



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och
veterinär folkhälsovetenskap

Hypertrofisk och dilaterad kardiomyopati hos katt och hund

- Likheter och skillnader mellan djurslag samt inom respektive kardiomyopati med fokus på etiologi

Sophia Lindemark

*Uppsala
2018*

Hypertrofisk och dilaterad kardiomyopati hos katt och hund

Likheter och skillnader mellan djurslag samt inom respektive kardiomyopati med fokus på etiologi

Hypertrophic and dilated cardiomyopathy in cats and dogs

Similarities and differences between species as well as within each cardiomyopathy, with focus on etiology

Sophia Lindemark

Handledare: Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap

Examinator: Maria Löfgren, institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2018:55

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

Nyckelord: dilaterad kardiomyopati, DCM, hypertrofisk kardiomyopati, HCM, förekomst, patofysiologi, etiologi

Key words: dilated cardiomyopathy, DCM, hypertrophic cardiomyopathy, HCM, prevalence, pathophysiology, etiology

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Dilaterad kardiomyopati (DCM)	4
Förekomst – vilka hundar drabbas?	4
Patofysiologi – vad ses generellt vid DCM?.....	4
Symptom och komplikationer	5
Etiologi, teorier	5
DCM hos katt	6
DCM hos människa.....	7
Hypertrofisk kardiomyopati (HCM).....	7
Förekomst – vilka katter drabbas?	7
Patofysiologi – vad ses generellt vid HCM?.....	7
Symptom och komplikationer	8
Etiologi, teorier	8
HCM hos hund.....	9
HCM hos människa.....	10
DISKUSSION	10
Skillnader och likheter	10
Avslutande reflektioner	12
LITTERATURFÖRTECKNING	13

SAMMANFATTNING

Hypertrofisk och dilaterad kardiomyopati (HCM respektive DCM) är två olika hjärtsjukdomar som båda förekommer hos hund och katt. HCM ses i majoriteten av fallen hos katter, medan DCM förekommer hos hundar i större utsträckning. De har båda en komplex patofysiologi men med åtskiljande karaktäristiska förändringar i hjärtat hos drabbade djur. Vid HCM har hjärtat en nedsatt diastolisk funktion, medan det vid DCM har en nedsatt systolisk funktion. Med tiden fås en progressiv hjärtsvikt oavsett vilken av kardiomyopatierna det handlar om, vilket ger upphov till kliniska symptom till följd av hjärtpatologin.

Jämförande studier inom vardera kardiomyopati finns, där man i de flesta fall jämför antingen hund eller katt med människa. Däremot ser det inte likadant ut vad gäller jämförandet mellan HCM och DCM eller jämförelsen av en kardiomyopati mellan de båda djurslagen hund och katt. Vad för skillnader och likheter finns det mellan respektive inom de två kardiomyopatierna? Finns det några samband gällande etiologi?

Katter drabbas i större utsträckning av HCM än hundar och tvärtom föreligger för DCM. Även om det är ovanligt att respektive kardiomyopati förekommer hos det andra djurslaget, är det inte omöjligt. Hos katter upptäckte man bristen på den essentiella aminosyran taurin som en bakomliggande orsak till varför katter insjuknar i DCM och antalet sjuka katter minskade efter tillsättning av taurin i kommersiellt kattfoder. I en studie på hundar med DCM upptäckte man låga plasmakoncentrationer av taurin hos dessa, följt av en förbättrad hjärtmuskelfunktion när man sedan gav hundarna tillskott av taurin och karnitin.

HCM hos hund har inte rapporterats förekomma i samma omfattning som DCM hos katt. Inte heller finns några kända teorier om varför de få hundar som insjuknar gör det. Hos vissa kattraser har man identifierat mutationer i gener för särskilda muskelproteiner som möjligtvis har en koppling till HCM.

Orsakerna bakom respektive kardiomyopati är inte helt kända och det finns ett flertal teorier, men också studier som kunnat påvisa mutationer i olika gener hos drabbade djur. Dock har dessa mutationer även kunnat ses hos friska djur, vilket indikerar att ytterligare bakomliggande faktorer spelar in i sjukdomarnas helhetsbild och fler studier behöver genomföras. Gemensamma spekulationer kring resultatet av mutationerna är att den kontraktila förmågan påverkas, antingen genom en eventuellt försämrad mekanisk stresstålighet som hos DCM, eller genom en möjlig påverkan på kontraktila muskelproteiner som hos HCM.

SUMMARY

Hypertrophic and dilated cardiomyopathy (HCM and DCM) are two different diseases of the heart muscle. While HCM is most often observed in cats, DCM is more commonly seen in dogs. They both have a complex pathophysiology and each display characteristic changes of the heart. A diastolic dysfunction of the heart is acquired with HCM, while a systolic dysfunction is seen with DCM. Regardless of cardiomyopathy, congestive heart failure develops with time and clinical signs due to the pathology of the heart can be observed.

There are comparative studies within each cardiomyopathy where dogs or cats are compared to humans. However, when it comes to comparing HCM and DCM to each other, or the comparison of one of the cardiomyopathies within two species – in this case, cats and dogs - the information or number of studies is scarce. What differences and similarities are there between the two cardiomyopathies and within each? Are there correlations when it comes to etiology?

Cats are affected by HCM to a greater extent than dogs and it's the other way around with DCM. Even if it's unusual for each cardiomyopathy to be seen with the other species where it doesn't occur as often, it does happen. The discovery of taurine deficiency as a reason for DCM occurring in cats led to supplementation of this essential amino acid to all commercial cat foods, followed by a decrease of cats with DCM. Low plasma concentration of taurine was discovered in a study on dogs with DCM, followed by an improved heart muscle function when the dogs were supplemented with taurine and carnitine.

The frequency of HCM in dogs has not been described to the same extent as DCM within the cat population, nor are there any known theories as to why the few dogs seen with HCM are affected by it. Mutations in genes encoding for certain muscle proteins has been identified in some breeds of cats. These mutations might be connected to HCM.

The causes of each cardiomyopathy are not fully identified and there are various theories, but there are studies showing mutations in different genes within affected animals. However, these mutations have also been identified in healthy animals, which shows that additional factors play a part in each heart disease and further research is needed. When it comes to the result of the mutations, one shared observation could be the fact that contractile capability is affected. Either by a possible impairment of the mechanical stress mechanisms of the heart as seen in DCM, or the possible effect on contractile muscle proteins as in HCM.

