



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Arvbarhet av dilaterad kardiomyopati hos Newfoundlandhundar

Mikael Hagman

Uppsala

2009

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:11*

SLU
Sveriges Lantbruksuniversitet

Arvbarhet av dilaterad kardiomyopati hos Newfoundlandhundar

Mikael Hagman

*Handledare: Jens Häggström, Institutionen för kliniska vetenskaper
Biträdande handledare: Katja Höglund, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi
Examinator: Bernt Jones, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2009
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

Nyckelord: DCM, Dilaterad kardiomyopati, Newfoundland, hund, ärftlighet, arvsång, nedärvning

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:11*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Summary	1
Sammanfattning	1
Inledning	1
Dilaterad Kardiomyopati	1
Ärftlighet.....	2
Syfte	3
Material och metoder	3
Metoder för klassificering.....	3
Strukna hundar	4
Statistiska metoder.....	4
Resultat	4
Klassning	4
Sibling Risk Ratio.....	5
Könsskillnad	5
Familjeträdet (bilaga 1 och 2).....	7
Diskussion.....	7
Urval	7
Klassificering	7
Ärftlighet.....	8
Könsskillnad	8
Arvsgång.....	8
Konklusion.....	9
Litteraturförteckning	10

SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a comparably common and very serious disease in Newfoundland dogs. The disease is characterized by a poorly contracting heart leading to signs of congestive heart failure. The purpose of this study was to investigate if the disease is hereditary and, if so, the mode of inheritance. One hundred and fifty Newfoundland dogs were included in the study as part of a molecular genetical study of DCM. The dogs were diagnosed with DCM by different methods (i.e. echocardiography, histopathology or clinical signs) and dogs free from signs of DCM at the age of seven were considered healthy. The distribution of cases within families shows that DCM has a strong genetical component and the outcome suggests that the disease is inherited as an autosomal dominant trait. The outcome also shows that males are more prone to develop DCM. A specifically designed study is required to exactly establish the mode of inheritance.

SAMMANFATTNING

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en relativt vanlig och mycket allvarlig sjukdom hos hundrasen Newfoundland. Sjukdomen kännetecknas av att hjärtats kontraktionsförmåga minskar vilket leder till symtom på hjärtsvikt. Syftet med studien är att undersöka om sjukdomen är ärftlig och, i så fall, sjukdomens arvsång. Etthundrafemtio Newfoundlandhundar användes i studien vilka insamlats som en del av en molekylärgenetisk studie av DCM. Hundarna har genom olika metoder diagnostiserats med DCM (t ex ekokardiografi, histopatologi och kliniska symtom) och de som vid sju års ålder fortfarande var fria från symtom på DCM har betraktats som friska. Fördelningen av fall inom familjer visar att sjukdomen har en stark ärftlig komponent och tyder dessutom på att DCM har en autosomal dominant arvsång. Resultaten åskådliggör också att hanhundar är mer benägna att utveckla DCM. För ett slutgiltigt svar avseende arvsång krävs en mer specifikt sammansatt studie.

INLEDNING

Dilaterad kardiomyopati

Kardiomyopati kan kategoriseras efter påverkan på hjärtmuskeln. De tre formerna är nedsatt sammandragningsförmåga som vid DCM, hjärtmuskelförtjockning, "hypertrofisk kardiomyopati" samt hjärtmuskelstelhet, "restriktiv kardiomyopati". DCM har tidigare ansetts ha rasspecifika variationer men få skillnader har kunnat påvisas kliniskt, prognostiskt och patologiskt. (Tidholm & Jönsson 1997) I en artikel från 2001 föreslås istället att man delar in sjukdomen efter det histologiska utseendet på hjärtmuskulaturen. Då skiljer man på degenerativ form med fettinfiltration och en form där muskelcellerna är tunna och har ett vågliknande utseende. (Tidholm et al. 2001)

