Sari Granholm ja Anna-Kaisa Järvinen

Kardiomyopatiat – kliinisiä, diagnostisia ja jalostuksellisia näkökohtia Osa 1. Koiran dilatoiva kardiomyopatia

Cardiomyopathies – clinical, diagnostic and genetic aspects Part 1. Canine dilated cardiomyopathy

YHTEENVETO

Dilatoiva kardiomyopatia (DCM) on sydänlihassairaus, joka monella koirarodulla on merkittävä vakavan sairastumisen ja kuolleisuuden syy. Sydänlihaksen tomintahäiriöt, laajentuma sekä rytmihäiriöt ovat DCM:n tyypilliset muutokset. Kompensaatiomekanismit kuten neurohumoraalinen aktivaatio hidastavat vajaatoiminnan oireiden puhkeamista. Keskeisin diagnostinen tutkimus on sydämen ultraäänitutkimus, jossa todetaan huono sydämen supistuvuus ja sydänlaajentuma. EKG- ja holtertutkimuksilla voidaan todeta rytmihäiriöt, joista yleisimmät ovat isoilla roduilla eteisvärinä ja boksereilla sekä dobermanneilla kammiolisälyönnit ja -tiheälyöntisyys. Diagnostisesti ongelmallisinta on tunnistaa sairaus vuosia kestävässä prekliinisessä vaiheessa, vaikka se hoidon ja jalostuksen kannalta olisi tärkeää. Diagnostiikassa ja hoidossa voidaan hyödyntää myös sydänhormoneista, kuten natriureettisista peptideistä saatua uutta tietoa. Samankaltaisia ultraäänimuutoksia ja rytmihäiriöitä aiheuttavat tilat, kuten läppäviat, synnynnäiset sydänviat ja kilpirauhasen vajaatoiminta tulee sulkea pois. DCM:n perinnöllisyys on ollut tiedossa pitkään ja joillakin roduilla periytymistapa on esitetty. Varsinaisia DCM-geenejä ei ole toistaiseksi tunnistettu. Bokserikardiomyopatian rytmihäiriöihin liittyvä geenimutaatio on paikallistettu ja sen diagnostiikkaan on geenitesti. Sydänmuutosten monimuotoisuus, rotu- ja yksilökohtaiset erot sairauden esiintymisessä sekä tutkimuskäytäntöjen ja -suositusten kirjavuus ovat diagnostinen haaste eläinlääkäreille. Rotujen suppea geeniaines ja sairauden puutteellisesti tunnetut periytymismallit asettavat rajoituksia jalostukselle.

SUMMARY

Canine dilated cardiomyopathy (DCM) is a myocardial disease and a major cause of morbidity and mortality in various breeds. Myocardial dysfunction, cardiac enlargement and rhythm disorders are typical for DCM. Neuroendocrine activation in DCM results in compensatory responses, which help the patient to stay asymptomatic. The diagnosis of DCM is based on echocardiographic identification of decreased myocardial contractility and chamber dilatation. Atrial fibrillation in giant breeds and ventricular premature beats and tachycardia in Boxers and Dobermans are detected by ECG and Holter examination. An early diagnosis in preclinical asymptomatic stage is challenging but with respect to therapeutic and breeding interventions it would be of benefit. Cardiac hormones, such as natriuretic peptides, have also been in significant interest of investigation in diagnostics as well as in therapy of heart failure. The diagnosis of idiopathic DCM requires the active exclusion of other cardiac, pulmonary or systemic disease, which could lead to similar signs. A genetic basis of DCM has been suspected and models of inheritance have been suggested in many breeds. In spite of active research, specific DCM genes have not been found. A mutation associated with Boxer arrhythmogenic cardiomyopathy is identified and a gene test is available. The diversity of DCM and differences between breeds and individuals as well as considerable variation in examination protocols are a big challenge for veterinarians. Restricted gene material in several breeds and poorly understood models in inheritance complicate the efforts to reduce DCM cases by breeding.

YDINKOHDAT:

- Dilatoiva kardiomyopatia on koiran vakava idiopaattinen sydänlihaksen sairaus.
- Tyypillisiä muutoksia ovat sydänlihaksen supistuvuuden heikentyminen ja laajentuma sekä rytmihäiriöt.
- Sairaudella uskotaan olevan perinnöllinen tausta.
- Dilatoiva kardiomyopatia johtaa kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaoireistoon tai rytmihäiriöiden johdosta äkkikuolemaan.
- Useilla hormoneilla on osuutta sairauden kulkuun.
- Diagnoosi tehdään sydämen ultraäänitutkimuksella.
- Sairaat yksilöt pitäisi tunnistaa oireettomassa vaiheessa, mikä vaikeuttaa dilatoivan kardiomyopatian karsimista jalostuksella.

JOHDANTO

Kardiomyopatiat kuuluvat koiran ja kissan yleisimpiin hankittuihin sydänsairauksiin. Kardiomyopatiat voivat olla primaarisia tai sekundaarisia. Primaariset kardiomyopatiat ovat perinnöllisiä tai etiologialtaan tuntemattomia sydänlihaksen sairauksia. Koiran yleisin tyyppi on suurten ja keskikokoisten rotujen dilatoiva kardiomyopatia (DCM), jossa sydän on laajentunut ja heikosti supistuva.[1-6] Kardiomyopatiat ovat vakavia, hoidettuinakin elämänlaatua huonontavia ja ennenaikaiseen menehtymiseen johtavia sairauksia, jotka vaativat omistajalta säännölliseen hoitoon sitoutumisen lisäksi taloudellista panostusta.

Sairaiden koirien diagnosointi, oireettomien, prekliinisten tapausten löytäminen ja rotujen jalostus sairauksien vähentämiseksi ovat erittäin tärkeitä. Kardiomyopatioiden diagnostiikka edellyttää, että sekundaariset kardiomyopatiat ja niitä muistuttavat tilat suljetaan pois (taulukko 1). Vaikka perinnöllisyys on kauan ollut tiedossa,[7-13] ei spesifisiä DCM-geenejä ole toistaiseksi eristetty vilkkaasta tutkimuksesta huolimatta.[14-20] Sairauden diagnostisointi DNA-tutkimuksella, kuten kissan hypertrofisessa kardiomyopatiassa,[21,22] ei siten ole mahdollista. Vain bokserikardiomyopatiaan liittyvien rytmihäiriöiden taustalla oleva geenivirhe on paikallistettu, ja diagnostiikkaan on kehitetty DNA-testi.[23] Koska mutaatioita lienee kummallakin lajilla useita, negatiivinen geenitestin tulos ei sulje pois sairautta, ja sairaat tulisi löytää mahdollisimman varhain kliinisillä tutkimusmenetelmillä. Eläinlääkäreillä on tärkeä merkitys diagnostiikassa ja jalostusohjelmien kehittämisessä sekä eläinten omistajien ja kasvattajien valistajina.