INLEDNING

Kardiomyopati är en grupp av sjukdomar som resulterar i en strukturell och funktionell nedsättning av hjärtmuskeln (Fox, 2003). Ett hjärta som inte klarar av att jobba normalt kan innebära en nedsatt förmåga att pumpa ut en tillräcklig mängd blod – systolisk dysfunktion, en otillräcklig kammarpåfyllning – diastolisk dysfunktion, eller båda. Oavsett vilken man talar om fås en minskning i slagvolym, vilket leder till ett minskat cardiac output och därmed en sänkning i det arteriella blodtrycket (Miller & Gal, 2017).

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en vanlig hjärtsjukdom hos större hundraser (Tidholm & Jönsson, 1997; Dambach *et al.*, 1999) och den generella makroskopiska bilden visar ett avrundat hjärta med en avsevärd dilatation av vänster kammare som får till följd att hjärtats systoliska funktion blir nedsatt (Miller & Gal, 2017). Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är en vanlig hjärtsjukdom hos katt (Granström *et al.*, 2011) där hypertrofi av kardiomyocyterna i vänster kammarvägg leder till ett minskat kammarlumen och en försämrad diastolisk funktion (Fox, 2003; Miller & Gal, 2017).

När jag läste om de här sjukdomarna under andra året på veterinärprogrammet på SLU, antecknade jag dem som ”HCM – kattens kardiomyopati” och ”DCM – hundens kardiomyopati”. När man söker information om dem på nätet, så är det i hastiga drag ungefär så det ser ut. Jag blev framförallt nyfiken på hur förekomsten av respektive sjukdom ser ut hos det andra djurslaget och vad för likheter och skillnader som kunde tänkas finnas. Senare utökades frågeställningen till att även inkludera vilka spekulationer som finns kring, samt om man eventuellt kan finna några samband mellan vad som orsakar HCM resp. DCM. Är det verkligen fullständigt olika sjukdomar som måste hållas helt åtskilda i vidare forskning och utredning? Gäller även den avgränsningen över djurslagsgränserna för katt resp. hund?

MATERIAL OCH METODER

Jag har framförallt gjort min litteratursökning via Scopus och PubMed, där jag använt mig av sökord som bl.a. (dog OR dogs OR canine OR canines) AND (dilat* AND cardiomyopath* OR dilated cardiomyopathy OR DCM) samt (cat OR cats OR feline OR felines) AND (hypertroph* AND cardiomyopath* OR hypertrophic cardiomyopathy OR HCM). De artiklar jag ansett vara relevanta har i sin tur haft ytterligare användbara referenser i sina källförteckningar som antingen har gått att hitta genom en URL i själva källförteckningen, eller genom att söka efter via databaser eller via google för att sen komma vidare till databaser som PubMed i de flesta fall.

LITTERATURÖVERSIKT

Dilaterad kardiomyopati (DCM)

Förekomst – vilka hundar drabbas?

Dilaterad kardiomyopati är en vanlig hjärtsjukdom på hund. Flera studier har visat att en viss raspredisponering förekommer hos större raser som boxer, dobermann pinscher, grand danois och irländska varghundar (Tidholm & Jönsson, 1997; Cobb *et al.*, 1996). Även om sjukdomen är vanligast hos större hundar förekommer den också hos den mindre rasen cocker spaniel (Kittleson *et al.*, 1997). Förekomsten av DCM i den globala hundpopulationen är inte klarlagd, men den uppskattas ha en prevalens på ungefär 0.5% (Sisson & Thomas, 1995).

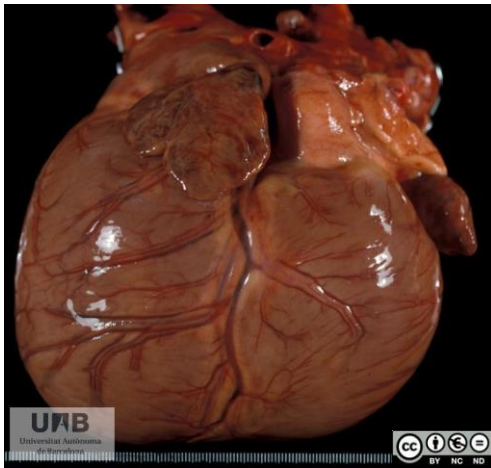
DCM misstänks vara en ärftlig sjukdom då den identifieras i högre grad hos vissa raser. Ett autosomt, dominant nedärvningsmönster har föreslagits hos irländsk varghund, boxer och dobermann. (Cobb *et al.*, 1996; Palermo *et al.*, 2011; Meurs, 1998).

I en studie på 412 dobermannhundar där man ville undersöka prevalensen av kardiomyopati i olika åldersgrupper, valde man att dela in hundarna i olika grupper beroende på vilka kriterier de uppfyllde. Med hjälp av ultraljudsundersökningar, EKG under 24h samt kliniska symptom ansågs hundarna antingen vara helt friska, befinna sig i en subklinisk fas av DCM (d.v.s. innan kliniska tecken på hjärtsvikt uppstått och hundarna ansågs vara till synes friska av ägare), eller i en klinisk fas av DCM (då symptom på hjärtsvikt uppstått). Den största gruppen av individer som mötte kriterierna för det sistnämnda var sex år gamla eller äldre (Wess *et al.*, 2010) och det har påvisats i fler studier med andra hundraser att prevalensen är som högst hos hundar som är omkring fem till sju år (Tidholm *et al.*, 2001). Enligt äldre studier från 90-talet är det till största del hanhundar som insjuknar (Sisson & Thomas, 1995; Tidholm & Jönsson, 1997), men i den stora dobermannstudien kunde någon könsfördelning inte påvisas. Den skiljande faktorn låg snarare i att hanhundar visade tecken på sjukdomen tidigare än vad tikar gjorde, något som indikerar att hanhundar troligtvis utvecklar hjärtsvikt vid en yngre ålder och löper därmed större risk för att dö tidigare av DCM än tikar (Wess *et al.*, 2010).

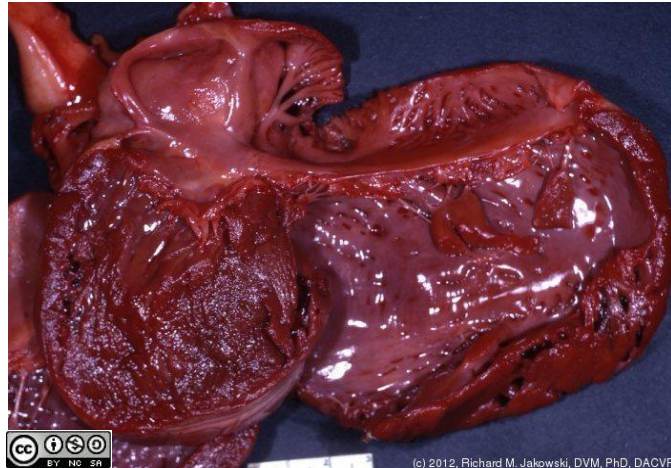
Patofysiologi – vad ses generellt vid DCM?