Hos hund är dilaterad kardiomyopati den näst vanligaste hjärtsjukdomen efter kronisk klaffdegeneration. Hos större hundraser är det den mest förekommande. (Sisson & Thomas 1995). Sjukdomen har mycket dålig prognos. En studie på 189 hundar visade en medelöverlevnad på 27 dagar efter att symtomen debuterat med ett spann på mellan 0 och 1640 dagar. (Tidholm et al. 1997) Hos Newfoundland verkar sjukdomen ha ett ännu mer aggressivt förlopp. Medianen för överlevnad

efter symtomdebut låg i en studie på 4 dagar. De flesta hundarna i studien avlivades efter ett bristande terapivar. (Tidholm & Jönsson 1996)

DCM har okänd etiologi och åldern vid symtomdebut varierar mycket. Hos Newfoundland insjuknar de flesta omkring 5 års ålder, en variation på mellan 3,5 månader till 11,7 år har observerats. (Tidholm & Jönsson 1996). Sjukdomsförloppet tenderar att vara mer aggressivt vid debut i låg ålder. (Tidholm et al. 1997)

DCM utmärks av en tilltagande dilatation av förmak och kammare samt nedsatt systolisk och diastolisk funktion. Initialt stabiliseras blodtrycket genom aktivering av cytokiner och neurohormoner. Dessa ger emellertid i förlängningen upphov till ytterligare skador på hjärtmuskeln. Snart så klarar inte hjärtat att upprätthålla tillräcklig cirkulation och hunden får symtom på hjärtsvikt. I en studie av DCM hos Newfoundlandhundar var de vanligaste symtomen hosta, andningsvårigheter, nedsatt allmäntillstånd, nedsatt aptit och ökad törst. Blåsljud förekom i en fjärdedel av fallen. Vid ultraljudundersökning var de viktigaste fynden kammardilatation samt en minskad sammandragningsförmåga. Vid obduktion påträffades ett förstorat hjärta hos alla insjuknade tillsammans med andra tecken på hjärtsvikt som lungödem, leverstas och ascites. (Tidholm & Jönsson 1996)

Ärftlighet

Mycket talar för att arvet är en viktig riskfaktor för utvecklandet av DCM. Sjukdomen är vanligare inom vissa raser och familjer, dessutom är den mycket ovanlig hos blandraser. Enligt en brittisk databas för sjukdomsövervakning som innefattar 342 152 hundar är prevalensen hos renrasiga hundar 0,65 %, hos blandras 0,16 % och hos Newfoundland 1,3 %. (Sisson & Thomas 1995)

En tidigare studie har föreslagit att arvs gången hos Newfoundland är autosomal dominant med ofullständig, åldersrelaterad penetrans. (Dukes McEwan & Jackson 2002). Hos irländsk varghund verkar nedärvningen vara polygen och man har sett en tydligt ökad honlig prevalens. (Distl et al. 2007) En signifikant förhöjd hanlig prevalens har rapporterats i en studie som inkluderade 38 raser. (Tidholm & Jönsson 1997). Detta kunde däremot inte påvisas specifikt på Newfoundland. (Tidholm & Jönsson 1996)

Hos människa anses DCM vara ärftligt i 20-35% av fallen. (Grundig et al. 1998) Olika former av ärftlighet har definierats men autosomal dominant verkar vara den vanligast förekommande. (Mestroni et al. 1999) Flera gener har undersökts på jakt efter markörer för sjukdomen. 1998 visades att en gen som kodar för aktin kan ge upphov till en human typ av DCM. (Olsson et al. 1998) Aktin är ett protein som har betydelse för cytoskelettets uppbyggnad. Mutationer i gener för proteiner kopplade till cytoskelettet har även visat sig kunna framkalla DCM hos hund. (Towbin 1998)

Att karaktärisera ärftliga sjukdomar hos hund som har en motsvarighet hos människa är en genväg för att lokalisera relevanta områden i det mänskliga genomet. Den främsta fördelen är att hundens genom i och med rasaveln har en mycket lägre heterogenicitet än människans. Detta resulterar bland annat i att främst recessiva men även komplexa sjukdomsanlag lättare får uttryck. Dessutom är det lättare att identifiera sjukdomsorsakande gener vid jämförelse mellan frisk

och sjuk grupp. Av de sjukdomar som hos människa och hund är kliniskt och patologiskt likartade har man i åtskilliga fall funnit att samma genprodukt är ansvarig. (Ostrander et al. 2000) Fynden i denna studie kan alltså i förlängningen vara betydelsefulla även för andra djurslag inklusive människa.

