

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra etologie a zájmových chovů



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Dilatační kardiomyopatie u dobrmanů

Bakalářská práce

Štekrová Jessica

Kynologie

Ing. Hana Vostrá Vydrová, Ph.D.

© 2023 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Dilatační kardiomyopatie u dobrmanů" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 20.4.2023

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Haně Vostré Vydrové Ph.D. za odborné vedení mé práce a její vstřícnost. Velké díky patří také mojí mamce za psychickou podporu a skvělé kulinářské dovednosti. Především bych ráda vyzdvihla její svíčkovou, která mi dodala dostatek energie a také potřebnou inspiraci pro dokončení této práce.

Dilatační kardiomyopatie u dobrmanů

Souhrn

Dilatační kardiomyopatie, ve zkratce DCM, je jedním z nejčastějších srdečních onemocnění psů. Plemeno, které je tímto onemocněním nejvíce zatíženo, je právě dobrman. Jedná se o onemocnění srdečního svalu, které se zhoršuje s věkem a má vysokou míru mortality. V průběhu onemocnění dochází k nahrazování kontraktilní svaloviny srdce tukovou nebo kolagenní tkání. To má za následek zhoršenou stažlivost srdce, která vede až k projevům městnavého srdečního selhání, arytmiím a náhlé smrti. Z morfologického hlediska je celkově srdce zvětšené, srdeční komory jsou dilatované a stěna komor ztenčená. Primární diagnostika spočívá ve vypořádání klinických příznaků majitelem, či záchyt srdečního selhání při běžném preventivním vyšetření. Mezi základní diagnostické metody odhalující i rané známky DCM patří echokardiografie a 24hodinové Holterovo monitorování EKG. U jedince s potvrzeným DCM se zahajuje terapie, která prodlužuje dobu přežití a zlepšuje kvalitu života.

U dobrmanů byla prokázána autozomálně dominantní dědičnost přenosu DCM, kdy dochází ke genovým mutacím. To je důvodem, proč se u chovných jedinců klade velký důraz na pravidelná preventivní vyšetření, která odhalí DCM již v rané fázi. To umožňuje včasné vyřazení těchto jedinců z chovu a minimalizuje se tak šíření DCM do dalších generací.

Klíčová slova: DCM, echokardiografie, srdeční komora, dědičná predispozice, srdeční selhání, dobrman, genová mutace

Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers

Summary

Dilated cardiomyopathy, abbreviated as DCM, is one of the most common heart diseases in dogs. The breed most affected by this disease is the Doberman Pinscher. It is a disease of the heart muscle that progresses with age and has a high mortality rate. During the course of the disease, the contractile muscle of the heart is replaced by fatty or collagenous tissue. This results in impaired cardiac contractility leading to manifestations of congestive heart failure, arrhythmias and sudden death. Morphologically, the heart is generally enlarged, the ventricles are dilated and the wall is thinned. The primary diagnosis is based on the owner's recognition of clinical signs or detection of a heart murmur during routine preventive examination. Basic diagnostic methods detecting even early signs of DCM include echocardiography and 24-hour Holter ECG monitoring. In an individual with confirmed DCM, therapy is initiated to prolong survival and improve quality of life. Autosomal dominant inheritance of DCM transmission has been demonstrated in Dobermans, where gene mutations occur. This is the reason why regular preventive testing is emphasised in breeding dogs to detect DCM at an early stage. This allows for the early removal of these animals from the breeding stock and prevents the spread of DCM to the next generation.

Keywords: DCM, echocardiography, ventriculus, heart failure, hereditary predisposition, Doberman Pinscher, gene mutation

Obsah

1 Úvod	8
2 Cíl práce.....	10
3 Literární rešerše.....	11
3.1 Dobrman	11
3.1.1 Historie a specifika plemene.....	11
3.1.2 Zdravotní problematika	12
3.1.3 Chov dobrmanů	12
3.2 Anatomie a funkce srdce	13
3.2.1 Anatomie srdce	13
3.2.2 Histologie srdce	13
3.2.3 Převodní systém srdeční	15
3.2.4 Nutritivní oběh a inervace srdce	15
3.2.5 Srdeční elektrofyziologie.....	16
3.3 DCM	18
3.3.1 Diagnostika DCM.....	19
3.3.1.1 Anamnéza	19
3.3.1.2 Auskultací.....	19
3.3.1.3 Natočením EKG	20
3.3.1.3.1. DCM na EKG	21
3.3.1.4 Echokardiografie	22
3.3.1.4.1. M-mode a dvourozměrná echokardiografie	23
3.3.1.4.2. Simpsonova metoda disků.....	24
3.3.1.4.3. Dopplerovská echokardiografie	25
3.3.1.4.4. E bod septální separace a index sféricity.....	26
3.3.1.5 RTG	27
3.3.1.6 Biomarkery	28
3.3.1.7 Hormony štítné žlázy.....	29
3.3.1.8 L-karnitin a taurin.....	30
3.4.1. Genetická predispozice	30
3.3.1.9 Genové mutace	31
3.4.2. Terapie	33

3.4.3. Prognóza	36
4 Závěr	37
5 Literatura.....	38
6 Seznam použitých zkratk a symbolů	45
7 Seznam obrázků	46

1 Úvod

Dobrman je uměle vyšlechtěné plemeno z druhé poloviny 19. století původem z Německa. Jako jedno z mála plemen nese jméno podle svého šlechtitele, kterým byl K. F. L. Dobermann (Dobermann Verein). Nejpravděpodobněji se jedná o křížence rotvajlera, německého pinče, staroněmeckého ovčáka, výmarského ohaře, greyhouna a německého krátkosrstého ohaře. Díky svým vynikajícím vlastnostem je dobrman populární po celém světě (Lupečková, 2006). Na druhou stranu je jedním z plemen psů, která často umírají předčasně kvůli závažným onemocněním. Například na Wobblerův syndrom, von Willebrandovu chorobu a vrozená onemocnění srdce, mezi která se řadí i dilatační kardiomyopatie (DCM) (Gough et al. 2018).

Dilatační kardiomyopatie je po myxomatózní degeneraci mitrální chlopně druhým nejčastějším onemocněním srdce psů (Summerfield et al. 2012). Postihuje především velká a obří plemena, zejména dobrmany. Dle posledních studií se prevalence DCM u dobrmanů zvyšuje s věkem a onemocnění se projeví zhruba u 58,8 % čistokrevných jedinců pocházejících z Evropy (Wess et al. 2017). Mezi další často postižená plemena patří novofundlandský pes, německý boxer, portugalský vodní pes, německá doga a irský vlkodav (Dukes-McEwan et al. 2003).

Dilatační kardiomyopatie u dobrmanů je dědičné, pomalu progredující onemocnění srdečního svaly, kdy dochází ke ztenčení srdeční stěny, dilataci levé komory a celkovému zvětšení srdce (Wess et al. 2010d). Takto změněné srdce má zhoršenou kontraktilitu a při systole nedokáže vyprázdnit celý objem srdeční komory. Právě snížená stažlivost je způsobena buď ztenčením a zvlněním svalových vláken myokardu, nebo jejich úplnou degenerací a nahrazením tukovou a kolagenní tkání (Meurs et al. 2012). U dobrmanů popisujeme tři fáze progresu DCM (Wess et al. 2017).

V první fázi se u psa nevyskytují žádné klinické příznaky a ani srdce při vyšetření nevykazuje žádné abnormality. Předpokládá se, že dobrmani v tomto stádiu jsou zatíženi genetickými mutacemi, které poškozují myokard pouze na buněčné úrovni (Klüser et al. 2018).

Druhou fází, tzv. okultní, již charakterizují morfologické a elektrické změny srdce, ale stále při absenci klinických příznaků. V těchto raných stádiích je onemocnění nejčastěji detekováno pomocí Holterova 24hodinového EKG, které dokáže zachytit předčasné komorové komplexy (Wess et al. 2010c). Další možností diagnostiky je echokardiogram, na kterém je viditelná systolická dysfunkce a dilatace komor (Wess et al. 2010b). Onemocnění lze zjistit také rozбором krve na specifické srdeční biomarkery (Taggart et al. 2017). Okultní stádium může trvat i několik let, až do té doby, než se projeví klinické příznaky nebo pes náhle uhynie (Klüser et al. 2016).

V poslední fázi, tzv. zjevné, se projevují příznaky městnavého srdečního selhání. Základními symptomy jsou zrychlené dýchání, kašel, neochota k pohybu, tachykardie, zvětšení břicha, synkopa až náhlá smrt (Wess et al. 2010c).

Dilatační kardiomyopatii není možné vyléčit, ale snahou je, zpomalit progresi onemocnění a prodloužit délku života. Terapie v okultní fázi slouží pouze k oddálení klinických příznaků. Při zjevné fázi je cílem zmírnit známky městnavého srdečního selhání a tím zlepšit kvalitu života (Plumb 2011).

Přesný důvod, proč se u dobrmanů vyvíjí DCM, není znám. Je prokázáno, že genetické faktory hrají významnou roli a dochází k závažným genovým mutacím (Sosa et al. 2016). Další příčinou může být špatná výživa, především deficit taurinu a L-karnitinu v potravě (Smith et al. 2022), infekční onemocnění, nízká funkce štítné žlázy či požití některých léků a toxinů (Petric et al. 2002).

Přímá prevence proti tomuto smrtelnému onemocnění neexistuje. Důležité je, zaměřit se na odhalení DCM v co nejranějším stádiu, a včas nasadit účinnou terapii (Summerfield et al. 2012). Proto se doporučuje po dosažení tří let věku dobrmana každoroční vyšetření u specializovaného kardiologa (Wess et al. 2017). U chovných jedinců v České republice ale není vždy před plánovaným krytím toto vyšetření povinné, tak jak tomu je například v sousedním Německu (Dobermann Verein).

2 Cíl práce

Hlavním cílem bakalářské práce bylo na základě literární rešerše přiblížit čtenářům nejzávažnější srdeční onemocnění postihující dobrmany, jakým je dilatační kardiomyopatie. Dílčím cílem bylo popsat samotné plemeno, jeho historii a specifika chovu. Dále se zaměřit na popis srdce po anatomické a histologické stránce, na srdeční elektrofyziologii a samotný proces srdečního stahu.

Největší část práce byla věnována hlavním symptomům, způsobům diagnostiky, možnostem léčby a příčinám vzniku dilatační kardiomyopatie u dobrmanů. Dílčím cílem bylo shrnout možnosti genetického testování a zachycení preklinické fáze kardiomyopatie, která je velmi důležitá především u chovných jedinců.

3 Literární rešerše

3.1 Dobrman

Dobrman celosvětově patří mezi velice známá a populární plemena psů. Toho dosáhl svým elegantním vzhledem, obrovskou přizpůsobivostí a přátelskou povahou (Smrčková et al. 2003). V mnoha světových žebříčcích se řadí mezi deset nejchytřejších a nejinteligentnějších plemen psů.

3.1.1 Historie a specifika plemene

Dobrman byl uměle vyšlechtěn výběrčím daní panem Karlem Friedrichem LouiSEM Dobermannem ve druhé polovině 19. století (Lupečková 2006) v německém městě Apolda (Smrčková et al. 2003). Jeho cílem bylo vyšlechtit obranářského psa, který bude silný, atletický a loajální ke svému pánovi. Vznikl křížením rotvajlera, německého pinče, manchesterského teriéra, německé dogy, výmarského ohaře, německého krátkosrstého ohaře, staroněmeckého ovčáka a greyhouna (FCI 2015). Staroněmecký ovčák, který jako plemeno v dnešní době již neexistuje, přispěl robustností, fyzickou zdatností a duševní inteligencí, německý pinč přidal teriéřský temperament a rychlou reakční dobu. Výmarský ohař dal dobrmanovi jeho lovecké, aportovací a čichové schopnosti. Toto plemeno je v dnešní době také zatíženo DCM, ale ne v takové míře jako dobrman. Velkou část dobrman nese po rotvajlerovi, a to především své zbarvení, mohutnost, statečnost a spolehlivou hlídací schopnost. Později byl dobrman křížen i s greyhoundem, který dal dobrmanovi rychlost, vytrvalost a získal elegantní a krásně aerodynamický vzhled. Všechna tato plemena přispěla k výjimečné všestrannosti dobrmana (Dobermann Verein).

Jako oficiální plemeno byl dobrman uznán FCI 14.2.1994. Je zařazen do skupiny číslo 2: Pinčové a knírači, molossoidní plemena a švýcarští honáčtí psi, sekce 2.1: Pinčové a knírači s pracovní zkouškou. Celkově se jedná o středně velkého psa, silné a svalnaté kostry s elegantní linií těla. Mezi standardní barevné rázy patří černá a hnědá s pálením (FCI 2015). Existují ale další barevné varianty, jako je modré zbarvení, isabella, nebo čistě bílé zbarvení. Ta ale nejsou v České republice uznána a oficiálně jsou chována např. v USA. Velkou otázkou u tohoto plemene je kupírování uší a ocasů. V České republice je kupírování uší zakázáno od 1.7.1993 zákonem č. 246/1992 Sb., na ochranu zvířat proti týrání. Je zakázána i propagace a předvádění kupírovaných zvířat na veřejných akcích. Kupírování ocasu není ze zákona zakázáno, ale psi narození 1.9.2016 a později, při zařazení do chovu, musí mít ocas nechaný přirozené délky. Povahově je dobrman velice přátelský, inteligentní a temperamentní pes, velmi oddaný svému pánovi a rodině. Pravý zástupce tohoto plemene má skvělé pracovní schopnosti, je neohrožený, sebevědomý a ve svém jednání vždy odvážný a tvrdý (FCI 2015). O tom také svědčí fakt, že dobrman byl jmenován oficiálním válečným plemenem pro americkou námořní pěchotu a na připomenutí jejich statečnosti při osvobození Guamu v roce 1944, byla postavena socha ležícího dobrmana s názvem “Vždy věrný” (Ostrander et al. 2012). V dnešní době je dobrman využíván především jako skvělý rodinný a sportovní společník, pes služební či hlídač objektů. Můžeme se s ním setkat na soutěžích ve sportovní kynologii, canicrossu, agility, obedience, dogdancingu či noseworku (Smrčková et al. 2003). Pro svou eleganci se neztratí ani ve

výstavním kruhu. To dokazuje fakt, že na Crufts 2023 dobrman získal ocenění vítěz skupiny (BIG).

3.1.2 Zdravotní problematika

Dobrmannovu skvělou povahu lehce zastiňují jeho časté zdravotní problémy. Tím nejzásadnějším a také nejnebezpečnějším je dědičná dilatační kardiomyopatie (Meurs et al. 2007). Mezi další onemocnění, kterými je dobrman zatížen, patří dědičně podmíněná dysplazie kyčelních a loketních kloubů, hypotyreóza, spondylogenní cervikální myelopatie neboli Wobblersův syndrom, Von Willebrandova choroba, mnohočetné oční vady, distální polyneuropatie neboli nemoc tančícího dobrmana, head bobbing syndrome, alopecie u barevných dobrmanů či flank sucking (Gough et al. 2018). Na von Willebrandovu chorobu je dostupný genetický test. Ten odhalí postižené jedince, ale i přenašeče této poruchy krevní srážlivosti. Stejně tomu je i u testu na degenerativní myelopatii. Dále je možné nechat psa testovat na dědičné oční vady, mezi které patří progresivní retinální atrofie (PRA) a katarakta (Genomia). Zachování embryonálního cévního živení čočky a sklivce (PHTVL/PHPV) se odhalí klinickým vyšetřením u oftalmologa. Nejvíce hlídanou dědičně podmíněnou nemocí u většiny velkých plemen psů je dysplazie kyčelních a loketních kloubů (Ostrander et al. 2012). Jedná se o velmi častou vývojovou vadu s několika stupni závažnosti, která se diagnostikuje pomocí RTG snímků. Ty jsou prováděny v sedaci nejdříve po dosažení jednoho roku věku jedince (Dobrmann klub České republiky).

