	Nej	?	-	-	-	Måttlig dilatation	Måttlig dilatation	2 st	Myo- kardiell	VK, septum	3	4	1	1
17	Huskatt	M	9,3	Ja	Nej	Ja	Säker	?	Nej/nej	Kraftig dilatation	Kraftig dilatation	4 st	Endomyo- kardiell	VK, septum	4	3	4	1

DISKUSSION

I hjärtmuskelvävnaden från de 17 katterna diagnostiserade med RCM, kunde en anmärkningsvärd grad av fibros påvisas i vänster kammare. Utöver detta kunde histopatologiska förändringar, i form av subepikardiell fibros, även påvisas i höger kammarevägg. En skillnad i distribution av de fibrotiska lesionerna kunde ses mellan höger respektive vänster kammare. Likaså kunde en signifikant skillnad i andelen ersättningsfibros ses mellan den endomyokardiella och myokardiella formen av RCM. Förändringar såsom fettinfiltration och arterioskleros kunde observeras hos en övervägande del av katterna. Sammantaget överensstämde flera av de histologiska lesionerna som observerades i denna studie med de fynd som finns publicerade beträffande RCM hos katt (Fox, 2004; Kimura *et al.*, 2016).

Den anmärkningsvärda omfattningen av fibros i vänster kammare var det mest påfallande fyndet av de variabler som studerades i det här arbetet. Hos drygt 70 % av katterna kunde den högsta graden (grad 4) av fibrotiska förändringar noteras för de fibrotiska subtyperna (ersättningsfibros och interstitiell fibros).

Ett annat mycket intressant fynd i denna studie, var de påvisade förändringarna i höger kammare: Av de sju katterna med tillgängliga vävnadssnitt från höger kammare kunde en interstitiell fibros noteras i samtliga snitt. Mycket lite information rörande histopatologiska förändringar i höger kammare finns beskrivet i litteraturen. I studier av Kienle (1998) och Fox (2004) framgår det att patologiska och histopatologiska lesioner kan ses biventrikulärt men någon närmare beskrivning av lesionerna finns ej. Den mängd fibros som påvisades i höger kammare hos katterna med RCM i denna studie bedömdes inte vara inom normalvariation för katt.

Anmärkningsvärt var även fibrosens distribution i de olika hjärthälvorna. I vänster kammare hade fibrosen generellt en endomyokardiell eller myokardiell utbredning, endast i enstaka fall sågs fibrosen sträcka sig ut mot den epikardiella sidan. I samtliga vävnadssnitt från höger kammare sågs, till skillnad från vänster kammare, en övervägande subepikardiell distribution av den interstitiella fibrosen. Dessa fynd tyder på att RCM hos katt, i de flesta fallen, är en biventrikulär sjukdom.

Bland de 17 katterna fanns båda formerna av RCM representerade, med en marginell överrepresentation av den endomyokardiella formen. Graden av ersättningsfibros var signifikant högre ($P = 0.048$) i den endomyokardiella formen av RCM till skillnad från myokardiell RCM. Ingen statistisk säkerställd skillnad kunde ses i graderingen av interstitiell fibros mellan endomyokardiell och myokardiell RCM.

I de sju fallen det förekom problem med att likställa fibrosen med någon av subtyperna interstitiell fibros och ersättningsfibros (se Figur 27, a-c), fanns ett behov av ytterligare ett begrepp för att kunna beskriva denna gråzon. Ett sådant begrepp skulle förslagsvis kunna vara "övergångsfibros" (eng. *transitional fibrosis*). Användning av detta kan övervägas att användas i framtida studier för att kunna återge en mer beskrivande bild av förändringarna i vävnaden.