SYFTE

Syftet med studien är att undersöka arvbarheten för DCM hos Newfoundlandhundar. Det kommer även undersökas om nedärvningsmönstret är förenligt med en enkel mendelsk arvsgång.

MATERIAL OCH METODER

Studien baserades på ett underlag av 327 Newfoundlandhundar från 148 kullar vilka samlats sedan 1989 som en del i en stor prospektiv studie. 150 av dessa kunde klassas friska eller sjuka enligt de kriterier som fastställts nedan och inkluderades i den aktuella undersökningen. Hundarna inbegreps i studien antingen i samband med veterinärbesök eller inkluderades tidigt av uppfödaren. Diagnos på hundarna ställdes antingen löpande av kliniskt verksam veterinär eller efter bedömning av uppföljande telefonintervjuer. En sammanställning av syskonskap och föräldradjur till individerna i studien gjordes med hjälp av data från Svenska kennelklubben.

Metoder för klassificering

Olika bedömningsklasser användes för att reflektera skillnader i den diagnostiska metodens säkerhet. Ingen hänsyn togs till vilken metod som använts i någon av studiens uträkningar.

DCM, verifierad PAD

Hunden blev diagnostiserad efter obduktion och histologisk undersökning av hjärtmuskulaturen.

DCM, hjärtsvikt

Hundens anamnes överensstämde med DCM och den hade utvecklat tydliga tecken på hjärtsvikt som lungödem, leverstas och ascites.

DCM, verifierad eko

Diagnosen blev verifierad med ultraljud, enligt en standardiserad metod som är utvecklad specifikt för sjukdomen. (McEwan et al. 2003)

DCM, klinisk misstanke

Hunden uppvisade klassiska tecken på DCM och man fann efter bedömning av anamnesen att misstanken var stark.

Friska

För att klassas som frisk måste hunden ha uppnått 7 års ålder. Hit räknades hundar som var friska vid telefonintervjun eller fram tills den dog. En del obducerades, vissa undersöktes med ultraljud men de flesta bedömdes efter anamnesen. Gränsfall uteslöts ur studien.

Strukna hundar

När hundens identitet var oklar eller man inte fått tag på djurägaren för intervju ströks hunden från studien. De som ännu inte fyllt sju år alternativt avlidit före sju års ålder och inte fått diagnosen DCM inkluderades inte i studien. Om informationen om hunden inte räckte för att ställa diagnos med hög sannolikhet uteslöts den.

Statistiska metoder

Sibling Risk Ratio

$$\frac{\left(\frac{\text{Antal kullar med } \geq 2 \text{ sjuka individer}}{\text{Antal kullar med } \geq 1 \text{ sjuk individ}} \right)}{\text{Prevalensen för sjukdomen hos rasen}} = \lambda_s$$

λ_s = Visar hur mycket högre risk ett kullsyskon till en sjuk individ har att utveckla sjukdom jämfört med resten av populationen. Dessutom skildrar värdet hur starkt det genetiska bidraget till sjukdomen är, ett värde på över 5 anses som signifikant. (Villanueva et al. 2003)

Alla kullar med sjuka individer oberoende av hur stort antal syskon som diagnostiserats eller strukits inkluderades i uträkningen.

Könsskillnad

För att utreda om det förekom en skillnad i prevalens mellan könen användes hypotesprövning med Chi-2 test.

Familjeträdet (bilaga 1 och 2)

Urvalet till familjeträdet gjordes genom en subjektiv bedömning av kullarna där de som hade många klassade individer, föräldrar och avkommor inkluderades.

RESULTAT

Klassning

Av 327 hundar så uppfyllde 150 kraven för att inkluderas i studien. Fördelningen mellan de aktuella klassningsmetoderna redovisas i tabell 1 och 2.

