



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för anatomi, fysiologi & biokemi

Mortalitet hos Newfoundland – med fokus på dilaterad kardiomyopati

Matilda Knutsson

Uppsala

2010

Examensarbete inom veterinärprogrammet

ISSN 1652-8697

Examensarbete 2010:28

Mortalitet hos Newfoundland – med fokus på dilaterad kardiomyopati

Matilda Knutsson

Handledare: Katja Höglund, Institutionen för anatomi, fysiologi & biokemi
Biträdande handledare: Jens Häggström, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Agneta Egenvall, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2010
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för anatomi, fysiologi & biokemi
Kurskod: EX0329, Nivå X, 30hp

Nyckelord: Newfoundland, dilaterad kardiomyopati, DCM, mortalitet, dödsorsaker

Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:28

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|--|----|
| Sammanfattning | 1 |
| Summary..... | 1 |
| Förkortningar | 1 |
| Introduktion | 2 |
| Kardiomyopati..... | 2 |
| Dilaterad kardiomyopati | 2 |
| Kliniska fynd..... | 3 |
| Diagnos | 3 |
| Prognos och överlevnad..... | 4 |
| Lupa-projektet | 4 |
| Syfte..... | 4 |
| Material och metoder..... | 5 |
| Urval | 5 |
| Inklusionskriterier | 5 |
| Insamling av information..... | 5 |
| Intervjuformulär | 5 |
| Levande hund | 6 |
| Avliden hund | 6 |
| Övrig information | 6 |
| Sammanvägning | 6 |
| Bedömning | 7 |
| DCM | 7 |
| Frisk | 7 |
| Övriga hundar..... | 7 |
| Statistiska metoder | 8 |
| Resultat | 8 |
| Studiepopulation..... | 8 |
| Dödsorsaker | 8 |
| Skillnad i medeldödsålder med och utan DCM | 9 |
| DCM | 9 |
| DCM diagnostiserat på olika sannolikhetsnivåer..... | 10 |
| Åldersfördelning av avlidna hundar med diagnosen DCM | 10 |
| Könsfördelning..... | 10 |
| Sjukdomsprevalens hos hanar och tikar..... | 11 |
| Friska | 12 |
| Diskussion..... | 12 |
| Sjukdomsprevalens avseende DCM hos hanar och tikar..... | 12 |
| Medeldödsålder | 12 |
| Säkerhet i diagnostisering | 13 |
| Hundar med DCM | 13 |
| Friska hundar..... | 14 |
| Dödsorsaker | 14 |
| Överförbara resultat till hela populationen | 15 |
| Konklusioner..... | 15 |
| Litteraturförteckning | 16 |
| Tack | 17 |

SAMMANFATTNING

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är den näst vanligaste hjärtsjukdomen hos hund. Sjukdomen har troligtvis en genetisk faktor då den verkar vara överrepresenterad i vissa raser, däribland Newfoundlandshund. Syftet med denna studie var att undersöka huruvida det förekommer någon överrepresentation av något kön avseende DCM. Vidare gjordes en jämförelse av skillnaden i medeldödsålder mellan hanar och tikar med DCM, samt mellan hundar med och utan DCM. De vanligaste dödsorsakerna hos Newfoundlandshundar i Sverige belystes. Studien syftade också till att identifiera sjuka och friska Newfoundlandshundar med avseende på DCM, som underlag till ett europeiskt genforskningsprojekt. Man fann att 254 renrasiga Newfoundlandshundar, varav 104 hanar och 150 tikar, hade provtagits under en 20 årsperiod. Information om dessa samlades in retrospektivt, medelst obduktionssvar eller telefonintervju. Sjuttioen fall av DCM kunde konstateras. Hanar var överrepresenterade. Ingen signifikant skillnad i medeldödsålder mellan hanar och tikar med DCM sågs. Tikar som drabbades av DCM dog dock vid en signifikant lägre ålder än övriga tikar, vilket inte kunde påvisas hos hanarna. De fyra vanligaste dödsorsakerna hos Newfoundlandshundar i Sverige var, förutom DCM, led- och skelettrelaterade sjukdomar, tumörsjukdomar, ålderdom och hudbesvär.

SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the second most common heart disease in dogs. Since the disease is seen more frequently in certain breeds, among them Newfoundland dogs, a genetic factor is suspected. This study was partly undertaken to investigate whether there is a significant sex predilection regarding DCM. Moreover, the difference in mean age of death between male dogs and females with DCM was investigated, as well as males and females dying from DCM compared to dying from other reasons (i.e. without DCM). The most common causes of death in Swedish Newfoundland dogs were elucidated. This study was also undertaken as a part of a European genetic study, with the aim to identify Newfoundland dogs with and without DCM. Two hundred and fifty-four purebred Newfoundland dogs, among them 104 males and 150 females, had been blood sampled during approximately 20 years and information about them was collected retrospectively by means of autopsy reports and telephone interviews. Seventy-one cases of DCM were found. Males were overrepresented. No significant difference regarding the mean age of death between males and females dying from DCM was observed. Bitches dying from DCM were significantly younger than other bitches. No such difference was observed among the male dogs. Apart from DCM, the four most common causes of death among Newfoundland dogs in Sweden were joint- and skeletal related diseases, tumours, senescence and skin disorders.

FÖRKORTNINGAR

| | |
|-----|-------------------------------|
| DCM | dilaterad kardiomyopati |
| EKG | elektrokardiografi |
| PAD | patologianatomisk diagnos |
| SLU | Sveriges lantbruksuniversitet |

INTRODUKTION

Kardiomyopati

Primär kardiomyopati är ett förvärvat och progressivt sjukdomstillstånd, som drabbar hjärtmuskeln och nedsätter dess funktion (McKenna, 1996). Det är inte en medfödd defekt eller ett resultat av förvärvad valvulär, perikardiell, vaskulär eller systemisk sjukdom (Sisson & Thomas, 1995). Sjukdomstillståndet delas in i tre olika former; dilaterad, hypertrofisk och restriktiv kardiomyopati (Tidholm, Häggström & Jönsson, 1998). Sekundär kardiomyopati orsakas av en väl definierad sjukdomsprocess likt hormonrubbingar, ischemi, hypertension eller taurinbrist (Sisson & Thomas, 1995).