Fettinfiltration i samband med RCM har tidigare beskrivits av Fox (2004). Hos hela 88 % av katterna i vår studiepopulation kunde en lindrig till mycket kraftig grad av fettinfiltration ses. Enstaka eller kluster av adipocyter kunde generellt observeras i eller i anslutning till områden med ersättningsfibros eller interstitiell fibros. Hos enstaka katter sågs en perivaskulär eller subepikardiell distribution. Fettinfiltraten förekom både i vänster och höger kammare. Vid andra kardiomyopatier hos olika species finns en liknande histologisk bild beskriven, där fettinfiltrat förekommer i kombination med fibrotiska förändringar. Exempel på sådana tillstånd är ARVC hos katt och boxer samt DCM hos doberman och boxer. Vid ARVC ses primärt högersidiga förändringar som startar i epikardiet och sprider sig genom myokardiet mot den endokardiella sidan (Corrado *et al.*, 2000; Fox *et al.*, 2000; Harvey *et al.*, 2005). Transdifferentiation¹ av myocyter till mogna adipocyter har föreslagits som en möjlig patogenetisk mekanism vid ARVC (d'Amati *et al.*, 2000).

Den histopatologiska bilden vid RCM lämnar många frågor att besvara. De primära frågorna är hur och varför denna omfattande fibros uppstår? Huruvida fibrosen uppkommer som en respons (avläkning) till följd av en myocytnekros eller om nekrosen sker till följd av fibrosens utbredning är ej fastställt.

En liknade frågeställning föreligger rörande de kärlförändringar som observerats hos katter med RCM. I denna studie kunde sklerotiska förändringar i intramurala kärl observeras hos samtliga katter utom en. De kraftigaste förändringarna sågs framförallt i anslutning till områden med ersättningsfibros. Även gällande dessa förändringar uppstår frågeställningen; hur och när de uppstår i patogenesen. Är de en primär orsak eller uppkommer de sekundärt till följd av fibrosen? En teori som presenterats är att de arteriosklerotiska förändringarna kan anses primära och att de sekundärt påverkar blodförsörjningen till myokardiet och därmed orsakar regional hypoxi som yttrar sig i form av myocytnekros och fibros (Sabbah *et al.*, 1995; Falk *et al.*, 2006). Generellt uppstår en ”hönan-ägget” problematik där det inte går att fastställa vilka patologiska förändringar som uppkommer när i patogenesen.

En annan intressant iakttagelse var den påtagliga överrepresentationen av raserna; huskatt och birma; som framgick i studiepopulationen. Dessa två raser har rapporterats som predisponerade kattraser i tidigare studier (Meurs *et al.*, 2000; Ferasin *et al.*, 2003).

Fokus för denna studie har varit de histopatologiska förändringarna vid RCM. Av den anledningen har resultaten från de ekokardiografiska undersökningarna ej analyserats vidare. Ultraljudsundersökningarna användes främst i ett diagnostiskt syfte, och baserat på fynden bedömdes det hur kliniskt sannolikt det var att katterna hade RCM. Inklusionskriterierna som användes i denna studie avviker något från de som använts vid liknande studier av katter med RCM (Kimura *et al.*, 2016; Ferasin, 2003; Fox *et al.*, 2014). I denna studie inkluderades samtliga katter som hade fått diagnosen fastställd vid ekokardiografisk undersökning och/eller via histopatologiska fynd. Det fanns således inget krav på att katten skulle ha genomgått båda undersökningsformerna för att inkluderas i studien.

¹ Omvandling av en differentierad celltyp till en annan.

Diagnostiken av RCM beskrivs ofta som en utmaning. Primärt grundar sig *ante mortem* diagnostiken på ekokardiografiska fynd. Bristen på fastställda kriterier och definitioner lämnar dessvärre stort utrymme för en subjektiv bedömning, vilket kan resultera i tveksam eller rent felaktig diagnos. Generellt uppvisar sjukdomen en strukturell heterogenitet vilket försvårar diagnostiken och klassificeringen ytterligare. I tillägg till detta kan andra typer av kardiomyopater uppvisa liknande strukturella förändringar som RCM; detta till följd av att remodeleringsprocessen och de kompensatoriska mekanismerna i hjärtat, i flera avseenden, är desamma oavsett etiologi.