DILATOIVAN KARDIOMYOPATIAN TYYPILLISET MUUTOKSET JA ETIOLOGIA

Primaarinen DCM on rakenteellisiin muutoksiin perustuva diagnoosi, jossa vasen eteinen ja kammio, usein myös oikea eteinen ja kammio laajenevat ja pyöristyvät sekä seinämät ohenevat ja lihaksen toiminta häiriintyy. Rytmihäiriöt ovat sairaudelle tyypillisiä. Eteisvärinä on yleinen rytmihäiriö suurikokoisilla ja jättiroduilla, kammioperäiset rytmihäiriöt ja äkkikuolema liittyvät bokserien ja dobermannien kardiomyopatioihin ja viittaavat mahdollisesti sairauden erilaiseen syntytapaan.[2-5]

Histopatologisesti on erotettavissa kaksi erillistä päätyyppiä: jättirotuisille tyypillinen aaltomainen lihassäierappeuma (wavy fibre) ja boksereilla sekä dobermanneilla esiintyvä rasvainfiltraatiorappeuma (fatty infiltration degeneration).[2,24,25] Bokserien oikean kammion sydänlihasmuutoksiin liittyy tyypillisesti rytmihäiriöitä ja kirjallisuudessa sairaudesta käytetään nimitystä arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC.[9,13,26] Rytmihäiriöiden mahdollinen syntymekanismi voi liittyä geenimutaation aiheuttamaan kalsiumin vapautumista solusta säätelevään kalstabiini 2:n puutokseen.[23] Suurimmalla osalla koiria on muutoksien etiologia edelleen tuntematon eli idiopaattinen.[24]

Samanlaisten tekijöiden oletetaan olevan syynä ihmisen ja koiran DCM:aan. Mahdollisesti DCM:ssa on kyseessä useiden eri tekijöiden aiheuttamasta lopputuloksesta sydänlihaksessa. Geneettisten tekijöiden lisäksi virukset, toksiinit, immunologiset ja ruokinnalliset tekijät voivat olla merkityksellisiä. Parvoviruksien ja immunologisten tekijöiden, kuten antimyosiini- ja lamiinivasta-aineiden sekä kiertävien immunoglobuliinien osuutta on tutkittu dobermannien DCM:n etiologiassa, mutta tulokset ovat olleet tähän asti kielteisiä.[6] Tauriinin tai l-karnitiinin puutteen aiheuttama DCM tunnetaan useilla roduilla.[5,27-31] Sydänlihaksen rasvahappokoostumuksessa on todettu eroja terveen ja DCM-koiran kesken, mutta lisätutkimuksia tarvitaan muutoksen merkitystä arvioitaessa.[31] Erilaisia ihmisillä perinnöllisiin kardiomyopatioihin liittyviä, sydämen proteiineja koodaavien geenien mutaatioita on tuloksetta yritetty eristää myös koirien kardiomyopatioista.[13-4,18,19]

ESIINTYMINEN

Tyypillisiä DCM-rotuja ovat suuri- ja jättirotuiset koirat, kuten tanskandoggi, irlanninsusikoira, skotlanninhirvikoira ja newfounlandinkoira. Labradorinnoutaja ja kultainennoutaja sekä airedalenterrieri esiintyivät ruotsalaisessa tutkimuksessa keskimääräistä useammin.[33] Myös pienemmillä koiraroduilla, kuten englannin- että amerikancockerspanielilla, esiintyy kardiomyopatiaa, joskin se ainakin joissakin tapauksissa liittyy tauriinin puutokseen.[27-30] Omassa potilasmateriaalissamme on myös suomenajokoiralla todettu sydänlihassairauksia, jotka viittaavat

kardiomyopatiaan. Dalmatiankoirilla todettu DCM on liittynyt useissa tapauksissa uraattivirtsakiviä ehkäisevän vähän valkuaista sisältävän dieetin syömiseen, joskin dieetin osuus sairauden syntyyn on epäselvä.[31]

DCM:n esiintyminen hyvin erikäisillä (2–15-vuotiailla) on mahdollista.[6] Oireet ilmaantuvat yleensä 6–10 vuoden iässä.[33] Esimerkiksi irlanninsusikoiralla sairastuneiden keski-ikä oli 4 vuotta[7] ja newfoundlandinkoirat sairastuvat myöhäisellä iällä.[20] Dobermanneilla on todettu oireiden kehittyvän keskimäärin 9,5 vuoden iässä nartuilla ja 7,5 vuoden iässä uroksilla.[6,10] DCM on kuvattu useimmissa tutkimuksissa olevan uroksilla hieman yleisempi kuin nartuilla.[2,6,8,10,32,33]

SAIRAUDEN KULKU

Sairauden luonnollista kulkua on tutkittu eniten dobermanneilla. Missä määrin muiden rotujen sairaus vastaa sairauden kulkua dobermanneilla, ei tarkkaan tiedetä.[34-38] Loppuvaiheen eteneminen kuvataan dobermanneilla muita rotuja nopeammaksi, samoin kuin äkkikuoleman vaara on ilmeisempi dobermanneilla ja boksereilla.[1,10,35,39]

Kulku voidaan jakaa karkeasti kolmeen eri vaiheeseen. Ensimmäisessä vaiheessa sydän on rakenteeltaan ja toiminnaltaan normaali ja eläin on oireeton. Toisessa eli prekliinisessä vaiheessa todetaan rakenteellisia muutoksia sekä mahdollisesti rytmihäiriöitä, mutta eläin on oireeton. Tämän vaiheen oletetaan kestävän keskimäärin 2–3 vuotta.[6,10] Rytmihäiriön oletetaan ilmaantuvan ennen rakenteellisia muutoksia, usein jo 2–4 vuoden, joskus jo 9–12 kuukauden iässä.[10] Toisaalta rakenteellisiin muutoksiin ei aina liity rytmihäiriöitä. Dobermannien ultraäänitutkimuksessa havaittavat sydänmuutokset ilmenevät yleensä 1–2 vuotta rytmihäiriön ilmaantumisen jälkeen, sen sijaan vain pieni osa rytmihäiriöisistä boksereista kehittää tyypilliset DCM-muutokset.[6,9] Sairauden kolmannessa vaiheessa ilmaantuvat vajaatoiminnan kliiniset oireet.

Mikroveritulpilla on mahdollisesti osuutta DCM:n vajaatoiminnan oireiden pahenemiseen, mutta lisätutkimukset tulppien merkityksestä ovat tarpeen.[40] Sairauden oireet aiheutuvat kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta (hengenahdistus, yskä) tai liittyvät rytmihäiriöihin (pyörtyily, heikkous, äkkikuolema). Dobermanneilla on todettu äkkikuolema ensimmäisenä ja ainoana oireena noin 30 %:lla sairastuneista.[6,35]

Kardiomyopatiaa sairastavien koirien keskimääräinen elinaika eri tutkimusten perusteella vaihtelee kuukaudesta yli vuoteen riippuen siitä, onko mukaan laskettu myös oireeton vaihe. Lääkityksellä (ACE-estäjät, nesteenpoistolääkkeet, digoksiini ja pimobendaani sekä β-salpaajat) on vaikutus oireisen vaiheen elinaikaan. Erilaiset hoitokäytännöt saattavat myös selittää suurta vaihtelua.[2,5,10,34,36,38]

SYDÄMEN VAJAATOIMINNAN KEHITTYMINEN JA KLIINISET OIREET

Patofysiologisesti tärkein vajaatoiminnan kehittymiseen vaikuttava mekanismi dilatoivassa kardiomyopatiassa on sydänlihaksen supistuvuuden eli supistumisvaiheen (systolen) pumppaustoiminnan etenevä heikentyminen, mutta myös täyttymisvaiheen (diastolen) aikainen toiminta on poikkeavaa. Tästä seuraa sydämen supistustilavuuden, minuuttitilavuuden ja verenpaineen lasku.[41]

Sydänsairauden kulkuun vaikuttavat lukuisat neurohormoraaliset tapahtumat.[5,41,42] Tärkeimmät mekanismeista ovat sympaattisen hermoston ja reniini-angiotensiini-aldosteronisysteemin (RAAS) aktivoituminen sekä antidiureettinen hormonin[43] ja endoteliinin[44-47] pitoisuuksien lisääntyminen systeemisesti ja paikallisesti sydänlihaksessa. Sympaattisen hermoston aktivaation seurauksena sydämen syke ja supistumisvoima kasvavat. RAAS lisää elimistön nesteen ja suolan kertymistä elimistöön, jolloin elimistön nestetilavuus ja sydämen teho kasvavat. Aluksi näiden hormonien vaikutus onkin

TAULUKKO 1 TABLE

Poissuljettavat tekijät primaarisen dilatoivan kardiomyopatian diagnostiikassa.[1,2]