Dilaterad kardiomyopati

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är den näst vanligaste förvärvade hjärtsjukdomen hos hund efter kronisk klaffdegeneration och drabbar framför allt storvuxna och mellanstora renrasiga hundar (Sisson & Thomas, 1995). Dilatationen av hjärtat medför en nedsatt atrio-ventrikulär funktion med hjärtsvikt som följd (Tidholm *et al*, 2001). Idiopatisk DCM har, per definition, okänd etiologi men faktorer som anses kunna orsaka sjukdomen är bland andra genetiska, nutritionella, immunologiska, infektiösa samt toxiska (Sisson & Thomas, 1995; Tidholm *et al*, 2001). Det faktum att DCM oftare ses i vissa raser och linjer inom raser indikerar att det troligtvis ligger genetiska faktorer bakom sjukdomsutvecklingen (Tidholm *et al*, 2001). Överrepresentation av DCM har setts hos bland annat Newfoundlands (Tidholm & Jönsson, 1997). I samma studie samt i ytterligare en baserad på försäkringsdata (Egenvall *et al*, 2006) konstaterades en överrepresentation av hanar, men i en annan studie där 37 Newfoundlands drabbade av DCM undersöktes sågs ingen överrepresentation av något kön (Tidholm & Jönsson, 1996). Sjukdomssymtom sågs hos ovan nämnda 37 Newfoundlands uppkomma vid en ålder mellan 3,5 månader till 11,7 år med ett medeltal på 5 år (Tidholm & Jönsson, 1996) medan en medelålder på 6,6 år (från 3,5 mån till 13 år) sågs i en studie av 189 hundar av 38 olika raser (Tidholm & Jönsson, 1997). Sjukdomsprevalensen är svår att uppskatta men enligt Sisson & Thomas (1995) sågs en sjukdomsprevalens på 1,3 % hos Newfoundlands, baserad på data från Veterinary Medical Data Base vid Purdue University.

Det verkar finnas två histologiskt distinkta typer av idiopatisk DCM (Tidholm *et al*, 2001). Den ena typen drabbar främst Boxer och Dobermann och karaktäriseras av fettinfiltration och degenerativa förändringar. Histologiskt ses degenererade och atrofierade myocyter som ersätts med kollagen och adipocyter. Den andra typen ses vanligen hos storvuxna och en del mellanstora raser (Tidholm & Jönsson, 1997). Histologiskt ses diffus utbredning av tunnare, atrofierade myocyter än normalt med ett vågigt utseende, så kallade "attenuated wavy fibers".

Så kallad ockult, asymtomatisk eller preklinisk DCM definieras som ekokardiografiska tecken på dilatation av något av hjärtats hålrum och/eller tecken på nedsatt kontraktionsförmåga, utan närvaro av kliniska tecken på hjärtsvikt. Arytmier kan förekomma men det brukar vara svårt att upptäcka röntgenologiska avvikelser i detta stadium (Tidholm *et al*, 2001).

Kliniska fynd

Kliniska symtom som ses i samband med sjukdom är tecken på vänstersidig och/eller högersidig hjärtsvikt och inkluderar dyspné, hosta, svag femoralpuls, systoliskt blåsljud, ascites, vikt förlust, svimningar och polydipsi (Tidholm & Jönsson, 1996; Tidholm & Jönsson, 1997)

Diagnos

Kliniska tecken på hjärtsvikt tillsammans med tecken på förändrade dimensioner i hjärtat och nedsatt kontraktionsförmåga av det samma, konstaterat med ekokardiografi, är de säkraste tecknen för att ställa diagnos på en levande hund (Dukes-McEwan *et al*, 2003; Tidholm *et al*, 1998).

Ekokardiografi

Ultraljudsundersökning av hjärtat är den känsligaste metoden för att diagnostisera DCM hos en levande hund, dock är fynden inte utslutande specifika just för DCM. En hund av en ras som är predisponerad för sjukdomen, utan andra tecken på hjärtsjukdom eller systemisk sjukdom och som har hjärtsvikt, kan dock med mycket stor säkerhet diagnostiseras med DCM med hjälp av ultraljudsundersökning. Vanliga avvikande fynd i samband med DCM är en dilaterad vänster kammare, som ger ett mer sfäriskt intryck än normalt, förstoring av vänster eller båda förmak, samt nedsatt kontraktilitet. Doppler ekokardiografi används främst för att utesluta andra kongenitala eller förvärvade hjärtsjukdomar som kan resultera i liknande symtom som DCM (Dukes-McEwan *et al*, 2003).

Elektrokardiografi (EKG)

Arytmier kan förekomma hos hundar med DCM och det kan därför vara bra att undersöka misstänkta hundar med EKG. Den vanligaste diagnostiserade arytmien hos hundar med DCM är förmaksflimmer (Dukes-McEwan *et al*, 2003). Ventrikulära arytmier ses också, oftast hos Boxer och Dobermann (Sisson & Thomas, 1995).

Röntgen

Röntgenologiska fynd som kan ses i samband med DCM är kardiomegali, venstas, olika grad av interstitiellt eller alveolärt ödem, vätska i lungsäcken eller ascites. Det är dock inte specifika fynd för DCM utan tecken på vänstersidig eller dubbelsidig hjärtsvikt. Oftast saknas röntgenologiska fynd vid en preklinisk DCM (Dukes-McEwan *et al*, 2003).

Post mortem

Patologiska fynd tydande på DCM inbegriper bland andra kardiomegali med dilatation av både vänster och höger kammare samt förmak, ibland enbart vänster sidas kammare och förmak, och mycket sällsynt enbart höger sidas kammare och förmak. Övriga fynd kan vara lungödem, leverstas, ascites och/eller vätska i lungsäcken. De vanligaste histopatologiska fynden i en studie av 189 hundar där 67 blev histopatologiskt undersökta var den atrofierade och vågiga formen (Tidholm & Jönsson, 1997). Fynd av "attenuated wavy fibers" anses vara väldigt specifikt för DCM. Ingen av 147 hundar av olika ras med hjärtsjukdom av annat slag än DCM kunde i en studie konstateras ha "attenuated wavy fibers" i tillräcklig mängd för att klassas som ett positivt fynd. Samtidigt är ovan beskrivet

fynd sensitivt för DCM då det i samma studie kunde konstateras att 64 av 65 hundar med obduktionsfynd tydande på DCM hade den vågiga formen (Tidholm *et al*, 1998).

Prognos och överlevnad

Prognosen för en hund med DCM är dålig (Sisson & Thomas, 1995; Tidholm & Svensson, 1997). Spontan tillfrisknande från sjukdomen har aldrig rapporterats (Sisson & Thomas, 1995). Överlevnadstiden från det att hunden presenterades för veterinär med symtom tydande på hjärtsvikt sträckte sig från noll dagar till cirka 4,5 år med en medelöverlevnadstid på ungefär ett halvår i en studie (Tidholm & Svensson, 1997). Överlevnaden ett år efter att diagnos ställdes var 17,5 % och efter två år 7,5 %. Den största riskfaktorn för kort överlevnadstid sågs vara symtomdebut i ung ålder. Hundar med dyspné och ascites vid tiden för veterinärundersökning hade också sämre överlevnadschans. Ingen skillnad i överlevnad sågs mellan olika kön eller raser (Tidholm *et al*, 1997). I en annan studie baserad på försäkringsdata konstaterades dock att hanhundar dog tidigare i hjärtsjukdom än vad tikar gjorde (Egenvall *et al*, 2006). Hundar, vars hjärta med hjälp av ekokardiografi kunde konstateras ha nedsatt kontraktionsförmåga men där kliniska symtom på hjärtsvikt ännu inte hade uppkommit, hade bättre prognos än de med uppkomna kliniska symtom (Sisson & Thomas, 1995).