Vid DCM ses en nedsatt funktion i systole. En minskad slagvolym uppstår till följd av en försämrad kontraktionsförmåga. När hjärtat får problem att kontrahera kraftigt nog för att få ut den volym blod som fyllts på i kammarlumen, uppstår en s.k. excentrisk hypertrofi av den drabbade kammaren. För att hantera den mekaniska stress som kammarväggarna utsätts för när blodvolymen är större än normalt ("volume overload" på engelska) dilaterar kammaren eller kamrarna. En excentrisk hypertrofi karaktäriseras av en ökning av kammarens diameter med en ofta lindrigt ökad tjocklek av kammarväggen (Miller & Gal, 2017).

Vid DCM ses vanligtvis ett avsevärt förstorat hjärta med en avrundad profil, till följd av en dilatation av både kamrarna och förmaken, ofta mest uttalad på vänster sidas kammarlumen. Kammarväggarna är hypertrofierade, men p.g.a. dilatationen är det inte lika framträdande som vid hypertrofisk kardiomyopati. (Robinson & Robinson., 2016). Papillarmuskulerna är många gånger utslätade (Vollmar & Aupperle, 2016).



Figur 1.



Figur 2

Figur 1. Hjärta hos hund med DCM; avrundad profil på hjärtat. (Universitat Autònoma de Barcelona, u.å). Figur 2. Hjärta hos hund med DCM; dilatation av samtliga hjärtrum. (Richard Jakowski, DVM, PhD, DACVP, 2005).

Vad gäller DCM hos hund har två histologiska mönster eller typer beskrivits. Den ena karaktäriseras av tunna myocyter som har ett vågigt utseende (på engelska ”*attenuated wavy fiber type*”). Istället för att ligga dikt an varandra är cellerna ofta separerade av klar, cellfri vätska, vilket beskrivs som ödemvätska (Tidholm *et al.*, 2001). I vissa fall ses även en diffus infiltration av subendokardiell fibros (Tidholm & Jönsson, 2005).

Hos den andra typen ses viss degeneration och vakuolisering av myocyterna tillsammans med fibros och fettinfiltration (på engelska ”*fatty infiltration-degenerative type*”). Den förekommer framförallt hos raserna boxer och dobermann (Tidholm *et al.*, 2001).

Symptom och komplikationer

Det finns hundar med DCM som dör oväntat under det subkliniska stadiet, d.v.s. innan några kliniska symptom kan ses (Lobo *et al.*, 2010). Den nedsatta funktionen i systole (en nedsatt funktion av pumpförmågan) orsakar så småningom hjärtsvikt. Hos de hundar som har en mer uttalad DCM yttrar sig ofta symptomen i tecken på vänstersidig hjärtsvikt, t.ex. dyspné som orsakas av lungödem p.g.a. det stasade blodet i vänster förmak, men också buksvullnad till följd av ascites om en högersidig hjärtsvikt uppstått p.g.a. en biventrikulär dilatation (Sisson & Thomas, 1995; Tidholm & Jönsson, 1997). Övriga symptom innefattar hosta, nedsatt allmäntillstånd, sämre kondition, nedsatt aptit, svimningar och viktnedgång. Vid klinisk undersökning kan en ökad andningsfrekvens, takykardi, arytmier och en svag femoralpuls vara exempel på kliniska fynd som kan påvisas (Tidholm & Jönsson, 2005).

Etiologi, teorier

Den bakomliggande orsaken till den nedsatta kontraktionsförmågan i myokardiet är sällan konstaterad i individuella fall av DCM, men det finns flera olika teorier som berör genetiska, nutritionella, metaboliska, infektiösa, inflammatoriska och läkemedels- eller toxininducerade faktorer (Tidholm *et al.*, 2001).

Karnitin- och/eller taurinbrist har beskrivits som eventuell bakomliggande orsak till nedsatt kontraktilitet i myokardiet. Karnitin transporterar fettsyror in i mitokondrierna och är därmed inblandat i fettomsättningen i vävnader (Bremer, 1983). Taurin är en del av kalciumsignaleringen då det behövs för att kunna reglera inflödet av dessa joner genom

kardiella kalciumkanaler och därmed normal funktion hos myokardiet (Robinson & Robinson, 2016). En studie på cocker spaniels med DCM och de två ämnenas inverkan på myokardiet visade en förbättring av hjärtmuskelnns funktion efter att hundarna fått tillskott av både taurin och L-karnitin. Förbättringen innebar ingen normalisering av hjärtmuskeln, men den var tillräcklig för att fasa ut användandet av kardiiovaskulär läkemedelsbehandling och ändå upprätthålla en normal livskvalitet. Det visade sig även att plasmakoncentrationen av taurin var låg hos cocker spaniels med DCM i jämförelse med friska hundar, men att plasmakoncentrationen av karnitin inte var lägre än normalt. Dock är mängden karnitin i plasma ett dåligt mått på huruvida koncentrationen i myokardiet är hög eller låg. Varför koncentrationen av taurin visat sig vara låg hos just cocker spaniels med DCM är okänt, men författarna föreslår en möjlig förändring i syntesen av taurin (Kittleson *et al.*, 1997).

I en studie på boxrar med DCM ville man undersöka huruvida en striatindeletion till följd av mutation i genen för striatin kunde kopplas samman med sjukdomen. Striatin är ett desmosomprotein. Desmosomer är en typ av förbindelse mellan celler som adhererar dessa till varandra. Den här typen av sammanlänkning finns till stor del i vävnader som utsätts för mekanisk stress och tryck, som t.ex. i hjärtat. En minskad mängd striatin skulle kunna leda till en minskad motståndskraft i myokardiet. Av 33 boxrar med DCM i studien testade 30 stycken positivt för mutationen, varav 15 hundar var heterozygota och 15 var homozygota. Av 16 hundar i kontrollgruppen testade fem stycken positivt för mutationen, d.v.s. fem hundar (i det här fallet heterozygota) hade mutationen men uppvisade inga tecken på DCM vid undersökning. Författarna understryker att andra faktorer spelar in och påverkar utvecklingen av DCM eftersom inte alla hundar som testade positivt för mutationen utvecklar sjukdomen. Samtidigt spekulerar de i att mutationen och därmed striatindeletion kan vara starkt sammankopplat med DCM (Meurs *et al.*, 2013).