Exclusion criteria prior to making a diagnosis of primary dilated cardiomyopathy.[1,2]

Synnynnäiset ja hankitut sydänsairaudet	Congenital cardiac disorders
Kardiomyopatiaan johtava tiheälyöntisyys	Tachycardia inducing cardiomyopathy
Kohonnut systeeminen verenpaine	Increased systemic hypertension
Sydänpussin sairaudet	Pericardial diseases
Systeemiset sairaudet, esimerkiksi kilpirauhasen vajaa- ja liikatoiminta	Systemic diseases, e.g. hypo- and hyperthyroidism
Lääkitys, esimerkiksi doksorubisiini	Medication, e.g. doxorubicin
Tauriinin tai L-karnitiinin puute	Taurine and L-carnitine deficiency
Eteisvärinä, jossa FS-arvo suurempi kuin 25 %	Atrial fibrillation with FS value > 25%
Lisääntynyt perifeerinen vastus	Increased afterload
Vähentynyt esikuormitus, esimerkiksi dehydraatio	Decreased preload, e.g. dehydration
Rauhoitus/anestesia	Sedation/anesthesia
Rotu, esimerkiksi dobermanneilla normaalisti todettu alle 20 %:n FS-arvoja	Breed, e.g. FS values lower than 20% exist in normal Dobermans

hyödyllinen, vaikka sydänlihaksen muutokset heikentävät kompensaatiomekanismien tehoa. Krooninen aktivaatio sen sijaan on elimistölle aina haitallinen, sydänlihaksen kudostuho ja arpeutuminen lisääntyvät, patologiset nestekerääntymät keuhkoihin ja vatsaonteloon ilmaantuvat ja johtavat eteneviin kliinisiin oireisiin.[5,41]

Sydän on endokriininen elin, joka alkaa tuottaa hormoneja ja auttaa tasapainoilemaan vajaatoiminnassa. Se tuottaa, varastoi ja erittää verenkiertoon ainakin kahta peptidihormonia. Sydämen eteisen lihassolujen erittämän natriureettisen peptidihormonin (ANP, atrial natriuretic peptide) ja kammioiden tuottaman B-tyypin natriureettisen hormonin (BNP, brain natriuretic peptide) pitoisuudet plasmassa suurenevat suhteessa sairauden vaikeusasteeseen. Sydänhormonit estävät aldosteronin tuotantoa, laajentavat suonia ja lisäävät natriumin ja veden eritystä virtsaan. Natriureettisten hormonien pitoisuuden mittausta voidaan käyttää apuna vajaatoiminnan diagnostiikassa.[41,45-50]

Potilaalle kehittyy asteittain pahenevat nestekerääntymät keuhkoihin ja sydämen oikean puolen sairauksissa myös vatsaonteloon. Kliinisesti ilmenee hengenahdistusta, yskää ja mahdollisesti askites. Pyörtyminen, alentunut rasituksensieto, nopeutunut syke, rytmihäiriöt ja laihtuminen sekä lihaskato ovat muita usein esiintyviä oireita. Vasemman eteiskammioläpän sekundaarinen vuoto ja siitä aiheutuva systolinen sivuääni ovat tavallisia.[1,51] Vaikeusasteen perusteella sydänvika luokitellaan toiminnallisesti eri asteisiin. Taulukosta 2 ilmenevät nykyisin suositeltu pieneläinkardiologien (International Small Animal Cardiac Health Council) vajaatoimintaluokitus tai sen rinnalla käytetty modifioitu NYHA (New York Heart Association) -luokitus.[5,40] Hoitosuositukset perustuvat näihin vajaatoiminta-asteisiin.

DIAGNOSTIIKKA

DCM-diagnostiikassa yhdistetään eri tutkimusmenetelmillä saadut tiedot:[1-6] esitiedot ja kliininen tutkimus, elektrokardiografia (EKG), holtertutkimus, röntgen- ja ultraäänitutkimukset sekä verinäytteistä tehtävät sydänhormonitutkimukset. Suomen eläinlääkäripraktikkojen (SEP) ry:n yhdistyksen kotisivuilta on tulostettavissa DCM-tutkimuskaavake, jossa on yhteenveto tärkeimmistä diagnostisista toimenpiteistä. Myös kuolemanjälkeinen obduktio muutosten varmistamiseksi on erittäin tärkeä. Euroopan eläinkardiologien yhdistyksen (European Society of Veterinary Cardiology, ESCV) esittämä ehdotus DCM-diagnoosikriteereistä on taulukossa 3.[2] Diagnostiikka täsmentynee, kun menetelmistä kertyy enemmän käyttökokemuksia ja tutkimustietoa, erityisesti eri rotujen kohdalla voi olla eroja eri menetelmien käyttökelpoisuudessa.

Sydämen ultraäänitutkimus

Ultraäänitutkimus on tärkein yksittäinen tutkimusmenetelmä DCM:n diagnostiikassa. Tutkimus edellyttää ultraäänilaitteistoa, jossa on kaksiulotteisen eli 2-dimensionaalisen (2D) ja M-moodi (motion, liike) -kuvantamisen mahdollisuudet, mieluiten myös dopplertekniikka. Tutkittava eläin makaa pöydällä tutkittava rintakehän puoli pöytää vasten, jolloin tutkimus suoritetaan alhaalta päin pöydässä olevan aukon kautta tai eläin on seisovassa asennossa tutkimuksen aikana. Potilasta ei pidä rauhoittaa. Alueelta ajetaan karvat. Pöydässä olevan aukon kautta tutkittaessa eläin on helpommin pidettävissä paikoillaan, mutta kokeneella tekijällä tulos oli yhtä hyvin toistettavissa kummassakin asennossa.[52] Sektorianturin tulee olla sydäntutkimuksiin soveltuva, taajuusalueena yleensä 3–7,5 MHz. M-moodikuvaus tulisi suorittaa American Society of Echocardiography -suositusten mukaan[53] ja 2D-kuvaus American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Cardiology Specialty -suositusten mukaan.[54] M-moodimittaukset tehdään ohjeiden mukaan leading edge to leading edge -periaatteella (kursori asetetaan aina anturia lähinnä olevan mitattavan seinämän rajaviivan yläpinnalle). 2D-mittaukset tehdään periaatteella trailing edge (kursori asetetaan mitattavan seinämän rajaviivan alapinnalle) to leading edge (seinämän rajapinnan yläpuolelle) eli mittaus tapahtuu sisäpinnoista. Kursori asetetaan viivan takapintaan, mutta viivaa ei oteta mukaan. Kutakin mittausta tehdään aina vähintään viisi, eteisvärinäpotilaalla kymmenen. Mittaustulosten keskiarvoa käytetään. Kirjallisuudesta on saatavilla rotukohtaisia arvoja.[55-57] Jos rotukohtaisia arvoja ei ole käytettävissä, tulisi käyttää painonmukaisia arvoja,[2,5,55] ensisijaisesti allometrisia normaaliarvoja.[58]

Kokemuksella on huomattava vaikutus tuloksen toistettavuuteen. Kokeneen tutkijan suorittamana yksikin mittaus on toistettava.[52] EKG-rekisteröinnin on suotavaa olla käytössä koko tutkimuksen ajan.

Silmämääräinen muutosten tarkkailu on keskeinen osa tutkimusta. Vaikutelman täytyy tukea kaikkia mittaustuloksia. Tämä on erityisen tärkeää, kun arvioidaan supistuvuutta. Järjestelmälliseen sydämen ultraäänitutkimukseen kuuluu kaikkien sydämen osastojen ja läppien arviointi, mutta tässä kirjoituksessa keskitytään DCM-muutosten tutkimiseen.

Vasemman kammion toiminnan arviointi

Millään yksittäisellä ultraäänimittausmenetelmällä ei voida kattavasti tutkia kammion systolista toimintaa.