3.1.3 Chov dobrmanů

Podmínky chovnosti se v různých státech liší. V České republice existují dva kluby, které plemeno dobrman zaštiťují. Jedná se o Dobrmann klub České republiky a Moravskoslezský dobrman klub. I u každého z těchto klubů jsou podmínky uchovnění jedince lehce odlišné, ale ani u jednoho z klubů není pro zařazení do chovu povinné vyšetření srdce. Pes musí získat výstavní ocenění z výstavy a úspěšně absolvovat bonitaci. Co se zdravotního hlediska týče, je povinné pouze vyhodnocení rentgenologického vyšetření na dysplazii kyčelních kloubů (Dobrmann klub České republiky). Od roku 2018 dle zápisního řádu Moravskoslezského dobrman klubu, lze v základním chovu chovat pouze na jedincích bez všestranné zkoušky prvního stupně podle národního nebo mezinárodního zkušebního řádu za předpokladu, že oba rodiče mají aktuální echokardiografické vyšetření srdce bez patologického nálezu, provedené maximálně 1 rok před krytím. Pro ostatní psy a feny zařazené do chovu se vyšetření srdce na dědičnou kardiomyopatii pouze doporučuje (Moravskoslezský doberman klub). Takže četnost vyšetření závisí na zodpovědnosti chovatele. Je ale nepsanou povinností mít chovnou fenu i psa před krytím vyšetřené na DCM. To se týká i při krytí zahraničním psem. Samozřejmě, že pokud se u chovného jedince v průběhu života prokáže DCM, bude mu chovnost neprodleně ukončena. Nejprísnější podmínky chovnosti jsou právě v rodné zemi dobrmana, a to v Německu. Zde majitelé musí doložit DNA profil jedince, genetický test na von Willebrandovu nemoc s výsledkem čistý nebo přenašeč, vyhodnocené RTG DKK, test na hladinu srdečního troponinu I (cTnI) a před prvním nakrytí feny, musí jak fena, tak krycí pes

podstoupit celkové kardiologické vyšetření. To zahrnuje sonografické vyšetření srdce i 24hodinového Holtera (Dobermann Verein, 2020). Podobné podmínky mají i v sousedním Rakousku. Zde musí chovatel doložit DNA profil psa, vyhodnocení RTG DKK, výsledek z komplexního oftalmologického vyšetření u specialisty a pes musí absolvovat kompletní kardiologické vyšetření, které je povinné zopakovat dovršením čtvrtého roku života psa. Toto vyšetření může oficiálně provádět pouze několik specializovaných kardiologů v Rakousku (Österreichischer Dobermannklub).

3.2 Anatomie a funkce srdce

3.2.1 Anatomie srdce

Srdce, latinsky *cor*, je dutý svalnatý orgán kuželovitého tvaru uložený v hrudníkové dutině, kde zaujímá téměř horizontální polohu. Jeho hmotnost se pohybuje okolo 1 % živé hmotnosti jedince (Najbrt et al. 1982). Svými rytmickými stahy zajišťuje cirkulaci krve po těle. Jeho tvar se během systoly a diastoly výrazně mění (König et al. 2002). Srdce je volně uloženo v perikardu, nepružném vazivovém obalu, který přirůstá k hrudní kosti a velkým cévám srdce. Osrdčníková dutina mezi srdcem a perikardem je vyplněna serózní tekutinou, která zajišťuje snadný pohyb srdce při srdečním stahu. Celé srdce se skládá se čtyř dutin. Z pravé a levé předsíně a pravé a levé komory (Reece et al. 2015). Do pravé předsíně ústí *vena cava caudalis* et *vena cava cranialis*, které přivádí z těla neokysličenou krev. Ta je při systole pravé předsíně vypuzena přes trojcípou chlopeň do pravé komory. Stěna pravé komory je o 2/3 tenčí než stěna levé komory (Ettinger et al. 2016). Pravá komora se dělí na přítokový a odtokový oddíl. Přítokový oddíl má drsný povrch, který je tvořen svalovou trámčinou, na které se nachází bradavkovité svaly, ze kterých vybíhají šlašinky *chordae tendinae*, které se upínají do volných okrajů chlopní a pomocí nich svaly ovládají chlopně. Zabraňují otevření chlopní do předsíně při systole komory a tím zpětnému návratu krve (Nelson et al. 2014). Z výtokového oddílu vystupuje plicnice, která vede neokysličenou krev do plic, v nichž dojde k výměně krevních plynů. Mezi pravou komorou a plicnicí se nachází poloměsíčitá pulmonální chlopeň. Do levé předsíně se pěti až šesti otvory vlévá z plicních žil okysličená krev a ta je dále při systole vypuzena do levé komory přes dvojcípou neboli mitrální chlopeň (Fox et al. 1999). Ta je ovládána pomocí papilárních svalů. Okysličená krev dál pokračuje přes poloměsíčitou aortální chlopeň aortou a jejími větvemi do celého těla (König et al. 2002).

3.2.2 Histologie srdce

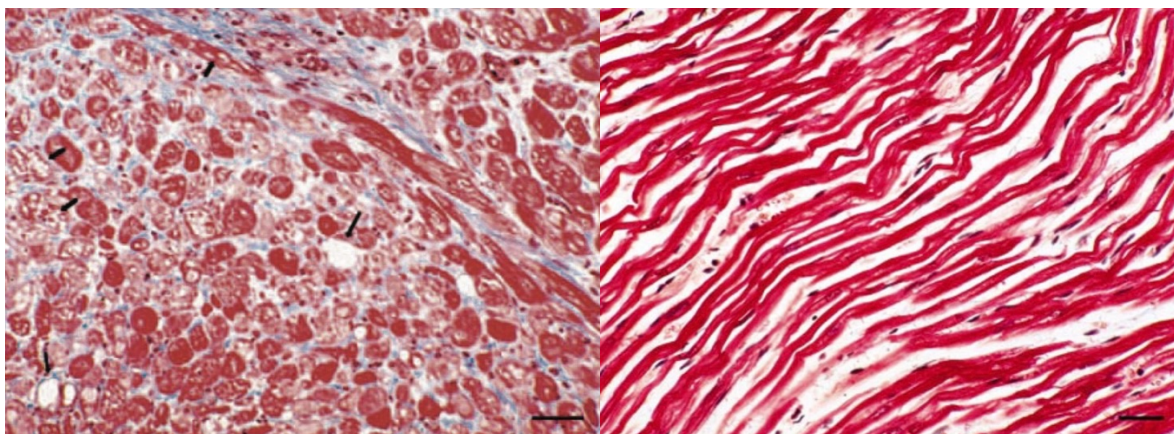
Stěna srdeční je tvořena třemi základními vrstvami. Vnitřním endokardem, středním myokardem a zevním epikardem (Aughey et al. 2001).

Endokard vystýlá celé vnitřní srdce a všechny struktury, které vyčnívají do srdečních dutin, jako jsou chlopně či papilární svaly. Skládá se ze čtyř vrstev (Nelson et al. 2014). První je endotel, jednovrstevný epitel tvořený plochými endotelovými buňkami. Na něj navazuje subendotelová vrstva složená z jemného kolagenního vaziva. Dále elasticko-muskulární vrstva tvořena kolagenním vazivem ve kterém se nachází elastická vlákna a skupiny hladkých

svalových buněk. Poslední vrstvou je vrstva subendokardová, tvořena řídkým vazivem spojující endokard s myokardem. Zde se nachází cévy, nervy a Purkyňovy buňky, které jsou součástí převodního systému srdečního. Duplikaturou endokardu jsou srdeční chlopně, které jsou zpevněné ploténkou hustého kolagenního vaziva. Endokard chlopně je vždy mohutnější na straně obrácené proti krevnímu proudu (Ettinger et al. 2016).

Nejmohutnější a nejdůležitější vrstvou srdeční stěny je myokard, který zajišťuje pravidelné stahy srdce. Jeho vrstva je nejsilnější v levé komoře, kde je tlak krve nejvyšší, jelikož zde dochází k vypuzení okysličené krve aortou do velkého krevního oběhu. Myokard je tvořený trámčité uspořádanými cylindrickými buňkami, kardiomyocyty, které ve své cytoplazmě obsahují příčně pruhované myofibrily (Eurell 2004). Mezi trámci kardiomyocytů jsou tzv. interkalární disky, které jsou viditelné i ve světelném mikroskopu. Jedná se o ploténky, kde dochází ke kontaktu mezi kardiomyocyty, vymizení mezibuněčného prostoru a tím k rychlému přestupu kontrakčních impulzů a podráždění z jedné buňky na druhou (Bancroft et al. 2013). I přes to tento typ svaloviny není možné ovládat vůlí, jelikož vlastní kontrakce srdce vznikají spontánně v převodním systému srdečním a frekvence kontrakcí je řízena z autonomního nervového systému (Eurell 2004). Dilatační kardiomyopatie se řadí právě mezi onemocnění srdečního myokardu (Boon 2011). Histologicky je charakterizována výraznou degenerací a atrofií kardiomyocytů, náhradou myokardu pruhy kolagenní a tukové tkáně, intersticiální fibrózou a celkovou nekrózou myokardu (Ettinger et al. 2016). Existují dvě histologicky odlišné formy dobrmaní DCM (viz Obr. 1). Forma zeslabených vlnitých vláken, kde dochází k atrofii kardiomyocytů a svalová vlákna jsou tenčí a mají zvlněný vzhled (Calvert et al. 1997). Kardiomyocyty takto postiženého srdce mají průměr menší než 6 μ m oproti normálnímu průměru, který se pohybuje od 10 do 20 μ m (Tidholm et al. 2005). Mezi kardiomyocyty vzniká prostor bez buněčných infiltrátů pravděpodobně v důsledku uvolnění edematózní tekutiny (Kvapil 2008). Druhou formou je degenerativní DCM s tukovou infiltrací, kde dochází ke vakualizaci a atrofii myovláken a srdeční svalové buňky jsou zde nahrazeny adipocitami (Tidholm et al. 2005). Právě tato forma s tukovou infiltrací má horší prognózu a u dobrmanů se vyskytuje častěji. Tomu naznačuje i nízká míra přežití dobrmanů s DCM, která je dle poslední studie 3 % (Gaar-Humphreys et al. 2022).

Epikard, vnější srdeční serózní blána, se skládá ze tří vrstev. Přímo na myokard navazuje subepikardová vrstva, která obsahuje koronární arterie, nervové pleteně a tukové buňky. Pod ní se nachází tenká vazivově-elastická vrstva s mnoha kapilárami a nervovými vlákny. S perikardiální tekutinou komunikuje mezotel, jednovrstevný plochý epitel (Eurell 2004).



Obr 1. Vlevo: Světelná mikroskopie znázorňující degenerativní typ DCM s tukovou infiltrací. Jedná se o histologický preparát z levé srdeční komory. Je zde evidentní vakuolární degenerace svalových vláken (znázorněné krátkými šipkami), kumulování lipidových usazenin (znázorněné dlouhými šipkami) a provazce kolagenu (modře zbarvená vlákna)

Vpravo: Myokard levé srdeční komory psa s viditelným zeslabením a zvlněním svalových vláken (Tidholm et al. 2005).

3.2.3 Převodní systém srdeční

Převodní systém srdeční umožňuje rytmičnost srdeční činnosti a koordinaci stahů jednotlivých srdečních oddílů (Najbrt et al. 1982). Jedná se o specificky přeměněnou část myokardu, která se vyznačuje vlákny bohatými na sarkoplazmu a chudými na fibrily. Snopce obsahují řídké vazivo, a proto jsou světlejší než vlákna pracovní svaloviny (Eurell 2004). Převodní systém se skládá ze síňového uzlíku, síňokomorového uzlíku, síňokomorového svazku neboli Hisova svazku, dvou Tawarových ramének a sítě Purkyňových vláken (Mescher 2016). V síňovém uzlíku vznikají vzruchy, které vedou k automatické a rytmické systole srdce. Je tzv. primárním pacemakerem, tedy udavatelem rytmu srdce (Willis et al. 2018). Jeho větévky zasahují do svaloviny obou předsíní. Vzruch se nese na síňokomorový uzel, který vede vzruch pomaleji než síňový uzel a tím dochází k žádoucímu zdržení síňokomorového převodu. Nejdříve dochází k systole předsíní a až poté k systole komor (Nelson et al. 2014). Hisovým svazkem se vzruch dostává ze síní přes vazivový skelet do komor, kde se svazek dělí na pravé a levé Tawarovo raménko (Ettinger et al. 2016). Pravé raménko míří k srdečnímu hrotu mezikomorovou přepážkou a větví se ve stěně pravé komory. Levé raménko se větví v myokardu mezikomorové přepážky a přechází do stěny levé komory. Následně se obě Tawarova raménka rozvětvují v síť Purkyňových vláken, která komunikují těsnými spoji s kardiomyocyty pracovního myokardu a dávají mu pokyn ke stahu (Reece et al. 2015).

3.2.4 Nutritivní oběh a inervace srdce

Nutritivní oběh srdce je velice důležitý, jelikož srdeční sval pracuje neustále a potřebuje být dobře vyživován a okysličován. Vaskularizaci srdeční stěny mají na starosti koronární cévy, tedy pravá a levá věnčitá tepna (König et al. 2002). Výživa je získávána v době diastoly srdce a koronárních cév, kdy jsou cévy relaxovanější než během systoly. Levá věnčitá tepna

odstupuje z aorty nad levým cípem aortální chlopně a vyživuje skoro celé srdce (Najbrt et al. 1982). Pravá věnčitá tepna odstupuje též z aorty, ale nad pravým cípem aortální chlopně a je užší než její levá kolegyně. Vyživuje především pravou komoru a předsíň a jedna její větev míří i do svaloviny mezipředsíňového srdečního septa. Venózní krev je primárně sbírána do věnčovitého žilního splavu, který vyúsťuje do pravé srdeční předsíně (Mescher 2016).

Srdce inervují jak parasympatické, tak sympatické nervové složky. Gangliové nervové buňky a nervová vlákna jsou přítomna v oblastech blízko síňového a síňokomorového uzlu, kde ovlivňují srdeční frekvenci a rytmus, například při fyzické aktivitě či emočním stresu (Ettinger et al. 2016). Stimulace parasympatiku zpomaluje srdeční tep, zatímco stimulace sympatiku srdeční akci zrychluje. Obě složky vystupují z autonomních pletení (Mescher 2016).

3.2.5 Srdeční elektrofyzilogie

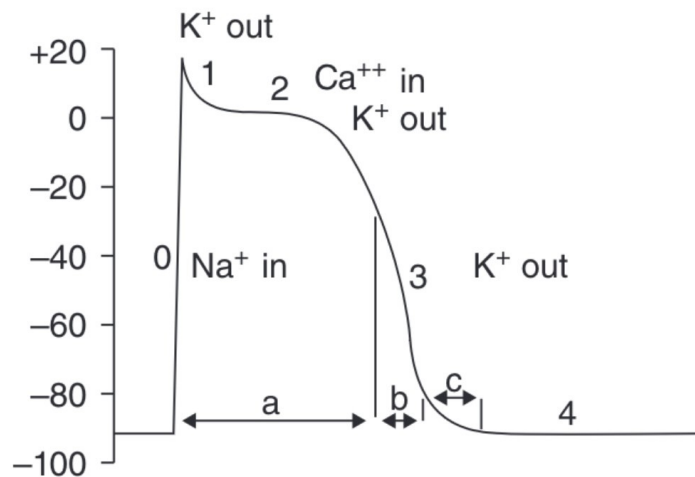
Akční potenciál srdce nastává v závislosti na změně propustnosti buněčné membrány pro sodné, draselné a vápenaté ionty. Transmembránový přenos těchto iontů závisí na otevírání a zavírání iont specifických kanálů (Nelson et al. 2014). Akční potenciál srdce se liší v závislosti na lokaci a funkci daných buněk. Akční potenciály můžeme rozdělit na dva typy: Ty s rychlou odezvou, typické pro kardiomyocyty síně, komory a Purkyňova vlákna a ty s pomalou odezvou, které jsou charakteristické pro buňky předsíňového a síňokomorového uzlíku (Fox et al. 1999).