Tabell 1. Fördelning av metoder för de som klassats sjuka avseende DCM

Metod	Antal
PAD	56
DCM, Hjärtsvikt	11
Ekokardiografi	1
Klinisk misstanke	4
Totalt	72

Tabell 2. Fördelning av metoder för de som klassats friska avseende DCM

Metod	Antal
PAD	24
Ekokardiografi	5
Anamnes ≥ 10 år	23
Anamnes < 10 år	26
Totalt	78

Sibling Risk Ratio

Antal kullar med ≥ 2 sjuka individer: 10 st

Antal kullar med ≥ 1 sjuk individ: 55 st

Prevalensen för DCM hos Newfoundland (Sisson & Thomas 1995): 0,013

$$\lambda_s = \frac{\binom{10}{55}}{0,013} \approx 14$$

Detta betyder att en individ med minst ett sjukt kullsyskon har 14 gånger högre risk att utveckla sjukdomen än en individ med friska kullsyskon. Dessutom indikerar siffran att det finns en stark genetisk faktor bakom sjukdomens uppkomst.

Förändring av andel fall med sjuka kullsyskon som krävs för att λ_s ska sjunka under signifikant nivå ($\lambda_s < 5$):

Aktuell andel kullar med fler än en sjuk individ: $10 \div 55 \approx 0,18$

Andel kullar med fler än en sjuk individ som krävs föra att λ_s ska sjunka till 5: $5 * 0,013 \approx 0,065$

För att λ_s ska sjunka under signifikant genetisk nivå så måste andelen kullar med mer än en sjuk individ minska från 18 % till 6,5 %.

Könsskillnad

Nedan beräknas om det föreligger en skillnad i prevalens mellan könen och huruvida resultatet är signifikant, tabell 3, 4 och 5 visar varje steg i uträkningen.

Tabell 3. Observerad könsfördelning av diagnostiserade hundar

	Friska	Sjuka	Totalt
Hanhund	22	32	54
Tik	56	40	96
Totalt	78	72	150

Observerad prevalens hos hanhund: $32 \div 54 \approx 0,59$

Observerad prevalens hos tik: $40 \div 96 \approx 0,42$

Hypotestest

H_0 : Det råder samma prevalens för sjukdomen hos hanhundar och tikar.

H_1 : Det är skillnad i prevalens för sjukdomen hos hanhundar och tikar.

Skattad sannolikhet att vara frisk givet att H_0 är sann: $\frac{78}{150} = 0,52$

Skattad sannolikhet att vara sjuk givet att H_0 är sann: $\frac{72}{150} = 0,48$

Tabell 4. Förväntad könsfördelning i %

	Friska	Sjuka	Totalt
Hanhund	52 %	48 %	100 %
Tik	52 %	48 %	100 %
Totalt	52 %	48 %	100 %

Förväntad frekvens hundar i varje grupp förutsatt att H_0 är sann:

Friska hanar: $0,52 \times 54 = 28,08$

Friska tikar: $0,52 \times 96 = 49,92$

Sjuka hanar: $0,48 \times 54 = 25,92$

Sjuka tikar: $0,48 \times 96 = 46,08$

Tabell 5. Förväntad könsfördelning givet att H_0 är sann

	Friska	Sjuka	Totalt
Hanhund	28,08	25,92	54
Tik	49,92	46,08	96
Totalt	78	72	150

$$\chi^2 = \frac{(22-28,08)^2}{28,08} + \frac{(32-25,92)^2}{25,92} + \frac{(56-49,92)^2}{49,92} + \frac{(40-46,08)^2}{46,08} \approx 4,25$$

Frihetsgrader = (antal rader - 1)(antal kolumner - 1) = 1

Ett värde på χ^2 som överstiger 3,84 innebär att man med 95 % säkerhet kan förkasta H_0 . Alltså föreligger det med 95 % sannolikhet en verklig skillnad i prevalens mellan hanhund och tik där hanhundar har en högre prevalens för DCM än tikar.

Familjeträdet (bilaga 1 och 2)

lakttagelser

- Två sjuka föräldrar kan få både friska och sjuka avkommor
- Sjukdomen verkar inte hoppa över generationer
- Alla sjuka individer har minst en sjuk förälder, alternativt en förälder med okänd sjukdomsstatus
- En sjuk tik kan tillsammans med en frisk hane få sjuka avkommor av båda könen
- En sjuk hane tillsammans med en frisk tik kan få sjuka avkommor av båda könen
- En stor andel djur är sjuka även där ena föräldern är frisk

DISKUSSION

Resultaten visar att arvet spelar stor roll i utvecklandet av DCM. Sjukdomen verkar dessutom vara vanligare hos hanhundar. En autosomal dominant arvs gång stämmer bäst överens med det observerade nedärvningsmönstret.