Fraktionaalinen lyhentymä (fractional shortening, FS) on yleisimmin käytetty vasemman kammion

systolisen toiminnan mittausmenetelmä. FS-arvo kuvastaa vasemman kammion täyttymis- ja tyhjenemisvaiheen läpimitan prosentuaalista muutosta. Tutkimus tehdään useimmiten oikean parasternaalisen poikittaiskuvan papillaarilihastasolta (right parasternal short axis view) M-moodimittoja käyttäen (kuva 1), mutta voidaan tehdä myös oikean parasternaalisen pitkittäisakselin nelikammiokuvasta (right parasternal long axis 4-chamber view). FS-mittausta varten mitataan vasemman kammion loppudiastolinen mitta (left ventricular internal diameter at end diastole, LVIDd) alkaen EKG:n QRS-kompleksin alusta. Loppusystolinen mitta (left ventricular internal diameter at end-systole, LVIDs) mitataan kohdasta, missä kammioväliseinä (interventricular septum, IVS) ja takaseinä (left ventricular free wall, LVPW) ovat lähimpänä toisiaan. Mittaus tehdään leading edge to leading edge -periaatteella (aina anturia lähinnä olevasta viivan reunasta). FS-arvo lasketaan kaavasta: FS = (LVIDd-LVIDs)/LVIDd x100. Viitealue on 25–55 % mutta joillakin roduilla vieläkin alhaisempi.[55-58]

Tärkeätä on tiedostaa, ettei alentuneen FS-arvon ainoa syy ole DCM. Supistuvuuden lisäksi arvoon vaikuttavat sydämen esikuormitus (preload) ja vastus (afterload). Useat taulukossa 1 mainituista syistä johtavat pienentyneisiin FS-arvoihin. On esitetty, ettei FS-mittausta tulisi lainkaan käyttää esimerkiksi dobermannien DCM-tutkimuksissa, koska normaaliarvo voi olla alle 20 %. Alentuneita arvoja esiintyy myös treenatuilla urheilukoirilla. Tulkintaa hankaloittavat myös paikalliset seinämän hypokinesiat. Toisaalta mitraaliläpän vuoto voi valheellisesti nostaa arvoa vasemman kammion loppudiastolisen mitan suurenemisen vuoksi.[5,55]

Vaihtoehtoisia supistuvuuden mittausmenetelmiä tulee käyttää FS-arvon ohella, jos tulos on epävarma tai rajatapaus. Vasemman kammion fraktionaalinen supistusala, fractional area shortening, on eräs mahdollinen menetelmä. Siihen eivät paikalliset seinämien liikehäiriöt vaikuta niin herkästi kuin FS-arvoon. Mittaus tehdään kuten FS-mittaus, mutta kammioläpimittojen sijaan arvoina käytetään vasemman kammion papillaarilihastason poikittaiskuvien diastolisia ja systolisia aloja. Viitearvoja ei ole toistaiseksi olemassa, mutta Bonaguran mukaan koirien arvoja 50–72 % pidetään normaaleina.[59] Muita menetelmiä ovat (taulukko 3) mitraaliläpän liikkeen arviointiin perustuva end point septal separation - eli EPSS-mittaus, loppusystolisen ja -diastolisen tilavuusindeksin mittaaminen (ESVI, end systolic volume index ja EDVI, end diastolic volume index), ejektiofraktion mittaaminen (ejection fraction, EF)[2,55] sekä kudosdopplertutkimukset.[2,60] Systolisten aikavälien (systolic time intervals) mittaamista käytetään myös kammioiden toiminnan arviointiin. PEP-ajan (pre-ejection period eli aika kammiodepolarisaation alusta aorttaläpän aukeamiseen) ja LVET-ajan (left ventricular ejection time eli veren ulosvirtausaika vasemmasta kammiosta) suhde voidaan mitata aortan dopplervirtausprofiilin ja samanaikaisen EKG:n avulla. PEP-ajan mittaukseen tarvitaan simultaani-EKG, sillä ainoastaan siitä näkyy kammiodepolarisaation alku. PEP alkaa QRS-kompleksin alusta ja päättyy aorttavirtauksen alaspäin suuntautuvan virtauksen alkuun. LVET on aorttavirtauksen kesto alusta loppuun. Niiden suhteen tulee olla < 0,4.[55]

Diastolisen toiminnan tutkimiseen on käytetty muun muassa kudosdopplertutkimuksia ja mit-

TAULUKKO 2 TABLE

Sydämen vajaatoiminnan luokitus modifioidun NYHA:n[a] ja ISACHC:n[b] mukaan.[5,41]

Classification of severity of heart failure[5,41] proposed by modified NYHA[a] and ISACHC[b].

NYHA	ISACHC
NYHA I – Ei oireita rasituksessa	1A – oireeton, ei esimerkiksi sydämen laajentumaa tai EKG-muutoksia tai ultraäänilöydöksiä IB – oireeton, mutta esimerkiksi sydämen laajentuma ja/tai EKG-muutoksia ja/tai ultraäänilöydöksiä
NYHA II – Oireita kovassa rasituksessa NYHA III – Oireita lievässä rasituksessa	II – lieviä tai kohtalaisia vajaatoimintaoireita
NYHA IV – Oireita levossa	III A – vakavia vajaatoimintaoireita, potilas pärjää kotihoidolla III B – henkeä uhkaavia vajaatoimintaoireita, sairaala-/tehohoito välttämätön

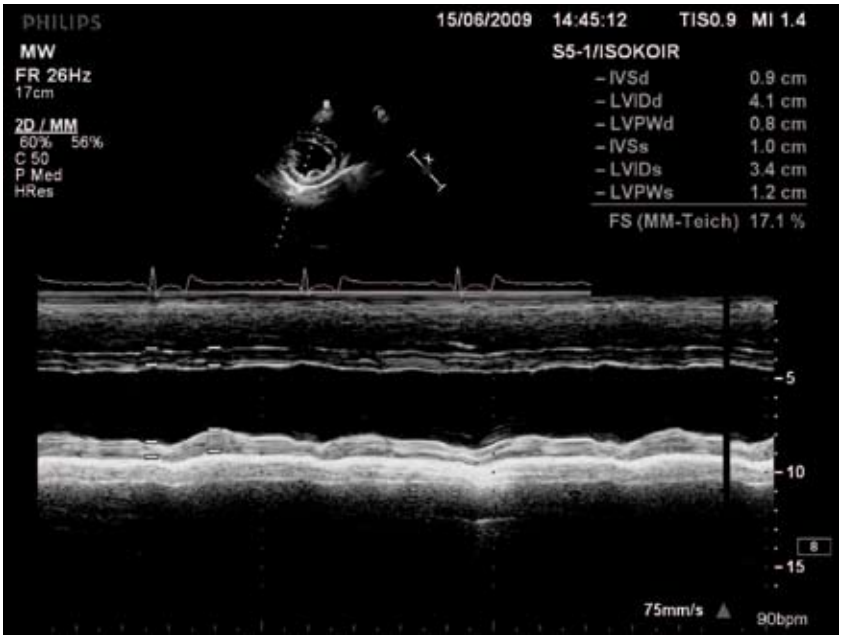
[a] *New York Heart Association*
[b] *International Small Animal Cardiac Health Council*

TAULUKKO 3 TABLE

European Society of Veterinary Cardiology -yhdistyksen ehdotus koiran DCM-diagnoosikriteereiksi. Pisteytys pääkriteereistä on kolme pistettä/kohta ja sivukriteereistä yksi piste/kohta. Kuusi tai enemmän pistettä viittaa dilatoivaan kardiomyopatiaan.[2]

Proposal of European Society Veterinary Cardiology for criteria of diagnosis of canine DCM. Major criteria score 3 points and minor 1 point each. Six points or more should identify dogs with DCM.[2]