Lupa-projektet

Lupa-projektet är ett europeiskt samarbete där syftet är att finna den genetiska bakgrunden till ett antal komplexa men vanliga sjukdomar som förekommer hos både hundar och människor. DCM är en av alla sjukdomar som studeras¹.

Insamlingen av blodprov från Newfoundlands, med och utan DCM, har pågått i cirka 20 år i Sverige. En stor del av materialet har varit fryst i avvaktan på metoder att kunna göra en genetisk analys. I och med kartläggningen av hundens genom (Lindblad-Toh *et al*, 2005) och finansiering via EU-projektet möjliggjordes forskning på det insamlade materialet.

Hundar som utifrån denna studie har klassificerats som sjuka i DCM och friska avseende DCM kommer att ingå i Lupa-projektet för att jämföra gensekvenser mellan sjuka och friska hundar, för att förhoppningsvis finna avvikelser som kan vara en orsakande faktor i sjukdomsutvecklingen av DCM.

Syfte

Syftet med denna studie är att undersöka om det förekommer någon överrepresentation av något kön bland de hundar som är sjuka i DCM. Vidare ska en jämförelse av skillnaden i medeldödsålder mellan hanar och tikar sjuka i DCM göras, samt mellan hundar sjuka i DCM och hundar som dör av andra anledningar. Även de vanligaste dödsorsaker hos Newfoundlands i Sverige ska belysas. Ytterligare ett syfte med studien är att identifiera hundar sjuka i DCM och hundar friska avseende DCM, för att kunna bidra till genforskningen inom Lupa-projektet.

¹ <http://hunddna.slu.se/> (2010-01-28)

MATERIAL OCH METODER

Urval

De hundar som användes i studien var uteslutande renrasiga Newfoundlands. En övervägande merpart var svenskfödda men ett fåtal kom från Danmark, Norge och Tyskland. Den största delen av hundarna i studien ingick tack vare att ett antal svenska uppfödare av Newfoundlands har låtit screena sina hundar, vilket innebär att de undersökts kliniskt och med ultraljud för att upptäcka tecken på DCM. I samband med undersökningen togs ett blodprov från varje individ för en senare genanalys. Ett antal hundar ingick också i studien tack vare att de på grund av misstänkt DCM eller annan sjukdom sökte sig till veterinär vid universitetsdjursjukhuset i Uppsala eller djursjukhuset Albano i Stockholm, där veterinärer som ingår i Lupa-projektet jobbar. Dessa hundar genomgick en klinisk och ekokardiografisk undersökning och blodprov togs. Slutligen ingick enstaka hundar i studien tack vare att veterinärer i Sverige eller utomlands var involverade i Lupa-projektet och skickade in blodprover och journalkopior från undersökta hundar.

Inklusionskriterier

Ett krav för att hundarna skulle inkluderas i studien var att dödsåldern var känd, alternativt att en levande hunds ålder kunde bekräftas. Hundarna klassificerades därefter i olika undergrupper beroende på om de var sjuka i DCM, friska avseende DCM och äldre än sju år, samt övriga hundar. Hundarnas ålder räknades som det senaste helt genomlevda året, det vill säga att en hund som var 9,5 år bedömdes som 9 år.

Insamling av information

Informationen, som utgjorde grunden för denna studie samlades in retrospektivt antingen medelst obduktionssvar, journalanteckningar eller telefonintervjuer av djurägarna. Telefonintervjuerna genomfördes av Matilda Knutsson (veterinärstudent vid SLU 2004-2010) och Mikael Hagman (veterinärstudent vid SLU 2004-2010) efter instruktion av handledarna Jens Häggström (SLU) och Katja Höglund (SLU). Tonvikten av informationen om hundarna låg kring DCM, eftersom det var väsentligt att kunna gruppera hundarna i en fall- och en kontrollgrupp avseende DCM för genanalysen inom Lupa-projektet. Även uppgifter om vilka andra sjukdomar hundarna hade haft under sin livstid, hur gamla de blev och vilken avlivnings- eller dödsorsaken var, samt hur gamla de var om de fortfarande var vid liv registrerades. Telefonintervjuerna pågick mellan maj 2008 och oktober 2009, dock inte på heltid. Journalanteckningar kontrollerades endast efter medgivande från djurägarna, om kompletterande uppgifter ansågs värdefulla.

Intervjuformulär

Ett intervjuformulär utformades i Microsoft Access (Microsoft Inc. Redmond, Washington, USA). Väsentlig bakgrundsinformation såsom hundens namn, registreringsnummer, födelsedatum, kön, huruvida hunden hade gått i avel, eventuell information om avkommorna och om hunden levde eller var död registrerades. Huruvida djurägaren tillät oss att ta del av hundens journal, vilket datum telefonintervjun ägde rum samt vem den utfördes av antecknades.

Levande hund

Levde hunden ombads ägaren göra en generell bedömning av hundens tillstånd. De fick förfrågan om hunden led av någon sjukdom nu, eller om den hade haft besvär med något under sin levnadstid. Ägaren fick även svara på om de kände igen några av följande symtom, vilka kan vara förenliga med hjärtsjukdom och DCM:

- blåsljud (diagnostiserat av veterinär i förekommande fall)
- sänkt aptit
- avmagring
- trötthet
- sänkt prestationsförmåga
- ansträngd andning
- hosta
- ökat bukomfång
- bultande och/eller oregelbunden hjärtrytm

Utrymme för beskrivning av övriga symtom fanns, tillika beskrivning av andningsmönstret. Frågor om eventuell pågående behandling ställdes, vilket läkemedel det gällde, när medicineringen påbörjades, vilket behandlingsresultatet var och övriga anmärkningar kring behandlingen.

Avliden hund

Var hunden inte längre vid liv konstaterades om den hade dött spontant eller om den hade avlivats, vilken orsaken var samt datum för händelsen. Fanns det någon, av veterinär, ställd diagnos registrerades denna samt hur den var ställd. Ägarna fick även möjlighet att beskriva händelseförloppet i samband med dödsfallet eller avlivningen. Utfördes obduktion efterfrågades den patologianatomiska diagnosen samt övriga anmärkningar från obduktionen. I tillägg fick djurägaren svara på om de kunde minnas att deras hund innan dödsdatumet hade några av, de i stycket ovan beskrivna symtom, vilka kan vara förenliga med hjärtsjukdom och DCM. Hade hunden några övriga symtom registrerades även dessa.

Övrig information

Övrig information som vilken veterinär djurägarna hade besökt samt kontaktuppgifter till djurägaren dokumenterades.

Sammanvägning

All information vid handen sammanvägdes. En bedömning gjordes huruvida hunden kunde klassas som frisk och i så fall till vilken sannolikhetsnivå (se nedan) om den kunde klassas sjuk i DCM och i så fall till vilken sannolikhetsnivå eller om den led av någon annan sjukdom.

Bedömning

DCM

Diagnosen DCM ställdes på följande fyra olika sannolikhetsnivåer:

- Verifierad patologanatomisk diagnos (PAD)
- Hjärtsvikt
- Verifierad med ekokardiografi
- Klinisk misstanke

Den säkraste diagnosen var den patologanatomiska som ställdes i samband med obduktion, där både makroskopiska men framför allt mikroskopiska förändringar såsom "attenuated wavy fibers" kunde verifieras. En grad lägre på sannolikhetsskalan var i de fall då hjärtsvikt inträtt (vänstersidig eller bilateral), samt hade ekokardiografiska tecken på DCM. DCM verifierat med ekokardiografi av hjärtat, med eller utan kliniska symtom var en tredje sannolikhetsnivå. Sjukdomskriterier var då förstörad vänster kammare och förmak samt nedsatt kontraktilitet ("fractional shortening" < 25 %). Majoriteten av ultraljudsundersökningarna utfördes av de tre kardiologerna Anna Tidholm (Djursjukhuset Albano i Stockholm), Jens Häggström (SLU) och Katja Höglund (SLU), som alla tre medverkar i Lupa-projektet. Den diagnos med lägst sannolikhet blev DCM baserad på klinisk misstanke, vilken ställdes med hjälp av kliniska symtom. Hundar som diagnostiserades med DCM på klinisk misstanke av veterinär på klinik eller i samband med intervju av djurägarna särskiljdes ej.

Frisk

Att bedöma att en hund var frisk avseende DCM gjordes på följande olika sannolikhetsnivåer:

- Verifierad PAD
- Verifierad med ekokardiografi
- Kliniskt frisk
- Frisk enligt ägare

Gemensamt för alla olika sannolikhetsnivåer för DCM-fri var att hunden var tvungen att ha fyllt minst sju år. Säkrast var en PAD som uteslöt DCM, det vill säga att inga "wavy fibres" kunde påvisas. Den näst starkaste indikationen på att hunden vid tillfället var frisk var en ultraljudsundersökning av hjärtat, som inte visade förändringar förenliga med DCM. Diagnosen kliniskt frisk var ytterligare lite svagare och kunde ställas om det fanns en anamnes där hunden hade blivit undersökt av veterinär nyligen och vid det tillfället hade konstaterats frisk med avseende på hjärtsjukdomar. Den minst sannolika diagnosen var den som framkom då det, med stöd av intervjun, konstaterades att hunden var fri från anamnes och symtom, som kunde innebära hjärtsjukdom.

Övriga hundar

De hundar utan tecken på DCM som var under sju år hamnade i gruppen "övriga hundar". Som en jämförelse sammanställdes deras dödsålder och dödsorsak.

Statistiska metoder

För att undersöka om det var någon signifikant skillnad i sjukdomsprevalens mellan hanar och tikar avseende DCM gjordes en hypotesprövning, där förväntade utfall av sjuka och friska individer jämfördes med det faktiska utfallet i denna studie. Detta testades med en Chi-2 analys och ledsagades av ett 95 %-igt konfidensintervall.

Skillnaden i medelvärden vad gäller dödsålder testades med Student's t- test i programmet JMP version 5.0 (SASInc, Cary, NC, USA).

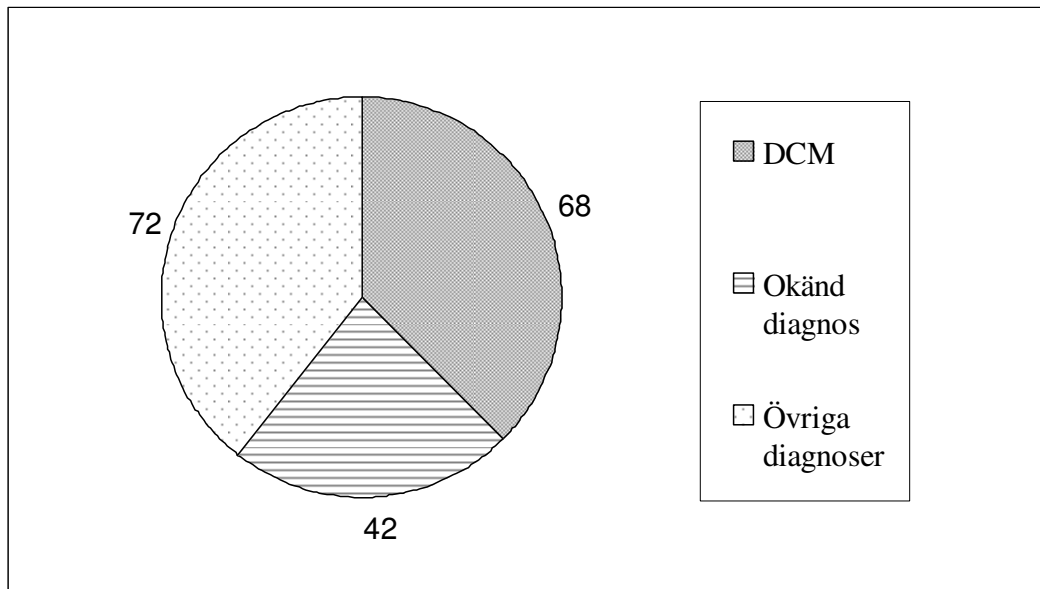
RESULTAT

Studiepopulation

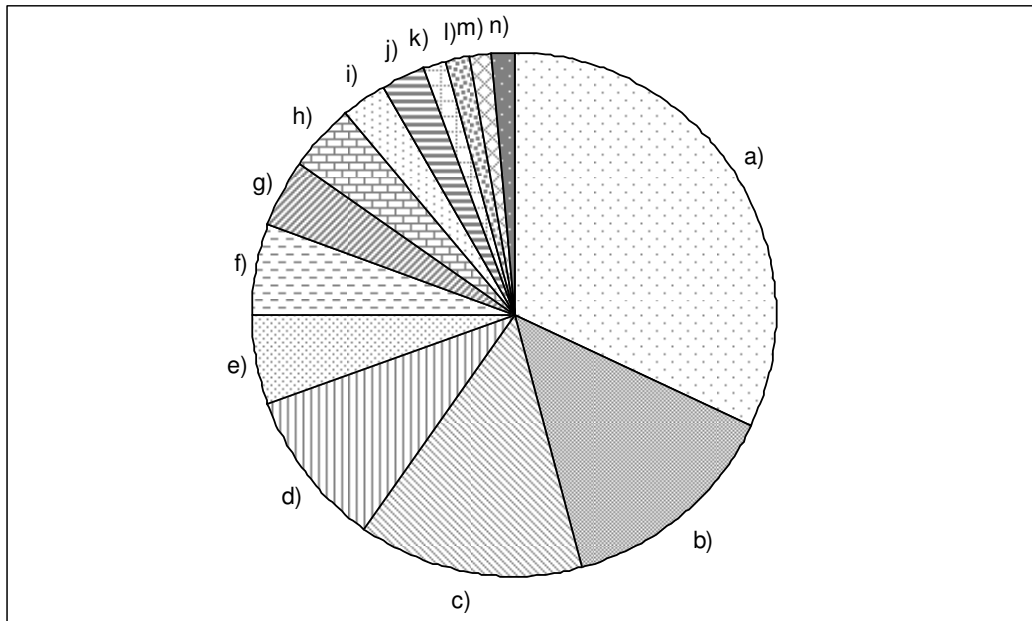
Totalt fanns det 328 Newfoundlands i databasen men 74 hundar föll bort på grund av avsaknad av information om hundarnas liv, antingen för att kontaktuppgifter till ägare inte kunde finnas eller för att djurägare valde att avstå från deltagande i studien. Detta lämnade ett slutmaterial på totalt 254 Newfoundlands, varav 104 hanar och 150 tikar.

Dödsorsaker

Av alla 254 Newfoundlands som deltog i studien hade 182 avlidit. Fördelningen av de olika dödsorsakerna i undersökningsmaterialet fördelat på de tre huvudgrupperna "DCM", "okänd diagnos" och "övriga diagnoser" redovisas i figur 1. En specifik uppdelning av de "övriga diagnoserna" ses i figur 2.



Figur 1. Fördelning av dödsorsaker hos samtliga 182 avlidna Newfoundlands i studien.



Figur 2. Uppdelning av "övriga diagnoser" som redovisades som en av tre huvudgrupper i figur 1. Totalt 72 hundar. Förklaring: a) leder/skelett, b) annat, c) tumörsjukdom, d) ålderdom, e) hudbesvär, f) magomvridning, g) aggressivitet, h) megaesophagus, i) pyometra, j) trauma, k) hypotyreos, l) kronisk enterit, m) op-komplikation, n) annan hjärtsjukdom.

Skillnad i medeldödsålder med och utan DCM

Ingen signifikant skillnad i medeldödsålder mellan hundar avlidna med och utan DCM kunde påvisas. Däremot sågs en signifikant skillnad i medeldödsålder mellan tikar avlidna med och utan DCM. Specifika siffror redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Medeldödsålder för hanar, tikar och alla hundar oavsett kön, med eller utan diagnosen DCM

| Kön | Medeldödsålder (år) | | P-värde |
|-------|---------------------|-------------|---------|
| | DCM | Ej DCM | |
| Båda | 4,9 (n=68) | 6,0 (n=114) | 0,058 |
| Hanar | 5,1 (n=31) | 5,3 (n=47) | 0,744 |
| Tikar | 4,8 (n=37) | 6,5 (n=67) | 0,036 |

DCM

Totalt i det undersökta materialet på 254 Newfoundlands diagnostiserades 71 (28 %) hundar med DCM, varav 32 hanar och 39 tikar. Tjugofyra (34 %) av hundarna var sju år eller äldre. Sextioåtta av hundarna med DCM hade avlidit och endast tre hundar, två tikar (fem respektive åtta år) och en hane (sex år), levde fortfarande och stod på behandling för sin DCM.

DCM diagnostiserat på olika sannolikhetsnivåer

En redovisning av på vilka sannolikhetsnivåer diagnosen DCM fastställdes ses i tabell 2.

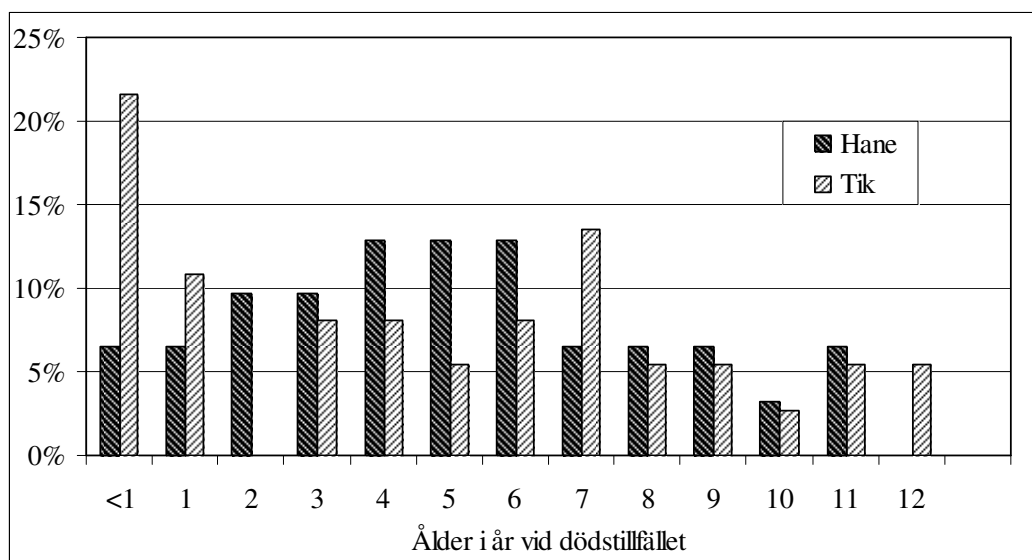
Tabell 2. Diagnosen DCM fördelad på olika sannolikhetsnivåer (både döda och vid undersökningstillfället levande hundar ingår)

| Diagnostisk sannolikhetsnivå | Antal hundar (n) | Andel av diagnostiserade (%) |
|-------------------------------|------------------|------------------------------|
| Verifierad PAD | 55 | 77,5 |
| Hjärtsvikt | 11 | 15,5 |
| Verifierad med ekokardiografi | 1 | 1,4 |
| Klinisk misstanke | 4 | 5,6 |

Åldersfördelning av avlidna hundar med diagnosen DCM

Åldersfördelningen av de avlidna Newfoundlands med diagnosen DCM (n=68) ses i figur 3. DCM var inte genomgående orsaken till avlivningarna eller dödsfallen. Medeldödsåldern för dessa hundar var 4,9 år och medianen 5 år. Medeldödsåldern för enbart hanar (n=31) var 5,1 år och för enbart tikar (n=37) 4,8 år. Medianen för både hanar och tikar var 5,0 år. Ingen signifikant skillnad i medeldödsålder sågs mellan hanar och tikar.