Ultraljudsdiagnostiken har, trots vissa oklarheter, bidragit till att öka den kliniska medvetenheten om sjukdomen och därmed ökat möjligheten att upptäcka RCM *ante mortem*. Frågan är dock om ultraljud är ett tillräckligt känsligt diagnostiskt hjälpmedel för att upptäcka RCM redan under det prekliniska stadiet. I dagsläget vet vi för lite om sjukdomen och dess patogenes för att kunna besvara denna fråga.

Begränsningar i studien

Mängden tillgänglig information och material varierade mellan katterna och på grund av att studien genomfördes retrospektivt, kunde saknad information inte kompletteras i efterhand. Likaså varierade kvalitén på de histologiska vävnadssnitten: Enstaka snitt var till exempel bleka, vilket kan ha påverkat bedömningen och graderingen av lesionerna. Vävnadssnitten saknade märkning varpå det inte gick att fastställa vävnadens anatomiska ursprung. Antalet snitt varierade mellan katterna, vilket innebar en risk att lesioner i andra delar av hjärtat förbisågs hos de katter med få tillgängliga vävnadssnitt. Med anledning av detta gick det heller inte att fastställa om de lesioner som observerades var en lokal process eller en generell process som involverade flera delar av hjärtat. Detta belyser behovet av ett standardiserat protokoll vid obduktion av katter med misstanke om kardiomyopati/hjärtsjukdom.

Upptäckten av lesionerna i höger kammarvägg belyser behovet av en ökad kunskap i vad som kan betecknas som normala histologiska förändringar i hjärtat hos både yngre och äldre katter. Med anledning av detta hade det i denna studie varit fördelaktigt med en kontrollgrupp med friska katter i samma åldersspann för att kunna jämföra lesionerna mellan grupperna.

Vidare framgick inte alltid, i journaler, information gällande andra sjukdomar eller tillstånd hos katterna. Hyperthyroidism, hypovolemi och systemisk hypertension är alla tillstånd som kan påverka bedömningen av hjärtats dimensioner vid ekokardiografisk undersökningen (Liu *et al.*, 1984, Henik *et al.*, 2004). Då några av katterna var medelålders-äldre finns en risk att dessa tillstånd kan ha koexisterat och därmed påverkat det strukturella och funktionella uttrycket. Detta är en potentiell felkälla som måste tas i beaktning vid tolkning av resultatet.

Samtlig data i denna studie; klinisk bild, ekokardiografisk undersökning samt makroskopisk och histopatologisk bild baserades på subjektiva bedömningar och kvantifieringar. En objektiv mätmetod gällande graderingen av de histologiska lesionerna (fibros och fettinfiltration) hade varit att föredra, men i dagsläget finns inte någon sådan metod (som har validerats för katt) tillgänglig.

Obduktionerna, varifrån de makroskopiska bedömningarna inhämtades, hade genomförts av flera olika veterinärmedicinska patologer vid SLU. Kunskapen och erfarenheten mellan patologerna kan antas ha varierat och därmed bidragit till en icke likvärdig tolkning av de makroskopiska förändringarna.

En annan viktig potentiell felkälla att belysa är det histopatologiska urvalet i denna studie. Av totalt 54 katter som diagnostiserats med RCM fanns endast histologiskt material från 17 av katterna. Studiepopulationen kan sålunda anses som relativt liten. Vidare kan ett icke representativt urval resultera i en icke representativ histologisk bild. En större studiepopulation hade eventuellt bidragit till mer tillförlitliga histologiska resultat. En begränsad studiepopulation med hänsyn till antal inkluderade katter är dock en gemensam nämnare för de flesta studier rörande RCM hos katt. På grund av den låga prevalensen är det svårt att under en rimlig tid samla in ett tillräckligt stort studiematerial. Detta är förmodligen en av de främsta anledningarna till att så få studier gjorts inom området och att kunskapen inom RCM har halkat efter övriga kardiomyopatier, såsom HCM och DCM.