Myocyter använder fettsyror som bränsle i stor utsträckning och en stor del av de cirkulerande fettsyrorna ”förvaras” i lipoproteiner. För att hjärtat ska kunna tillgodogöra sig dessa lipider, måste de brytas ner till fria fettsyror via enzymet lipoproteinlipas. Ett överuttryck av enzymet hos myocyter leder till ett ökat lipidupptag och har i en studie visats resultera i DCM hos möss (Noh *et al.*, 2006). Det har spekulerats i huruvida störningar i lipidmetabolismen i hjärtat kanske kan spela en avgörande roll i utvecklingen av DCM hos vissa irländska varghundar (Vollmar & Aupperle, 2016).

DCM hos katt

Tidigare har det föreslagits att DCM hos katter varit en degenerativ, irreversibel process orsakad av inflammatoriska, infektiösa eller toxiska faktorer som i sin tur skadat myokardiet. Efter ett flertal undersökningar har det framkommit att majoriteten av katter som utvecklar DCM gör det till följd av taurinbrist. Taurin är en essentiell aminosyra för katter som finns i färskt kött, men som måste tillsättas i kommersiellt kattfoder (Robinson & Robinson, 2016). Hos 17 av 23 katter med DCM som följd av låga plasmanivåer av taurin, dokumenterades en snabb förbättring gällande klinisk status samt den systoliska pumpförmågan i vänster kammare efter supplementering med taurin samt standardbehandling (Pion *et al.*, 1987; Pion *et al.*, 1992). Sjukdomstillståndet kan induceras experimentellt genom att mata katter med en taurinfattig diet (Pion *et al.*, 1987). Att lägga till taurin i kattmat har resulterat i en minskning av antalet katter

som drabbas av DCM (Sisson *et al.*, 1991). En möjlig fysiologisk grund för felin DCM kan vara ärftliga begränsningar vad gäller absorption, metabolism eller exkretion av taurin (Lawler *et al.*, 1993).

Även hos katter med DCM ses ett stort, avrundat hjärta med kraftigt förstorade hjärtrum (Lawler *et al.*, 1993). De histologiska förändringarna liknar de som förekommer vid den ”vågiga” typen hos hund; tunna, ”försvagade”, vågiga myocyter samt interstitiell fibros (Tidholm *et al.*, 2001).

DCM hos människa

Hos människa utvecklas DCM hos både män och kvinnor vid varierande åldrar. Hos vuxna individer förekommer den med högre frekvens hos män. Drabbade individer kan gå utan några tecken på sjukdom i flera år innan utvecklingen av progressiv hjärtsvikt börjar ge symptom. Arytmier och plötslig död är exempel på vanliga kliniska manifestationer av DCM (Rakar *et al.*, 1997).

Flera etiologier bakom DCM hos människa är ännu okända, men mutation i gener som kodar för sarkomerproteiner står för 5-10% av fallen och är kopplade till defekter i hjärtats kontraktila krafter (Kamisago *et al.*, 2000).

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

Förekomst – vilka katter drabbas?

Hypertrofisk kardiomyopati är den vanligaste diagnostiserade hjärtsjukdomen hos katter (Granström *et al.*, 2011) och den har påträffats hos katter av olika åldrar, från tre månader till 14 år gamla med en medelålder vid diagnosställning på ca sex år (Fox *et al.*, 1995). Prevalensen i vissa populationer av katter talar för en ärftlig faktor hos flera raser, bl.a. maine coon, ragdoll, norsk skogskatt och brittiskt korthår (Kittleson *et al.*, 1999; Meurs *et al.*, 2007; Granström *et al.*, 2011). Hos brittiskt korthår uppskattas förekomsten inom rasen kunna vara ungefär 8.5% (Granström *et al.*, 2011).

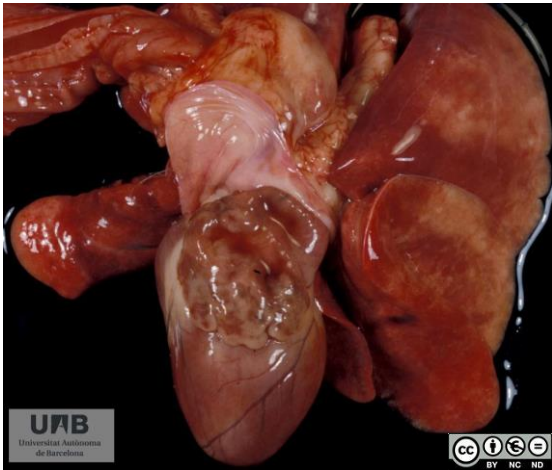
Hankatter anses generellt sett vara predisponerade för en tidigare och mer aggressiv utveckling av sjukdomen (Rush *et al.*, 2002; Atkins *et al.*, 1992) och man har funnit indikationer på att honkatter av brittiskt korthår generellt sett utvecklar HCM senare i livet (Granström *et al.*, 2011).

Raspredisponeringen talar som tidigare nämnt för en eventuell ärftlig faktor, vilket man har sett hos ragdoll och maine coon. Då föreslås ett autosomalt, dominant nedärvningsmönster (Meurs *et al.*, 2005; Meurs *et al.*, 2007).

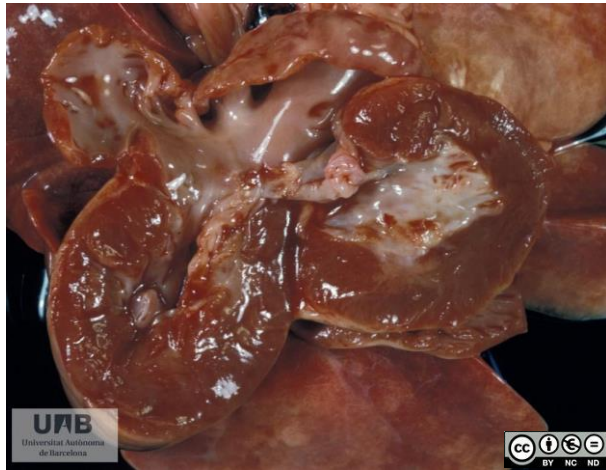
Patofysiologi – vad ses generellt vid HCM?

Vid HCM ses en nedsatt funktion under diastole, vilket karaktäriseras av otillräcklig fyllnad av en eller båda kamrarna. Hypertrofi av myokardiet innebär en ökning i muskelmassan, vilket är resultatet av en ökad storlek på myocyterna (Miller & Gal, 2017).

Hjärtat uppvisar en vänstersidig hypertrofi av kammaren, där skiljeväggen mellan de två kamrarna oftast är den tjockaste delen, vilket leder till en ökad hjärtmassa och därmed ökad vikt på hjärtat. Karaktäristiskt för HCM hos katt är en förminskad kammarlumen på vänstersidan och ett förstorat/dilaterat förmak. Detsamma kan samtidigt förekomma på högersidan, men sällan i lika stor omfattning (Fox, 2003).