Urval

Det finns en variation avseende hur och när hundarna inkluderats i studien. Detta medför att betydelsen av den miljömässiga påverkan på sjukdomsutvecklingen minskar. Nackdelen är att det är svårt att standardisera många av metoderna i studien, främst klassningen. Urvalet har heller inte inriktats på specifika familjer och kullar vilket försvårar genetiska beräkningar som segregationsanalys. Att det skett en selektion för sjuka syns tydligt om man jämför studiens prevalens på 48 % med den generella populationens på 1,3 %. (Sisson & Thomas 1995)

Klassificering

Risken för missklassificering är en av de mest uppenbara i den här typen av studier. Risken för att det finns falska kontroller bedöms vara högre än den för falska fall. Anledningen är att det satts en undre åldersgräns för kontrollerna fast de kan insjukna långt senare. Att de friska hundarna skulle felbedömas på grund av den tillgängliga informationen är antagligen rätt låg. Sjukdomsförloppet hos DCM är oftast karaktäristiskt vilket ger de anamnestiska bedömningarna relativt hög säkerhet. De flesta övriga har obducerats och 5 stycken hade diagnostiserats med ultraljud. Obduktion anses vara den mest tillförlitliga diagnostiseringsmetoden för DCM, speciellt ihop med en histologisk bedömning av hjärtmuskulaturen vilket också utfördes på de aktuella hundarna. En studie visade att 1 av 147 hundar som såg ut som DCM histologiskt (tunna, vågliknande hjärtmuskelceller) hade en annan sjukdom än DCM och att ultraljud gav rätt diagnos i 65 fall av 70. (Tidholm et al. 1998)

Ärftlighet

Resultatet från Sibling Risk Ratio talar för att DCM har en mycket stark genetisk komponent. I uträkningen användes kullar där ibland endast få individer klassats vilket innebär att det sannolikt finns fler kullar med mer än en sjuk individ. Detta hade medfört en ännu starkare genetisk koppling.

En begränsning med metoden är att chansen att upptäcka en sjuk individ är proportionell mot antalet sjuka individer i familjen. Detta innebär att det i verkligheten även kan finnas en större proportion kullar med ≥ 1 individ relativt ≥ 2 individer vilket skulle resultera i en något lägre genetisk koppling.

Värdet för prevalensen hos Newfoundland som används i uträkningen har självklart vissa begränsningar. Framförallt ställs diagnosen DCM inte på alla hundar eftersom den ofta har ett sent anslag och dessutom kan leda till plötslig död varvid diagnos aldrig ställs. Värdet baseras dessutom på siffror ifrån en sjukdomsdatabas så det finns fler sjuka än friska individer i urvalet.

Metoden har alltså praktiska begränsningar men sammantaget så ger den en stark indikation för ärftlighet. Andelen kullar med fler än en sjuk individ relativt de med endast en skulle behöva sjunka från 18 % till 6,5 % för att resultatet ska motsäga en genetisk signifikans förutsatt att prevalensen är korrekt.

Könsskillnad

Inget känt urval har skett avseende fall i förhållande till kön vilket innebär att materialet kan användas för att påvisa en skillnad i prevalens mellan könen. Prevalensen för DCM i studien är 59 % hos hanhund och 42 % hos tikar. Hypotesprövning med Chi-2 test visar att det med 95 % sannolikhet rör sig om en konkret skillnad mellan könen. Med andra ord är skillnaden i prevalens mellan könen så pass stor att det maximalt finns 5 % chans att slumpen ska ge samma avvikelse. Beräkningen förutsätter att inget urval på kön gentemot fall ägt rum vilket anses uppfyllas av detta material.

Arvsgång

Arvsgången bedöms i denna studie subjektivt baserat på familjeträdet (bilaga 1 och 2). Om man utgår ifrån formerna av enkel mendelsk nedärvning så är iakttagelserna i familjeträdet endast förenliga med autosomal dominant nedärvning. Denna arvsgång stöds inte av att det i studien finns en signifikant skillnad i prevalens mellan könen. Skillnaden behöver emellertid inte ha genetisk bakgrund.