Klidový membránový potenciál na sarkolemě, která je polopropustná, je výsledkem ustanovení rovnováhy koncentračního a elektrického gradientu určitých iontů a enzymů mezi vnitřním a vnějším prostředím buňky. Tento potenciál má ve svalových buňkách myokardu hodnotu -90 mV (Ettinger et al. 2016). Uvnitř buněk je náboj negativní, vně buněk pozitivní. Tento klidový potenciál je z velké části dán rovnováhou mezi koncentrací a elektrostatickou silou draselných iontů. Koncentrace draselných iontů je v intracelulárním prostředí mnohonásobně vyšší než v extracelulárním. Naopak koncentrace sodných a vápenatých iontů je v extracelulárním prostředí vyšší (Martin 2015). Sarkolema při klidovém membránovém potenciálu je velice dobře propustná pro draselné ionty, ale naopak pro sodné a vápenaté ionty či záporně nabitě intracelulární bílkoviny vůbec (Fuentes et al. 2010). Právě neschopnost záporně nabitých bílkovin přecházet přes membránu způsobuje záporný náboj intracelulárního prostoru. Draselné ionty přecházejí ven z buňky po koncentračním gradientu přes otevřené specifické iontové kanály pro draslík navzdory opačné elektrostatické síle přitahující kladné ionty do buňky (Smith et al. 2016). Spolu s draselnými ionty unikne do intracelulárního prostředí i malé množství iontů sodných. Právě k udržení dynamické rovnováhy kladných iontů a tím zajištění normálního klidového potenciálu se na membráně nachází elektrogenní sodno-draselná ATPpumpa, která aktivním transportem přijme 2 draselné ionty a vytlačí 3 ionty sodné (Reece et al. 2015).

Akční potenciál s rychlou odezvou má několik fází (viz Obr. 2). Fáze 0 se vyznačuje rychlým přílivem sodných iontů pomocí specifických membránových kanálů a tím iniciuje akční potenciál (Smith et al. 2016). Aktivace, stejně jako následná inaktivace, těchto kanálů závisí na úrovni membránového potenciálu a je velice rychlá, od 1 ms-4 ms, což odpovídá za velmi rychlou depolarizaci a strmý vzestup akčního potenciálu ze záporných do kladných

hodnot (Fox et al. 1999). Fáze dovnitř proudících sodných iontů trvá pouze krátce. Membránový potenciál se přílivem sodných iontů dostane do kladných hodnot, způsobí depolarizaci a tím se sodné kanály dostávají do klidového stavu a membránový potenciál je zastaven v kladných hodnotách. (Willis et al. 2018) První fáze neboli včasná repolarizace se vyznačuje kladným akčním potenciálem +30mV a uzavřením sodíkových kanálů, takže již žádné sodné ionty nemohou do buňky vstoupit. Proto se tato fáze označuje jako absolutní refrakterní perioda. Draslíkové kationty se pohybují ven z buňky po směru koncentračního gradientu (Martin et al. 1997). Ve druhé fázi, která se nazývá fází kontrakce, dochází k dlouhé udržované plató fázi. Při systole se vápenaté kaionty dostávají do buňky, a naopak draslíkové ionty stále unikají z buňky ven. Nastává fáze třetí, fáze repolarizace a návrat ke klidovému akčnímu potenciálu -90mV. Dochází k postupnému uzavírání kanálů pro vápenaté ionty a na konci této fáze jich do buňky proniká daleko méně, než kolik odchází iontů draslíkových. Proto se membránový potenciál tak rychle blíží ke klidové hranici (Reece et al. 2015). Asi v polovině této fáze se pomalu otevírají kanály pro sodíkové ionty a tím končí absolutní refrakterní perioda a začíná relativní refrakterní perioda. K úplnému uzavření sodných a vápenatých kanálů dochází ve čtvrté fázi. Tato fáze se nachází v klidovém membránovém potenciálu -90mV a dochází zde ke svalové relaxaci neboli diastole (Durham 2017).

Právě porucha metabolismu vápníku je zjevná u srdce postiženém DCM. Při diastole nedochází k úplnému vyplavení vápenatých iontů z cytosolu. Proto při následné systole nenastane potřebný gradient ke kvalitnímu stahu srdečního myokardu (Ettinger et al. 2016). Stah je slabý a pomalý. To má za následek neúplné vyprázdnění levé srdeční komory (O'Sullivan et al. 2007a). I celková rychlost přenosu vápenatých iontů přes kanály je pomalejší. Zkoumá se i vliv dědičně přenosných mutací vápník vázajících proteinů, který by mohl mít spojitost s rozvojem DCM (Kvapil 2008).



Obr. 2. Typický akční potenciál v milivoltech zaznamenaný ve svalových buňkách srdce v jednotlivých fázích. a) absolutní refrakterní perioda, kdy nelze žádným podnětem vyvolat vzruch b) relativní refrakterní perioda, kdy lze vzruch vyvolat pouze nadprahovým podnětem c) supernormální perioda, kdy svalové vlákno odpoví i na podprahový podnět (Reece et al. 2015).

3.3 DCM

DCM neboli dilatační kardiomyopatie je nejčastějším srdečním onemocněním velkých a obřích plemen psů. Nejčastěji postihuje právě dobrmany, německé dogy, irské vlkodavy, novofundlandské psy, portugalské vodní psy, německé boxery a americké kokršpaněly (Wess et al. 2010b). Je charakterizována poruchou myokardu bez zesílení stěny, špatnou systolickou funkcí levé komory a komorovou ektopií (Monnet et al. 1995). Srdce je viditelně zvětšené a poměr jeho hmotnosti k tělesné hmotnosti psa je zvýšený (Ettinger 2016). Z histologického hlediska jde o narušení homogenní struktury myovláken tukovou a kolagenní tkání, nebo o celkové zúžení a zvlnění svalových vláken. Dochází tak k narušení a zpomalení přenosu vzruchu mezi kardiomyocyty (Meurs et al. 2012). Progresi onemocnění lze rozdělit do tří fází.

Psi v prvním stádiu nevykazují žádné morfologické změny ani klinické příznaky onemocnění. Do dnešního dne neexistuje klinicky relevantní nástroj pro diagnostiku v tomto raném stádiu (Klüser et al. 2016). Předpokládá se, že změny myokardu způsobené mutacemi jsou zatím pouze na buněčné úrovni (Klüser et al. 2018).

Druhou fází je fáze okultní neboli preklinická či asymptomatická (Ware 2011). Zde již na echokardiografii nacházíme morfologické změny a dochází k narušení elektrické aktivity srdce. Právě tato fáze je pro dobrmany typická nálezem na EKG, kde jsou viditelné patologické předčasné komorové komplexy a arytmie. Psi v tomto stádiu stále neprojevují žádné klinické příznaky (Wess et al. 2010d). Okultní stádium může trvat pár dní, ale i několik let (Calvert et al. 1997).

Progrese onemocnění nakonec vede k poslední, tzv. zjevné fázi, během které dobrmani pocítují známky městnavého srdečního selhání. Tato fáze v mnoha případech končí náhlou smrtí (O`Sullivan et al. 2007). Nástup klinických příznaků se může objevit náhle i přes vleklou preklinickou fázi anebo se mohou příznaky postupem času stupňovat. Mezi nejčastěji pozorovatelné obtíže se řadí: slabost, letargie, tachypnoe, dušnost, špatná tolerance fyzické aktivity, kašel, anorexie, abdominální distenze neboli ascites, synkopa a v neposlední řadě náhlá smrt (Ware 2011). Ta je způsobená komorovou tachykardií a nastává během okultní fáze u více jak 25 % postižených psů (Wess et al. 2010c) a ve zjevné fázi přibližně u 63 % psů (Dukes-McEwan et al. 2003). Dalším život ohrožujícím stavem u dobrmanů s těžkým městnavým srdečním selháním je tzv. ortopnoe, kdy si pes nemůže lehnout, odpočívat a je vyčerpaný (Meurs et al. 2007). Právě když pes leží v laterální poloze, jeho zvětšené a těžké srdce mu tlačí na plíce, a jemu se tak hůře dýchá. Také dochází k utlačení průdušnice a dráždění mechanoreceptorů, které stimulují psa ke kašli (Calvert et al. 2000).

Celková prevalence DCM u dobrmanů v Evropě je 58,8 % (Wess et al. 2010d). Toto procento je srovnatelné s prevalencí hlášenou ve Spojených státech a Kanadě. Nejnovější studie ukázala, že toto onemocnění je rovnoměrně rozšířeno jak u samic, tak samců (Meurs et al. 2017). I když dříve se předpokládalo, že samci jsou k DCM náchylnější. Kvůli takto vysoké prevalenci je velice důležitá prevence v podobě pravidelného echokardiografického a Holterova vyšetření. To se doporučuje provádět každý rok od dosažených tří let věku jedince (Wess et al. 2017).

3.3.1 Diagnostika DCM

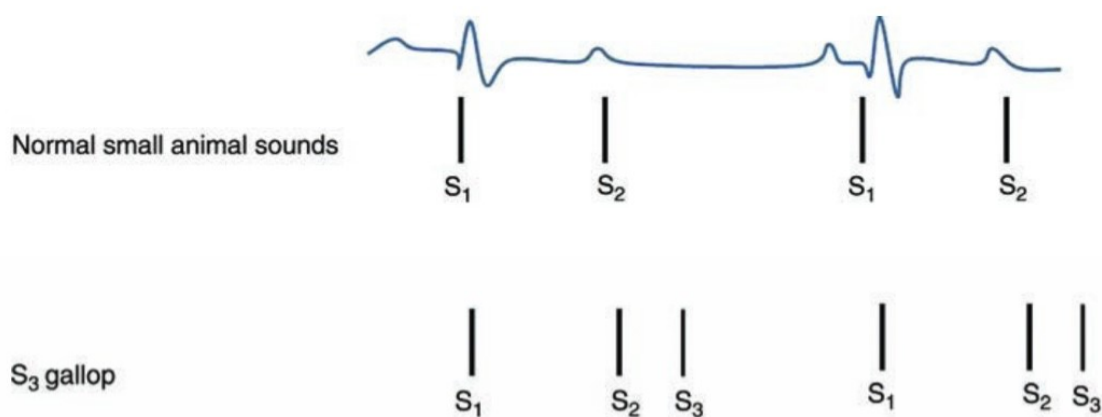
3.3.1.1 Anamnéza

Pro diagnostiku DCM je velice důležité zjištění průvodní anamnézy od majitele psa. Především výskyt DCM a náhlého nebo brzkého úmrtí u rodičů nebo sourozenců vyšetřovaného jedince (Klüser et al. 2016). Mezi viditelné známky DCM patří: nahrbený postoj s nataženým krkem, dušnost, tachypnoe, ortopnoe, abdominální dýchání, kašel, intolerance zátěže, neochota k pohybu, rychlé vyčerpání, cyanotické nebo anemické sliznice, CRT > 2s, srdeční a plicní šelest, tachykardie, arytmie, slabý a nepravidelný periferní srdeční pulz, snížená chuť k jídlu, špatný výživný stav až kachexie, neklid při spánku, neochota ležet v laterální poloze či prodělání synkopy (Dukes-Mc-Ewan et al. 2003). Synkopa se vyznačuje náhlou přechodnou ztrátou vědomí v důsledku rychlého snížení mozkové perfuze. Zvíře se obvykle zhroutí do laterální polohy, ale zpravidla samo rychle nabyde vědomí. Presynkopa je mírnější forma synkopy, kdy dochází k přechodné svalové slabosti, nejčastěji v zadních končetinách (Monnet et al. 1995).

3.3.1.2 Auskultací

Normální srdeční ozvy u psů jsou zvuk S1, spojený s uzavřením a napnutím atrioventrikulárních chlopní a souvisejících struktur na začátku systoly, a zvuk S2, spojený s uzavřením aortálních a pulmonálních chlopní po e젝ci (Ware 2011).

Přechodový zvuk S3 (viz Obr. 3) je považován za abnormální a je spojen s dilatační kardiomyopatií (Durham 2017). Můžeme ho slyšet na levém apexu jako měkký systolický šelest (Ettinger et al. 2016). Je způsoben tím, že se přitékající krev setká se stěnou komory, která má změněnou strukturu a tím se stává méně poddajnou. Toto rychlé zpomalení stěny komory a sloupce krve obsažené v komorové dutině způsobuje slyšitelné nízkofrekvenční vibrace, které hodnotíme jako S3 (Keene et al. 2015).



Obr 3. Nahoře probíhá elektrokardiogram, který ukazuje načasování srdečních ozev. S1 se vyskytuje s komplexem QRS a S2 se nachází na konci vlny T. Tloušťka svislého pruhu udává relativní hlasitost indikovaného zvuku. S3 jsou typicky měkké, jemné zvuky (Durham 2017).

Auskultací může být také zaznamenána tachyarytmie komorového nebo síňového původu (Ettinger et al. 2016). Tachykardie je dalším častým nálezem u psů s okultní DCM nebo srdečním selháním. Zrychlená srdeční činnost, jak pravidelná, tak nepravidelná, je kompenzační mechanismus těla, jak se vyrovnat s nižší ejekční silou srdce a zachovat tak prokrvení vnitřních orgánů (Calvert et al. 2000a). Vysoká srdeční frekvence však může ohrozit schopnost komor relaxovat, protože mezi každou kontrakcí je méně času, kdy se komory uvolní a naplní. To může mít za následek zhoršení srdečního selhání a snížení rychlosti, kterou je krev tlačena do těla (Abbott 2000). Dalším problémem krátké doby relaxace je špatné vlastní zásobení srdce kyslíkem a živinami z věnčitých tepen, které probíhá pouze při diastole. V mezních případech může dojít až k odumření srdečního svalu a náhlému úmrtí (Calvert et al. 1997).

Záchyt plicního šelestu nebo tzv. respiračního fenoménu, může být známkou edému plic (Keene et al. 2015). Při nádechu i výdechu je v tomto případě slyšitelný vlhký šelest. Ten ale nemusí být přítomen ve všech případech. Proto je velmi důležité vždy udělat RTG nebo sono dutiny hrudní (Fuentes et al. 2010).

3.3.1.3 Natočením EKG

EKG neboli elektrokardiogram (viz Obr. 4) zaznamenává měnící se elektrický potenciál při srdeční aktivitě pomocí pozitivní a negativní elektrody (Martin 2015). Poskytuje informace o srdeční frekvenci, rytmu a intrakardiálním vedení. Specifické nálezy na EKG nám mohou naznačovat zvětšení komory, onemocnění myokardu, ischemii, perikardiální onemocnění či nerovnováhu elektrolytů (Ware 2011).

Vznik vlny P: Elektrická depolarizační vlna vychází se sinoatriálního uzlu a šíří se směrem ke komorám, ke kladnému pólu elektrody. Jelikož jsou na EKG záznamu všechny kladné výchylky zobrazeny jako výchylka nahoru, síňová depolarizační vlna proto vytváří vychýlení hrotu nahoru na EKG papíře (Smith et al. 2016). Síň se depolarizují, pak již neexistuje rozdíl elektrického potenciálu, a tak se stylus vrátí do své klidové polohy označované jako základní čára. Krátké vychýlení doteku směrem nahoru na EKG papíře vytvoří vlnu P, která představuje elektrickou aktivitu síní. Pík vlny P není tak vysoký, jelikož i svalová hmota síní je poměrně malá, takže i elektrické změny spojené s depolarizací jsou malé (Ettinger et al. 2016)

Interval P-R: Depolarizační vlna síní depolarizuje také atrioventrikulární uzel, kam se vzruch dostane záměrně s časovou prodlevou. Díky tomu dochází ke komorové kontrakci až po kontrakci síní (Ware 2011). Jakmile depolarizační vlna projde atrioventrikulárním uzlem, prochází velmi rychle specializovanými vodivými tkáněmi komor, ke kterým patří Hisův svazek, Tawarova raménka a Purkyňova vlákna (Reece et al. 2015).

Vznik vlny Q: Depolarizace komor začíná malou depolarizační vlnou, která se šíří ventrikulárním septem směrem od kladné elektrody (Nelson et al. 2014). Tím se na EKG papíře vytvoří malá negativní výchylka směrem dolů.