Pääkriteerit Major criteria	Sivukriteerit Minor criteria
1. Vasemman kammion laajentuma (viitealueen ylittävät systoliset tai diastoliset mitat) Left ventricular dilatation (systolic or diastolic dimensions exceeding 95% confidence intervals)	1. Rytmihäiriö (rodun DCM:lle ominainen, kuten bokserien ja dobermannien kammiorytmihäiriöt) Arrhythmia (breed specific, e.g. ventricular ectopy in Boxer and Dobermann)
2. Lisääntynyt pyöreys (pyöreysindeksi <1,65) Increased sphericity (sphericity index <1.65)	2. Eteisvärinä Atrial fibrillation
3. a joko (either) Fraktionaalinen lyhentymä, FS < 20 % tai 25 % (riippuen rotukohtaisista viitearvoista) Fractional shortening, FS<20% or 25% (depending on breed-specific reference values)	3. Suurentunut E-point septal separation, EPSS Increased E point to septal separation, EPSS
3. b tai (or) Ejektiofraktio, EF < 40% Ejection fraction, EF <40%	4. PEP:LVET suhde > 0,4 PEP:LVET ratio > 0.4
	5. Viitealueen rajoilla olevat FS-arvot FS values in equivocal range
	6. Vasemman tai molempien eteisten laajentuma Left or bi-atrial enlargement



KUVA 1 PICTURE

Fraktionaalinen shortening (FS) -mittaus sydämen M-moodipoikkileikkauskuvasta oikean parasternaali-ikkunan papillaarilihastasosta ja samanaikainen EKG-rekisteröinti oireettomalla 3-vuotiaalla dobermanninartulla, jolla esiintyi runsaasti kammiolisälyöntejä. Koiran FS-arvoksi tuli 17,1 %.

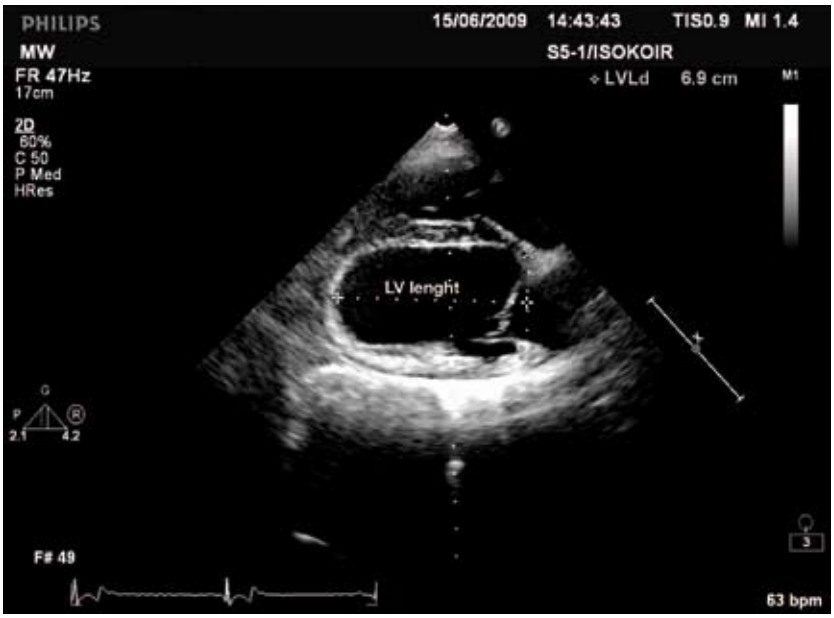
Calculation of fractional shortening (FS) in right parasternal short axis M-mode ultrasound image with simultaneous ECG registration at the basal level of the papillary muscle in a 3 year old female Doberman with frequent ectopic ventricular beats. The FS-value for this dog was 17,1 %.

raaliläpän aukon virtausta dopplersäteellä (transmitral flow) vasemman puolen nelikammiokuvasta.[2,58]

Sydänlaajentuman arviointi

Vasemman kammion koon mittaamiseksi M- ja 2D-tutkimukset voidaan tehdä oikean puolen nelikammiokuvasta tai papillaarilihasbasaalitason poikkileikkauskuvasta tai vasemman puolen nelikammiokuvasta (kuva 1).[2,55,61] Mitataan kammion systolinen ja diastolinen läpimitta (left ventricular internal diameter at end-systole, LVIDs ja left ventricular internal diameter at end-diastole, LVIDd) sekä systoliset ja diastoliset vasemman kammion takaseinämän paksuudet (left ventricular wall at end-systole LVPWs, left ventricular wall at end-diastole, LVPWd) ja väliseinämän paksuudet (interventricular septum at end-systole, IVSs ja interventricular septum at end-diastole, IVSd).

Pyöreysindeksi (sphericity index, SI) on sydämen pituuden



KUVA 2 PICTURE

Pyöreysindeksi (sphericity index, SI) on vasemman kammion maksimaalinen diastolinen pituus (LV length) jaettuna vasemman kammion laajuudella (= vasemman kammion diastolinen läpimitta, LVIDd), SI = LV length/LVIDd. Kuvan ultraäänikuva on samalta dobermannilta kuin kuva 1. SI = 6,9/4,1 = 1,68. Arvot < 1,65 kertovat lisääntyneestä pyöreydestä.[2]

Sphericity Index (SI) is a ratio of left ventricular diastolic length (LV length) to left ventricular width. As a LV width measurement M-mode or 2D left ventricular diastolic dimension (LVIDd) is used. The mean LVIDd from the right parasternal short axis 2D or M-mode image is used for the width measurement. SI = LV length/LVIDd. This image of the same Doberman as in picture 1. SI = 6,9/4,1 = 1,68. An index <1.65 represents increased sphericity.[2]

ja laajuuden suhde ja kuvaa sydämen pyöreyttä (kuva 2). Pituus mitataan kammion kärjestä mitraaliläpän annuluksen tasolle oikean parasternaali-ikkunan pitkittäistason 2D-nelikammiokuvasta. Laajuuden mittana käytetään M- tai 2D-kuvan vasemman kammion diastolista läpimittaa (LVIDd). Raja-arvoa 1,65 pienemmät arvot kertovat lisääntyneestä sydämen pyöreydestä ja voivat viitata kardiomyopatiaan. Pyöreysindeksi on suositeltavaa tutkia ainakin silloin, jos ei todeta sydänlaajentumaa, mutta on todettavissa alentunut supistumisvireys.[2]

Vasemman eteisen mittaus suoritetaan yleisimmin oikean parasternaali-ikkunan 2D-poikittaiskuvasta, aorttatasosta (kuva 3), josta määritetään vasemman eteisen ja aortan läpimittojen suhde (left atrium to aorta, LA/Ao ratio).[1,62,63] Kuvan 3 mittaus on suoritettu niin sanotulla ruotsalaisella menetelmällä.[63] Mitataan aortan (Ao) diastolinen läpimitta yhdensuuntaisesti vasemman (left coronary, LC) ja non-koronaariliuskan (non coronary, NC) yhtymäkohdan kanssa ja jatketaan linjaa vasemman eteisen läpi. Ruotsalaisten omassa tutkimuksessa oli vain yksi rotu (cavalier kingcharlesinspanieli) ja normaalin LA/Ao-suhteen yläraja oli 1,27.[63] Samantyyppisellä menetelmällä useilla roduilla tehdyssä 2D-tutkimuksessa normaalin LA/Ao-suhteen yläraja oli 1,6.[62] Yli 1,6:n olevia arvoja 2D-tutkimuksessa pidetään osoituksena eteislaajentumasta. On huomioitava, että kirjallisuudessa normaaliarvoissa oleva vaihtelu selittyy hieman toisistaan poikkeavista läpimittojen mittaustavoista. Useat viitearvot perustuvat M-kuvista tehtyihin mittauksiin, ja tulosta onkin verrattava käytetyn menetelmän arvoihin.[55]

EKG- ja holtertutkimus

Rutiininomaisesti tehty lyhyt EKG-rekisteröinti on varsin epäherkkä menetelmä osoittamaan erityisesti kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Vähintään 3–6 minuutin rekisteröinti on suositeltava[6] ja helppo toteuttaa, jos laitteella on paperitulostuksen lisäksi monitorointimahdollisuus tai laite on tallentava. Ultraäänitutkimus on suotavaa tehdä samanaikaisen EKG-monitoroinnin kanssa. Yhä enemmän käytetään rytmihäiriödiagnostiikassa holtertutkimusta eli 24 tunnin EKG-pitkäaikaisrekisteröintiä. Holtertutkimus on työläs menetelmä, mutta uudet, tietokonepohjaiset rekisteröintilaitteet ovat aiempia kevyempiä ja helppokäyttöisempiä. Analysointia varten rekisteröinnit voidaan lähettää kaupalliseen eläinlääketieteelliseen laboratorioon tai käyttää kaupallisia analyysiohjelmia.