Vid en X-bunden dominant arvsgång är incidensen hos tik oftast upp till dubbelt så hög beroende på hur vanlig den sjukdomsframkallande allelen är i populationen. Vid en X-bunden recessiv arvsgång så är incidensen precis som i studien högre hos hanhund än hos tik. Nedärvningsmönstret stämmer däremot inte med familjeträdet, sjuka tikar kan inte få friska avkommor av hankön. Något man måste uppmärksamma i sammanhanget är att X-inaktivering kan göra att både ett recessivt och dominant anlag kan variera i graden av uttryck speciellt om man undersöker en liten population som den som presenteras i familjeträdet. Det finns många avvikelser inom genetiken som kan inverka på en analys av nedärvningsmönstret. Nymutationer kan uppkomma och till exempel

fenokopior måste beaktas även om de går att överbrygga med säker diagnostik. (Nicholas 2009)

Att dra slutsatser om arvs gången enbart efter ett familjetråd med så pass många okända individer i kullarna ger en låg säkerhet. Missklassificering av en nyckelindivid kan ge stora konsekvenser och vi vet att det kan finnas falska kontroller i studien. Dessutom kan man inte utesluta att det finns miljöfaktorer utöver åldern alternativt flera gener som utövar inflytande på uttrycket av sjukdomen.

Eftersom sjukdomen har en hög prevalens i rasen (Sisson & Thomas 1995) så är också allelfrekvensen hög vilket innebär att man kan misstänka en recessiv nedärvning trots det höga antalet sjuka avkommor med enbart en sjuk förälder. En hög allelfrekvens kan också förklara att sjukdomen inte verkar hoppa över generationer. (Nicholas 2009)

Eftersom man inte har möjlighet att diagnostisera DCM tidigt i livet är det en utmaning att påvisa ett monogent nedärvningsmönster. För att få en klarare bild så bör man inrikta sig på att klassa så många individer som möjligt inom vissa kullar. Man bör eventuellt betrakta sjukdomen som multifaktoriell och ta åldern med i beräkningen. Därefter kan man genom komplex segregationsanalys bekräfta om en specifik gen starkt bidrar till tendensen att utveckla sjukdom.

Om man lyckas lokalisera genen eller generna som ansvarar för DCM kommer den informationen kunna användas för att leta efter sjukdomsanlaget i det mänskliga genomet. Dessutom kan man försöka producera tester för sjukdomen hos hund som bygger på genetiska markörer, vilka kan underlätta för uppfödare vid avel. Innan sjukdomen definierats närmre är man beroende av mer trubbiga metoder. Gällande DCM så bör man i dagsläget helt undvika att avla på djur med sjukdomen i sin blodslinje.

KONKLUSION

- Arvet spelar en stor roll för utvecklandet av DCM hos Newfoundlandhundar.
- Prevalensen för sjukdomen hos hanhundar är högre än hos tikar.
- Autosomal dominant arvs gång stämmer bäst ihop med segregationsmönstret hos den studerade familjen Newfoundlandhundar