Konklusion

Sammantaget kunde en endomyokardiell eller myokardiell fibros observeras hos samtliga katter i det aktuella studiematerialet. Graden av ersättningsfibros skiljde sig åt mellan den endomyokardiella och myokardiella formen av RCM. Hos katterna med endomyokardiell RCM kunde en signifikant högre grad av ersättningsfibros ses jämfört med katterna med myokardiell RCM. I tillägg kunde en varierande grad av fettinfiltrat ses, i eller i anslutning till områden med fibros, hos majoriteten av katterna. Proliferativa och degenerativa förändringar i intramurala kärl var ett mycket frekvent förekommande fynd, särskilt i områden med fibrotiska förändringar. Utöver detta gjordes fynd, i form av interstitiell fibros med en subepikardiell distribution i höger kammare.

Den här studien kan bidra med ökad information om vanliga histopatologiska fynd vid RCM hos katt. En sådan kunskap kan förhoppningsvis vara av värde i det fortsatta arbetet med att optimera sjukdomsdefinitionen samt bidra till en ökad förståelse för sjukdomsförloppet hos drabbade katter.

Ett stort tack till...

min huvudhandledare **Ingrid Ljungvall** för att med ett stort engagemang och intresse möjliggjort detta arbete. Din otroliga kompetens samt stöd och uppmuntran har varit guld värt, tack!

min biträdande handledare **Jens Häggström** för all hjälp med det ekokardiografiska materialet, samt dina viktiga åsikter och kommentarer genom arbetets gång.

min biträdande handledare **Alexandra Leijon** för all hjälp med mikroskoperingen. Hade det inte varit för dig hade jag suttit där än idag... Du har även förgyllt denna hösten med härliga kattdiskussioner. Alltid lika roligt att träffa någon med samma kärlek till dessa bedårande små "pälsklingar".

min biträdande handledare **Fredrik Södersten** för hjälp med mikroskoperingen.

Christina, Agneta och **Beate** vid laboratoriet vid Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap. Utan er hade detta arbete inte varit möjligt.

min examinator **Katja Höglund**.

REFERENSER

- Bilheimer, D.W., Buja, L.M., Parkey, R.W., Bonte, F. J., Willerson, J.T. (1978). Fatty acid accumulation and abnormal lipid deposition in peripheral and border zones of experimental myocardial infarcts. *Journal of Nuclear Medicine*, 19:276–283.
- Cohn, J.N., Ferrari, R., Sharpe, N. (2000). Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College Cardiology*, 35(3):569-82.
- Corrado, D., Basso, C., Thiene, G. (2000). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart*, 83:588–595.
- Côte, E., Harpster, N. K., Laste, N. J., MacDonald, K. A., Kittleson, M. D., Bond, B. R., Barrett, K. A., Ettinger, S. J., Atkins, C. E. (2004). Atrial fibrillation in cats: 50 cases (1979-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225:256-260.
- Côte, E., MacDonald, K. A., Meurs, K. M., Sleeper, M. M. (2011a). Restrictive/Unclassified Cardiomyopathy. I: *Feline Cardiology*. 1:a utgåvan. Chapter 12. Wiley-Blackwell, Ames.
- Côte, E., MacDonald, K. A., Meurs, K. M., Sleeper, M. M. (2011b). Which drug for which disease. I: *Feline Cardiology*. 1:a utgåvan. Chapter 28. Wiley-Blackwell, Ames.
- d'Amati, G., diGioia, C. R. T., Giordano, C., Gallo, P. (2000) Myocyte transdifferentiation. A possible pathogenetic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 124:287–290.
- Ekman, E. (2009). *Restriktiv kardiomyopati hos en familj av birmakatter*. Sveriges lantbruksuniversitet. Veterinärprogrammet (Examensarbete 2009:31).
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 29:270–276.
- Falk, T., Jönsson, L., Olsen, L.H. & Pedersen, H.D. (2006). Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*, 15:185-93.
- Ferasin, L. (2009). Feline myocardial disease. 1: Classification, pathophysiology and clinical presentation. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11:3-13.
- Ferasin, L. (2012). Feline cardiomyopathy. I: *Practice*, 34:204-213.
- Ferasin, L., Sturgess, C. P., Cannon, M. J., Caney, S. M. A., Gruffydd-Jones, T. J. and Wotton, P. R. (2003). Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5:151-159.
- Fox, P. R. (2004). Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6:25-31.
- Fox, P. R., Basso, C., Thiene, G., Maron, B. J. (2014). Spontaneously occurring restrictive nonhypertrophied cardiomyopathy in domestic cats: a new animal model of human disease. *Cardiovascular Pathology*, 23:28-34.
- Fox, P.R., Maron, B. J., Basso, C., Liu, S., Thiene, G. (2000). Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: a new animal model similar to the human disease. *Circulation*, 102:1863-1870.
- Fox, P. R., Sisson, D., Moise, N. S. (1999). *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, 2:utgåvan. Philadelphia, W.B. Saunders Company.
- Gallo, P. & d'Amati, G. (2001). Cardiomyopathies. I: *Cardiovascular Pathology*, 3:e utgåvan. 285-325. Churchill Livingstone, New York.