Figur 3



Figur 4

Figur 3. Hjärta hos katt med HCM. (Universitat Autònoma de Barcelona, u.å.). Figur 4. Hjärta hos katt med HCM; Hypertrofi av kammarväggar samt dilatation av förmak. (Universitat Autònoma de Barcelona, u.å.).

Histologiskt ses röriga eller ”oorganiserade” myocyter som är hypertrofierade. Omkring hälften av drabbade katter har uttalad fibros i myokardiet (Fox, 2003).

Symptom och komplikationer

Hos katt är inte HCM direkt kopplad med plötslig död, snarare progressiv hjärtsvikt. Hos katter kan det ge kliniska symptom som lungödem, minskad aptit och ett nedsatt allmäntillstånd (Smith & Tobias, 2004). Arteriell tromboembolism är en förekommande komplikation till följd av HCM hos katt (Fox *et al.*, 1995). Den nedsatta funktionen under diastole innebär att hjärtats vänstra kammarlumen inte rymmer normal blodvolym vilket leder till en överfyllnad av vänster förmak, som då dilateras kraftigt.

Arteriell tromboembolism (ATE) är en vanlig komplikation till HCM hos katt. En eventuell anledning till att tromben bildas är uppkomsten av ett turbulent flöde som bidrar till ett något stillastående blod, till följd av förmaksdilatationen. Något som i sin tur leder till en retning av endotelet och därmed exponering av kollagen som följs av en koagulationskaskad som sätter igång bildandet av en tromb. De tromber som bildas i förmaket når ofta en ganska stor storlek innan de lossnar och förs vidare med blodet, där det allra vanligaste stället som de fastnar på är aortaförgreningen till bakbenen. Drabbade katter får då akut paralys av ett eller båda bakbenen som känns kalla. Katten visar tecken på smärta, har svag eller svärpalperbar puls och trampdynor kan vara cyanotiska till följd av det hindrade blodflödet till bakbenen (Smith & Tobias, 2004).

Etiologi, teorier

Defekta sarkomerer i myocyterna är en eventuell bakomliggande orsak till HCM hos ragdoll och maine coon. Två olika mutationer i genen som kodar för kardiellt myosinbindande protein

C (cMyBP-C) har identifierats (Godiksen *et al.*, 2011; Meurs *et al.*, 2007). Proteinet cMyBP-C är ett regulatoriskt muskelprotein som påverkar kraften och hastigheten i hjärtats kontraktion och spelar en stor roll under både diastole och systole (Kittleson *et al.*, 2015). Hos maine coon leder mutationen till ett utbyte av en alanin till en prolin i proteinet (Godiksen *et al.*, 2011), medan den hos ragdolls med HCM leder till ett utbyte av arginin till tryptofan (Meurs *et al.*, 2007). Huruvida mutationerna orsakar sjukdom genom att störa proteinets normala funktion, genom att påverka stabiliteten hos proteinet eller genom att inverka på andra cellprocesser är ännu okänt (Kittleson *et al.*, 2015). En studie på maine coons visade att katter med HCM hade en minskad mängd cMyBP-C jämfört med friska katter. Författarna spekulerar i huruvida förändringar i strukturen hos proteinet till följd av utbytet av en aminosyra förändrar förmågan hos proteinet att kunna integreras i sarkomeren (Meurs *et al.*, 2005).

I en studie på maine coons där majoriteten av katterna var under fyra år gamla, kunde man inte påvisa eller dra slutsatser kring om det fanns någon signifikant risk för utveckling av HCM hos unga heterozygota katter. Däremot drog man slutsatsen att en förhöjd risk fanns för de katter som var homozygota gällande mutationen då 50% av dessa hade HCM (Godiksen *et al.*, 2011), samt att i princip alla homozygota katter utvecklar HCM då de når medelåldern (Longeri *et al.*, 2013). En enkätbaserad studie som gjordes på ragdolls visade att de som är homozygota för mutationen dör till följd av hjärtrelaterade problem vid en yngre ålder än vad heterozygota katter eller vildtyper av samma ras gör (Borgeat *et al.*, 2014).

HCM hos hund

HCM har rapporterats hos hund, men är ovanligt (Liu *et al.*, 1979). Även hos hund ses en hypertrofi av vänster kammarvägg och en förtjockad skiljevägg mellan kamrarna. Vänster kammars hålrum är mindre och vänster förmaks hålrum är större än normalt. Kliniska symptom som försämrad kondition, nedsatt aptit, trötthet och hosta har rapporterats. Vid röntgen av brösthåla kan ett något förstorat hjärta och ibland måttligt lungödem som indikerar vänstersidig hjärtsvikt ses (Kumar *et al.*, 2010).

I en undersökning på 177 avlidna hundar med hjärtsjukdom identifierade man tio stycken som visade patologianatomiska drag av HCM. Åldern varierade mellan ett och tretton år, med en medelålder på sex år. Åtta av hundarna var hanar, två var honor. Av dessa tio hundar var fyra stycken schäfrar, resterande var en dobermann, airedale, grand danois, bostonterrier, bulldog och pudel. Fyra av hundarna hade enligt dokumentation uppvisat tecken på hjärtsvikt allt från en vecka till ett år innan döden inträffade. Resterande sex hundar visade inga kliniska tecken på hjärtsjukdom före döden, varav två plötsliga dödsfall skedde under operation för icke hjärtrelaterade problem och tre stycken dog plötsligt under promenad eller hittades döda av ägare (Liu *et al.*, 1979).

En fallrapport beskriver hur en 6-årig yorkshire terrier som sövdes för ett ortopediskt ingrepp avled till följd av hjärtstopp. Vid obduktion konstaterades att hunden hade HCM. Författarna av fallrapporten förklarar att sjukdomen var omöjlig att upptäcka under en vanlig klinisk undersökning p.g.a. att hunden antagligen befann sig i en subklinisk fas av HCM (Pang *et al.*, 2005).

HCM hos människa

Manliga patienter är överrepresenterade och kvinnor tenderar att bli diagnosticerade med HCM vid en äldre ålder, då till följd av symptom som tyder på hjärtsvikt. Dock är prevalensen av HCM med största sannolikhet underskattad då många individer med HCM inte utvecklar några tydliga kliniska symptom under sin livstid (Olivotto *et al.*, 2005). Hur HCM yttrar sig hos drabbade individer sträcker sig från inga symptom alls till allvarliga komplikationer. Plötslig död och hjärtsvikt är förekommande kliniska tecken på HCM, där plötslig död framför allt ses hos unga patienter och hjärtsvikt hos medelålder och uppåt (Maron *et al.*, 2013). Hos människor har 70% av HCM-fall kopplats samman med mutationer i två gener - de som kodar för proteinerna beta-myosin heavy chain och cMyBP-C (Maron *et al.*, 2014).