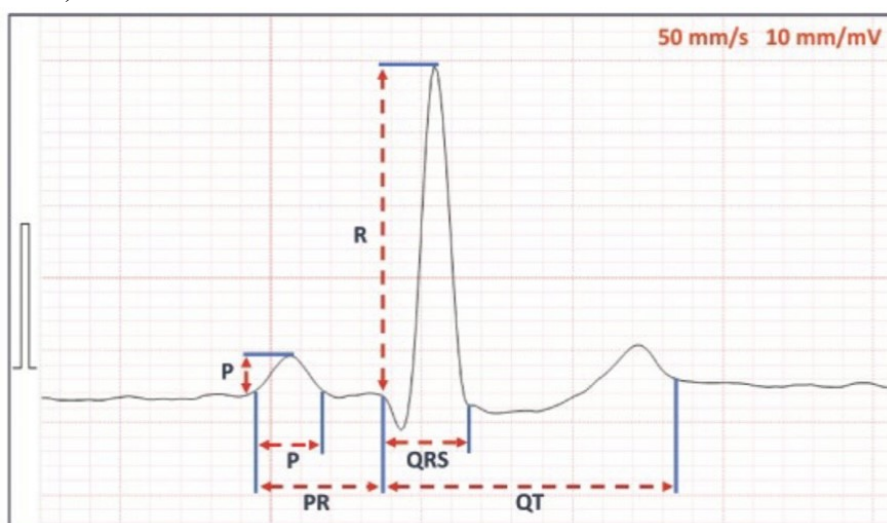
Vlna R: Následně dochází k depolarizaci největší části komorového myokardu. Depolarizační vlna se šíří směrem ke kladné elektrodě, proto zachytíme vysokou výchylku směrem nahoru (Ware 2011).

Vlna S: Teď již zbývá depolarizace malého kusu apikálního konce komor, kdy se vzruch pohybuje směrem od kladné elektrody. Proto je vlna S malá a tvoří negativní výchylku (Fox et al. 1999).

Vlna T: Znárodnuje repolarizaci komorového myokardu, která u psů není přímo organizovaná. Může být jak pozitivní, negativní tak i dvoufázová (Martin 2015).

Vlna U: V některých případech může být po vlně T zaznamenána ještě malá vlna U. Ta má stejnou polaritu jako vlna T a je způsobena opožděnou repolarizací Purkyňových vláken a středních buněk myokardu (Willis et al. 2018).

Repolarizační vlna síní bývá obvykle na EKG záznamu skryta v komplexu QRS (Martin 2015).



Obr. 4. Ukázka normálního komplexu na EKG. Měření EKG se obvykle provádí ze svodu II, s rychlostí papíru nastavenou na 50 mm/s a pacientem ležícím v pravé laterální poloze. Amplituda se zaznamenává v milivoltech (Willis et al. 2018).

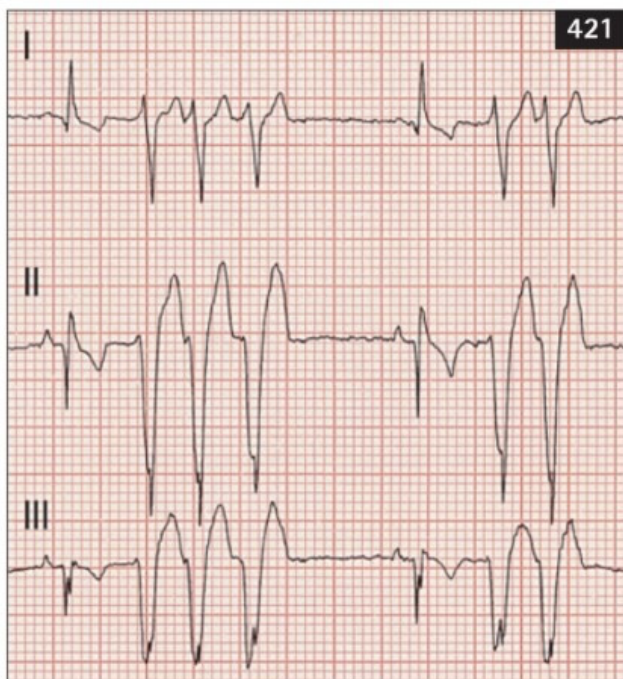
3.3.1.3.1. DCM na EKG

Na elektrokardiogramu se dilatační kardiomyopatie projevuje zvýšením vlny R v důsledku zvětšení komory (Martin 2015) a také k rozšíření QRS komplexu (Ware 2011). Dále fibrilací síní a předčasnými komorovými komplexy (VPC) (Martin et al. 1997). Fibrilace síní je způsobena její elektrickou remodelací spojenou se zkrácením refrakterní periody a zpomalením rychlosti vedení vzruchu. U dobrmanů postižených DCM, u nichž je fibrilace síní detekována, se výrazně snižuje doba přežití a riziko úmrtí se zjevnou DCM je výrazně vyšší (Friedrich et al. 2020).

Vyšetření je možno provést ambulantně, kdy se nejčastěji provádí 15minutové EKG a hned se vyhodnotí výsledky. Nebo pomocí přesnějšího 24hodinového Holterova monitorování. Holterovo monitorování umožňuje kontinuální záznam elektrické aktivity srdce během běžných denních aktivit a spánku. Mohou tak být identifikovány arytmie spojené s kardiomyopatií či příčiny synkopy nebo slabosti (Ware 2011). Jako jedna z metod dokáže odhalit okultní fázi onemocnění (O'Grady et al. 2004), kdy psi ještě nemají echokardiografické abnormality, ale na záznamu z Holterova měření nacházíme předčasné komorové kontrakce (viz Obr. 5) a komorové tachykardie (Calvert et al. 2000b). Tento fakt je nezbytný pro další

šlechtitelské účely (O'Grady et al. 2004). Byla také zkoumána možnost použití předčasných síňových komplexů (APC) jako markerů okultní DCM. Toto tvrzení ale nebylo potvrzeno, protože APC byly identifikovány až poté, co byly přítomny VPC (Eberhard et al. 2020).

Při Holterově monitorování se elektrody umísťují jak na levou, tak pravou stranu hrudníku na oholené a alkoholem očištěné místo, upevňují se pomocí elektrodového lepidla a speciálně navržených vest či obvazů. Záznamník se fixuje na hřbetě v úrovni za lopatkami (Willis et al. 2018). Je nezbytné, aby Holterův záznam byl dostatečně dlouhý, alespoň 23 hodin čitelného záznamu (Garaghty et al. 2011). Záznam je poté analyzován na počítači pomocí speciálního softwaru a ručně kontroluje zkušeným kardiologem (Wess et al. 2017). Méně než 50 jednotlivých VPC za 24 hodin se u dobrmanů považuje za fyziologické. I když detekce jakéhokoli počtu VPC je důvodem k obavám, a proto by se mělo během 3-6 měsíců provést kontrolní Holterovo měření (Calvert et al. 2000b). Více než 300 VPC během 24 hodin, nebo dva následné záznamy během jednoho roku ukazující více než 50 VPC za 24 hodin se považují za diagnostiku okultní DCM u dobrmanů (Wess et al. 2017).



Obr. 5. Záznam z EKG u devítileté feny dobrmana s DCM s klinickým srdečním selháním. Jsou zde viditelné dvojice a trojice VPC. Svody dle označení, 25 mm/sec, 1 cm = 1 mV (Ware 2011).

3.3.1.4 Echokardiografie

Echokardiografie je nejvýznamnějším nástrojem umožňujícím diagnostiku DCM. Jeho senzitivita a specifita detekce dysfunkce levé komory může dosahovat až 97 % (Wess et al. 2017). Srdeční ultrazvuk umožňuje neinvazivní a neionizující vizualizaci vnitřní stavby a kontraktlní funkce srdce (Boon 2011). Provádí se v pravé a levé laterální poloze (viz Obr. 6), většinou na stole s měkkou podložkou a otvorem pro ultrazvukovou sondu (Klüser et al. 2016). V současné době se k diagnostice echokardiografických změn u dobrmanů používá M-mode včetně barevného Dopplerova měření a dvouplošná Simpsonova metoda disků, tzv. SMOD

(Wess et al. 2010c). Nejzásadnější změnou u DCM je viditelná dilatovaná levá komora i levá síň (Boon 2017). Tloušťka stěn myokardu se s progresí onemocnění zmenšuje. Zpočátku ji můžeme vidět při systole, poté i v diastole (Lang et al. 2006). Snižuje se i velikost frakčního zkrácení (FS). To je vyjádřeno jako relativní změna vnitřního rozměru levé komory mezi systolou a diastolou ku diastolickému rozměru levé komory. Udává se v procentech (Ware 2011).



Obr. 6. Dobrman položený na zobrazovacím stole s vyholenou plochou na hrudním koši, připraven k provedení ultrazvukového vyšetření (Madron 2016).

Evropská společnost pro veterinární kardiologii navrhla bodovací systém pro stanovení echokardiografické diagnózy dilatační kardiomyopatie (Chetboul et al. 2007). Tento systém definuje hlavní a vedlejší diagnostická kritéria. Za každé přítomné hlavní kritérium se přidělují tři body, za každé vedlejší kritérium bod jeden. Skóre šesti a více bodů je indikováno k DCM.

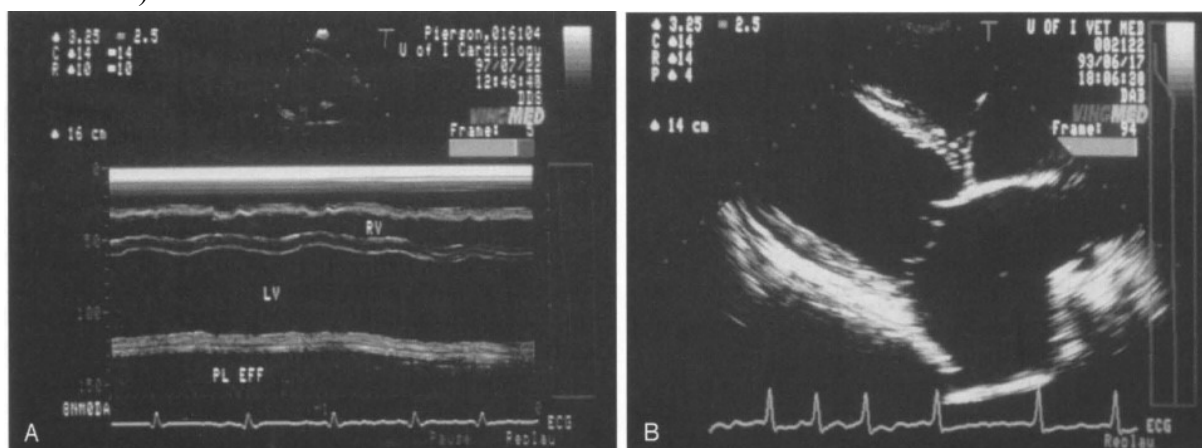
Hlavní kritéria: Systolická nebo diastolická dilatace levé komory, snížené frakční zkrácení nebo ejekční frakce, zvýšená sféricita levé komory

Vedlejší kritéria: Komorová arytmie, fibrilace síní, dilatace levé síně nebo biatriální dilatace (Madron 2016).

3.3.1.4.1. M-mode a dvourozměrná echokardiografie

M-mode (viz Obr. 7) je nejstarší formou echokardiografie. Ve veterinární medicíně byl zaveden koncem 70. let 20. století (Boon 2011). Stále ale patří k nejpřesnější metodě měření tloušťky stěn a rozměrů vnitřní dutiny komory. V tomto modu snadno určíme indexy kontraktility komor a hodnotu frakčního zkrácení (FS). K výpočtu hodnoty FS musíme znát vnitřní rozměr komory v diastole LVIDd a vnitřní rozměr levé komory v systole LVIDs (Boon 2017). Fyziologická hodnota frakčního zkrácení u dobrmanů by měla být $> 25 \%$ (Dukes-McEwan et al. 2003). Dalším ukazatelem DCM u dobrmanů jsou právě vnitřní rozměry levé komory při systole a diastole (viz Obr. 8). Mezní hodnoty, které indukují okultní DCM u dobrmanů jsou: u samce LVIDd > 48 mm, u feny LVIDd > 46 mm a LVIDs > 36 mm u obou pohlaví (Wess et al. 2017).

Dvourozměrná echokardiografie poskytuje široký celkový pohled na srdce. Je ideální k posouzení relativní velikosti všech čtyř oddílů srdce a k porovnání tloušťky srdečních stěn ku velikosti komor (Boon 2017). Můžeme zde také identifikovat perikardiální výpotek (Ettinger et al. 2016).



Obr. 7. Záznam z M-mode (A) dobrmana s DCM s biventrikulárním srdečním selháním ukazující dilatovanou levou i pravou komoru na úrovni těsně pod cípy mitrální chlopně. Frakční zkrácení je zde snižené a amplitudy volné stěny levé komory a interventrikulárního septa jsou zmenšeny. Dvourozměrný echokardiogram (B) jiného dobrmana s dilatační kardiomyopatií byl pořízen na konci systoly a ukazuje dilataci síní a zvětšené koncové systolické rozměry levé a pravé komory (Fox et al. 1999).

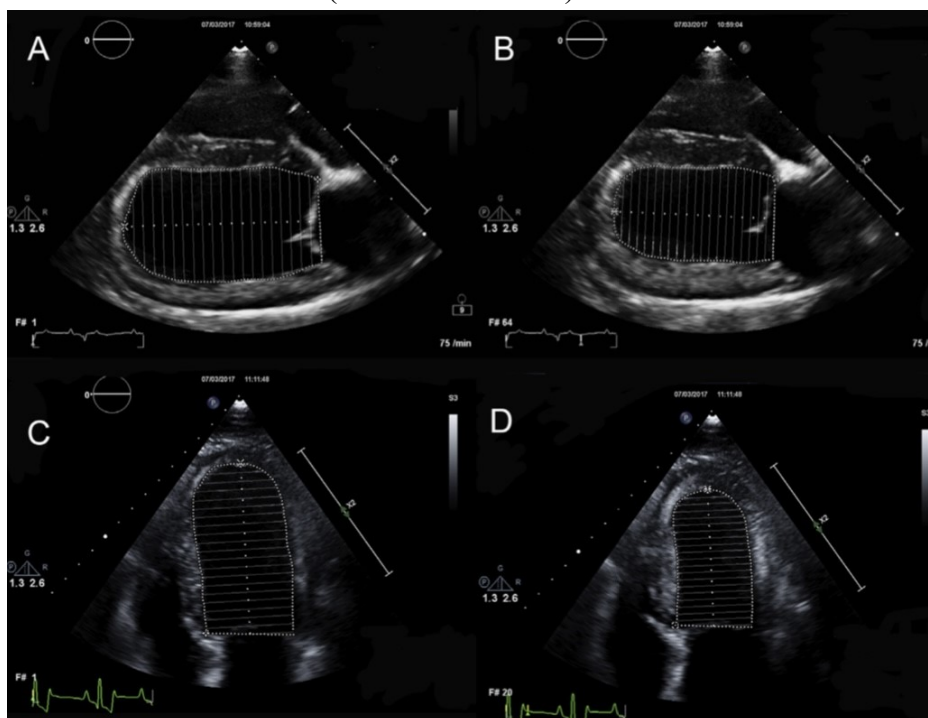
Criteria for normal Dobermans		
	Mean	Range
LVIDd (mm)	39.1	(32.7~5.2)
LVIDs (mm)	31.0	(25.7-37.9)
FS(%)	21	(13-30)
Criteria for Dobermanns with occult dilated cardiomyopathy		
LVIDd	>46mm	
LVIDs	>39mm	
or the presence of ventricular premature complexes		

Obr. 8. Echokardiografická kritéria v M-módu pro zdravé dobrmany a ty s okultní dilatační kardiomyopatií, tj. v současnosti asymptomatické, ale u kterých se časem rozvinou klinické příznaky. LVIDd: vnitřní rozměr levé komory v diastole; LVIDs: vnitřní rozměr levé komory v systole; FS%: frakční zkrácení (Martin et al. 1997).