- Harvey, A. M., Battersby, I. A., Faena, M., Fewes, D., Darke, P. G., Ferasin, L. (2005). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in two cats. *Journal of Small Animal Practice*, 46:151–156.
- Henik, R.A., Stepien, R.L., Bortnowski, H.B. (2004). Spectrum of M-Mode Echocardiographic Abnormalities in 75 Cats With Systemic Hypertension. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40:359–363.
- Häggström, J., Fuentes, V. L., Wess, G. (2015). Screening for hyperthropic cardiomyopathy in cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17:134-149.
- Kaski, J. P., Syrris, P., Burch, M., Tomé-Esteban, M.T., Fenton, M., Christiansen, M., Andersen, P. S., Sebire, N., Ashworth, M., Deanfield, J. E., McKenna, W. J., Elliot, P. M. (2008). Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart*, 94:1478–1484.
- Kienle, R.D. (1998). Feline unclassified and restrictive cardiomyopathy. I: Kittleson, M.D. & Kienle, R.D., *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St. Louis, MO: Mosby Inc. 9, 363-369.
- Kimura, Y., Fukushima, R., Hirakawa, A., Kobayashi, M., Machida, N. (2016). Epidemiological and clinical features of the endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy in cats: a review of 41 cases. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78:781-784.
- Kittleson, M.D. (1998a). Pathophysiology of heart failure. I: Kittleson, M.D. & Kienle, R.D. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St. Louis, MO: Mosby Inc. 9, 136-148.
- Kittleson, M.D. (1998b). Hypertrophic cardiomyopathy. I: Kittleson, M.D. & Kienle, R.D. *Small Animal Cardiovascular Medicine*. St. Louis, MO: Mosby Inc. 21, 347-362
- Kittleson, M.D. (2014). *Feline Restrictive Cardiomyopathy*. [online]. Case Studies In Small Animal Cardiovascular Medicine. Tillgänglig: http://www.vetmed.ucdavis.edu/vmth/small_animal/cardio_kittleson/cases/case36/text.htm [2016-10-10].
- Kushwaha, S.S., Fallon, J.T., Fuster, V. (1997). Restrictive cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 336:267-276.
- König, H.E., Maierl, J., Liebich, H.-G. (2009). Organs of the cardiovascular system I: König, H.E. & Liebich, H.-G., *Veterinary Anatomy of Domestic Animals: Textbook and Colour Atlas*. 4:e utgåvan. Stuttgart: Schattauer, 441-474.
- Liu, S. K. (1985). Myocarditis and cardiomyopathy in the dog and cat. *Hearts Vessels Suppl*, 1:122-126.
- Liu, S.K., Peterson, M.E., Fox, P.R. (1984). Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185:52–57.
- Luetmer, P. H., Edwards, W. D., Seward, J. B., Tajik A. J. (1986). Incidence and distribution of left ventricular false tendons: an autopsy study of 483 normal human hearts. *Journal of the American College Cardiology*, 8:179–183.
- Macedo, R., Prakasa, K., Tichnell, C., Marcus, F., Calkins, H., Lima, J. A. C., Bluemke, D.A. (2007). Marked lipomatous infiltration of the right ventricle: MRI Findings in relation to arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *American Journal of Roentgenology*, 188:423– 427.
- Maron, B. J., Towbin, J. A., Thiene, G. et al. (2006). “Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention” *Circulation*, 113:1807–1816.
- Maxie, M.G. & Robinson, W.F. (2015). Cardiovascular system. In: *Jubb, Kennedy, Palmers`s Pathology of Domestic Animals*, 6:e utgåvan, Saunders Elsevier, Philadelphia.