DISKUSSION

Skillnader och likheter

- Mellan HCM och DCM

HCM och DCM är två sjukdomar med vardera karaktäristiska patologiska hjärtförändringar. HCM är vanligt hos katt men ovanligt hos hund, medan motsatsen gäller för DCM. Trots detta finns det vissa likheter mellan sjukdomarna. I flera studier kan man se ett samband eller gemensamma drag i vilka som drabbas samt vilka bakomliggande orsaker på gennivå som har en möjlig koppling till respektive sjukdom.

Generellt sett tycks hundar och katter av större raser drabbas. De katter som tagits upp i artiklar och studier är i högsta grad maine coon, ragdoll och brittiskt korthår (Godiksen *et al.*, 2011; Meurs *et al.*, 2007; Granström *et al.*, 2011). Gemensamt för alla tre kattraser är att de växer relativt långsamt och når ofta en högre vikt, d.v.s. blir större jämfört med vanliga huskatter. På hundsidan förekommer lite större spridning, med t.ex. cocker spaniels och fallet med yorkshire terriern (Kittleson *et al.*, 1997; Pang *et al.*, 2005), dock är det i hög grad boxer och dobermann som man stöter på ofta i samband med DCM (Tidholm & Jönsson, 1997; Dambach *et al.*, 1999) men också HCM i fallet med dobermann (Liu *et al.*, 1979). Åldern då sjukdom upptäcks tycks ligga omkring medelåldern för både hundar och katter, även om katter visar en större tendens till spridning av ålder då de drabbas (Fox *et al.*, 1995). Att hanar får en snabbare framfart av DCM resp. HCM och därmed symptom vid en yngre ålder än honor ses hos båda djurslagen (Wess *et al.*, 2010; Granström *et al.*, 2011). Det här väcker tankar kring att det eventuellt finns faktorer hos hundar och katter som når en större fysisk storlek som fullvuxna (jämfört med många andra raser), som sätter dem i riskzonen för att drabbas. Vidare kan man spekulera i om det kan finnas någon bidragande faktor till varför hanar insjuknar tidigare än honor. På uppfödarens hemsidor och i allmän information om många hund- och kattraser kan man läsa att hanarna ofta blir några centimeter högre och några kilogram tyngre än honorna. Huruvida könsfördelningen av HCM och DCM är en slump eller om det kan tänkas finnas något inverkan bakom, t.ex. könshormonskillnaderna, kanske kan erbjuda idéer för vidare studier. Om någon sådan skillnad finns, kan man spekulera kring om det kan tänkas vara viktigt för att sjukdomen ska utvecklas tidigt, överhuvudtaget, eller om det snarare har att göra med hur kroppen hanterar den funktionella förändringen av hjärtat till följd av sjukdomen.

Frågeställningarna kan vidgas och ytterligare undersökningar och studier behövs för att samla mer information. Det förekommer både hundar och katter med mutationer på gennivå för respektive hjärtsjukdom som t.ex. maine coons med mutation i genen för cMyBP-C (Godiksen *et al.*, 2011) och boxrar med striatindeletion (Meurs *et al.*, 2013), men som ändå inte visar tecken på HCM resp. DCM. Det kan tänkas vara talande för att det finns andra faktorer som påverkar sjukdomsutvecklingen och/eller förloppet, som yttre miljöfaktorer eller kanske inre kompensatoriska eller skyddande faktorer, vilket kräver ytterligare studier för att fastställas.

Både för DCM hos hund och HCM hos katt har man funnit genetiska faktorer som tros påverka sjukdomsutvecklingen. Man har i flera studier hittat faktorer – mutationer, som sticker ut (Kittleson *et al.*, 1997; Meurs *et al.*, 2013; Godiksen *et al.*, 2011; Meurs *et al.*, 2007), men det verkar i majoriteten av fallen finnas väldigt mycket kvar att upptäcka vad gäller just hur dessa förändringar påverkar normala funktioner och vilka konsekvenser det innebär för att de olika kardiomyopatierna ska utvecklas.

- Inom DCM

Vad gäller paralleller mellan DCM hos hund och DCM hos katt, får man intrycket av att DCM hos katt mer eller mindre verkar vara ett avslutat kapitel. Upptäckten av taurinbristen som senare ledde till att man började addera det i kattfoder, gav upphov till en minskning av katter med sjukdomen. Därav kanske det inte är ett lika ”hett” forskningsområde som övriga nämnda i den här uppsatsen. Dock har taurinbrist tagits upp som en eventuell etiologi för DCM hos hund där man t.o.m. såg att de hundar som var sjuka hade låga plasmakoncentrationer av taurin och blev bättre efter tillskott av ämnet (Kittleson *et al.*, 1997). Hos katter med DCM spekulerade man i huruvida en fysiologisk grund för sjukdomen kan vara begränsningar vad gäller absorption, metabolism eller utsöndringen av taurin (Lawler *et al.*, 1993).

Karnitin ser till att fettsyror transporteras in i mitokondrier (Bremer, 1983) och störningar i lipidmetabolismen i hjärtat kan möjligtvis vara kopplat till DCM hos irländska varghundar (Vollmar & Aupperle, 2016). Det här väcker tankar kring att det kanske finns någon typ av störning i myocyternas karnitinkoncentration eller hantering av karnitin, som kan bidra till en förändrad lipidmetabolism hos drabbade hundar.

Eftersom DCM hos hundar fortfarande förekommer i högre grad än hos katter, kanske det här kan erbjuda ett spår för mer forskning. Då fakta eller studier kring kopplingen mellan taurinbrist och DCM hos hundar inte förekommer i lika stor omfattning som hos katt kan det tolkas som att informationen är bristfällig. Kanske finns någon underliggande mutation som är rasspecifik, som påverkar metabolismen av taurin – precis på samma sätt som det spekulerats kring det hos katt. Likväl kan karnitin och dess funktion vara ett område värt att fördjupa sig i.