LITTERATURFÖRTECKNING

- Distl O, Vollmar A C, Broschek C, Hamann H, Fox P R (2007) Complex segregation analysis of dilated cardiomyopathy (DCM) in Irish wolfhounds. *Heredity* 99, 460-465.
- Dukes McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar A C, Häggström J (2003) Proposed guidelines for the diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 5 (2), 7-19.
- Dukes McEwan J & Jackson I (2002) The promises and problems of linkage analysis by using the current canine genome map. *Mammalian Genome* 13, 667-672.
- Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A et al. (1999) Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *Journal of American College of Cardiology* 34, 181-190.
- Nicholas F W (2009) Is it inherited. In: *Introduction to veterinary genetics*. 3. Ed. 150-157. Singapore
- Ostrander E A, Galibert F, Patterson D F (2000) Canine genetics comes of age. *Trends in genetics* 16(3), 117-124
- Sisson D D & Thomas W P (1995) Myocardial Diseases. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4. Ed. Vol 1. 995-1032. Philadelphia
- Tidholm A & Jönsson L (1996) Dilated Cardiomyopathy in the Newfoundland: A study of 37 cases (1983-1994). *Journal of American Animal Hospital Association* 32, 465-470.
- Tidholm A & Jönsson L (1997) A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *Journal of American Animal Hospital Association* 33, 544-550.
- Tidholm A, Svensson H, Sylvén C (1997) Survival and Prognostic Factors in 189 Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of American Animal Hospital Association* 33, 364-368.
- Tidholm A, Häggström J, Jönsson L (1998) Prevalence of attenuated wavy fibers of myocardium of dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of American Animal Hospital Association* 212, 1732-1734.
- Tidholm et al. (2001) Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part I: Aetiology, Clinical Characteristics, Epidemiology and Pathology. *The Veterinary Journal* 162, 92-107.
- Towbin J A (1993) The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Current Opinion in Cell Biology* 10, 131-139.
- Villanueva R, Greenberg D A, Davies T F, Tomer Y (2003) Sibling Recurrence Risk in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid* 13(8). 761-763.
- Werner P, Raducha M G, Prociuk U, Sleeper M M, Van Winkle T J, Henthorn P S (2008) A novel locus for dilated cardiomyopathy maps to canine chromosome 8. *Genomics* 91(6). 517-5