- Mescher A.L. (2009). *Junqueira's Basic Histology text och atlas*, 12:e utgåvan. New York: McGraw-Hill Education.
- Meurs, K.M., Fox, P. R., Magnon, A. L., Liu, S., Towbin, J. A. (2000). Molecular screening by polymerase chain reaction detects panleukopenia virus DNA in formalin-fixed hearts from cats with idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *Cardiovascular Pathology*, 9:119-126.
- Mewton, N., Liu, C. Y., Croisille, P., Bluemke, D., Lima, J. (2011). Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of the American College Cardiology*, 57:891–903.
- Nelson, R. W., Couto, C. G. et al. (2014). *Small Animal Internal Medicine*, 5:e utgåvan. Mosby Elsevier, St Louis.
- Opie, L.H., Commerford, P.J., Gersh, B.J., Pfeffer, M.A. (2006). Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*, 367:356-367.
- Pion, P.D., Kittleson, M. D., Rogers, Q. R., Morris, J. G. (1987). Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine – A reversible cardiomyopathy. *Science*, 237:764-768.
- Richardson, P., McKenna, W., Bristow. M. et al. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies, *Circulation*, 93:841-842.
- Riesen, S.C., Kovacevic, A., Lombard, C.W., Amberger, C. (2007). Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde*, 149:65–71.
- Rosonowski, A., Ruzyllo, W., Chrzanowski, M. (1986). Ultrastructural aspect of subendocardial fat cells accumulation. *Zentralblatt für Allgemeine Pathologie*, 131:349–355.
- Sabbah, H.N., Sharov, V.G., Lesch, M., Goldstein, S. (1995). Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 147:29-34.
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O., Hoove, K. (2010). The Cardiovascular System. I: *Physiology of Domestic Animals*. 2:a utgåvan. Scandinavian Veterinary Press, Oslo, Norge. 355-424.
- Smith, F. W. K. Jr., Tilley, L. P., Oyama, M. A., Sleeper, M. M. (2015). Feline Cardiomyopathy. I: *Manual of Canine and Feline cardiomyopathy*. 5:e utgåvan. Elsevier. 171-175.
- Stalis, I. H., Bossbaly, M. J., Van Winkle, T. J. (1995). Feline endomyocarditis and left ventricular endocardial fibrosis. *Veterinary Pathology*, 32:122-126.
- Tansey, D.K., Aly, Z., Sheppard, M.N. (2005). Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology*. 46:98–104.
- Walker, C.A. & Spinale, F.G. (1999). The structure and function of the cardiac myocyte: a review of fundamental concepts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 118:375-82.
- Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. (1980). *British Heart Journal*, 44:672-673.
- Wilkie, L. J., Smith, K. Fuentes, V. L. (2015). Cardiac pathology findings in 252 cats presented for necropsy; a comparison of cats with unexpected death versus other deaths. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17:329-340.
- Zachary, J. F. & McGavin, M. D. (2011). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 5:e utgåvan. Elsevier, St. Louis, Mosby.