- Inom HCM

Att jämföra HCM hos katt med HCM hos hund blir svårare då sjukdomen inte anses vara vanlig hos hund. Däremot kan en stor likhet ses mellan katt och människa i att mutationer i cMyBP-C är sammankopplat med HCM (Maron *et al.*, 2014; Kittleson *et al.*, 2015), men också likhet mellan hund och människa i att åldern är spridd då även unga individer drabbas (Liu *et al.*, 1979; Maron *et al.*, 2013). Ytterligare gemensamt mellan hund och människa är att kliniska

tecken på sjukdom varierar i allt från ingenting alls, hjärtsvikt, till plötslig död (Liu *et al.*, 1979; Maron *et al.*, 2013). Hos människa finns det sannolikt ett stort mörkertal vad gäller förekomsten av HCM, eftersom många som är drabbade inte hinner utveckla några tecken på sjukdomen under sin livstid (Olivotto *et al.*, 2015). Härifrån kan man kanske dra paralleller till fallrapporten om yorkshire terriern, där man först vid obduktion kunde konstatera att hunden hade HCM (Pang *et al.*, 2005), precis som hos de sex hundar som inte heller visat några tecken på hjärtsjukdom för att sen avlida under operation eller utan förvarning i "vardagen" (Liu *et al.*, 1979). Kan det vara så att mörkertalet bland hundar som egentligen har HCM får oss att underskatta den faktiska prevalensen av sjukdomen? Hundar som till synes och vid vanliga kliniska undersökningar är friska kan dö under anestesi, falla ihop under promenad med ägare eller hittas döda i hemmet. Många gånger kanske någon vidare utredning inte tar vid p.g.a. brister i möjlighet att skicka sin hund på obduktion, djurägare blir givetvis chockade eller att man helt enkelt väljer att avstå från att gå vidare med att utreda vad bakomliggande orsak kan vara.

Om man nu kan dra paralleller mellan DCM hos katt och hund, skulle man möjligtvis kunna utforska området mer vad gäller HCM. Kanske kan man finna någon koppling mellan cMyBP-C eller andra kontraktila muskelproteiner och hjärtrelaterade problem hos hundar, precis som man kunnat sammanlänka det med HCM hos vissa kattraser.

Avslutande reflektioner

Att sjukdomarna HCM och DCM har mer gemensamt än vad de har som skiljer dem åt är djärvt att säga, däremot kanske de har mer gemensamt än vad man kan tro. Båda påverkar hjärtat och - enligt ett flertal studier – hundar och katter som är av större storlekar samt hanar i större omfattning (Tidholm & Jönsson, 1997; Dambach *et al.*, 1999; Kittleson *et al.*, 1999; Meurs *et al.*, 2007; Wess *et al.*, 2010; Granström *et al.*, 2011). Om det går tillräckligt långt drabbas djuret av hjärtsvikt och det finns liknande etiologier och teorier kring sjukdomarna, som sträcker sig ner till en påverkan på gener som är kopplade till eller påverkar hjärtats kontraktila förmåga (Meurs *et al.*, 2005; Meurs *et al.*, 2013; Kittleson *et al.*, 2015).

Målet med litteratursökningen var att analysera huruvida det finns något samband mellan etiologierna bakom resp. kardiomyopati, men också inom vardera. Att utforska om det finns något som talar för eller emot huruvida man bör hålla sjukdomarna helt åtskilda i vidare forskning. Om den avgränsningen även gäller över djurslagsgränserna blev sedan en ytterligare utökning av arbetet.

Det är två olika sjukdomar med olika patofysiologi och även om man kan se likheter i att båda är hjärtsjukdomar, båda förekommer hos hund och katt men i varierande mängd och att det blir likartade kliniska symptom på slutet, så finns det tydliga skillnader. Den makroskopiska bilden av hjärtat skiljer sig och även om det blir likartade symptom till följd av ett sviktande hjärta är det en systolisk resp. diastolisk sjukdom. De karaktäristiska förändringarna för HCM resp. DCM tydliggör att det rör sig om två olika sjukdomar. Slutsatsen kanske snarare handlar om att man har mycket att hämta i vidare forskning kring sjukdomarnas uppkomst genom att se över djurslagsgränserna inom respektive kardiomyopati.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Atkins, C.E., Gallo, A.M., Kurzman, I.D., Cowen, P., 1992. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 613–618.
- Borgeat, K., Casamian-Sorrosal, D., Helps, C., Fuentes, V.L., Connolly, D.J., 2014. Association of the myosin binding protein C3 mutation (MYBPC3 R820W) with cardiac death in a survey of 236 Ragdoll cats. *Journal of Veterinary Cardiology* 16, 73-80.
- Bremer, J., 1983. Carnitine--metabolism and functions. *Physiological Reviews* 63, 1420–1480.
- Cobb, M. A., Brownlie, S. E., Pidduck, H. G., Batt, R. M., 1996. Evidence for genetic involvement in dilated cardiomyopathy in the Irish Wolfhound. *Annual Congress of BSAVA, Birmingham*, pp. 215
- Dambach, D.M., Lannon, A., Sleeper, M.M., Buchanan, J., 1999. Familial Dilated Cardiomyopathy in Young Portugese Water dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 65-71.
- Fox, P.R., Liu, S.-K., Maron, B.J., 1995. Echocardiographic Assessment of Spontaneously Occurring Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: An Animal Model of Human Disease. *Circulation* 92, 2645–2651.
- Fox, P.R., 2003. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical and Pathologic Correlates. *Journal of Veterinary Cardiology* 5, 39-45.
- Godiksen, M.T., Granstrøm, S., Koch, J., Christiansen, M., 2011. Hypertrophic cardiomyopathy in young Maine Coon cats caused by the p.A31P cMyBP-C mutation - the clinical significance of having the mutation. *Acta Veterinaria Scandinavica* 53, 7. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-7>
- Granström, S., Godiksen, M.T.N., Christiansen, M., Pipper, C.B., Willesen, J.L., Willesen, J.T., Koch, J., 2011. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of British Shorthair cats in Denmark. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 866–871. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0751.x>
- Kamisago, M., Sharma, S.D., DePalma, S.R., Solomon, S., Sharma, P., McDonough, B., Smoot, L., Mullen, M.P., Woolf, P.K., Wigle, E.D., Seidman, J.G., Jarcho, J., Shapiro, L.R., Seidman, C.E., 2000. Mutations in Sarcomere Protein Genes as a Cause of Dilated Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 343, 1688-1696.
- Kittleson, M.D., Keene, B., Pion, P.D., Loyer, C.G., 1997. Results of the Multicenter Spaniel Trial (MUST): Taurine-and Carnitine-Responsive Dilated Cardiomyopathy in American Cocker Spaniels With Decreased Plasma Taurine Concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11, 204–211.
- Kittleson, M.D., Meurs, K.M., Munro, M.J., Kittleson, J.A., Liu, S.K., Pion, P.D., Towbin, J.A., 1999. Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in Maine Coon Cats. *Circulation* 99, 3172-3180.
- Kittleson, M.D., Meurs, K.M., Harris, S.P., 2015. The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. *Journal of Veterinary Cardiology* 17, S53-S73, 2015.
- Kumar, K.S., Nagaraj, P., Kumar, V.V.V.A, Rao, D.S.T., 2010. Hypertrophic cardiomyopathy in 12 dogs (2004-2008): first report in India. *Veterinarski Arhiv* 80, 491-498.
- Lawler, D.F., Templeton, Ai.J., Monti, K.L., 1993. Evidence for Genetic Involvement in Feline Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 383–387.
- Liu, S.K., Maron, B.J., Tilley, L.P., 1979. Hypertrophic Cardiomyopathy in the Dog. *American Journal of Pathology*, vol 94, no. 3, 497-508.
- Lobo, L., Carvalheira, N., Canada, C., Bussadori, J.L., Gomes, A.M., Faustino, R., 2010. Histologic Characterization of Dilated Cardiomyopathy in Estrela Mountain Dogs. *Veterinary Pathology* 47, 637-642. <http://doi.org/10.1177/0300985810364511>
- Longeri, M., Ferrari, P., Knafelz, P., Mezzelani, A., Marabotti, A., Milanese, L., Pertica, G., Polli, M., Brambilla, P. g., Kittleson, M., Lyons, L. a., Porciello, F., 2013. Myosin-Binding Protein C DNA Variants in Domestic Cats (A31P, A74T, R820W) and their Association with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 275–285. <https://doi.org/10.1111/jvim.12031>
- Maron, B.J., Rowin, E.J., Casey, S.A., Haas, T.S., Chan, R.H.M., Udelson, J.E., Garberich, R.F., Lesser, J.R., Appelbaum, E., Manning, W.J., Maron, M.S., 2013. Risk Stratification and