3.3.1.4.2. Simpsonova metoda disků

Simpsonova metoda disků (viz Obr. 9) je pro detekci časných echokardiografických změn u dobrmanů v okultní fázi onemocnění citlivější než M-mode (Wess et al. 2015). Koncový objem levého ventrikula se stanovuje obkreslením endokardiálního okraje při systole a diastole. Koncový diastolický objem je měřen na začátku komplexu QRS, kdy je mitrální chlopeň

uzavřena a objem je největší. Naopak systolický objem je vybrán z posledního snímku před otevřením mitrální chlopně, typicky na konci vlny T, kdy je objem nejmenší (Wess et al. 2017). Z těchto objemů lze vypočítat ejekční frakci. Ta se vyjadřuje v % a je definována jako rozdíl dvou objemů dělený konečným diastolickým objemem (Madron 2016). Pokud je hodnota ejekční frakce menší než 40 %, je považována za známku snížené inotropie, tj. síly srdečního stahu (Lang et al. 2006). U koncového diastolického objemu levé komory (LVEDV) s hodnotou větší než 95ml/m^2 povrchu těla dobrmana (Wess et al. 2016) a u koncového systolického objemu levé komory (LVESV) větší než 55ml/m^2 povrchu těla, lze hovořit o hraničních hodnotách, které indukují přítomnost DCM (Lang et al. 2006). V této souvislosti byla v jiné studii zjištěna korelace mezi velikostí LVEDV a vyšší rizika úhynu náhlou smrtí. Hodnota LVEDV $> 91,3\text{ ml/m}^2$ má významnou statistickou spojitost s dobrmanou s vysokým rizikem náhlého srdečního úmrtí. Pravděpodobnost výskytu náhlého úmrtí se zvyšuje 8,5x za každý přírůstek LVEDV o 50 ml/m^2 (Klüser et al. 2016).



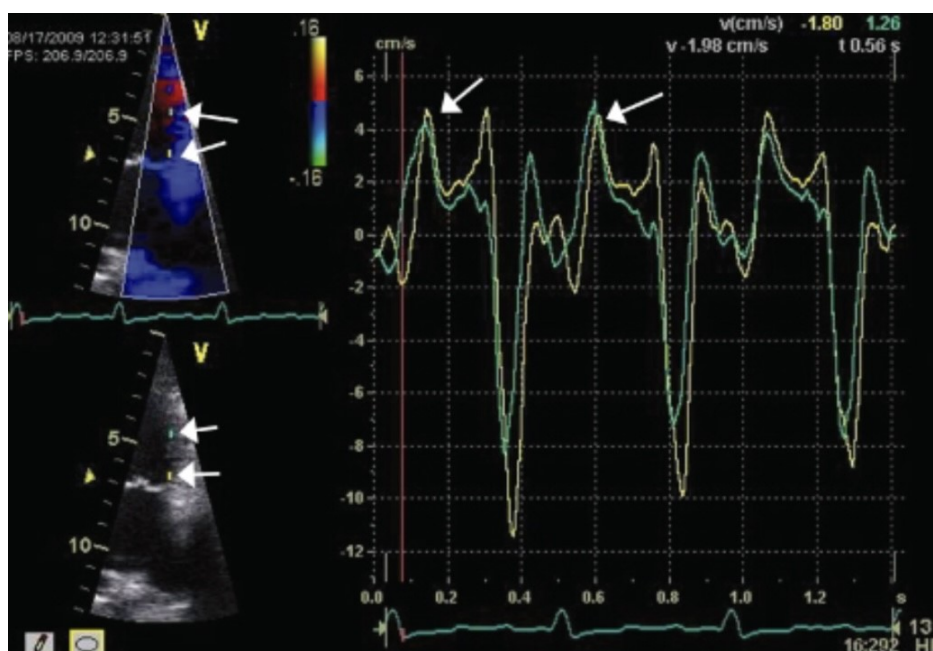
Obr. 9. Objem levé komory podle Simpsonovy metody disků by měla být měřena v pravém parasternálním dlouhém 4-komorovém pohledu (A v diastole a B v systole) a v levém apikálním 4-komorovém pohledu (C v diastole a D v systole) obkreslením vnitřního okraje ventrikula na každém vybraném snímku. Aorta by neměla být vidět ani v jednom z pohledů (Wess et al. 2017).

3.3.1.4.3. Dopplerovská echokardiografie

Dopplerovská echokardiografie zvýšila diagnostické možnosti srdečního ultrazvuku (Smith et al. 2016). Tato metoda umožňuje detekci a analýzu pohybujících se krvinek a také hodnotí rychlost stahu myokardu. Říká nám o směru, rychlosti, charakteru a načasování průtoku krve a pohybu srdečních svalů (Madron et al. 2016). Rozlišujeme více typů Dopplerova

zobrazení (Lang et al. 2006). K vyšetření srdce na DCM se používají především dva z nich. Prvním je pulzně vlnové barevné dopplerovské zobrazování (CF), které se používá pro hodnocení rychlosti a směru průtoku krve v srdci a velkých cévách. Snímač zde generuje ultrazvukové vlny, které jsou odraženy červenými krvinkami (Ettinger et al. 2016). Posuny frekvence jsou zaznamenány různými odstíny a intenzitou barev. Modrá barva znázorňuje pohyb červených krvinek směrem od sondy, naopak barva červená směrem k ultrazvukové sondě. Jakákoliv odlišná barva značí turbulentní proudění. Druhým typem zobrazení při vyšetření DCM je tkáňové dopplerovské zobrazení (TDI) (viz Obr. 10). To se používá k hodnocení systolické a diastolické funkce myokardu (O'Sullivan et al. 2007b). Dokáže odhalit i časné známky DCM. Použitím transversálních snímků levé komory na úrovni papilárních svalů ukazuje barevný doppler snížené endokardiální systolické a diastolické rychlosti (Chetboul et al. 2004).

Dopplerovské zobrazení u DCM odhalí insuficienci mitrální chlopně, která je způsobena oddálením atrioventrikulárního prstence. Oddálení lístků mitrální chlopně způsobuje regurgitaci krve zpět do levého atria a spolu s dilatací levé komory vyústí ve snížený tepový objem (Ettinger et al. 2016). Regurgitaci detekujeme barevným Dopplerem, kde dochází k barevným odchýlkám. Toto zobrazení ale nepodává přesné informace o síle regurgitace a rychlosti proudění krve. K tomu využíváme pulzní Dopplerovské zobrazení (Boon 2011).



Obr. 10. Záznam z tkáňového dopplerovského zobrazení, kde je znázorněn podélný gradient myokardu, tj. rozdíl mezi bazální a apikální rychlostí myokardu, který je u dobrmanů s preklinickou dilatační kardiomyopatií v systole snížen (Boon 2011).

3.3.1.4.4. E bod septální separace a index sféricity

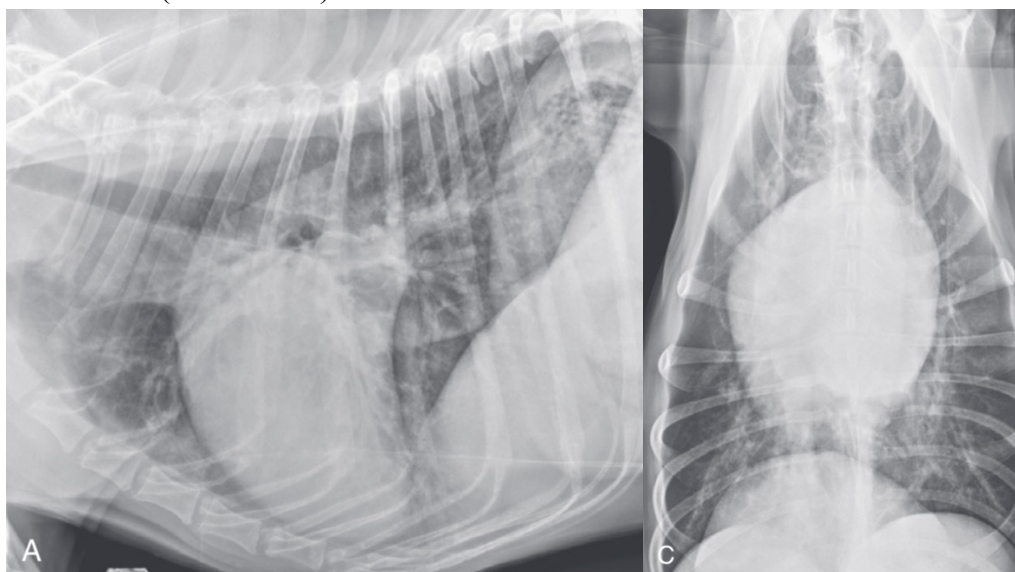
Dalším typem měření systolické funkce levé komory je E bod septální separace (EPSS) (Wess et al. 2017). EPSS je definována jako nejkratší vzdálenost od E-bodu mitrální chlopně při plnění komory ke komorovému septu (Dukes-McEwan et al. 2003). Nedávná studie

hodnotila roli EPSS jako kritérium při detekci okultní DCM a bylo prokázáno, že když EPSS nabírá hodnot $> 6,5$ mm, jedná se o dobrmana s DCM (Holler et al. 2014).

Zvětšení levé komory a její zakulacení se hodnotí indexem sféricity (SI). Ten se vypočítá jako podíl délky levé komory v diastole ku šířce levé komory v diastole (Boon 2011). Mezní hodnota pro stanovení DCM u dobrmanů byla stanovena na $SI = 1,65$. Pokud je změřená hodnota nižší, jedná se o okultní DCM (Holler et al. 2014).

3.3.1.5 RTG

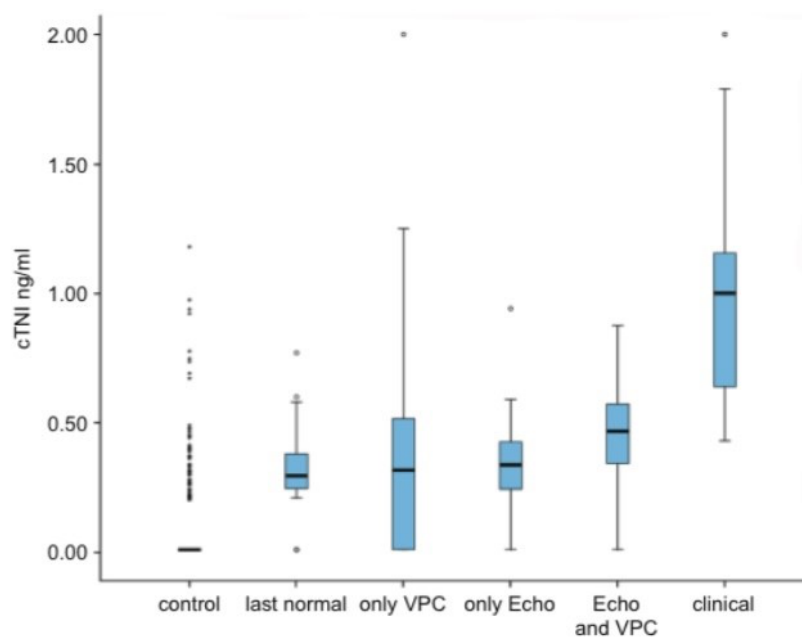
Typickým rentgenovým nálezem je generalizovaná kardiomegalie (viz Obr. 11) se zaobleným srdečním hrotem (Ware 2011). Ta je způsobena primárně levostranným zvětšením srdce. U pokročilejšího stádia onemocnění mohou být zvětšeny všechny čtyři srdeční oddíly (Dukes-McEwan et al. 2003). V důsledku zvětšení srdce dochází k odtlačení průdušnice směrem k páteři. Snímky hrudníku mohou zobrazit i pleurální výpotek a různé stupně plicního edému. V pokročilém stádiu DCM bývá srdeční silueta nejasně ohraničená a plicní pole z větší části zastíněno, což je způsobené výskytem plicního edému (Thrall 2013). Normální plíce jsou na rentgenovém snímku černé, jelikož vzduch je díky své nízké hustotě extrémně radiolucenční. Právě tekutina, vnitřní orgány a kosti se na snímku vykreslují světlou barvou (Nelson et al. 2014). Kardiogenní plicní edém vzniká zvýšeným hydrostatickým tlakem v plicním kapilárním řečišti v důsledku zvýšení tlaků v plicním žilním oběhu. To způsobí pohyb tekutiny z kapilár do okolního intersticia (Ettinger et al. 2016). Plicní edém vzniká při nahromadění tekutiny v intersticiu či plicních alveolách. Při tomto procesu dochází k narušení Starlingových sil. Ty jsou zodpovědné za pohyb tekutiny přes propustné membrány kapilárních lůžek, kdy osmotický tlak tekutinu nasává dovnitř a tlak hydrostatický naopak vytlačuje ven (Nelson et al. 2014). Ascites a pleurální výpotek vzniká ze stejného důvodu (Ware 2011). V některých případech může být pozorována i dilatace plicních žil v důsledku dysfunkce mitrální chlopně či retence tekutin (Thrall 2013).



Obr. 11. Laterální (A) a ventrodorzální (C) rentgenové snímky dobrmana s dilatační kardiomyopatií a levostranným srdečním selháním. Srdce je zvětšené a vidíme zde zvýšený zákal plic způsobený kardiogenním plicním edémem (Thrall 2013).

3.3.1.6 Biomarkery

Srdeční biomarkery jsou biologické látky srdečního stresu vznikající při poškození kardiomyocytů (Ettinger et al. 2016). Atriální natriuretický peptid (ANP), natriuretický peptid typu B (BNP, NT-proBNP) a srdeční troponin I (cTnI) jsou biomarkery, které úzce souvisí s projevem DCM u dobrmanů (O'Sullivan et al. 2007a) a dokáží detekovat DCM u psů, kteří se nachází ve stadiu onemocnění bez zjevných příznaků (Wess et al. 2010a). Hladina natriuretických peptidů se v krevní plazmě zvyšuje při srdečním selhání. Doporučuje se každoroční screening srdečních biomarkerů s vysokou citlivostí především na cTnI a NT-proBNP k identifikaci jedinců s možnou predispozicí k DCM (Duke-McEwan et al. 2022). Srdeční troponin I je jednou ze tří součástí tropomyosinového komplexu, který reguluje kontrakci a relaxaci kardiomyocytů v myokardu. Má za úkol zabránit kontrakci svalu za nepřítomnosti vápníku. Běžně se v krvi nevyskytuje. Bylo zjištěno, že 0,113ng/ml je hraniční hodnotou koncentrace vysoce sensitivního srdečního troponinu I (hs-cTnI), který je markerem poškození myokardu (viz Obr. 12). K uvolňování do krve dochází právě při protržení buněčné membrány kardiomyocytů (Wess et al. 2010a). Např. u lidí je hladina cTnI jako biomarkeru primární hodnotou k detekci akutního infarktu myokardu. Tento protein je detekovaný v krvi za 3-12 hodin po prodělání infarktu či po ischemickém poškození, jeho hladina vrcholí za 1-2 dny a z těla se vytratí za 5-10 dní od prodělání (Klüser et al. 2018). U dobrmanů je trvale zvýšená hladina cTnI v krvi spojena s chronickou dysfunkcí myokardu (O'Sullivan et al. 2011). U N-terminálního prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP) byla zjištěna mezní hodnota pro predikci DCM 550pmol/L (Wess et al. 2017). NT-proBNP je peptid tvořený v buňkách srdečního svalu jako odezva na dilataci komor. Proto jeho hladina v krvi vzrůstá u psů s dysfunkcí levé srdeční komory. Pokud je u jedince naměřena vyšší koncentrace, předpokládá se přítomnost DCM (Klüser et al. 2018). Dá se říci, že hladina biomarkerů v krvi je doplňkovým testem s dobrým potenciálem k identifikaci časně DCM (Wess et al. 2010a). U dobrmana s abnormálním výsledkem hladiny biomarkerů v krvi, i když je echokardiografické i Holterovo vyšetření na DCM negativní, se doporučuje častější opakování vyšetření, aby se případná DCM odhalila co nejdříve (Duke-McEwan et al. 2022). Celkově se dá říci, že krevní testování k detekci dilatační kardiomyopatie má velký potenciál. Odběr vzorku je neinvazivní, dostupný v každé veterinární ordinaci, efektivní a také cenově nejdostupnější. Není třeba zkušeného kardiologa a žádného specializovaného vybavení (Klüser et al. 2016).