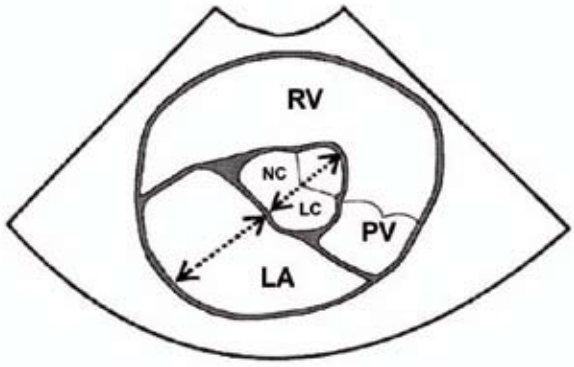
Eteisvärinä

Eteisvärinä (kuva 4) ei aina merkitse kardiomyopatiaa. Isokokoisilla koirilla eteisvärinä voi ilmaantua myös muista syistä, kuten anestesian tai trauman seurauksena (lone atrial fibrillation).[7] Eteisvärinä, jossa on normaali kammiosyke ja johon ei liity muita sydänmuutoksia, ei varmuudella ennakoi kardiomyopatiaa. Jos eteisvärinässä kammiosyke on nopea (> 160/minuutti), lisääntyy myös sydänlihaksen sairastumisriski.[40] Nopean sykkeen normalisointi lääkityksellä (rate control) voi hidastaa sydänlihasmuutoksia.[64]

Kammioperäiset rytmihäiriöt

Kammiolisälyönnit ja -takykardia (kuva 5) ovat dobermannien ja bokserien kardiomyopatiaan tyy-





KUVA 3 PICTURE

Kaksiulotteinen poikkileikkausultraäänikuva aorttatasosta oikeasta parasternaali-ikkunasta suomen ajokoiralta, jolla on dilatoiva kardiomyopatia ja huomattava eteislaajentuma. Eteisen koko mitataan laskemalla eteis (LA) aortta (Ao) -suhde. LA/Ao-suhde kuvan potilaalla on 1,9 (eteislaajentumaan viittaavat arvot > 1.6).[63] PV = keuhkovaltimoläppä, NC = nonkoronaariliuska, LC = vasen koronaariliuska, RV = oikea kammio.

2D cardiac ultrasound image of a Finnish Hunting dog diagnosed with dilated cardiomyopathy and a prominent atrial dilatation. A right parasternal short axis view at the aortic level in diastole. Left atrial size is measured by left atrial (LA) to aorta (Ao) ratio. The LA/Ao ratio in this patient is 1.9 (values > 1.6 indicate atrial enlargement.)[63]
PV = pulmonary valve, NC = noncoronry cusp, LC = left coronary cusp, RV = right ventricle

pillisesti liittyviä rytmihäiriöitä.[65] Näihin rytmihäiriöihin on lukuisia muita sydänperäisiä ja ei-sydänperäisiä syitä ja terveilläkin koirilla esiintyy kammiolisälyöntejä.[5] Vaikka tunnistaminen EKG:sta on helppoa, aina ei ole helppoa arvioida, mikä lyöntien määrä on patologinen tai mihin sairauteen ne liittyvät. [6,37] Lisälyöntien määrää < 50/vrk on pidetty normaalina. Jos lisälyöntejä esiintyy pareittain tai kammiotakykardiana (eli kolme tai useampia peräkkäisiä lisälyöntejä) on viite kardiomyopatiaan ilmeisempi.[6,10,35,37] On myös todettu, että määrä vaihtelee voimakkaasti vuorokauden eri aikoina.[6] Bokserien ARVC:ssa lisälyönnin muoto on tyypillinen ja samanlainen kuin vasemman haarakatkoksen aiheuttama leveä kammiokompleksi (kuva 5).[11-13,26] Kammiotakykardia voi olla jatkuva tai esiintyä jaksoina paroksysmaalisesti. Kammiorytmihäiriöt altistavat potilaan kammiovärinälle ja äkkikuolemalle.[6,35,36]

Röntgentutkimus

Röntgentutkimuksessa voidaan DCM-potilailla todeta sydänlaajentuma, keuhkolaskimoiden verentungos, keuhkopöhö, joskus nestettä rinta- tai vatsaontelossa. Muutokset ovat diagnostisia kongestiiviselle sydämen vajaatoiminnalle, mutteivät spesifisiä DCM:lle.

Laboratoriotutkimukset

Biokemiallisia sydänsairauksien diagnostisia testejä ovat verinäytteestä kaupallisissa laboratorioissa suoritettavat ANP, BNP, troponiini I ja T-määritykset. BNP muodostuu proBNP:stä, ja samalla muodostuvan, biologisesti inaktiivisen aminoterminaalisen osan (NT-proBNP) pitoisuuden mittausta käytetään hyväksi diagnostiikassa. ANP-pitoisuuden mittaus tapahtuu myös prohormonista (NT-proANP).[66]

BNP-pitoisuudet poikkeavat normaalista joidenkin tutkimusten mukaan jo DCM:n oireettomassa vaiheessa.[49] ANP-pitoisuuden lisääntyminen on todettu yleensä vasta oireisessa DCM:ssa,[45,49] joskin nousu pitkälle edenneessä oireettomassa DCM:ssa on myös mahdollista.[67] Tutkimustulosten vaihtelun taustalla on muun muassa vaikeudet määrittää ja vertailla vajaatoiminnan eri asteita. Näytteenotossa ja käsittelyssä on syytä noudattaa laboratorioiden ohjeita luotettavan tuloksen saamiseksi (muun muassa kylmälähetys on välttämätön). Kohonneet munuaisarvot (urea ja kreatiniini) lisäävät natriureettisten peptidien pitoisuutta veressä.[50] Bokserien kardiomyopatiassa ei sen sijaan ollut BNP-pitoisuudessa eroja terveiden ja sairaiden välillä.[67] Myös muiden sydänsairauksien aiheuttama vajaatoiminta aiheuttaa ANP- ja BNP-pitoisuuksien lisääntymisen. Toistaiseksi testejä käytetään pääasiassa selvittämään, ovatko potilaan oireet sydän- vai hengitystieperäisiä.[48,50,65,66]

Troponiini

Troponiinimäärityksistä yleisimmin käytetty on troponiini-I-määritys

(cTroponin I), jolla saadaan tietoa erityisesti akuuteista sydänlihasvaurioista. Määritys ei siten sovellu DCM-diagnostiikkaan, vaikka lievä pitoisuuden nousu on mahdollinen.[49,65,68] Myös pikamääritystestiä on mahdollista käyttää (Biocard™ Troponin I, Ani Biotech Oy, Vantaa). Tyypillisiä indikaatioita troponiinimittaukselle ovat mahalaukun dilataatio-torsiosyndrooman sydänmuutosten diagnostiikka, rytmihäiriöiden etiologian selvittely (kardiogeeninen/ei-kardiogeeninen) sekä infarkti.[49,69]