- Outcome of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy ≥ 60 Years of Age Clinical Perspective. *Circulation* 127, 585–593.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136085>
- Maron, B.J., Ommen, S.R., Semsarian, C., Spirito, P., Olivetto, I., Maron, M.S., 2014. Hypertrophic Cardiomyopathy: Present and Future, With Translation Into Contemporary Cardiovascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology* 64, 83–99.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.003>
- Meurs, K.M., 1998., Insight into the heritability of canine cardiomyopathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28: 1449–1457,
- Meurs, K.M., Sanchez, X., David, R.M., Bowles, N.E., Towbin, J.A., Reiser, P.J., Kittleson, J.A., Munro, M.J., Dryburgh, K., MacDonald, K.A., Kittleson, M.D., 2005. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics* 14, 3587–3593.
- Meurs, K.M., Norgard, M.M., Ederer, M.M., Hendrix, K.P., Kittleson, M.D., 2007. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics* 90, 261–264.
- Meurs, K. M., Stern, J.A., Sisson, D.D., Kittleson, M.D., Cunningham, S.M., Ames, M.K., Atkins, C.E., DeFrancesco, T., Hodge, T.E., Keene, B.W., Reina Doreste, Y., Leuthy, M., Motsinger-Reif, A.A., Tou, S.P., 2013. Association of Dilated Cardiomyopathy with the Striatin Mutation Genotype in Boxer Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1437–1440.
<https://doi.org/10.1111/jvim.12163>
- Miller, L.M., Gal, A., 2017. Chapter 10 - Cardiovascular System and Lymphatic Vessels 1, in: Zachary, J.F. (Ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease (Sixth Edition)*. Mosby, p. 561–616.
- Noh, H.-L., Yamashita, H., Goldberg, I.J., 2006. Cardiac Metabolism and Mechanics are Altered by Genetic Loss of Lipoprotein Triglyceride Lipolysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 20, 441–444.
- Olivetto, I., Maron, M.S., Adabag, A.S., Casey, S.A., Vargiu, D., Link, M.S., Udelson, J.E., Cecchi, F., Maron, B.J., 2005. Gender-Related Differences in the Clinical Presentation and Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 46, 480–487.
- Palermo, V., Stafford Johnson, M.J., Sala, E., Brambilla, P.G., Martin, W.S., 2011. Cardiomyopathy in Boxer dogs: A retrospective study of the clinical presentation, diagnostic findings and survival. *Journal of Veterinary Cardiology* 13, 45-55, 2011.
- Pang, D., Rondenay, Y., Hélie, P., Cuvelliez, S.G., Troncy, E., 2005. Sudden cardiac death associated with occult hypertrophic cardiomyopathy in a dog under anesthesia. *Can Vet J* 46, 1122–1125.
- 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.
- Pion, P.D., Kittleson, M.D., Thomas, W.P., Delellis, L.A., Rogers, Q.R., 1992. Response of cats with dilated cardiomyopathy to taurine supplementation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 275–284.
- Rakar, S., Sinagra, G., Di Lenarda, A., Poletti, A., Bussani, R., Silvestri, F., Carnerini, F., 1997. Epidemiology of dilated cardiomyopathy: A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. *Eur Heart J* 18, 117-123.
- Robinson, W.F., Robinson, N.A., 2016. Chapter 1 - Cardiovascular System, in: Maxie, M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3 (Sixth Edition)*. W.B. Saunders, p. 1–101.
- Rush, J.E., Freeman, L.M., Fenollosa, N.K., Brown, D.J., 2002. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 202–207.
- Sisson, D.D., Knight, D.H., Helinski, C., Fox, P.R., Bond, B.R., Harpster, N.K., Moise, N.S., Kaplan, P.M., Bonagura, J.D., Czarnecki, G., Schaeffer, D.J., 1991. Plasma Taurine Concentrations and M-mode Echocardiographic Measures in Healthy Cats and in Cats with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 5, 232–238.
- Sisson, D. D., Thomas, W. P. 1995. Myocardial diseases. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. Ed Ettinger, S. J. W. B. Saunders, Philadelphia. pp. 995–1005

- Smith, S.A., Tobias, A.H., 2004. Feline arterial thromboembolism: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Current Issues in Cardiology* 34, 1245–1271.
- Tidholm, A., Jönsson, L. 1997. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *Journal of the American Animal Hospital Association* 33, 544–50.
- Tidholm, A., Häggström, J., Borgarelli, M., Tarducci, A., 2001. Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part I: Aetiology, Clinical Characteristics, Epidemiology and Pathology. *The Veterinary Journal* 162, 92–107.
- Tidholm, A., Jönsson, L., 2005. Histologic Characterization of Canine Dilated Cardiomyopathy. *Veterinary Pathology* 42, 1–8. <https://doi.org/10.1354/vp.42-1-1>
- Vollmar, A.C., Aupperle, H., 2016. Cardiac pathology in Irish wolfhounds with heart disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 18, 57–70.
- Wess, G., Schulze, A., Butz, V., Simak, J., Killich, M., Keller, L. j. m., Maeurer, J., Hartmann, K., 2010. Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers in Various Age Groups. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 533–538. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0479.x>