Obr. 12. Grafické znázornění koncentrace srdečního troponinu I v krvi u dobrmanů v různých fázích onemocnění DCM a u kontrolní skupiny. Každý modrý rámeček znázorňuje mezikvartilové rozpětí, vodorovná čára uprostřed představuje medián a svislé čáry označují rozmezí. Koncentrace cTnI u zdravých jedinců byla stanovena na 0,05-0,08ng/ml, u jedinců s okultní fází DCM s nálezem >100 VPC/24 hod, ale bez echokardiografických změn na 0,29-0,43ng/ml, u dobrmanů s echokardiografickými změnami na 0,22-0,44ng/ml, u psů, kteří měli jak VPC, tak echokardiografické změny na 0,39-0,51ng/ml a nejvyšší koncentrace byla zaznamenána u psů s klinickými příznaky 0,82-1,27ng/ml. Z výsledků této studie vychází, že jakékoli zvýšení cTnI >0,22ng/ml by mohlo být indikátorem k DCM a psi s takovými hodnotami by měli být vyšetřeni pomocí echokardiografie a Holterova vyšetření (Wess et al. 2010a).

3.3.1.7 Hormony štítné žlázy

Hypotyreóza neboli nedostatečná hladina hormonů štítné žlázy v krvi také souvisí s DCM u dobrmanů (Chastain et al. 1999). Bylo prokázáno, že dobrmani s DCM mají 2,26x zvýšené riziko rozvoje hypotyreózy. Zdá se však, že hypotyreóza nehraje roli v etiologii nebo progresi DCM. Psi trpící hypotyreózou se správnou suplementací na štítnou žlázu neměli horší výsledky, co se množství VPC a velikosti srdce týče, než psi zdraví (Beier et al. 2015). Je zde ale pozitivní korelace mezi hodnotou tyreotropinu (TSH), NT-proBNP a velikostí levé síně u psů s preklinickou DCM (Kosková et al. 2022).

Obecně nízké hladiny hormonů štítné žlázy způsobují spíše dlouhodobé problémy. Typickými příznaky je letargie, neochota k aktivitě, nárůst hmotnosti, zvýšená náchylnost k infekcím či kožní problémy (Gough et al. 2018). Ovlivňují také správné fungování nervového systému, ledvin a očí. Proto se doporučují pravidelné krevní testy ke zjištění výše hladiny tyroxinu (T4) a hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) v krvi dobrmanů (Chastain et al. 1999).

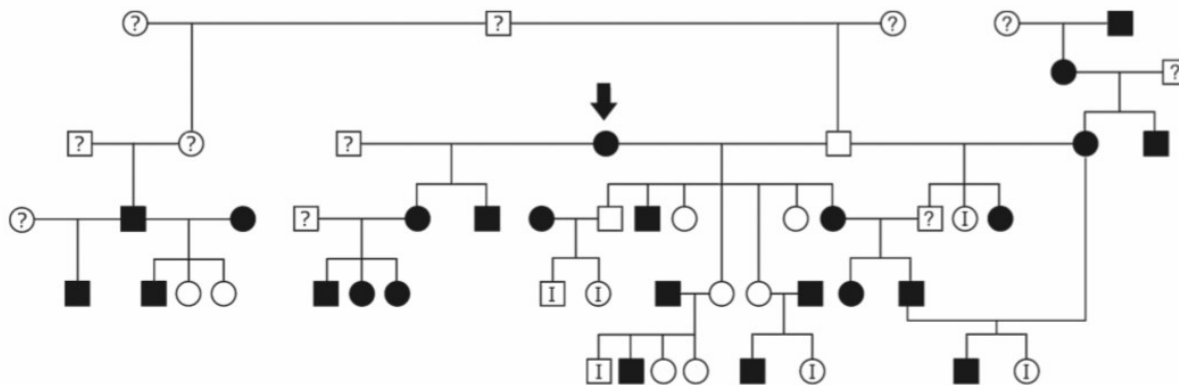
3.3.1.8 L-karnitin a taurin

I některé aminokyseliny mohou ovlivnit průběh a progresi DCM u dobrmanů. Mezi aminokyseliny, které se prozatím zkoumaly v souvislosti s DCM patří L-karnitin a taurin (Smith et al. 2022).

L-karnitin hraje zásadní roli při transportu volných mastných kyselin s dlouhým řetězcem do vnitřní mitochondriální membrány pro produkci energie ve formě ATP. Působí také jako detoxikační činidlo, kdy váže toxické metabolity vznikající mitochondriální aktivitou a transportuje je mimo mitochondrii (Reece et al. 2015). Snížená koncentrace L-karnitinu byla zjištěna u 50-60 % dobrmanů s DCM. Tito psi však měli normální plazmatické koncentrace L-karnitinu, proto se předpokládá, že snížení hladiny nastává až v důsledku selhání myokardu (Wess et al. 2017). Taurin je nejvíce zastoupenou aminokyselinou v srdci, kde reguluje kinetiku intracelulárního vápníku a odstraňuje volné kyslíkové radikály v buňkách myokardu (Smith et al. 2022). Je také významnou složkou žluči, kdy pomáhá trávit lipidy v tenkém střevě (Reece 2015). Psi si na rozdíl od koček dokáží taurin sami syntetizovat z methioninu a cysteinu, proto by neměla být potřeba ho přidávat do stravy (Gough et al. 2018). S tím souvisí i otázka bezobilné stravy pro psy, kde jsou hlavními zdroji energie a bílkovin luštěniny, čočka, hrách a brambory v různých formách. Při konzumaci této stravy dochází k nerovnováze aminokyselin, hlavně těch obsahující síru a tím pádem k nižší syntéze taurinu. Z americké studie vyplynula korelace mezi zvýšeným výskytem DCM a krmením bezobilnou stravou (FDA 2022). V tomto případě se doporučuje přidávat taurin denně do stravy. Nadbytečné množství se vyloučí z těla močí (Ware 2011).

3.4.1. Genetická predispozice

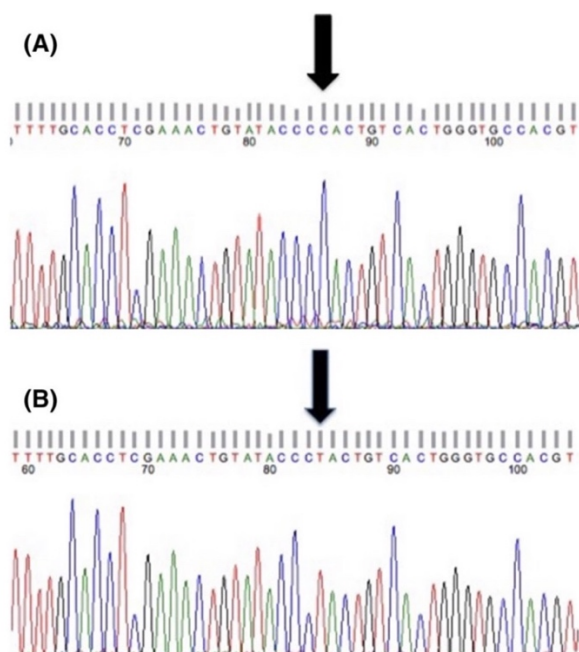
Dilatační kardiomyopatie u dobrmanů je familiární onemocnění (viz Obr. 13) s autozomální dominantní dědičností s proměnlivou penetrací (Gough et al. 2018). Familiární neboli probíhající v rodinách znamená, že výskyt mezi příbuznými nemocných zvířat je vyšší než výskyt v populaci, do které patří (Nicholas 2010). Autozomální dědičnost je taková dědičnost, kdy je dominantní gen umístěn na nepohlavních chromosomech, tzv. autozomech (Ostrander et al. 2012). Onemocnění se vyskytuje ve více generacích s rovným zastoupením pohlaví $P = 0,993$ (Meurs et al. 2017). U samců jsou zaznamenávány echokardiografické změny v nižším věku než u fen (Gaar-Humphreys et al. 2022). Postižení jsou dominantní homozygoti (AA) a heterozygoti (Aa), recesivní homozygoti (aa) onemocněním nejsou postiženi. Neúplná penetrace se vyznačuje tím, že nemocným rodičům se může narodit i zdravý potomek (Meurs et al. 2017). Síla penetrace se pohybuje mezi 60-68 % (Gaar-Humphreys et al. 2022).



Obr. 13. Rodokmen generace dobrmanů s anamnézou dilatační kardiomyopatie děděnou autozomálně dominantním způsobem. Tato rodina byla hodnocena po dobu osmi let od diagnostiky počátečního probanda označeného v rodokmenu šipkou. Kruhy představují feny, čtverce psy samce. Černé symboly postižená zvířata DCM, bílé zvířata zdravá. Velké I v symbolu označuje psy klasifikované jako neurčité, symbol otazníku psy, pro které nemáme dostatečné podklady pro hodnocení (Meurs et al. 2007).

3.3.1.9 Genové mutace

Genové mutace hrají velkou roli při přenosu DCM a jejich přesné odhalení by pomohlo selektovat jedince v chovu. Dle posledních výzkumů se zjistilo, že rozvoj dilatační kardiomyopatie u dobrmanů je spojen s více než jednou genovou mutací (O'Sullivan et al. 2011). Může se jednat o mutaci místa sestříhu v genu psí pyruvátdehydrogenázy kinázy 4 (PDK4), bodovou mutaci v genu titinu (TTN) nebo kombinaci obou mutací u jednoho jedince (Bolfer et al. 2020). Předpokládá se, že bodová mutace v genu TTN změní aminokyselinu glycin na arginin (viz Obr. 14) (Meurs et al. 2019). To má za následek snížení aktivačního napětí ve svalových vláknech myokardu, sníží se také elastická funkce srdečního proteinu, což negativně ovlivňuje kvalitu srdečního stahu (Bolfer et al. 2020). Titin má funkční význam jako molekulární pružina svalu myokardu. Také stabilizuje myozinová vlákna proti bočnímu posunu a hraje důležitou roli v biochemickém snímání a signalizaci (Stabej et al. 2005).



Obr. 14. Chromatogram sekvence DNA zdravého (A) a postiženého psa DCM (B). Šipky označují změnu v sekvenci bází DNA. Cytosin u psa zdravého a thymin u psa s DCM (Meurs et al. 2019).

Sekvenování DNA identifikovalo delecí šestnácti párů bází na desátém intronu genu pyruvátdehydrogenázy kinázy 4 (Meurs et al. 2012). PDK4 je mitochondriální protein a je jedním ze čtyř izoenzymů PDK (Taggart et al. 2017). Je exprimován především v srdečním svalstvu a není známo, zda by ostatní izoenzymy PDK mohly kompenzovat dysfunkci PDK4 v této tkáni (Meurs et al. 2012). Je důležitým regulačním proteinem pro energetický metabolismus glukózy (Gaar-Humpreys et al. 2022). Enzymatický komplex pyruvátdehydrogenáza přeměňuje pyruvát, produkt glykolýzy, na acetyl-CoA, který dále vstupuje do citrátového cyklu (Reece et al. 2015). Kardiomyocyty preferují mastné kyseliny jako primární zdroj energie místo glukózy, a právě protein PDK4 umožňuje oxidaci mastných kyselin tím, že brání oxidaci glukózy (Gaar-Humpreys et al. 2022). Získávání energie pomocí oxidativní fosforylace je pro kardiomyocyty výhodnější než glykolýza. Poskytuje vyšší hladiny ATP, které jsou velice důležité pro pravidelnou a silnou kontrakci srdce (Sosa et al. 2015). Dobrmani s deficitem PDK4 nejsou schopni přepnout na oxidativní fosforylaci a k získání ATP používají pouze glykolýzu. Srdce není schopné generovat dostatek energie pro dlouhodobou srdeční funkci a v důsledku toho dochází k srdeční remodelaci (Taggart et al. 2017), která se projevuje zvětšením komor, arytmiemi a špatnou kontraktilitou (Martin et al. 2009).

V jiné studii byla odhalena bodová mutace v sekvenci α -aktinové tyčinky u dobrmanů s DCM. Mutace v kódující oblasti pro gen α -aktinu jsou spojeny se srdečním selháním (O'Sullivan et al. 2011). Naopak mutace v exonech 5 a 6 genu pro srdeční aktin, který byl hlášen u lidí s familiární DCM není příčinou DCM u dobrmanů (Meurs et al. 2001).

Může zde být i jiná genetická příčina. Bylo zjištěno, že lokus na chromosomu 5 má spojitost s výskytem DCM (Mausberg et al. 2011). V úvahu připadají i další negenetické příčiny

jakými jsou metabolické poruchy, nutriční nedostatečnost, infekční onemocnění, imunologické abnormality či působení léků a toxinů (Tidholm et al. 2005).

V dnešní době již existují dva genetické testy na DCM, které dokáží odhalit výše zmíněné mutace a označit jedince s rizikem rozvoje klinických příznaků DCM. Test na DCM1, identifikuje mutaci v genu PDK4 a test na DCM2 se zaměřuje na bodové změny v titin genu. Genomová DNA pro další vyšetření se extrahuje ze vzorku krve nabírané na EDTA nebo ze stěru z bukální sliznice (Meurs et al. 2020).

Bylo prokázáno, že přibližně u 37 % dobrmanů nesoucí variantu DCM1 se rozvine DCM. U dobrmanů nesoucí variantu DCM2 je toto procento o něco vyšší a to 50 %. Psi nesoucí obě varianty mají statisticky nejhorší predikci k vývinu onemocnění a to 60 % (Embark 2021). Při spojení dvou rodičů s prokázanou stejnou mutací, je přibližně 75 % štěňat ohroženo rozvojem onemocnění. Pokud mají rodiče obě dvě mutace, je až 100% pravděpodobnost, že jejich potomci v průběhu života onemocní na DCM. Tyto statistiky korelují s výskytem DCM u amerických linií dobrmanů. U dobrmanů chovaných v Evropě je nižší záchyť projevu klinických příznaků, a proto se zde tyto testy nevyužívají (UC Davis).

Genetické testování obecně pomáhá majitelům a veterinárním lékařům identifikovat rizikové jedince, které je do budoucna potřeba více sledovat. Je možno podle nich také lépe vybírat chovné páry. Heterozygotní psi nesoucí pouze jednu variantu (DCM1 nebo DCM2) by neměli být vyřazováni z chovu, zvláště pokud nejsou v rodinné anamnéze srdeční problémy. Tito psi by ale měli tvořit plemenný pár s jedinci, kteří jsou testováni a mají obě varianty čisté. Tím by se snížila frekvence onemocnění v populaci dobrmanů, aniž by došlo ke snížení genofondu (Laboklin).

I tak, ne u všech dobrmanů s výskytem jedné nebo obou mutací se onemocnění rozvine. Naopak ne všichni dobrmani již postižení DCM mají některou z těchto mutací. To ukazuje na fakt, že je velice pravděpodobné, že na vzniku a progresi onemocnění se podílejí i další dosud neidentifikované mutace na těchto nebo jiných genech. Je třeba pokračovat v dalším výzkumu zaměřeném na detekci genetických, ale i negenetických faktorů ovlivňující rozvoj DCM u dobrmanů (Embark).