TACK TILL

Susanne Björnerfeldt

Jessica Franzén

Jens Haggström

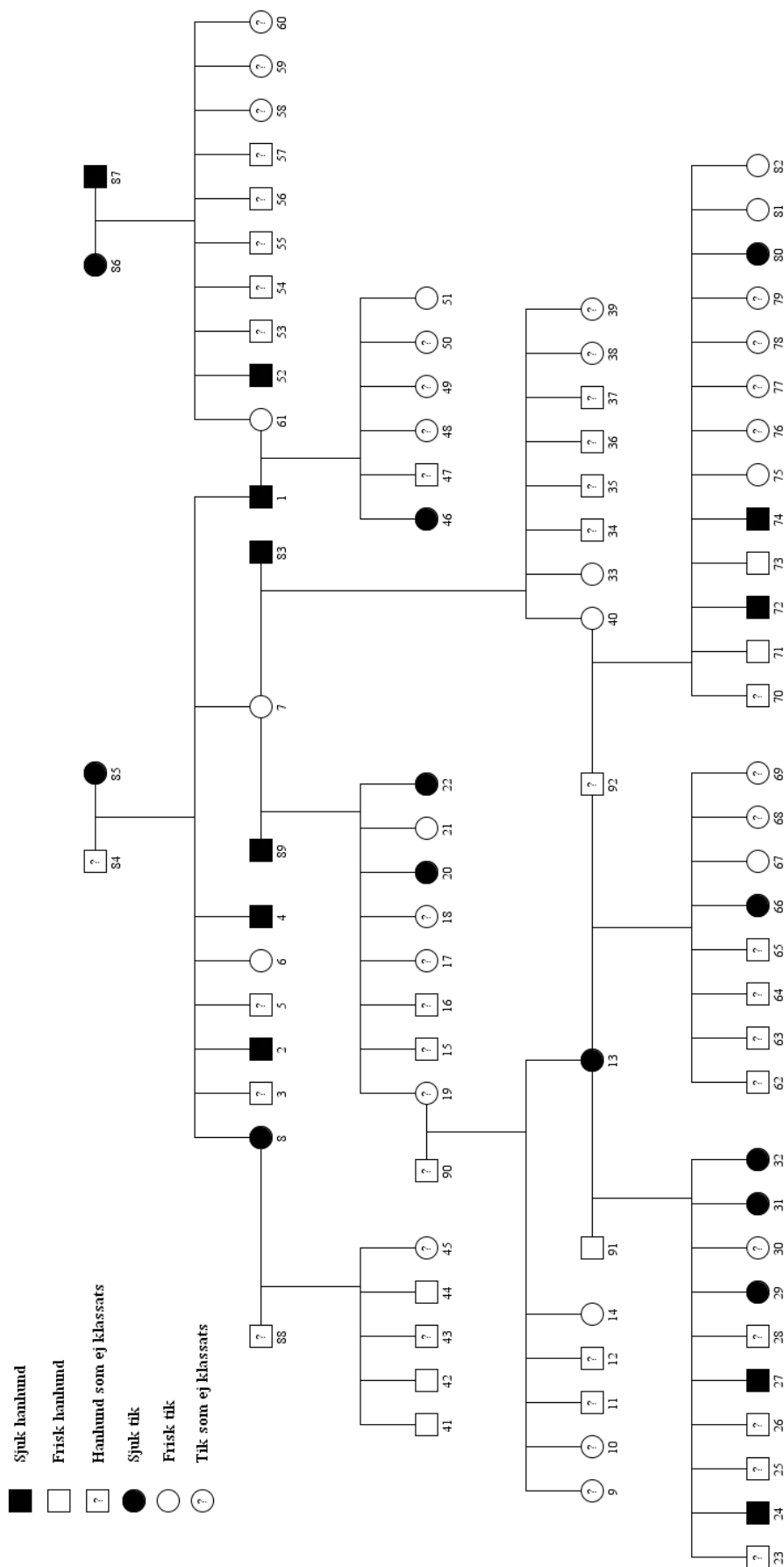
Katja Höglund

Erling Strandberg

Anna Tidholm

Bilaga 1. Familjeträd med ett urval av kullar där de med högt antal diagnostiserade avkommor och föräldrar selekterats

DCM Newfoundland



Bilaga 2. Metoder för diagnostisering av hundarna i familjeträdet

ID	Diagnos	Metod	ID	Diagnos	Metod
1	DCM	PAD	46	DCM	PAD
2	DCM	PAD	47	-	Ej undersökt
3	-	Ej undersökt	48	-	Ej undersökt
4	DCM	PAD	49	-	Ej undersökt
5	-	Ej undersökt	50	-	Struken
6	Frisk	PAD	51	Frisk	Anamnes \geq 10 år
7	Frisk	PAD	52	DCM	Hjärtsvikt
8	DCM	PAD	53	-	Ej undersökt
9	-	Struken	54	-	Struken
10	-	Ej undersökt	55	-	Struken
11	-	Ej undersökt	56	-	Ej undersökt
12	-	Ej undersökt	57	-	Struken
13	DCM	PAD	58	-	Ej undersökt
14	Frisk	Anamnes < 10 år	59	-	Ej undersökt
15	-	Struken	60	-	Ej undersökt
16	-	Ej undersökt	61	Frisk	Ekokardiografi
17	-	Ej undersökt	62	-	Struken
18	-	Struken	63	-	Ej undersökt
19	-	Ej undersökt	64	-	Ej undersökt
20	DCM	PAD	65	-	Ej undersökt
21	Frisk	Anamnes \geq 10 år	66	DCM	PAD
22	DCM	PAD	67	Frisk	Anamnes < 10 år
23	-	Struken	68	-	Struken
24	DCM	PAD	69	-	Struken
25	-	Struken	70	-	Struken
26	-	Struken	71	Frisk	Anamnes < 10 år
27	DCM	Hjärtsvikt	72	DCM	Hjärtsvikt
28	-	Ej undersökt	73	Frisk	Anamnes < 10 år
29	DCM	PAD	74	DCM	PAD
30	-	Struken	75	Frisk	Anamnes < 10 år
31	DCM	Hjärtsvikt	76	-	Ej undersökt
32	DCM	Ekokardiografi	77	-	Struken
33	Frisk	Anamnes \geq 10 år	78	-	Ej undersökt
34	-	Ej undersökt	79	-	Ej undersökt
35	-	Ej undersökt	80	DCM	Klinisk misstanke
36	-	Ej undersökt	81	Frisk	Anamnes < 10 år
37	-	Ej undersökt	82	Frisk	Anamnes < 10 år
38	-	Ej undersökt	83	DCM	Hjärtsvikt
39	-	Ej undersökt	84	-	Ej undersökt
40	Frisk	Anamnes < 10 år	85	DCM	PAD
41	Frisk	Anamnes \geq 10 år	86	DCM	PAD
42	Frisk	Anamnes < 10 år	87	DCM	Hjärtsvikt
43	-	Struken	88	-	Ej undersökt
44	Frisk	Anamnes \geq 10 år	89	DCM	PAD
45	-	Struken	90	-	Ej undersökt
			91	Frisk	Anamnes \geq 10 år
			92	-	Struken