Figur 3. Åldersfördelning av avlidna hundar med diagnosen DCM, uppdelad på hanar och tikar



Könsfördelning

Könsfördelningen av de hundar som diagnostiserades med DCM i relation till det totala antalet hanar och tikar som deltog i studien redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Könsfördelning av avlidna Newfoundlands drabbade av DCM i relation till antalet undersökta Newfoundlands

| Kön | Totalt undersökta | Diagnos DCM | |
|------|-------------------|-------------|-----------|
| | | Antal (n) | Andel (%) |
| Hane | 104 | 32 | 30,8 |
| Tik | 150 | 39 | 26,0 |

Sjukdomsprevalens hos hanar och tikar

För att undersöka om det förekom en skillnad i prevalens för hanar eller tikar avseende DCM gjordes en hypotesprövning med ett Chi-2 test. De observerade och förväntade fallen av DCM redovisas i tabell 4.

H_0 : Sjukdomsprevalensen avseende DCM är den samma för hanar och tikar.

H_1 : Det är skillnad i prevalens avseende DCM för hanar och tikar.

Tabell 4. Observerade och förväntade fall av DCM, som underlag för hypotesprövning avseende sjukdomsprevalens för hanar och tikar

| | DCM | | Frisk | | Totalt | |
|----------------------------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------|------------|
| | Antal (n) | Andel (%) | Antal (n) | Andel (%) | Antal (n) | Andel (%) |
| Hane | | | | | | |
| Observerat | 32 | 59 | 22 | 41 | 54 | 100 |
| Förväntat (om H_0 =sann) | 26 ^{a)} | 48 | 28 ^{b)} | 52 | 54 | 100 |
| Tik | | | | | | |
| Observerat | 39 | 41 | 56 | 59 | 95 | 100 |
| Förväntat (om H_0 =sann) | 46 ^{c)} | 48 | 49 ^{d)} | 52 | 95 | 100 |
| Totalt | 71 | 48 | 78 | 52 | 149 | 100 |

^{a)} $54 \times 0,48$

^{b)} $54 \times 0,52$

^{c)} $95 \times 0,48$

^{d)} $95 \times 0,52$

$$\chi^2 = 3,84_{(0,95)}(1)$$

$$X^2 = 4,58 > \chi^2$$

Ett värde på X^2 som överstiger 3,84 (χ^2) med en frihetsgrad innebär, att H_0 med 95 % säkerhet kan förkastas, det vill säga att det var skillnad i prevalens avseende DCM för hanar och tikar. Hanar var överrepresenterade.

Friska

Av de 254 hundarna kunde 78 konstateras vara friska avseende DCM. Av dessa var 56 tikar och 22 hanar. Fördelningen av de olika sannolikhetsnivåer på vilka hundarna kunde konstateras friska ses i tabell 5.

Tabell 5. Fördelning av de sannolikhetsnivåer på vilka hundarna kunde konstateras friska avseende DCM

| Diagnostisk sannolikhetsnivå | Antal hundar (n) | Andel av diagnostiserade (%) |
|-------------------------------|------------------|------------------------------|
| Verifierad PAD | 27 | 34,6 |
| Verifierad med ekokardiografi | 2 | 2,6 |
| Kliniskt frisk | 1 | 1,3 |
| Frisk enligt ägare | 48 | 61,5 |

DISKUSSION

Sjukdomsprevalens avseende DCM hos hanar och tikar

I flera studier har hanar konstaterats vara överrepresenterade vad gäller DCM, både generellt över flera raser men även specifikt för Newfoundland (Egenvall *et al*, 2006; Tidholm & Jönsson, 1997). Det har dock även rapporterats, i en studie där 37 Newfoundlands ingick, att ingen skillnad mellan könen sågs (Tidholm & Jönsson, 1996). Den här studien, som bestod av 71 fall av DCM hos Newfoundlands, kunde rapportera att 59 % av dem utgjordes av hanar och 41 % utgjordes av tikar, vilket kontrollerat med ett Chi-2 test till 95 % säkerhet kunde visa att hanarna var överrepresenterade.

Det har inte skett någon medveten selektion för vare sig hanar eller tikar i materialet, dock ingick 44 % fler tikar än hanar. Detta kan bero på det sätt som hundarna kom att ingå i studien. Många hundägare har medvetet låtit screena för DCM. Delas de provtagna hundarna in kullvis där mor, far och avkommor ingår kan det konstateras att ungefär dubbelt så många mödrar som fäder har undersökts. Det kan bero på att uppfödare har kommit med tiken och hennes valpar för att undersökas medan hanen inte har varit närvarande. Viss snedfördelning kan ha uppkommit slumpmässigt i och med att långt ifrån alla provtagna kullar är fulltaliga. Det kan helt enkelt ha fallit sig så, att det slumpmässigt har tagits fler prov från honliga avkommor än hanliga. Dock bör det inte ha skett någon speciell selektion för just tikar med DCM framför hanar med DCM eftersom många hundar är provtagna innan symtomdebut och DCM är konstaterat retrospektivt. Därför bör resultatet, som talar för en högre sjukdomsprevalens hos hanar än tikar, anses relativt säkert och kunna överföras till populationen av Newfoundlandshundar i Sverige.

Medeldödsålder

Totalt i hela studiepopulationen hade 182 hundar avlidit, 68 med diagnosen DCM och 114 utan. Medeldödsåldern för alla hundar, oavsett kön, med DCM var 4,9 år och utan DCM 6,0 år. Skillnaden var ej statistiskt signifikant men en trend kunde ses ($p=0,058$). Delades däremot de avlidna hundarna upp könvis kunde en signifikant skillnad i medeldödsålder för tikar med och utan DCM ses. Tikar som

dog med DCM levde i genomsnitt 1,7 år kortare. Ingen signifikant skillnad i medeldödsålder mellan hanar (5,1 år) och tikar (4,8 år) avlidna med DCM sågs.

Alla hundar med DCM avlivades inte uteslutande på grund av klinisk DCM utan inom den gruppen ingick en del fall av preklinisk DCM. Likaså obducerades långt ifrån alla hundar utan diagnosen DCM, vilket innebär att det kan finnas ett mörkertal av preklinisk DCM inom den gruppen. För att få en ordentlig uppfattning om hur gamla Newfoundlandshundar i genomsnitt blir innan de dör till följd utav DCM (för att därefter kunna jämföra med hundar som dör eller avlivas av andra orsaker) bör bara hundar med kliniska symtom på DCM undersökas, dessutom bör specifika kriterier sättas upp för när sluttiden för hundens liv ska registreras, för att få en så jämn och säker studie som möjligt. I detta material var 77,5 % av hundarna med DCM diagnostiserade med PAD, vilket tyvärr medförde att det i de flesta av dessa fall var okänt om i vilket stadium i sjukdomen de hade avlivats/avlidit. Det faktum att så många blev obducerade ger dock en styrka i studien vad gäller säkerheten att rätt diagnos har ställts.

Resultaten i denna studie vad det gäller medeldödsåldern med DCM kan jämföras med en studie som baserades på försäkringsdata under åren 1995-2002 (Egenvall *et al*, 2006). Där sågs en medeldödsålder vad gällde hjärtsjukdom hos Newfoundlands (n=117) på 7,5 år, där 62 % av fallen hade diagnosticerats som DCM. Det finns några skillnader mellan ovan nämnda studie och denna studie, vilket gör att medeldödsåldern inte kan jämföras direkt. En uppenbar anledning är att i Egenvalls studie är alla hjärt- och kärlsjukdomar sammanslagna medan endast DCM är inbegripen i denna studie. En relativ svaghet i studien av Egenvall med kollegor är att de har använt sig av hundar där diagnosen DCM har ställts av praktiserande veterinärer i hela Sverige, vilket gör att diagnostiseringen inte har varit standardiserad. Troligtvis är inte en lika stor andel av de hundarna obducerade, vilket kan innebära en större risk för fel diagnostisering. Däremot kan en relativ styrka i den studien vara att de hundar som avlivades med diagnosen DCM troligtvis avlivades i ett senare stadium i livet, där behandling inte längre var tillräcklig. I vår studie kan fler prekliniska fall av DCM, där den egentliga dödsorsaken är okänd, vara inkluderade, vilket kan innebära att hundarna i vissa fall kunde ha blivit äldre om de hade avlivats just på grund av DCM. Ytterligare en anledning till att medeldödsåldern generellt för hundar i vår studie kan vara lite i underkant jämfört med andra studier är att hundarnas ålder är räknade som det senaste helt genomlevda året, vilket betyder att hundar som till exempel var sex år och nio månader räknades som sex år.

Säkerhet i diagnostisering

Hundar med DCM

DCM har i denna studie diagnostiserats på fyra olika sätt; PAD (77,5 %), hjärtsvikt (15,7 %), verifierad med ekokardiografi (1,4 %) och klinisk misstanke (5,6 %). PAD kan med både hög sensitivitet och specificitet verifiera diagnosen. Likaså verifieras 93 % av de ekokardiografiskt ställda diagnoserna med "attenuated wavy fibers", vilket även gör ultraljudsundersökning till ett säkert sätt att ställa diagnos (Tidholm *et al*, 1998). Med andra ord har studien en mycket hög säkerhet vad det gäller diagnosen av DCM.

Friska hundar

De friska hundarna diagnostiserades också på fyra olika sannolikhetsnivåer, PAD (34,6 %), verifierad med ekokardiografi (2,6 %), kliniskt frisk (1,3 %) och frisk enligt ägare (61,5 %). För att kunna konstateras frisk var hunden tvungen att ha fyllt sju år. Denna nedre åldersgräns sattes med stöd av litteratur, som menar att medelåldern för symtomdebut är 5 år (tre månader till tolv år) (Tidholm *et al*, 1998). Det faktum att sjukdomen kan debutera även i hög ålder gör att risken för en viss andel av falskt negativa hundar finns, det vill säga hundar som diagnostiseras friska men som eventuellt kommer att utveckla sjukdomen senare i livet. Som bevis på detta kan nämnas att 34 % av hundarna med DCM var sju år eller äldre. Dock är det ovisst hur gamla hundarna var vid symtomdebut. I denna studie finns bara uppgifter om hur gamla de blev. Hundar avlidna med DCM vid sju års ålder eller strax däröver kan ha utvecklat sjukdomen innan sju år men det är dock inte troligt att de hundar som är väl äldre än sju år skulle ha utvecklat sjukdom innan sjuårsdagen, eftersom studier visar på en medelöverlevnadstid på 175 dagar från symtomdebut (Tidholm *et al*, 1997). Det är svårt att uttala sig om andelen falskt negativa i denna studie men rimligt är att anta att den siffran är mindre än 34 %.

Dödsorsaker

De tre stora huvudgrupperna av dödsorsaker i denna studie fanns vara "övriga diagnoser", "DCM" och "okänd diagnos", i fallande storleksordning. Ett fåtal av diagnoserna DCM har framkommit genom intervjuer av djurägarna medan nästintill alla "övriga diagnoser" har framkommit därigenom. Det förekommer en del osäkerheter avseende dessa diagnoser. En av orsakerna till detta är att diagnosen är baserad på djurägarens minne samt att den är beroende på en väl fungerande kommunikation mellan diagnostiserande veterinär och djurägare. Det faktum att det är många olika veterinärer som sammantaget har bidragit till alla "övriga diagnoser" är en annan orsak till lägre säkerhet vad gäller diagnoserna. En av anledningarna till att gruppen "okända diagnoser" är så stor är att tyngdpunkten har legat på att finna hundar med DCM och hundar som är friska avseende DCM. Många av hundarna som blev obducerade registrerades som "DCM" eller "frisk avseende DCM" och den egentliga dödsorsaken uteblev. Även under intervjuerna har tyngdpunkten legat på "DCM" eller "frisk avseende DCM", vilket kan ha medfört en del missade egentliga dödsorsaker.

Den vanligaste diagnosen under "övriga diagnoser" var sjukdomar relaterade till skelett och leder. De vanligaste förekommande diagnoserna inom denna grupp var höftledsdysplasi eller armbågsledsartros. Den näst vanligaste diagnosen under "övriga diagnoser" var "annat". Det som föranlett denna rubrik var fall av hundar där det var svårt att bestämma någon huvudsaklig dödsorsak. Anamnesen kunde innehålla diffusa symtom, som kunde förekomma vid flera sjukdomar. "Tumörsjukdomar" och "ålderdom" var de nästa två diagnoserna i fallande ordning. "Hudbesvär" kom på femte plats. Någon tidigare litteratur på hur vanligt förekommande olika sjukdomar hos Newfoundlanders är har inte kunnat finnas, men i de rasspecifika avelsstrategierna som svenska Newfoundlandshundklubben² har utarbetat finns mål och strategier för hur förbättringar avseende just höftledsdysplasi, armbågsledsartros och hudbesvär kan uppnås. Det föranleder att

² <http://snk.info/hundar/> (2010-01-28)

tro, att rasklubben är medveten om dessa problem inom rasen, varför det kan antas att ordningen av dessa dödsorsaker i denna studie kan stämma överens med hur verkligheten ser ut.

Överförbara resultat till hela populationen

För att kunna överföra studiens resultat till Newfoundlandspopulationen i Sverige krävs att studiematerialet är ett representativt urval. I synnerhet i ett avseende är denna studiepopulation inte representativ för hela populationen och det åskådliggörs tydligt när prevalensen DCM i vår studie (28 %) jämförs med tidigare litteraturers prevalens (1,3 %) (Sisson & Thomas, 1995). Hundar sjuka i DCM har aktivt sökts och inkluderats, därför är denna studies sjukdomsprevalens avseende DCM mycket högre än populationens verkliga prevalens.

Säkerheten i att kunna överföra resultaten avseende medeldödsåldern till Newfoundlandspopulationen i Sverige sviktar också lite. Dels för att materialet inte är jämt fördelat mellan tikar och hanar. Önskvärt hade varit att fler av fäderna till kullarna hade provtagits. Många av hundarna är också nära besläktade. För att få mer generaliserbara resultat hade det varit önskvärt med lite större genetisk spridning bland de provtagna hundarna. Åldern är som tidigare nämnd generellt lite underestimerad på grund av sättet som hundarna åldersregistrerats.

Vad gäller alla de övriga dödsorsakerna har ingen jämförande litteratur kunnat finnas. Däremot med vetskap om hur informationen i de flesta av dessa fall har samlats in kan det antas att resultatet bör vara en bra spegling av den totala populationen. Inregistreringen i databasen skedde i många fall i samband med att hundarna lämnade blodprov för genetiska studier, vilket ofta gjordes på unga och friska individer. Därefter samlades information om hundarnas liv och eventuell dödsorsak in retrospektivt via telefonintervju vilket gör att det inte bör ha skett någon selektion för några speciella hundar. Därför bör ett antagande kunna göras om att led- och skelettrelaterade sjukdomar, liksom tumörer, ålderdom och hudbesvär hör till de vanligaste dödsorsakerna i den totala Newfoundlandspopulationen i Sverige.

KONKLUSIONER

Studien visade på en överrepresentation av hanar med DCM jämfört med tikar med DCM. Ingen skillnad i medeldödsålder mellan hanar och tikar avlidna med DCM kunde påvisas. Dock dog tikar med DCM signifikant tidigare än tikar som dog av andra orsaker. Samma skillnad kunde inte påvisas hos hanar. De fyra vanligaste dödsorsakerna hos Newfoundland i Sverige sågs, förutom DCM, vara led- och skelettrelaterade sjukdomar, tumörsjukdomar, ålderdom och hudbesvär. Slutligen kan studien bidra med 71 hundar sjuka i DCM (fall) och 78 friska hundar (kontroller) till genforskningen inom Lupa-projektet.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Calvert, D. (1992) Update: Canine Dilated Cardiomyopathy. In: Kirk, RW. & Bonagura, JD. (Eds.) *Current veterinary therapy XI: small animal practice*, 773-779. Philadelphia: WB Saunders.
- Cobb, MA. (1992) Idiopathic dilated cardiomyopathy: advances in aetiology, pathogenesis and management. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 33, 113-118.
- Dukes-McEwan, J. (1998) Familial Dilated Cardiomyopathy in Newfoundland Dogs. In: *ESVIM Proceedings 8th Annual Congress of the European Society of Veterinary Internal medicine*, Vienna, Austria. 24-26 September 1998, 84.
- Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M. *et al.* (2003) Proposed Guidelines for the Diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, vol. 5, no 2, November, 7-19.
- Egenvall, A., Bonnett, BN. & Häggström, J. (2006) Heart Disease as a Cause of Death in Insured Swedish Dogs Younger Than 10 Years of Age. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 20, 894-903.
- Lindblad-Toh, K. *et al.* (2005) Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *NATURE*, vol. 438, 8 December, 803-819.
- Richardson, P., McKenna WJ. *et al.* (1996) Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*, vol. 93, 841-842.
- Tidholm, A. & Jönsson, L. (1996) Dilated Cardiomyopathy in the Newfoundland: A Study of 37 Cases (1983-1994). *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 32, 465-470.
- Tidholm, A., Svensson H. & Sylvén C. (1997) Survival and Prognostic Factors in 189 Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 33, 364-368.
- Tidholm, A. & Jönsson, L. (1997) A Retrospective Study of Canine Dilated Cardiomyopathy (189 Cases). *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 33, 544-550.
- Tidholm, A., Häggström, J. & Jönsson, L. (1998) Prevalence of attenuated wavy fibers in myocardium of dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, vol. 212, 1732-1734.
- Tidholm, A., Häggström, J. *et al.* (2001) Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part I: Aetiology, Clinical Characteristics, Epidemiology and Pathology. *The Veterinary Journal*, vol. 162, 92-107.
- Sisson, DD. & Thomas, WP. (1995) Myocardial diseases. In: Ettinger, SJ. & Feldman, EC. (Eds.) *Textbook of veterinary medicine*, fourth edition, vol. 1, 995-1005. Philadelphia: WB Saunders Company.

TACK

Jag vill från djupet av mitt hjärta tacka mina fantastiska handledare Jens Häggström och Katja Höglund för ert otroliga engagemang och er entusiasm! Det har varit helt underbart att jobba med er. Ni har aldrig varit långt borta när jag har behövt er hjälp och allt ni har bidragit med har ni gjort med ett gott humör och ett skratt nära till hands. Tack för er fantastiska inspiration! Jag hoppas att jag kommer att få möjlighet att jobba tillsammans mer er på ett eller annat sätt i framtiden.

Tack Susanne Björnerfeldt för din snabba mailrespons och för din hjälp med att sortera alla hundar.

Jag vill också rikta ett stort tack till Marianne Ottinger för ditt gedigna arbete med dina Newfoundlands och för att du har kunnat bidra med så många hundar till vårt projekt. Tack också för din hjälp med att klargöra saker och ting kring vissa av dina hundar och för trevliga telefonsamtal!

Tack Anna Tidholm på djursjukhuset Albano i Stockholm för din hjälp med att tydliggöra saker och ting kring vissa hundar.

Slutligen vill jag varmt tacka alla djurägare som har velat ställa upp och berätta sina livs historier om alla sina hundar. Jag vet att det inte är så lätt att minnas tillbaka tjugo år i tiden, särskilt inte om flera hundar har passerat på vägen men tack för att ni tog er tid att försöka minnas och för ert allt jämt trevliga bemötande i telefon.