3.4.2. Terapie

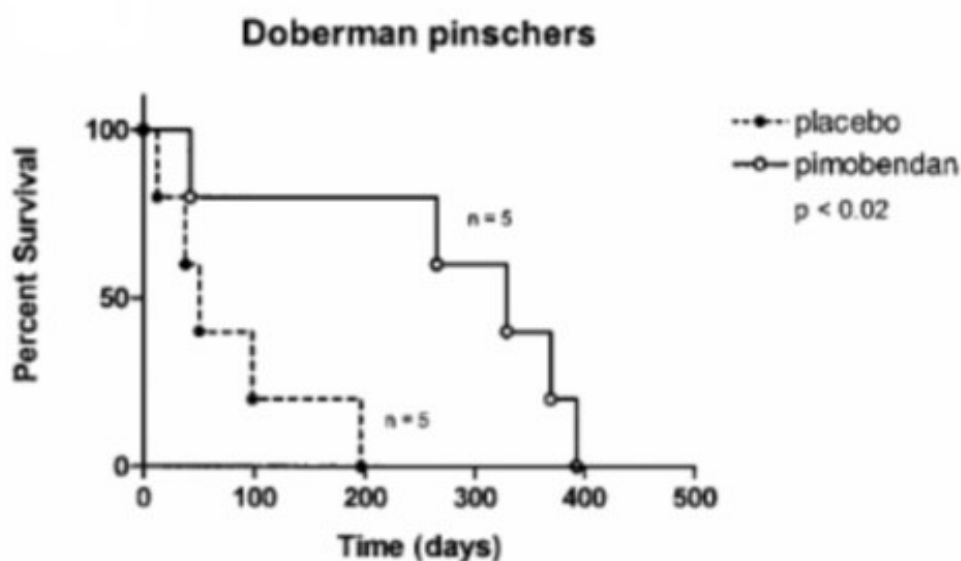
Léčba je pouze paliativní a zahrnuje použití diuretik, pozitivních inotropů, ACE inhibitorů a specifických antiarytmik (Smith et al. 2016). V poslední době se také používají beta-adrenergní blokátory a inotropní vazodilatační léčiva. Léčba závisí na stadiu onemocnění a přítomnosti městnavého srdečního selhání nebo arytmií. Cílem terapie je optimalizace srdečního výdeje, zvládnutí arytmií, zlepšování kvality života a pokud je to možné prodloužení celkové doby přežití (Ware 2011).

Léčba psů v okultní fázi DCM spočívá v podávání ACE inhibitorů a beta-blokátorů, kdy je cílem zpomalit progresi onemocnění a oddálit nástup městnavého srdečního selhání. Dalším cílem je také snížit riziko synkop a náhlého úmrtí spojeného s arytmií (Ettinger et al. 2016). U psů s klinickými projevy je terapie založena na podávání inotropů a diuretik (Wess et al. 2017).

ACE inhibitory neboli inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu se používají ve veterinární medicíně k léčbě srdečních onemocnění a systémové hypertenze. Zmírňují účinky renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a tím snižují uvolnění aldosteronu (Fuentes et al. 2010). To má za následek vazodilataci, sníženou retenci vody a sodíku, dilataci renálních eferentních arteriol a podílí se na snížení srdeční fibrózy a remodelaci srdce (Ward et al. 2021). Nejčastěji se používá enalapril a benazepril. U dobrmanů v okultní fázi DCM, kterým byl podáván benazepril hydrochlorid došlo ke 44% snížení pravděpodobnosti rozvoje zjevné DCM (O'Grady et al. 2009). Beta-blokátory tlumí účinek sympatiku a tím snižují srdeční frekvenci a dráždivost myokardu. Snižuje se tak výskyt předčasných komorových komplexů. Proto jsou beta-blokátory nasazovány při nálezů VPCs při Holterově vyšetření. Je zde důležité správné dávkování. Při předávkování hrozí selhání srdce a ledvin (Plumb 2011).

Diuretika jsou indikována ve všech případech s kardiogenním plicním edémem (Riviere et al. 2018). Po jejich nasazení dochází k evakuaci extracelulární tekutiny z těla a oběhu. Tím regulují klinické projevy jako je edém plic, ascites či otok končetin. Mezi nejčastěji používaná diuretika patří furosemid a torasemid, která zvyšují diurézu (Plumb 2011). Furosemid působí jako kotransportér draslíku a chloridu draselného v Henleyově klíče ledviny, což vede ke ztrátě draselných a chloridových iontů. Při nadměrném podávání může vést až k závažné hypokalémii (Smith et al. 2016). Celkově snižuje periferní odpor cév a tím snižuje krevní tlak a pozitivně přispívá ke zlepšení výkonu myokardu (Martin et al. 1997). Spironolakton je antagonistou aldosteronu, používaný jako slabé diuretikum šetřící draslík, které může zabránit určité aldosteronem zprostředkované fibróze myokardu a remodelaci srdce (Fuentes et al. 2010).

Positivní inotropy zlepšují kontraktilitu myokardu. Toho dosahují zvýšením koncentrací vápníku v cytosolu, nebo zvýšením citlivosti kontraktilních proteinů na vápník. Pimobendan, nejpoužívanější inotrop, zvyšuje sílu srdeční kontrakce a má vazodilatační a antitrombotický účinek (O'Grady et al. 2008). Dle studií dokáže oddálit progresi preklinické fáze DCM (Summerfield et al. 2012) a výrazně prodlužuje dobu přežití (viz Obr. 15). Při léčení pimobendanem žili v průměru o 279 dní déle než dobrmani, kterým bylo podáváno placebo (Fuentes et al. 2002). Pacienty je obecně velice dobře tolerován. Nevyskytují se žádné vedlejší účinky. Při nasazení pimobendanu v pozdní fázi DCM je patrné výrazné klinické zlepšení, přestože ne vždy je zlepšení vidět na hodnotách ze sonografického vyšetření (Calvert et al. 1997). Digoxin, dříve velmi používaný inotrop, zvyšuje koncentrace vápníku přes inhibici sodno-draselné ATP-pumpy. Toxicita digoxinu se u některých psů, zejména u dobrmanů, vyskytuje při relativně nízkých dávkách. Doporučuje se celková maximální denní dávka 0,250-0,375mg/den. Obecně digoxin není moc dobře tolerován, a proto se od jeho užívání postupně upouští (Ware 2011).



Obr. 15. Křivka znázorňující rozdíl v době přežití dobermanů s DCM, kterým bylo podáváno placebo a skupinou dobermanů léčených pimobendanem. I když je známo, že doberman s prokazatelnými příznaky srdečního selhání mají krátkou dobu přežití, bylo zjištěno významné prodloužení života u zvířat léčených pimobendanem s mediánem přežití 329 dní ve srovnání s 50 dny u dobermanů, kteří přijímali placebo (Fuentes et al. 2002).

Cílem nutriční podpory při selhání srdce je mírné omezení soli, aby se zabránilo nadměrnému zadržování vody v těle. Dalším benefitem může být suplementace L-karnitinu, omega-3 mastných kyselin, taurinu nebo koenzymu Q10 (Petric et al. 2002).

Doporučuje se také krmit častěji a v menších dávkách. Žaludek tak není přeplněný, netlačí na bránci a tím nezpůsobuje zhoršené dýchání (Fox et al. 1999). Je možno krmit přímo veterinárními dietami určenými pro kardiaky. V nich se nachází snížené množství sodíku a soli, aby nedocházelo k nadbytečné retenci vody v organismu. Naopak obsah draslíku a vitamínů rozpustných ve vodě je v těchto krmivech vysoký. Dále jsou tyto diety obohaceny o antioxidanty, jako ochrana před volnými radikály, omega-3 mastné kyseliny, triglyceridy se středně dlouhým řetězcem, které jsou snadno stravitelný zdroj energie pro kardiomyocyty, hořčík a již zmíněný taurin a L-karnitin (Smith et al. 2022).

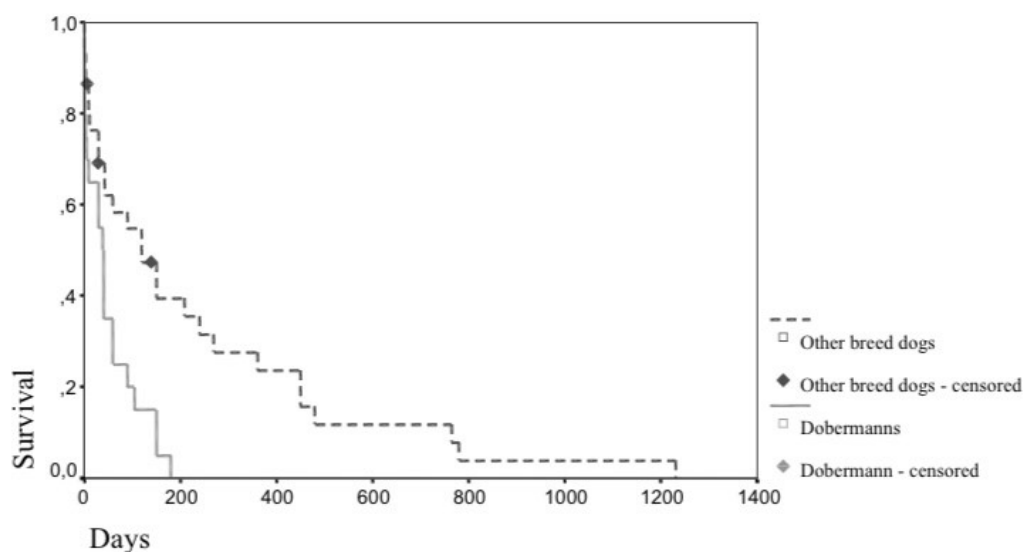
Při akutních a život ohrožujících stavech se může přistoupit ke drenáži významných pleurálních výpotků pomocí thorakocentézy, nebo odpuštění ascitu pomocí abdominocentézy. Zahajuje se kyslíková terapie, kdy je pes uložen do kyslíkového boxu, nebo mu je nasazena kyslíková maska (Fuentes et al. 2010). Nedílnou součástí je terapie diuretiky. Ta se mohou pro lepší a rychlejší účinek podávat bolusově a ve vyšším dávkování. Individuálně lze zvážit podání opioidů v nízké dávce (Riviere et al. 2018). Při žádné nebo nízké odpovědi na podávanou medikaci se z etického hlediska často přistupuje k eutanasi (Ettinger et al. 2016).

Úskalí účinků medikace při onemocnění DCM spočívá v tom, že veškeré podávané léky ovlivňují práci kardiomyocytů. Ty jsou ale postupně s progresí onemocnění nahrazovány kolagenní nebo tukovou tkání, a tudíž efektivita medikace klesá. Proto je tato diagnóza pro psy fatální (Gaar-Humphreys et al. 2022).

3.4.3. Prognóza

Prognóza je u dobrmanů s diagnózou dilatační kardiomyopatie velice nepříznivá a většina postižených dobrmanů touto onemocnění podlehne (Calvert et al. 2000a). Délka přežití je od několika dní, až po několik let, v závislosti na věku jedince, stádiu onemocnění, odpovědi na podávanou medikaci a věku, kdy se projeví první klinické příznaky (Martin et al. 2009).

V porovnání s ostatními plemeny mají dobrmani výrazně nižší dobu přežitelnosti (viz Obr. 16). U dobrmanů je délka přežití v průměru 52 dní, u psů jiných plemen s prokázanou DCM je průměr přežití 240 dní (Petric et al. 2002). Procento náhlého úmrtí je u dobrmanů v okultní i zjevné fázi velice vysoké a pohybuje se okolo 60 % (Klüser et al. 2016). Předpokládá se, že náhlá smrt je způsobena ventrikulární tachykardií, která vede k fibrilaci komor a náhlé srdeční smrti (Smith et al. 2016). Průměrný věk nástupu onemocnění u samců je 7,3 roku u fen je věk vyšší, a to 8,6 roku (Gaar-Humpreys et al. 2022). Obecně se dá říci, že samci jsou dilatační kardiomyopatií zatíženi o něco málo více než samice, i když poslední studie dokazují, že obě pohlaví mají prevalenci k DCM stejnou (Wess et al. 2010d). Psi samci ale vykazují strukturální změny viditelné na echokardiogramu dříve než feny. Také se u nich srdeční selhání rozvíjí v nižším věku a rovněž mu i dříve podléhají (Wess et al. 2017).



Obr. 16. Křivky porovnávající dobu přežití u dobrmanů a psů jiných plemen. Dobrmani měli výrazně kratší dobu přežití než psi jiných plemen. Úmrtnost dobrmanů byla nejvyšší v prvních 39 dnech. Na městnavé srdeční selhání zemřelo 33 % dobrmanů, 29 % bylo usmrceno pro těžké srdeční selhání, 33 % dobrmanů zemřelo náhle, zbylé procento úmrtí nesouviselo s DCM (Petric et al. 2002).

4 Závěr

Dilatační kardiomyopatie je velmi časté a život ohrožující onemocnění dobrmanů. Na následky tohoto onemocnění zemře v Evropě více než polovina chovaných zvířat. Smrt může nastat náhle nebo v důsledku městnavého srdečního selhání.

Důvod, proč se u některých dobrmanů vyvíjí DCM, není přesně znám. Na základě výzkumů bylo prokázáno, že vznik onemocnění je podmíněn jak genetickými, tak negenetickými faktory. V případě dobrmanů hrají genetické faktory významnou roli. DCM se dědí autozomálně dominantní dědičností s neúplnou penetrací. Byly zjištěny mutace v místě sestříhu genu psí pyruvátdehydrogenázy kinázy 4 (PDK4) a bodová mutace v genu titinu. Z pohledu negenetických faktorů ovlivňujících vznik a progresi DCM mezi nejvýznamnější patří snížená funkce štítné žlázy a deficit taurinu a L-karnitinu v krmivu. V rámci studie v Americe bylo prokázáno, že krmení bezobilnou stravou koreluje s výskytem DCM.

Hlavními symptomy jsou dušnost, kašel, tachykardie, neochota k pohybu, rychlá unavitelnost, hubnutí, ascites a neklidný spánek. Tyto příznaky se většinou vyskytují až v pokročilé fázi onemocnění. V dřívějších fázích je možné DCM rozpoznat pouze na základě speciálních diagnostických vyšetření, jakými jsou echokardiografie, 24hodinový Holterův EKG záznam a detekce hladiny srdečních biomarkerů v krvi. Když se zjistí onemocnění již v této rané fázi a ihned se zahájí podávání medikace, výrazně se prodlouží doba bez klinických příznaků. Bohužel v České republice se z důvodu nízké informovanosti majitelů a nedodržení doporučené prevence, DCM často detekuje až na základě příznaků městnavého srdečního selhání. Při záchytu onemocnění až v takto pozdním stádiu je prognóza velice nepříznivá.

Negativním faktorem v souvislosti s DCM pro chov dobrmanů je fakt, že preklinická fáze, kdy pes nevykazuje žádné klinické příznaky, může trvat i roky. V tomto období je jedinec i nadále používán v chovu a dál tak předává predispozice k DCM na své potomky. V tomto ohledu bychom si měli vzít příklad ze sousedního Německa či Rakouska, kde je před prvním krytím povinné absolvování kompletního kardiologického vyšetření.

Aby se toto riziko co nejvíce eliminovalo, měl by se klást důraz na pravidelný screening chovných jedinců. Před každým krytím by bylo vhodné zavést povinné echokardiografické a Holterovo vyšetření u odborného kardiologa. Dále se nabízí varianta testu na hladinu natriuretického peptidu a troponinu I v krevním séru, kterou by pes absolvoval pravidelně dvakrát ročně po zařazení do chovu. Tím by se umožnilo včasné vyřazení postižených zvířat z chovu. U americké linie dobrmanů již funguje genetické testování na mutace v PDK4 (DCM1) a titin genu (DCM2). Tyto testy se ale u evropských dobrmanů prozatím nepoužívají.

I přes rozsáhlé studie a výzkumy je potřeba se této problematice dále věnovat a blíže identifikovat přesné mutace či geny, které DCM způsobují. To by umožnilo včasnou diagnostiku a detekci přenašečů. Tím by se snížil výskyt DCM v populaci dobrmanů prostřednictvím selektovaného chovu. Dalším pozitivním přínosem by byl významný pokles časné úmrtnosti a dobrmani by měli šanci na delší kvalitní život.

5 Literatura

- A) Calvert CA, Jacobs GJ. 2000. Heart rate variability in Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research* **217**:506-511.
- A) O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. 2007. Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone and norepinephrine concentrations in normal Doberman pinschers and Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **21**:92.
- A) Wess G, Siamak J, Mahling M, Hartmann K. 2010. Cardiac Troponin I in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **24**:843-849.
- Abbott JA, 2000. *Small Animal Cardiology Secrets*. Hanley&Belfus, Inc, Philadelphia.
- Aughey E, Frye FL. 2001. *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. Manson Publishing, London.
- B) Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. 2000. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **217**:1328-1332.
- B) O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. 2007. Assessment of Diastolic Function by Doppler Echocardiography in Normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Internal Veterinary Medicine* **21**:81-91.
- B) Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. 2010. Ability of a 5-Minute Electrocardiography (ECG) for Predicting Arrhythmias in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy in Comparison with a 24-Hour Ambulatory ECG. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **24**:367-371.
- Bancroft JD, Layton Ch, Suvarna SK. 2003. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. – 7th ed. Elsevier Limited, London.
- Beier P, Reese S, Holler PJ, Simak J, Tater G, Wess G. 2015. The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **29**:141-149.
- Bolfer L, Estrada AH, Larkin Ch, Conlon TJ, et al. 2020. Functional Consequences of PDK4 Deficiency in Doberman Pinscher Fibroblasts. *Scientific Reports* **10**:3930
- Boon JA. 2011. *Veterinary echocardiography*. John Wiley & Sons, West Sussex.
- Boon JA. 2017. *Two-dimensional and M-mode echocardiography for the small animal practitioner*. John Wiley & Sons, West Sussex.
- C) 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.
- Calvert CA, 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 the American Veterinary Medical Association* **210**:505-511.
- Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rsthbun SL, Pickus CW. 2000. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **33**:34-39.
- Chastain CB, Panciera D, Waters C. 1999. Thyroid Stimulating Hormone Stimulation Test in Cardiomyopathic Doberman Pinschers: A Retrospective Study. *Small Animal Clinical Endocrinology* **9**:5-9.
- D) Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJM, Maeuer J, Hartmann K. 2010. Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers in Various Age Groups. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **24**:533-538.
- Doberman klub České republiky (DKČR). Chovatelský řád. Available from <https://www.dobermannclub.cz/chovatelsky-rad/> (Accessed April 2023).
- Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Häggström J. 2003. Proposed Guidelines for the Diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* **2**:7-19.
- Dukes-McEwan J, Garven KE, Alvarez JL, Oliveira P, Motskula PF, Willis R. 2022. Usefulness of cardiac biomarker screening to detect dilated cardiomyopathy in Dobermanns. *Journal of Small Animal Practice* **63**:275-285.
- Durham, Jr. HE. 2017. *Cardiology for veterinary technicians and nurses*. John Wiley & Sons, Hoboken, UK.
- Dobermann Verein. 2020. Zucht-Ordnung. Available from <https://www.dobermann.de/wp-content/uploads/ZO-ab-01.07.2020-gültig.pdf> (Accessed April 2023).
- Eberhard J, Wess G. 2020. The prevalence of atrial premature complexes in healthy Doberman Pinschers and their role in the diagnosis of occult dilated cardiomyopathy. *The Veterinary Journal* **259-260**:105475.
- Embark. 2021. Dilated Cardiomyopathy, DCM1 and DCM2. Available from www.embarkvet.com (Accessed March 2023).
- Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. 2016. *Textbook of Veterinary Internal Medicine – eighth edition*. Elsevier, Missouri.
- Eurell JAC. 2004. *Veterinary histology*. Tenton NewMedia, Jackson, Wyoming.
- FCI. 2015. Standard plemene doberman. Available from www.cmku.cz/cz/seznam-plemen-159/160 (Accessed April 2023).
- FDA. 2022. Investigation into Potential Link between Certain Diets and Canine Dilated Cardiomyopathy. FDA. Available from www.fda.gov/animal-veterinary/outbreaks-and-advisories/fda-ivenstigation-into-potential-link-between-certain-diets-and-canine-dilated-cardiomyopathy (Accessed March 2023).

- Fox PR, Sisson D, Moise NS. 1999. Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice-2nd ed. WB. Saunders Company, USA.
- Friedrich J, Seuß AC, Wess G. 2020. The role of atrial fibrillation as a prognostic factor in doberman pinschers with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *The Veterinary Journal* **264**:34-41.
- Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. 2002. A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Pimobendan in Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **16**:155-261.
- Fuentes VL, Johnson LR, Dennis S. 2010. BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine – second edition. John Wiley & Sons, UK.
- Gaar-Humphreys KR, Spanjesberg TCF, Santarelli G, et al. 2022. Genetic Basis of Dilated Cardiomyopathy in Dogs and Its Potential as a Bidirectional Model. *Animals* **12**:1-18.
- Genomia. Genetic laboratory. Genetické testy pro psy plemene: Doberman. Available from www.genomia.cz/cz/breed/dobermann/ (Accessed April 2023)
- Geraghty N, Wess G. 2011. Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadium der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. *Tierärzliche Fakultät der LMU München* p:1-107.
- Gough A, Thomas A, O'Neil D. 2018. Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats – third edition. John Wiley & Sons, UK.
- Holler PJ, Wess G. 2014. Sphericity Index and E-Point-to-Septal-Separation (EPSS) Diagnose Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **28**:123-129.
- Chetboul V, Sampedrano C, Testault C, et al. 2004. Use of tissue Doppler imaging to confirm the diagnosis of dilated cardiomyopathy in a dog with equivocal echocardiographic findings. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **225**:1877–1880.
- Keene BW, Smith FWK, Tilley LP, Hansen B. 2015. Rapid Interpretation of Heart and Lung Sounds - third edition. Elsevier, USA.
- Klüser L, Holler PJ, Simak J, Tater G, Smets P, Rügamer D, Küchenhoff H, Wess G. 2016. Predictors of Sudden Cardiac Death in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **30**:722-732.
- Klüser L, Maier ET, Wess G. 2018. Evaluation of a high-sensitivity cardiac troponin I assay compared to a first-generation cardiac troponin I assay in Doberman Pinschers with and without dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **33**:54-63.
- König HE, Liebich HG. 2002. Anatomie domácích savců. Hajko & Hajková, Bratislava.
- Kosková B, Ramírez CFA, Filipejová Z, et al. 2022. Association between dilated cardiomyopathy and hypothyroidism in dogs. *Acta Veterinaria Brno* **91**:201-207.
- Kvapil R. 2008. Kardiomyopatie a genetika – review. *Veterinářství* **58**:438-447.

- Laboklin. Laboratory for clinical diagnostics. Dilated cardiomyopathy bundle DCM1 + DCM2 in Doberman. Available from www.laboklin.co.uk/laboklin/showGeneticTest (Accessed April 2023).
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. 2006. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee. *European Journal of Echocardiography* **7**:79–108.
- Lupečková I. 2006. Doberman. Nakladatelství Dona, České Budějovice.
- Madron E. 2016. *Clinical echocardiography of the dog and cat*. Elsevier, France.
- Martin M. 2015. *Small animal ECGs : an introductory guide*. John Wiley & Sons, West Sussex.
- Martin MWS, Corcoran B. 1997. *Cardiorespiratory Diseases of the Dog and Cat*. John Wiley & Sons, UK.
- Martin MWS, Johnson MJS, Celona B. 2009. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment presentation and clinical findings in 369 cases. *Journal of Small Animal Practice* **50**:23-29.
- Mausberg T, Wess G, Simak J, Keller L, Drögemüller M, Drögemüller C, Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. 2011. A locus on Chromosome 5 Is Associated with Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Plos One* **6**:1-6.
- Mescher AL. 2016. *Junqueira's Basic Histology text and atlas*. McGraw-Hill Education, Bloomington, Indiana.
- Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. 2007. A Prospective Genetic Evaluation of Familial Dilated Cardiomyopathy in the Doberman Pinscher. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **21**:1016-1020.
- Meurs KM, Hendrix KP, Norgard MM. 2008. Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research* **69**:1050-1053.
- Meurs KM, Magnon AL, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl LB, Towbin JA. 2001. Evaluation of the cardiac actin gene on Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research* **62**:33-36.
- Meurs MK, Fridenberg SG, Kolb J, Saripalli Ch, Tonino P, et al. 2019. A missense variant in the titin gene in Doberman pinschers dogs with familial dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Human Genetics* **130**:1-10.
- Meurs MK, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindbland-Toh K. 2012. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Human Genetics* **131**:1319-1325.
- Meurs MK, Stern AJ, Adin D, Keene BW, DeFrancesco TC, Tou PS. 2020. Assessment of PDK4 and TTN gene variants in 48 Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **257**:1041-1044.

- Minors SL, O'Grady MR. 1998. Resting and Dobutamine Stress Echocardiographic Factors Associated with the Development of Occult Dilated Cardiomyopathy in Healthy Doberman Pinscher Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **12**:369-380.
- Monnet E, Orton ChE, Salman M, Boon J. 1995. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Dogs: Survival and Prognostic Indicators. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **9**:12-17.
- Moravskoslezský doberman klub (MSDK). 2018. Zápisní řád MSDK. Available from <https://dobermann.cz/?page=zapisni-rad-msdk> (Accessed April 2023).
- Najbrt R, Bednář K, Červený Č, Kaman J, Mikyska E, Štarha O. 1982. *Veterinární anatomie 2*. Státní zemědělské nakladatelství, Praha.
- Nelson RW, Couto CG et al. 2014. *Small animal internal medicine – fifth edition*. Elsevier, Missouri.
- Nicholas FW. 2010. *Introduction to veterinary genetics – third edition*. John Wiley & Sons, UK.
- O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. 2008. Effect of Pimobendan on Case Fatality Rate in Doberman Pinschers with Congestive Heart Failure Caused by Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **22**:897-904.
- O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. 2009. Efficacy of Benazepril Hydrochloride to Delay the Progression of Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **23**:977-983.
- O'Grady MR, O'Sullivan ML. 2004. Dilated cardiomyopathy: An update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **34**:1187-1207.
- O'Sullivan ML, O'Grady MR, Pyle WG, Dawson JF. 2011. Evaluation of 10 genes encoding cardiac proteins in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research* **72**:932-939.
- Ostrander EA, Ruvinsky A. 2012. *The Genetics of the Dog – second edition*. CABI, UK.
- Österreichischer Dobermannklub (ÖDK). Available from www.dobermann.at (Accessed April 2023).
- Petric AD, Stabej P, Zemva A. 2002. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: survival, causes of death and a pedigree review in a related line. *Journal of Veterinary Cardiology* **4**:17-24
- Plumb DC. 2011. *Plumb's Veterinary Drug Handbook - seventh edition*. PharmaVet Inc., Wisconsin.
- Reece WO, Erickson HH, Goff JP, Uemura EE. 2015. *Dukes' physiology of domestic animals. – 13th edition*. John Wiley & Sons, Inc., Ithaca, New York.
- Riviere JE, Papich MG. 2018. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics – tenth edition*. John Wiley & Sons, UK.

- Smith CE, Parnell LD, Lai Ch-Q, Rush JE, Adin DB, Ordovás JM, Freeman LM. 2022. Matabolomic profiling in dogs with dilated cardiomyopathy eating non-traditional or traditional diets and in healthy controls. *Scientific Reports* **12**:1-14.
- Smith FWK, Tilley LP, Oyama MA, Sleeper MM. 2016. *Manual of canine and feline cardiology*. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Smrčková L, Smrček M. 2003. *Kapesní atlas psů*. Ottovo nakladatelství, Praha.
- Sosa I, Winter BD, Erger KE, Conlon TJ. 2015. In vitro evaluation of mitochondrial dysfunction and treatment with adeno associated virus vector in fibroblasts from Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy and pyruvate dehydrogenase kinase 4 mutation. *American Journal of Veterinary Research* **77**:156-161.
- Stabej P, Leegwater PAJ, Imholz S, Versteeg SA, et al. 2005. The canine sarcoglycan delta gene: BAC clone contig assembly, chromosome assignment and interrogation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in Doberman dogs. *Cytogenetic and Genome Research* **111**:140-146
- Studemann C, Bauersachs S, Weber K, Wess G. 2013. Detection and comparison of microRNA expression in the serum of Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy and healthy controls. *BioMed Central* **9**:12-26.
- Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon MR, et al. 2012. Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy (The protect study). *Journal of Veterinary Internal Medicine* **26**:1337-1349.
- Taggart K, Estrada A, Thompson P, Lourenco F, Kirmani S, Suzuki-Hatano S, Pacak ChA. 2017. PDK4 Deficiency Induces Intrinsic Apoptosis in Response to Starvation in Fibroblasts from Doberman Pinschers with Dilated cardiomyopathy. *BioResearch Open Access* **6.1**:182-191.
- Thrall DE. 2013. *Textbook of veterinary diagnostic radiology – sixth edition*. Elsevier, Missouri.
- Tidholm A, Jönsson L. 2005. Histologic Characterization of Canine Dilated Cardiomyopathy. *Sage Journals* **42**:1-8.
- UC Davis Veterinary Medicine. Veterinary Genetics Laboratory. Dilated Cardiomyopathy 1 and 2 in Doberman Pinschers. Available from www.vgl.ucdavis.edu/test/dcm1-2-doberman (Accessed April 2023).
- Ward JL, Chou Y, Yuan L, Dorman KS, Mochel JP. 2021. Retrospective evaluation of a dose-dependent effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term outcome in dogs with cardiac disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **35**:2102-2111.
- Ware WA. 2011. *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. Manson Publishing Ltd, London.

- Wess G, Domenech O, Dukes-McEwan J, Häggström J. 2017. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Cardiology* **19**:405-415.
- Willis R, Oliveira P, Mavropoulou A. 2018. *Guide to canine and feline electrocardiography*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
- Zákon na ochranu zvířat proti týrání. 1992. Available from www.zakonyprolidi.cz/cs/1992-246 (Accessed March 2023).

6 Seznam použitých zkratek a symbolů

ANP = Atrial natriuretic peptide = Natriuretický peptid A
APC = Atrial premature complexes = Předčasné síňové komplexy
BIG = Best in group = Vítěz skupiny
BNP = Brain natriuretic peptide = Natriuretický peptid B
CF = Color Doppler = Barevný Doppler
cTnI = Cardiac troponine I = Srdeční troponin I
DCM = Dilated cardiomyopathy = Dilatační kardiomyopatie
DKK = Dysplazie kyčelního kloubu
DLK = Dysplazie loketního kloubu
EDTA = Plná krev s některou ze solí etylendiaminotetraoctové kyseliny
EKG = Elektrokardiografie
FCI = Federation Cynologique Internationale = Mezinárodní kynologická federace
FS = Fractional shortening = Frakční zkrácení
LVIDd = Left ventricular internal diameter end diastole = Diastolický rozměr levé komory
LVIDs = Left ventricular internal diameter end systole = Systolický rozměr levé komory
NT-proBNP = N-terminální prohormon natriuretického peptidu B
PDK = Pyruvate dehydrogenase complex = Pyruvátdehydrogenáza
PDK4 = Pyruvate dehydrogenase kinase 4 = Pyruvátdehydrogenáza kináza 4
PHPV = Persistent hyperplastic primary vitreous = Zachování embryonálního cévního živení sklivce
PHTVL = Persistent hyperplastic tunica vasculosa lentis = Zachování embryonálního cévního živení čočky
PRA = Progresivní retinální atrofie
RTG = Rentgen
TDI = Tissue Doppler Imaging = Tkáňový Doppler
TSH = Thyreotropin
TTN = Titin
VPC = Ventricular premature complexes = Předčasné komorové komplexy

7 Seznam obrázků

Č. 1	Histologické preparáty.....	15
Č. 2	Křivka typického akčního potenciálu ve svalových buňkách srdce.....	17
Č. 3	Elektrokardiogram a načasování srdečních ozvů.....	19
Č. 4	Ukázka normálního komplexu na EKG.....	21
Č. 5	Záznam z EKG u feny dobrmana s DCM.....	22
Č. 6	Fotografie dobrmana při sonografickém vyšetření srdce.....	23
Č. 7	Záznam z M-Mode a dvourozměrné echokardiografie.....	24
Č. 8	Echokardiografická kritéria.....	24
Č. 9	Měření objemu levé komory podle Simpsonovy metody disků.....	25
Č. 10	Záznam z tkáňového dopplerovského zobrazení.....	26
Č. 11	Rentgenové snímky dutiny hrudní dobrmana s DCM.....	27
Č. 12	Grafické znázornění koncentrace troponinu I v krvi.....	29
Č. 13	Rodokmen generace dobrmanů s DCM.....	31
Č. 14	Chromatogram sekvence DNA zdravého a postiženého psa DCM.....	32
Č. 15	Graf znázorňující rozdíl v době přežití u dobrmanů léčených pimobendanem a těch, kterým bylo podáváno placebo.....	35
Č. 16	Graf porovnávající dobu přežití dobrmanů a psů jiných plemen.....	36