PERINNÖLLISYYS JA JALOSTUS

Sairaat yksilöt tulisi karsia. Dobermanneilla, boksereilla ja newfoundlandinkoirilla on todettu autosominen vallitseva periytyminen, joskin dobermanneilla epäillään myös resessiivistä muotoa.[9-13,20] Tanskandoggilla sairaus periytyy X-kromosomiin kytkettynä väistyvästi.[8] Irlanninsusikoiralla periytymistä on tutkittu erittäin laajasta materiaalista ja päädytty monogeenis-polygeeniseen malliin, johon liittyy sukupuolialleelivaikutus.[18,19] Muidenkin jättirotuisten dilatoivan kardiomyopatian epäillään useilla roduilla olevan perinnöllinen, vaikkei tarkkaa periytyvyyttä tunnetakaan.[17]

Suomessa tanskandoggien rotujärjestö on kiinnittänyt huomiota asiaan ja suosittelee jäsenilleen sydäntutkimusta. Rotujärjestön kotisivuilla on nähtävissä kaavake, jota suositellaan käytettäväksi sydäntutkimuksen yhteydessä. Dobermannien rotujärjestössä asia on pitkään tiedostettu, joskaan virallisia tutkimussuosituksia ei ole. Bokserien kardiomyopatian seulontaan voidaan käyttää geenitestiä, joskaan negatiivinen tulos ei ole poissulkeva.[70] DCM:n vähentämiseksi on suositeltu vuosittaista seulontatutkimusta oireettomien tapausten löytämiseksi ja sairaiden sulkemiseksi pois jalostuksesta.



KUVA 4 PICTURE

Eteisvärinä kuusivuotiaalla labradorinnoutajauroksella, jolla on diagnosoitu dilatoiva kardiomyopatia. Syke on nopea, noin 250/min, rytmi hieman epätasainen ja P-aallot puuttuvat (kytkentä II, nauhan nopeus 50 mm/s, kalibrointi 1mV = 1 cm).

Atrial fibrillation in a six-year-old male Labrador Retriever with dilated cardiomyopathy. Tachycardia, heart rate 250/min, rhythm is slightly irregular and no P waves are seen (lead II, paper speed 50 mm/sec, calibration 1 mV = 1 cm).



KUVA 5 PICTURE

Yksittäisiä oikean kammion alueelta lähteviä kammiolisälyöntejä kuusivuotiaalla bokseriuroksella, jolla diagnosoitiin oikean kammion kardiomyopatia. Lisälyönnit ovat ennenaikaisia, leveitä ja muodoltaan outoja ja niitä seuraa kompensatorinen tauko (kytkentä II, nauhan nopeus 50 mm/s, kalibrointi 1 mV = 1 cm).

Ventricular premature complexes in a 6 year old male Boxer with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. The premature QRS complexes are wide and bizarre and followed by a compensatory pause (lead II, paper speed 50 mm/sec, calibration 1 mV = 1 cm).

Sydänmuutosten monimuotoisuus sekä rotu- ja yksilökohtaiset erot sairauden esiintymisessä hankaloittavat diagnostiikkaa. Tutkimukseen kuuluvat kliininen yleistutkimus ja sydämen ultraäänitutkimus sekä lisäksi EKG- tai holtertutkimukset dobermanneille ja boksereille 2–3 vuoden iästä alkaen.[10,11,13] Koska tutkimuksen luotettavuus riippuu tutkimuksen suorittajan kokemuksesta ja taidoista, Yhdysvalloissa ja joissakin Euroopan maissa ainoastaan sydänsairauksiin perehtyneiden diplomaattien tai muiden erikoistuneiden eläinlääkärien suorittamat tutkimukset hyväksytään. Useiden rotujen suppea geeniaines ja sairauden puutteellisesti tunnetut periytymismallit asettavat rajoituksia jalostukselle.

KIITOKSET

Lämmin kiitoksemme dosentti Maria Wibergille ultraäänikuvista.

KIRJALLISUUS

1. Kittleson M. Primary myocardial disease leading to chronic myocardial failure (dilated cardiomyopathy and related diseases). Kirjassa: Kittleson MD, Kienle RD, toim. Small animal cardiovascular medicine 1. painos., Mosby, St.Louis, USA, 1998, 319–46.

2. Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Häggström J. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. The ESVC Task force for canine dilated cardiomyopathy. J Vet Cardiol. 2003;5:7–19.

3. Tidholm A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Epidemiology, histopathology and pathophysiology [väitöskirja]. Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Ruotsi, 2000.

4. Meurs KM. Primary myocardial disease in the dog. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC, toim. Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. 6. painos, Elsevier Saunders, St. Louis, USA, 2005, 1077–82.

5. Ware W. Cardiovascular system disorders. Kirjassa: Nelson RW, Couto CG, toim. Small animal internal medicine. 3. painos, Mosby, Missouri, USA, 2003, 1–209.

6. O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. Vet Clin North Am, Small Anim Pract. 2004;34:1187–207.

7. Vollmar AC. The prevalence of cardiomyopathy in the Irish wolfhound: a clinical study of 500 dogs. J Am Anim Hosp Assoc. 2000;36:125–32.

8. Meurs KM, Miller MW, Wright NA. Clinical features of dilated cardiomyopathy in Great Danes and results of a pedigree analysis: 17 cases (1990–2000). J Am Vet Med Assoc. 2001;218:729–32.

9. Meurs KM, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl L, Towbin JA. Familial ventricular arrhythmias in boxers. J Vet Intern Med. 1999;13:437–9.

10. Calvert C, Meurs, KM. Cardiomyopathy in doberman pinschers. Kirjassa: Bonagura J, Twedt D, toim. Kirk's current veterinary therapy, Elsevier Saunders, St. Louis, USA, 2009, 800–3.

11. Meurs KM, Spier AW. Cardiomyopathy in boxer dogs. Kirjassa: Bonagura J, Twedt D, toim. Kirk's current veterinary therapy, Elsevier Saunders, St. Louis, USA, 2009, 797–9.

12. Meurs KM. Boxer dog cardiomyopathy: an update. Vet Clin North Am, Small Anim Pract, 2004;34:1235–44.

13. Meurs KM. Inherited cardiac disease. Konferenssiesitysten kokoelmassa: Proceedings of 15th ECVIM –CA Congress 1.–3.2005, Glasgow, Britannia, 98–100.

14. Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD.cardio A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. J Vet Intern Med. 2007; 21:1016–20.

15. Stabej P, Imholz S, Versteeg SA, Zijlstra C, Stokhof AA, Domanjko-Petric A, Leegwater PA, van Oost BA. Characterization of the canine desmin (DES) gene and evaluation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in the Dobermann. Gene. 2004;340:241–9.

16. Stabej P, Leegwater PA, Stokhof AA, Domanjko-Petric A, van Oost BA. Evaluation of the phospholamban gene in purebred large-breed dogs with dilated cardiomyopathy. Am J Vet Res. 2005;66: 432–6.

17. Parker HG, Meurs KM, Ostrander EA. Finding cardiovascular genes in the dog. J Vet Cardiol. 2006;8:115–27.

18. Distl O, Vollmar AC, Broschk C, Hamann H, Fox PR. Complex segregation analysis of dilated cardiomyopathy (DCM) in Irish wolfhounds. Heredity 2007;99:460–5.

19. Philipp U, Vollmar A, Distl O. Evaluation of six candidate genes for dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds. Anim Genet, 2008;39:88–9.

20. Wiersma AC, Stabej P, Leegwater PA, Van Oost BA, Ollier WE, Dukes-McEwan J. Evaluation of 15 candidate genes for dilated cardiomyopathy in the Newfoundland dog. J Hered. 2008;99:73–80.

21. Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, Hendrix KP, Kittleson MD. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. Genomics 2007;90:261–4.

