

**Dilaterad kardiomyopati hos dobermann**  
**-En översiktsartikel för uppfödare och hundägare-**

*Leg. Vet. Melissa Carlsson*

*Östertorp Rimbo*

*Leg Vet Karin Vesterlund*

*Solgårdsgatan, Örnsköldsvik*

*Leg Vet, VMD Ingrid Ljungvall*

*Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Smådjursavdelningen*

*Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap*

*Sveriges Lantbruksuniversitet*

*Leg Vet, VMD Katja Höglund*

*Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi*

*Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap*

*Sveriges Lantbruksuniversitet*

*Leg Vet, Professor Jens Häggström*

*Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Smådjursavdelningen*

*Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap*

*Sveriges Lantbruksuniversitet*

## Innehåll

Definitioner .....	3
Inledning.....	4
Definition av dilaterad kardiomyopati .....	4
Sjukdomsutveckling .....	4
Könsfördelning.....	5
Prognos.....	5
Sjukdomsförekomst.....	6
Ärftlighet .....	7
Diagnostik av DCM hos dobermann 1982-2010.....	9
Behandling .....	12
Avelsscreening av dobermann för att detektera preklinisk DCM .....	12
Är det här en framgångsrik strategi? .....	13
Hur bör en dobermann med preklinisk DCM leva? .....	14
Fotnot .....	15
Litteraturförteckning .....	15
Bilaga 1 .....	17

## Definitioner

DCM	Dilaterad kardiomyopati. Dilaterad ( <i>dilatatus</i> ; vidgad) kardiomyopati (kardio; hjärta, myo; muskel, pati; sjukdom) förkortas ofta DCM efter det engelska namnet Dilated Cardiomyopathy.
Ockult DCM	Hund som efter obduktion blir diagnostiserad med DCM men som i livet hade normala kliniska, ultraljuds och 24 h Holter EKG fynd.
Preklinisk DCM	Hund med DCM som ännu inte utvecklat kliniska sjukdomstecken. Går att diagnostisera med EKG och/eller ultraljud.
Klinisk DCM	Hund med DCM som utvecklat hjärtsvikt eller som har drabbats av plötslig hjärtdöd.
Klinisk	Begrepp som innebär praktiska medicinska iakttagelser, undersökningar, diagnostik, bedömningar och behandlingar på levande patient.
Hjärtsvikt	Organsvikt som drabbar hjärtat. Hjärtat klarar då inte att upprätthålla kroppens cirkulatoriska krav och därmed visar hunden sjukdomstecken.
Plötslig hjärtdöd	Hunden förlorar medvetandet och dör plötsligt (inom någon minut) med eller utan förekomst av hjärtsvikt.
Diagnostik	Tester, mätningar och observationer som görs för att fastställa eller utesluta misstänkt sjukdom
Kammarextraslag	Den rytmrubbing som är typisk hos dobermann med DCM och som kan diagnostiseras med EKG.
Duplett	Två kammarextraslag efter varandra
Triplett	Tre kammarextraslag efter varandra
Kammartakykardi	Fler än tre kammarextraslag efter varandra
Holter	Namnet på den utrustning som används på hunden vid 24 h EKG-undersökning
Median	Det värde bland en mängd olika värden som storleksmässigt ligger i mitten.
Kromosom	En lång tråd av DNA som utgör delar av genomet. Antalet kromosomer skiljer sig mellan arter och hund har 78 stycken.

## **Inledning**

Den här texten är tillägnad Svenska Dobermannklubben med dess medlemmar och är ämnad att användas till såväl information till uppfödare och hundägare, som underlag till avelsrådets arbete med avelsrekommendationer. All fakta som finns rapporterat i dokumentet har vetenskapligt stöd från publicerade vetenskapligt granskade artiklar. Vi har valt att använda oss av artiklar där enbart renrasiga dobermann har ingått så därför berör all information i den här texten enbart dobermann även om DCM förekommer hos andra raser.

I den löpande texten anges referenser där så behövs. Ett exempel på en referens är (Wess *et al.* 2010a) vilket innebär att i slutet i denna text under rubriken ”litteraturförteckning” så finns artikelns titel angiven och var den är publicerad. Litteraturförteckningen är skriven i bokstavsordning efter huvudförfattarens efternamn.

## **Dilaterad kardiomyopati**

Dilaterad kardiomyopati är en sjukdom som förekommer inom många arter och raser, däribland hund, katt och människa. Dilaterad kardiomyopati kan uppstå av olika orsaker och orsakerna skiljer sig en del mellan djurslagen och likaså skiljer sig sjukdomens manifestation mellan djurslag och raser. Hos de flesta hundraser uppkommer dilaterad kardiomyopati av okänd orsak medan det exempelvis hos katt kan bero av en bristsjukdom (taurinbrist). När en sjukdom uppkommer av okänd orsak benämns den vara idiopatisk vilket också är fallet vid dilaterad kardiomyopati hos dobermann. En annan benämning är primär dilaterad kardiomyopati. Det är idag vedertaget att när förkortningen DCM används så syftas det på idiopatisk (primär) dilaterad kardiomyopati och inte någon bristsjukdom eller annan underliggande sjukdom (O’Grady *et al.* 2004).

## **Sjukdomsutveckling**

Dobermann kan drabbas av DCM när som helst i livet och DCM finns beskrivet redan från ett års ålder, men vanligast är att hunden är i medelåldern (fem till sju år). Sjukdomen är smygande och leder till en successiv nedsättning av hjärtats funktion. Så länge det sjuka hjärtat klarar att upprätthålla kroppens krav på blodcirkulation syns inte några sjukdomstecken. Innan några sjukdomstecken kan upptäckas av djurägaren benämns sjukdomen *preklinisk DCM* (Dukes McEwan *et al.*, 2003). Vid en ultraljudsundersökning kan förändringar då påvisas i vänster kammars dimensioner och rörelsemönster och/eller onormalt många kammarextraslag (rytmrubbningar) med 24 h (Holter) EKG (Wess *et al.*, 2003, Calvert *et al.*, 1997).

DCM är alltså en sjukdom som utvecklas långsamt och som med tiden ger sådana förändringar på hjärtat att det inte längre klarar att upprätthålla kroppens blodcirkulation (hjärtsvikt). När hjärtats naturliga kompensationsmekanismer inte längre räcker till för att upprätthålla kroppens cirkulatoriska krav kallas sjukdomsstadiet *klinisk DCM* och hunden har då, för djurägaren, synliga sjukdomstecken. Övergången mellan preklinisk DCM till klinisk DCM sker ofta plötsligt, alltså kan hunden från den ena dagen till den andra verka vara fullt

frisk för att sedan plötsligt verka mycket sjuk. Plötslig hjärtdöd drabbar knappt 40 % av alla dobermann med DCM i Europa enligt Wess *et al.* (2010).

En dobermann med hjärtsvikt utvecklar ofta lungödem eftersom hjärtats vänstra kammare inte förmår pumpa blodet vidare från lungornas kärl till kroppens stora blodomlopp. Blod ansamlas då i lungornas kärl och ett så pass högt tryck skapas i lungkärlen att fri vätska från blodet utträder i lungvävnaden. Typiska sjukdomstecken på lungödem är hosta, påverkat andningsmönster, trötthet, oro, ovilja att ligga på sidan och arbetsintolerans. När en dobermann uppvisar ovanstående sjukdomstecken är risken stor att den utvecklade akut hjärtsvikt vilket kräver akut djursjukvård. Hos dobermann ses vanligtvis ingen prestationsnedsättning innan den akuta hjärtsvikten med lungödem inträder (Wess *et al.*, 2010a) men det förekommer. Svimmingar eller vinglighet kan också vara en indikation för hjärtpåverkan.

### **Könsfördelning**

Flera äldre studier rapporterar att hanar är överrepresenterade bland både andra raser och dobermann med DCM (Domanijko-Petric *et al.*, 2002, Calvert *et al.*, 1986, Calvert *et al.*, 1997) medan nyare studier, bland annat Wess *et al.* (2010), rapporterade att det inte förekom någon skillnad i sjukdomsförekomst mellan hanar och tikar. Däremot kunde de i samma studie visa att DCM utvecklas på lite olika sätt hos tikar jämfört med hanar då tikar oftare hade endast kammarextraslag en längre tid jämfört med hanar. Hanarna hade både kammarextraslag, ekokardiografiska fynd och utvecklade hjärtsvikt tidigare än tikar. Tikar befinner sig alltså i det prekliniska stadiet av DCM längre än hanar. Även i studien av Calvert *et al.* (1997) kunde de se att tikar utvecklade klinisk DCM i en högre ålder än hanar då medelåldern för tik var 9,5 år respektive 7,5 år för hanar.

Ovanstående skillnader som beskrivs av Wess *et al.* (2010) innebär alltså att klinisk DCM ofta utvecklas senare hos tikar än hanar. Variation förekommer givetvis, som till exempel att tikar ibland har ultraljudsfynd som enda fynd vid preklinisk DCM och att hanar kan utveckla klinisk DCM senare i livet än vissa tikar. Viktigt att tänka på är att tikarna (statistiskt) befinner sig i den *prekliniska fasen* något längre än hanar och kan i och med det också få diagnosen med hjälp av ultraljud och 24 h (Holter) EKG. Ovanstående skillnader innebär också att hanar ofta dör vid en yngre ålder än tikar vid DCM.

### **Prognos**

DCM är en progressiv, obotlig och dödlig hjärtsjukdom. Prognosen är därmed mycket dålig för en dobermann som utvecklade klinisk DCM, dvs. som utvecklade hjärtsvikt. Även om det i det akuta skedet ibland går att stabilisera hunden är risken för återfall i hjärtsvikt eller plötslig död överhängande inom kort framtid. Överlevnaden för dobermann med klinisk DCM räknat från de tidigaste sjukdomstecknen på hjärtsvikt till dess död har visat sig variera mellan 45 dagar till 70 dagar i median tid trots behandling (Calvert *et al.*, 1982, Calvert *et al.*, 1997, Monnet *et al.* 1995, Martin *et al.* 2010). En dobermann som fortfarande befinner sig i den prekliniska fasen av sjukdomen när diagnos ställs kan däremot ibland leva många år utan några sjukdomstecken alls. Sjukdomen kommer sannolikt dessvärre till slut leda till döden,

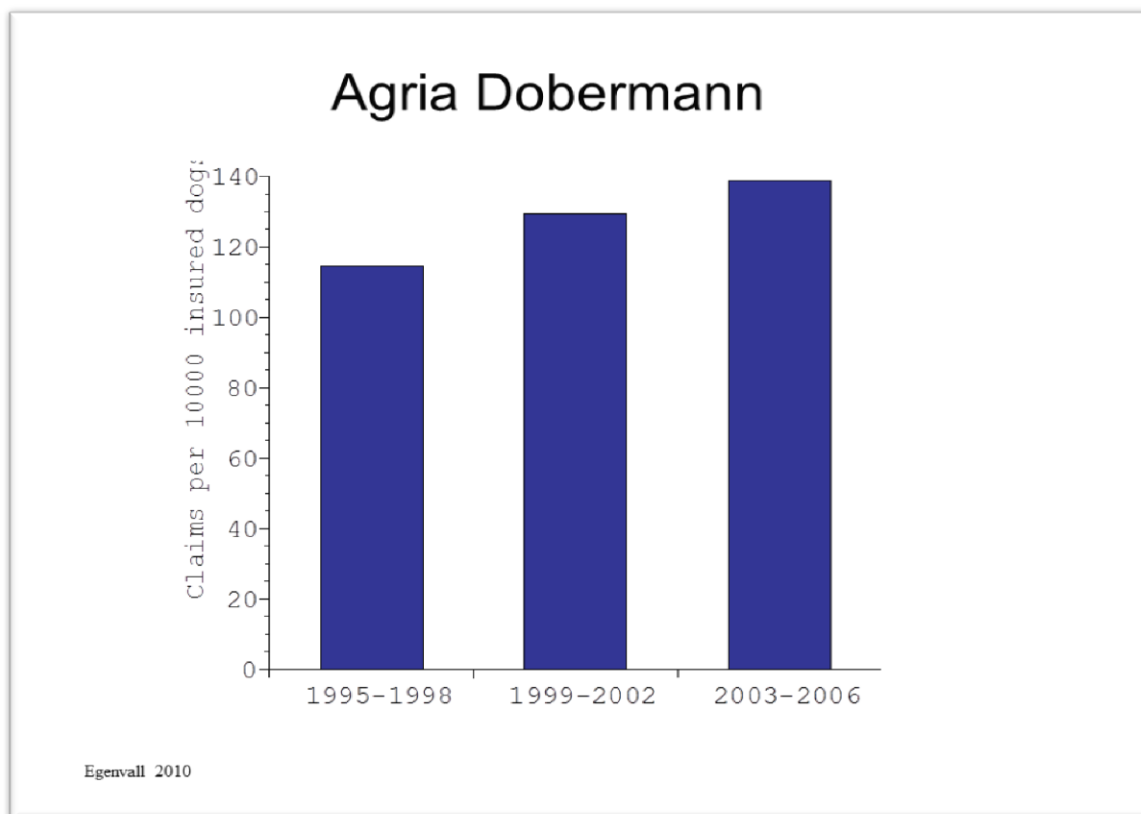
såvida inte hunden dör eller avlivas av annan sjukdom innan dess. Statistiskt är risken högre för plötslig hjärtdöd hos en dobermann med många kammarextraslag (24 h EKG-fynd), men plötslig hjärtdöd förekommer även hos dobermann med enbart ultraljudsfynd (Wess *et al.* 2010a, Calvert *et al.* 1998 ). Medan hunden befinner sig i den prekliniska fasen så har den, som tidigare nämnt, inga sjukdomstecken. Alltså lider den med största sannolikhet inte av sjukdomen och kan leva ett fullt normalt hundliv tills den dagen då kliniska sjukdomstecken framträder, vilket kan ta många år och i sällsynta fall aldrig framträda (Calvert *et al.* 1997).

### **Sjukdomsförekomst**

DCM hos dobermann har troligtvis förekommit under en lång tid i rasen. Den tidigaste studien om sjukdomen hos dobermann publicerades 1968 och beskrev plötslig död i rasen. Studien rapporterade en för rasen typisk hjärtskada som beskrevs som områden i hjärtmuskeln där tillbakabildning skett som bland annat omfattade hjärtats retledningssystem som styr hjärtats sammandragningar. Redan då resonerade författarna kring om denna hjärtsjukdom kunde vara ärftlig. ( James & Drake., 1968)

Förekomsten av DCM har undersökts i USA (Calvert *et al.*, 2000) och i Kanada (O'Grady *et al.*, 1995). O'Grady *et al.* konstaterade att 63 % av de 103, inledningsvis till synes friska, dobermann utvecklade DCM inom 4,5 år. Siffrorna är skrämmande höga och tidigare har sjukdomsförekomsten av DCM i Europa varit okänd. År 2010 publicerades den första europeiska studien (Wess *et al.* 2010a) där dobermann följts sedan år 2006 med årliga (ibland fler) screeningar (ultraljudsundersökning och 24 h (Holter) EKG). Resultatet visade att 58 % av studiegruppen utvecklade DCM innan 7 års ålder. Studien är den största som någonsin har gjorts på dobermann och omfattade 411 hundar. Dessa hundar kom dels från Tyskland men också många andra europeiska och östeuropeiska länder och därför representerar inkluderade hundar sannolikt dobermannrasen i Europa, d.v.s. att den höga sjukdomsförekomsten föreligger hos rasen över hela Europa. Denna studie har vissa begränsningar varav en av dem är att det är en studie som pågått över tid, och hundar som inkluderas i studien som ”friska” kan alltså utveckla DCM senare i livet. Av den anledningen misstänks sjukdomsförekomsten av DCM vara ännu högre än vad som anges i resultaten.

I Sverige har ingen närmare undersökning av sjukdomsfrekvens utförts eftersom detta kräver att dobermann undersöks med ultraljud och 24 h EKG upprepade gånger över många år. Däremot kan det konstateras enligt Agriastatistik att antalet ärenden avseende hjärt- och kärlrelaterad sjukdom hos dobermann ökat under en 12-årsperiod enligt figuren nedan.



Figur 1: Stapeldiagram över antalet försäkringsfall gällande dobermann med hjärt- och kärlrelaterad sjukdom visat i antal/10 000 försäkrade hundar uppdelat i fyraårsperioder.

Av Agriastatistiken tillsammans med studien av Wess *et al.* (2010) finns stor anledning att misstänka att DCM inte bara är en vanligt förekommande sjukdom i övriga Europa utan också ett växande problem även i Sverige. Det framgår inte om några svenska hundar ingick i Wess studie men eftersom den svenska dobermannpopulationens föräldradjur till stor del består av importerade hundar eller utomlandsparningar från både centraleuropeiska och östeuropeiska länder ([www.skk.se/avelsdata/](http://www.skk.se/avelsdata/)) så bör läget i Sverige likna det som föreligger i övriga Europa.

## Ärftlighet

Hos flera raser har hundar drabbade av DCM kartlagts i hopp om att finna ett ärftlighetsmönster. Hos många raser har ett autosomt dominant nedärvningsmönster observerats och så är även fallet hos dobermann. Att ett ärftlighetsmönster är autosomt innebär att sjukdomen inte är könsbunden utan nedärvs hos både hanar och tikar. Dominant nedärkning innebär att en bärare av sjukdomen också kommer att utveckla sjukdomen, även om individen bara har sjukdomsanlaget i enkel uppsättning (alla arvsanlag finns i dubbel uppsättning i arvsmassan - ett anlag från vardera föräldern). Den underliggande genetiken bakom DCM är emellertid mer komplicerad än så, eftersom en del av sjukdomens manifestation är att hunden insjuknar i vuxen ålder plus att det verkar som att sjukdomen kan

ha ofullständig penetrans i vissa fall. En gens penetrans kan variera och innebär att sjukdomen kan visa sig olika mycket hos djur som bär på genen/generna (Meurs *et al.*, 2007).

En undersökning av nära besläktade dobermann gjordes av Meurs *et al.* (2007) där de bekräftade ovanstående ärftlighetsmönster. I studien undersökte de nära besläktade hundar som i rakt nedstigande led var släkt med en av sju mycket kända dobermannhanar som importerades till USA år 1941. Dessa sju hanar producerade många champions och därmed avelsdjur och redan år 1950 uppskattades hälften av USA's champions vara släkt med någon av dessa sju hanar. Tre av de sju importerade hanarna rapporterades ha dött i hjärtsjukdom. Mer finns att läsa om dessa hundar i ”Ilena and the seven sires” [http://www.adpef.org/breed\\_development/first\\_half\\_century/seven\\_sires](http://www.adpef.org/breed_development/first_half_century/seven_sires). Samtliga hundar som ingick i Meurs studie var ättlingar till en av ovan nämnda hanar som enligt uppgift dött i hjärtsjukdom.

Många studier har gjorts på dobermann i försök att identifiera sjukdomsorsakande gener som är kopplade till DCM. Åtskilliga gener som identifierats hos människa med DCM har undersökts hos dobermann men hittills har inte något samband kunnat hittas mellan någon av dessa gener och DCM hos dobermann (Meurs *et al.*, 2001, Stabej *et al.*, 2004, Meurs *et al.*, 2008, O’Sullivan *et al.*, 2011).

Det rapporterades i en publicerad sammanfattning från ACVIM-kongressen (American College of Veterinary Internal Medicine) att Meurs *et al.* (2010) funnit en gen kopplad till DCM hos vissa dobermannfamiljer. De fann genen hos samtliga sjuka hundar som ingick i studien men även hos några hundar som bedömdes vara normala. Detta ansåg författarna kunna bero på att hundarna inte utvecklats sjukdomen än, alternativt att genen har varierande penetrans. Denna amerikanska studie är inte publicerad ännu i sin helhet men förväntas publiceras inom kort. Det är denna gen som det nu finns ett kommersiellt gentest för och som flera svenska dobermann har testats för.

I en nyligen publicerad europeisk studie beskrev Mausberg *et al.* (2011) ett område i en kromosom, annan än den som Meurs *et al.* (2010) fann, som kunde associeras med en genetisk riskfaktor till DCM hos dobermann. Det lokaliserade området i kromosomen är stort och därför är det ännu inte möjligt att exakt identifiera den sjukdomsorsakande genen. Som redan nämnts ovan, så kännetecknas DCM av flera kliniska manifestationer, vissa hundar har enbart kammarextraslag, andra har endast ultraljudsfynd medan den större delen har båda fynden. Det nyligen funna genetiska riskområdet verkade kunna detekteras hos dobermann med kammarextraslag i större utsträckning. Det detekterade området förekom hos ungefär hälften av hundarna med DCM och därmed kunde de konstatera att det nyligen funna området kan vara en stor bidragande orsak till DCM men dessvärre inte den enda. Det nyligen identifierade området är inte bara intressant för dobermannrasen utan också för forskning om DCM hos människa eftersom det inte finns någon tidigare känd gen i just detta område som är kopplat till DCM hos oss. Därav ingår DCM hos dobermann som en del av LUPA-projektet, ett EU-finansierat forskningsprojekt där hunden används som modelldjur för att finna sjukdomsorsakande gener hos människa och hund (Lequarré A-S *et al.*, 2011). Alltså finns ett



stort intresse att forska om DCM hos just dobermann inom LUPA och mer finns att läsa på hemsidan <http://www.eurolupa.org/>.

Det förekommer faktorer som komplicerar forskningen i sökandet efter DCM-gener hos dobermann. Eftersom sjukdomen kan upptäckas vid olika åldrar blir indelningen av sjuka respektive friska hundar problematisk. Indelningen försvåras ytterligare av att den/de sjukdomsorsakande generna verkar ha varierande penetrans. En indelning av sjuka respektive friska hundar är nödvändigt för att kunna finna samband mellan gener och sjukdomar. För att på säkraste sätt kunna generera användbara resultat i de genetiska studierna eftersträvas större studiegrupper av dobermann eftersom det stora antalet hundar då minskar den procentuella felfördelningen av sjuka respektive friska hundar och därmed möjliggöra användbara resultat. Studiegrupperna som används i forskningen består av dobermann som ägs av engagerade uppfödare och hundägare som undersöker sin hund regelbundet. En förutsättning för att en dobermann ska kunna utgöra en del av studiegruppen är att den screenas enligt aktuella rekommendationer, d.v.s. ultraljudsundersökning tillsammans med 24 h (Holter) EKG eftersom risken annars är stor att sjuka hundar felaktigt placeras i den friska gruppen.

### **Diagnostik av DCM hos dobermann 1982-2010**

Det finns mycket som ännu inte är utrett avseende DCM och mycket forskning bedrivs kring sjukdomen som exempelvis de genetiska riskfaktorerna och medicinering. Dock har dobermannrasen en stor fördel i avelsarbetet som syftar att reducera frekvensen DCM (vilket är få raser förunnat), och det är den etablerade och väl beprövade diagnostiken av preklinisk DCM.

Vid DCM-diagnostik undersöks hjärtats utseende, rörelse och funktion. För att veta vad som är normalt krävs rasspecifik forskning eftersom hundraser har stora anatomiska olikheter. Inom DCM-diagnostik hos dobermann mäts diametern av vänster kammars hålrum, vänster kammars volym beräknas och eventuella typiska rytmrubbningar (kammarextraslag) detekteras. Alltså utgör dagens rekommendationer vid DCM-diagnostik en ultraljudsundersökning kombinerat med 24 h (Holter) EKG vid ett och samma undersökningstillfälle. Nedan följer en översikt över de viktigaste studierna som gjorts där enbart dobermann ingått och som förklarar varför 24 h (Holter) EKG tillsammans med ultraljudet utgör en komplett DCM-screening.

Dr. Clay A. Calvert med kollegor, University of Georgia, är de som först bedrev omfattande forskning i diagnostik rörande DCM hos dobermann och det är också de som först bevisade att preklinisk DCM hos dobermann kan upptäckas med ultraljud kombinerat med 24 h (Holter) EKG. Calvert *et al.* (1982) intresserade sig för just dobermann redan under 70- och 80-talet då de uppmärksammade att det ofta inkom dobermann till akutmottagningen med akut hjärtsvikt. I de tidigaste studierna kunde de, utifrån EKG-fynd, koppla svimningarna till rytmrubbningar (kammarextraslag) hos sjuka hundar. De kunde också se att typiskt för dessa hundar var att sjukdomen oftast drabbade vänster kammare (därav utvecklade dobermann med DCM ofta lungödem), hundarna hade också ofta kammarextraslag och överlevnadstiden efter

att hjärtsvikten inträtt var mycket kort. Medianåldern på hundarna som uppvisade hjärtsvikt var 7 år. (Calvert *et al.* 1982)

I en obduktionsstudie av Hazlett *et al.* (1983) jämfördes hjärtmuskelvävnad taget från dobermann med hjärtmuskelvävnad taget från hundar av annan ras. Det visade sig att betydligt fler dobermann hade förändringar i sin hjärtmuskulatur än hundarna av annan ras. Av de dobermann som hade förändringar i hjärtat förekom ofta en historia av hjärtsvikt eller plötslig död men några av hundarna hade avlivats av andra skäl utan några kända kliniska tecken på hjärtsjukdom. Då förstod forskarna att sjukdomen är progressiv och att dobermann ofta är tillsynes friska tills den dag hjärtat inte orkar kompensera längre för sin nedsatta funktion, vilket leder till hjärtsvikt. Andra fynd som samma författare rapporterade var att förändringarna i hjärtmuskulaturen förekom hos både tikar och hanar. De vanligaste onormala förändringarna de såg var att hjärtat var vidgat. När hjärtmuskulaturen undersöktes i mikroskop sågs typiska förändringar som sker när muskelceller dör som exempelvis bindvävsinväxt (ärrvävnad). (Hazlett *et al.* 1983) Senare publicerades mer omfattande obduktionsstudier, som enbart inkluderade dobermann, som stöder fynden som observerades av Hazlett *et al.* (1983) (Everett R.M. *et al.* 1999)(Gilbert *et al.* 2000).

År 1986 (Calvert *et al.*) rapporterades det att dobermann med DCM kunde detekteras med hjälp av ultraljud. På den tiden användes uteslutande den så kallade M-mode tekniken vilket ger ett endimensionellt mått på vänster kammars storlek (diametern av vänster kammars hålrum mäts). Vidare forskning har gjorts med M-modevärden hos just dobermann med och utan DCM och idag finns väl beprövade referensvärden föreslagna för preklinisk DCM hos dobermann (O'Grady & Horne 1998), (Wess G., *personligt meddelande* 2011).

År 1998 publicerade Calvert *et al.* en studie där de undersökt om dobermann med många kammarextraslag löpte högre risk att dö i plötslig hjärtdöd jämfört med dobermann utan kammarextraslag. Resultaten visade att så var fallet men författarna poängterade att risk föreligger för plötslig hjärtdöd även hos dobermann med normala 24 h (Holter) EKG-fynd. Ett möjligt ännu mer intressant fynd var att de dessutom kunde konstatera att 24 h (Holter) EKG eventuellt skulle kunna utgöra en användbar metod för att upptäcka dobermann med preklinisk DCM. De intressanta fynden utreddes vidare och år 2000 publicerade forskarna ytterligare en studie där de rapporterade att ett tydligt samband förelåg mellan kammarextraslag och utvecklingen av klinisk DCM. Gränsvärden föreslogs för preklinisk DCM då de kunde se att dobermann med över 50 kammarextraslag och/eller förekomst av dupletter (två efter varandra följande kammarextraslag) eller tripletter (tre efter varandra följande kammarextraslag) under ett dygn utvecklade klinisk DCM (hjärtsvikt) inom ett till tre år (Calvert *et al.*, 2000a). 24 h (Holter) EKG och ultraljud var vid det här laget etablerade metoder för detektion av dobermann med DCM. Vidare forskning inriktades på hur de två diagnostiska metoderna kunde användas för att fastställa en säkrare diagnos. Forskarna undersökte bland annat 24 h (Holter) EKG-fynd hos dobermann där preklinisk DCM konstaterats med ultraljud och där hela studiegruppen senare dog av sjukdomen. Större delen av studiegruppen (65 %) hade över 1000 kammarextraslag/ 24 h och över hälften av de hundarna med kammarextraslag dog i plötslig hjärtdöd innan de hunnit utveckla hjärtsvikt (Calvert *et al.*, 2000b). Vidare undersöktes fynd från 24 h (Holter) EKG hos dobermann med

tvetydiga ultraljudsfynd och de kunde då återigen se att de hundar som senare hade ultraljudsbevis för DCM ofta hade fynd från 24 h (Holter) EKG (över 100 enkla kammarextraslag och/eller två eller fler efter varandra följande kammarextraslag per dygn) ett till tre år innan ultraljudsfynd kunde upptäckas. Forskarna konstaterade att 24 h (Holter) EKG kunde användas för att identifiera dobermann som till synes verkar friska men som i framtiden kommer att utveckla hjärtsvikt på grund av DCM (Calvert *et al.*, 2001).

Sammanfattningsvis beskriver Calvert med kollegor DCM hos dobermann som en smygande, kronisk sjukdom som utvecklas långsamt och där tidiga tecken som kammarextraslag eller förstörade kammardimensioner kan upptäckas. De visade tydligt att 24 h (Holter) EKG tillsammans med ultraljudsundersökning utgör den mest effektiva diagnostiska metoden för att hitta dobermann med preklinisk DCM.

Wess *et al.* (2010a) stöder Calverts slutsatser om att både ultraljud och 24 h (Holter) EKG krävs för en komplett DCM-screening av dobermann. De rapporterade bland annat att nästan 40 % av samtliga dobermann med preklinisk DCM i deras studie enbart hade 24 h (Holter) EKG-fynd medan 13 % av samtliga dobermann med preklinisk DCM enbart hade ultraljudsfynd. De kunde dessutom dra slutsatsen att 24 h (Holter) EKG är en känsligare metod för att påvisa preklinisk DCM i ett tidigt skede än ultraljudet och förklaringen är troligtvis att ultraljudsfynden först blir detekterbara när sjukdomen kommit något längre i sin utveckling.

Diagnostiken av DCM hos dobermann förbättrades ytterligare år 2010 (Wess *et al.*) då en ultraljudsteknik utprovades hos dobermann som är rekommenderad hos människa vid volymsuppskattning av vänster kammare. Metoden heter ”Simpsons method of discs” (SMOD). Tekniken ger alltså 2-dimensionell information om vänster kammares storlek till skillnad mot det tidigare beskrivna M-mode som endast ger information från en dimension. Därmed möjliggörs en säkrare diagnostik vid undersökning av hjärtats utseendeförändringar. Wess *et al.* (2010b) drog slutsatsen att SMOD är att föredra framför M-mode vid DCM-diagnostik hos dobermann eftersom de i sin studie kunde upptäcka en del dobermann med DCM tidigare med SMOD än med M-mode.

Det förekommer idag olika typer av tester som används för att upptäcka drabbade avelsdjur som exempelvis kommersiella gentest eller en enklare ultraljudsundersökning med enbart M-modetekniken. Några sjuka hundar kan säkerligen selekteras bort med dessa tekniker men samtidigt passerar sjuka hundar testerna som friska och riskerar då att användas i avel vilket är olyckligt med tanke på den höga sjukdomsförekomsten.

Om ytterligare intresse finns för fördjupning i diagnostik av DCM hos dobermann finns två examensarbeten publicerade (skrivna på svenska) som enbart berör DCM-diagnostik hos dobermann (Vesterlund 2012 och Carlsson 2012).

## **Behandling**

DCM är en obotlig sjukdom som förr eller senare leder till döden. Den behandlingsstrategi som idag rekommenderas går ut på att underlätta kroppens blodcirkulation när hjärtat inte orkar pumpa blodet vidare i tillräcklig utsträckning. I det stadiet har hunden kliniska sjukdomstecken som hosta, trötthet, svimningar mm. Förstahandsvalet av behandling till dobermann med klinisk DCM är vätskedrivande läkemedel (såsom furosemid) för att minska vätskeansamling i lungor och andra organ, samt pimobendan vilket är en medicin som leder till kraftigare sammandragningar av hjärtmuskulaturen samt vidgar blodkärlen. På så sätt underlättas kroppens blodcirkulation och hunden blir därför piggare och mår bättre för en tid. O'Grady *et al.* (2008) utvärderade pimobendan i en mindre studie som behandling till dobermann som utvecklat hjärtsvikt och överlevnaden hos hundarna som medicinerades med pimobendan hade en påtagligt mycket längre överlevnadstid jämfört med de hundar som inte fick pimobendan. Det pågår idag en stor internationell studie där effekterna av pimobendan hos hundar med preklinisk DCM studeras. Resultaten från denna studie förväntas vara tillgängliga under 2012.

Det förekommer att hundar med kammarextraslag medicineras med olika typer av läkemedel mot rytmrubbningar (t.ex. beta-blockerare och annan antiarytmika) men det finns inte bevisat att dessa mediciner skulle fördröja eller förhindra plötslig hjärtdöd hos dobermann med kammarextraslag eller att de skulle förlänga det prekliniska stadiet av sjukdomen. Det saknas tillräckliga vetenskapliga bevis för att det skulle vara till hundens fördel. Så kallad antiarytmika är alltså inte rekommenderat hos dobermann med kammarextraslag som ännu inte ger upphov till kliniska sjukdomstecken som exempelvis svimningar och/eller nedsatt blodcirkulation. Ytterligare viktiga aspekter att ta i beaktande vid medicinering är biverkningarna de medför. Det händer också att en del dobermann med preklinisk DCM behandlas med ACE-hämmare (vilket är ett preparat som vidgar blodkärlen och minskar tendensen till vätskeansamling i olika organ) i syfte att förlänga det prekliniska stadiet. Återigen saknas vetenskapliga bevis för att medicineringen är till hundens fördel (Tilley *et al.* 1987).

## **Avelsscreening av dobermann för att detektera preklinisk DCM**

Eftersom en dobermann kan befinna sig i det prekliniska stadiet av DCM under flera år rekommenderar Wess *et al.* (2010) screening av avelsdjur en gång per år från 2 års ålder i syfte att minska spridningen av DCM i dobermannrasen. Eftersom sjukdomsförekomsten är så hög rekommenderar de också screening i hälsosyfte för dobermann som inte går i avel. Vid en screening av dobermann avseende DCM ingår en ultraljudsundersökning med mätning av vänster kammars dimensioner och funktion tillsammans med 24 h (Holter) EKG-undersökning för detektion av kammarextraslag. (Wess *et al.*, 2010a)

I Sverige lyder rekommendationen att dobermann över tre års ålder bör genomgå en fullständig DCM-screening inom ett år innan hunden används i avel.

Ett screeningprotokoll har framställts till Svenska Dobermannklubben i syfte att underlätta avelsarbetet (Bilaga 1). Protokollets övre del ska djurägaren fylla i med hundens uppgifter samt skriva under att djurägaren accepterar att resultaten publiceras på Svenska Dobermannklubbens hemsida. Resterade del av protokollet ska fyllas i av hjärtspecialist efter ultraljudsundersökning och EKG-undersökning. Det är viktigt att alla delar av protokollet blir ifyllda eftersom det då möjliggör en så korrekt bedömning som möjligt.

Efter att alla undersökningar är utförda och analyserade gör hjärtspecialisten en bedömning avseende hundens hjärtstatus. Hunden kan bedömas vara normal, equivocal (tvetydig) respektive DCM och nedan följer information om dessa bedömningsalternativ.

*Normal* – Inga tecken på hjärtsjukdom föreligger i dagsläget. Det är här viktigt att ta undersökningsdatumet i beaktande. En dobermann som bedöms vara normal kan inte längre betraktas vara det efter ett års tid om inte en ny bedömning görs av hjärtspecialist. Detta eftersom DCM är en progressiv sjukdom som kan bli detekterbar när som helst under hundens liv.

*Equivocal* – Tvetydig. Här hamnar de hundar vars fynd varken kan bedömas vara normala eller vara DCM. Ofta handlar det om hundar med fler kammarextraslag än normalt eller med kammardimensioner något över det normala. Fynden är emellertid så tvetydiga att det inte med säkerhet kan fastställas huruvida hunden har DCM eller inte. Förnyad undersökning av dessa hundar rekommenderas efter 6-12 månader.

*DCM* – Är denna ruta ikryssad innebär det att hunden med säkerhet har DCM. Viktigt att tänka på här, som djurägare, är att det inte på något sätt beskriver hundens allmäntillstånd eftersom denna diagnos omfattar både prekliniskt sjuka och kliniskt sjuka hundar. Screeningprotokollet är till för *avelsscreening* där selektion sker av hundar med DCM. En prekliniskt sjuk hund och en kliniskt sjuk hund utgör inte någon skillnad för bedömningen ur avelssynpunkt.

*Other* – Annan hjärtsjukdom, exempelvis medfödd missbildning eller annat av intresse ur avelssynpunkt. Detta fynd specificeras i rutan ”*Kommentarer*”.

### **Är det här en framgångsrik strategi?**

Dagens rekommendationer leder inte till att samtliga dobermann med en benägenhet att utveckla DCM kommer att uteslutas ur avel eftersom vissa hundar utvecklar sjukdomen sent i livet. Rekommendationerna leder dock till att många sjuka dobermann kan upptäckas flera år innan de utvecklar sjukdomstecken och därmed *reduceras* användandet av sjuka hundar i aveln. De hundar som utesluts ur aveln blir med den här strategin främst de som utvecklar DCM tidigt i livet och de sjuka hundar som eventuellt ändå används i avel är de som utvecklar DCM sent i livet. Med tanke på sjukdomens *ökande* förekomst samt dess allvarlighetsgrad utgör detta skäl nog för avelsscreening.

Enligt Wess *et al.* (2010) kan 10 % av dobermann med DCM selekteras bort från avel med hjälp av DCM-screening. Detta i kombination med att använda så gamla hundar som möjligt i avel samt att obducera hundar som gått i avel utgör en bra start i avelsarbetet mot DCM. Att

enbart använda äldre djur i avel är inte genomförbart hos tikar då tiden de kan användas i avel är begränsad. Att använda äldre hanar i avel är en viktig åtgärd för att minska sjukdomsfrekvensen av DCM och om hunden dessutom är avelsscreenad minskar risken för användandet av sjuka djur i aveln ytterligare då äldre hundar också kan befinna sig i det prekliniska stadiet av DCM.

### **Hur bör en dobermann med preklinisk DCM leva?**

Att som djurägare få beskedet att hunden har en obotlig och dödlig sjukdom är en mycket jobbig situation, och kan av den anledningen göra att djurägare drar sig för att screena sin hund. Likaså kan en osäkerhet uppstå hur en dobermann med preklinisk DCM ska leva och vad den kan/får användas till. Återigen är preklinisk DCM ett stadie av sjukdomen där hunden inte lider (kan jämföras med höftledsdysplasi utan smärta/hälta där hundarna också diagnostiseras via avelsscreening). Dobermann är en mycket aktiv hundras och har som grundläggande behov både fysisk och mental stimulans för sitt välbefinnande. Preklinisk DCM innebär inte att hundens rörelsebehov inte kan tillfredsställas, men den fysiska ansträngningen måste anpassas för hunden och hållas inom rimliga gränser. Det finns emellertid inga studier publicerade där risken för plötslig hjärtdöd eller påskyndande av sjukdomsutvecklingen har undersökts hos dobermann som aktiveras jämfört med dobermann som inte aktiveras. Eftersom preklinisk DCM innebär att hunden har förändringar i sin hjärtmuskel, och liknande förändringar är välkända att medföra en ökad risk för plötslig hjärtdöd vid kraftig ansträngning vid andra sjukdomstillstånd, så bör nog graden av fysisk aktivitet hållas på en, för hunden, anpassad nivå för att minska risken för plötsliga dödsfall.

## Fotnot

- Meurs KM., Lahmers S., Keene BW., Mauceli E., Acland G., Lindblad-Toh K. (2010) A splice site mutation in a gene encoding for a mitochondrial protein is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. (**abstract**) *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 693.
- Vesterlund K. (2012) Elektrokardiografiska fynd hos dobermann med och utan dilaterad kardiomyopati, Examensarbete veterinärprogrammet ISSN 1652-8697 *Epsilon SLU*
- Carlsson M. (2012) Ekokardiografiska fynd hos dobermann med och utan dilaterad kardiomyopati, Examensarbete veterinärprogrammet ISSN 1652-8697 *Epsilon SLU*
- Wess G. Referensvärden DCM-screening dobermann. Personligt meddelande (2011-11-06)
- O'Grady M. & Horne R. (1995) The Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers: A 4.5 Year Follow-up. (**abstract**) *Journal of Veterinary Internal Medicine* (5), 199

## Litteraturförteckning

- Calvert C. A., Chapman W. L., Toal R. L. (1982) Congestive cardiomyopathy in Doberman Pinschers dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 181(6) 598-602.
- Calvert C. A. & Brown J. (1986) Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 189(3), 293-297.
- Calvert C.A., Pickus C.W., Jacobs G. J., Brown J. (1997) Signalement, Survival, and Prognostic Factors in Doberman Pinschers With End-Stage Cardiomyopathy, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(6), 323-326.
- Calvert C.A., Hall G., Jacobs G., Pickus C. (1997) Clinical and pathologic findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *Journal of American Veterinary Medicine Association* 210(4), 505-511.
- Calvert C.A., Jacobs G.J., Smith D.D., Rathbun S.L., Pickus C.W. (2000a) Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman Pinschers, *Journal of American Veterinary Medicine Association* 211(1), 34-39.
- Calvert C.A., Jacobs G., Pickus C.W., Smith D.D (2000b) Result of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities *Journal of Veterinary Medicine Association* 217(9), 1328-1332.
- 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.

- Everett, R. M. McGann, J. Wimberly, H. C. Althoff, J. (1999) Dilated Cardiomyopathy of Doberman Pinschers: Retrospective Histomorphologic evaluation of Heart from 32 Cases. *Veterinary Pathology* 36, 221-227.
- Gilbert S. J., Wotton P. R., Bailey A. J., Sims T.J., Duance V.C. (2000) Alterations in the organization, ultrastructure and biochemistry of the myocardial collagen matrix in Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Research in Veterinary Science* 69, 267-274.
- James T. N. & Drake E. H. (1968) Sudden Death in Doberman Pinschers. Request for reprints should be addressed to Thomas N. James, M.D., Henry Ford Hospital. Detroit, Michigan. 48202.
- Lequarré A-S., Andersson L., André C., Fredholm M., Hitte C., Leeb T., Lohi H., Lindblad-Toh K., Georges M. (2011) LUPA: A European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unraveling complex disorders in both human and dogs. *The Veterinary Journal* 189, 155-159.
- Mausberg T-B., Wess G., Simak J., Keller L., Drögemüller M., Drögemüller C., Webster M.T., Stephenson H., Dukes-McEwan J., Leeb T. (2011) A Locus on Chromosome 5 Is Associated with Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers, *PLoS ONE*, 6(5), 1-6.
- Meuer K.M., Fox P.R., Norgard M, ET AL, (2007) A prospective genetic evaluation of familiar dilated cardiomyopathy in the Doberman Pinscher, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1016-1020
- Meurs K. M., Magnon A.L., Spier A.W., Miller M.W., Lehmkuhl L.B., Towbin J.A., (2001) Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research* 62(1), 33-36.
- Meurs K.M., Hendrix K.P., Norgard M.M. (2008) Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy, *American Journal of Veterinary Research* 69, 1050-1053.
- O'Grady M.R., O'Sullivan M.L (2004) Dilated cardiomyopathy; an update. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.* 34, 1187-1207.
- O'Grady M. & Horne R. (1995) The Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers: A 4.5 Year Follow-up. (**abstract**) *Journal of Veterinary Internal Medicine* (5), 199
- Hazlett M. J., Maxie M. G., Allen D. G., and Wilcock B. P. (1983) A Retrospective Study of Heart Disease in Doberman Pinscher Dogs. *Canadian Veterinary Journal* 24 (7) 205 - 210
- Tilley L. P., Smith Jr. F. W. K., Oyama M. A., Sleeper M. M.(1985) *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 4 ed. Missouri: Saunders Elsevier. ISBN: 978-1-4160-2398-2
- 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
- Wess G., Mäurer J., Simak J., Hartmann K. (2010) Use of Simpson's Method of Disc to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1069-1076



# Bilaga 1



## DCM screening record for Doberman Pinscher

Send copy to: Svenska dobermannklubben XXX

Dog's registered name		Born (year-month-day)	
Registration number	ID number (chip or tattoo)	<input type="checkbox"/> Male	<input type="checkbox"/> Not altered
Sire		<input type="checkbox"/> Female	<input type="checkbox"/> Altered <input type="checkbox"/> Pregnant
Dame		Registration number	
Owner's name and address		Telephone:	
		e-mail:	
Current disease:			
On medication <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, with:			
I accept that all information in this form will be publicly available and filed by the Swedish doberman club.			
Date: ..... Residence: ..... Signature: .....			

Veterinarian		Date:	
Dog's id no (chip or tattoo):		<input type="checkbox"/> Id no. checked	
<b>Clinical examination</b>		<b>Conventional ECG</b>	
HR bpm:	Weight kg:	Sedated: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	HR (bpm):
<b>Murmur</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			Sinus rhythm: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal
Character: <input type="checkbox"/> Systolic <input type="checkbox"/> Diastolic <input type="checkbox"/> Continuous			AV block grade <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III
PMI: <input type="checkbox"/> Mitral <input type="checkbox"/> Heartbase <input type="checkbox"/> Tricuspid			VPC ..... /3min <input type="checkbox"/> Couplets <input type="checkbox"/> Triplets <input type="checkbox"/> Run <input type="checkbox"/> VT
Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI			APC ...../3min <input type="checkbox"/> AF
			Conduction disturbance <input type="checkbox"/> LBBB <input type="checkbox"/> RBBB
			Other findings/notes:
<b>Echocardiography</b>		Equipment:	
<b>M-mode</b> <input type="checkbox"/> Long-axis view <input type="checkbox"/> Short-axis view		<b>2D</b> <input type="checkbox"/> Long-axis view <input type="checkbox"/> Short-axis view	
IVSd:	IVSs:	LA:	Ao:
LVIDd:	LVIDs:	LA/Ao:	
LVFWd:	LVFWs:	<b>LV volume (Simpsons long-axis)</b> <input type="checkbox"/> right side <input type="checkbox"/> left side	
LA:	Ao:	Diastole (ml):	Systole (ml):
LA/Ao:	FS%:	EF%:	
<b>Doppler ultrasound</b>			
<b>Aorta</b> Subcostal vmax:..... Apical vmax:.....		<b>Mitral</b>	
Insufficiency: <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe		E wave vmax:..... A wave vmax:..... E/A:.....	
<b>Pulmonary</b> vmax: .....		Insufficiency: <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe	
Insufficiency: <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe		Prolapse: <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe	
<b>Tricuspid</b> vmax:.....		SAM: <input type="checkbox"/>	
Insufficiency: <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> severe			
<b>Ambulatory electrocardiography (Holter monitoring and event recording)</b>			
Date:		Holtersystem:	
Tot. number of beats: .....	Mean HR: .....	VPC /24 h.....	<input type="checkbox"/> Couplets <input type="checkbox"/> Triplets <input type="checkbox"/> Run <input type="checkbox"/> VT
Min HR: .....	Max HR: .....	APC /24 h.....	<input type="checkbox"/> Intermittent AF Other:.....
<b>Assessment</b>			
<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Equivocal	Signature veterinarian	
<input type="checkbox"/> DCM	<input type="checkbox"/> Other	.....	
Comments:		Date..... Residence .....	