22. Meurs KM, Sanchez X, David RM, Bowles NE, Towbin JA, Reiser PJ ym. A cardiac myosin binding protein C in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mol Genet. 2005;14:3587–93.

23. Oyama MA, Reiken S, Lehnert SE, Chittur SV, Meurs KM, Stern J ym. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in boxer dogs is associated with calstabin2 deficiency. J Vet Cardiol. 2008;10:1–10.

24. Tidholm A, Jönsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. Vet Pathol. 2005;42:1–8.

25. Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. Vet J. 2001;162:92–107.

26. Basso C, Fox PR, Meurs KM, Towbin JA, Spier AW, Calabrese F ym. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs. A new animal model of human disease. Circulation 2004;109:180–5.

27. Fascetti AJ, Reed JR, Rogers QR, Backus RC. Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases (1997–2001). J Am Vet Med Assoc 2003;223:1137–41.

28. Backus RC, Kwang Suk Ko , Fascetti AJ, Kittleson MD, Macdonald KA, Maggs DJ ym. Low plasma taurine concentration in Newfoundland dogs is associated with low plasma methionine and cyst(e)ine concentrations and low taurine synthesis. J Nutr 2006;136:2525–33.

29. Kittleson MD, Keene B, Pion PD, Loyer CG. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. J Vet Intern Med. 1997;11:204–11.

30. Gavaghan BJ, Kittleson MD. Dilated cardiomyopathy in an American cocker spaniel with taurine deficiency. Aust Vet J. 1997;75:862–8.

31. Freeman LM, Michel KE, Brown DJ, Kaplan PM, Stamoulis ME, Rosenthal SL ym. Idiopathic dilated cardiomyopathy in Dalmatians: Nine cases (1990–1995). J Am Vet Med Assoc. 1996;209:1592–6.

32. Smith CE, Freeman LM, Meydani M, Rush JE. Myocardial concentrations of fatty acids in dogs with dilated cardiomyopathy. Am J Vet Res. 2005; 66:1483–6.

33. Tidholm A, Jönsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). J Am Anim Hosp Assoc. 1997;33:544–50.

34. Tidholm A. Survival in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure treated with digoxin, furosemide and propranolol: A retrospective study of 62 dogs. J Vet Cardiol. 2006;8, 41–47.

35. Calvert CA, Hall G, Jacobs G, Pickus C. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984–1991). J Am Vet Med Assoc. 1997;210:505–11.

36. Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival and prognostic in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. J Vet Intern Med 1997;11:323–6.

37. Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. J Am Vet Med Assoc. 2000;217:1328–32.

38. Petric AD, Stabej DP, Zemva A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: survival, causes of death, and a pedigree review in a related line. J Vet Cardiol. 2002;4:17–24.

39. Baumwart RD, Meurs KM, Atkins CE, Bonagura JD, DeFrancesco TC, Keene BW ym. Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic abnormalities in Boxers with cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction: 48 cases (1985–2003). J Am Vet Med Assoc. 2005;226:1102–4.

40. Tarnow I, Falk T, Tidholm A, Martinussen T, Jensen AL, Olsen LH ym.

Hemostatic biomarkers in dogs with chronic congestive heart failure. J Vet Intern Med. 2007;21:451–7.

41. De Morais AH, Schwartz DS. Pathophysiology of heart failure. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC, toim. Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. 6. painos, St. Louis: Elsevier Saunders, 2005, 914–40.

42. Borgarelli M, Tarducci A, Tidholm A, Häggström J. Canine dilated cardiomyopathy. Part II: pathophysiology and therapy. Vet J. 2001;162:182–95.

43. Tidholm A, Häggström J, Hansson K. Vasopressin, cortisol, and catecholamine concentrations in dogs with dilated cardiomyopathy. Am J Vet Res. 2005;66:1709–17.

44. Prosek R, Sisson DD, Oyama MA, Biondo AW, Solter PF. Plasma endothelin-1 immunoreactivity in normal dogs and dogs with aquired heart disease. J Vet Intern Med. 2004;18:840–4.

45. Prosek R, Sisson DD, Oyama MA, Solter PF. Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. J Vet Intern Med. 2007;21:238–42.

46. O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone and norepinephrine concentrations in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. J Vet Intern Med. 2007;21:92–9.

47. Tessier-Vetzel D, Tissier R, Chetboul V, Carlos C, Nicolle D, Benbaron D ym. Diagnostic and prognostic value of endothelin-1 plasma concentrations in dogs with heart and respiratory disorders. Vet Rec. 2006;158:783–8.

48. MacDonald KA, Kittleson MD, Munro C, Kass P. Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. J Vet Intern Med. 2003;17:172–7.

49. Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. Am J Vet Res. 2007;68:42–7.

50. Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M ym. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. J Small Anim Pract. 2008;49:26–32.

51. Brownlie SE, Cobb MA. Observations on the development of congestive heart failure in Irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy. J Small Anim Pract. 1999;40:371–7.

52. Chetboul V, Tidholm A, Nicolle A, Sampedrano CC, Gouni V, Pouchelon JL ym. Effects of animal position and number of repeated measurements on selected two-dimensional and M-mode echocardiographic variables in healthy dogs. J Am Vet Med Assoc. 2005;227:743–7.

53. Sahn DJ, Anthony MD, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography measurements. Circulation 1978;58:1072–83.

54. Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS ym. The Echocardiographic Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Medicine. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. J Vet Intern Med. 1993;7:247–52.

55. Boon JA. Manual of veterinary echocardiography. 2. painos. Blackwell, Ames, Iowa, USA, 2006.

56. Vollmar A. Echocardiographic measurements in the Irish Wolfhound: refrence values for the breed. J Am Anim Hosp Assoc. 1999;35:271–7.

57. Muzzi RA, Muzzi LA, de Araujo RB, Cherem M. Echocardiographic indices in normal German shepherd dogs. J Vet Sci. 2006;7:193–8.

58. Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Häggström J, Lombard CW ym. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. J Vet Intern Med. 2004;18:311–21.

59. Bonagura J. Echocardiographic assessment of systolic function. Konferenssijulkaisujen kokoelmassa: The 17th ECVIM-CA Congress 7.–9.6.2007, Budapest, Unkari, 75–7.

60. Chetboul V, Gouni V, Sampedrano CC, Tissier R, Serres F, Pouchelon JL. Assesment of regional systolic and diastolic myocardial function using tissue Doppler and strain imaging in dogs with dilated cardiomyopathy. J Vet Intern Med. 2007;21:719–30.

61. Schober KE, Baade H. Comparability of left ventricular M-mode echocardiography in dogs performed in long-axis and short-axis. Vet Radiol Ultrasound. 2000;41:543–9.

62. Rishniw M, Erb HN. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. J Vet Intern Med. 2000;14:429–35.

63. Hansson K, Häggström J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. Vet Radiol Ultrasound. 2002;43:568–75.

64. Menaut P, Belanger MC, Beauchamp G, Ponzio NM, Moise NS. Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. J Vet Cardiol. 2005;7:75–83.

65. Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. J Am Vet Med Assoc. 2000;216:34–9.

66. Schober KE. Biochemical markers of cardiovascular disease. Kirjassa: Ettinger SJ, Feldman EC, toim. Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat. 6. painos, Elsevier Saunders, St. Louis, 2005, 940–8.

67. Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. Am J Vet Res. 2007;68:42–7.

68. Baumwart RD, Meurs KM. Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Vet Res. 2005;66:2086–9.

69. Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. J Vet Intern Med. 2004;18:831–9.

70. Washington State University. Veterinary Cardiac Genetics Lab.[kotisivu internetissä].http://www.vetmed.wsu.edu/deptsVCGL/Boxer/.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Sari Granholm, ELL
Eläinlääkäriasema Vettori Oy,
Kreetankuja 2, 21200 Raisio
sari.granholm@vettori.fi

Anna-Kaisa Järvinen, ELT, professori emerita, Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos