

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

aus der Medizinischen Kleintierklinik
Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Diagnostische Parameter für die dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Judith Mäurer
aus Bremen

München 2010

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATUR: DIAGNOSTISCHE PARAMETER FÜR DIE DILATIVE KARDIOMYOPATHIE BEIM DOBERMANN.....	2
1.	Elektrokardiographie	4
2.	Echokardiographische Untersuchungsmethoden	6
2.1.	Methoden.....	6
2.1.1.	Zweidimensionale und M-Mode-Echokardiographie	7
2.1.2.	Simpson-Scheibchensumimationsmethode	9
2.1.3.	Dopplerverfahren	10
2.1.3.1.	Kontinuierliches, gepulstes und farbkodiertes Dopplerverfahren.....	10
2.1.3.2.	Gewebedoppler	11
2.1.4.	Zweidimensionales Speckle Tracking.....	13
2.1.4.1.	Displacement und Tissue Velocity Imaging	15
2.1.4.2.	Strain	16
2.1.4.3.	Automated Function Imaging	17
2.1.4.4.	Strain Rate	19
2.2.	Klinischer Einsatz	20
3.	Biomarker	24
3.1.	Natriuretische Peptide	24
3.2.	Andere Biomarker in der Tiermedizin	27
III.	MATERIAL UND METHODEN	29
1.	Patienten.....	29
1.1.	Einschlusskriterien	29
1.2.	Stadieneinteilung	30
1.2.1.	Herzgesunde Dobermänner	30
1.2.2.	„Noch-normal-Stadium"	30
1.2.3.	Okkultes Stadium	30
1.2.4.	Dekompensiertes Stadium.....	31
2.	Untersuchungen der Patienten.....	32
2.1.	Anamnese	32
2.2.	Klinische Untersuchung	32

2.3.	Elektrokardiographie	32
2.3.1.	Kurzzeit-Elektrokardiographie	32
2.3.2.	Langzeit-Elektrokardiographie	33
2.4.	Echokardiographie	33
2.4.1.	Zweidimensionale und M-Mode-Echokardiographie	34
2.4.2.	Blutflussdoppler-Echokardiographie	34
2.4.3.	Simpson-Scheibchensummationsmethode	35
2.4.4.	Farbgewebedoppler-Echokardiographie	36
2.4.5.	Automated Function Imaging	36
2.5.	Offline-Datenanalyse	37
2.5.1.	Motion-Mode	37
2.5.2.	Simpson-Scheibchensummationsmethode	37
2.5.3.	Farbgewebedoppler-Echokardiographie	38
2.5.3.1.	Auswahl eines Zyklus, Herzfrequenzbestimmung	38
2.5.3.2.	Zeitmarker	38
2.5.3.3.	Automatisches Tracking	39
2.5.3.4.	Analyse der Kurven	39
2.5.4.	Automated Function Imaging	40
2.5.4.1.	Auswahl eines Zyklus, Herzfrequenzbestimmung, Zeitmarker	40
2.5.4.2.	Automatisches Tracking und Kurvenanalyse	40
2.6.	Biomarker	42
2.6.1.	Blutentnahme und Verarbeitung	42
2.6.2.	Messung des B-Typ Natriuretischen Peptids	43
3.	Statistische Datenanalyse	43
3.1.	Erstellung von Referenzwerten	43
3.2.	Erstellung von Cut-Off-Werten	43
3.3.	Vergleiche	44
3.4.	Korrelationen	44
IV.	ERGEBNISSE	46
1.	Charakterisierung der Patienten	46
2.	Einteilung in Stadien	48
3.	Erstellung von Referenzwerten	59
4.	Erstellung von Cut-Off-Werten	64

4.1.	2D-Strain	65
4.1.1.	Tissue Velocity Imaging	65
4.1.2.	Strain und Strain Rate	67
4.2.	Automated Function Imaging	67
4.3.	Simpson-Scheibchen Summationsmethode	68
4.4.	M-Mode.....	70
5.	Vergleich verschiedener Methoden	73
5.1.	2D-Strain	73
5.2.	Automated Function Imaging	74
5.3.	M-Mode.....	76
6.	Vergleich verschiedener Krankheitsstadien	79
6.1.	2D-Strain	79
6.1.1.	Tissue Velocity Imaging	79
6.1.2.	Strain und Strain Rate	80
6.2.	Automated Function Imaging	81
6.2.1.	Einzelwanddarstellungen	82
6.2.2.	Vierkammerblick.....	82
6.3.	LA/Ao	83
6.4.	M-Mode und Simpson-Scheibchensummationsmethode.....	84
7.	Individueller Krankheitsverlauf	87
7.1.	Okkultes Stadium mit Rhythmusstörungen	87
7.2.	Okkultes Stadium mit echokardiographischen Veränderungen	88
8.	Korrelationen.....	90
8.1.	Nt-pro BNP mit 2D-Strain und Automated Function Imaging	90
8.2.	2D-Strain mit LA/Ao, M-Mode und Simpson	90
8.3.	Automated Function Imaging mit LA/Ao, M-Mode und Simpson.....	91
V.	DISKUSSION	92
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	110
VII.	SUMMARY	112
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	114
IX.	ANHANG	143

X.	DANKSAGUNG	156
-----------	-------------------------	------------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2D-Bild	Zweidimensionales Bild
3D	Dreidimensional
75% CI	75%-Konfidenzintervall
95% CI	95%-Konfidenzintervall
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
Ao	Aorta
AVC	Aortenklappenschluss
AVO	Aortenklappenöffnung
A-Welle	Spätdiastolische Welle (TVI und SR)
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
cGMP	Zyklisches Guanidin-Monophosphat
CI	Konfidenzintervall
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DoCM	Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESD	Endsystolischer Durchmesser
ESV	Endsystolisches Volumen
E-Welle	Frühdiaastolische Welle (TVI und SR)
FS	Verkürzungs-Fraktion
IVC	Isovolumetrische Kontraktionszeit

IVR	Isovolumetrische Relaxationszeit
LA	Linkes Atrium
LA/Ao	Verhältnis linkes Atrium zur Aorta
M-Mode	Motion-Mode
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MVC	Mitralklappenschluss
MVO	Mitralklappenöffnung
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SSSM	Simpson-Scheibchensummationsmethode
STE	Zweidimensionale Speckle Tracking Echokardiographie
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
TVI	Tissue Velocity Imaging
VES	Ventrikuläre Extrasystolen

I. EINLEITUNG

Die dilatative Kardiomyopathie ist mit Prävalenzen bis zu 62 % die häufigste Herzerkrankung beim Dobermann. Es handelt sich um eine Erkrankung mit einem autosomal dominanten Erbgang, von der hauptsächlich ältere Dobermänner betroffen sind. Der Verlauf der Krankheit, der durch eine okkulte Phase geprägt ist, erschwert eine sichere Diagnose. Diese okkulte Phase ist häufig nur durch ventrikuläre Arrhythmien gekennzeichnet, die zu Synkopen oder einem plötzlichen Herztod führen können. Solange keine detektierbaren echokardiographischen Veränderungen vorhanden sind, ist derzeit nur mit einem aufwendigen 24-Stunden Elektrokardiogramm eine sichere Diagnose möglich. Besonders in Hinblick auf den Zuchteinsatz junger Tiere, welche eventuell später erkranken, sowie dem rechtzeitigen Therapiebeginn spielt eine frühzeitige Diagnostik eine enorm große Rolle. Diese stellt jedoch, für die Kardiologen weltweit, noch immer eine große Herausforderung dar.

Ziel dieser Studie war es, verschiedene Parameter hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens in den verschiedenen Stadien der Krankheit sowie auch vor Krankheitsbeginn zu evaluieren. Daher wurden die 2D-Strain, der Motion-Mode (M-Mode) sowie die Simpson-Scheibchensummationsmethode (SSSM) anhand der bisher größten Dobermannpopulation untersucht. Zudem wurde eine relativ neue Methode, das Automated Function Imaging (AFI), evaluiert und Referenzwerte hierfür erstellt.

Alle untersuchten Parameter wurden in den verschiedenen Stadien der Krankheit näher betrachtet. Hierbei wurden unter anderem Cut-Off-Werte für die 2D-Strain und das AFI erstellt. Die bereits vorgegebenen Cut-Off-Werte des M-Mode und der SSSM wurden hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit getestet. Zudem erfolgte eine Analyse der Korrelation des 2D-Strain und des AFI mit den konventionellen Echoparametern und dem Biomarker NT-proBNP.

II. LITERATUR: DIAGNOSTISCHE PARAMETER FÜR DIE DILATATIVE KARDIOMYOPATHIE BEIM DOBERMANN

Beim Dobermann ist die dilatative Kardiomyopathie (DCM) mit Abstand die häufigste erworbene Herzerkrankung. In nordamerikanischen Studienpopulationen konnten Prävalenzen zwischen 45 bis zu 62 % festgestellt werden (O'GRADY, 1995b; O'GRADY & HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000a). Eine Studie in Deutschland zeigte eine Gesamtprävalenz von 50,7 % (SCHULZE et al., 2009). Es handelt sich beim Dobermann um eine familiäre Erkrankung mit einem autosomal dominanten Erbgang, wobei bis heute kein ursächliches Gen identifiziert werden konnte (MEURS et al., 2001a; MEURS et al., 2007). Bei den meisten Dobermännern tritt die Erkrankung erst auf, wenn sie älter sind. So waren in einer Studienpopulation von CALVERT und Mitarbeiter 77% der erkrankten Tiere zwischen fünf und zehn Jahre alt. SCHULZE und Mitarbeiter stellten an Dobermännern ebenfalls eine, mit dem Alter stetig zunehmende, Erkrankungsrate fest (CALVERT et al., 1997a; SCHULZE et al., 2009).

Charakteristisch für die Dobermann Kardiomyopathie (DoCM) ist, dass zu oder sogar vor dem Auftreten erster morphologischer Veränderungen, ventrikuläre Arrhythmien auftreten können. Ein plötzlicher Herztod aufgrund dieser Arrhythmien ist daher, neben dem kongestiven Herzversagen, eine der häufigsten Todesursachen bei erkrankten Dobermännern (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; TIDHOLM & JONSSON, 1997; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Der Verlauf der DoCM kann in drei Phasen unterteilt werden. In der ersten Phase, der so genannten „noch normal“ Phase, sind weder elektrokardiographische noch morphologische Veränderungen am Herzen erkennbar. Es liegt jedoch ein genetischer Defekt, sowie durch diesen Verursacht, ein Schaden auf zellulärer Ebene vor. Die zweite Phase wird als okkultes Stadium bezeichnet. Hierbei sind die Tiere aus Sicht der Besitzer komplett unauffällig, jedoch sind elektrokardiographisch ventrikuläre Arrhythmien oder morphologische Veränderungen am Herzen vorhanden. Auch das gleichzeitige Auftreten von elektro- und echokardiographischen Veränderungen ist möglich. Im okkulten

Stadium versterben etwa 30 % der betroffenen Hunde am plötzlichen Herztod. Bei der dritten Phase handelt es sich um das Stadium des kongestiven Herzversagens mit, auch für den Besitzer sichtbaren, klinischen Symptomen. Dieses Stadium gipfelt im Tod des Tieres, wobei bis zu 50 % der Dobermänner am plötzlichen Herztod und die Übrigen am kongestiven Herzversagen versterben (CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & HORNE, 1998; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; OYAMA et al., 2007). Der Verlauf der DoCM wird schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

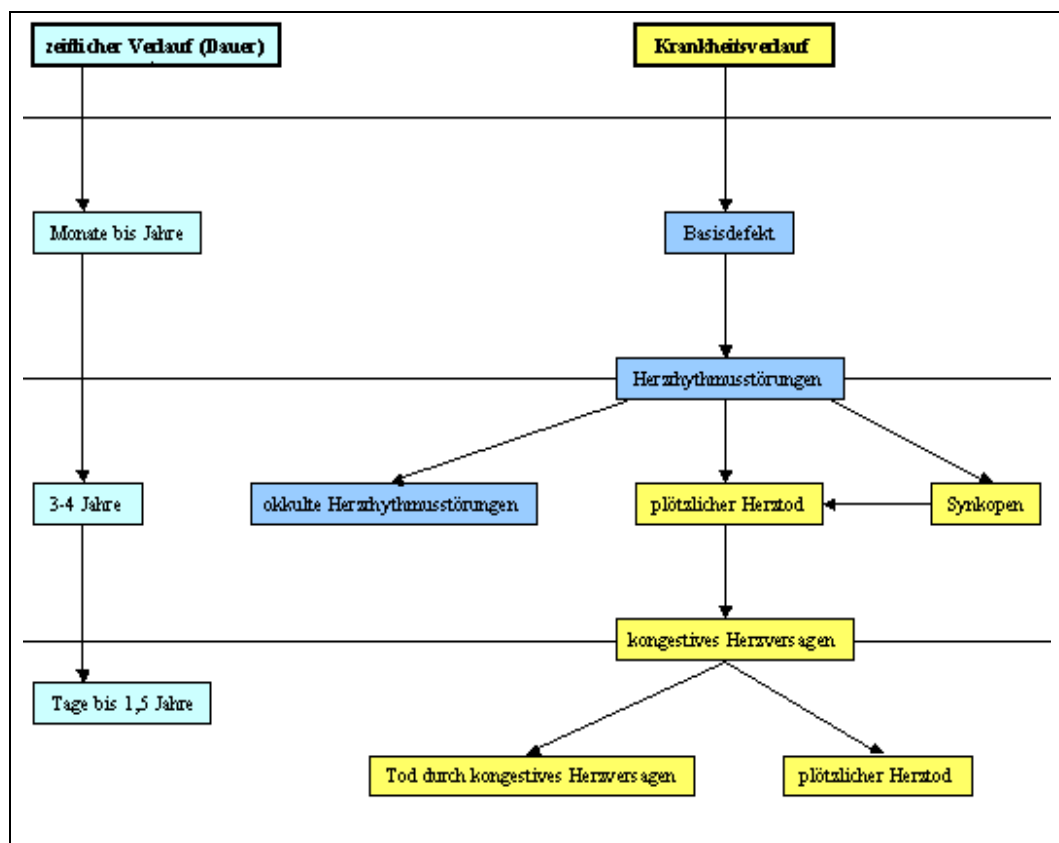


Abbildung 1: Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (CALVERT, 1995).

Anamnestisch zeigen Dobermänner im okkulten Stadium keine Hinweise auf eine bestehende Kardiomyopathie. Oft ist bei Ihnen auch die klinische Untersuchung komplett unauffällig. Dobermänner im dekompenzierten Stadium hingegen zeigen meist deutliche Symptome wie z.B. Leistungsschwäche, Gewichtsverlust, Synkopen, Dyspnoe, Husten und Aszites (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a). Bei der klinischen Untersuchung können auskultatorisch ein systolisches Herzgeräusch (sekundäre Mitralklappeninsuffizienz) sowie Arrhythmien und Tachykardien festgestellt werden. Einhergehend mit den Rhythmusstörungen kann es zu einem schwachen

Puls oder zu einem Pulsdefizit kommen. Im dekompensierten Stadium haben die erkrankten Hunde oft blasse Schleimhäute sowie eine verlängerte kapilläre Füllungszeit (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; KITTLESON & KIENLE, 1998).

Röntgenologisch kann bei Dobermännern im fortgeschrittenen Stadium eine Kardiomegalie vorhanden sein. Wenn sie bereits dekompensiert sind, ist ein Linksherzversagen mit gestauten Lungenvenen und einem Lungenödem oder ein Rechtsherzversagen mit Aszites und Pleuralerguss feststellbar (Abbildung 2). Ein beidseitiges Herzversagen ist ebenfalls möglich (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1998; SISSON et al., 1999a; CALVERT & BROWN, 2004).



Abbildung 2: Latero-laterale Röntgenaufnahmen eines Dobermanns mit dilatativer Kardiomyopathie.

1. Elektrokardiographie

Elektrokardiographisch können sowohl im Kurzzeit- als auch im Holter-EKG (Langzeit-EKG) Veränderungen vorhanden sein, die auf eine DoCM hinweisen. Mögliche Veränderungen in der EKG-Morphologie, welche bei Dobermännern mit einer DCM auftreten, sind eine verbreiterte P-Welle, verbreiterte QRS-Komplexe sowie eine Hypervoltage. Abweichungen von der mittleren elektrischen Herzachse sind eher selten. Rhythmusstörungen, welche mit einer DoCM einhergehen können, sind uni- oder multifokale ventrikuläre Extrasystolen (VES), ventrikuläre Couplets, Triplets, Bigemini oder Tachykardien, und final

auch Kammerflimmern (Abbildung 3). Auch supraventrikuläre Arrhythmien wie supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) oder Vorhofflimmern sind möglich (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; SISSON et al., 1999a; CALVERT & BROWN, 2004).

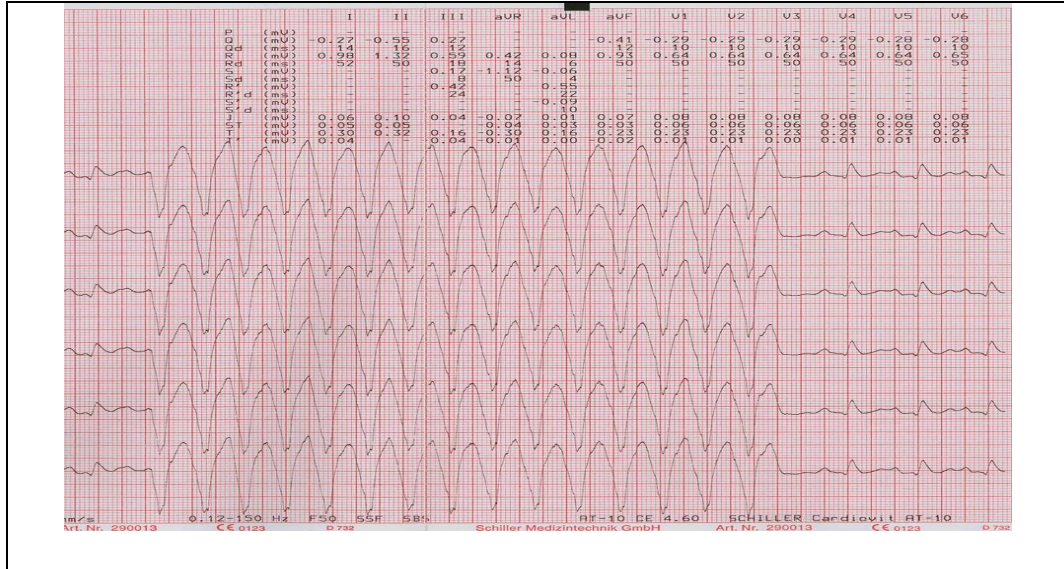


Abbildung 3: Ausschnitt aus dem EKG eines Dobermanns mit ventrikulärer Tachykardie.

Im weiter fortgeschrittenen Stadium einer DoCM können die oben genannten Arrhythmien häufig bereits im Kurzzeit-EKG beobachtet werden. Es ist jedoch aufgrund der Anzahl der VES im Kurzzeit-EKG keine Aussage über das Auftreten von diesen über einen längeren Zeitraum zu treffen. Ein Effekt den MEURS und Mitarbeiter (2001) bei Boxern ebenfalls beschrieben. So kann es vorkommen, dass Hunde, die im Fünf-Minuten-EKG nur eine VES aufweisen, im Holter-EKG über 24 Stunden zahlreiche VES zeigen. Auch der umgekehrte Fall ist hierbei möglich. Das Kurzzeit-EKG zeigte beim Dobermann im Vergleich zum Holter-EKG mit 96,5 % eine recht akzeptable Spezifität, während die Sensitivität mit 61,8 % sehr gering ist (KITTLESon & KIENLE, 1998; MEURS et al., 2001b; SCHULZE et al., 2008).

Somit ist das Holter-EKG derzeit die Methode der Wahl um Patienten im okkulten Stadium zu detektieren (MEURS et al., 2001b; O'GRADY, 2002). In diesem Stadium treten häufig hunderte bis zu zehntausenden VES auf, zu denen sich im späteren Stadium auch häufig noch komplexere ventrikuläre Arrhythmien gesellen (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b). Der so genannte plötzliche Herztod wird hierbei durch anhaltende ventrikuläre Tachykardien

verursacht, die im Kammerflimmern münden (CALVERT et al., 1996; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; CALVERT et al., 2000b).

2. Echokardiographische Untersuchungsmethoden

Echokardiographische Veränderungen im Sinne einer DoCM können bereits in der okkulten Phase auftreten. Primär kommt es dabei zu einer systolischen und diastolischen Dysfunktion des Myokards. Die Wandstärken können vermindert und der linksventrikuläre Durchmesser, sowohl in der Systole als auch sekundär in der Diastole, vergrößert sein. Die Unterscheidung zwischen einer beginnenden DoCM und einem gesunden Herzen ist hierbei aber oft nicht eindeutig definiert. Im klinischen Stadium schreiten die pathologischen echokardiographischen Veränderungen weiter fort. Zusätzlich zu der Volumenüberladung des linken, oder auch des rechten Ventrikels, können sich, durch die zunehmende Dekompensation, auch die betroffenen Atrien vergrößern (Abbildung 4) (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; CALVERT et al., 2000a; O'SULLIVAN et al., 2007).

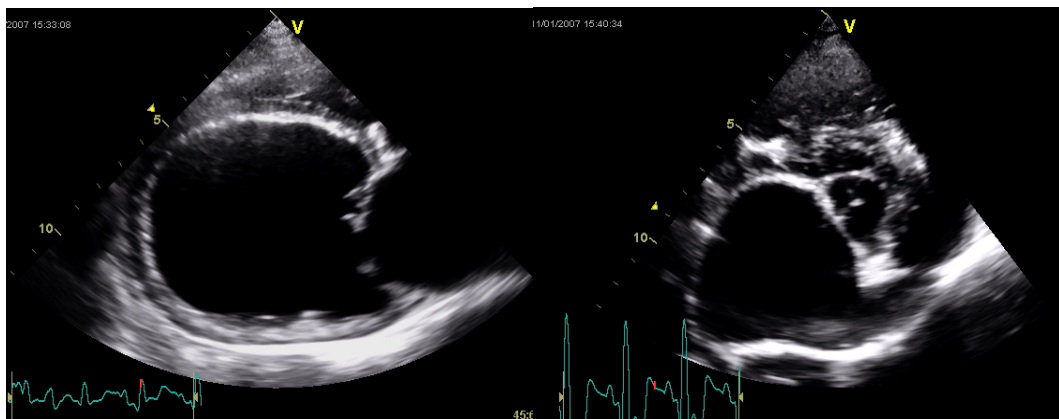


Abbildung 4: Dobermann mit hochgradig dekompenzierter dilatativer Kardiomyopathie (links: rechtsparasternale Längsschneise; rechts: Kurzschnittansicht auf Höhe der Herzbasis).

2.1. Methoden

Die echokardiographische Beurteilung der DCM erfolgt zumeist mit Hilfe der konventionellen linksventrikulären Durchmesser sowie den Blutflussprofilen. Weitere Methoden, welche immer mehr zum Einsatz kommen, sind die SSSM sowie die Gewebedoppler-Parameter (CALVERT & BROWN, 1986; O'GRADY, 1995a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CHETBOUL et al., 2007a; O'SULLIVAN et al., 2007; SIMAK, 2008).

2.1.1. Zweidimensionale und M-Mode-Echokardiographie

Die zweidimensionale Echokardiographie (2D-Echokardiographie) dient der Darstellung der anatomischen Herzstrukturen. Diese können hierbei subjektiv hinsichtlich ihrer Morphologie und (eingeschränkt) ihrer Funktion beurteilt werden. Bei der M-Mode-Echokardiographie werden die Strukturen des Herzens entlang einer horizontalen Achse gegen die Zeit aufgetragen (Abbildung 5). So können Bewegungen der Herzstrukturen in der Systole und Diastole sichtbar gemacht werden. Mit dem M-Mode ist somit eine Messung der Wanddicken, der Kavitäten und der Herzklappenbewegungen möglich. Pathophysiologische Größenveränderungen, vor allem des linken Ventrikels, können hierbei objektiv festgestellt werden (POULSEN-NAUTRUP & TOBIAS, 1998; FEIGENBAUM, 2005).

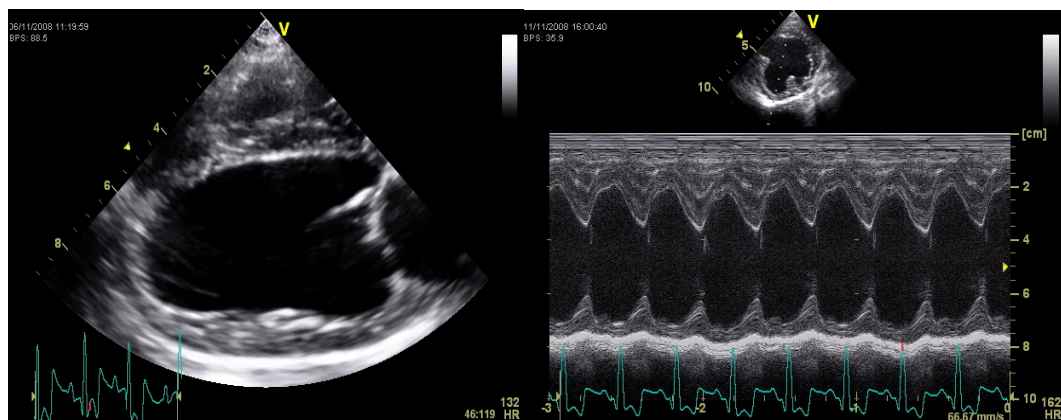


Abbildung 5: Ventrikel eines Dobermanns im 2D-Bild (links) und im M-Mode (rechts).

Mit dem M-Mode können aus der rechtsparasternalen Längs- oder Kurzachse der enddiastolische Durchmesser (EDD) und der endsystolische Durchmesser (ESD) bestimmt werden. Diese Parameter können herangezogen werden um eine Volumenüberladung festzustellen und um die systolische Funktion zu beurteilen. Mit Hilfe der von Teichholz und Mitarbeiter erstellten Formeln lassen sich aus dem EDD und ESD auch linksventrikuläre Volumina errechnen. Die Berechnung der Verkürzungsfraktion (*fractional shortening*, FS), welche ein weiterer Parameter für die systolische Funktion ist, kann ebenfalls mithilfe des EDD und ESD vorgenommen werden. Die FS wird dabei in Prozent angegeben und mit folgender Formel bestimmt: $FS = (EDD - ESD) / EDD \times 100$ (BONAGURA, 1983; POULSEN-NAUTRUP & TOBIAS, 1998; TEICHHOLZ et al., 1976).

Der M-Mode unterliegt jedoch auch einigen Limitationen. Da die Messung nur an einer Stelle des linken Ventrikels erfolgt, können z.B. lokale myokardiale Dysfunktionen übersehen werden. Ein ungenauer Anschallwinkel kann leicht zu einer Überschätzung der Dimensionen führen. Auch bei Volumenmessungen ist die Genauigkeit des M-Modus limitiert, da die Ventrikelform, je nach Rasse und kardialer Erkrankung, stark variiert (FEIGENBAUM, 1975; WYATT et al., 1980; LANG et al., 2005). In den neuesten humanmedizinischen Empfehlungen des Komitees der American Society of Echocardiography (ASE) wird zudem empfohlen, keine Messungen nach Teichholz mehr durchzuführen (LANG et al., 2006).

Beim Dobermann gibt es bezüglich der Referenzwerte je nach Studie Unterschiede. O`SULLIVAN gab 2007 unterschiedliche Cut-Off-Werte für männliche und weibliche Dobermänner an. Hierbei teilte er Rüden mit einem EDD < 42,7 mm und ESD < 34,7 mm sowie Hündinnen mit einem EDD < 40,9 mm und einem ESD < 33,1 mm als eindeutig gesund ein. Beide Geschlechter galten als eindeutig krank, wenn der EDD > 49,0 mm und der ESD > 42 mm lag. Einen zusätzlichen Unterschied bei der Referenzwerterstellung stellte die Wahl der Ebene dar. Die von KRAUS und Mitarbeiter (2009) erstellten Cut-Off-Werte mit einem EDD > 49 mm und ESD > 39 mm wurden aus der rechtsparasternalen Kurzsachse erstellt. O`GRADY und Mitarbeiter (2009) hingegen nahmen die rechtsparasternale Längsachse zur Erstellung ihrer Cut-Off-Wert (EDD > 49 und ESD > 42 mm). Des Weiteren nutzten sie eine Gleichung, welche das Körpergewicht in kg zur Bestimmung der Cut-Off-Werte mit einbezog. Im Jahre 1997 definierten CALVERT und Mitarbeiter eine FS unter 25 % beim Dobermann als reduziert, wobei sie diese zur Beurteilung eine DoCM auch sehr kontrovers diskutierten. Eine FS gleich oder unter 15 % deutet auf ein Herzversagen hin (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; O`GRADY, 1995a; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001; O`SULLIVAN et al., 2007; KRAUS et al., 2009; O`GRADY et al., 2009).

Ein weiterer Parameter, der mit dem M-Mode erstellt werden kann, ist die E-Point to Septal Separation (EPSS). Definiert wird diese als Distanz zwischen dem septalen Endokard und dem Punkt der maximalen ersten Öffnung des anterioren Mitralklappensegels (E-Point). Bei Dobermännern die sich im beginnenden

dekompensierten Stadium befanden, konnten erhöhte EPSS-Werte über 16 mm festgestellt werden, als physiologisch galt eine EPSS unter sieben (D'CRUZ et al., 1979; CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b).

2.1.2. Simpson-Scheibchensummationsmethode

Laut dem ASE ist die SSSM in der Humanmedizin der Goldstandard zur zweidimensionalen Volumenbestimmung des linken Ventrikels. Die Messung erfolgt im 2D-Bild sowohl im linksapikalen Zwei- und Vierkammerblick. Nach Markierung der Begrenzung des linken Ventrikels entlang des Endokards und Messung der Länge zwischen Mitte des Mitralanulus und der Herzspitze, erstellt das Programm automatisch elliptische Scheibchen, aus welchen das Volumen errechnet werden kann. Zur biplanen Bestimmung wird aus dem Durchmesser des linksapikalen Zwei- und Vierkammerblicks der Querschnitt der Scheiben errechnet. Wenn keine zwei orthogonalen Ebenen zur Verfügung stehen, kann die Messung auch nur in einer Ebene vorgenommen werden. Hierbei wird angenommen, dass die Scheiben ringförmig sind. Um bezogen auf die Herzgröße adequate Werte zu erhalten, wird meist die Körperoberfläche in Quadratmetern zur Normalisierung herangezogen (KURODA et al., 1994; KITTLESON & KIENLE, 1998; FEIGENBAUM, 2005; LANG et al., 2005; LANG et al., 2006).

PLUIM und Mitarbeiter belegten, dass im Vergleich zur Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), die M-Mode-Echokardiographie zur Volumenmessung unterlegen ist. Eine gute Korrelation bestand jedoch zwischen den Volumina der SSSM und den mit der Computer-Tomographie (CT) und dem MRT ermittelten (PLUIM et al., 1997; STOLZMANN et al., 2008).

In der Tiermedizin wurde die SSSM bereits in mehreren Studien zur Mitralklappenendokardiose angewandt. Hierbei wurde eine signifikante Korrelation des Schweregrades der Mitralklappenendokardiose mit dem enddiastolischen Volumen festgestellt (SERRES et al., 2008). GERLACH erstellte 2008 Referenzwerte für die SSSM bei Hunden. Bei Hunden über 20 kg konnte hierbei eine gute Korrelation der errechneten Volumina mit dem Körpergewicht und der daraus hergeleiteten Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) festgestellt werden. Beim ausgewachsenen Dobermann (ca. 30 bis 45 kg) würde demnach der Mittelwert der oberen Grenze des enddiastolischen Volumens (EDV) bei ungefähr 100 ml/BSA m² und die des endsystolischen

Volumens (ESV) bei 55 ml/BSA m² liegen (GERLACH et al., 2008). SIMAK erstellte im selben Jahr Referenzwerte speziell für den Dobermann. Die hier genannten Mittelwerte aus den zwei gemessenen Ebenen wurden ebenfalls pro Quadratmeter BSA angegeben und betragen für das EDV 73,6 ml/m² und für das ESV 38,7 ml/m². Es konnten signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten des EDV und ESV in den verschiedenen Krankheitsstadien festgestellt werden. So hatten Dobermänner im „noch normal“ oder okkulten Stadium ein EDV von ca. 95 ml/m² und ein ESV von ca. 55 ml/m². Im dekompensierten Stadium betrug das EDV 150 ml/m² und das ESV 105 ml/m² (SIMAK, 2008).

2.1.3. Dopplerverfahren

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Anwendung des Dopplerverfahrens. So können mittels des Blutflussdopplers die Bewegungsgeschwindigkeit und die Bewegungsrichtung des Blutes gemessen werden. Durch andere Filtereinstellungen ist aber auch eine Messung der Myokardbewegungen möglich (GARCIA et al., 1998; POULSEN-NAUTRUP & TOBIAS, 1998).

2.1.3.1. Kontinuierliches, gepulstes und farbkodiertes Dopplerverfahren

Beim kontinuierlichen Dopplerverfahren (*Continuous Wave Doppler*, CW-Doppler) finden das Aussenden und Empfangen der Ultraschallwellen kontinuierlich statt. Somit können entlang des ganzen Schallstrahls die maximalen Geschwindigkeiten aufgezeichnet werden. Das gepulste Dopplerverfahren (*Pulsed Wave Doppler*, PW-Doppler) basiert darauf, dass abwechselnd Ultraschallwellen ausgesendet und dann wieder empfangen werden. Der Nachteil hierbei ist, dass der PW-Doppler somit abhängig vom Nyquist-Limit und dem Aliasing-Phänomen ist. Diesen Nachteil hat der CW-Doppler nicht und daher sind hohe Geschwindigkeiten nur mit ihm darzustellen. Der Vorteil des PW-Dopplers hingegen ist, dass er in einer genau definierten Region aufzeichnet und somit die Geschwindigkeit lokalisierbar ist. Beim farbkodierten Dopplerverfahren handelt es sich auch um einen PW-Doppler und somit unterliegt es den gleichen, oben bereits genannten, Vor- und Nachteilen. Der laminare Blutfluss ist farblich so kodiert, dass Rot einen Blutfluss auf den Schallkopf zu und Blau von ihm weg entspricht. Grün und Gelb sind die turbulenten Blutflüsse, während die Helligkeit der Farben ebenfalls eine Aussage über die Geschwindigkeit zulässt (POULSEN-

NAUTRUP & TOBIAS, 1998; FEIGENBAUM, 2005).

O'SULLIVAN und Mitarbeiter wandten 2007 verschiedene Blutflussprofile und das farbkodierte PW-Doppler Verfahren an, um die diastolische Dysfunktion bei der DoCM zu beurteilen. Zwischen den verschiedenen Gruppen (herzgesund, okkult und dekompensiert) wurden signifikante Unterschiede festgestellt, welche die zunehmende diastolische Dysfunktion anhand der oben genannten Methoden widerspiegelten (O'SULLIVAN et al., 2007).

Mittels des PW-Spektraldopplers kann auch der Myocardial Performance Index (MPI), zur Beurteilung der systolischen und diastolischen myokardialen Leistung, erstellt werden (TEI, 1995). Speziell beim Dobermann konnte BALOI (2003), anders als in human- und tiermedizinischen Studien bei Patienten mit DCM, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen herzgesunden und kranken Hunde feststellen (TEI, 1995; LEE et al., 2002; BALOI, 2003). Dieses Ergebnis wurde von SIMAK und Mitarbeitern 2008 anhand einer größeren Dobermannpopulation bestätigt (SIMAK, 2008).

2.1.3.2. Gewebedoppler

Die physikalischen Grundlagen des Gewebedopplers sind im Wesentlichen die gleichen, wie die des Blutflussdopplers. Da das myokardiale Gewebe sich langsamer bewegt und auch ein viel stärkerer Schallreflektor ist als das Blut, werden jedoch andere Filtereinstellungen benötigt. Die zeitlichen Filter müssen so gewählt sein, dass nur langsame Bewegungen detektiert werden können. Aufgrund der hohen Amplitude der Dopplersignale des Myokards sollte die Verstärkereinstellung (Gain) herabgesetzt werden (GARCIA et al., 1998; TRAMBAIOLO et al., 2001; CHETBOUL, 2002; FEIGENBAUM, 2005).

Die myokardiale Bewegung findet, wie in Abbildung 6 dargestellt, sowohl longitudinal als auch zirkumferentiell und radial statt. Während die longitudinale entlang des Schallstrahls von der Apex zur Basis der myokardialen Wände im Vierkammerblick gemessen wird, werden die radiale und zirkumferentielle in der rechten parasternalen Kurzachse beurteilt (D'HOOGHE et al., 2000; GALDERISI et al., 2006).

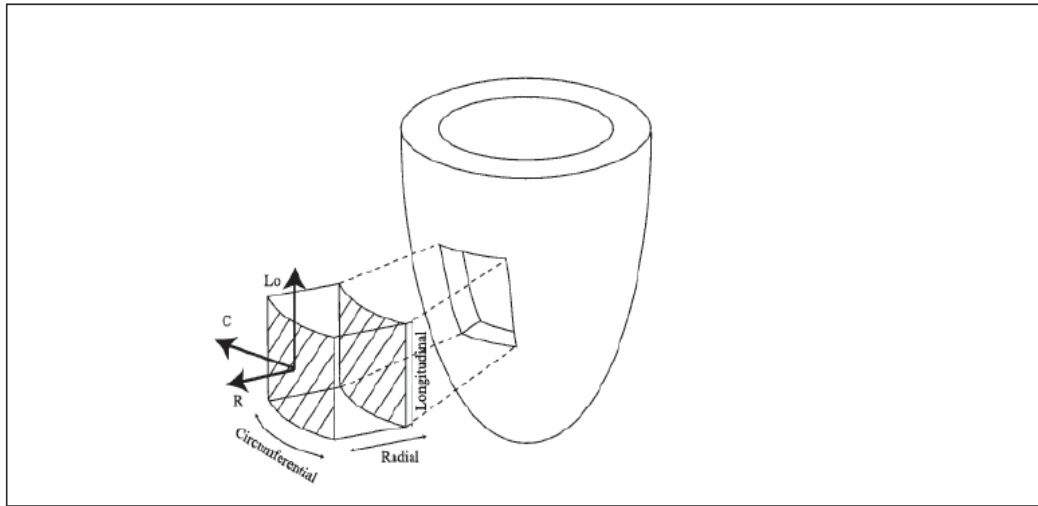


Abbildung 6: Lokales Herzkordinatensystem (R = radiale Achse, C = zirkumferentielle Achse, Lo= longitudinale Achse; nach (D'HOOGHE et al., 2000).

Es gibt unterschiedliche Verfahren, mit denen der Gewebedoppler eingesetzt werden kann. Mit einem gepulsten Gewebedoppler kann man, wie beim PW-Doppler bereits beschrieben, ein kleines Messfenster in das Myokard legen. So sind die myokardialen Bewegungen in genau dieser Region analysierbar. Beim Farb-M-Mode kommt ein normaler M-Mode-Modus zum Einsatz, über den aber Farbgewebedoppler Informationen gelegt wurden. Hiermit ist dann über die Helligkeit der Farben, die Gewebegeschwindigkeit abschätzbar (TRAMBALIOLO et al., 2001; FEIGENBAUM, 2005).

Beim Farbgewebedoppler handelt es sich um ein 2D-Graubild, über das ein Echtzeit-Farbdoppler gelegt wird. Im Gegensatz zu den bereits genannten Gewebedoppler-Verfahren kann mit dem Farbgewebedoppler zusätzlich zur Gewebegeschwindigkeit (*Tissue Velocity Imaging*, TVI) auch noch die Strain (Verformung) und die Strain Rate (Verformungsrate, SR) des Gewebes festgestellt werden (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT, 2002; FEIGENBAUM, 2005). Im Vergleich mit dem MRT und der Sonomikrometrie wiesen die Parameter Strain und die SR eine gute Korrelation auf (GORCSAN et al., 1997; EDVARSDEN et al., 2002).

Ein weiterer Vorteil des Farbgewebedopplers ist, dass mehrere Segmente, auch in zwei oder drei Wänden, simultan ausgewertet werden können. Im Gegensatz zum PW-Doppler hat der Gewebedoppler eine schlechtere zeitliche Auflösung. Diese kann jedoch durch die hohen Bildraten, welche heutzutage möglich sind, kompensiert werden (TRAMBALIOLO et al., 2001). Die Auswertung der Daten

kann erst im Offline-Modus erfolgen. Hierzu werden Messzellen in die zu untersuchenden Myokardregionen gelegt, welche graphisch die typischen Kurvenverläufe der TVI, Strain und SR wiedergeben (FEIGENBAUM, 2005). Die Parameter TVI, Strain und SR werden unter Punkt 2.4. eingehender beschrieben.

2.1.4. Zweidimensionales Speckle Tracking

Die zweidimensionale Speckle Tracking Echokardiographie (STE) ist eine Methode welche ohne Dopplerdaten die Parameter TVI, Strain und SR aus einem 2D-Graubild analysieren kann. Das zugrunde liegende Prinzip sind natürliche akustische Marker, auch Speckles genannt. Bei den Speckles handelt es sich um reflektierte Ultraschallwellen aus dem Myokard, welche für jede Geweberegion ein typisches Muster aufweisen. Sie folgen der Myokardbewegung von Bild zu Bild über den Herzzyklus hinweg und können automatisch verfolgt werden („Tracking“, Abbildung 7). Durch diese Ortsänderung der Speckles kann die regionale Myokardbewegung in Form von TVI, Strain, SR und Displacement, sowie auch die Amplitude der systolischen Rotation, festgestellt werden (HELLEVALLE et al., 2005; STOYLEN, 2005; RAPPAPORT et al., 2006; CHETBOUL et al., 2007b).

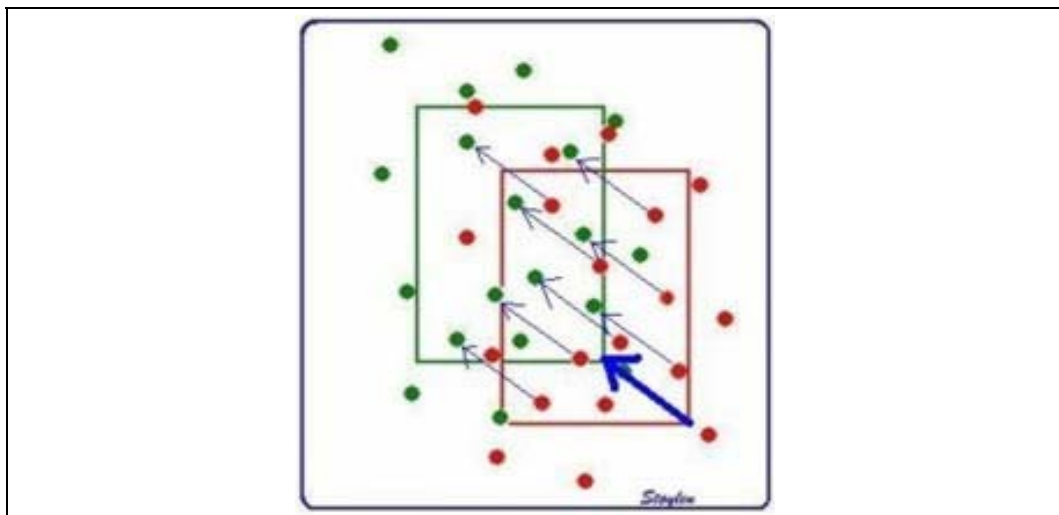


Abbildung 7: Bewegung der Speckles (rot = ursprüngliche Position, grün = Position der Speckles im neuen Bild, blaue Pfeile = messbare Bewegung der Speckles) (STOYLEN, 2005)

Ein Vorteil der STE, auch 2D-Strain genannt, gegenüber dem Gewebedoppler ist die Unabhängigkeit von den Myokardbewegungen. Da die direkten Bewegungen einer Myokardregion gemessen werden, sind Fehler wie bei Dopplermessungen, welche in Bezug auf einen externen Punkt stattfinden, nicht vorhanden. Zum

anderem treten Winkelfehler, welche leicht zu einer Unterschätzung des TVI, der Strain und SR führen, nicht auf. Dies kommt daher, dass die Myokardbewegungen unabhängig in Bezug auf den Anschallwinkel sind (LANGELAND et al., 2005; AMUNDSEN et al., 2006). Validiert wurde die STE mit dem MRT, der Sonomikrometrie und dem Gewebedoppler. Hierbei zeigte sich eine gute Korrelation der STE-Ergebnisse mit denen der Standardmethoden (LEITMAN et al., 2004; TOYODA et al., 2004; INGUL et al., 2005; KORINEK et al., 2005; LANGELAND et al., 2005; NOTOMI et al., 2005; AMUNDSEN et al., 2006; CHO et al., 2006). CHO und Mitarbeiter bewiesen auch, dass die STE dem Gewebedoppler zur Erkennung von ischämischem und gesundem Gewebe überlegen ist. (CHO et al., 2006)

Eine weitere Modalität des 2D-Strains ist die kombinierte Nutzung mit Gewebedopplerdaten. Hierbei werden simultan zum Graubild die Gewebedopplerdaten aufgezeichnet. Voraussetzung hierfür sind relativ neue Ultraschallgeräte, welche eine ausreichende Bildrate und eine gute laterale Auflösung ermöglichen. Das Tracken erfolgt bei dieser Kombination zum einen entlang des Schallstrahls mit dem Gewebedoppler, zum anderen transversal mittels Speckle Tracking im Graubild. Gerade in der Tiermedizin bietet diese Modalität hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Anwendung einen großen Vorteil, da die Patienten meist sehr hohe Herzfrequenzen haben (STOYLEN, 2005). Die kombinierte Methode kann auf drei verschiedene Arten verwendet werden. So kann die Datenerhebung, wie beim 2D-Strain oben beschrieben, z.B. alleine stattfinden. Eine andere Möglichkeit ist, dass das Tracken automatisch wie beim 2D-Strain stattfindet, die Berechnung jedoch nur anhand der Gewebedopplerdaten erfolgt. Als dritte Möglichkeit gibt es die Methode in der beide Daten zusammen verwendet werden (INGUL et al., 2005; STOYLEN, 2005). KELLER verglich 2006 diese drei Kombinationen und den konventionellen Gewebedoppler an herzgesunden Hunden unter klinischen Bedingungen. Die Reproduzierbarkeit der Speckle-Tracking Methoden war insgesamt gut und teilweise sogar besser als beim Gewebedoppler. Lediglich die Methode, in der die Auswertung vom 2D-Strain und TDI-Daten zusammen erfolgte, hatte zum einen eine relativ schlechte Reproduzierbarkeit und zum anderen lieferte sie nicht erklärbare Ergebnisse (KELLER, 2007). Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin wurde in Vergleichsstudien

festgestellt, dass das 2D-Strain bei den meisten Parametern niedrigere Messwerte als das konventionelle TDI liefert (LEITMAN et al., 2004; INGUL et al., 2005; SERRI et al., 2006; KELLER, 2007).

2.1.4.1. Displacement und Tissue Velocity Imaging

Displacement und TVI sind Parameter, die Auskunft über die Bewegung der einzelnen myokardialen Abschnitte während der Herzzyklen liefern. Diese verändern, jeweils mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, ihre Position. Der Bezugspunkt für diese Messungen ist hierbei der Schallkopf. Das Displacement gibt die einzelnen Lageänderungen des Myokards an, während das TVI genau diese dann pro Zeiteinheit wiedergibt. Das Displacement wird im Millimeter und das TVI in cm/s angegeben (VOIGT, 2002; SUTHERLAND & HATLE, 2004). Die TVI-Kurve besteht in der Systole aus einer positiven S-Welle, da die Bewegung zum Schallkopf hin, positive Werte angibt. Direkt nach der S-Welle kommt die Phase der isovolumetrischen Relaxation, welche zwischen dem Semilunarklappenschluß und der Atrioventrikularklappenöffnung liegt. In der Diastole folgen die negative E-Welle (frühdiaastolische Füllung, *early diastole*) und die ebenfalls negative A-Welle (spätdiaastolische Füllung, *atrial contraction*), deren Bewegung vom Schallkopf weggeht. Zwischen diesen zwei Wellen liegt eine Plateau-Phase, die so genannte Diastase, in der keine myokardialen Bewegungen stattfinden. Nach der A-Welle folgt die Phase der isovolumetrischen Kontraktion, welche durch den Atrioventrikularklappenschluss und der Semilunarklappenöffnung begrenzt wird (Abbildung 8) (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT, 2002; NIKITIN & WITTE, 2004; SUTHERLAND & HATLE, 2004; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004; STOYLEN, 2005).

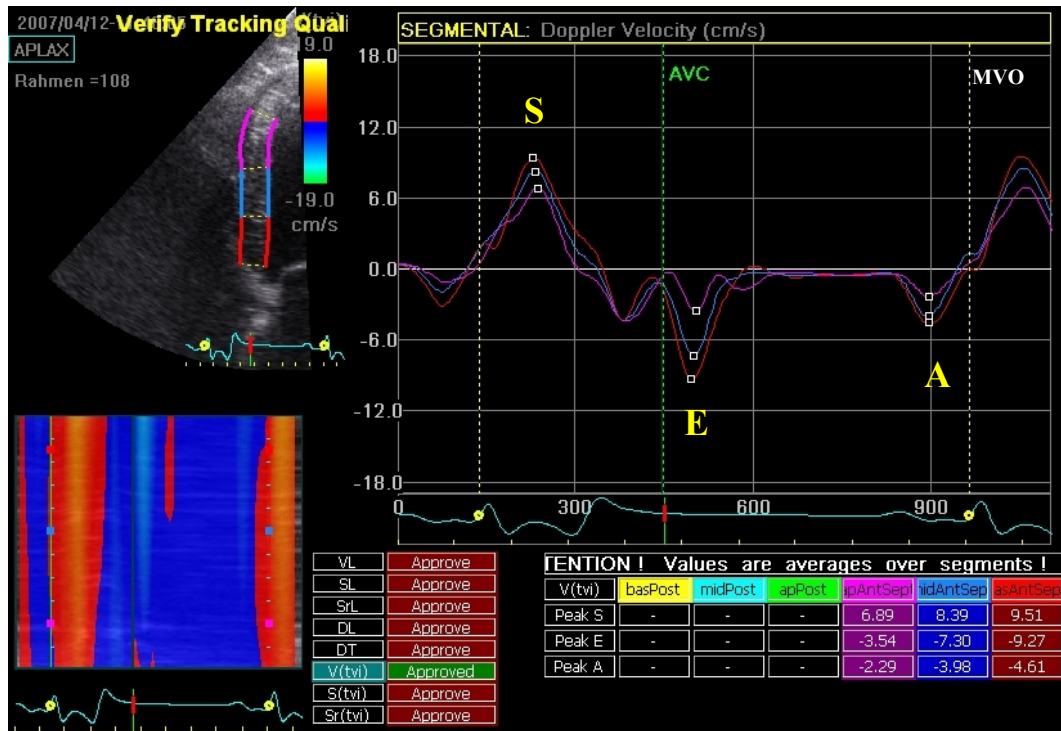


Abbildung 8: Tissue Velocity (cm/s) im interventrikulären Septum, Kurvenmaxima durch die entsprechenden Buchstaben markiert (S = Systole, E = frühdiastolische Füllung (*early diastole*), A = spät-diastolische Füllung (*atrial contraction*), AVC = Aortenklappenschluss (*atrial valve closure*), MVO = Mitralklappenöffnung (*mitral valve opening*)).

2.1.4.2. Strain

Die myokardiale Deformation wird mittels der Strain (Verformung) messbar. Die Strain ist ein Parameter, welcher die dreidimensionale Deformation des Myokards während eines gesamten Herzzyklus wiedergibt. Auf ein eindimensionales Objekt bezogen, würde die Strain daher die Verlängerung und die Verkürzung dieses Objekts widerspiegeln. Die Deformation besteht aus der longitudinalen Verkürzung, der radialen Dickenzunahme und einer zirkumferentiellen Verkürzung. Da es sich bei der Strain um eine dimensionslose Größe handelt, wird sie in % angegeben (D'HOOGHE et al., 2000; SUTHERLAND & HATLE, 2004; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004; STOYLEN, 2005).

Die longitudinale Strain-Kurve wird während der Systole zunehmend negativer und erreicht ihren Peak, also den Punkt der maximalen longitudinalen myokardialen Verkürzung, zum Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses (AVC, *Aortic Valve Closure*). In der Diastole kehrt die Kurve wieder zurück zur Nulllinie, welche der myokardialen Ausgangsposition entspricht (Abbildung 9). Bei der radialen Strain wird die Dickenzunahme des Myokards während der Systole wiedergegeben. Die Strain-Kurve hat hierbei entgegengesetzt zur

longitudinalen Strain einen positiven Verlauf. Die zirkumferentielle Strain Kurve hat wie die longitudinale einen negativen Verlauf (D'HOOGHE et al., 2000; URHEIM et al., 2000; KOWALSKI et al., 2001; WEIDEMANN et al., 2002; YIP et al., 2003; SUTHERLAND & HATLE, 2004; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004).

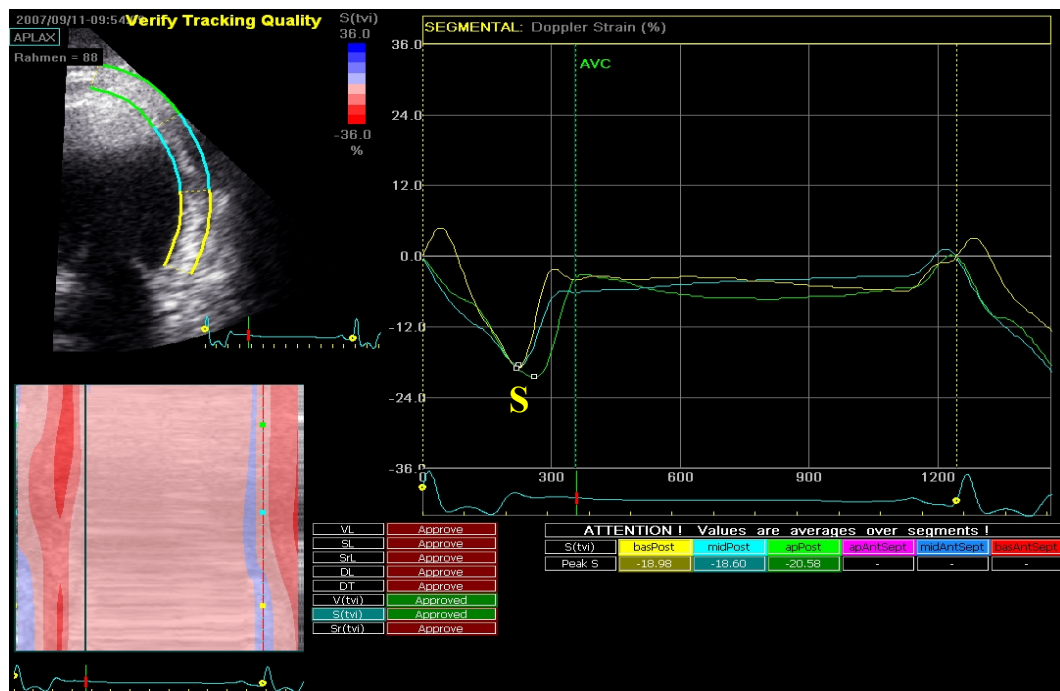


Abbildung 9: Strain (%) in der linken freien Wand, Kurvenmaximum durch entsprechende Buchstaben gekennzeichnet (S = Systole).

2.1.4.3. Automated Function Imaging

Beim Automated Function Imaging (AFI) handelt es sich um eine Weiterentwicklung des 2D-Strain. Die Berechnung erfolgt mittels Speckle Tracking, jedoch kann im Gegensatz zum 2D-Strain nur die longitudinale Strain berechnet werden. Diese kann hierbei aus drei verschiedenen longitudinalen 2D-Graubildern (apikale Längsachse, Zwei- und Vierkammerblick) berechnet werden. Der große Vorteil zum herkömmlichen 2D-Strain ist, dass das AFI, unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers, sehr einfach anzuwenden ist. Es müssen nur drei Punkte im Myokard verankert werden. Zwei auf jeder Seite des Mitalklappenannulus und der dritte in der Apex des linken Ventrikels. Über einen Herzzyklus hinweg erfolgt dann das automatische Tracken, wobei sechs U-förmige Regions of Interest (ROI) gebildet werden. Diese stehen für je ein basales, ein mediales und ein apikales Segment für die linke freie Wand und das Septum. Bei schlechter Trackingqualität kann der Untersucher einen anderen

Loop auswählen, erneut Tracken oder auch manuell z. B. die Weite der ROIs verändern. Ist der Trackingscore trotzdem noch zu schlecht, schließt das Programm das jeweilige Segment automatisch von der Analyse aus.

Die Ergebnisse werden für jede Schnittebene einzeln auf drei verschiedene Arten angezeigt: ein parametrisches Bild, ein anatomischer M-Mode und die Strainkurven (Abbildung 10). Erfolgte die Auswertung aller drei Schnittebenen wird die maximale globale Strain des linken Ventrikels zusammengefasst in Form eines Bullauges (Bull's Eye, Abbildung 11) angezeigt (HEALTHCARE, 2006; BELGHITIA et al., 2008).

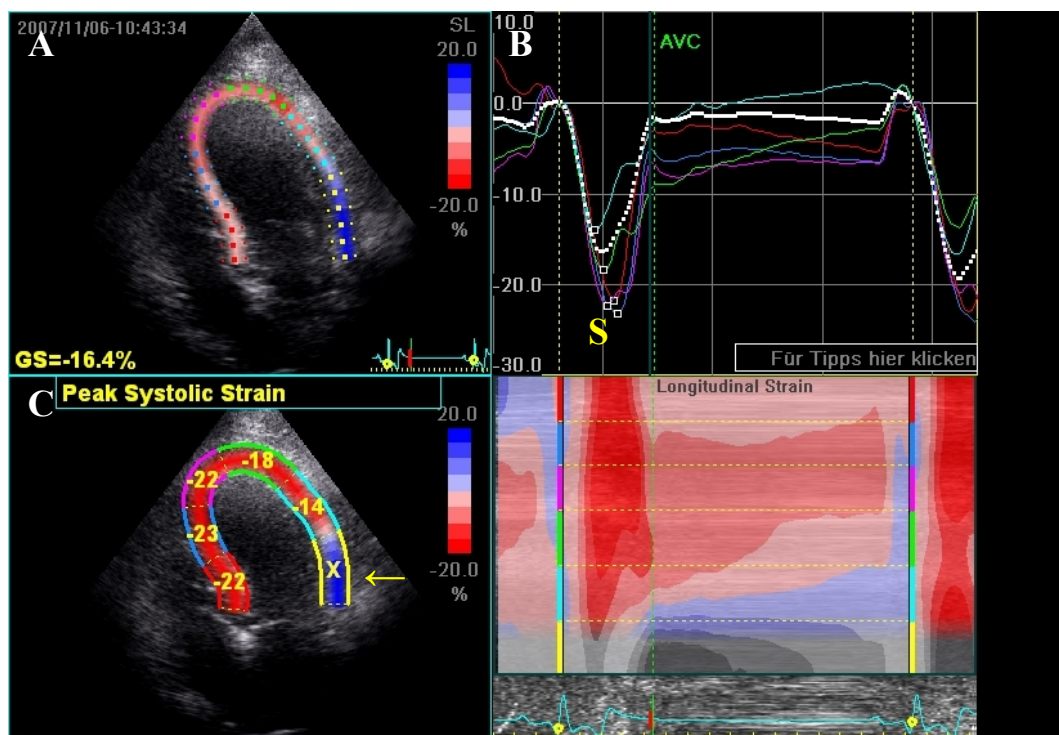


Abbildung 10: Automated Function Imaging (A = „getracktes“ 2D-Bild, B = Strainkurve, C = 2D-Bild mit Strainwerten, S = Peak S, gelber Pfeil: von der Analyse ausgeschlossen Segment).

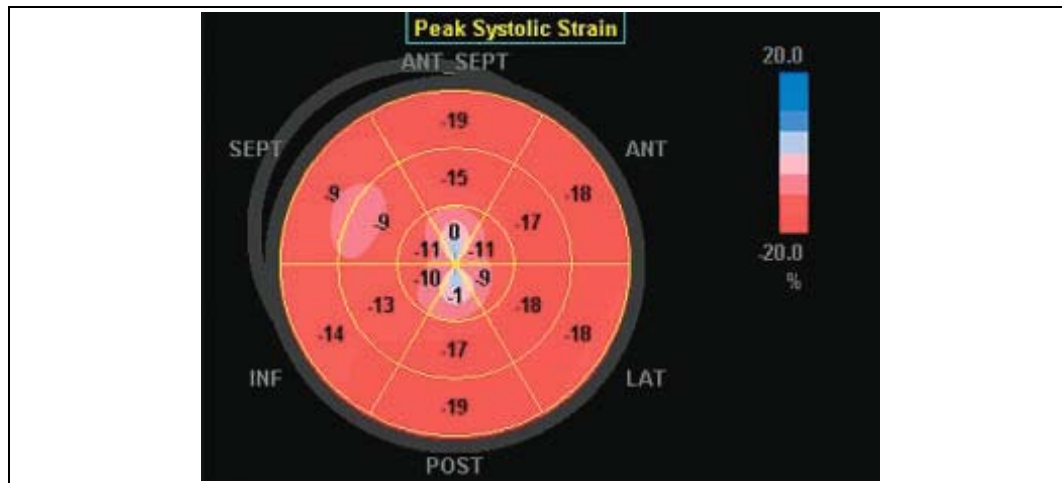


Abbildung 11: Automated Function Imaging: Bull's Eye.

Das AFI wurde hinsichtlich seiner Anwendbarkeit, dem mit der Messung einhergehenden Zeitaufwand, der Messgenauigkeit sowie der Reproduzierbarkeit evaluiert. Als Referenzmethoden wurden echokardiographisch die SSSM, das Aorten-Geschwindigkeits-Integral und die vom Doppler abgeleitete dp/dt (Maß für die Kontraktilität des linken Ventrikels) genutzt. Angiographisch erfolgte eine Ventrikulographie. Insgesamt war das AFI, unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers, leicht anzuwenden, und sowohl die Reproduzierbarkeit als auch die Korrelation mit den Referenzmethoden waren sehr gut (BRETTE et al., 2006; BELGHITIA et al., 2008). Weitere Studien in der Humanmedizin stellten ebenfalls eine gute Korrelation mit konventionellen systolischen Echoparametern fest. Zudem wurde mittels diastolischer Druckmessungen festgestellt, dass eine Korrelation zwischen diesen und dem AFI besteht. Somit kann nicht nur die linksventrikuläre systolische, sondern ebenfalls die diastolische Funktion bei Patienten mit einer DCM beurteilt werden kann. Des weiterem nahm die Gesamtstrain bei Patienten im Herzversagen oder mit ischämischen Myokard ab (DELGADO et al., 2008; TAKAHASHI & KATOU, 2008; LIU & TSAI, 2009). Die Nutzung des AFI in der Tiermedizin ist, nach dem Wissen der Autorin, bisher noch nicht evaluiert worden.

2.1.4.4. Strain Rate

Die Geschwindigkeit, mit der die myokardiale Verformung (Strain) stattfindet, wird als SR bezeichnet. Sie gibt daher die Veränderungen der Strain über einen Herzzyklus wieder. Bei der SR-Kurve gibt es zuerst durch die myokardiale Verkürzung in der Systole, eine negative S-Welle. In der Diastole folgen die

positiven E- und A-Wellen mit der dazwischen liegenden Diastase (Abbildung 12) (KOWALSKI et al., 2001; WEIDEMANN et al., 2002; YIP et al., 2003; NIKITIN & WITTE, 2004; SUTHERLAND & HATLE, 2004; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004).

Um die regionale myokardiale Funktion objektiv evaluieren zu können, sollten immer beide Verformungsparameter (Strain und SR) berücksichtigt werden. Die Strain liefert hierbei Informationen über die Ejektionsfraktion und die SR ist ein Parameter für die Kontraktilität (GREENBERG et al., 2002).

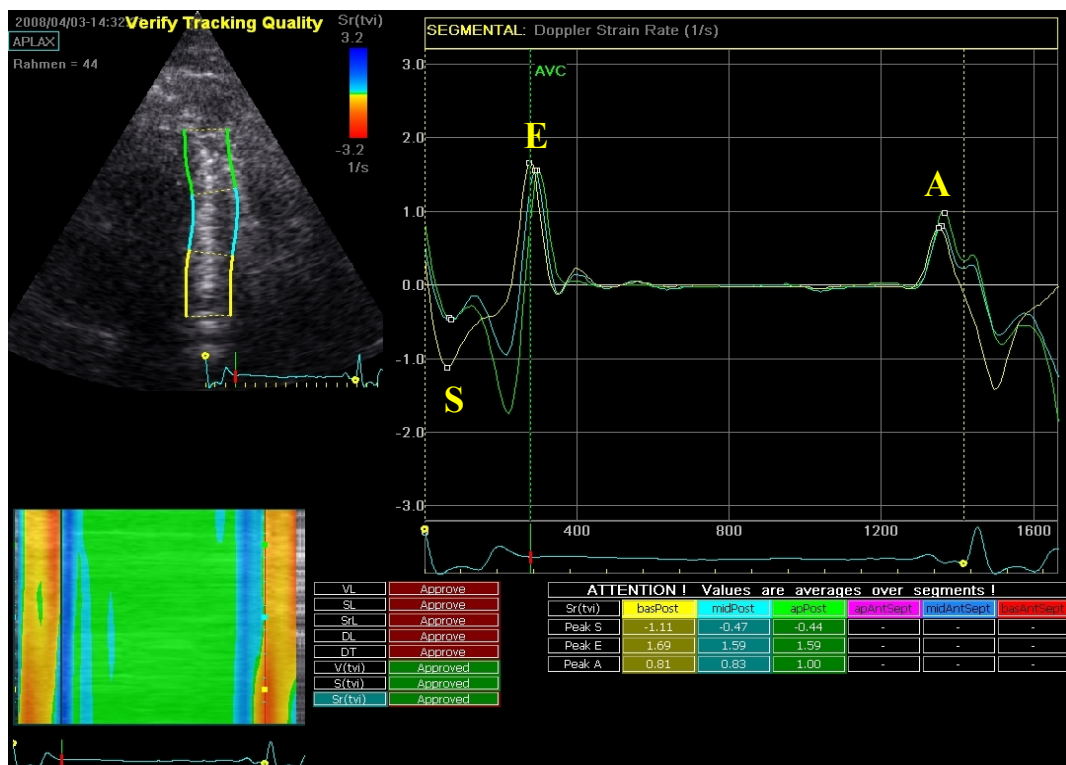


Abbildung 12: Strain Rate Kurve in der linken freien Wand, Kurvenmaxima sind mit den entsprechenden Buchstaben markiert (S = Systole, E = frühdiaastolische Füllung (*early diastole*), A = spätdiaastolische Füllung (*atrial contraction*), AVC = Aortenklappenschluss (*atrial valve closure*), MVO = Mitralklappenöffnung (*mitral valve opening*)).

2.2. Klinischer Einsatz

In der Humanmedizin werden die TVI, Strain und SR bereits im klinischen Alltag zur Diagnostik, Therapiekontrolle und auch prognostisch vielfältig eingesetzt. Sie gelten als ein sensibler Indikator zur Detektion subklinischer Erkrankungen, welche das Myokard direkt oder auch erst sekundär, betreffen können. Hierzu zählen Erkrankungen wie ein systemischer Bluthochdruck, myokardiale Ischämien, nicht ischämische Kardiomyopathien, Diabetes, systemische Sklerose, Amyloidose, Duchenne’s Muskelerkrankung und das Kawasaki Syndrom

(ARNOLD et al., 2007; BELLAVIA et al., 2007; D'ANDREA et al., 2007; GALDERISI et al., 2007; MORI et al., 2007). Auch die frühzeitige Detektion einer Doxorubicin induzierten DCM ist möglich (MIGRINO et al., 2008).

In der Sportmedizin bieten die TVI, Strain und SR die Möglichkeit ein „Sportlerherz“ (physiologische Hypertrophie) von einer primären oder sekundären (z.B. durch Bluthochdruck) pathologischen Hypertrophie zu differenzieren (POULSEN et al., 2007; RICHAND et al., 2007; SAGHIR et al., 2007; D'ANDREA et al., 2008). Auch zur Detektion einer Dysfunktionen im rechtsventrikulären Myokard, verursacht durch einen Lungenhochdruck, eine Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie oder Infarkte, erwiesen sich diese Parameter als nützlich (DAMBRAUSKAITE et al., 2007; GONDI & DOKAINISH, 2007; HANEKOM et al., 2007; HUEZ et al., 2007; LOPEZ-CANDALES et al., 2007; PRAKASA et al., 2007; SEVIMLI et al., 2007). Sowohl das TDI als auch das 2D-Strain werden erfolgreich bei der klinischen Diagnostik zur Detektion von myokardialen Ischämien, Infarkten sowie auch zur Einschätzung der Infarktgröße eingesetzt (LIANG et al., 2006; DANDEL et al., 2007b; GJESDAL et al., 2007; QU et al., 2007; TANAKA et al., 2007; VARTDAL et al., 2007; WEIDEMANN et al., 2007; WINTER et al., 2007). Gerade das 2D-Strain ist hierbei hoch sensitiv und spezifisch um myokardiale Infarkte zu diagnostizieren (PERK et al., 2007). In einer Studie mittels 2D-Strain wurden 80,3 % der Infarktregionen und 97,8 % der normalen Regionen adäquat erkannt (LEITMAN et al., 2004). Bei der Entscheidung, welche Therapie angewandt werden sollte und auch zur Kontrolle des Therapieerfolges, werden die Gewebedopplerdaten immer mehr mit einbezogen (BECKER et al., 2007b; BECKER et al., 2007a; GORCSAN et al., 2007; KNEBEL et al., 2007; TESKE et al., 2007; YU et al., 2007b; NAGUEH, 2008).

Nach myokardialen Biopsien oder Angiographien der Koronararterien, wird der Gewebedoppler zur Kontrolle von Schäden eingesetzt, die durch die Untersuchung eventuell verursacht wurden. Bei invasiven Eingriffen, wie z.B. Klappenersätzen oder einer Ventrikelrekonstruktion werden die Gewebedopplerdaten zum Monitoring des Therapieerfolges eingesetzt. So können z.B. die postoperativen Umbauvorgänge („Remodelling“) und die damit einhergehenden funktionellen Veränderungen evaluiert werden. Erfolgte eine Herztransplantation ermöglicht das 2D-Strain eine frühzeitige Erkennung einer

eventuellen Implantatabstossung oder einer transplantationbedingten Koronararterienerkrankung (DERUMEAUX et al., 1998; DANDEL et al., 2001; DANDEL et al., 2003; DANDEL et al., 2007b; DANDEL et al., 2007a; MARCINIAK et al., 2007; EROGLU et al., 2008). In der Prognostik werden die Gewebedopplerparameter bei Patienten mit einem Herzversagen hinzugezogen (YU et al., 2007a).

In der Tiermedizin erlangte der Gewebedoppler in den letzten Jahren immer mehr Beachtung. Bereits in mehreren Studien wurde die Reliabilität von TVI, Strain und SR evaluiert sowie Referenzwerte für Hunde und Katzen erstellt (WAGNER, 2005; CHETBOUL et al., 2006a; KILLICH, 2006).

Die verschiedenen Einflussfaktoren auf diese Parameter wurden bereits eingehender untersucht. So stellten CHETBOUL und Mitarbeiter bei anästhesierten Hunden eine gesenkte Myokardgeschwindigkeit von bis zu 60 % fest. Dieser Effekt wurde 2007 auch bei Kaninchen nachgewiesen (CHETBOUL et al., 2004d; STYPMANN et al., 2007). Einflussfaktoren wie Alter, Gewicht, Geschlecht und Herzfrequenz wurden sowohl bei Hunden als auch bei Katzen näher untersucht (CHETBOUL et al., 2005b; WAGNER, 2005; CHETBOUL et al., 2006c; KILLICH, 2006; KELLER, 2007).

In klinischen Studien mit an DCM erkrankten Hunden konnte der Nutzen des Gewebedopplers bereits gezeigt werden. So wurde, noch vor dem Auftreten etwaiger funktioneller oder morphologischer Veränderungen, bereits eine systolische und auch diastolische Dysfunktion festgestellt (SISSON et al., 1999a; CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2004b). BALOI und Mitarbeiter beurteilten anhand der myokardialen Geschwindigkeit den Verlauf der DoCM an einer Dobermannpopulation (BALOI, 2003).

Bei der Mitralklappenendokardiose besteht das Problem, den genauen Zeitpunkt des beginnenden Myokardschadens festzustellen. JAVORNIK stellte 2007 fest, dass sowohl kleine als auch große Hunderassen im Verlauf der Erkrankung eine mittels Strain und SR detektierbare systolische Dysfunktion entwickeln. Jedoch tritt diese bei großen Hunden früher auf und ist meist auch ausgeprägter (SISSON et al., 1999b; JAVORNIK, 2007).

Bei der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) der Katzen konnte mittels Gewebedoppler nachgewiesen werden, dass entgegen der früheren Annahme, nicht nur eine diastolische sondern auch eine systolische Dysfunktion vorliegt (CARLOS SAMPEDRANO et al., 2006). KOFFAS und Mitarbeiter (2006) konnten ebenfalls durch Messung entlang der longitudinalen Achse der linken freien Wand, mit Hilfe des PW-Gewebedopplers, eine systolische Dysfunktion feststellen (KOFFAS et al., 2006). Auch zur Detektion des Frühstadiums einer HCM zeigte sich der Gewebedoppler als hilfreich. Katzen, bei denen mit der konventionellen Echokardiographie noch keine morphologische Hypertrophie des linken Ventrikels festgestellt werden konnte, zeigten im Gewebedoppler bereits eine Dysfunktion der linken freien Wand. Auch dem MRT war der Gewebedoppler bei der Ermittlung einer HCM überlegen (CHETBOUL et al., 2006b; MACDONALD et al., 2006).

Nicht nur zur Diagnose sondern auch zur Unterscheidung der HCM und den anderen feline Kardiomyopathien spielt der Gewebedoppler eine wichtige Rolle. Im Verlauf der Restriktiven Kardiomyopathie kann es, unter anderem, zu einer Pseudonormalisierung kommen, welche der Gewebedoppler von physiologischen Flussprofilen unterscheiden kann (GAVAGHAN et al., 1999; SCHOBER et al., 2003; SCHOBER & MAERZ, 2005; CARLOS SAMPEDRANO et al., 2006).

Das Speckle Tracking stellt derzeit in der Tiermedizin noch eine relativ neue Methode da. Unter anderem als Modell für die Humanmedizin wurden einige experimentelle Studien zur Evaluierung dieser Methode durchgeführt (URHEIM et al., 2000; TOYODA et al., 2004; KORINEK et al., 2005; LANGELAND et al., 2005; AMUNDSEN et al., 2006). Bei Schweinen und Ratten wurde nachgewiesen, dass mit Hilfe der 2D-Strain ischämisches von gesundem Myokardgewebe unterschieden werden kann (MIGRINO et al., 2007; POPOVIC et al., 2007; SUN et al., 2007). Dass mittels 2D-Strain eine kardiale Dyssynchronität feststellbar und quantifizierbar ist, wurde experimentell an Schafen und Hunden herausgefunden (ARITA et al., 2007; RAPPAPORT et al., 2007).

In klinischen Studien zur Evaluierung der 2D-Strain wurde beim Hund eine gute Reproduzierbarkeit sowie eine gute Korrelation mit dem konventionellen Gewebedoppler festgestellt (CHETBOUL et al., 2007b; KELLER, 2007). KELLER erstellte 2007 Referenzwerte für TVI, Strain und SR für Hunde

allgemein und speziell für einige Rassen, unter anderem auch für Dobermänner. SIMAK (2008) konnte im Rahmen ihrer Studie, anhand einer größeren Population, Referenzwerte für Dobermänner ermitteln, die im Vergleich zu denen von KELLER geringgradig niedriger waren (KELLER, 2007; SIMAK, 2008).

Im Verlauf der DoCM stellte SIMAK (2008) eine abnehmende systolische und einen Trend zu einer reduzierten diastolischen Funktion fest. Zur Diagnose im Frühstadium der DoCM eigneten sich, neben der Simpson-Scheibchensummationsmethode, die systolische myokardiale Geschwindigkeit und die SR (SIMAK, 2008).

3. Biomarker

Für die Diagnosestellung von Herzerkrankungen sind das Elektrokardiogramm, die Radiologie und die Echokardiographie unabdingbar. Da jedoch aufgrund der hohen Kosten und des Zeitaufwandes diese nicht jedem Patienten zur Verfügung stehen, erhielten kardiale Biomarker, allen voran das Troponin I und die natriuretischen Peptide, im letzten Jahrzehnt vermehrte Aufmerksamkeit. Sowohl zur Diagnostik als auch zum Patientenmonitoring werden Biomarker in der Humanmedizin immer mehr angewandt (BRAUNWALD, 2008; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Auch in der Veterinärmedizin wurde in den letzten Jahren viel hinsichtlich des diagnostischen und klinischen Nutzens von Biomarkern bei caninen und felines Kardiomyopathien geforscht (BOSWOOD, 2009; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009).

3.1. Natriuretische Peptide

Im Jahr 1980 entdeckte die Forschergruppe um DE BOLD (1981) Hinweise darauf, dass das Herz Peptide produziert, welche eine natriuretische Funktion besitzen (DE BOLD et al., 1981). In den folgenden zehn Jahren wurden weitere Peptide entdeckt, welche in die Gruppe der natriuretischen Peptide eingeteilt wurden. Die drei wichtigsten sind hiervon das zuerst entdeckte atriale natriuretische Peptid (ANP), das b-Typ natriuretische Peptid (BNP) und das c-Typ natriuretische Peptid (CNP) (KANGAWA et al., 1984; SUDOH et al., 1988a; SUDOH et al., 1990).

Alle drei Peptide sind unterschiedlich im Gewebe verteilt und auch die Regulationsmechanismen sind für jedes einzigartig. So stammt das ANP

hauptsächlich aus den Atrien, während das BNP seinen Ursprung sowohl in atrialen als auch ventrikulären Myozyten hat (NAKAO et al., 1989; HOSODA et al., 1991). Das CNP hingegen kann vermehrt in vaskulären Endothelzellen, Plasmazellen sowie im Nieren- und Lungengewebe gefunden werden (CHEN & BURNETT, 1998).

Die Hauptstimuli, die zu einer vermehrten Produktion und Freisetzung von ANP und BNP führen, sind eine Dehnung der Ventrikelwände (Volumenüberladung) oder ein erhöhter Druck in den Ventrikeln. Im Gegensatz zum ANP, welches ausschließlich in Granula gespeichert und somit sofort freigesetzt werden kann, bedarf es beim BNP einer längeren Stimulierung (KINNUNEN et al., 1993; MAGGA et al., 1994). Sobald das ANP und/oder das BNP in die Blutbahn gelangen, erfolgt eine Spaltung dieser Vorläufermoleküle durch Serumproteasen. So entstehen je zwei gleichgroße Mengen eines aktiven C-terminalen Fragments (C-ANP, C-BNP) und eines inaktiven N-terminalen Fragments (NT-proANP, NT-proBNP) (CANTIN et al., 1984; HUNT et al., 1995). Bei den C-terminalen Fragmenten handelt es sich um Substanzen mit einer ultrakurzen Halbwertszeit, so dass eine Konzentrationsmessung sich als sehr schwierig gestaltet. Die N-terminalen Fragmente hingegen sind um einiges stabiler und daher für diagnostische Zwecke, auch unter klinischen Bedingungen, nutzbar (BARNES et al., 2004).

Die aktiven Fragmente des ANP und BNP binden hauptsächlich an den spezifischen natriuretischen Peptidrezeptor Typ A (NPR-A). Dieser Rezeptor befindet sich in den Nieren, den Nebennieren, im Herz und zu geringen Anteilen auch im Gehirn. Bei Aktivierung des NPR-A wird die Produktion vom zyklischen Guanidin-Monophosphat (cGMP) angeregt (KOLLER & GOEDEL, 1992).

Bezüglich Patienten mit einer Herzerkrankung kommt es zu einer Überstimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Dieses führt zu einer kardialen Volumenüberladung, Herzvergrößerung und im weiteren Verlauf zu einer (kongestiven) Herzinsuffizienz (RIEGGER et al., 1984; REMME, 1986). Durch Ausschüttung der natriuretischen Peptide versucht der Körper diesen Pathomechanismen entgegenzuwirken. Durch Freisetzung von ANP und BNP wird über cGMP eine Natriuresis, vermehrte Diuresis, Vasodilatation, gesteigerte Nierendurchblutung sowie eine Stärkung der diastolischen Herzfunktion stimuliert. Diese Effekte wurden zuerst Ende der 80 Jahre bei der Ratte festgestellt. Später

folgte dann auch der Nachweis dieser Funktionsmechanismen bei anderen Spezies, unter anderem bei Hunden und Menschen (SUDOH et al., 1988b; NISHIDA et al., 1990; JENSEN et al., 1998).

Das BNP hat von den natriuretischen Peptiden sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin für die Diagnostik die größte Bedeutung erlangt (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). So gibt es für Menschen in Notfallsituationen bereits einen Schnelltest, der in Verbindung mit einer klinischen Untersuchung, Thoraxröntgenaufnahmen und einem Elektrokardiogramm genutzt werden kann, um kardiale Ursachen für eine Dyspnoe (kongestive Herzinsuffizienz) von primär respiratorischen Ursachen zu unterscheiden (COWIE et al., 1997; DAO et al., 2001; MCCULLOUGH et al., 2002; COWIE et al., 2003). Auch zur Überwachung eines Therapieerfolges und prognostisch kann dieser Schnelltest angewandt werden (CHENG et al., 2001; HARRISON et al., 2002).

Im Verlauf der letzten Jahre wurde in der Tiermedizin ebenfalls viel geforscht um den Nutzen vom NT-proBNP zu evaluieren. Seit kurzem sind sowohl Hunde- als auch Katzenspezifische ELISA-Tests für NT-proANP und NT-proBNP erhältlich (DEFRANCESCO et al., 2007). BOSWOOD und Mitarbeiter beschrieben 2008 einen signifikanten Unterschied von NT-proBNP Konzentrationen zwischen Hunden mit Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und denen mit primären respiratorischen Erkrankungen (BOSWOOD, 2009). Bei Hunden mit MKE, DCM oder angeborenen Erkrankungen wie z. B. einer Aortenstenose wurden signifikante Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Tieren festgestellt (HAGGSTROM et al., 2000; OYAMA et al., 2008b; FARACE et al., 2009; SAUNDERS et al., 2009). In mehreren Studien wurde das NT-proBNP von Hunden, welche mit respiratorischen Symptomen vorgestellt wurden, untersucht. Hier zeigten die Hunde mit einer kongestiven Herzinsuffizienz signifikant höhere NT-proBNP Werte als die mit Atemwegserkrankungen (PROSEK et al., 2007; WESS et al., 2007; BOSWOOD et al., 2008; FINE et al., 2008; OYAMA et al., 2008a). Zum Nachweis der DCM im okkulten Stadium beim Dobermann, Doggen und Boxern, zeigte das BNP im Vergleich zu anderen Biomarkern die höchste Sensitivität und Spezifität (OYAMA et al., 2007; MORRIS et al., 2009; WESS et al., 2009a).

Zur Unterscheidung von kardial oder nicht kardial bedingten respiratorischen Symptomen bei Katzen, wies das NT-proBNP signifikant erhöhte Werte bei denen mit einer Herzerkrankung auf (CONNOLLY et al., 2008; FOX et al., 2009; WESS et al., 2009b). Erst kürzlich wurden zudem Studien durchgeführt welche zeigen, dass das BNP auch zur Detektion einer HCM nützlich ist. HSU und Mitarbeiter konnten hierbei bei einer Maine Coon Population eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität zur Feststellung einer hochgradigen HCM feststellen. WESS und Mitarbeiter hingegen stellten signifikant erhöhte Werte auch schon bei Katzen in geringgradigeren Stadien fest (HSU et al., 2009; WESS et al., 2009b).

In der Humanmedizin ist bekannt, dass Faktoren wie Alter, Geschlecht, Blutdruck und Nierenfunktion einen Einfluss auf den Plasmaspiegel vom BNP und NT-proBNP haben. Vor allem Frauen und ältere Menschen zeigen physiologisch höhere Werte. Nicht kardial bedingte, pathologisch erhöhte BNP-Werte, werden z.B. durch ein chronisches Nierenversagen verursacht (LUCHNER et al., 2002; REDFIELD et al., 2002).

Bei Katzen mit erhöhten Blutdruck wurden ebenfalls signifikant erhöhte NT-proBNP Werte festgestellt, während bei denen mit Nierenerkrankungen kein signifikanter Unterschied zu den Werten der gesunden Gruppe gefunden werden konnte (LALOR et al., 2009). Eine Limitation der NT-proBNP Messungen beim Hund stellt eine hohe Variabilität der Messwerte an verschiedenen Tagen dar. Gerade bei nur leicht erhöhten Werten sollten daher mehrere Messungen erfolgen und keine Aussage bezüglich einer Herzerkrankung, nur aufgrund eines erhöhten BNP-Wertes, getroffen werden (KELLIHAN et al., 2009).

3.2. Andere Biomarker in der Tiermedizin

Ein weiterer Blutmarker der bei Hunden mit Herzerkrankungen signifikant erhöht ist, ist das Troponin I. Überschreitet das Serumlevel des Troponin I bei herzkranken Hunden 0,20 ng/ml spricht dieses zusätzlich für eine reduzierte mediane Überlebenszeit (OYAMA & SISSON, 2004; BAUMWART et al., 2007). Anhand einer Studie mit experimentell induzierten myokardialen Infarkten an Hunden, konnte festgestellt werden, dass eine Korrelation der Infarktgröße mit dem Troponin I-Serumlevel besteht (RICCHIUTI et al., 1998).

Systemische Erkrankungen wie Magendrehungen oder Gebärmuttervereiterungen können bei Hunden zu vorübergehend erhöhten Werten führen (SCHOBER et al., 2002; PELANDER et al., 2008). Auch ein Nierenversagen kann, sowohl bei Hunden als auch bei Katzen, erhöhte Troponin I-Level verursachen (PORCIELLO et al., 2008; SHARKEY et al., 2009). Nach katheterbasierten, kardiovaskulären Eingriffen bei Hunden, wurden ebenfalls erhöhte Troponin I Konzentrationen festgestellt. Dieser Anstieg war jedoch reversibel und nach maximal zehn Tagen befand sich das Troponin I wieder im Normalbereich (SHIH et al., 2009).

Im Jahre 2003 stellten CONNOLLY und Mitarbeiter (2003) fest, dass mittels dem Troponin I eine Unterscheidung zwischen herzgesunden und an HCM erkrankten Katzen möglich ist (CONNOLLY et al., 2003). Zur Differenzierung von kardial und nicht kardial bedingter Dyspnoe, zeigte das Troponin I bei Katzen eine Sensitivität von 100%, jedoch war die Spezifität mit 58% eher gering (PROSEK et al., 2007; HERNDON et al., 2008). Bei Hunden war mittels des Troponin I überhaupt keine Differenzierung möglich. Hier war das NT-proANP mit einer Sensitivität von 95,5% und einer Spezifität von 84,6%, dicht gefolgt vom NT-proBNP und Endothelin-I, dem Troponin I deutlich überlegen (PROSEK et al., 2007).

OYAMA und Mitarbeiter (2007) untersuchten den Nutzen vom Troponin I, ANP und BNP zur Feststellung einer okkulten DoCM. Das Troponin I und ANP wiesen hierbei im Gegensatz zum NT-proBNP nur einen sehr geringen prädiktiven Wert auf (OYAMA et al., 2007). SIMAK und Mitarbeiter stellte bei einer Dobermannpopulation einen linearen Anstieg der Troponinkonzentration von Stadium zu Stadium fest. Zwischen den einzelnen Stadien waren die Werte zudem signifikant unterschiedlich (SIMAK et al., 2008). Weitere Blutmarker, welche im klinischen Stadium einer DCM signifikant erhöht sein können, sind das Renin, Aldosteron und das ANP (TIDHOLM et al., 2001).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Dobermänner wurden in der Abteilung für Tierkardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München vorgestellt. Insgesamt konnten die Daten von 454 Dobermännern, welche zwischen Juni 2004 und Juni 2009 vorstellig wurden, in die Auswertung aufgenommen werden. Bei der Hälfte dieser Dobermänner lagen im Rahmen von Kontrolluntersuchungen mehrere vollständige kardiologische Untersuchungen vor. Insgesamt wurden somit 840 Untersuchungen ausgewertet. Hierbei gingen sowohl die Daten der erkrankten als auch der herzgesunden Dobermännern in die verschiedenen Analysen dieser Studie ein. Von der Gesamtstudienpopulation waren 210 Dobermänner männlich und 245 weiblich. Die Einteilung der Studienpopulation erfolgte wie unter Kapitel III Punkt 3. beschrieben in herzgesund, subklinisch, okkult und dekompensiert.

1.1. Einschlusskriterien

Für die ganze Studienpopulation galt, dass die Dobermänner phänotypisch reinrassig und über ein Jahr alt sein mussten. Des Weiteren durften keine Hinweise auf extrakardiale Erkrankungen bestehen, oder andere kardiale Erkrankungen (außer einer dilatativen Kardiomyopathie) vorliegen. Die weiteren Einschlusskriterien variierten geringfügig, je nachdem welche Daten von dem jeweiligen Patienten mit in diese Studie einfließen.

Für die Referenzwerterstellung mussten die Dobermänner sowohl in der allgemeinen klinischen sowie in der kardiologischen Untersuchung als herzgesund eingestuft werden. In der echokardiographischen Untersuchung durften keinerlei Hinweise auf pathologische Veränderungen bestehen. Auch im 24-Stunden-EKG durften nie über 50 Extrasystolen vorhanden sein. Ein weiteres wichtiges Kriterium war, dass alle eingeschlossenen Dobermänner über fünf Jahre alt sein mussten.

1.2. Stadieneinteilung

Die Einteilung der Dobermänner erfolgte anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung, der konventionellen echokardiographischen Parameter (M-Mode, Blutflussdoppler, SSSM, LA/Ao) sowie des Kurz- und Langzeit-EKGs. Alle diese Parameter ließen eine Einteilung in die vier Stadien „herzgesund“, „noch normal“, „okkult“ und „dekompensiert“ zu.

1.2.1. Herzgesunde Dobermänner

Sowohl anamnestisch als auch klinisch mussten diese Hunde kardiologisch vollständig unauffällig sein. Es durfte bei keiner der Untersuchungen, welche im Zeitrahmen dieser Studie stattgefunden haben, Hinweise auf kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen. Auch die Gabe von Medikamenten, welche das kardiovaskuläre System beeinflussen könnten, führte zum Ausschluss.

Bei den M-Mode-Messungen in der rechtsparasternal geschallten Kurzachse durften der enddiastolische und endsystolische Durchmesser nicht über 4,8 bzw. 3,8 cm betragen. Das LA/Ao Verhältnis musste unter 1,5 liegen. Mit dem Blutflussdoppler durften nicht mehr als triviale Insuffizienzen an den Klappen darstellbar sein. Zudem wurde eine Einteilung nach Simpson vorgenommen. Als Cut-Off-Wert für die gesunden Tiere galten Volumina unter 100 ml/m² in der Diastole und unter 55 ml/m² in der Systole. Im EKG durften keine pathologischen Veränderungen der Amplituden, der mittleren elektrischen Herzachse oder Rhythmusstörungen im Sinne von Brady- oder Tachyarrhythmien vorhanden sein. Ein regelmäßiger Sinusrhythmus oder eine eindeutige respiratorische Sinusarrhythmie waren Voraussetzung. Im 24-Stunden-EKG durfte die Anzahl von 50 VES nicht überschritten werden.

1.2.2. „Noch-normal-Stadium“

Bei dieser Gruppe handelt es sich um Dobermänner, die bei den ersten durchgeführten Untersuchungen die Kriterien eines herzgesunden Hundes erfüllten. Jedoch stellte sich in Folgeuntersuchungen heraus, dass sie später Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie entwickelten.

1.2.3. Okkultes Stadium

Als „okkult“ werden Dobermänner bezeichnet die an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt sind, jedoch keinerlei Symptome dieser Erkrankung,

zeigen. Ihren Besitzern präsentieren sich diese Hunde zumeist als klinisch komplett gesund. In der allgemeinen und kardiologischen Untersuchung lagen pathologische Veränderungen, verursacht durch die dilatative Kardiomyopathie, vor. Die Hunde wiesen entweder elektrokardiographische Veränderungen, echokardiographische Veränderungen oder beides gleichzeitig auf.

Im Kurzzeit-EKG durften die Amplituden und die MEA außerhalb des physiologischen Bereiches liegen. Bei über 100 VES in 24 Stunden wurde die Diagnose einer DoCM anhand des Holter-EKG gestellt. Auch andere Tachyarrhythmien wie z.B. Vorhofflimmern durften vorhanden sein.

Als sonographische Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie sind zum einen im M-Mode gemessene enddiastolische und/oder endsystolische linksventrikuläre Durchmesser größer als 4,8 bzw. 3,8 cm. Zum anderen bei der SSSM diastolische Volumina über 100 ml/m² und systolische Volumina über 55 ml/m². Die Gabe von Medikamenten zur Therapie der DoCM (Antiarryhythmika, ACE-Inhibitoren, positiv inotrope Medikamente wie z.B. Pimobendan) war in dieser Gruppe erlaubt.

1.2.4. Dekompensiertes Stadium

Diese Patienten zeigten vorberichtlich oder bei der Vorstellung klinische Symptome einer Dekompensation (Husten, Dyspnoe, Aszites) verursacht durch eine hochgradige DoCM. Medikamente zur Therapie der DoCM, inklusive Diuretika, waren erlaubt und wurden, wenn nicht bereits vom überweisenden Tierarzt bereits begonnen, je nach Indikation von uns verabreicht.

Echokardiographisch mussten die gleichen Veränderungen, wie im okkulten Stadium beschrieben, vorhanden sein. Zusätzlich war immer eine Vergrößerung des LA/Ao- Verhältnisses vorhanden. Im EKG waren meist Veränderungen wie im okkulten Stadium vorhanden. Jedoch gab es auch einige Hunde, welche hochgradig dekompensiert waren, ohne gleichzeitige EKG-Veränderungen aufzuweisen.

2. Untersuchungen

Bei allen Dobermännern wurde vor Beginn der Untersuchungen eine vollständige Anamnese erhoben. Im Anschluss folgten eine komplette allgemeine- und kardiologische Untersuchung, wobei letztere zusätzlich zum Kurzzeit-, ein Langzeit-EKG beinhaltete.

2.1. Anamnese

Bei der Anamnese wurden das genaue Alter, das Geschlecht und das Gewicht des Patienten erhoben. Zudem wurde anhand der Rassestandards des Dobermannvereins eine phänotypische Beurteilung der Dobermänner durchgeführt. Bei den meisten Dobermännern standen hierzu zusätzlich die Stammbäume oder sogar Zuchtpapiere zur Verfügung. Weitere Fragen, auf welche besonders eingegangen wurde, waren die Leistungsfähigkeit, etwaige Symptome wie z. B. Synkopen, Husten, Dyspnoe und Zyanose sowie bisherige Erkrankungen und Medikamentenapplikation.

2.2. Klinische Untersuchung

Bei der allgemeinen und kardiovaskulären Untersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf die kardiovaskulären Parameter geworfen. Die Beurteilung der Schleimhäute, die kapilläre Füllungszeit, der Puls an der *Arteria Femoralis*, ein Jugularvenenpuls sowie die Herzauskultation wurden genau dokumentiert. Diese Parameter wurden in der vorliegenden Studie jedoch nicht weiter ausgewertet.

2.3. Elektrokardiographie

Bedingt durch den typischen Verlauf der DoCM treten oft primär nur Rhythmusstörungen in Erscheinung. Daher wurde bei allen Dobermännern sowohl ein Kurzzeit- als auch ein Langzeit-EKG durchgeführt.

2.3.1. Kurzzeit-Elektrokardiographie

Die EKG Aufzeichnung fand in rechter Seitenlage mit dem Gerät Cardiovit der Firma Schiller (Ottobrunn, Deutschland) statt. Es erfolgte zuerst ein Ausdruck mit den Ableitungen I, II und III nach Eindhoven und aVR, aVF, aVL nach Goldberger sowie einer Brustwandableitung V₁ auf Höhe des Herzspitzenstoßes. Zur Beurteilung ob eventuelle Arrhythmien schon im Kurzzeit-EKG festgestellt werden könnten, wurde außerdem ein Ausdruck der Ableitung II nach Eindhoven über fünf Minuten angefertigt.

2.3.2. Langzeit-Elektrokardiographie

Ein so genanntes Holter-EKG gilt als der derzeitige Goldstandard zur Detektion einer DoCM, welche mit Arrhythmien einhergeht. Auch hinsichtlich der optimalen Therapiewahl ist es unabdingbar. Daher wurde bei jeder Untersuchung ein Holter-EKG angefertigt. Zum Einsatz kamen zum einem die Geräte Custo Flash 200 und 220 der Firma Arcon Systems (Starnberg, Deutschland) sowie das Gerät Amedtec EKG pro der Firma Amedtec Medizintechnik Aue GmbH (Aue, Deutschland).

Damit die Elektroden optimal halten konnten, wurden für die Geräte Flash 200 und 220 an der rechten Brustwand je drei und an der linken Brustwand je zwei Stellen freigeschoren. Für das Amedtech reichten je zwei freigeschorene Stellen pro Seite. Diese Stellen wurden mit 70%igem Alkohol entfettet und getrocknet. Die Befestigung der Elektroden erfolgte kurz hinter dem Schulterblatt vertikal untereinander angeordnet, zusammen mit dem Gerät. Die Dobermänner verbrachten die folgenden 24 Stunden zu Hause bei ihren Besitzern und sollten einer normalen täglichen Belastung ausgesetzt werden. Nach dem Abbau des Gerätes wurden die digital gespeicherten Daten mit dem jeweils benötigten Softwareprogramm (Custo Tera, Amedtec) Offline ausgewertet. Da es sich um Geräte aus der Humanmedizin handelt traten häufig Fehler bei der automatisierten Analyse der Programme auf. Deshalb wurden die EKGs nachträglich manuell bearbeitet und überprüft.

2.4. Echokardiographie

Der Herzultraschall wurde mit einem Vivid 7 Gerät (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) durchgeführt. Die Ultraschalluntersuchung fand am wachen, unsedierten Tier auf einem speziellen Ultraschalltisch statt und wurde sowohl in rechter als auch in linker Seitenlage durchgeführt. Damit keine Rasur erfolgen musste, wurde das Fell zur besseren Ankopplung auf Höhe des Schallfensters mit 70%igem Alkohol und Ultraschallkontaktgel vorbereitet.

Ein EKG wurde simultan zur Ultraschalluntersuchung angefertigt um eine digitale Speicherung von mindestens drei Herzzyklen zur späteren Analyse zu ermöglichen. Für die Untersuchung wurde ein 2,0/3,5 MHz-Schallkopf eingesetzt. Zur Verbesserung des Nutzsignal-Rausch-Verhältnisses wurde eine Harmonic-Einstellung von 2,0/4,3 MHz ausgewählt. Die Fokusposition, die

Tiefeneinstellung und die Gain wurden so eingestellt, dass ein optimal eingestelltes Graubild vorhanden war. Es folgte die Aufnahme einer zweidimensionalen Standarduntersuchung, M-Mode-Messung, Blutfluss- und Gewebedopplerstudie.

2.4.1. Zweidimensionale und M-Mode-Echokardiographie

Von rechts anliegend erfolgte die Darstellung der rechtsparasternalen Längs- und Kurzachse. In der rechtsparasternalen Längsachse wurden zunächst subjektiv die Kammerdimensionen, die systolische Funktion und die Klappen beurteilt. Zur objektiven Beurteilung der Dimension des linken Ventrikels wurde, kurz vor der Mitralklappenöffnung und senkrecht zur Längsachse, der M-Mode durchgelegt und zur späteren Auswertung aufgenommen. Dann erfolgte die morphologische Beurteilung des linksventrikulären Ausflusstrakts mit der Aortenklappe und der aufsteigenden Aorta.

Die Aufnahme der rechtsparasternalen Kurzachse erfolgte in zwei verschiedenen Schnittebenen. Auf Schnitthöhe der Papillarmuskeln wurden die links- und rechtsventrikulären Dimensionen sowie die systolische Funktion beurteilt. In dieser Einstellung wurde zur Objektivierung der linksventrikulären Dimension auch eine M-Mode-Aufnahme durchgeführt. Basal erfolgte die Messung des Querschnittes des linken Vorhofes (LA) im Verhältnis zum Querschnitt der Aorta (Ao) im 2D-Bild nach der schwedischen Methode. In dieser Schnittebene erfolgte auch die Beurteilung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Bei den linksapikalen Aufnahmen wurde zuerst der linksapikale Vierkammerblick hinsichtlich der Kammerdimensionen und der Globalfunktion beurteilt. Im linksapikalen Fünfkammerblick erfolgte die Beurteilung des linksventrikulären Ausflusstraktes.

2.4.2. Blutflussdoppler-Echokardiographie

Der Farbdoppler kann zur Identifizierung von Klappeninsuffizienzen, kardialen Shunts und Turbulenzen benutzt werden. Mittels des PW- und CW-Dopplers ist auch eine Aussage über die Blutflussgeschwindigkeit sowie -richtung möglich. Von rechtsparasternal und linksapikal erfolgte die Untersuchung der atrioventrikulären und semilunaren Klappen mittels dem Farbdoppler. Des Weiteren wurden das atrio- und interventrikuläre Septum sowie der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt auf mögliche angeborene Defekte (Atrium- oder

Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus Botalli) untersucht. Aufgrund des optimaleren Anschallwinkels wurden von linksapikal noch zusätzlich mit dem PW-Doppler die Einflussprofile der Mitralklappen und Trikuspidalklappen sowie mit dem PW- und CW- Doppler der Blutfluss in der Aorta und der Pulmonalarterie gemessen.

2.4.3. Simpson-Scheibchensummationsmethode

Für die SSSM wurden sowohl die rechtsparasternalen Längsachse sowie der linksapikale Vierkammerblick benötigt. Mit der SSSM können die linksventrikulären Volumina sowie die Ejektionsfraktion beurteilt werden. Wichtig bei den Aufnahmen war, dass der linke Ventrikel vollständig dargestellt wurde. Sobald er im rechtsparasternalen Blick apikal über das Schallfenster herausragte, war keine Messung mittels der SSSM mehr möglich. Auch eine Überschätzung des Ventrikels durch einen falschen Anschallwinkel sollte vermieden werden (Abbildung 13).

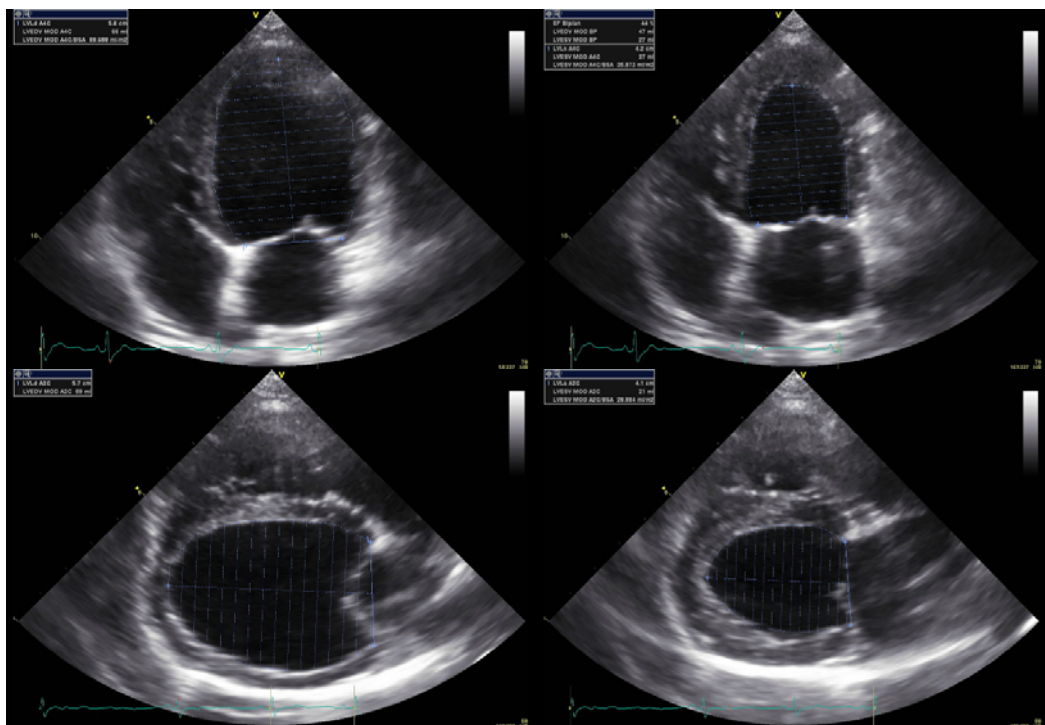


Abbildung 13: Simpson-Scheibchensummationsmethode im linksapikalen Vierkammerblick (oben) und in der rechtsparasternalen Längsachse (unten) in Diastole (links) und Systole (rechts).

2.4.4. Farbgewebedoppler-Echokardiographie

Bei den Farbgewebedoppleraufnahmen handelt es sich um ein optimal eingestelltes zweidimensionales Graubild, über das die Farbdopplerinformation gelegt wird. Um genügend Informationen für das Speckle-Tracking zu erhalten, musste die Anzahl der Pixel im Graubild möglichst hoch sein. Gut sichtbare Endokardgrenzen im Graubild sind ein wichtiges Kriterium bei der Gewebedopplermessung und somit musste für jede Aufnahme das Ultraschallgerät hinsichtlich Gain, Kompression und Graubildfilter optimal eingestellt werden. Die Puls-Repetitions-Frequenz wurde möglichst niedrig eingestellt. Hierbei war jedoch wichtig, dass kein Aliasing auftreten durfte, da dieses bei der Auswertung zu Artefakten führen kann. Die Bildrate wurde so eingestellt, dass die Dopplerbildraten möglichst mindestens 150 bis maximal 300 bps erreichten.

Mit optimierter Bildeinstellung erfolgten mehrere Aufnahmen über mindestens drei Zyklen von linksapikal (Vierkammerblick und Einzelwanddarstellungen). Für die im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Aufnahmen wurde zuerst der linksapikale Vierkammerblick eingestellt und von dem ausgehend eine Einzelwanddarstellung des Septums und der linken freien Wand vorgenommen. Die Aufnahmen erfolgten je einmal mit und einmal ohne Zuschaltung der Gewebedopplerinformationen. Für die Auswertung war es wichtig, dass die Bewegung der Einzelwände, also die des Septums und der linken freien Wand, parallel zum Schallstrahl verlief. Auch die Überlagerung einer der Wände mit Lungengewebe sollte vermieden werden, da es zu Artefakten in der späteren Auswertung führen konnte.

2.4.5. Automated Function Imaging

Für die AFI-Aufnahmen wurden sowohl der linksapikale Vierkammerblick als auch das Septum und die linke freie Wand in Einzelwanddarstellung im zweidimensionalen Graubild benötigt. Hinsichtlich Gain, Kompression und Graubildfilter wurden gleiche Einstellungen wie bei den Farbgewebedoppleraufnahmen benutzt. Die Bildrate lag bei den Aufnahmen der Einzelwanddarstellungen zwischen 80 bis 183 bps, die Bildrate beim Vierkammerblick zwischen 50 und 108 bps.

2.5. Offline-Datenanalyse

Die offline-Datenanalyse erfolgte mit der EchoPac® Software von General Electric Medical Systems (Horten, Norwegen). Alle im Folgenden aufgelisteten Echoparameter wurden mit den verschiedenen Modalitäten dieses Software-Programmes ausgewertet.

2.5.1. Motion-Mode

Die M-Mode-Messungen erfolgten wie unter 4.4.1. erklärt. Wenn es bei der Untersuchung nicht möglich war den M-Mode exakt senkrecht zur Längsachse bzw. gerade durch die Kurzachse zu legen, konnte es zu einer Unter- oder Überschätzung der Ventrikeldurchmesser kommen. Um dieses zu verhindern, wurde nachträglich offline eine Korrektur durchgeführt. Der anatomische M-Mode wurde in so einem Fall in der korrekten Position durch ein zweidimensionales Bild gelegt. Die im M-Mode erstellten Messwerte sind der jeweils enddiastolische und endsystolische Durchmesser des interventrikulären Septums, des linksventrikulären Lumens und der linken freien Wand.

2.5.2. Simpson-Scheibchensummationsmethode

Die Auswertung der SSSM erfolgte anhand der gespeicherten Aufnahmen mit der Software Echopac® (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen). Hierzu mussten zunächst die maximale Füllung in der Enddiastole sowie die minimale Füllung in der Endsystole anhand des EKGs und des sichtbaren Mitralklappenschlusses bzw. der -öffnung im 2D-Bild bestimmt werden.

Die Messung wurde, wie im folgendem beschrieben, sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch durchgeführt. Entlang des Endokards wurde der linke Ventrikel mit einer fortlaufenden Linie, am Mitralklappenannulus beginnend und endend, umzeichnet. Die Längeneinteilung des Ventrikels erfolgte anhand einer Verbindungslinie zwischen den Mitralklappenansatzstellen und einer zu dieser senkrecht stehenden Linie, zu der Apex.

Das Ventrikellumen wird automatisch in senkrecht zur Längsachse stehende Scheibchen aufgeteilt. Anhand dieser monoplanen Messung können das enddiastolische und endsystolische Volumen sowie die Ejektionsfraktion berechnet werden.

2.5.3. Farbgewebedoppler-Echokardiographie

Die Gewebedopplerdaten wurden mit dem so genannten 2D Strain erhoben, bei welcher es sich um eine weitere Funktion der Echopac®-Software (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) handelt. Dieses Programm besitzt mehrere Untermodaltitäten mit denen sowohl reine Graubilddaten und auch Kombinationen aus Gewebedoppler- und Graubilddaten ausgewertet werden können. Im Rahmen dieser Studie wurden das Septum und die linke freie Wand in den Einzelwanddarstellungen ausgewertet. Bei allen wurde jeweils nur die Kombination aus Graubilddaten mit den dazugeschalteten Gewebedopplerdaten verwendet. Beim 2D Strain erfolgt das Tracking automatisch nach der Speckle-Tracking-Methode während die anschließende Berechnung von TVI, Strain und SR ausschließlich auf den Gewebedopplerdaten basiert.

2.5.3.1. Auswahl eines Zyklus, Herzfrequenzbestimmung

Aus den drei bis fünf zur Verfügung stehenden Herzzyklen wurde der Beste mit einem optimalen Echo- und EKG -Signals ausgewählt. Die Kennzeichnung des Zyklusbeginns an der elektrokardiographischen Q-Zacke erfolgte automatisch, konnte aber auch manuell noch korrigiert werden. Sobald ein Zyklus ausgewählt war, wurde mittels der Funktion Messung des R-R-Intervalls manuell die Herzfrequenz bestimmt und notiert. Zusätzlich wurden auch die Bildnummer, der ausgewählte Loop und die Bildrate vermerkt.

2.5.3.2. Zeitmarker

Die Setzung der Zeitmarker erfolgte mit Hilfe des Programms EchoPac® Q-Analyse. Hierzu wurde eine ROI in das basale Segment der zu untersuchenden Wand gesetzt. Unter Einbeziehung des EKGs konnte die Zeitmarkersetzung anschließend in der TVI-Kurve erfolgen. Wenn die S-, E- und A-Wellen der TVI-Kurve nicht eindeutig identifizierbar waren, konnte eine Glättung durch die Verringerung der zeitlichen Filter erreicht werden. Für jede zu untersuchende Wand wurden die Zeitmarker neu gesetzt.

Die Aortenklappenöffnung (AVO, Aortic Valve Opening) wurde kurz nach der R-Zacke im EKG am aufsteigenden Schenkel der S-Welle bei der Nulllinienkreuzung gesetzt. Der Schluss der Aortenklappen (AVC) wurde nach der T-Welle im EKG auf Höhe der Nulllinie mit dem absteigenden Schenkel der S-Welle gekennzeichnet.

Mit der Überquerung der Nulllinie der absteigenden E-Welle wurde die Mitralklappenöffnung (MVO, Mitral Valve Opening), mit der Kreuzung der Nulllinie der aufsteigenden A-Welle kurz hinter der P-Welle im EKG, der Mitralklappenschluss (MVC, Mitral Valve Closure) gekennzeichnet. Die Zeitspanne zwischen MVC und AVO kennzeichnet die isovolumentrische Kontraktionszeit, während die Phase zwischen AVC und MVO die isovolumentrische Relaxationszeit darstellt.

2.5.3.3. Automatisches Tracking

Bei der zu untersuchenden Wand wird zuerst die Endokardgrenze mit einem Cursor abgefahren und markiert. Das Programm erstellt dann automatisch eine ROI welche die ganze Myokardwand erfasst und in ein basales, mediales und apikales Segment unterteilt. Die Markierungen passen sich automatisch den Bewegungen der Myokardwände in dem jeweiligen Herzzyklus an. Manuell kann noch eine genauere Anpassung der ROI in Hinblick auf Breite und Lokalisation des Myokards erfolgen.

Ist die ROI optimal gewählt, erstellt das Programm zur Beurteilung der Trackingqualität einen so genannten Tracking Score. Hierbei wird für jedes Segment einzeln eine Empfehlung bezüglich der Annahme oder Ablehnung des Trackings angegeben. Wird ein Tracking abgelehnt, kann durch erneute Optimierung der ROI versucht werden, ein zufrieden stellendes Ergebnis zu erhalten. Um dies zu erreichen wurden teilweise auch andere Herzzyklen oder, wenn vorhanden, andere Aufnahmen gewählt. War ein optimales Tracking nicht möglich, wurde die jeweilige Aufnahme aus der Analyse ausgeschlossen.

2.5.3.4. Analyse der Kurven

Für jedes Myokardsegment wurden die TVI-, Strain- und SR-Kurven ermittelt. Berücksichtigt wurden im Rahmen dieser Studie nur die Auswertungen der Dopplerdaten, welche über ein Graubild gelegt wurden. Im 2D-Strain Modus erfolgt die Kennzeichnung der Kurvenmaxima automatisch, jedoch ist im Bedarfsfall eine manuelle Korrektur zur Optimierung möglich. Die ermittelten Zahlenwerte der Kurvenmaxima wurden zur Datenanalyse in ein Excelfile exportiert und dann in SPSS® (Statistical Package for the Social Science) übertragen.

2.5.4. Automated Function Imaging

Die Auswertung der AFI-Daten erfolgte mit einer weiteren Modalität des EchoPac®. Beurteilt wurden je ein Vierkammerblick und die Einzelwanddarstellungen vom Septum und der linken freien Wand. Hierzu wurden nur die Graubilder benötigt.

2.5.4.1. Auswahl eines Zyklus, Herzfrequenzbestimmung, Zeitmarker

Zuerst wurde im Graubild aus den drei bis fünf Herzzyklen ein optimaler Zyklus heraus gesucht. Die Messung der Herzfrequenz erfolgte anhand des R-R-Intervalls. Als Zeitmarker wird beim AFI nur die AVC benötigt, welche kurz hinter der T-Welle im EKG markiert werden musste, um das Ende der Systole zu kennzeichnen.

2.5.4.2. Automatisches Tracking und Kurvenanalyse

Wie beim 2D-Strain erfolgte das Tracken der Wände automatisch. Jedoch ist nicht, wie beim 2D-Strain, eine Umfahrung des Endokards mittels eines Cursors nötig, sondern es werden lediglich drei ROIs im Myokard verankert. Der erste Ankerpunkt wird auf Mitralklappenhöhe in die basale linke freie Wand, der zweite in die Apex gelegt. Die Platzierung des dritten Ankerpunktes erfolgte wieder auf Mitralklappenhöhe, jedoch im Septum.

Diese Methode ist optimaler Weise nur im Vierkammerblick möglich. Da aber auch die Einzelwände evaluiert werden sollten, wurde bei diesen die ROI, die in der nicht vorhandenen Wand verankert werden sollte, außerhalb des Schallfensters gesetzt (Abbildung 14). Sobald die ROIs im Myokard verankert waren, wurde automatisch die ganze Myokardwand erfasst und in einzelne Segmente (basal, medial, apikal) unterteilt. Auch hierbei passten sich die ROI den Myokardbewegungen über einen Zyklus hinweg an. War die Größe oder die Lokalisation der ROIs nicht optimal, konnten sie manuell besser angepasst werden.

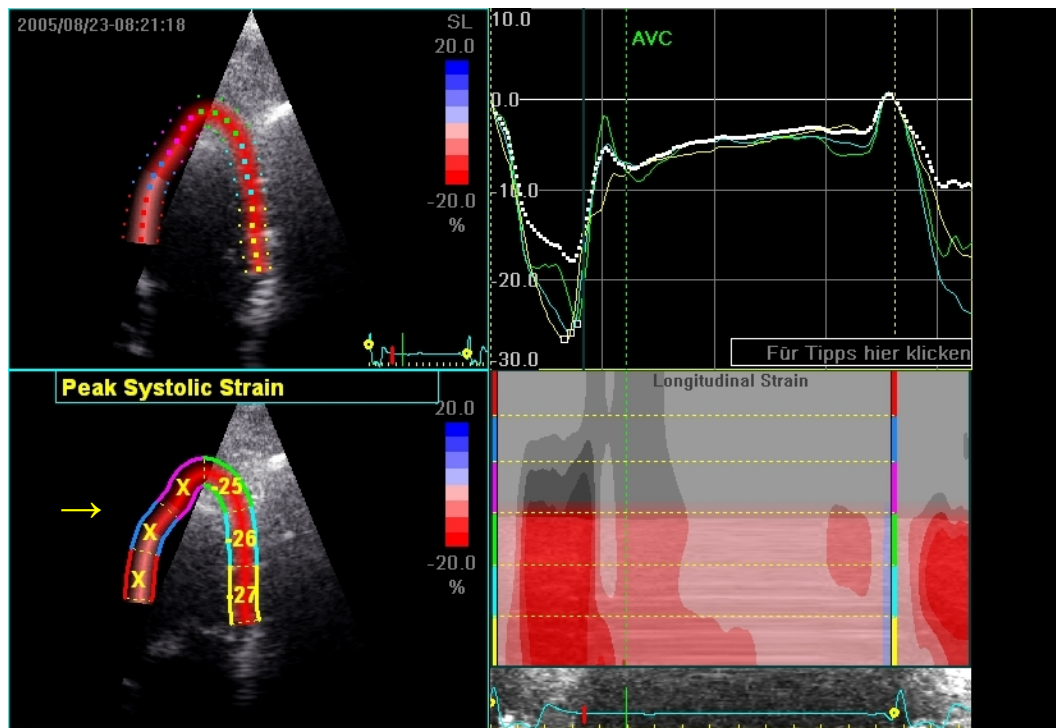


Abbildung 14: Automated Function Imaging in der linken freien Wand, gelber Pfeil: außerhalb des Schallfensters gesetzte Region of Interest.

Wie schon zuvor bei der 2D-Strain beschrieben, wird auch beim AFI für jedes Segment einzeln ein Tracking Score erstellt. Wurde ein Tracking nicht angenommen, erfolgten erneute Versuche, wenn nötig auch in anderen Aufnahmen. Wenn ein Tracking nicht möglich war, wurde die jeweilige Aufnahme aus der Analyse ausgeschlossen. Immer ausgeschlossen aus der Analyse wurden die Messwerte der Segmente, welche außerhalb des Schallfensters lagen. Waren ein oder mehrere Segmente deutlich von Lungengewebe überlagert, ein Problem das häufig an der linken freien Wand auftrat, wurden diese ebenfalls, unabhängig von der Empfehlung des Tracking Scores, ausgeschlossen.

Beim AFI wird für jedes Segment eine Strainkurve erstellt. Die Kurvenmaxima werden auch hier automatisch vom Programm benannt, können aber, wenn nötig, manuell verbessert werden. Das Exportieren der Kurvenmaxima in ein Excelfile ist beim AFI derzeit noch nicht möglich. Daher erfolgte eine manuelle Eingabe zur statistischen Datenauswertung.

2.6. Biomarker

Bei allen Dobermännern wurde Blut zur NT-proBNP Bestimmung entnommen. Wenn bei einem Patienten Hinweise auf eine eventuell gestörte Nierenfunktion vorlagen, wurde er aus den Auswertungen ausgeschlossen.

2.7. Blutentnahme und Verarbeitung

Die Blutentnahme erfolgte meist aus der rechten oder linken Jugularvene mittels einer Venofix Butterfly Kanüle. Pro Patient wurden je zwei große fünf Milliliter EDTA-Röhrchen auf Eis vorgekühlt und vollständig befüllt. So schnell wie möglich erfolgte die Abzentrifugation des EDTA-Blutes über 10 Minuten bei 4°C und mit 3500 Umdrehungen pro Minute. Das Plasma wurde in Polyesterol-Röhrchen abpipettiert und in einem -70° C Gefrierschrank gelagert.

2.8. Messung des B-Typ Natriuretischen Peptids

Die Messungen erfolgten mit dem VETSIGN Canine CardioSCREEN Nt-proBNP ELISA® der Firma Biomedica GmbH & Co KG (Guildhay Ltd, Guildford, England). Bei dem Testkit handelt es sich um einen Sandwich-Immuno-Essay welcher die Immunreaktivität von Nt-proBNP in caninen Serum- oder Plasmaproben misst. Beide Antikörper stammen vom Schaf und binden spezifisch an canines Nt-proBNP Antigen. Die Plasmaproben und alle Testsubstrate mussten vor der Nutzung auf Raumtemperatur hoch temperiert werden.

Die Mikrotiterplatten waren bereits mit dem so genannten *coating*-Antikörper beschichtet. In die ersten zwei Reihen der 96-Loch Platten (1 A/B bis 10 A/B) wurden, je in zwei Löcher, 20 µl der fünf mitgelieferten Standards und zwei Qualitätskontrollen pipettiert. Darunter folgten, auch im Doppeltansatz, 20 µl der Plasmaproben. In der folgenden Inkubationsphase von 16 bis zu 24 Stunden konnte sich der, an der Platte gebundene Antikörper, mit dem Antigen des Nt-proBNPs binden. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden, mit fünf Waschungen der Platte, die ungebundenen Bestandteile entfernt und nur das gebundene Antigen blieb zurück.

Es folgte die Zugabe von 200 µl eines Detektions-Antikörpers (Tracer), an dessen Ende ein Enzym (Meerrettichperoxidase) gebunden ist. Dieser bindet ebenfalls an das Antigen und ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex („Sandwich“) bildet sich. Nach diesem Schritt wurde die Platte mit einer Folie zugeklebt und im Dunklen für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach erfolgte die

Zugabe eines Stop-Reagenz, welcher ein zum Enzym passendes chromogenes Substrat enthält. Dieses wird vom Enzym zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt, welches durch einen Farbumschlag sichtbar wird. Die optische Dichte wurde mit einem ELISA-reader bei 450 nm gemessen und in ein Excelfile exportiert.

3. Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit den Programmen SPSS® 16.0 und MedCalc®. Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt. Der Einfluss vom Geschlecht, Alter und Gewicht auf alle untersuchten Parameter wurde mit dem gemischten linearen Modell untersucht. Hierbei kann gleichzeitig der Einfluss verschiedener Faktoren (Alter, Gewicht, etc.) auf mehrere, abhängige Variablen untersucht werden.

3.1. Erstellung von Referenzwerten

Die Erstellung der Referenzwerte für das AFI und 2D-Strain erfolgte mit einer deskriptiven (beschreibenden) Statistik. Hierbei wurden die Einzeldaten der ausgewerteten Parameter zusammengefasst. Die Referenzwerte wurden mit dem arithmetischem Mittel (Mittelwerte) und den Standardabweichungen angegeben.

Vor der deskriptiven Statistik erfolgte, mittels explorativer Datenanalyse, die Feststellung, ob bei den Daten eine Normalverteilung vorlag. Zur graphischen Darstellung wurden dabei Quantil-Plots (Q-Q-Plot) verwendet. In diesem Diagramm wurden die Quantile der beobachteten Werte gegen die Quantile der, bei einer Normalverteilung, erwarteten Werte aufgetragen. Befanden sich die Punkte an oder in der Nähe der Winkelhalbierenden, lag eine Normalverteilung vor.

3.2. Erstellung von Cut-Off-Werten

Die Cut-Off-Werte wurden mittels einer Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve erstellt. Hierbei werden die Wertepaare der Sensitivität und Spezifität eines Tests für die verschiedenen Cut-Off Punkte innerhalb des Messbereichs aufgetragen. Die Spezifität befindet sich entlang der Abszisse, die Sensitivität entlang der Ordinate. Eine gute Trennschärfe zwischen z.B. den herzgesunden und an DoCM erkrankten Dobermännern, mittels der untersuchten Parameter, war vorhanden, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen unterschied. Je größer der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser also die

Trennschärfe des Parameters. Anhand einer interaktiven Version der ROC kann der Punkt der besten Trennung (Cut-off) zwischen zwei Gruppen graphisch noch besser dargestellt werden. Durch eine, in der Waagerechten verschiebbare Linie, kann hierbei der Punkt der höchsten Spezifität oder Sensitivität manuell bestimmt werden.

3.3. Vergleiche

Zur Feststellung von Abweichungen zwischen den Mittelwerten, und auch zum Vergleich der Referenzwerte, wurde die univariate Varianzanalyse (ANOVA, Analysis of Variance between Groups) genutzt. Um heraus zu finden, zwischen welchen Variablen ein signifikanter Unterschied besteht, wurde zusätzlich ein Post-Hoc-Mehrfachvergleich nach Bonferroni angewandt. Der Bonferroni Test führt hierbei, mittels des T-Tests für gepaarte Stichproben, die Vergleiche zwischen den Gruppenmittelwerten durch. Die Wahl fiel auf diesen Test, da er unter Berücksichtigung, dass Mehrfachvergleiche vorgenommen wurden, das beobachtete Signifikanzniveau korrigiert.

Ein weiterer Vergleich wurde zwischen den M-Mode-Messungen und der SSSM durchgeführt. Hierbei kam, aufgrund der bereits zur Stadieneinteilung genutzten Cut-Off-Werte, wieder die ROC-Kurve zum Einsatz. Für die verschiedenen Parameter erfolgte zunächst der Vergleich untereinander. Da es sich um das gleiche Patientengut handelte, konnte aufgrund der verbundenen Stichproben, ein einfacher Vergleich der ROC-Kurven vorgenommen werden. Zur Unterscheidung welcher Test die bessere Güte besitzt, wurde die Fläche unter der Kurve (*Area under Curve*, AUC) berechnet. Die AUC kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere Güte sprechen. Des Weiteren wurden mittels eines Bland-Altman Plots die Differenzen zwischen den verschiedenen Messmethoden des M-Modus graphisch dargestellt.

3.4. Korrelationen

Um die Korrelation zwischen den einzelnen Untersuchungsmethoden festzustellen, wurde, aufgrund der Normalverteilung der Daten, die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson angewandt. Hierbei ist der Korrelationskoeffizient ein dimensionsloser Wert, welcher den Grad des Zusammenhangs zwischen den zu vergleichenden Parametern angibt. Dabei kann er Werte zwischen -1 (negative Korrelation) und +1 (positive Korrelation)

annehmen. Liegt der Wert bei null, ist kein Zusammenhang vorhanden. Positive Werte bedeuten, dass beim Anstieg einer Variablen die andere sich auch erhöht, während bei negativen Werten der Anstieg der einen mit einer Senkung der anderen einhergeht. Die graphische Darstellung der Korrelationen erfolgte mit Streudiagrammen (Scatterplots).

IV. ERGEBNISSE

Für die verschiedenen Parameter welche in dieser Studie untersucht wurden, wurden die Daten von insgesamt 454 Dobermännern in die Auswertung einbezogen. Vielfach lagen auch mehrere Folgeuntersuchungen der einzelnen Tiere vor. Bei den Erkrankten wurde mithilfe dieser eine Verlaufsanalyse erstellt.

1. Charakterisierung der Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden für die verschiedenen Analysen Dobermänner aus allen vier Krankheitsstadien benötigt. Um einen besseren Überblick über die gesamte Population zu erhalten, wurden die Anzahl der Untersuchungen, Alter, Gewicht, Geschlecht und Herzfrequenz für jedes Stadium bestimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Darstellung der Verteilung von Alter in Jahren, Gewicht in kg (Gew.) und Geschlecht (Ges.) in den verschiedenen Stadien: herzgesund, „noch normal“, okkult mit VES (Ventrikulären Extrasystolen), okkult nur mit echokardiographischen Veränderungen (Echo), okkult mit VES & Echo (beides) und dekompensiert (Dekomp.).

		Herz- gesund	„Noch normal“	Okkult VES	Okkult Echo	Okkult beides	De- komp.
Anzahl Hunde		311	27	32	27	38	19
Untersuchungen		523	47	126	40	77	27
Alter	Mittelwert	4,3	5,1	7,2	5,6	7,8	7,8
	Median	3,7	5,3	7,5	5,7	8,1	7,8
Gew.	Mittelwert	34,8	36,3	35,1	35,3	36,6	34,6
	Median	34,6	35,0	34,7	35,2	37,0	33,5
Ges.	Männlich	131	11	14	18	22	14
	Weiblich	180	16	18	9	16	5

Beim Alter wurden signifikante Unterschiede zwischen den kranken (okkulte Stadien und dekompensiertes Stadium) und den gesunden sowie dem „noch normal“ Stadien festgestellt. Gerade in der gesunden Gruppe befinden sich Dobermänner, welche relativ jung und zum Zeitpunkt der Erstellung der Studie gesund waren. Zur Referenzwerterstellung wurden von den 311 gesunden

Hunden, 110 über fünf Jahre alte Hunde ausgewählt, um das Risiko zu minimieren, Hunde mit in die Auswertung aufzunehmen, die später eventuell noch erkranken. Da der Einfluss von physiologischen Parametern jedoch auch ein Bestandteil dieser Studie war, wurden die jungen Tiere für diesen Zweck bei diesen Untersuchungen mit in die Auswertung eingeschlossen. Insgesamt waren mit zunehmendem Krankheitsstadium die Hunde signifikant älter (Abbildung 15).

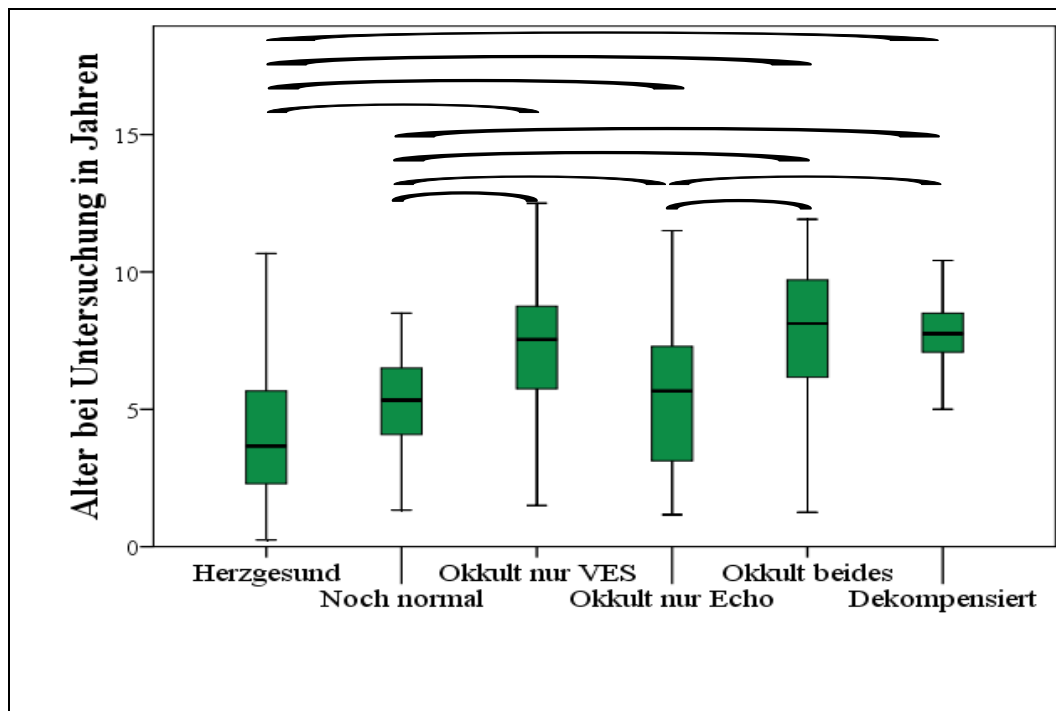


Abbildung 15: Darstellung der Altersverteilung in den einzelnen Stadien herzgesund, „noch normal“, okkult mit VES (Ventrikulären Extrasystolen), okkult nur mit echokardiographischen Veränderungen (Echo), okkult mit VES & Echo (beides) und dekompensiert (schwarze Klammer = signifikante Unterschiede).

Das Gewicht war in allen Stadien homogen verteilt und wies keine signifikanten Unterschiede auf (Abbildung 41 im Anhang). Hinsichtlich des Geschlechts lag in den einzelnen Stadien ebenfalls eine homogene Verteilung vor. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten im „noch normal“ Stadium, wurden diese aus der Analyse ausgeschlossen (Abbildung 16).

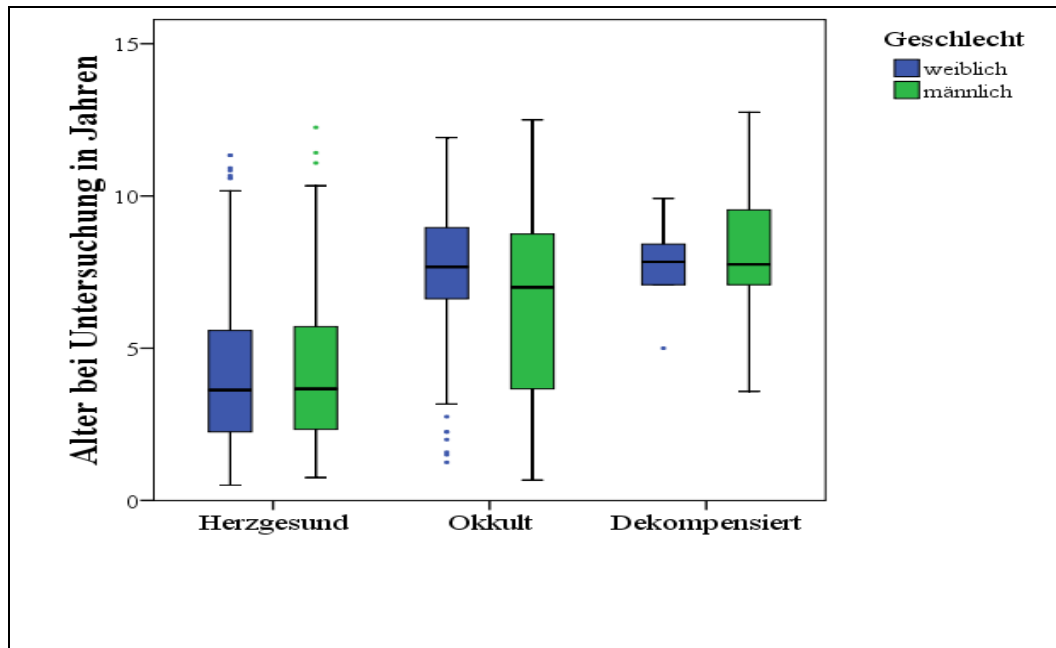


Abbildung 16: Darstellung der Geschlechtsverteilung in den Stadien herzigesund, okkult (alle drei Stadien zusammengefasst) und dekompensiert im Zusammenhang mit dem Alter.

2. Einteilung in Stadien

Zur Stadieneinteilung wurden das 24-Stunden-EKG und die konventionellen echokardiographischen M-Mode-Messungen und das LA/Ao benutzt. Zusätzlich wurde die SSSM, als ein relativ neuer Parameter, in die Stadieneinteilung mit einbezogen.

Alle als herzigesund eingestuft Hunde durften keine als pathologisch angesehenen Veränderungen dieser Echoparameter aufweisen. Die Dobermänner im okkulen Stadium wurden anhand des 24-Stunden EKGs und der konventionellen Echoparameter in okkult nur mit Rhythmusstörungen, okkult nur mit echokardiographischen Veränderungen und okkult mit beidem eingeteilt. Bei den dekompensierten Dobermännern wiesen alle Hunde echokardiographische Veränderungen im Sinne einer DoCM mit oder ohne Rhythmusstörungen auf.

Bei dem Vergleich der konventionellen Echoparameter mit den verschiedenen Krankheitsstadien war eine konstante Erhöhung des LA/Ao und der linksventrikulären Durchmesser und Volumina vorhanden. Die EF und die FS nahmen von Stadium zu Stadium immer weiter ab.

Das Verhältnis von LA/Ao verhielt sich im herzigesunden, „noch normal“ sowie okkulen Stadium nur mit Rhythmusstörungen annähernd gleich ($p = 1,0$).

Zwischen dem herzgesunden und dem okkulten Stadium nur mit echokardiographischen Veränderungen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied vorhanden ($p = 0,60$). Ein signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ war zwischen dem herzgesunden und dem okkulten mit elektro- und echokardiographischen vorhanden. Das dekompensierte Stadium war im Vergleich zu allen anderen Stadien signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Der EDD und ESD des M-Modes, sowohl aus der rechtsparasternalen Längs- als auch Kurzachse, wiesen einen signifikanten Unterschied von $p < 0,001$ zwischen allen Stadien mit dem dekompensierten Stadien auf. Einzige Ausnahme bildete hierbei das okkulte Stadium mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen, welches lediglich mit den ESD einen signifikanten Unterschied mit dem dekompensierten Stadium aufwies ($p = 0,015$ in der Längsachse und $p = 0,001$ in der Kurzachse). Die EDD wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Stadien auf ($p > 0,1$).

Zwischen dem herzgesunden Stadium und dem „noch normal“ Stadium lagen, bis auf die in Tabelle 2 dargestellte Ausnahme, immer ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ vor (Tabelle 2). Kein signifikanter Unterschied ($p = 1,0$) war zwischen dem „noch normal“ Stadium und dem okkulten nur mit Rhythmusstörungen vorhanden.

Tabelle 2: Darstellung der Mittelwerte mit der zweifachen Standardabweichung, dem Signifikanzniveaus ($p =$) mit dem 95% Konfidenzintervall (95% CI) der M-Mode Parameter (in cm) zwischen dem herzgesunden und dem „noch normal“ Stadium (EDD = enddiastolischer Durchmesser, ESD = endsystolischer Durchmesser)

Herzgesund vs. „Noch normal“					
Parameter	Herzgesund	„Noch normal“	p =	95%CI	
				Lower	Upper
EDD Längsachse	4,03 (±0,33)	4,21 (±0,35)	0,055	-0,374	0,019
ESD Längsachse	2,89 (±0,29)	3,09 (±0,31)	0,030	-0,392	-0,010
EDD Kurzachse	4,17 (±0,37)	4,46 (± 0,29)	0,005	-0,488	-0,475
ESD Kurzachse	3,01 (± 0,31)	3,24 (±0,29)	0,024	-0,427	-0,015

Die FS wies keinen signifikanten Unterschied zwischen dem herzgesunden und dem „noch normal“ Stadium ($p = 0,686$ in der Längsachse und $p = 1,0$ in der Kurzachse) sowie dem „noch normal“ Stadium und dem okkulten nur mit Rhythmusstörungen ($p = 1,0$) auf. Ebenfalls nicht Signifikant war der Unterschied zwischen dem okkulten Stadium mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen und dem dekompensierten Stadium ($p = 1,0$). Alle anderen Stadien wiesen ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ zueinander auf.

Bei den linksventrikulären Volumina und der EF, gemessen mit der SSSM, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen dem herzgesunden und dem „noch normal“ Stadium vorhanden ($p = 0,1$). Zwischen dem „noch normal“ Stadium und dem okkulten Stadium nur mit Rhythmusstörungen wurden ebenfalls keine signifikante Unterschiede ($p = 1,0$) festgestellt. Der Unterschied zwischen dem herzgesunden Stadium und dem okkulten Stadium nur mit Rhythmusstörungen erreichte beim EDV ($p = 0,066$), ESV ($p = 0,029$) und der EF ($p = 0,004$) aus der rechtsparasternalen Längsachse teilweise ein signifikantes Niveau. Die Parameter aus dem linksapikalen Vierkammerblick hingegen wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Stadien auf ($p > 0,1$). Mit Ausnahme des okkulten Stadiums mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen ($p = 1,0$) lag ein signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ zwischen allen Stadien und dem dekompensierten Stadium vor. Die Mittelwerte der einzelnen Parameter in den verschiedenen Stadien befinden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Darstellung der Mittelwerte der Echoparameter mit der zweifachen Standardabweichung (in Klammern) in den einzelnen Stadien. LA/Ao: Verhältnis des linksatrialen Durchmessers zum Aortendurchmesser; M-Mode mit den enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Durchmessern in cm (EDD und ESD) sowie die Verkürzungsfraction in % (FS, *fractional shortening*), in der rechtsparasternalen Längs- und Kurzsachse gemessen; SSSM: Simpson-Scheibchensummationsmethode mit den enddiastolischen und endsystolischen Volumen (EDV und ESV) pro Quadratmeter Körperoberfläche und der Ejektionsfraction in % (EF), aus der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick.

	Herz- gesund	„Noch normal“	Okkult VES	Okkult Echo	Okkult beides	Dekomp.
LA/Ao	1,28 (± 0,15)	1,33 (±0,13)	1,31 (±0,16)	1,40 (±0,32)	1,46 (±0,31)	2,33 (±0,51)
M-Mode						
EDD Längs	4,03 (±0,33)	4,21 (±0,35)	4,19 (±0,40)	5,03 (±0,42)	5,22 (±0,49)	5,87 (±0,68)
ESD Längs	2,89 (±0,29)	3,09 (±0,31)	3,14 (±0,41)	4,03 (±0,45)	4,29 (±0,54)	5,02 (±0,84)
FS Längs	28,01 (±3,92)	26,48 (±3,37)	25,40 (±5,33)	19,81 (±4,57)	18,47 (±4,84)	15,25 (±6,21)
EDD Kurz	4,17 (±0,37)	4,46 (± 0,29)	4,41 (±0,46)	5,21 (±0,64)	5,52 (±0,64)	6,46 (±1,09)
ESD Kurz	3,01 (± 0,31)	3,24 (±0,29)	3,29 (±0,43)	4,23 (±0,63)	4,57 (±0,66)	5,52 (±1,09)
FS Kurz	28,10 (±4,97)	27,46 (±3,73)	25,33 (±5,34)	19,03 (±4,16)	17,81 (±5,29)	15,00 (±5,32)
SSSM						
EDV Rechts	72,73 (±8,82)	80,19(± 10,87)	79,86 (±11,96)	116,57 (±21,26)	118,03 (±20,57)	157,21 (±42,44)
ESV Rechts	37,19 (±6,97)	39,43 (± 8,61)	42,21 (±6,69)	72,46 (±19,93)	76,14 (±18,66)	113,93 (±45,35)
EF Rechts	49,23 (±6,79)	50,47 (±7,63)	47,02 (±7,79)	39,49 (±11,13)	36,20 (±7,43)	29,28 (±13,24)
EDV Links	72,48 (±9,55)	79,40 (±12,66)	80,79 (±12,92)	114,95 (±19,34)	113,15 (±16,66)	151,13 (±43,97)
ESV Links	37,44 (±6,85)	43,79 (±10,02)	43,99 (± 9,62)	72,59 (±16,38)	72,79 (±15,72)	106,29 (±40,04)
EF Links	48,30 (±6,25)	45,77 (±5,49)	45,79 (±6,94)	37,09 (±7,32)	35,25 (±7,09)	30,13 (±9,73)

Für die echokardiographischen Parameter, welche zur Stadieneinteilung eingesetzt wurden, erfolgte eine Analyse der physiologischen Einflussfaktoren. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf die einzelnen Parameter. Lediglich bei den Simpson-Messungen wurde eine Tendenz zur Abnahme der Volumina mit zunehmendem Alter festgestellt. Das Gewicht hatte auf die SSSM keinen Einfluss, da das linksventrikuläre Volumen auf die Körperoberfläche bezogen wurde. Beim M-Mode hatte das Gewicht einen signifikanten Einfluss auf die enddiastolischen und endsystolischen Parameter. Die höchsten Korrelationen mit dem Gewicht in kg KGW wiesen der EDD ($r^2 = 0,138$) und der ESD ($r^2 = 0,069$) aus der rechtsparasternalen Längsachse auf. Tiere mit zunehmendem Gewicht, zeigten höhere Werte (Abbildung 17).

Wurde allerdings bei der Multivarianzanalyse das Geschlecht mit einbezogen, war der Gewichtseinfluss geringer oder gar nicht mehr signifikant vorhanden. In Tabelle 4 wird die Multivarianzanalyse dargestellt. Hierbei wird nur die Signifikanz der Pillai Spur angegeben, da diese im Vergleich zu den anderen statistischen Tests vergleichsweise unempfindlich gegenüber von Verletzungen der Voraussetzungen ist und somit als stärkster und robustester Test angesehen werden kann (Tabelle 4).

Tabelle 4: Multivariate Varianzanalyse vom Einfluss des Geschlecht und des Gewichts auf die Variablen enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser (EDD und ESD) in cm und die Verkürzungsfraction (FS, *fractional shortening*) in % des M-Modes, aus der Längsachse (Sig. = Signifikanz)

Multivarianzanalyse (Design: Intercept + Geschlecht + Gewicht)			
	Sig. Intercept	Sig. Gewicht	Sig. Geschlecht
EDD Längs	0,000	0,133	0,027
ESD Längs	0,000	0,182	0,098
FS Längs	0,000	0,634	0,564

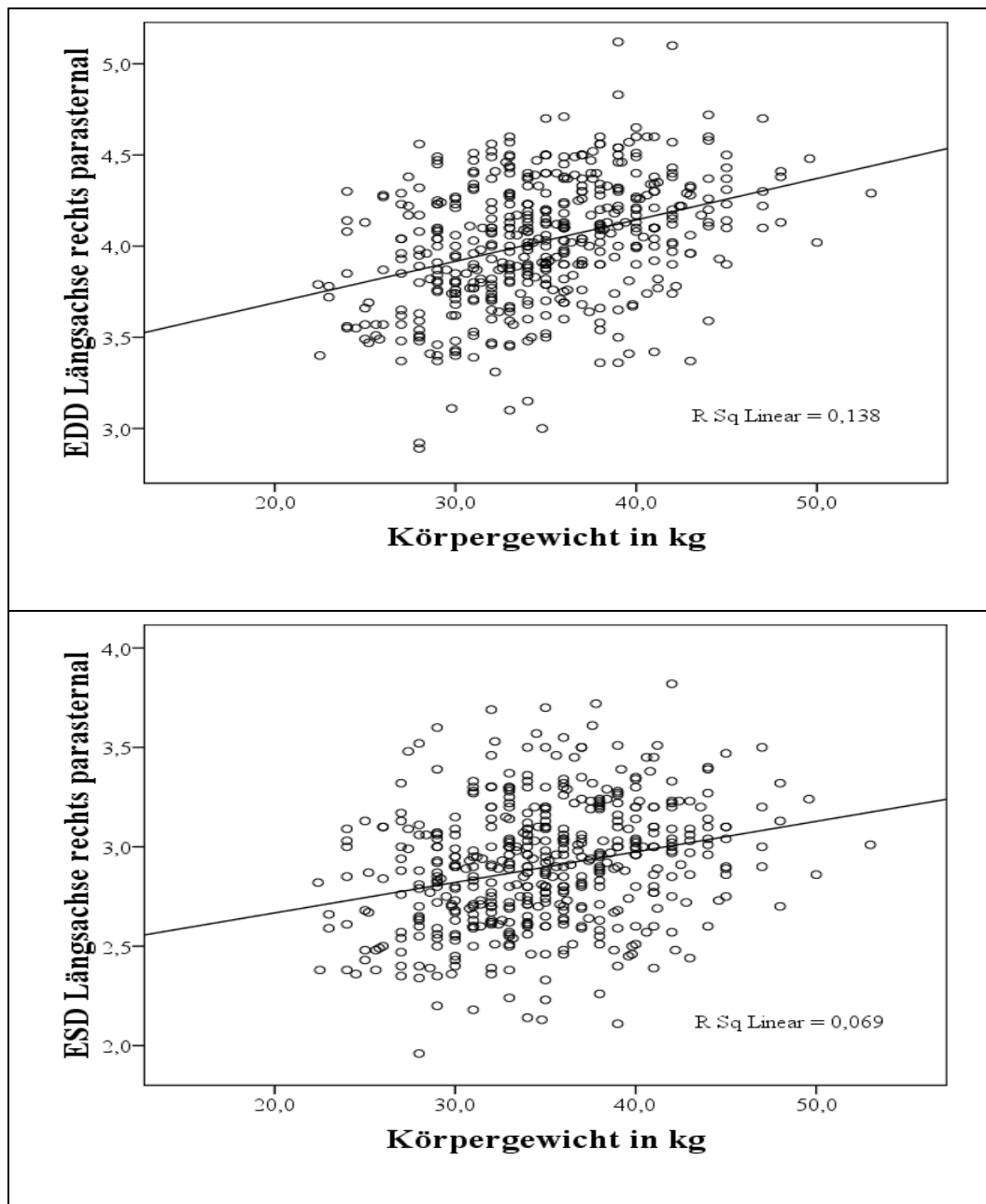


Abbildung 17: Darstellung der Korrelation vom enddiastolischen (Oben) und endsystolischen (Unten) Durchmesser (EDD und ESD) aus der rechtsparasternalen Längsachse in cm mit dem Körpergewicht in Kilogramm (kg).

Der Vergleich von den Mittelwerten des EDD und ESD, aus der rechtsparasternalen Längsachse des M-Modus, zwischen den verschiedenen Gewichtsgruppen (24-33, 34-37, 38-50) ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Hierzu erfolgte zusätzlich eine Aufteilung in herzgesunde weibliche und männliche Dobermänner. Die Analyse wurde mittels einer ANOVA und einem Post-Hoc Test nach Bonferroni durchgeführt (Tabelle 5). Die Kurzachse lieferte annähernd die gleichen Ergebnisse (Abbildung 18 und 42).

Tabelle 5: Univariate Varianzanalyse mit einem Post-Hoc Test nach Bonferroni bei herzgesunden weiblichen und männlichen Dobermännern zum Vergleich der Mittelwerte vom enddiastolischen Durchmesser (EDD) und endsystolischen Durchmesser (ESD) in cm des M-Modus aus der Längsachse, in den verschiedenen Gewichtsgruppen (1 = 24-33 kg, 2 = 34-37 kg und 3 = 38-50 kg). Angegeben wird das Signifikanzniveau (Sign.).

	Gewichtsgruppen	Weiblich	Männlich
		Sign.	Sign.
EDD Längs	1 + 2	0,051	0,298
	1 + 3	1,000	0,050
	2 + 3	1,000	1,000
ESD Längs	1 + 2	0,088	0,677
	1 + 3	1,000	0,234
	2 + 3	1,000	1,000

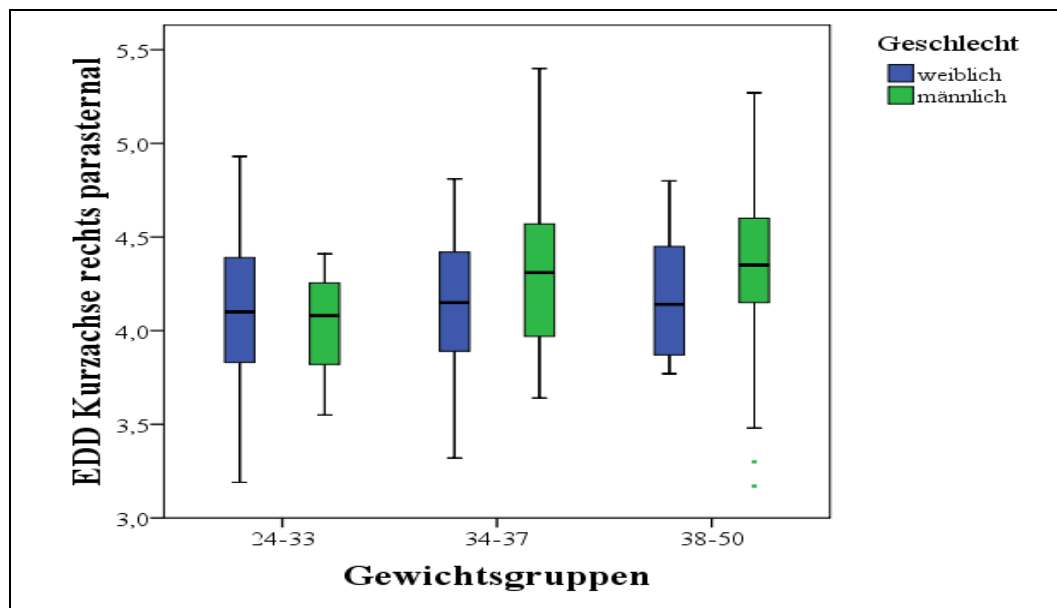


Abbildung 18: Darstellung des Gewichteinflusses in kg Körpergewicht in Gewichtsgruppen (24 – 33, 34 – 37, 38 – 50) unterteilt auf den enddiastolischen Durchmesser (EDD) des M-Modus aus der rechtsparasternalen Kurzachse. Geschlechter sind getrennt dargestellt.

Das Geschlecht wies, sowohl bei den Volumina der Simpson-Messungen als auch beim EDD und ESD des M-Modus signifikante Unterschiede auf (Abbildungen 19 und 43 im Anhang, Tabelle 6). Hierbei hatten die männlichen Tiere höhere Werte als die weiblichen. Ausnahmen bildeten hierbei das ESV aus dem rechtsparasternalen Vierkammerblick und der ESD aus der rechtsparasternalen

Längsachse. Bei diesen Parametern lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern vor. Bei der FS und EF waren die Werte der männlichen Tiere ebenfalls höher, erreichten aber keine Signifikanz.

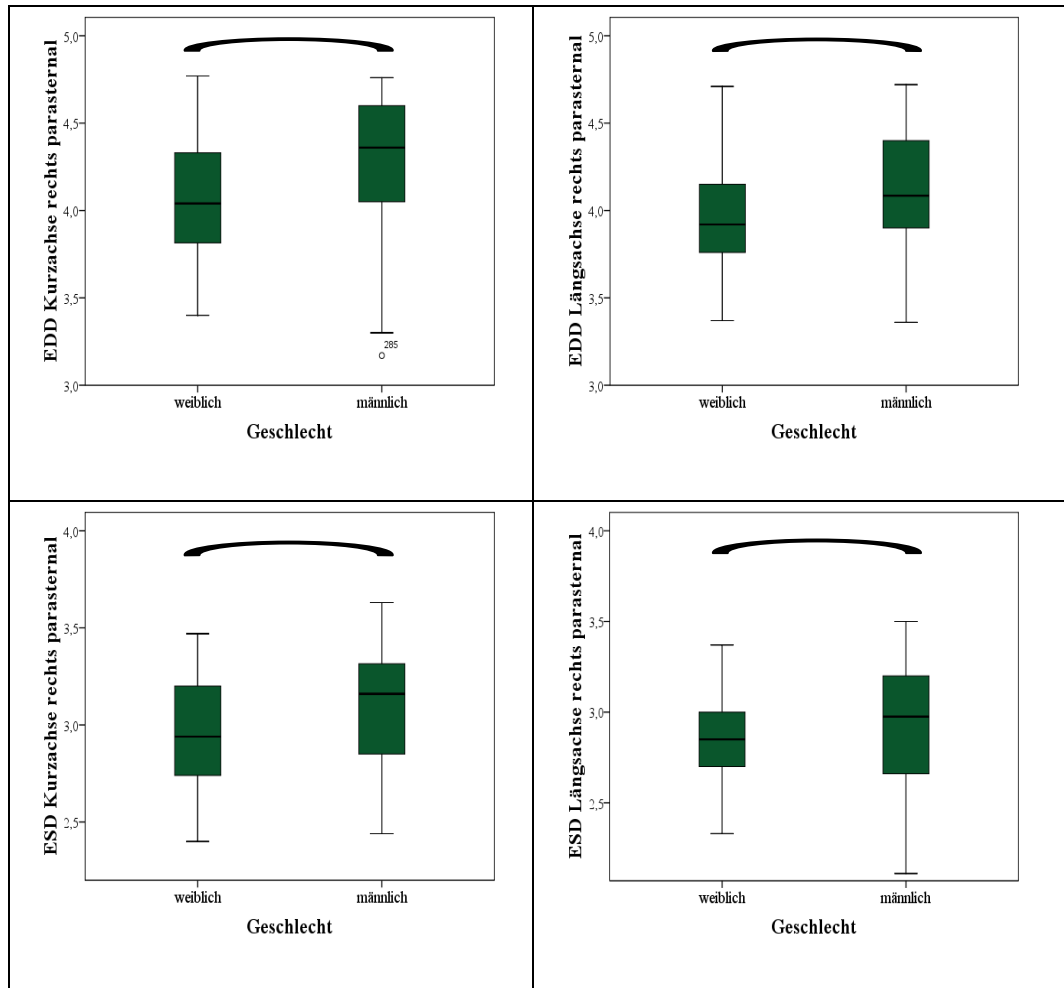


Abbildung 19: Boxplots zur Darstellung des Geschlechtseinflusses auf die M-Mode Parameter. Oben: EDD = enddiastolischer Durchmesser aus der rechtsparasternalen Kurzsachse (links) und dem linksapikalen Vierkammerblick (rechts) in cm, Unten: ESD = endsystolischer Durchmesser aus der rechtsparasternalen Kurzsachse (links) und dem linksapikalen Vierkammerblick (rechts) in cm (Schwarze Klammer = signifikante Unterschiede).

Tabelle 6: Darstellung der Mittelwerte der echokardiographischen Parameter mit der zweifachen Standardabweichung (SD) von 110 herzgesunden Dobermännern über 5 Jahre im Geschlechtsvergleich (weiblich = 60, männlich = 50). Parameter: M-Mode mit den enddiastolischen und -systolischen linksventrikulären Durchmesser in cm (EDD und ESD) sowie die Verkürzungsfraction in % (FS), aus der rechtspasternalen Längs- und Kurzsachse; Simpson-Scheibchensummationsmethode mit den enddiastolischen und -systolischen Volumen (EDV und ESV) pro Quadratmeter Körperoberfläche und der Ejektionsfraction in % (EF), aus der rechtspasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick (95% CI = 95% Konfidenzintervall, Signifikanz, ¹ = aus der univariaten Varianzanalyse).

	Geschlecht	Mittelwert ± SD	95% CI		Sig. ¹
			Lower	Upper	
EDD Längs	Weiblich	3,97 (± 0,31)	3,89	4,05	0,03
	Männlich	4,11 (± 0,35)	4,01	4,21	
EDD Kurz	Weiblich	4,09 (± 0,34)	4,01	4,18	0,01
	Männlich	4,28 (± 0,31)	4,17	4,39	
ESD Längs	Weiblich	2,87 (± 0,28)	2,79	2,94	0,19
	Männlich	2,94 (± 0,32)	2,85	3,034	
ESD Kurz	Weiblich	2,96 (± 0,28)	2,88	3,03	0,04
	Männlich	3,08 (± 0,34)	2,98	3,18	
FS Längs	Weiblich	27,68 (± 3,92)	26,67	28,68	0,33
	Männlich	28,43 (± 3,95)	27,28	29,57	
FS Kurz	Weiblich	27,63 (± 4,06)	26,57	28,68	0,27
	Männlich	28,69 (± 5,92)	26,96	30,44	
EDV Rechts	Weiblich	71,16 (± 8,93)	68,86	73,47	0,04
	Männlich	74,76 (± 8,42)	72,32	77,21	
EDV Links	Weiblich	70,09 (± 8,62)	67,87	72,32	0,00
	Männlich	75,55 (± 9,99)	72,62	78,49	
ESV Rechts	Weiblich	36,67 (± 6,96)	34,87	38,47	0,38
	Männlich	37,86 (± 7,07)	35,81	39,91	
ESV Links	Weiblich	36,12 (± 6,26)	34,49	37,74	0,02
	Männlich	39,24 (± 7,25)	37,11	41,37	
EF Rechts	Weiblich	49,11 (± 6,89)	47,33	50,89	0,81
	Männlich	49,43 (± 6,79)	47,46	51,40	
EF Links	Weiblich	48,33 (± 5,59)	46,89	49,77	0,88
	Männlich	48,14 ± (7,07)	46,07	50,22	

Die Durchmesser des M-Mode wiesen zwischen den Messungen aus der Kurzachse mit denen aus der Längsachse signifikante Unterschiede auf. Die M-Mode-Messungen in der Kurzachse lieferten hierbei stets höhere Werte als die aus der Längsachse. Um diesen Unterschied genauer beurteilen zu können, wurde die Differenz (EDD Kurzachse - EDD Längsachse, ESD Kurzachse - ESD Längsachse) zwischen den jeweiligen Parametern errechnet. Trotz des signifikanten Unterschiedes zwischen den Messungen aus der Längs- und Kurzachse lag ein relativ hoher Korrelationskoeffizient vor (Tabelle 7).

Tabelle 7: Darstellung der Differenz, des Korrelationskoeffizienten (r) und des Signifikanzniveaus zwischen den Mittelwerten des enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Durchmessern in cm (EDD und ESD) des M-Modus, je in der rechtsparasternalen Längs- und Kurzachse gemessen. Mittelwerte angegeben mit der zweifachen Standardabweichung (SD, in Klammern).

	Mittelwert ± SD	Differenz	Korrelation	Signifikanz
EDD kurz	4,17 (±0,37)	-0,14 (±0,26)	0,74	0,00
EDD längs	4,03 (±0,34)			
ESD kurz	3,01 (±0,31)	-0,11 (±0,22)	0,76	0,00
ESD längs	2,91 (±0,30)			

Graphisch wurde diese Differenz mithilfe eines Bland-Altman Plots dargestellt (Abbildung 20). Hierbei lagen die meisten Werte innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (Limit of Agreement, % 1,96 SD). Der Mittelwert jedoch wies, wie in Tabelle 7 bereits dargestellt, bei den EDD mit -0,14 und den ESD mit -0,11, auf eine systematische Überschätzung der Werte aus der Kurzachse hin.

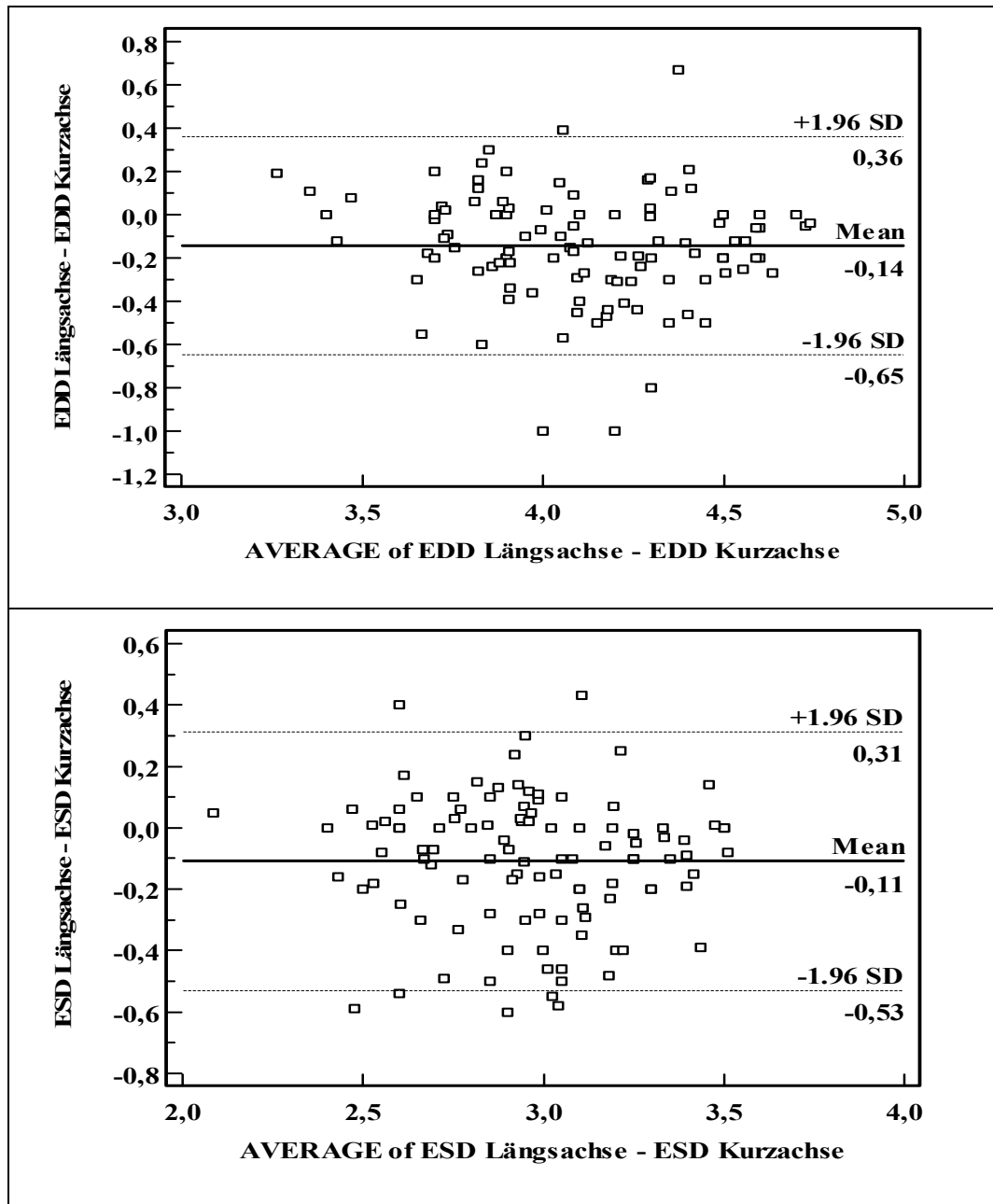


Abbildung 20: Bland-Altman Plot zur Darstellung der Differenz zwischen den enddiastolischen (oben) und endsytolischen (unten) Durchmessern in cm (EDD und ESD) des M-Modes, je in der rechtsparasternalen Längs- und Kurzachse gemessen.

3. Erstellung von Referenzwerten

Im Rahmen dieser Studie wurden für die Erstellung der Referenzwerte nur die Daten von Dobermännern genutzt, welche über fünf Jahre alt waren. Zudem mussten sie am Tag der letzten Untersuchung, nach den bereits beschriebenen Einteilungskriterien, als herzgesund eingestuft werden. Erkrankte ein Dobermann noch im Zeitrahmen dieser Studie, wurde er nachträglich aus der Analyse entfernt.

Referenzwerte, für die auf Dopplerdaten basierenden 2D-Strain-Parameter (longitudinale Tissue Velocity, Strain und SR), wurden für das interventrikuläre Septum und die linke freie Wand, jeweils aus den Einzelwanddarstellungen, erstellt (Tabelle 8 und 9). Da die SR und die Strain im Septum und in der linken freien Wand in den verschiedenen Segmenten (apikal, medial und basal), keine Sigifikanzen aufwiesen, wurden sie in einem Mittelwert zusammengefasst (Abbildung 21 und 44 im Anhang).

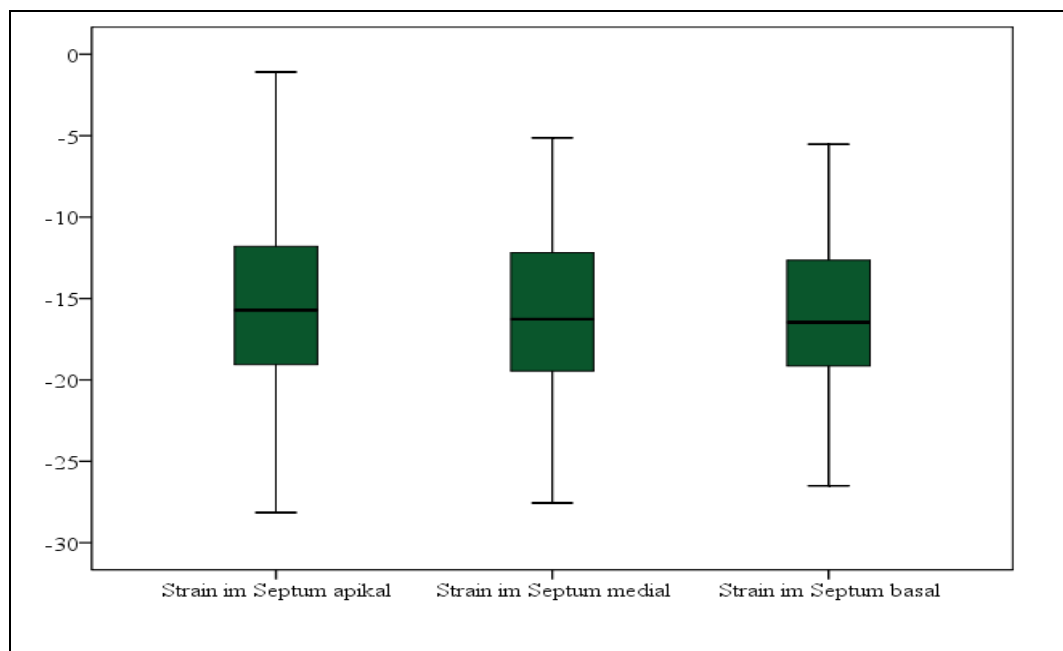


Abbildung 21: Darstellung der Strain in den verschiedenen Segmenten des interventrikulären Septums bei den 95 herzgesunden Dobermännern, welche zur Referenzwerterstellung ausgewählt wurden.

Beim TVI nahmen die Werte vom basalen zum apikalen Segment hin ab. Dieser Gradient führte zwischen den Segmenten auch zu signifikanten Unterschieden (Abbildung 45 im Anhang).

Tabelle 8: Referenzwerte für die 2D-Strain Dopplerdatenanalyse im interventrikulären Septum.

		Apikal	Medial	Basal
TVI in cm/s	S	6,79 ± 2,48	8,30 ± 2,30	9,97 ± 2,32
	E	-3,15 ± 2,39	-4,71 ± 2,03	-5,59 ± 1,86
	A	-2,74 ± 1,83	-4,06 ± 1,77	-5,27 ± 1,79
Strain Rate in s ⁻¹	S	-1,55 ± 0,51		
	E	1,76 ± 0,67		
	A	1,16 ± 0,51		
Strain in %		-16,00 ± 4,35		

Tabelle 9: Referenzwerte für die 2D-Strain Dopplerdatenanalyse in der linken freien Wand.

		Apikal	Medial	Basal
TVI in cm/s	S	6,41 ± 2,80	7,18 ± 2,37	8,48 ± 2,37
	E	-8,15 ± 3,87	-9,75 ± 3,09	-10,22 ± 2,84
	A	-2,35 ± 1,89	-4,42 ± 2,21	-6,45 ± 3,38
Strain Rate in s ⁻¹	S	-1,11 ± 0,46		
	E	1,62 ± 0,64		
	A	1,22 ± 0,39		
Strain in %		-10,68 ± 3,71		

Die Referenzwerterstellung für die AFI Strain erfolgte, zusätzlich zu den zwei Einzelwanddarstellungen, auch aus dem Vierkammerblick (Tabelle 10 und 11). Im Gegensatz zur 2D-Strain musste die Strain beim AFI für jedes Segment einzeln betrachtet werden, da zwischen allen Segmenten signifikante Unterschiede bestanden. Es bestand in allen analysierten Wänden ein Gradient der AFI-Strain von apikal nach basal, wobei das apikale Segment die höchsten und das basale, die niedrigsten Werte aufwies. Im Vierkammerblick wurde automatisch eine globale Strain erstellt, für welche ebenfalls Referenzwerte erstellt wurden.

Tabelle 10: Referenzwerte für das Automated Function Imaging in den Einzelwanddarstellungen des interventrikulären Septum und der linken freien Wand (Strain in %)

	Apikal	Medial	Basal
Septum	-20,85 ± 4,99	-19,87 ± 3,26	-18,15 ± 3,75
Linke freie Wand	-19,21 ± 3,82	-15,57 ± 3,18	-13,94 ± 4,04

Tabelle 11: Referenzwerte für das Automated Function Imaging des interventrikulären Septum und der linken freien Wand aus dem Vierkammerblick (Strain in %)

	Apikal	Medial	Basal
Septum	- 22,04 ± 4,46	-20,45 ± 3,24	-18,43 ± 3,89
Linke freie Wand	-20,07 ± 4,54	-14,93 ± 3,38	-13,52 ± 3,65
Globale Gesamtstrain	-18,22 ± 2,18		

Zur Untersuchung der Einflussfaktoren lagen für die 2D-Strain die Daten von 318 und für das AFI von 220 herzgesunden Tieren vor. Das Geschlecht hatte auf keinen der 2D-Strain- oder AFI-Parameter einen signifikanten Einfluss. Eine Korrelation mit dem Alter bestand im Septum bei der TVI S-Welle im apikalen und bei der TVI A-Welle in allen drei Segmenten. Signifikante Unterschiede lagen jedoch nur bei der TVI A-Welle im medialen Segment vor ($p = 0,33$). Bei der TVI der linken freien Wand waren die E- (apikal, medial und basal) und A-Welle (apikal und medial) betroffen, jedoch ohne Signifikanzen aufzuweisen. (Abbildung 46 im Anhang). Mit zunehmendem Alter, kam es zu einer Abnahme der S- und E-Welle der TVI. Die TVI A-Welle hingegen nahm mit dem Alter zu (Abbildung 47 im Anhang).

Die A-Welle der SR im Septum, sowie die A-Welle der linken freien Wand waren ebenfalls signifikant vom Alter beeinflusst ($p = 0,006$ und $p = 0,015$). Hierbei verlief die SR A-Welle proportional zum Alter, dass heißt, sie nahm zu (Abbildung 22).

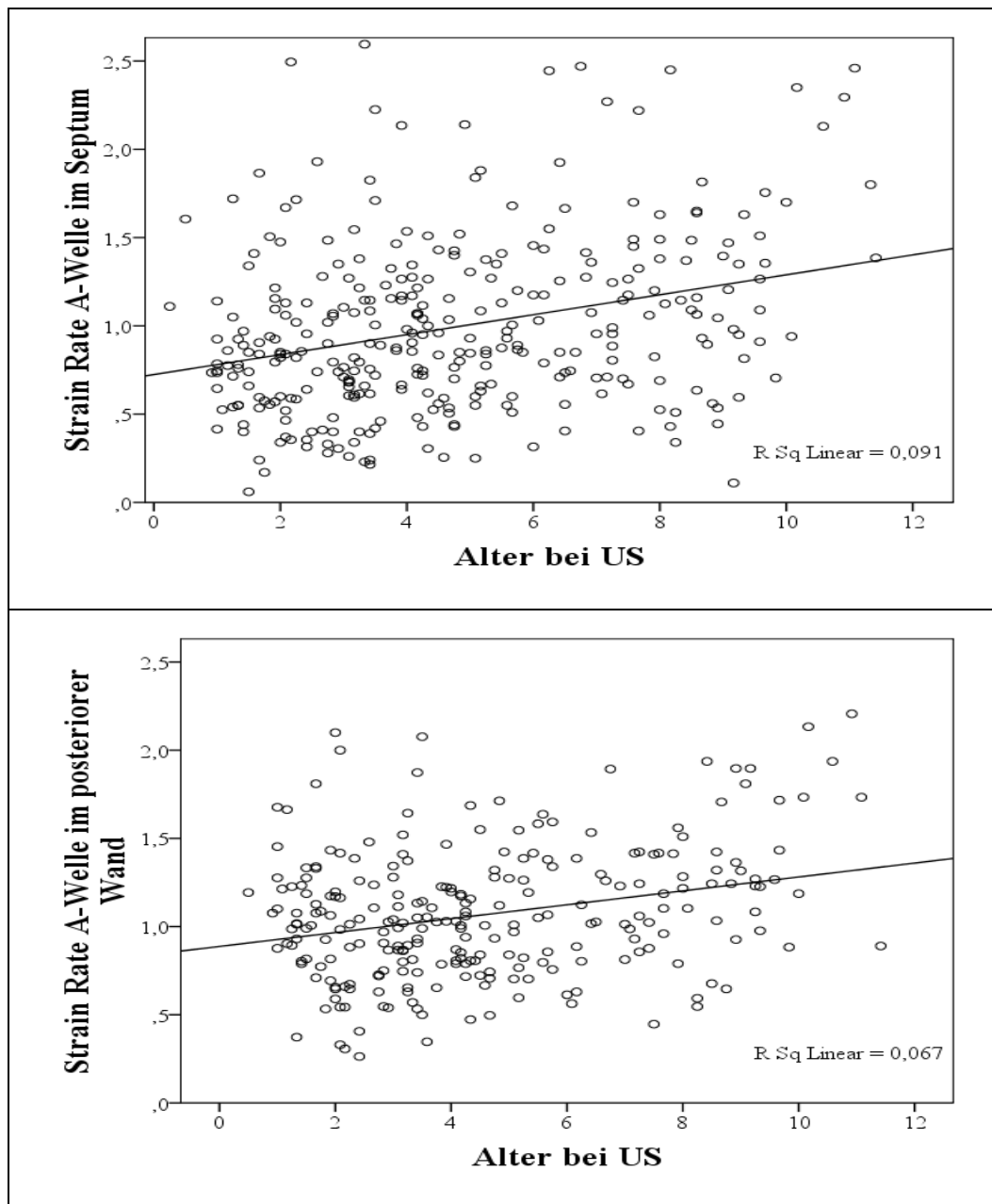


Abbildung 22: Korrelation zwischen dem Alter und der spätdiastolischen Strain Rate (A-Welle), Oben: im Septum, Links: in der linken freien Wand.

Die Strain nahm mit zunehmendem Alter geringfügig ab, jedoch wurden hierbei, weder bei der 2D-Strain noch beim AFI, signifikante Unterschiede erreicht. Beim Gewicht zeigte ebenfalls keiner der 2D-Strain- oder AFI-Parameter signifikante Unterschiede. Zwischen der Herzfrequenz und den einzelnen Parametern bestand eine positive Korrelation. Das heißt, eine steigende Herzfrequenz führte zu einer Zunahme der Werte. Zu Signifikanzen kam es jedoch nur bei der TVI S-Welle, medial und basal im Septum (Abbildung 23). Die Herzfrequenz hatte keinen Einfluss auf die AFI-Parameter.

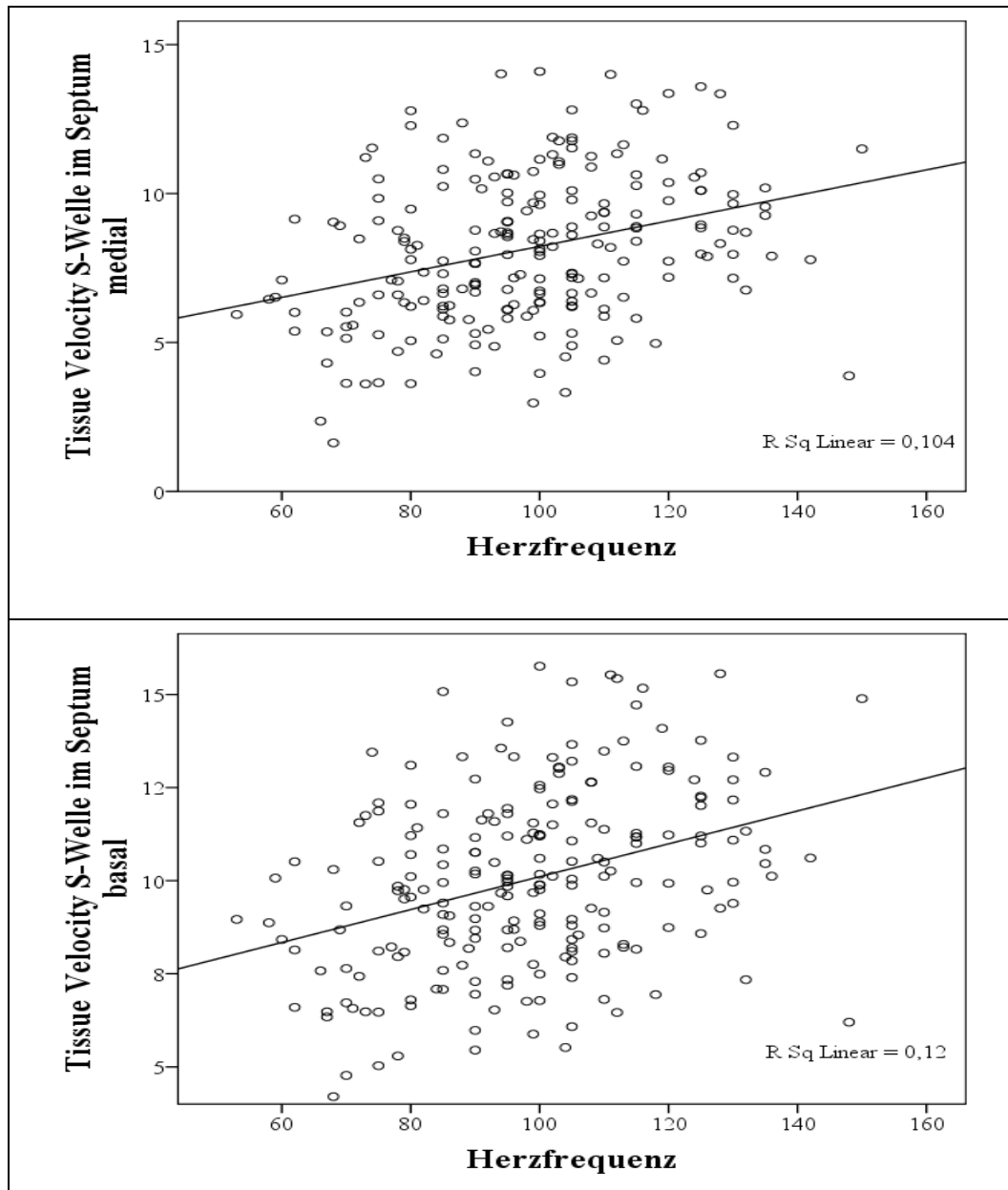


Abbildung 23: Korrelation zwischen der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und der systolischen Gewebegeschwindigkeit (Tissue Velocity S-Welle) in cm/s im Septum, Oben: mediales -, Unten: basales Segment.

4. Erstellung von Cut-Off-Werten

Im Rahmen dieser Studie wurden Cut-Off-Werte (Grenzwerte) für die 2D-Strain und das AFI, sowie für den M-Mode und die SSSM speziell für den Dobermann erstellt. Die Übereinstimmung von bereits vorhandenen Cut-Off-Werten für den M-Mode und die SSSM wurde mit denen dieser Population geprüft.

Da die Sensitivität und Spezifität invers zueinander sind, musste bei der Wahl der Cut-Off-Werte zuerst festgelegt werden, welche Gegebenheit Vorrang hatte. War es wichtiger alle an DoCM erkrankten Dobermänner zu detektieren, musste eine möglichst hohe Sensitivität vorliegen. Sollten jedoch keine, bzw. möglichst wenige, falsch positiven Ergebnisse vorhanden sein, war eine höhere Spezifität nötig. Da die Frühdiagnostik beim Dobermann eine sehr wichtige Rolle spielt, wäre daher eine möglichst hohe Sensitivität, mit einer akzeptablen Spezifität, sinnvoll. Gerade bei der SSSM ging es aber auch um die Festlegung eines Wertes, der möglichst eindeutig zwischen herzgesunden und kranken Dobermännern unterscheiden kann, welches natürlich zu Lasten der Sensitivität verlief. Aus der herzgesunden Population wurden zum Vergleich die oberen Normalwerte für den M-Mode und die SSSM errechnet (oberer Cut-Off-Wert = Mittelwert plus zweifachen Standardabweichung).

Um herauszufinden, mit welchen Parametern eine adäquate Trennung vorgenommen werden könnte, wurden ROC-Kurven erstellt und die AUC berechnet. Eine AUC wurde als hervorragend angesehen, wenn sie größer als 0,9 war. Als gut galt sie, zwischen 0,8 bis 0,9, als ausreichend von 0,7 bis 0,8 und schlecht zwischen 0,6 und 0,7. Eine AUC unter 0,6 war ungenügend.

Eine Fragestellung im Rahmen dieser Studie war, ob mit der 2D-Strain evtl. Dobermänner, welche nur Rhythmusstörungen aufweisen, detektiert werden können. Lediglich die TVI E-Welle der linken freien Wand kam hierbei auf AUC-Werte von 0,68 im apikalen, 0,71 im medialen und 0,69 im basalen Segment. Alle anderen lagen unter 0,63. Im apikalen Segment konnte mit einem Cut-Off-Wert von -11 eine Sensitivität von 81,0 % und eine Spezifität von 49,8 % für die Feststellung von Arrhythmien erreicht werden. Bei -10 lag eine 69,8%ige Sensitivität und 60,2%ige Spezifität vor (Abbildung 24).

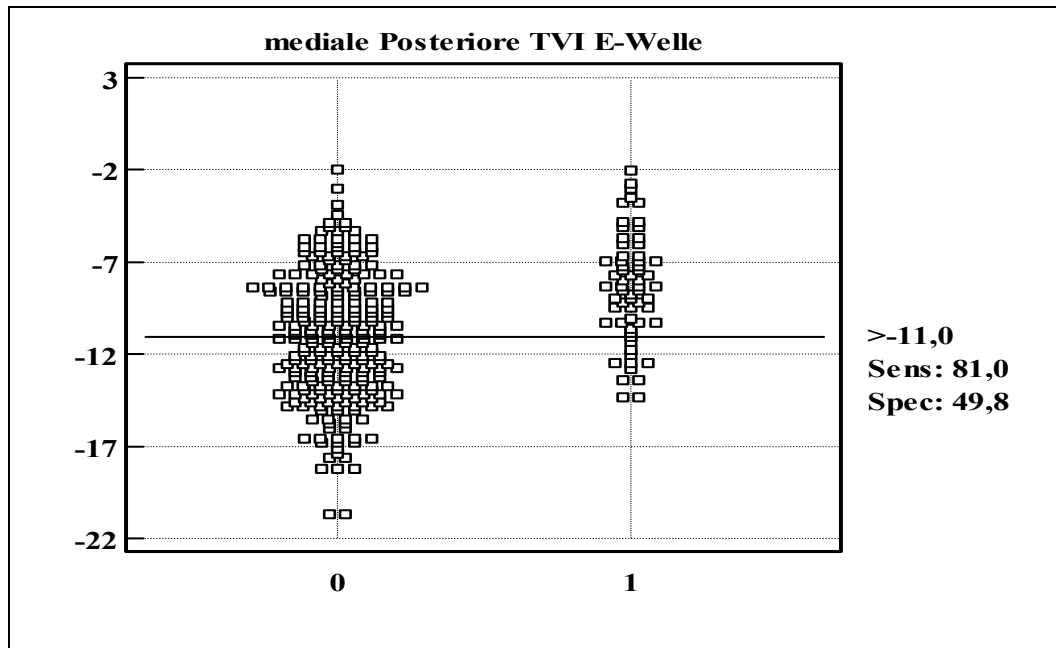


Abbildung 24: Darstellung der Verteilung der frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (TVI E-Welle), des medialen Segmentes der linken freien Wand, bei den herzgesunden (0) und okkult an dilatativer Kardiomyopathie, nur mit Rhythmusstörungen, erkrankten Dobermännern (1); sowie einem Grenzwert mit der höchsten Sensitivität (Sens.) und Spezifität (Spec.).

4.1. 2D-Strain

Die Erstellung von Cut-Off-Werte für die 2D-Strain-Parameter gestaltete sich als sehr schwierig, da die meisten Parameter lediglich sensitiv für eine Unterscheidung zwischen den ersten drei Stadien (herzgesund, „noch normal“, okkult) und dem dekompensierten waren. Eine Unterscheidung von herzgesunden und an DoCM erkrankten Dobermännern war zum Teil nicht möglich. Daher wurde zur besseren Differenzierung zusätzlich eine Unterteilung der kranken Dobermänner in verschiedene Gruppen vorgenommen. Hierzu wurde das okkulte Stadium zusätzlich in Untergruppen aufgeteilt, die nur Rhythmusstörungen und/oder Echoveränderungen aufwiesen.

4.1.1. Tissue Velocity Imaging

Insgesamt konnte mit der TVI keine gute Trennung der herzgesunden, mit den an DoCM erkrankten Dobermännern, stattfinden. Eine hohe Sensitivität mit einer annehmbaren Spezifität konnte, aufgrund der großen Überlappung der zwei Gruppen, nicht erreicht werden. Die AUC lag bei der septalen TVI stets unter 0,6. In der linken freien Wand war die AUC, bis auf wenige Ausnahmen, ebenfalls meist unter 0,7, wobei sie, bis auf die TVI A-Welle, immer höhere AUC Werte lieferte als das Septum.

Mittels der TVI E-Welle der linken freien Wand konnte eine adäquate Trennung der herzgesunden von den an DoCM erkrankten Dobermännern erfolgen (alle DoCM Stadien). Im Vergleich wiesen das mediale Segment mit einer AUC von 0,74 und das basale mit 0,71 die beste Trenngüte auf (Abbildung 48 im Anhang). Das mediale Segment erreichte bei einem Cut-Off-Wert von -11,0 eine 81,5%ige Sensitivität und 50,2%ige Spezifität zur Unterscheidung von herzgesunden und an DoCM erkrankten Dobermännern (Abbildung 25). Bei einem Cut-Off von -10 lag die Sensitivität nur noch bei 71,7 % und die Spezifität bei 60,3 %.

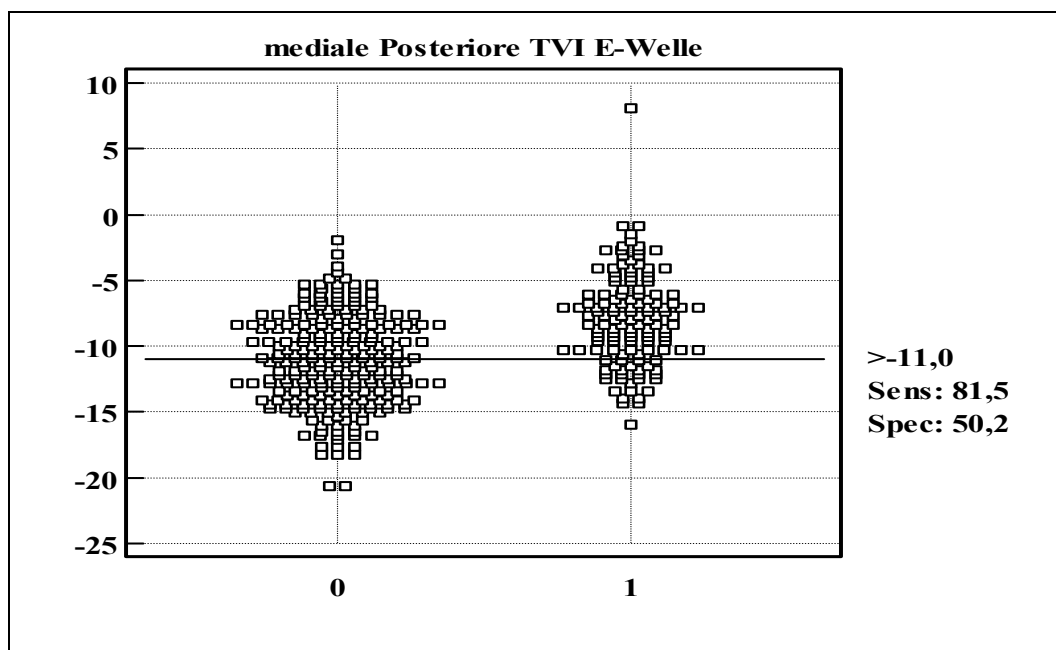


Abbildung 25: Darstellung der Verteilung der frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (TVI E-Welle) in cm/s, des medialen Segmentes der linken freien Wand, bei den herzgesunden (0) und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (1) sowie einem Grenzwert mit der höchsten Sensitivität (Sens.) und Spezifität (Spec.).

Das basale Segment zeigte bei einem Cut-Off-Wert von -11, eine Sensitivität von 67,4 und Spezifität von 58,8 % zur Unterscheidung der zwei Stadien (Abbildung 26). Bei -10 lag die Sensitivität bei 60,7 und Spezifität bei 70,0 %.

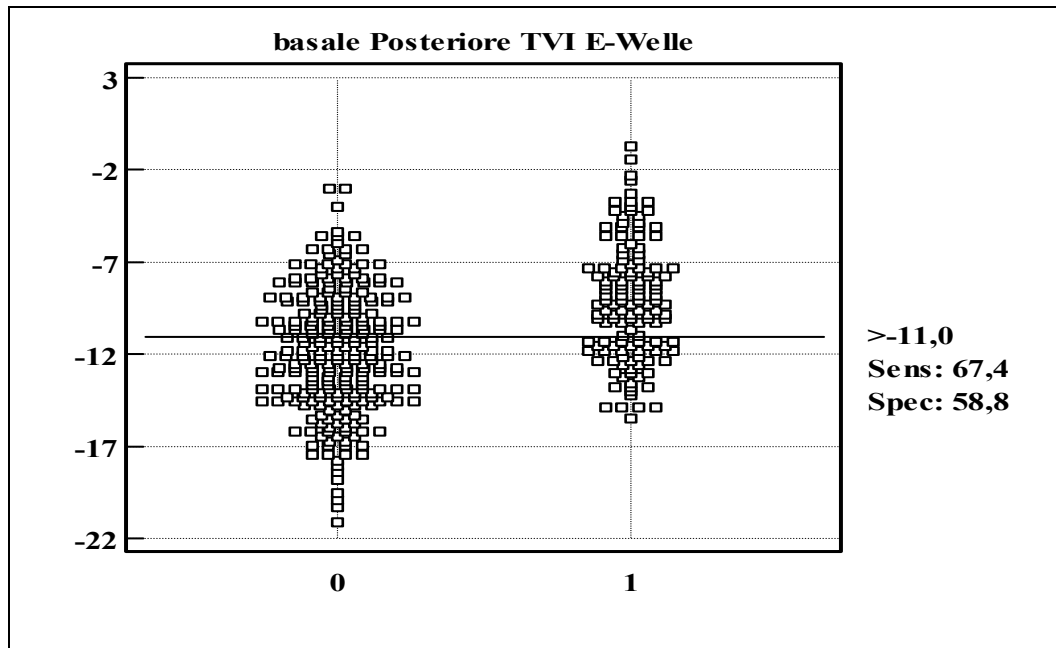


Abbildung 26: Darstellung der Verteilung der frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (TVI E-Welle) in cm/s, des basalen Segmentes der linken freien Wand, bei den herzgesunden (0) und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (1) sowie einem Grenzwert mit der höchsten Sensitivität (Sens.) und Spezifität (Spec.).

4.1.2. Strain und Strain Rate

Sowohl für die Strain als auch für die SR war eine Cut-Off-Wert-Erstellung nicht möglich. Anhand von ROC-Kurven wurde ermittelt, dass die Strain und SR nicht signifikant zwischen den gesunden und kranken Stadien unterscheiden konnten (Abbildung 50 und 51 im Anhang). Die AUC erreichte hierbei nie Werte über 0,64.

4.2. Automated Function Imaging

Die Strain, erstellt aus den Einzelwänden und auch aus dem Vierkammerblick des AFI, lies keine deutliche Unterteilung zwischen den Gruppen der herzgesunden und kranken Dobermännern zu. Eine akzeptable Sensitivität ging immer zu Lasten der Spezifität und umgekehrt. Auch die AUC erreichte nie Werte über 0,66 (Abbildung 27).

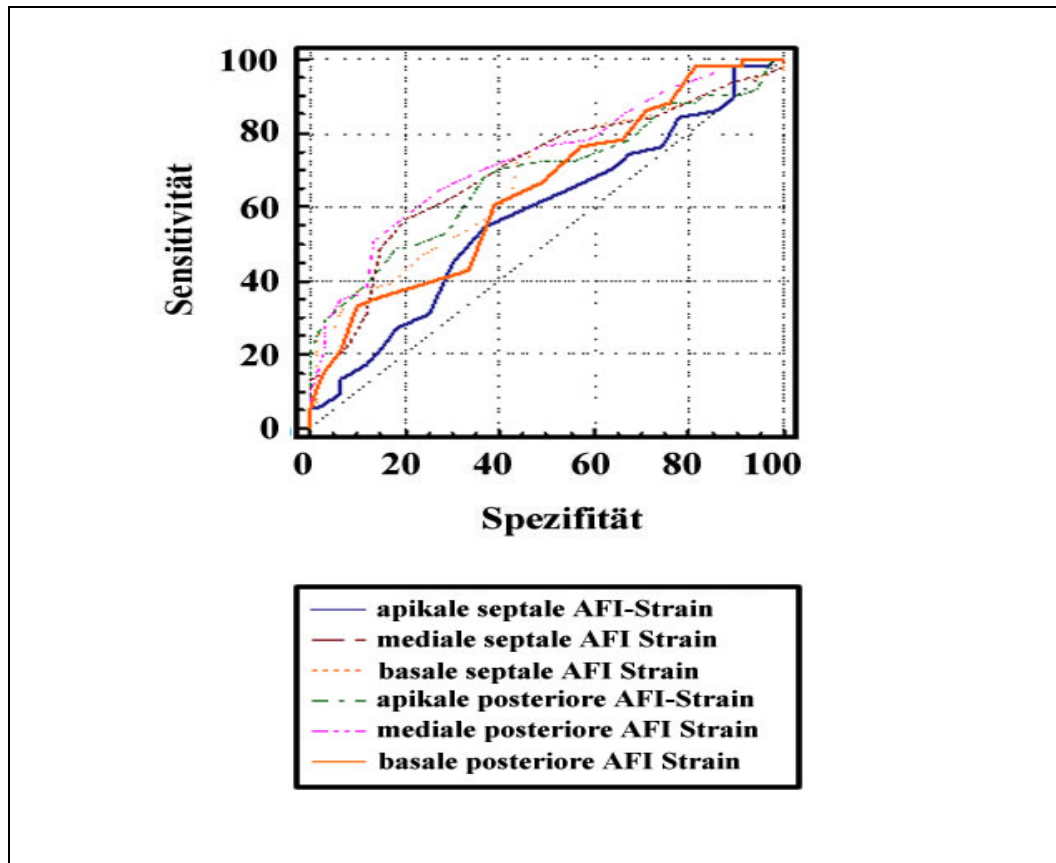


Abbildung 27: Darstellung der Receiver Operating Characteristics Kurven der Strain in % aus den Einzelwanddarstellungen des Automated Function Imaging (AFI) zur Unterscheidung der herzgesunden mit den an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern.

4.3. Simpson-Scheibchensummationsmethode

Die SSSM wurde von SIMAK (2008) speziell für Dobermänner evaluiert und sowohl ihre Studie, als auch die von GERLACH (2008), legten, zusätzlich zu den konventionellen Echoparametern, eine Basis für die Stadieneinteilung im Rahmen dieser Studie (GERLACH et al., 2008; SIMAK, 2008). Eindeutig als krank eingestuft wurden demnach Dobermänner mit einem EDV/BSA ab 100 ml/m^2 und einem ESV/BSA ab 55 ml/m^2 . Anhand dieser Studienpopulation würden, bei einem EDV/BSA aus der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick, ab 100 ml/m^2 eine Sensitivität von 48,9 % und eine Spezifität von 99,6 %, für die Feststellung einer DoCM, vorliegen (Abbildung 28). Bei einem Cut-Off-Wert von 95 ml/m^2 läge die Sensitivität bei 51,5 % und die Spezifität bei 98,1 %.

Das ESV/BSA, aus der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick, wies bei über 55 ml/m^2 eine Sensitivität von 49,3 % und Spezifität von 99,6 % zur Feststellung einer DoCM, auf (Abbildung 52 im

Anhang). Allerdings wurden in diese Analysen Dobermänner aus allen Stadien eingeschlossen, also ebenfalls die okkult kranken Hunde, die nur Rhythmusstörungen aufwiesen.

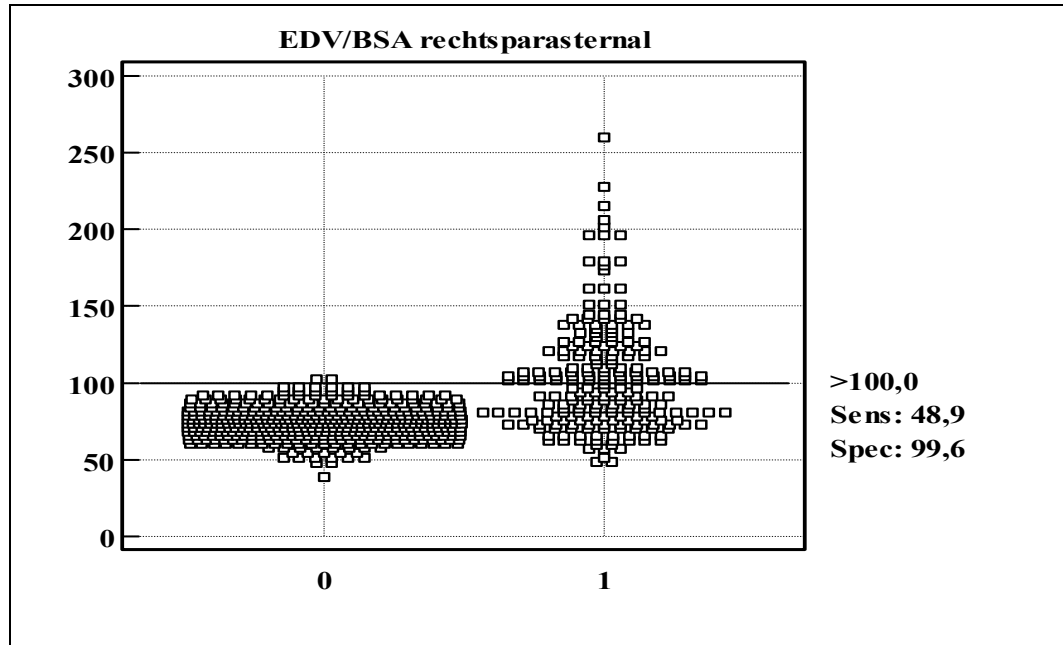


Abbildung 28: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (EDV), gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse, bei den herzgesunden (0) und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (1). Das EDV wird auf der vertikalen Achse pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben (BSA).

Eine noch bessere Sensitivität und Spezifität konnte erreicht werden, wenn alle Dobermänner, die im okkulten Stadium nur Rhythmusstörungen aufwiesen, von der Gruppe der kranken Dobermänner ausgeschlossen wurden. Zudem wurden bei diesem Vergleich alle Dobermänner, welche nur anhand von Simpson-Messungen als krank eingestuft wurden, ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen. Bei einem Cut-Off-Wert von 100 ml/m² lag hierbei die Sensitivität bei 87,8 % und die Spezifität bei 100 % um eine DoCM zu diagnostizieren (Abbildung 52 im Anhang). Senkte man den Cut-Off-Wert auf 95 ml/m² konnte eine Sensitivität von 98,5% erreicht werden (Abbildung 29). Mittels des ESV/BSA konnte eine DoCM ab über 55 ml/m² mit einer 94,7%igen Sensitivität und 100%igen Spezifität ermittelt werden (Abbildung 53 im Anhang). Bei einem ESV/BSA über 50 ml/m² lag die Sensitivität bei 98,5 % und die Spezifität bei 97,3 % (Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse der Receiver-Operating-Characteristic der Simpson-Scheibchen-summationsmethode, zwischen herzgesund und krank, eingeteilt nach dem M-Mode, Cut-Off-Werte in ml pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben (Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, EDV= enddiastolisches und Volumen aus der rechtsparasternalen Längsachse ¹Cut-Off-Werte die zur Stadieneinteilung verwendet wurden, ² Cut-Off-Werte mit einer höheren Sensitivität aus der vorliegenden Studie.

	Cut-Off ¹	Sens.	Spez.	Cut-Off ²	Sens.	Spez.
EDV	> 100,0	87,8%	100,0%	> 95,0	98,5%	100,0%
ESV	> 55,0	95,7%	100,0%	> 50,0	98,5 %	97,3 %

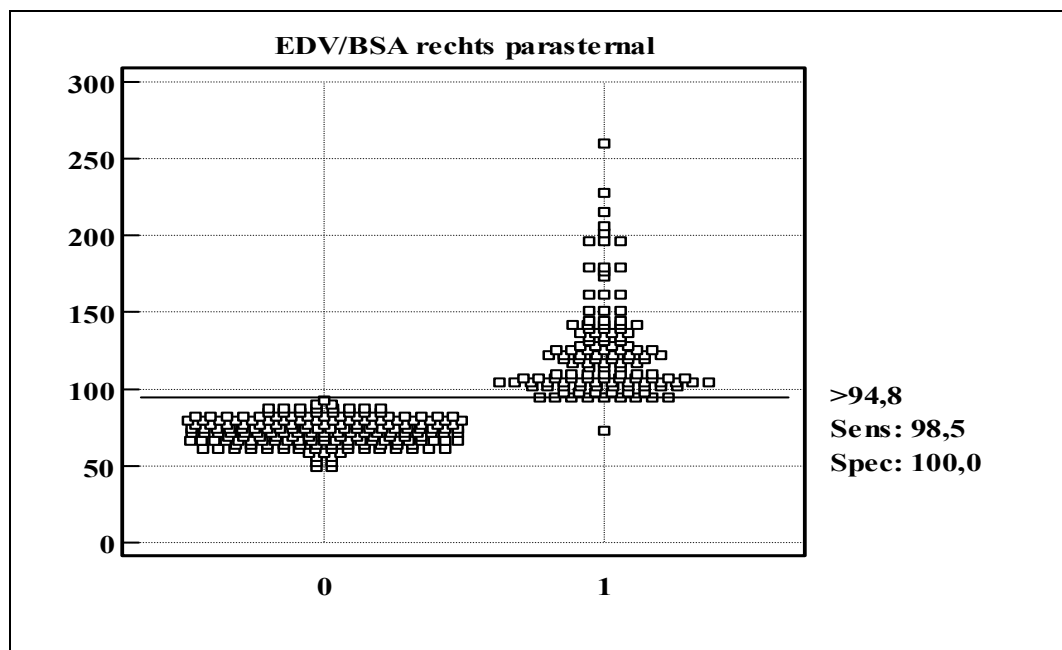


Abbildung 29: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (EDV), gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse, bei den herzgesunden und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern, welche nur echokardiographische Veränderungen aufwiesen. Das EDV wird auf der vertikalen Achse pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben (BSA).

4.4. M-Mode

Für den M-Mode wurden bereits Referenzwerte sowie auch Cut-Off-Werte speziell für den Dobermann erstellt. Aufgrund des Geschlechtseinflusses stellte sich im Rahmen dieser Studie die Frage, ob zur Unterscheidung von dem herzgesunden und kranken Stadium, nicht doch unterschiedliche Cut-Off-Werte für männliche und weibliche Tiere sinnvoll wären. Hierzu wurden Dobermänner, ohne die M-Mode Parameter, in die verschiedenen Stadien eingeteilt. Die Stadieneinteilung erfolgte somit anhand der SSSM und dem 24-Stunden EKG. Um nur eindeutig kranke Dobermänner mit in die Analyse aufzunehmen, wurden

Hunde ausgewählt, die entweder in Folgeuntersuchung eindeutig erkrankten oder sich bereits in einem eindeutigen Stadium der Erkrankung befanden. Dobermänner welche nur Rhythmusstörungen aufwiesen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Anhand der Mittelwerte und der zweifachen Standardabweichung aus der über fünf Jahre alten herzgesunden Dobermannpopulation wurde ein oberer Referenzbereich erstellt. Dieser wurde hinsichtlich seiner Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung von herzgesunden und an DCM erkrankten Dobermännern getestet.

Des Weiteren erfolgte in Tabelle 13 ein Vergleich mit den Cut-Off-Werten von O'SULLIVAN (2007). O'SULLIVAN (2007) nahm, um Hunde als eindeutig gesund einstufen zu können, ebenfalls eine Unterteilung nach dem Geschlecht vor. Ab diesen Cut-Off-Werten beginnt der Graubereich. Die Cut-Off-Werte zur eindeutigen Feststellung erkrankter Tiere von O'SULLIVAN (2007) decken sich mit denen von O'Grady. In Tabelle 14 erfolgte ein Vergleich der Cut-Off-Werte von KRAUS (2009) und O'GRADY (2009) (O'SULLIVAN et al., 2007; KRAUS et al., 2009; O'GRADY et al., 2009).

Tabelle 13: Ergebnisse der Receiver-Operating-Characteristic des M-Modus, zwischen herzgesund und krank, eingeteilt nach der Simpson-Scheibchensummationsmethode, Cut-Off-Werte in mm angegeben (Geschl. = Geschlecht, Männl. = Männlich, Weibl. = Weiblich, Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, EDD und ESD = enddiastolischer und -systolischer Durchmesser, Kurz = Kurzsache, Längs = Längsachse). ¹oberer Referenzbereich der Mittelwerte plus der zweifachen Standardabweichung aus der vorliegenden Studie; ² Cut-Off-Werte von O'SULLIVAN und Mitarbeitern ab denen der Graubereich beginnt (O'SULLIVAN et al., 2007).

	Geschl.	Cut-Off ¹	Sens.	Spez.	Cut-Off ²	Sens.	Spez.
EDD	Männl.	> 49,0	69,4%	100,0%	> 42,7	99,0%	43,4%
Kurz	Weibl.	> 47,7	76,7%	100,0%	> 40,9	100,0%	57,4%
EDD	Männl.	> 48,1	74,0%	100,0%	> 42,7	91,0%	67,2%
Längs	Weibl.	> 46,3	81,0%	99,1%	> 40,9	98,3%	70,9%
ESD	Männl.	> 37,6	79,2%	100,0%	> 34,7	91,8%	89,5%
Kurz	Weibl.	> 35,2	91,7%	100,0%	> 33,1	96,7%	88,4%
ESD	Männl.	> 35,8	81,0%	100,0%	> 34,7	85,0%	94,8%
Längs	Weibl.	> 34,3	89,7%	97,3%	> 33,1	92,9%	91,8%

Tabelle 14: Ergebnisse der Receiver-Operating-Characteristic des M-Modus, zwischen herzgesund und krank, eingeteilt nach der Simpson-Scheibchensummationsmethode, Cut-Off-Werte in mm angegeben (Geschl. = Geschlecht, Männl. = Männlich, Weibl. = Weiblich, Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, EDD und ESD = enddiastolischer und -systolischer Durchmesser, Kurz = Kurzsache, Längs = Längsachse). ¹Cut-Off-Werte von KRAUS und Mitarbeitern (2009); ²Cut-Off-Werte von O'GRADY und Mitarbeitern (KRAUS et al., 2009; O'GRADY et al., 2009).

	Geschl.	Cut-Off ¹	Sens.	Spez.	Cut-Off ²	Sens.	Spez.
EDD kurz	Männl.	> 49,0	69,4%	100,0%	> 49,0	69,4%	100,0%
	Weibl.	> 49,0	65,0%	100,0%	> 49,0	65,0%	100,0%
EDD Längs	Männl.	> 49,0	68,0%	100,0%	> 49,0	68,0%	100,0%
	Weibl.	> 49,0	53,4%	100,0%	> 49,0	53,4%	100,0%
ESD kurz	Männl.	> 39,0	68,4%	100,0%	> 42,0	54,1%	100,0%
	Weibl.	> 39,0	75,0%	100,0%	> 42,0	41,7%	100,0%
ESD längs	Männl.	> 39,0	71,2%	100,0%	> 42,0	48,0%	100,0%
	Weibl.	> 39,0	53,4%	100,0%	> 42,0	25,9%	100,0%

Eine hohe Spezifität, zusammen mit einer akzeptablen Sensitivität wäre das Ziel eines Cut-Off-Wertes zur eindeutigen Unterscheidung zwischen den herzgesunden und kranken Dobermännern. Jedoch gerade in Hinblick auf eine frühzeitigere Diagnose war eine möglichst hohe Sensitivität wünschenswert. Daher wurden anhand von interaktiven ROC-Kurven, je für die männlichen als auch für die weiblichen Tiere, zwei verschiedene Cut-Off-Werte ausgewählt, die diese beiden Kriterien erfüllten. Ausgewählt wurden diese Werte anhand von den Ergebnissen der vorliegenden Studie (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse der Receiver-Operating-Characteristic des M-Modus, zwischen herzgesund und krank, eingeteilt nach der Simpson-Scheibchensummationsmethode, Cut-Off-Werte in mm angegeben (Geschl. = Geschlecht, Männl. = Männlich, Weibl. = Weiblich, Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, EDD = enddiastolischer Durchmesser, ESD = endsystolischer Durchmesser, Kurz = Kurzsache, Längs = Längsachse); ¹ neue Cut-Off-Werte (→ ab diesen können Dobermänner als krank eingestuft werden), ² neue Cut-Off-Werte (→ ab diesen beginnt die Grauzone).

	Geschl.	Cut-Off ¹	Sens.	Spez.	Cut-Off ²	Sens.	Spez.
EDD	Männl.	> 48,0	76,5%	97,4%	> 47,0	85,7%	92,1%
Kurz	Weibl.	> 46,0	86,7%	95,4%	> 45,0	95,0%	90,7%
EDD	Männl.	> 48,0	74,0%	100,0%	> 46,0	81,0%	96,1%
Längs	Weibl.	> 46,0	87,9%	99,1%	> 45,0	87,9%	98,2%
ESD	Männl.	> 36,0	87,8%	98,7%	> 35,0	90,8%	94,7%
Kurz	Weibl.	> 36,0	88,3%	100,0%	> 35,0	91,7%	100,0%
ESD	Männl.	> 36,0	79,0%	100,0%	> 35,0	82,0%	98,7%
Längs	Weibl.	> 36,0	82,8%	100,0%	> 35,0	91,7%	99,1%

5. Vergleich verschiedener Methoden

Es wurden unterschiedliche Vergleiche mit den evaluierten echokardiographischen Parameter durchgeführt. Hierzu wurden die Messdaten der gesunden Dobermänner, welche bereits zur Referenzwertbestimmung genutzt wurden, verwendet.

5.1. 2D-Strain

Bei dem Vergleich der Einzelwanddarstellungen bei der 2D-Strain lieferten die S- und A-Welle der TVI niedrigere Werte in der linken freien Wand als im Septum. Die TVI E-Welle hingegen wies in der linken freien Wand höhere Werte auf, als im Septum. Die S- und E-Welle der SR waren in der linken freien Wand niedriger als im Septum. Bei der A-Welle waren die apikalen und medialen Werte ebenfalls niedriger, basal hingegen wies die linke freie Wand höhere Werte auf. Bei der Strain waren sowohl apikal, medial als auch basal die Werte signifikant unterschiedlich, mit deutlich niedrigeren Werten in der linken Wand.

KELLER erstellte 2007 die ersten Referenzwerte für das interventrikuläre Septum und die linke freie Wand mit der auf Dopplerdaten basierenden 2D-Strain für Hunde. In dieser Studienpopulation befanden sich unter anderem 38 Dobermänner. Da diese im Vergleich zu den anderen Rassen signifikant höhere Werte aufwiesen, wurden speziell Referenzwerte nur für diese Rasse erstellt (KELLER, 2007). Im Jahre 2008 wurden von SIMAK (2008) Referenzwerte für das interventrikuläre Septum anhand einer größeren Dobermannpopulation (100 Patienten) erstellt (SIMAK, 2008).

Im Rahmen dieser Studie wurde teilweise erneut auf diese Dobermannpopulation für die Referenzwerterstellung zugegriffen. Dobermänner, welche in der Zwischenzeit erkrankt waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen und neue Hunde hinzugefügt. Zudem wurden nur die Daten von über fünfjährigen Dobermännern verwendet.

Im Vergleich waren die Werte in dieser Studie höher als die von SIMAK (2008). Signifikante Unterschiede traten dabei bei der TVI E- (apikal) und A-Welle (medial und basal) im Septum, sowie auch bei der A-Welle der SR auf. Bei der Strain waren die Werte ebenfalls signifikant höher. Weniger Signifikanzen ergaben sich im Vergleich mit den Werten von KELLER (2007), wobei auch hier die Werte aus der vorliegenden Studie höher waren. Signifikanz erreichte jedoch nur die mediale und basale A-Welle der TVI.

Der Vergleich der Parameter der linken freien Wand, aus der vorliegenden Studienpopulation, mit den Ergebnissen von KELLER (2007) ergab, ähnlich dem Septum, nur wenige Signifikanzen. Die TVI S- (alle Segmente), E- (apikal) und A-Welle (apikal und medial) wiesen niedrigere Werte, im Vergleich zu denen von KELLER (2007), auf. Signifikant unterschiedlich waren hierbei jeweils die Werte aus den apikalen Segmenten. Die basale TVI A-Welle und die SR dieser Studienpopulation ergaben höhere Werte, jedoch ohne Signifikanz.

5.2. Automated Function Imaging

Insgesamt lieferte das AFI, sowohl aus der Einzelwanddarstellung als auch im Vierkammerblick, signifikant höhere Werte als die 2D-Strain. Der Vergleich der Einzelwanddarstellung des interventrikulären Septums und der linken freien Wand mit den Einzelwanddarstellungen des AFI, ergab für alle Segmente signifikante Unterschiede (Tabelle 16). Ebenso lieferte die Strain des 2D-Strains

aus den Einzelwanddarstellungen, mit der AFI-Strain aus dem Vierkammerblick, signifikante Unterschiede zwischen allen Segmenten.

Tabelle 16: Vergleich der Strain (in %) und Darstellung der Differenz zwischen den Strainwerten, gemessen mittels 2D-Strain und dem Automated Function Imaging, von je einer Einzelwanddarstellung des interventrikulären Septums und der linken freien Wand (Sig. = Signifikanz, 95% CI = 95% Konfidenzintervall)

	Differenz	Sig.	95% CI	
			Lower 95% CI	Upper 95% CI
Septum apikal	4,85	0,000	4,089	7,777
Septum medial	3,87	0,000	2,909	5,212
Septum basal	2,15	0,001	0,945	3,566
Linke Wand apikal	8,53	0,000	5,734	8,827
Linke Wand medial	4,89	0,000	4,289	6,576
Linke Wand basal	3,26	0,002	4,530	3,325

Des Weiteren wurden die Strain-Messungen, erstellt im Septum und in der linken freien Wand, miteinander verglichen. Dieser Vergleich fand zum einem zwischen den Einzelwanddarstellung des Septums und der linken Wand, sowie zwischen dem Vierkammerblick und den Einzelwanddarstellungen statt. Die Werte waren für alle Segmente, sowohl im Vergleich der Einzelwände untereinander als auch zwischen den Einzelwänden mit dem Vierkammerblick signifikant unterschiedlich. Hierbei lieferte der Vierkammerblick konstant höhere Werte. Zudem war in allen Auswertungen ein Gradient von apikal nach basal vorhanden, mit den höchsten Werten im apikalen und den niedrigeren im basalen Segment (Abbildung 30).

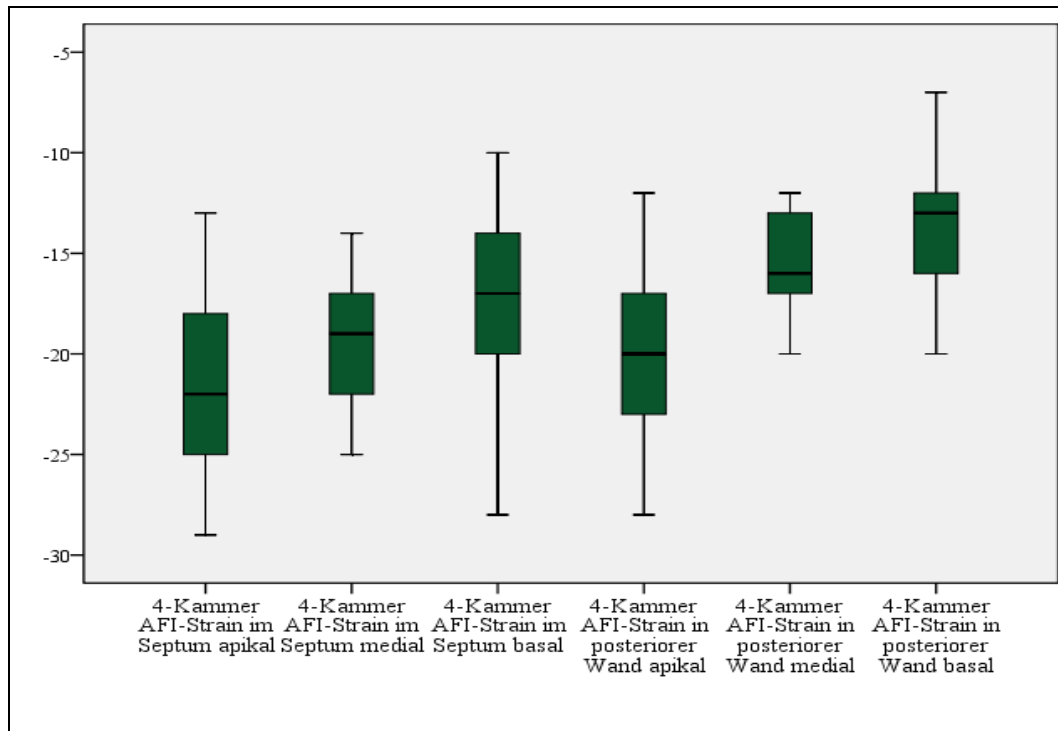


Abbildung 30: Vergleich der Strainwerte in % in den einzelnen Segmenten des Vierkammerblicks, beim Automated Function Imaging.

5.3. M-Mode

Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Einteilung der Dobermänner mit echokardiographischen Veränderungen sowohl anhand des M-Modes als auch mit der SSSM. Teilweise war nur einer dieser beiden Messparameter verändert, während der andere noch im Referenzbereich lag. Um festzustellen, welche Methode die höhere Sensitivität und Spezifität sowie bessere Trenngüte zur Unterscheidung von herzgesunden und an DCM erkrankten Hunden aufweist, wurde eine weitere Unterteilung dieser Stadien vorgenommen. Zum einem wurden alle Dobermänner als herzgesund und krank anhand von M-Mode-Messungen, zum anderem anhand von der SSSM eingeteilt.

Mit Hilfe von ROC-Kurven sind bereits in den Tabellen 13, 14 und 15 die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Parameter mit unterschiedlichen Cut-Off-Werten dargestellt. Hierbei hatten die Simpson-Volumina im Vergleich zu den Durchmessern des M-Modes, bei einer ähnlich hohen Spezifität, eine höhere Sensitivität zur Unterscheidung von gesunden und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern. Unabhängig von den jeweils ausgewählten Cut-Off-Werten konnte die Trenngüte der einzelnen Parameter mithilfe der AUC, welches aus der ROC-Kurve errechnet wurde, dargestellt werden (Tabelle 17 und 18,

Abbildung 54 und 55 im Anhang). Hierbei wiesen beide Methoden eine sehr gute Trenngüte zwischen den gesunden und kranken Tieren mit echokardiographischen Veränderungen auf. Die Simpson-Volumina lieferten jedoch stets höhere AUC Werte als die M-Mode-Durchmesser. Bei der EF und der FS verhielt es sich genau umgekehrt. Hier zeigte die FS eine höhere Trenngüte als die EF. Des Weiteren konnte mittels der AUC ein Vergleich zwischen der Längs- und der Kurzachse des EDD und ESD erfolgen. Hierbei wies die Längsachse höhere Werte auf als die Kurzachse. Zudem waren die AUC-Werte der ESD höher als die der EDD (Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse der Receiver-Operating-Characteristic des M-Modes zwischen herzgesunden und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern, eingeteilt nach der Simpson-Scheibchensummationsmethode (Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, AUC = Area under Curve, EDD = enddiastolischer Durchmesser, ESD = endsystolischer Durchmesser, FS = Verkürzungsfraction (*fractional shortening*) in %, Kurz = Kurzsache, Längs = Längsachse).

	Geschlecht	95 % CI		AUC
		Lower	Upper	
EDD Kurz	Männlich	0,894	0,970	0,940
	Weiblich	0,939	0,993	0,975
EDD Längs	Männlich	0,900	0,974	0,945
	Weiblich	0,944	0,995	0,979
ESD Kurz	Männlich	0,937	0,992	0,973
	Weiblich	0,960	0,999	0,990
ESD Längs	Männlich	0,926	0,987	0,965
	Weiblich	0,951	0,997	0,984
FS Kurz	Männlich	0,856	0,947	0,909
	Weiblich	0,870	0,958	0,922
FS Längs	Männlich	0,869	0,955	0,919
	Weiblich	0,868	0,956	0,920

Tabelle 18: Ergebnisse der Receiver-Operating-Characteristic der Simpson-Scheibchen-summationsmethode zwischen herzgesunden und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern, eingeteilt nach dem M-Mode (Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, 95% CI = 95% Konfidenzintervall, AUC = Area under Curve, EDV = enddiastolisches Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche (m² BSA), ESV = endsystolisches Volumen pro m² BSA, EF = Ejektionsfraktion in %, rechts = rechtsparasternale Längsachse, links = linksapikaler Vierkammerblick).

	95 % CI		AUC
	Lower	Upper	
EDV rechts	0,981	0,999	0,996
EDV links	0,976	0,999	0,993
ESV rechts	0,975	0,999	0,992
ESV links	0,977	0,999	0,994
EF rechts	0,848	0,921	0,888
EF links	0,853	0,924	0,892

Im nächsten Schritt wurde überprüft, mit welcher Methode (M-Mode oder SSSM) eine DoCM eindeutiger und frühzeitiger festgestellt werden konnte. Hierzu wurden die Hunde herausgesucht, bei denen keine übereinstimmenden Werte vom M-Mode und der SSSM vorlagen. Insgesamt 30 Tiere erfüllten dieses Kriterium. Um zu evaluieren, ob diese Tiere im Verlauf wirklich eindeutig erkrankten, mussten zudem mehrere Folgeuntersuchungen vorliegen. Somit lagen für diesen Vergleich lediglich die Auswertungen von 18 Dobermännern vor. Von diesen wiesen 15 zunächst nur veränderte Simpsonvolumina auf und erst in den folgenden Untersuchungen kam es zu einer Zunahme der M-Mode-Durchmesser. Bei drei Hunden waren zunächst nur die M-Mode Parameter aus der rechtsparasternalen Kurzachse verändert, während die Simpsonwerte noch im Referenzbereich lagen.

6. Vergleich verschiedener Krankheitsstadien

Es folgte der Vergleich der echokardiographischen Parameter und des NT-proBNPs in den verschiedenen Krankheitsstadien. Im Unterschied zu dem bereits mit 2D-Strain erstellten Vergleich von SIMAK (2008), lag dieser Studie für alle Stadien eine größere Population zugrunde. Zudem wurde auch ein besonderes Augenmerk auf das „noch normal“ Stadium und die verschiedene Krankheitsausprägung (nur Rhythmusstörungen, nur Ultraschallveränderungen oder beides) des okkulten Stadium gelegt (SIMAK, 2008).

6.1. 2D-Strain

Im Verlauf vom gesunden über das okkulte bis hin zum dekompensierten Stadium, zeigte sich bei fast allen Parametern, ein mehr oder weniger abnehmender Gradient. Dieser Gradient konnte sowohl bei der TVI, als auch Strain und SR, signifikant zwischen dem herzgesunden und dem dekompensierten Stadium unterscheiden. Die Differenzierung des herzgesunden von dem okkulten Stadium erreichte jedoch nur bei einigen Parametern eine Signifikanz. Zusätzlich zu den Stadien herzgesund, okkult und dekompensiert wurde auch das Stadium „noch normal“ in alle Analysen mit einbezogen. Des Weiterem erfolgte die Unterteilung des okkulten Stadiums in okkult nur mit Rhythmusstörungen, nur mit echokardiographischen Veränderungen oder beidem gleichzeitig.

6.1.1. Tissue Velocity Imaging

Bei der S- (medial und basal) und E-Welle (apikal und medial) konnte eine signifikante Zunahme der Werte zwischen dem herzgesunden und dem dekompensierten Stadium festgestellt werden. Es lagen bei der S-Welle (medial und basal) ebenfalls Signifikanzen zwischen dem „noch normal“ sowie dem okkulten Stadium mit den dekompensierten Stadien vor. Die E-Welle zeigte Signifikanzen zwischen dem okkulten Stadium mit Rhythmusstörungen und dem dekompensierten Stadium. Hierbei kam es zu einer Abnahme (E-Welle wurde negativer) der Werte. Bei der A-Welle wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien, bis auf bei dem gesunden im Vergleich mit dem dekompensierten, festgestellt. Hier wies die A-Welle zunehmende Werte auf.

In der linken freien Wand konnten die TVI S- und E-Welle in allen Segmenten signifikant zwischen herzgesund und dekompensiert, herzgesund und okkult (mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen) sowie zwischen den

verschiedenen okkulten Stadien und dem dekompensierten Stadium unterscheiden. Im Gegensatz zum Septum kann es hierbei zu einer Abnahme der Werte. Zusätzlich konnte mittels der E-Welle zwischen dem herzgesunden und den okkulten Stadien nur mit Rhythmusstörungen und dem nur mit echokardiographischen Veränderungen unterschieden werden (Abbildung 31). Zwischen dem „noch normal“ sowie okkulten Stadium bestanden ebenfalls signifikante Unterschiede zum dekompensierten Stadium. Die A-Welle der linken freien Wand lieferte das gleiche Ergebnis wie die A-Welle des Septums (siehe dazu).

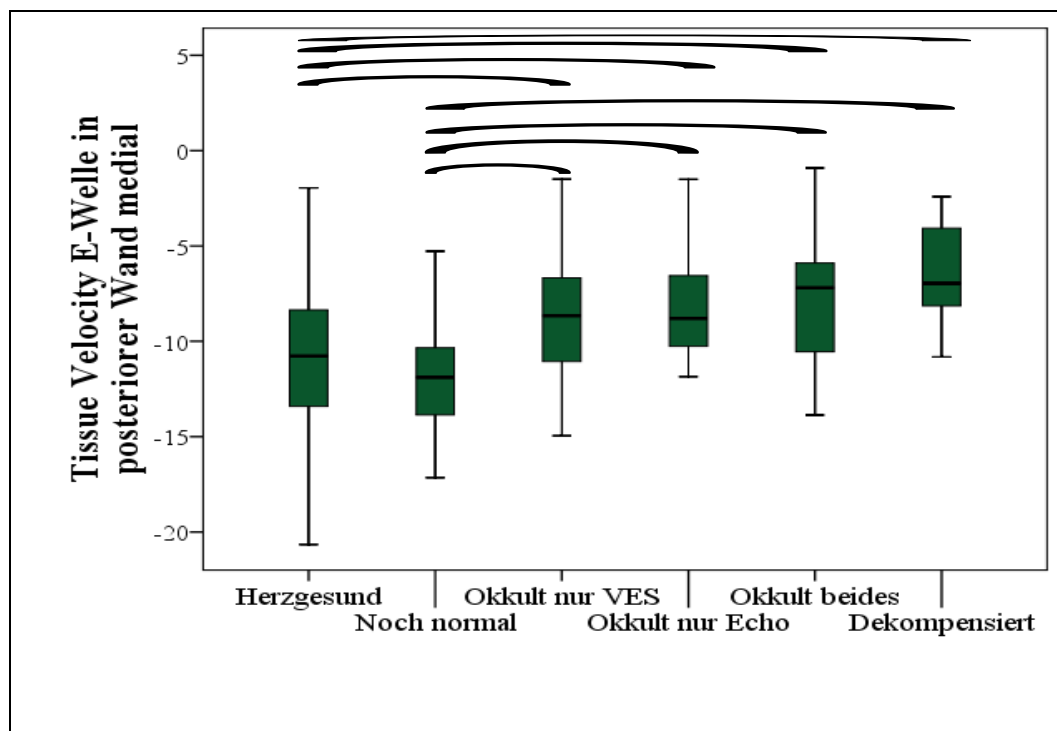


Abbildung 31: Darstellung der frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (E-Welle) in cm/s in der linken freien Wand medial während der verschiedenen Krankheitsstadien: herzgesund, subklinisch, okkult nur VES (Ventrikuläre Extrasystolen), okkult nur Echoveränderungen, okkult mit beiden und dekompensiert (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede).

6.1.2. Strain und Strain Rate

Die septale Strain sowie die S- und A-Welle der SR wiesen nur einen signifikanten Unterschied zwischen den herzgesunden, „noch normal“ und okkulten Stadien zum dekompensierten Stadium auf (Abbildung 56 im Anhang). Hierbei nahmen die Strain und die S- und A-Welle der SR zu, während die SR E-Welle abnahm. Bei der E-Welle der SR konnte signifikant zwischen herzgesund und okkult mit echokardiographischen Veränderungen unterschieden werden. Ebenfalls fiel der Umstand auf, dass die SR E-Welle bis zum okkulten Stadium

hin abnahm, jedoch im dekompensierten Stadium wieder zunahm (Abbildung 32). Die Strain in der linken freien Wand verhielt sich genauso wie die septale Strain. Bei der S- und A-Welle der SR der linken freien Wand hingegen, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen herzgesunden und okkulten Dobermännern (mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen gleichzeitig). Hierbei nahmen die SR S- und E-Welle ab, während die A-Welle zunahm. Ebenfalls signifikant waren die Unterschiede zwischen herzgesunden sowie „noch normal“ und dekompensierten Dobermännern und zuletzt zwischen dem okkulten (nur echokardiographischen Veränderungen oder nur Rhythmusstörungen) und dem dekompensierten Stadium. Wie bei der SR E-Welle kam es hierbei bei der A-Welle zu einer Abnahme, die S-Welle hingegen nahm wieder zu.

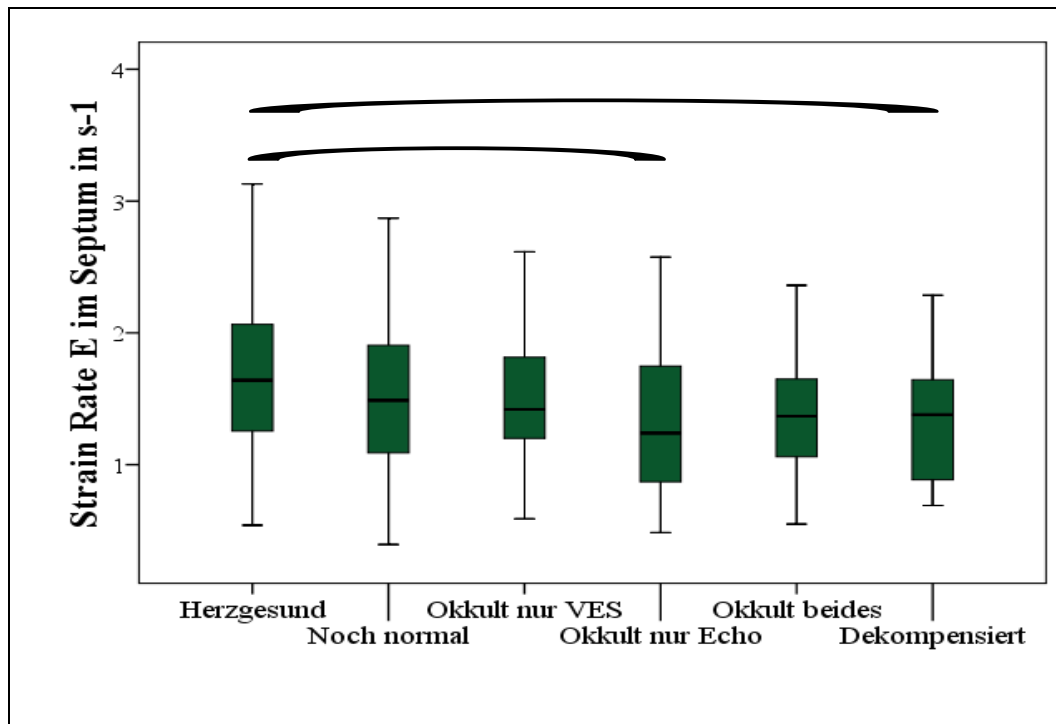


Abbildung 32: Darstellung der E-Welle der Strain Rate in s^{-1} bei herzgesunden und den verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufes der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede).

6.2. Automated Function Imaging

Beim AFI konnte, wie beim 2D-Strain, in allen Segmenten signifikant zwischen dem herzgesunden und dem dekompensierten Stadium unterschieden werden. Zumeist waren auch die Strainwerte des „noch normal“ und die der okkulten Stadien signifikant höher als die des dekompensierten.

6.2.1. Einzelwanddarstellungen

Zusätzlich zu dem unter 6.2. bereits genannten Signifikanzen konnte im medialen und basalen Septum noch zwischen herzgesund und okkult (mit echokardiographischen Veränderungen) unterschieden werden. Im basalen Segment lag zudem zwischen den okkulten (mit echokardiographischen Veränderungen) und herzgesunden, sowie den „noch normal“ und okkulten (mit Rhythmusstörungen) Dobermännern ein signifikanter Unterschied vor (Abbildung 33). In der linken freien Wand gab es, in allen Segmenten Signifikanzen zwischen herzgesund und dem okkulten Stadium (mit gleichzeitigen elektro- und echokardiographischen Veränderungen).

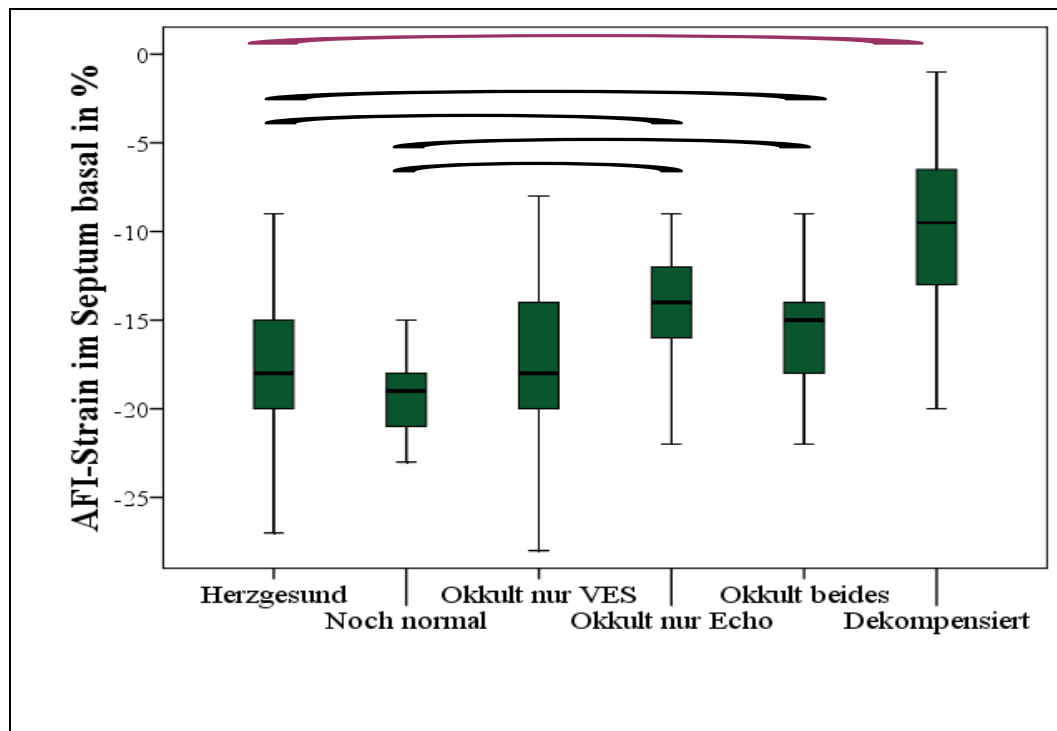


Abbildung 33: Darstellung der AFI Strain im basalen Septum in % bei herzgesunden und den verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufes der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede, lila Klammer = stellt den signifikanten Unterschied zwischen dem dekompensierten mit allen anderen Stadien dar).

6.2.2. Vierkammerblick

Der Vierkammerblick liefert ähnliche Ergebnisse wie die der Einzelwanddarstellungen. Zudem konnte mit dem septalen apikalen Segment und dem medialen der linken freien Wand zwischen herzgesund und okkult (mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen) unterschieden werden. Des Weiteren kann mit Hilfe des apikalen Segments der linken freien Wand

signifikant zwischen herzgesund und okkult (mit Rhythmusstörungen) unterschieden werden (Abbildung 34).

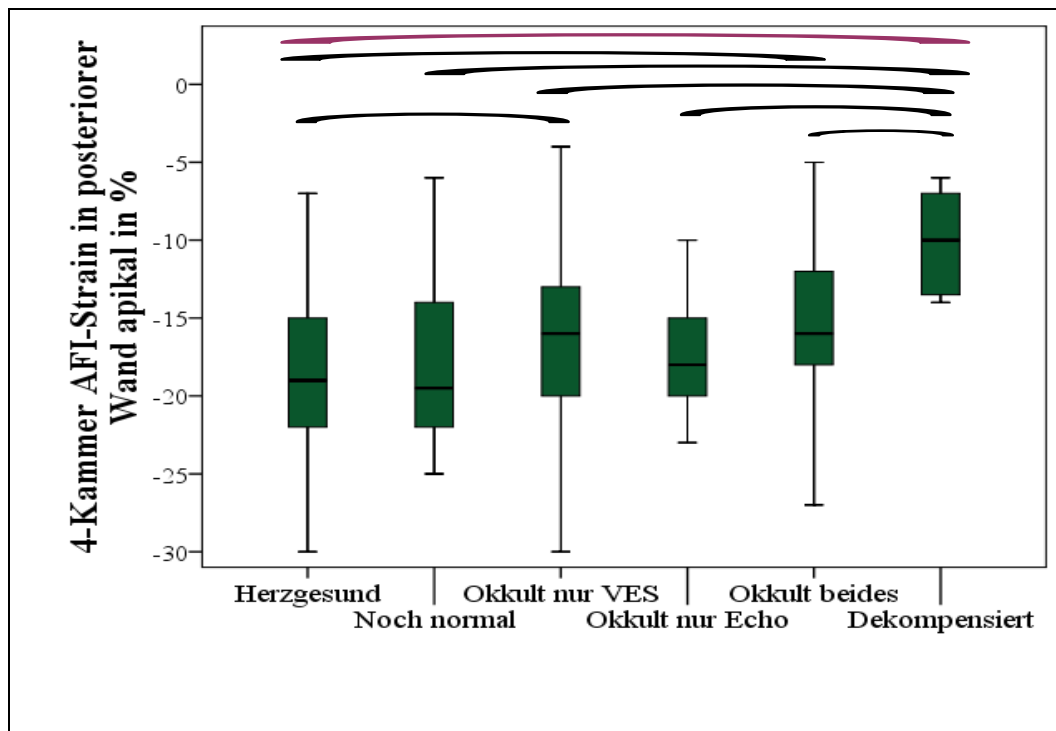


Abbildung 34: Darstellung der Automated Function Imaging (AFI) Strain in der apikalen linken freien Wand bei herzgesunden und den verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufes der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede, lila Klammer = stellt den signifikanten Unterschied zwischen dem dekompenzierten mit allen anderen Stadien dar).

6.3. LA/Ao

Das LA/Ao wies signifikante Unterschiede zwischen dem dekompenzierten und den restlichen Stadien ($p < 0,001$), sowie zwischen dem herzgesunden und dem okkulten Stadien auf. Hierbei waren die Werte mit zunehmenden Erkrankungsgrad zunehmend höher. Um festzustellen, ob mit diesen Parametern auch evtl. bereits zwischen den herzgesunden und dem okkulten, nur mit Rhythmusstörungen, unterschieden werden kann, erfolgte eine weitere Unterteilung des okkulten Stadiums. Hierbei fiel auf, dass der signifikante Unterschied des LA/Ao zwischen dem herzgesunden und dem okkulten Stadium bei der Auftrennung des okkulten Stadiums, nur mit dem okkulten mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen gleichzeitig vorliegt ($p < 0,001$). Der Mittelwert in diesem Stadium lag mit 1,42 immer noch im oberen Referenzbereich (Abbildung 35).

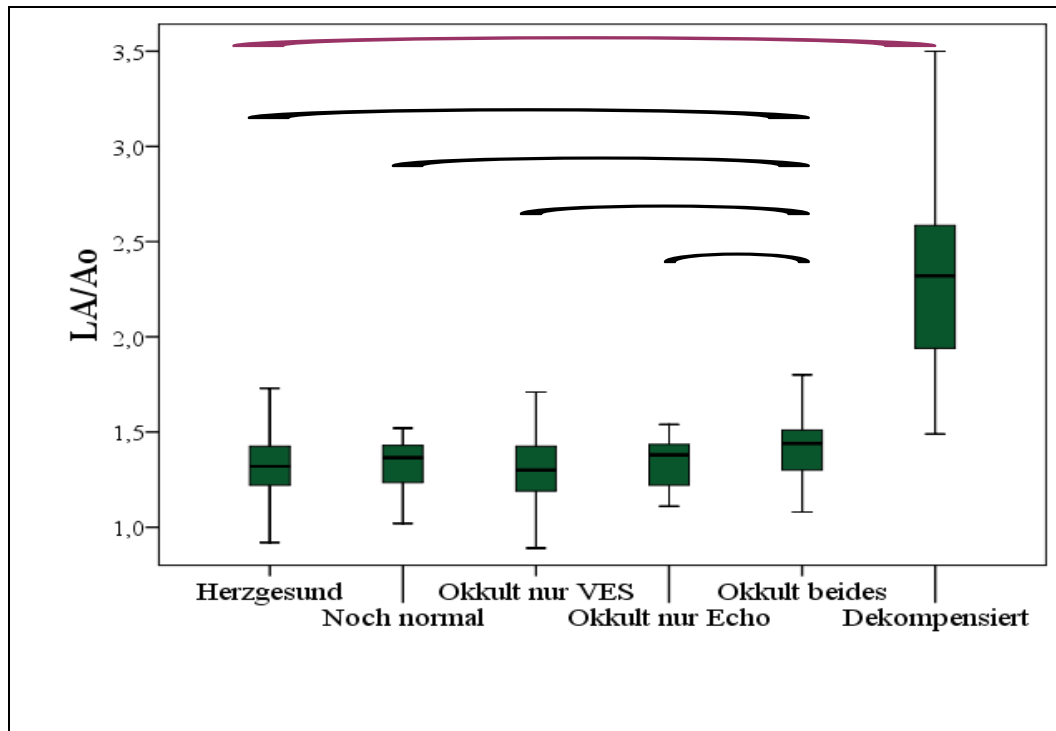


Abbildung 35: Darstellung des Verhältnisses vom linken Atrium (LA) zur Aorta (Ao) (LA/Ao) in den verschiedenen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede, lila Klammer = stellt den signifikanten Unterschied zwischen dem dekompenzierten mit allen anderen Stadien dar).

6.4. M-Mode und Simpson-Scheibchensummationsmethode

Signifikante Unterschiede konnten mit dem M-Mode und der SSSM zwischen dem herzgesunden und den okkulten sowie dekompenzierten Stadium ermittelt werden. Bei dem M-Mode und SSSM Parametern war, zwischen den ersten drei Stadien (herzgesund, subklinisch und okkult mit VES) und den letzten dreien (okkult mit echokardiographischen Veränderungen, okkult mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen und dekompenziert) immer ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) vorhanden. Auch das dekompenzierte Stadium wies zu allen anderen Stadien signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) auf. Zwischen dem okkulten Stadium nur mit echokardiographischen Veränderungen und dem mit echo- und elektrokardiographischen Veränderungen konnten mit der SSSM keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p = 1,0$). Der EDD und ESD in der Kurzachse gemessen, wiesen auch zwischen diesen beiden Stadien, signifikante Unterschiede auf ($p = 0,01$) auf. In der Längsachse wies nur der ESD eine signifikante Zunahme auf ($p = 0,015$, EDD: $p = 0,118$). Im Gegensatz zur SSSM konnten alle M-Mode Parameter zusätzlich signifikant zwischen den herzgesunden und dem okkulten Stadium nur mit VES

unterscheiden ($p < 0,001$). Bei den Simpson-Messungen hingegen kam es nur bei dem ESV ($p = 0,029$) und der EF ($p = 0,004$) aus der rechtsparasternalen Längsachse zu einem signifikanten Unterschied (Abbildungen 36 und 37).

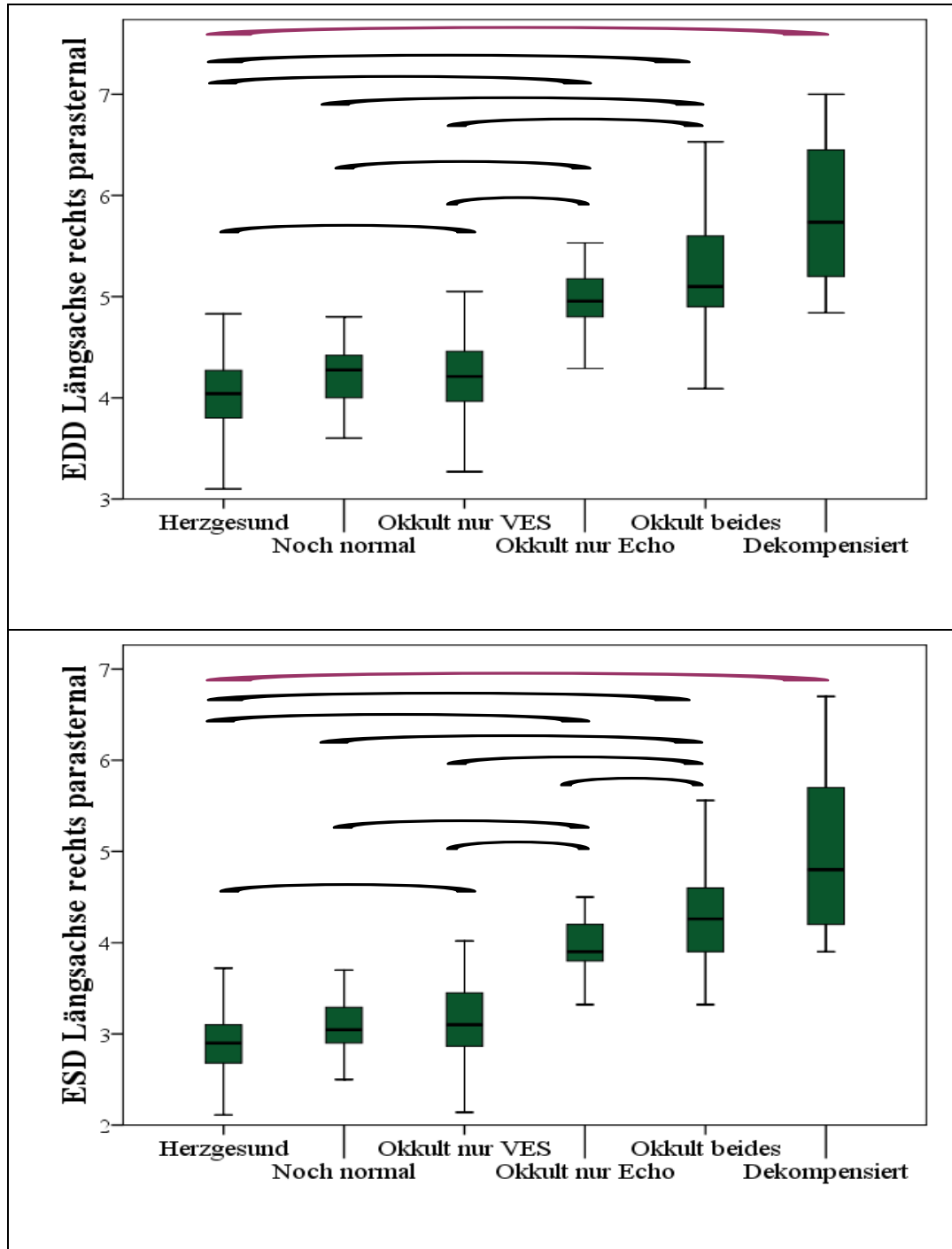


Abbildung 36: Darstellung vom enddiastolischen (EDD, oben) und endsystolischen (ESD, unten) Durchmesser des M-Modus aus der rechtsparasternalen Längsachse in den verschiedenen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede, lila Klammer = stellt den signifikanten Unterschied zwischen dem dekompensierten mit allen anderen Stadien dar).

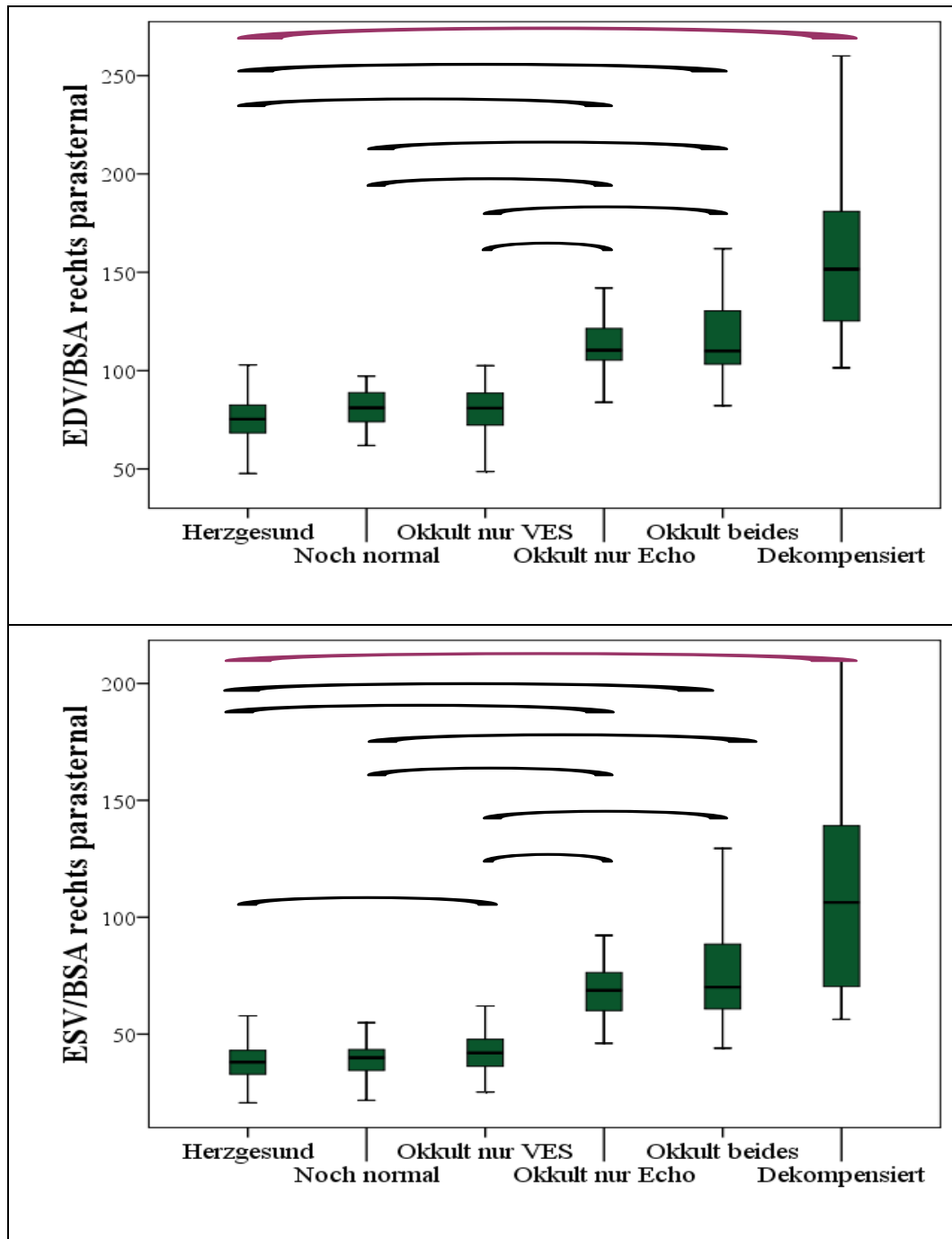


Abbildung 37: Darstellung vom enddiastolischen (EDV, oben) und endsystolischen (ESV, unten) Volumen der Simpson-Scheibchensummationsmethode aus der rechtsparasternalen Längsachse in den verschiedenen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede, lila Klammer = stellt den signifikanten Unterschied zwischen dem dekompensierten mit allen anderen Stadien dar).

7. Individueller Krankheitsverlauf

Da zwischen der 2D-Strain und dem AFI bei dem Vergleich der verschiedenen Krankheitsstadien nur teilweise Signifikanzen auftraten, konnte lediglich anhand von einzelnen Parametern eine Aussage bezüglich herzgesund oder krank getroffen werden. Um einen näheren Einblick in den Verlauf der Parameter bei okkulten Dobermännern zu erhalten, wurden 40 Dobermänner ausgewählt, von denen mindestens drei Kontrolluntersuchungen im Abstand von je drei Monaten vorlagen. Unterteilt wurden sie in jeweils okkult mit Rhythmusstörungen und okkult mit echokardiographischen Veränderungen oder beidem (jeweils 20 Hunde).

7.1. Okkultes Stadium mit Rhythmusstörungen

Die TVI S-Welle nahm im Septum und in der linken freien Wand ab der zweiten Untersuchung stetig ab. Bei der TVI E-Welle lag eine konstante Verringerung von Untersuchung zu Untersuchung vor. Die TVI A-Welle hatte im Septum bis zur dritten Untersuchung zunächst zunehmend höhere und dann abnehmende Werte, während sich die A-Welle in der linken freien Wand gegensätzlich verhielt und zunächst bis zur dritten Untersuchung abfiel und dann wieder zunahm. Die S-, E- und A-Welle der SR verhielten sich im Septum und in der linken freien Wand mit einer Abnahme der Werte von Untersuchung zu Untersuchung annähernd gleich. Zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die septale Strain wurde von Untersuchung zu Untersuchung niedriger, erreichte jedoch keine Signifikanz. Die Strain in der linken freien Wand zeigte eine stetige Abnahme der Werte, welche ein signifikantes Niveau aufwies (Abbildung 38).

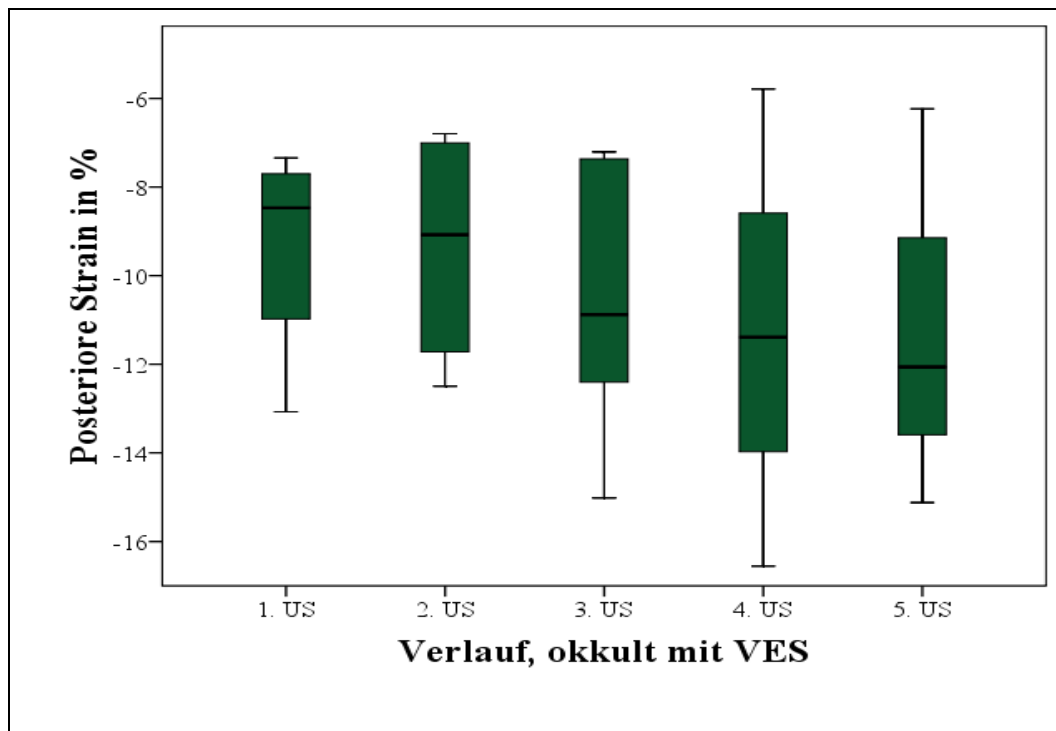


Abbildung 38: Darstellung der posterioren (= linke freie Wand) Strain in % im Verlauf von fünf Folgeuntersuchungen (US) bei Dobermännern im okkulten Stadium nur mit VES (= Ventrikuläre Extrasystolen).

Bei der AFI-Strain verhielten sich alle Wände, ob aus den Einzelwanddarstellungen oder dem Vierkammerblick, gleich. Die ersten drei Untersuchungen zeigten geringe Schwankungen, welche als physiologisch angesehen werden konnten. Ab der vierten Untersuchung kam es dann zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Abnahme der Werte.

7.2. Okkultes Stadium mit echokardiographischen Veränderungen

In der Gruppe der okkulten, mit echokardiographischen Veränderungen, waren alle Werte am Tag der Erstuntersuchung, im Vergleich zu der okkulten Gruppe mit Rhythmusstörungen, signifikant niedriger. Ab der ersten Untersuchung wurden diese Patienten mit Pimobendan, einem positiv inotropen Medikament behandelt.

Die TVI S- und A-Welle des Septums und der linken freien Wand nahmen ab der zweiten Untersuchung stetig ab (Abbildung 57 im Anhang). Bei der TVI E-Welle war in beiden Wänden bis zur dritten Untersuchung eine Zunahme und dann ein Abfall der Werte vorhanden (Abbildung 58 im Anhang). Bei der S-, E- und A-Welle der SR blieben, sowohl im Septum als auch in der linken freien Wand, die Werte, bis auf geringe Schwankungen, konstant. Die Strain nahm im Septum,

nach Beginn der Pimobendan-Therapie, vorübergehend zu und fiel erst bei der letzten Untersuchung wieder ab (Abbildung 39). In der linken freien Wand konnte diese Wirkung nicht bestätigt werden, hier war ein konstanter Abfall der Werte vorhanden.

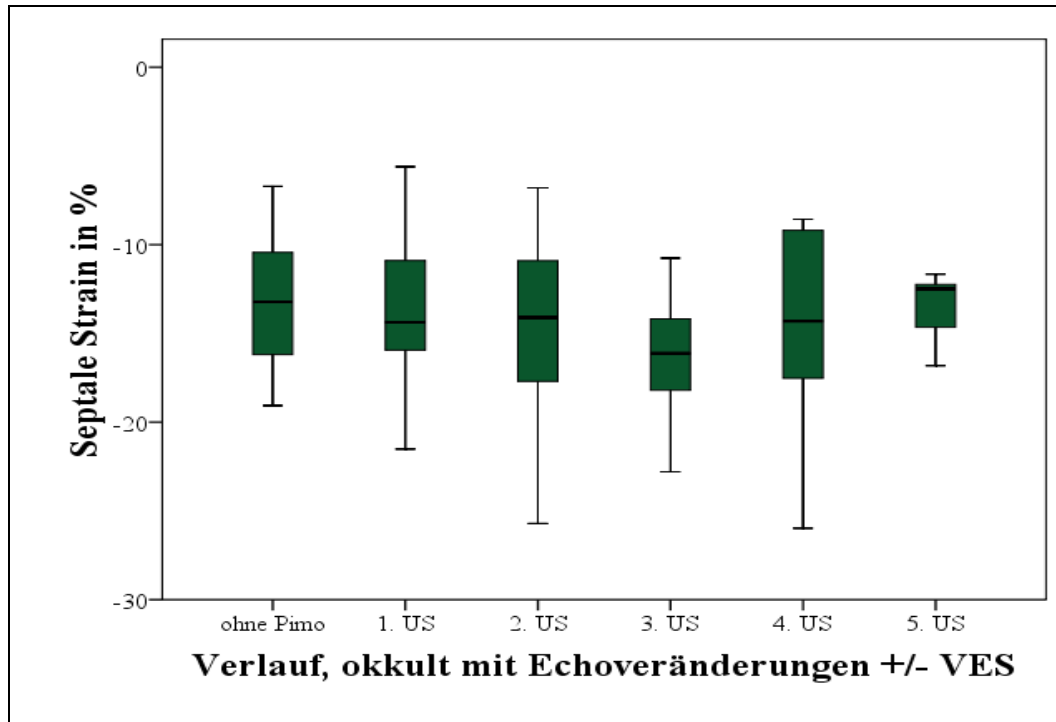


Abbildung 39: Darstellung der septalen Strain in % im Verlauf von der Erstuntersuchung ohne Pimobendan und der dann folgenden ersten bis zur fünften Untersuchung (US) unter Pimobendan-Therapie (VES = Ventrikuläre Extrasystolen).

Beim AFI kam es im basalen und medialen Septum bis zur vierten, in der linken freien Wand bis zur zweiten Untersuchung, zu einer Verbesserung der Strain. Ab diesen Untersuchungszeitpunkten wurde die Strain dann geringer. Bei der Strain im Vierkammerblick bestand, zwischen den einzelnen Untersuchungen ein leichtes Schwanken der Werte, es konnte jedoch weder eine stete Zu- noch Abnahme festgestellt werden. Lediglich die globale Gesamtstrain des Vierkammerblicks zeigte eine geringe Verschlechterung (Abbildung 40).

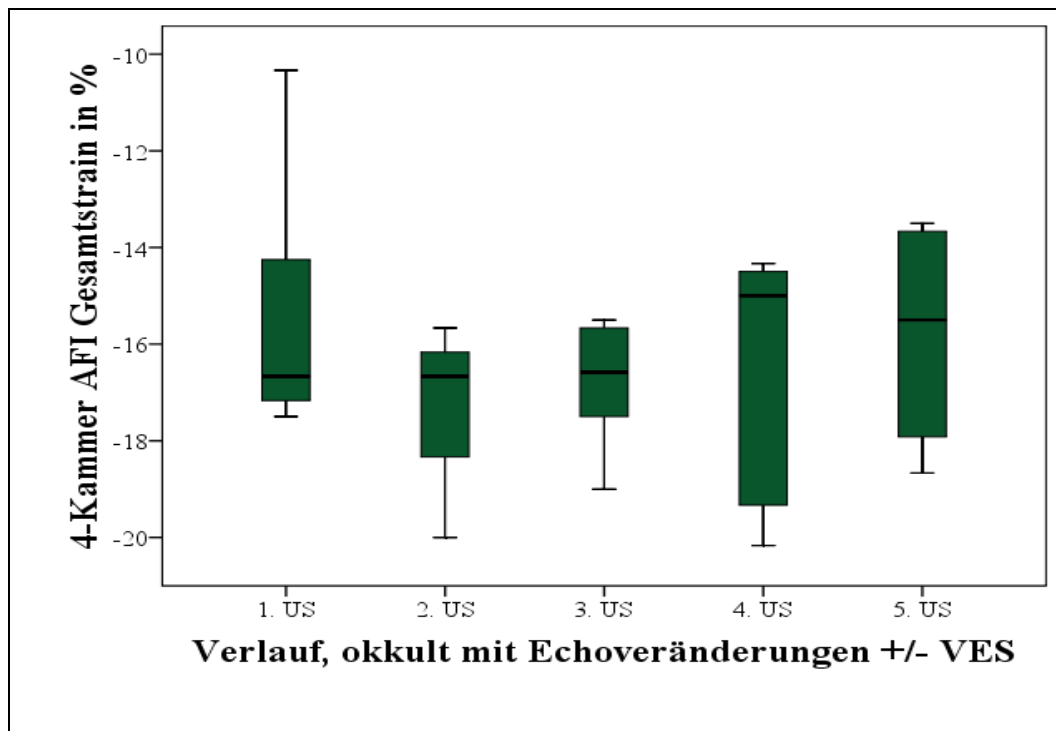


Abbildung 40: Darstellung der 4-Kammer AFI Gesamtstrain in % im Verlauf von der ersten bis zur fünften Untersuchung (US) unter Pimobendan-Therapie (VES = Ventrikuläre Extrasystolen).

8. Korrelationen

Der Zusammenhang des NT-proBNP mit der 2D-Strain und dem AFI, sowie dem AFI mit dem M-Mode und der SSSM, wurde getestet, um festzustellen ob eine Korrelation einer oder mehrerer Parameter untereinander besteht. Im Hinblick auf die DoCM könnte, wenn zwei Tests (die gut miteinander korrelieren) die gleichzeitig Veränderungen aufweisen, eine noch bessere, eventuell auch frühzeitigere, Diagnose ermöglichen werden.

8.1. NT-proBNP mit 2D-Strain und Automated Function Imaging

Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson vom 2D-Strain und NT-proBNP lagen zwischen $r = 0,003$ bis zu einem maximalen Wert von $r = 0,25$, der in der frühdiastolischen Geschwindigkeit der linken freien Wand erreicht wurden. Mit dem AFI wurden im Vergleich höhere Werte erzielt. Der niedrigste Koeffizient lag hier bei $r = 0,19$, den höchsten wies die globale Strain des Vierkammerblicks mit $r = 0,44$ auf.

8.2. 2D-Strain mit LA/Ao, M-Mode und Simpson

Mit der Pearson-Korrelation konnten im Septum die TVI in den basalen Segmenten, sowie die S- und A-Welle der SR, Korrelationen mit dem LA/Ao über

$r = 0,1$ erreichen. Den höchsten Korrelationskoeffizienten von $r = 0,2$ lieferten hierbei die TVI S-Welle (basal) sowie die Strain. Die linke freie Wand wies, bis auf die TVI-S-Welle ($r = 0,21$), eine geringere Korrelation mit LA/Ao auf als das Septum. Zwischen dem M-Mode (EDD und ESD) und den 2D-Strain-Parametern des Septums, war eine Korrelation über 0,1 nur bei der S-Welle der SR ($r = 0,23$) und der Strain ($r = 0,25$) vorhanden. Die linke freie Wand wies, mit Ausnahme der TVI A-Welle immer einen Korrelationskoeffizienten zwischen 0,1 und 0,2 auf. Sowohl im Septum als auch in der linken freien Wand war die Korrelation mit dem ESD meist höher, als mit den EDD. Bei der SSSM wiesen die endsystolischen Volumina ebenfalls eine bessere Korrelation mit den 2D-Strain-Parameter auf, als die enddiastolischen. Insgesamt war jedoch, wie beim M-Mode, ebenfalls keine gute Korrelation feststellbar. Im Septum wies lediglich die Strain einen Korrelationskoeffizienten über 0,2 auf. Zwischen der linken freien Wand und dem ESV sowie der EF lagen meist Korrelationen über 0,2 vor.

8.3. Automated Function Imaging mit LA/Ao, M-Mode und Simpson

Zwischen der AFI-Strain und dem LA/Ao lag, mit Ausnahme der linken freien Wand aus dem Vierkammerblick, immer ein Korrelationskoeffizient über $r = 0,2$ vor. Die höchste Korrelation mit LA/Ao lieferten das basale Septum ($r = 0,32$) und die Gesamtstrain ($r = 0,37$) aus dem Vierkammerblick. Zwischen dem M-Mode Parametern (EDD und ESD) und dem AFI lagen die Korrelationskoeffizienten zwischen 0,20 und 0,34, die Gesamtstrain lieferte sogar einen Wert von 0,43. Einzige Ausnahme mit Werten um die 0,1 bildeten hierbei das basale Segment der linken freien Wand aus dem Vierkammerblick sowie das apikale Septum aus der Einzelwanddarstellung. Die Korrelation zwischen den Simpson-Parametern und dem AFI war ähnlich wie die mit dem M-Mode. Wie bereits beim 2D-Strain festgestellt wurde, waren hier ebenfalls die Korrelationskoeffizienten zwischen dem AFI und dem ESD und ESV höher als die mit dem EDD und dem EDV.

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden, anhand einer großen Dobermannpopulation, neuere Verfahren, wie das 2D-Strain, AFI und die SSSM, sowie die konventionellen echokardiographischen Parameter hinsichtlich ihres Nutzens zum Nachweis einer DoCM untersucht und verglichen. Die Alter-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung der Hunde in den verschiedenen DoCM Stadien der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Dobermänner sind im okkulten und dekompensierten Stadium signifikant älter als herzgesunde Hunde. Die Gruppe der erkrankten Hunde ist zudem, wie nicht anders zu erwarten war, älter als die „noch normale“ Gruppe, in der die Hunde erst zu einem späteren Zeitpunkt an der DoCM erkrankten. Das durchschnittliche Alter der erkrankten Dobermänner lag bei 7,4 Jahren. Diese Altersverteilung entspricht den Ergebnissen anderer Studien (CALVERT, 1995; JACOBS & CALVERT, 1995; SIMAK, 2008).

Das durchschnittliche Gewicht der Dobermannpopulation unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Stadien, wie auch O'SULLIVAN (2007) und SIMAK (2008) feststellten (O'SULLIVAN et al., 2005; SIMAK, 2008). Es wird ein autosomal dominanter Erbgang der DoCM beim Dobermann vermutet (MEURS et al., 2007). Dieser Erbgang würde auch der homogenen Geschlechtsverteilung in der vorliegenden Studie entsprechen. Einzige Ausnahme bildete hierbei das dekompensierte Stadium, in welchem mehr männliche als weibliche Dobermänner vertreten waren. Dieser Geschlechtsunterschied wurde bereits in anderen Studien festgestellt. Eine Erklärung hierfür liefert die unterschiedliche Verlaufsform der DoCM bei männlichen und weiblichen Tiere. So erkrankten Rüden oft früher und entwickeln schneller echokardiographische Veränderungen als Hündinnen. Weibliche Dobermänner hingegen zeigen oft über einen längeren Zeitraum nur Rhythmusstörungen (JACOBS & CALVERT, 1995; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & HORNE, 1998; O'SULLIVAN et al., 2005; SIMAK, 2008).

Die Einteilung in die verschiedenen Stadien herzgesund, „noch normal“, okkult und dekompensiert, fand in Anlehnung an andere Studien mittels 24-Stunden EKG und Herzultraschall statt. In diesen Studien wurden jedoch zumeist unterschiedliche echokardiographische Cut-off Werte zur Unterscheidung der

einzelnen Stadien angewandt. Die Auswahl der Referenzwerte für die echokardiographischen Parameter in der vorliegenden Studie wurden daher durch einen Diplomate für Kardiologie des American und European College for Veterinary Internal Medicine festgelegt und überprüft (CALVERT & BROWN, 1986; O'GRADY, 1995a; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; DUKES-MCEWAN et al., 2003; GERLACH et al., 2008; SIMAK, 2008).

Die SSSM wurde im Rahmen dieser Studie zum ersten Mal zur Stadieneinteilung genutzt. Bisher ist der M-Mode die am häufigsten angewendete Ultraschallmethode, um herzgesunde Dobermänner von den Hunden mit echokardiographischen Veränderungen zu unterscheiden. Mit der SSSM stand ein neuerer Parameter zur Verfügung, welcher sich in Studien von SIMAK (2008) und GERLACH (2008) bei Dobermännern und auch anderen Hunderassen als sensitiver zur Feststellung von echokardiographischen Veränderungen erwies als die Parameter des M-Modes. Da somit in dieser Studie ein neuer und sensitiverer Parameter zur Beurteilung von echokardiographischen Veränderungen herangezogen wurde, konnte eine Evaluierung der herkömmlichen Parameter erfolgen (O'SULLIVAN et al., 2007; GERLACH et al., 2008; SIMAK, 2008).

Bei den mittels M-Mode gemessenen Parametern EDD und ESD lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen in der rechtsparasternalen Längs- und in der Kurzachse vor. Wie bereits in den Studien von SCHOBER & BAADE (2000) und SIMAK (2008) war eine gute Korrelation vorhanden, jedoch lieferte die Kurzachse signifikant höhere Werte als die Längsachse (SCHOBER & BAADE, 2000; SIMAK, 2008). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist eine Überschätzung der Werte aus der Kurzachse, bedingt durch einen nicht exakten Schallwinkel. Daher sollte die Beurteilung der Messergebnisse, gerade bei grenzwertigen Befunden, immer in beiden Ebenen erfolgen. Liegt ein zweifelhafter Befund vor, sollte man sich eher auf die Messergebnisse der Längsachse verlassen. Bei dieser Messmethode ist die Stelle, an der gemessen wird, genau erkennbar und verkippte Schnittebenen können so vermieden werden.

Die FS wurde zur Stadieneinteilung in dieser Studie nicht heran gezogen. CALVERT (1997) evaluierte bereits 1997 die FS und diskutierte den klinischen Einsatz kontrovers, da die FS einen sehr großen Referenzbereich aufwies. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch BALOI (2003), die eine Spanne von 14 bis zu 39

% bei der FS von herzgesunden Dobermännern feststellte. Bei SIMAK (2008) wiesen herzgesunde Dobermänner mit einer FS von 21 % ebenfalls eine subjektiv physiologische Kontraktilität sowie einen EDD und ESD im Referenzbereich auf (CALVERT et al., 1997b; BALOI, 2003; MEURS et al., 2007; SIMAK, 2008).

Gewicht und Geschlecht hatten, im Gegensatz zum Alter, in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf die M-Mode-Parameter der Kontrollgruppe. Dies führte zu der Frage, ob spezifische Referenzwerte, bezogen auf das Gewicht oder das Geschlecht, verwendet werden sollten. Diese Fragestellung kam bereits in anderen Studien auf und wurde auf unterschiedliche Art gelöst. So erstellte CALVERT (1997 und 1998) unterschiedliche M-Mode Referenzbereiche und Cut-off-Werte zur Unterscheidung herzgesunder und erkrankter Dobermänner für verschiedene Gewichtsgruppen. SIMAK (2008) wies ebenfalls darauf hin, dass eine Einteilung nach dem Gewicht sinnvoll wäre (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; O'SULLIVAN et al., 2007; SIMAK, 2008).

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie von KRAUS und Mitarbeitern (2009) wurden einheitliche Cut-Off-Werte zur Unterscheidung von gesunden und an DCM erkrankten Dobermännern verwendet (EDD > 49 und ESD > 39 mm). Eine Berücksichtigung des Geschlechts oder Gewichts erfolgte in dieser Studie nicht. O'GRADY und Mitarbeiter veröffentlichten (2009) eine Studie, in der ebenfalls ein EDD > 49 mm, jedoch ein höherer ESD von > 42 mm als Cut-Off-Werte angegeben wurden (KRAUS et al., 2009; O'GRADY et al., 2009). Durch die Auswahl relativ hoher und strikter Cut-off-Werte zur Studieneinteilungen wird erreicht, dass in die jeweilige Studie nur eindeutig kranke Hunde, bzw. fortgeschrittene Krankheitsstadien eingeschlossen werden. Wenn man diese Cut-off-Werte für die, in der vorliegenden Arbeit nach der SSSM in krank oder gesund eingeteilte Hunde verwendet, liefern alle Werte eine Spezifität von 100%. Beginnende echokardiographische Veränderungen werden durch die Auswahl von strikten Cut-off-Werten jedoch nicht erkannt. Die Sensitivitäten dieser in der Literatur angegebenen M-Mode-Werte waren vergleichsweise sehr gering, wenn sie an der vorliegenden Population getestet wurden. Die Sensitivitäten eine DoCM (nach der SSSM eingeteilt) zu erkennen lagen, in der Längsachse gemessen, beim Rüden ab einem EDD > 49 mm bei 68,0 % und einem ESD > 42 mm bei 48,0 %. Die Sensitivitäten bei den weiblichen Tieren erreichten ab einem EDD > 49 mm

53,4 % und einem ESD > 42 nur 25,9 %.

O'SULLIVAN und Mitarbeiter (2007) beschrieben 2007 einen statistisch signifikanten Einfluss vom Geschlecht auf die M-Mode-Parameter, mit höheren Werten bei männlichen Dobermännern. Als Cut-Off-Werte zur Einteilung in die herzgesunde Kontrollgruppe verwendete O'SULLIVAN (2007) hierbei für die männlichen Tiere ein EDD von < 42,7 mm und ein ESD von < 34,7 mm und für die weiblichen ein EDD < 40,9 mm und ein ESD < 33,1 mm (O'SULLIVAN et al., 2007). Für die Einteilung in die DoCM Gruppe wurden die höheren Cut-off Werte von EDD > 49 mm und ESD > 42 mm gewählt. Wurden die Cut-Off-Werte für die Kontrollgruppe an der vorliegenden Studienpopulation getestet, lagen die Spezifitäten bei über 90 %, d.h. fast alle Hunde mit DoCM aus dieser Studie lagen über diesen Werten. Allerdings ergibt sich durch eine Einteilung, wie sie O'SULLIVAN (2007) verwendet, ein großer Graubereich, da Hunde zwischen 40,9 mm (weiblich) und 42,7 mm (männlich) und 49 mm (krank, unabhängig vom Geschlecht) ausgeschlossen wurden.

Auch in dieser Studie wurden der Einfluss von Gewicht und Geschlecht auf die echokardiographischen Parameter evaluiert. Der Einfluss dieser Parameter wurde an der Kontrollpopulation getestet, um auszuschließen, dass das Krankheitsstadium die Analyse beeinflusst. Hierbei ergab die multivariate Varianzanalyse, dass nur der Einfluss des Geschlechts, nicht aber des Gewichts einen signifikanten Einfluss hat. Da die Rüden jedoch signifikant schwerer waren als die Hündinnen, stellte sich immer noch die Frage, ob eher das Geschlecht oder das Gewicht diesen signifikanten Unterschied der M-Mode Parameter hervorrief. Daher erfolgte die Aufteilung der Hunde zunächst nach dem Geschlecht und zusätzlich jeweils in verschiedene Gewichtsgruppen. Innerhalb dieser Gruppen erfolgte ein Vergleich des EDD und ESD. Hierbei wurde weder bei den weiblichen noch männlichen Tieren ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gewichtsgruppen festgestellt. Daher scheint es am sinnvollsten, eine Unterteilung der Referenzwerte aufgrund des Geschlechts vorzunehmen. Anhand der 110 über fünf Jahre alten herzgesunden Dobermänner wurden Referenzwerte für die M-Mode-Parameter erstellt. Es wurden für die Erstellung der Referenzwerte nur Hunde über fünf Jahre ausgewählt, da bei jüngeren Hunden die Gefahr besteht, dass diese die Krankheit noch entwickeln werden. Es ist zwar möglich, dass auch Hunde in dieser alten Kontrollgruppe noch eine DoCM

entwickeln, aber die Gefahr erscheint geringer. Zudem konnten so Referenzwerte für eine Altersgruppe erstellt werden, in der sich die meisten Hunde mit einer DoCM befinden. Eine noch höhere Altersgrenze zu wählen, hätte zu einer zu kleinen Population geführt. Mittels der errechneten Referenzwerte wurden als oberer Cut-Off-Wert für gesunde Rüden ein $EDD > 48,0$ mm, für gesunde Hündinnen ein $EDD > 46,0$ mm sowie für jeweils beide Geschlechter ein $ESD > 36,0$ mm erstellt. Beim ESD war eine Aufteilung nach Geschlechtern nicht notwendig, da der Unterschied zwischen den Geschlechtern sehr gering und als nicht klinisch relevant eingeschätzt wurde. Diese neuen Cut-Off-Werte wiesen zur Unterscheidung der herzgesunden und kranken Tiere eine sehr hohe Spezifität (96,4 – 100,0 %) und gleichzeitig eine akzeptable Sensitivität (74,0 – 88,3 %) auf.

Im Vergleich zu den von O'SULLIVAN (2007) verwendeten Cut-off-Werten für die Kontrollgruppe sind die hier berechneten Werte etwas höher. Allerdings wurden für die Ermittlung der Referenzwerte in der vorliegenden Studie wesentlich mehr Tiere einer vergleichsweise alten Kontrollpopulation eingeschlossen.

Da eine frühzeitige Diagnose eine immens wichtige Rolle spielt, wurden zudem Cut-Off-Werte errechnet, welche eine möglichst hohe Sensitivität zur Detektion von frühen echokardiographischen Veränderungen im Sinne einer DoCM aufweisen. Die höchste Sensitivität für eine frühzeitige Erkennung echokardiographischer Veränderungen, bei noch akzeptabler Spezifität, wurde für folgende Cut-off-Werte ermittelt: in der Längsachse bei Rüden ein $EDD > 46,0$ mm, bei Hündinnen ein $EDD > 45,0$ mm sowie bei beiden Geschlechtern ein $ESD > 35,0$ mm. Aus klinischer Sicht erscheint es sinnvoll, Dobermänner mit diesen niedrigeren Cut-Off-Werten als verdächtig anzusehen und als eindeutig an DoCM erkrankt einzustufen, wenn die höheren Cut-Off-Werte überschritten werden.

Von den physiologischen Parametern hatte lediglich das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die SSSM, wobei Rüden höhere Werte aufwiesen als Hündinnen. Zurückzuführen ist dieser Einfluss, trotz der Berechnung auf die Körperoberfläche, auf das signifikant höhere Gewicht der Rüden. Diesen Unterschied stellte SIMAK (2008) bereits beim Dobermann fest. In human- und anderen veterinärmedizinischen Studien, bei denen jedoch nicht immer eine Normalisierung der Simpson-Werte auf die Körperoberfläche stattfand, wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied aufgrund des Geschlechts beschrieben

(BYRD et al., 1985; HANTON et al., 1998; VOLLMAR et al., 2003; LANG et al., 2005; LOBO et al., 2007; SIMAK, 2008). Da die absoluten Unterschiede von nur max. 5 ml/BSA zwischen den männlichen und weiblichen Dobermännern aus klinischer Sicht keine große Relevanz haben, erscheint eine generelle Aufteilung der Referenzwerte nach Geschlechtsgruppen bei der SSSM nicht sinnvoll. Liegt jedoch ein grenzwertiger Befund vor, sollte das Geschlecht mit in die Beurteilung eingezogen werden.

Ein potentes Problem dieser Studie war die Einteilung in verschiedene Krankheitsstadien, insbesondere die Beurteilung ab wann echokardiographische Veränderungen vorlagen. Momentan gilt der M-Mode als Goldstandard für die Beurteilung echokardiographischer Veränderungen. Wird ein neuer Parameter (wie in der vorliegenden Studie neue M-Mode Referenzwerte oder die SSSM-Methode) eingeführt, besteht das Problem, dass diese Parameter eventuell sensitiver sind als der bisherige Goldstandard. Alle auffälligen Werte würden als falsch positiv beurteilt werden, wenn die M-Mode-Werte innerhalb des bisher verwendeten Normalbereiches liegen. Ein neuer Test kann also somit eigentlich nie besser sein, als der bisherige Goldstandard. Dieses Problem wurde in der vorliegenden Studie durch eine in der Tiermedizin bisher erst selten durchgeführte Vorgehensweise gelöst: zum einen wurden Referenzwerte anhand einer alten Kontrollpopulation sowohl für den M-Mode als auch die SSSM erstellt. Eine Stadieneinteilung erfolgte zunächst anhand der publizierten Referenzwerte mittels M-Mode-Messungen. Diesen wurden dann aber die neuen Referenzwerte des M-Mode und der SSSM gegenübergestellt. Durch das Studiendesign einer longitudinalen prospektiven Langzeitstudie, bei der die Tiere mindestens ein Mal pro Jahr untersucht werden, war es möglich diejenigen Tiere, die bei einer früheren Untersuchung nur aufgrund der SSSM oder der neuen M-Mode Cut-off-Werte auffällig waren, zu überprüfen. Wenn die Tiere bei späteren Untersuchungen eindeutige echokardiographische Veränderungen zeigten und nur die neuen Messmethoden bei den letzten Untersuchungen abnormal waren, nicht aber die konventionellen, konnte so bewiesen werden, dass die neue Methode sensitiver als die konventionelle Methode ist.

Die Cut-Off-Werte für die SSSM, welche zur Stadieneinteilung bereits eine Rolle spielten, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie genauer hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung von herzgesunden und an DoCM

erkrankten Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen evaluiert. So lieferten das EDV/BSA ab 100 ml/m^2 und das ESV/BSA ab 55 ml/m^2 eine sehr hohe Spezifität (100 %) und eine akzeptable Sensitivität (87,8 % und 75,7 %). Eine noch bessere Sensitivität von 98,5 % zur Unterscheidung der herzgesunden von der echokardiographisch kranken Gruppe, konnte bei einem EDV/BSA ab 95 ml/m^2 erreicht werden, die Spezifität lag hierbei ebenfalls bei 100 %. Eine Senkung des ESV/BSA auf 50 ml/m^2 lieferte eine Sensitivität von 98,5 % und eine Spezifität von 97,3 %. Aus klinischer Sicht wären daher ein EDV/BSA ab 95 ml/m^2 und ein ESV/BSA ab 55 ml/m^2 als Cut-Off-Wert zur Unterscheidung von gesunden und kranken Dobermännern gut nutzbar.

Bereits in anderen Studien wurde die SSSM als sensitiver als die M-Mode-Messungen angesehen, um echokardiographische Veränderungen zu detektieren. In der Humanmedizin gilt die SSSM sogar als Goldstandard und M-Mode-Messungen werden nicht mehr empfohlen (LANG et al., 2005; SIMAK, 2008). In der vorliegenden Studie konnten diese Ergebnisse ebenfalls nachvollzogen werden. Insgesamt konnten mehr Dobermänner mittels der SSSM als an DoCM mit echokardiographischen Veränderungen (84) eingestuft werden als mit dem M-Mode (70). Mittels ROC-Kurven zur Unterscheidung herzgesunder und an DoCM erkrankter Dobermänner, wiesen die Simpson-Volumina höhere AUC-Werte (0,992 bis 0,996) auf als die M-Mode-Durchmesser (0,940 bis 0,990).

Gerade bei Dobermännern, welche rassetypisch eher einen länglichen Ventrikel haben, kann die SSSM als genauer als der M-Mode angesehen werden. Im Falle einer M-Mode-Messung, die den Durchmesser lediglich an einer Stelle erfasst, kann mit den Volumenmessungen der SSSM die Ventrikelform viel besser berücksichtigt und somit eine Unterschätzung der Werte vermieden werden. So konnten alle Dobermänner ($n = 15$), welche primär nur veränderte Simpsonwerte, aber keine Veränderungen der M-Mode-Parameter aufwiesen, in den Folgeuntersuchungen als eindeutig krank eingestuft werden.

Bei einigen Hunden ($n = 40$) wies die Messung der Kurzachse im M-Mode bei mindestens einer Untersuchung erhöhte Werte, die in der Längsachse hingegen normale Werte auf. In mehreren Folgeuntersuchungen wurden diese Hunde jedoch als eindeutig gesund eingestuft. In so einem Fall war es schwer zu beurteilen, ob lediglich eine Überschätzung der Kurzachse vorlag, oder die Tiere eventuell doch als krank angesehen werden müssen. Daher wurde bei allen

Untersuchungen dieser Tiere auch die SSSM beurteilt, welche keine Erhöhung der Werte aufwies.

Ein Schwerpunkt dieser Studie lag auf der 2D-Strain und der neu evaluierten Methode, dem AFI. Gerade die Methode 2D-Strain weckte in anderen Studien die Hoffnung, eine DoCM bereits in einem früheren Stadium diagnostizieren zu können als die herkömmlichen echokardiographischen Parameter dies ermöglichen. Anhand von über fünfjährigen, herzgesunden Dobermännern wurden zunächst Referenzwerte für die, auf Dopplerdaten basierende, 2D-Strain Methode erstellt. Hierbei wurden die linke freie Wand und das interventrikuläre Septum aus den Einzelwanddarstellungen evaluiert.

Das TVI der 2D-Strain Methode zeigte in beiden Wänden einen signifikanten Gradienten von apikal nach basal, wobei das basale Segment jeweils die höchsten Werte lieferte. Dieser Effekt wurde bereits anhand des TDI in der Humanmedizin beschrieben. SUTHERLAND und Mitarbeiter (2004) begründeten diesen Geschwindigkeitsgradienten damit, dass das Herz apikal mit dem *Ligamentum Phrenicopericardiacum* am Sternum fixiert ist, während sich die Herzbasis bei der Kontraktion frei auf den Apex zu bewegen kann (WILKENSHOFF et al., 1998; KOWALSKI et al., 2001; EDVARDBSEN et al., 2002; SUTHERLAND & HATLE, 2004). In veterinärmedizinischen Studien, in denen die TDI Methode benutzt wurde, konnte dieser Geschwindigkeitsgradient, sowohl bei Hunden als auch bei Katzen, ebenfalls nachgewiesen werden (CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2005a; WAGNER, 2005; KILLICH, 2006). LEITMAN und Mitarbeiter (2004) und KELLER (2008) wiesen nach, dass dieser Geschwindigkeitsgradient beim 2D-Strain ebenso vorhanden ist (LEITMAN et al., 2004; KELLER, 2007). Bei der Strain und der SR lag kein signifikanter Gradient zwischen den einzelnen Segmenten vor. Aufgrund der Homogenität konnten diese zwei Parameter, jeweils im Septum und in der linken freien Wand, je zu einem Wert für alle drei Segmente zusammengefasst werden. Dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien aus der Human- und Veterinärmedizin (KOWALSKI et al., 2001; LEITMAN et al., 2004; SUTHERLAND & HATLE, 2004; KELLER, 2007). Bei einigen TDI-Studien, gerade in der Veterinärmedizin, lag diese Homogenität jedoch nicht vor (WAGNER, 2005; CHETBOUL et al., 2006a; KILLICH, 2006). Diese Ergebnisse könnten durch einen Winkelfehler verursacht worden sein, der zu einer

Unterschätzung der Werte geführt haben könnte. Winkelfehler sind eine Limitation der Doppler-basierten TDI Methode (LANGELAND et al., 2005; STOYLEN, 2005; AMUNDSEN et al., 2006).

Das TVI und die SR der 2D-Strain Methode waren teilweise signifikant vom Alter beeinflusst. Mit zunehmendem Alter kam es bei den systolischen und frühdiastolischen Parametern zu einer Abnahme der Werte, die spätdiastolischen Parameter nahmen hingegen zu. Dies spiegelt die Ergebnisse von anderen Studien wider. Die Annahme hierbei ist, dass sich die globale diastolische Funktion mit zunehmendem Alter verschlechtert und sich das E/A-Verhältnis umkehrt. Die Strain hingegen zeigte keine signifikante Beeinflussung durch das Alter (KUKULSKI et al., 2000; WILKENSHOFF et al., 2001; KILLICH, 2006; KELLER, 2007). Da in der vorliegenden Studie die Korrelation von Alter und den 2D-Strain-Parametern maximal einen Koeffizienten von $r^2 = 0,1$ aufwies, ist die Berücksichtigung des Alters bei der Referenzwerterstellung aus klinischer Sicht jedoch nicht nötig. Zwischen der Herzfrequenz und dem TVI bestand teilweise eine positive Korrelation. Gerade bei Hunden mit sehr hohen Herzfrequenzen, z. B. aufgrund eines Herzversagens, sollte die Herzfrequenz in die Beurteilung mit einbezogen werden, da die systolischen und diastolischen Werte unterschätzt werden könnten. Zudem sollte in so einem Fall während der Aufnahme daran gedacht werden, die Bildrate höher zu stellen, um eine Unterschätzung der Werte zu verhindern. In einer anderen veterinärmedizinischen Studie wurde ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Herzfrequenz und 2D-Strain-Parametern festgestellt (KELLER, 2007). Das Geschlecht zeigte keinerlei Auswirkungen auf die 2D-Strain-Parameter, ein Ergebnis, welches sich ebenfalls mit anderen Studien an Hunden und Menschen deckt (BOETTLER et al., 2005; KILLICH, 2006; KELLER, 2007). Der Einfluss des Gewichts auf die 2D-Strain-Parameter, welchen KELLER (2007) bei verschiedenen Hunderassen feststellte, erreichte nur zwischen kleinen Hunderassen unter 15 kg und größeren Hunderassen signifikante Unterschiede (KELLER, 2007). Da in der vorliegenden Studie nur Dobermänner evaluiert wurden, war kein Einfluss des Gewichts feststellbar.

Die Mittelwerte der einzelnen 2D-Strain-Parameter wiesen in beiden Wänden hohe Standardabweichungen auf. Diese Streuung der Messwerte wurde bereits in anderen Studien bei Mensch und Tier mittels dem TDI und der 2D-Strain festgestellt. Als mögliche Ursache diskutierten MARWICK und Mitarbeiter

(2006) relativ hohe interindividuelle Schwankungen. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, dass bei Messungen an einem Phantom (Gelatineblock), die Strainwerte eine relativ geringe Streuung aufweisen (LEITMAN et al., 2004; CHETBOUL et al., 2005a; INGUL et al., 2005; KORINEK et al., 2005; MARWICK, 2006; KELLER, 2007). Bei dem Vergleich der Referenzwerte des interventrikulären Septums mit denen der linken freien Wand waren alle 2D-Strain-Werte in der linken freien Wand, mit Ausnahme der frühdiastolischen TVI, niedriger. Ein Effekt, den KELLER (2007) und CHETBOUL (2006) ebenfalls feststellten. Im Vergleich zu den mittels 2D-Strain ermittelten Referenzwerten für das interventrikuläre Septum von SIMAK (2008) und KELLER (2007), wies die vorliegende Studie höhere Werte auf. Signifikante Unterschiede wurden hierbei zu fast allen Messwerten von SIMAK (2008) festgestellt. Insgesamt deckten sich die vorliegenden Werte des interventrikulären Septums und der linken freien Wand zum großen Teil mit denen von KELLER (2007). Lediglich in der linken freien Wand war das TVI niedriger und die SR höher als die von KELLER (2007), jedoch lagen hierbei nur geringe signifikante Unterschiede vor (CHETBOUL et al., 2006a; KELLER, 2007; SIMAK, 2008).

Im Vergleich mit den von CHETBOUL (2004, 2006) und KILLICH (2006) erstellten Referenzwerten für die TDI-Parameter des Septums und der linken freien Wand waren die Werte in der vorliegenden Studie teilweise signifikant niedriger. Wie KELLER (2007) bereits feststellte, ist dieser Unterschied auf verschiedene Auswertungsmethoden zurückzuführen (CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2006a; KILLICH, 2006; KELLER, 2007). Die signifikant höheren Werte dieser Studie im Vergleich zu denen von SIMAK (2008) könnten zum einen durch die ausschließliche Untersuchung von über fünfjährigen, als herzgesund eingestuften, Dobermännern liegen. Zum anderen erkrankten seit dem Abschluss der Studie von SIMAK (2008) nachträglich einige Dobermänner, die damals als herzgesund eingestuft wurden und eventuell bereits niedrigere 2D-Strain-Werte aufwiesen. Eine unterschiedliche Auswertungssoftware könnte ebenfalls einen Einfluss gehabt haben. Dies sollte jedoch nicht zu solch auffallenden Unterschieden führen und bedarf einer weiteren Abklärung.

Eine sinnvolle Cut-Off-Wert-Erstellung für die 2D-Strain war nur für das frühdiastolische TVI aus dem medialen und basalen Segment der linken freien Wand möglich. Jedoch konnte auch hierbei die Trenngüte zwischen den

herzgesunden und kranken Tieren sowie zwischen den herzgesunden und den okkult kranken mit Rhythmusstörungen nur als ausreichend bezeichnet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aus klinischer Sicht, eine Cut-Off-Wert-Erstellung anhand der 2D-Strain-Parameter keinen Nutzen bringt. Dieser Umstand ist durch die große Streuung der Werte bedingt, die bereits bei herzgesunden Dobermännern zu sehen ist. Ein Zusammenhang zwischen Rhythmusstörungen und den Parametern der 2D-Strain konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

Das AFI ist eine in der Tiermedizin noch nicht evaluierte Methode des Speckle-Trackings. Wie bei der 2D-Strain erfolgte eine Referenzwerterstellung anhand von über fünfjährigen, herzgesunden Dobermännern. Hierbei wurden die linke freie Wand und das interventrikuläre Septum aus den Einzelwanddarstellungen sowie aus dem Vierkammerblick evaluiert.

Die AFI-Strain wies weder in den Einzelwanddarstellungen noch im Vierkammerblick eine Homogenität zwischen den einzelnen Segmenten auf. Die AFI-Strain wies immer signifikant höhere Werte auf als die 2D-Strain. Zwischen den Messungen der AFI-Strain aus den Einzelwanddarstellungen und aus dem Vierkammerblick lag ebenfalls ein signifikanter Unterschied vor, wobei der Vierkammerblick die höheren Werte lieferte. Im Septum und in der linken freien Wand war ein Gradient von apikal nach basal vorhanden, mit den höchsten Werten im Apex und den niedrigsten an der Basis. Dies wirft die Frage auf, ob nicht doch eine gewisse Winkelabhängigkeit bei dem AFI vorhanden ist. Waren alle drei Segmente annähernd senkrecht zum Schallkopf, wurden die Differenzen zwischen den einzelnen Segmenten geringer. Teilweise konnte sogar eine Homogenität zwischen den Segmenten festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung für höhere Werte im apikalen Segment bei Winkelfehlern wäre, dass in dem apikalen Segment, je waagerechter es zum Schallkopf liegt, die radiale Strain zusammen mit der longitudinalen erfasst wird und es zu einem additiven Effekt zwischen der radialen und longitudinalen Strain kommt. Insgesamt war die AFI-Messung bei einer großen Anzahl von Dobermännern mit einer guten Qualität möglich. Die Dobermänner, die nicht mit in die Analyse aufgenommen wurden, hatten von der Lunge deutlich überlagerte Wände oder wurden von dem Tracking-Score abgelehnt. Insgesamt war es häufiger möglich das interventrikuläre Septum aus den Einzelwanddarstellungen zu tracken als die linke freie Wand. Diese war zudem wesentlich öfter von der Lunge überlagert und somit nicht auswertbar. Wie

bereits in humanmedizinischen Studie beschrieben ist die Methode auch beim Dobermann leicht anwendbar (BELGHITIA et al., 2008; LIU & TSAI, 2009). Die in anderen Studien beschriebene gute Korrelation vom AFI mit invasiv und nicht invasiv gemessenen konventionellen echokardiographischen Parametern, konnte im Rahmen dieser Studie nicht festgestellt werden. BRETTE (2006) stellte eine gute Korrelation zwischen der EF und dem AFI ($r = 0,89$) fest. In der vorliegenden Studie lag der Korrelationskoeffizient zwischen dem AFI und der EF nur bei $r = -0,43$. Der in der Humanmedizin hervorgehobene Nutzen bei der Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit DCM konnte ebenfalls nicht nachvollzogen werden (BRETTE et al., 2006; TAKAHASHI & KATOU, 2008). DELGADO (2008) stellte bei herzgesunden Patienten einen Mittelwert der globalen AFI-Strain von $-18,3 \pm 1,7$ % und bei Patienten im Herzversagen von $-7,6 \pm 3,0$ % fest (DELGADO et al., 2008). Die globale AFI-Strain wies bei Dobermännern im herzgesunden ($-17,42 \pm 2,3$ %) und dekompensierten Stadium ($-8,96 \pm 3,0$ %) durchaus ähnliche Werte auf. Da das dekompensierte Stadium jedoch bereits eindeutig mit den konventionellen echokardiographischen Parametern sowie der SSSM erkannt werden kann, liefert die globale AFI-Strain keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

Zu berücksichtigen ist, dass in der vorliegenden Studie die AFI-Strain nur aus dem linksapikalen Vierkammerblick und den hieraus, mittels Fokussierung, erstellten Einzelwänden erstellt wurde. Die Funktion des Bull's Eye, welche eine globale Strain errechnet, wurde in dieser Studie nicht evaluiert. Für das Bull's Eye werden Aufnahmen aus dem linksapikalen Vierkammer- und Zweikammerblick benötigt, aber der Zweikammerblick kann beim Hund nicht reproduzierbar eingestellt werden. Daher sind die Strainwerte aus dieser Studie insgesamt nicht vollwertig mit denen anderer Studien vergleichbar. In keiner der humanmedizinischen Studien wurde beschrieben, ob ein Gradient zwischen den einzelnen Segmenten vorliegt. Daher kann angenommen werden, dass eine Homogenität zwischen den Segmenten vorlag. Da aber, wie in dieser Studie bereits beschrieben, automatisch eine globale Strain errechnet wird, wurde eventuell dem Unterschied zwischen den Segmenten bisher keine genauere Beachtung geschenkt. Die physiologischen Parameter Geschlecht, Alter, Gewicht und Herzfrequenz hatten keinerlei Einfluss auf die AFI-Parameter. Eine Cut-Off-

Wert-Erstellung war, aufgrund der großen Streuung der Werte, nicht möglich.

Die evaluierten echokardiographischen Parameter wurden in den einzelnen Stadien (herzgesund, „noch normal“, okkult mit echokardiographischen Veränderungen mit/ohne Rhythmusstörungen, dekompensiert) näher untersucht. Ziel war es, herauszufinden ob ein Parameter eventuell bereits zur Frühdiagnostik genutzt werden könnte, und welcher Parameter die beste Unterteilung in die verschiedenen Stadien ermöglicht.

Insgesamt zeigten die 2D-Strain-Parameter von Stadium zu Stadium niedrigere Werte. Signifikante Unterschiede wurden hierbei bei allen Parametern zwischen dem herzgesunden Stadium und dem dekompensierten Stadium festgestellt. Die Unterscheidung zwischen den herzgesunden und den okkulten Stadien wies nur bei einigen Parametern Signifikanzen auf. So konnte mittels dem systolischen TVI aus der linken freien Wand signifikant zwischen dem herzgesunden und dem okkulten Stadium unterschieden werden, in dem elektro- und echokardiographischen Veränderungen gleichzeitig auftraten. Das frühdiastolische TVI aus der linken freien Wand hingegen konnte zwischen dem herzgesunden und allen okkulten Stadien unterscheiden. Die septale SR wies signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden Stadium und den okkulten Stadien auf, bei denen echokardiographische Veränderungen vorlagen. Der Vergleich der 2D-Strain-Parameter in den verschiedenen Stadien, gemessen im interventrikulären Septums, erfolgte bereits von SIMAK (2008). SIMAK beschrieb ebenfalls, dass alle Parameter signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden und dem dekompensierten Stadium aufwiesen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wiesen zudem die systolische TVI und die SR des interventrikulären Septums signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden und dem okkulten Stadium auf (SIMAK, 2008). In der vorliegenden Studie konnten mittels TVI und SR aus dem interventrikulären Septum keine signifikanten Unterschiede zwischen den herzgesunden und okkulten Stadien festgestellt werden. Dies könnte zum einen daran liegen, dass eine größere Studienpopulation ausgewertet wurde. Zum anderen fand eine Unterteilung des okkulten Stadiums statt. In einer TDI-Studie mit an DoCM erkrankten Dobermännern konnte mit dem gepulsten Dopplerverfahren, am Mitralannulus der linken freien Wand, ebenfalls eine Abnahme der TVI-Parameter von Stadium zu Stadium festgestellt werden. Hierbei wurden jedoch keine signifikanten

Unterschiede erreicht, welches durch die geringe Anzahl von Patienten begründet wurde (O'SULLIVAN et al., 2007). CHETBOUL (2004) fand in einem Fallbericht und einem weiteren Artikel über die Muskeldystrophie der Golden Retriever, reduzierte systolische und frühdiastolische Geschwindigkeiten in der linken freien Wand, bevor mittels konventioneller echokardiographischer Parameter eindeutige Veränderungen detektierbar waren (CHETBOUL et al., 2004b; CHETBOUL et al., 2004c; CHETBOUL et al., 2004d). Die Ergebnisse dieser Studien konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Jedoch sollte hierbei beachtet werden, dass die Betrachtung eines individuellen Verlaufes, wie anhand einer einzelnen Dogge, nicht vergleichbar mit den Ergebnissen einer größeren Population ist. Hierzu müsste ebenfalls der individuelle Verlauf bei Einzeltieren herangezogen werden. Dass sich das TDI so gut zur Frühdiagnostik bei Golden Retrievern eignet, könnte ebenfalls an der relativ kleinen Patientenzahl liegen. Zudem muss berücksichtigt werden, dass sowohl bei der Dogge als auch bei Golden Retrievern andere Messungen stattfanden. So wurden die radialen TDI-Parameter der linksventrikulären Kurzachse analysiert, während in der vorliegenden Studie die 2D-Strain-Parameter aus dem longitudinalen linksapikalen Vierkammerblick ausgewertet wurden. Wie in der vorliegenden Studie wurde von CHETBOUL (2007) eine reduzierte systolische und frühdiastolische TVI und Strain in der linken freien Wand bei an DCM erkrankten Hunden verschiedener Rassen festgestellt (CHETBOUL et al., 2007b). Der viel versprechende Einsatz der TDI in der Humanmedizin zur frühzeitigen Detektion einer systolischen Dysfunktion konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden (MISHIRO et al., 1999; NIKITIN & WITTE, 2004).

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass zumindest die systolische und frühdiastolische TVI sowie die diastolischen SR-Werte der linken freien Wand in den okkulten Stadien bereits signifikant niedrigere Werte aufwiesen als im herzgesunden Stadium. Zu diesem Zeitpunkt sind jedoch echokardiographische Veränderungen bereits ebenso mit dem M-Mode und/oder der SSSM detektierbar. Zu einer frühzeitigeren Diagnostik scheint die 2D-Strain aus dem linksapikalen Vierkammerblick daher nicht geeignet. Aufgrund der besseren Ergebnisse anderer Studien mittels der radialen TDI-Parameter, wäre unter Umständen eine Messung dieser Parameter sinnvoller. Dies wurde jedoch innerhalb der vorliegenden Arbeit nicht evaluiert und bedarf aus diesem Grund einer zukünftigen Abklärung. Die

große Streuung des Referenzbereiches beider Wände lässt keine klinisch nutzbare Cut-Off-Wert-Erstellung zu. Da jedoch alle 2D-Strain-Parameter im Verlauf von Stadium zu Stadium abnehmen, erfolgte eine nähere Betrachtung individueller Verläufe. Dobermänner, welche nur Rhythmusstörungen aufwiesen, zeigten, mit Ausnahme der spätdiastolischen TVI, eine konstante Abnahme der Parameter von Untersuchung zu Untersuchung. Die spätdiastolische TVI im Septum stieg bis zur dritten Untersuchung (ca. bis zum sechsten Monat) an und wurde dann wieder geringer. In der linken freien Wand verhielt sie sich genau entgegengesetzt. Gerade das sich umkehrende E/A-Verhältnis sprach dabei für eine zunehmende Relaxationsstörung. Als echokardiographisch krank eingestufte Dobermänner hatten insgesamt niedrigere 2D-Strain-Parameter als die Hunde, welche nur Rhythmusstörungen aufwiesen. Ab der ersten Untersuchung wurde diesen Tieren unter anderem ein positiv inotropes Medikament (Pimobendan) verabreicht, um die systolische Dysfunktion zu verbessern. Bei der Strain fiel im Septum zunächst eine Zunahme der Werte auf. Erst nach ca. sechs bis neun Monaten verschlechterte sie sich wieder. Im Gegensatz dazu verringerte sich die Strain der linken freien Wand konstant von Untersuchung zu Untersuchung. Auch die systolische und spätdiastolische TVI beider Wände nahm von Untersuchung zu Untersuchung ab. Bei der frühdiaastolischen TVI kam es im ersten halben Jahr zu einer Zunahme und erst dann zu einer Abnahme der Werte. Die SR wies, bis auf geringe Schwankungen, keinen Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungen auf. Dass keine konstante Verringerung der Werte, sondern teilweise zunächst eine Zunahme der Werte vorlag, könnte, genauso wie das seltenere Auftreten von Relaxationsstörungen, auf das Pimobendan zurückzuführen sein. Ein Effekt den BALOI (2003), zumindest anhand der TVI, bei Dobermännern mit DoCM unter Pimobendan-Therapie ebenfalls feststellte (BALOI, 2003). Da jedoch keine Kontrollgruppe mit echokardiographischen Veränderungen ohne Pimobendan Therapie zum Vergleich vorhanden war, ist dieses lediglich eine Hypothese. Aufgrund des in Studien belegten positiven Effektes vom Pimobendan auf die Überlebenszeit bei Dobermännern, wäre aus ethischen Gründen so ein Studiendesign nicht gerechtfertigt (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2003).

Die 2D-Strain ist somit aus klinischer Sicht zur Kontrolle des individuellen Krankheitsverlaufes einsetzbar. Unabhängig vom Referenzbereich sollte ein als

herzgesund eingestufte Dobermann, welcher in einer Verlaufsuntersuchung niedrigere 2D-Strain-Parameter als zuvor aufweist, früher nachkontrolliert werden. Auch bei einer Umkehr des E/A-Verhältnisses sollte eine beginnende Relaxationsstörung in Betracht gezogen werden. Die Überlebenszeit und somit die prognostische Aussage der einzelnen 2D-Strain-Parameter wären ebenfalls von Interesse. Da jedoch im Zeitrahmen dieser Studie nicht bei allen der bereits verstorbenen Dobermänner die genaue Todesursache bekannt war und zudem viele noch lebten, war die Anzahl der Dobermänner hierfür noch zu gering.

Limitationen, welche eine bessere Diagnostik mittels des 2D-Strain verhindert haben könnten, sind unter anderen Bewegungsartefakte, starkes Hecheln und eine Überlagerung des Myokards mit Lungengewebe in der Inspiration. Im Vergleich dazu erfolgt die Datenerhebung beim Menschen während endexpiratorischer Apnoe. Eine Anästhesie wäre jedoch, aufgrund der Beeinflussung der Parameter, nicht möglich (CHETBOUL et al., 2004a; STYPMANN et al., 2007). Beim Dobermann spielen zudem noch anatomischen Gegebenheiten eine Rolle. So kann der tiefe Brustkorb dazu führen, dass das Bild zu vermehrten Artefakten neigt. Zudem sind die Suchalgorithmen des 2D-Strain auf das menschliche Herz ausgelegt, was eine weitere Limitation darstellen könnte.

Die AFI-Strain wies signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden und dem dekompenzierten Stadium auf. Weitere signifikante Unterschiede konnten, wie bereits beim 2D-Strain, wenn überhaupt erst festgestellt werden, sobald der M-Mode und/oder die SSSM ebenfalls abnormal waren. Im individuellen Krankheitsverlauf bei den Dobermännern mit Rhythmusstörungen kam es meist erst ab der vierten Kontrolluntersuchung (ca. neun Monate) zu einer Abnahme der Werte. Waren bereits echokardiographische Veränderungen vorhanden, kam es in den Einzelwanddarstellungen unter Therapie mit einem positiv inotropen Medikament zunächst für ca. sechs Monate zu einer leichten Verbesserung der Strain, dann wieder zu einer Verschlechterung. Die Strain aus dem Vierkammerblick zeigte weder eine stete Zu- noch Abnahme. Aufgrund dieser Ergebnisse scheinen die Einzelwanddarstellungen sensitiver zu sein als der Vierkammerblick. Als mögliches klinisches Einsatzgebiet für das AFI wären ebenfalls die individuelle Verlaufs- und Therapiekontrolle anzusehen. Kommt es zu einer rapiden Abnahme der Strain-Werte von Untersuchung zu Untersuchung, könnte dies für einen sehr progressiven Erkrankungsverlauf sprechen. Doch dieses

müsste in einer weiteren Studie, zusätzlich in Hinblick auf die jeweilige Therapie, genauer evaluiert werden. Die bereits beim 2D-Strain beschriebenen Limitationen könnten eine Begründung dafür liefern, dass die AFI-Ergebnisse dieser Studie nicht mit denen der Humanmedizin übereinstimmen. Zudem erfolgte in dieser Studie keine vollständige Evaluierung des AFI, sondern nur eines Teilschrittes.

Das LA/Ao wies Signifikanzen zwischen allen Stadien mit den dekompensierten sowie zwischen dem herzgesunden und dem okkulten mit echokardiographischen Veränderungen und gleichzeitigen Rhythmusstörungen auf. Daraus resultierend erscheinen das LA/Ao, der M-Mode und die SSSM als drei Parameter, welche in der Zukunft standardmäßig weiterhin zur echokardiographischen Untersuchungen bei Dobermännern angewendet werden sollten.

Das NT-proBNP ist ein guter Marker, der eventuell sogar zur Frühdiagnostik eingesetzt werden kann. Diese Hoffnung bestand ebenfalls bei der 2D-Strain und dem AFI. Daher wurde die Korrelation dieser Parameter untereinander evaluiert. Den höchsten Korrelationskoeffizienten erreichte die globale Gesamtstrain des AFI mit dem NT-proBNP ($r = 0,44$). Hierbei handelt es sich um eine sehr schwache Korrelation, welche klinisch nicht als relevant anzusehen ist. Die Korrelationen der 2D-Strain und des AFI mit dem LA-Ao, den M-Mode- und den Simpson-Parametern war ebenfalls nur schwach. Eine Erklärung hierfür wäre, dass es erst in einem recht späten Krankheitsstadium zu eindeutigen Veränderungen der 2D-Strain und AFI-Parameter kommt.

Nach wie vor sind die konventionellen echokardiographischen Parameter und das 24-Stunden-EKG unabdingbare diagnostische Mittel zur Detektion einer DCM beim Dobermann. Das NT-proBNP kann in Einzelfällen den Ultraschall als Screening-Methode ersetzen. Liegen jedoch erhöhte Werte vor, sollte eine nähere Abklärung mittels Ultraschall erfolgen. Zudem spielt die SSSM eine immer größer werdende Rolle, da einige Dobermänner die später an DCM erkrankten, bereits erhöhte Simpson-Werte zeigten, während die M-Mode-Parameter noch im Referenzbereich lagen. Somit erscheint die Betrachtung beider Parameter am sinnvollsten, um ein möglichst sensitives Ergebnis zu erreichen. Die im Rahmen dieser Studie überprüften und teilweise abgeänderten Cut-Off-Werte liefern eine gute Grundlage zur Detektion einer DoCM.

Die 2D-Strain und das AFI könnten zur individuellen Verlaufs- und Therapiekontrolle eingesetzt werden. Gerade wenn ein Dobermann in einer Kontrolluntersuchung niedrigere Werte aufweist, sollte die nächste Nachkontrolle schon zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen als z. B. erst nach einem Jahr. Der Einsatz von Referenzwerten erscheint jedoch nicht sinnvoll, da zu große Standardabweichungen bereits bei den herzgesunden Dobermännern vorhanden sind. Der prognostische Nutzen des 2D-Strain und AFI sollte auch im Hinblick auf die jeweilige Therapie und die Überlebenszeit in weiteren Studien genauer evaluiert werden. Wie in der Humanmedizin beschrieben, handelt es sich beim AFI um eine leicht anwendbare Methode des Speckle Trackings.

Eine Frühdiagnostik der DoCM scheint mittels dem NT-proBNP, dem M-Mode sowie der SSSM, jedoch mit keinem der 2D-Strain- und AFI-Parameter, möglich. Zur Detektion von Rhythmusstörungen ist das 24-Stunden-EKG nach wie vor allen anderen Parametern weit überlegen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der dilatativen Kardiomyopathie der Dobermänner handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Krankheit, welche vor allem bei älteren Tieren auftritt. Am Anfang der Erkrankung liegt nur ein Schaden auf zellulärer Ebene vor, welcher sich über das okkulte Stadium bis hin zum klinisch-symptomatischen Stadium weiterentwickelt. Während die Diagnose des zellulären Schaden bisher *in vivo* nicht möglich ist, können in der okkulten Phase ventrikuläre Arrhythmien und/oder eine systolische myokardiale Dysfunktion festgestellt werden. Häufig liegen in der okkulten Phase nur Arrhythmien vor, welche zu Synkopen und zum plötzlichen Herztod führen können. In dieser Phase ist derzeit das 24-Stunden-EKG der einzige diagnostische Test, der eine Diagnose ermöglicht. Dobermänner, die nicht bereits im okkulten Stadium aufgrund von Rhythmusstörungen versterben, entwickeln eine systolische Dysfunktion und später kongestives Herzversagen. Gerade in Hinblick auf den Zuchteinsatz der Tiere spielt eine frühzeitige Diagnostik eine wichtige Rolle.

Im Rahmen dieser Studie wurden sowohl konventionelle als auch neue Ultraschallmethoden miteinander verglichen und hinsichtlich ihres diagnostischen Einsatzes unter klinischen Bedingungen evaluiert. Insgesamt wurden die Daten von 454 Dobermännern in die Analyse aufgenommen. Es erfolgte eine Unterteilung in die Stadien „herzgesund“, „noch normal“, „okkult nur mit Rhythmusstörungen“, „okkult nur mit echokardiographischen Veränderungen“, „okkult mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen“ sowie „dekompensiert“. Neben den konventionellen echokardiographischen Parametern wurden die SSSM, die 2D-Strain und eine relativ neue Methode, das AFI hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens evaluiert. Zuerst wurden Referenz- und Cut-Off-Werte für die 2D-Strain und das AFI an herzgesunden Hunden erstellt. Zudem erfolgte eine Überprüfung der bereits in anderen Studien ermittelten Cut-Off-Werte für den M-Mode und die SSSM. Des Weiteren wurden die Parameter in den verschiedenen Krankheitsstadien und im individuellen Krankheitsverlauf verglichen.

Gerade die neueren Methode 2D-Strain und AFI weckten große Hoffnung, eine frühzeitigere Diagnostik mittels Ultraschall möglich zu machen. Jedoch konnte diese Hoffnung in dieser Studie nicht bestätigt werden. Signifikante Unterschiede zwischen Hunden im herzgesunden Stadium und Hunden im dekompensierten Stadium wurden zwar für alle Parameter festgestellt, jedoch waren die Unterschiede zwischen gesunden Hunden und denen in früheren Stadien der DoCM meist nicht signifikant. Der Nutzen dieser Parameter liegt daher eher in einer individuellen Verlaufs- und Therapiekontrolle. Hinsichtlich des prognostischen Wertes dieser Parameter sollten weitere Studien durchgeführt werden. Die Nutzung von Referenz- und Cut-Off-Werten gestaltet sich bei der 2D-Strain und dem AFI als schwierig, da bereits eine große Streuung bei gesunden Hunden vorliegt. Die 2D-Strain sowie das AFI wiesen nur eine geringe Korrelation mit den konventionellen echokardiographischen Parametern und dem NT-proBNP auf.

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass keine der neuen Ultraschallmethoden das 24-Stunden-EKG ersetzen kann. Mittels den, in dieser Studie erstellten, neuen Cut-Off-Werten für den M-Mode und die SSSM könnten jedoch echokardiographische Veränderungen frühzeitiger festgestellt werden, als es bisher möglich war. Hierbei stellte sich zudem heraus, dass die SSSM sensitiver zur Erkennung früher echokardiographischer Veränderungen ist als der M-Mode. Weisen die 2D-Strain- oder AFI-Parameter beim Einzeltier veränderte Werte bei Folgeuntersuchung auf, könnte der Verdacht auf eine beginnende DoCM geäußert werden. Kommt es bei einer Folgeuntersuchung, verglichen mit früheren Untersuchungen, zu einer Verschlechterung der Werte, sollten diese Tiere spätestens nach sechs Monaten reevaluiert und ein 24-Stunden-EKG durchgeführt werden.

VII. SUMMARY

Dilated cardiomyopathy of Doberman Pinchers is an autosomal dominant inherited cardiac disease, mostly affecting older dogs. Initially, changes only exist at the cellular level of the myocardium. Later, the occult phase of the disease occurs and is followed by a clinical phase. Whereas the cellular disturbances of the myocardium are not detectable *in vivo*, ventricular arrhythmias and/or a systolic myocardial dysfunction, occurring in the occult phase, can be detected. Frequently, only arrhythmias are present in the occult phase leading to syncope and sudden cardiac death. In the occult phase, diagnosis prior to detectable echocardiographic changes can only be made using 24-hour electrocardiogram. Doberman Pinchers, surviving the occult phase will develop a systolic dysfunction leading to finally to congestive heart failure. Thus, early diagnosis plays an important role especially regarding breeding hygiene.

In this study, conventional and novel ultrasonographic methods were compared and evaluated concerning their diagnostic value under clinical circumstances. Overall, 839 exams of 454 Doberman Pincher were available for analysis. A Classification into the disease stages „healthy“, „still normal“, „occult with rhythm disturbances“, „occult with echocardiographic changes“, „occult with rhythm disturbances and echocardiographic changes“ as well as „decompensated“ was performed. Beside the conventional ultrasonographic methods, the modified Simpson´s rule and 2D-Strain as well as another relatively new ultrasonographic method, the AFI, were evaluated regarding their diagnostic values. First, reference ranges and cut-off values were established for M-Mode measurements, SSSM, 2D-Strain and AFI in healthy Doberman Pinchers older than five years. New cut-off values for M-Mode and the modified Simpson´s rule were also established. Furthermore, all parameters were compared in the different stages as well as in the individual disease progression.

Especially the novel methods 2D-Strain and AFI were promising parameters for an earlier sonographic diagnosis. However, this could not be confirmed in this study.

Statistically significant differences were found in all parameters between the healthy stage and the decompensated stage, but only rarely in earlier stages. The

clinical use of those parameters thus, lies in the monitoring of disease progression and evaluation of treatment success in an individual patient rather than being used as early diagnostic parameters. To establish reference ranges and cut-off values for 2D-Strain and AFI was difficult due to the high variation even in healthy dogs. 2D-Strain and AFI had only a poor correlation with the conventional ultrasonographic methods and NT-proBNP values.

None of the novel methods can replace the 24-Hour ECG. Using the new cut-off values established in this study for the M-Mode measurements and the Simpson's rule might help to detect echocardiographic changes earlier and more precisely than currently possible. Changes detected using 2D-strain or AFI in an individual patient during several examinations, might raise the suspicion that the disease could start to manifest in this patient. Re-evaluation, the latest after six months, should therefore be recommended, if the 2D-Strain or AFI-Parameters are worsening in a follow-up examination compared to earlier results.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.

Arita T, Sorescu GP, Schuler BT, Schmarkey LS, Merlino JD, Vinten-Johansen J, Leon AR, Martin RP, Sorescu D. Speckle-tracking strain echocardiography for detecting cardiac dyssynchrony in a canine model of dyssynchrony and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: 735-42.

Arnold R, Goebel B, Ulmer HE, Gorenflo M, Poerner TC. An exercise tissue Doppler and strain rate imaging study of diastolic myocardial dysfunction after Kawasaki syndrome in childhood. *Cardiol Young* 2007; 17: 478-86.

Baloi PA. Konventionelle und moderne Methoden der Echokardiografie zur Erweiterung und Verbesserung der Frühdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Diss med vet, München, 2003.

Barnes SC, Collinson PO, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Evaluation of N-terminal pro-B type natriuretic peptide analysis on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 459-63.

Baumwart RD, Orvalho J, Meurs KM. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2007; 68: 524-8.

Becker M, Franke A, Breithardt OA, Ocklenburg C, Kaminski T, Kramann R, Knackstedt C, Stellbrink C, Hanrath P, Schauerte P, Hoffmann R. Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronisation therapy: a two-dimensional strain echocardiography study. *Heart* 2007b; 93: 1197-203.

Becker M, Kramann R, Franke A, Breithardt OA, Heussen N, Knackstedt C, Stellbrink C, Schauerte P, Kelm M, Hoffmann R. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. *Eur Heart J* 2007a; 28: 1211-20.

Belghitia H, Brette S, Lafitte S, Reant P, Picard F, Serri K, Lafitte M, Courregelongue M, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R, DeMaria A. Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 163-9.

Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK, Bailey KR, Wood CM, Novo S, Miyazaki C, Miller FA, Jr. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with strain rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1194-202.

Boettler P, Hartmann M, Watzl K, Maroula E, Schulte-Moenting J, Knirsch W, Dittrich S, Kececioglu D. Heart rate effects on strain and strain rate in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1121-30.

Bonagura JD. M-mode echocardiography. Basic principles. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1983; 13: 299-319.

Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M, Smith P, Little C, Attree S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 26-32.

Boswood A. Biomarkers in cardiovascular disease: Beyond natriuretic peptides. *J Vet Cardiol* 2009; 11: 23-32

Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.

Brette S, Lafitte M, Reant P, Lafitte S, Dos Santos P, Roudaut R. Automated Function Imaging (AFI): A new onboard and clinically applicable method of LV global function assessment by speckle tracking. *Eur J Echocardiography* 2006; 114: 364.

Byrd BF, 3rd, Wahr D, Wang YS, Bouchard A, Schiller NB. Left ventricular mass and volume/mass ratio determined by two-dimensional echocardiography in normal adults. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1021-5.

Calvert CA. Dilated congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1986; 8: 417-30.

Calvert CA, Chapman WL Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 598-602.

Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 293-7.

Calvert CA. Diagnosis and management of ventricular tachyarrhythmias in Doberman pinschers with cardiomyopathy. In: *Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. Kirk RW, Bonagura JD, eds. Toronto: W. B. Saunders 1995: 799-806.

Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW. Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 88-93.

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

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

Calvert CA, Jacobs GJ, Kraus M. Possible ventricular late potentials in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 235-9.

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

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

Calvert CA, Wall M. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 782-4.

Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 24-8.

Cantin M, Gutkowska J, Thibault G, Garcia R, Anand-Srivastava M, Hamet P, Schiffrin E, Genest J. The heart as an endocrine gland. *J Hypertens Suppl* 1984; 2: 329-31.

Carlos Sampedrano C, Chetboul V, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R. Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1106-15.

Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 Suppl 3: 22-8.

Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.

Chetboul V. Tissue Doppler Imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. *J Vet Cardiol* 2002; 4: 7-12.

Chetboul V, Athanassiadis N, Carlos C, Nicolle A, Zilberstein L, Pouchelon JL, Lefebvre HP, Concordet D. Assessment of repeatability, reproducibility, and effect of anesthesia on determination of radial and longitudinal left ventricular velocities via tissue Doppler imaging in dogs. *Am J Vet Res* 2004a; 65: 909-15.

Chetboul V, Carlos C, Blot S, Thibaud JL, Escriou C, Tissier R, Retortillo JL, Pouchelon JL. Tissue Doppler assessment of diastolic and systolic alterations of radial and longitudinal left ventricular motions in Golden Retrievers during the preclinical phase of cardiomyopathy associated with muscular dystrophy. *Am J Vet Res* 2004b; 65: 1335-41.

Chetboul V, Escriou C, Tessier D, Richard V, Pouchelon JL, Thibault H, Lallemand F, Thuillez C, Blot S, Derumeaux G. Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004c; 25: 1934-9.

Chetboul V, Sampedrano CC, Testault I, Pouchelon JL. Use of tissue Doppler imaging to confirm the diagnosis of dilated cardiomyopathy in a dog with equivocal echocardiographic findings. *J Am Vet Med Assoc* 2004d; 225: 1877-80.

Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Concordet D, Lamour T, Ginesta J, Nicolle AP, Pouchelon JL, Lefebvre HP. Quantitative assessment of regional right ventricular myocardial velocities in awake dogs by Doppler tissue imaging:

repeatability, reproducibility, effect of body weight and breed, and comparison with left ventricular myocardial velocities. *J Vet Intern Med* 2005a; 19: 837-44.

Chetboul V, Sampedrano CC, Concordet D, Tissier R, Lamour T, Ginesta J, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Lefebvre HP. Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *Am J Vet Res* 2005b; 66: 953-61.

Chetboul V, Sampedrano CC, Tissier R, Gouni V, Saponaro V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Quantitative assessment of velocities of the annulus of the left atrioventricular valve and left ventricular free wall in healthy cats by use of two-dimensional color tissue Doppler imaging. *Am J Vet Res* 2006a; 67: 250-8.

Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R. Ultrasonographic assessment of regional radial and longitudinal systolic function in healthy awake dogs. *J Vet Intern Med* 2006b; 20: 885-93.

Chetboul V, Blot S, Sampedrano CC, Thibaud JL, Granger N, Tissier R, Bruneval P, Gaschen F, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Tissue Doppler imaging for detection of radial and longitudinal myocardial dysfunction in a family of cats affected by dystrophin-deficient hypertrophic muscular dystrophy. *J Vet Intern Med* 2006c; 20: 640-7.

Chetboul V, Serres F, Gouni V, Tissier R, Pouchelon JL. Radial strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog. *J Vet Cardiol* 2007a; 9: 69-81.

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

Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic

phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1661-6.

Connolly DJ, Cannata J, Boswood A, Archer J, Groves EA, Neiger R. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Feline Med Surg* 2003; 5: 209-16.

Connolly DJ, Magalhaes RJ, Syme HM, Boswood A, Fuentes VL, Chu L, Metcalf M. Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 96-105.

Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.

Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, Luchner A, McDonagh T, Mair J, Nieminen M, Francis G. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 1710-8.

D'Andrea A, Stisi S, Caso P, Uccio FS, Bellissimo S, Salerno G, Scarafile R, Riegler L, Cuomo S, Citro R, Scherillo M, Calbro R. Associations between left ventricular myocardial involvement and endothelial dysfunction in systemic sclerosis: noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Echocardiography* 2007; 24: 587-97.

D'Andrea A, De Corato G, Scarafile R, Romano S, Reigler L, Mita C, Allocca F, Limongelli G, Gigantino G, Liccardo B, Cuomo S, Tagliamonte G, Caso P, Calbro R. Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study. *Br J Sports Med* 2008; 42: 696-702.

D'Cruz IA, Lalmalani GG, Sambasivan V, Cohen HC, Glick G. The superiority of mitral E point-ventricular septum separation to other echocardiographic indicators of left ventricular performance. *Clin Cardiol* 1979; 2: 140-5.

D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.

Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'Hooge J, Bijnens B, Rademakers F, Sutherland GR. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1172-80.

Dandel M, Hummel M, Muller J, Meyer R, Ewert R, Hetzer R. Wall motion assessment by tissue Doppler imaging after heart transplantation: timing of endomyocardial biopsies and facilitation of therapeutic decisions during acute cardiac rejection. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 213.

Dandel M, Wellnhofer E, Hummel M, Meyer R, Lehmkuhl H, Hetzer R. Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1353-64.

Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Hetzer R. Tissue Doppler imaging: diagnostic and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2007a; 50: 1614; author reply 5.

Dandel M, Knosalla C, Lehmkuhl H, Hetzer R. Non-Doppler two-dimensional strain imaging-clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007b; 20: 1019.

Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.

De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.

De Francesco TC, Rush JE, Rozanski EA, Hansen BD, Keene BW, Moore DT, Atkins CE. Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 243-50.

Delgado V, Mollema SA, Ypenburg C, Tops LF, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1244-50.

Derumeaux G, Redonnet M, Soyer R, Cribier A, Letac B. Assessment of the progression of cardiac allograft vasculopathy by dobutamine stress echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 259-67.

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, C. VA, Häggström J. Proposed Guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 7-19.

Edwardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 50-6.

Eroglu E, D'Hooge J, Sutherland GR, Marciniak A, Thijs D, Droogne W, Herbots L, Van Cleemput J, Claus P, Bijnen B, Vanhaecke J, Rademakers F. Quantitative dobutamine stress echocardiography for the early detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Heart* 2008; 94: 3.

Farace G, Ettinger SJ, Forney S, Beardow A, Carrier A, Yeung K. Correlation of N-Terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide with Left Ventricular Outflow Tract in Dogs with Sub Aortic Stenosis. *ACVIM Forum, Montréal, CA* 2009; 3. (Abstract).

Feigenbaum H. Echocardiographic examination of the left ventricle. *Circulation*

1975; 51: 1-7.

Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography. In: Feigenbaum's Echocardiography, 6 edn. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 11-178.

Fine DM, Declue AE, Reiner CR. Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1674-9.

Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, Rush JE, DeFrancesco TC, Keene BW, Atkins CE, Macdonald KA, Schober KE, Bonagura JD, Stepien RL, Kellihan HB, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Lefbom BK, Moise NS, Hogan DF. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: 51-61.

Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 255-61.

Galderisi M, Olibet M, Sidiropulos M, Innelli P, D'Errico A, de Divitiis O. Currently available technology for echocardiographic assessment of left ventricular function. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3: 207-14.

Galderisi M, de Simone G, Innelli P, Turco A, Turco S, Capaldo B, Riccardi G, de Divitiis O. Impaired inotropic response in type 2 diabetes mellitus: a strain rate imaging study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 548-55.

Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.

Gavaghan BJ, Kittleson MD, Fisher KJ, Kass PH, Gavaghan MA. Quantification of left ventricular diastolic wall motion by Doppler tissue imaging in healthy cats and cats with cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 1999; 60: 1478-86.

Gerlach N, Hartmann K, Wess G. Allometrische Referenzwerterstellung für die Simpson-Scheibchensummationsmethode beim adulten Hund. *Tierärztl Praxis* 2008;

Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, Smith HJ, Ihlen H, Edvardsen T. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 287-96.

Gondi S, Dokainish H. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use? *Echocardiography* 2007; 24: 522-32.

Gorcsan J, 3rd, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 1997; 95: 2423-33.

Gorcsan J, 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1476-83.

Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, Drinko JK, Rodriguez LL, Thomas JD, Garcia MJ. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 2002; 105: 99-105.

Haggstrom J, Hansson K, Kvart C, Pedersen HD, Vuolteenaho O, Olsson K. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. *J*

Vet Cardiol 2000; 2: 7-16.

Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J* 2007; 28: 1765-72.

Hanton G, Geffray B, Lodola A. Echocardiography, a non-invasive method for the investigation of heart morphology and function in laboratory dogs: 1. Method and reference values for M-mode parameters. *Lab Anim* 1998; 32: 173-82.

Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-8.

Healthcare GE, Phillip S, Friedmann Z, Harrison E. Automated Function Imaging. www.gehealthcare.com, white paper 2006; 1.

Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149-56.

Herndon WE, Rishniw M, Schrope D, Sammarco CD, Boddy KN, Sleeper MM. Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 233: 1261-4.

Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-5.

Hsu A, Kittleson MD, Paling A. Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S63-70.

Huez S, Vachiery JL, Unger P, Brimiouille S, Naeije R. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation to severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1473-8.

Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 1175-83.

Ingul CB, Torp H, Aase SA, Berg S, Stoylen A, Slordahl SA. Automated analysis of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 411-8.

Jacobs GJ, Calvert CA. Survival and prognostic factors in Doberman pinschers with congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 1995: 203.

Javornik A. Tissue Velocity, Strain und Strain Rate bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose. *Diss med vet, München, 2007.*

Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: 63-72.

Kangawa K, Fukuda A, Kubota I, Hayashi Y, Matsuo H. Identification in rat atrial tissue of multiple forms of natriuretic polypeptides of about 3,000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 121: 585-91.

Keller L. Zweidimensionales Speckle Tracking im Vergleich zu dopplerbasierten Ultraschallmethoden zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter Tissue Velocity, Strain Rate und Strain beim Hund. *Diss med vet, München,*

2007.

Kellihan HB, Oyama MA, Reynolds CA, Stepien RL. Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: 93-7.

Killich M. Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate. Diss med vet, München, 2006.

Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132: 1961-70.

Kittleson MD, Kienle RD (1998) *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1st edn. Mosby, St. Louis. 1-560

Knebel F, Schattke S, Bondke H, Walde T, Eddicks S, Reibis R, Baumann G, Borges AC. Evaluation of longitudinal and radial two-dimensional strain imaging versus Doppler tissue echocardiography in predicting long-term response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 335-41.

Koffas H, Dukes-McEwan J, Corcoran BM, Moran CM, French A, Sboros V, Simpson K, McDicken WN. Pulsed tissue Doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 65-77.

Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-8.

Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham TP, Belohlavek M. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1247-53.

Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Weidemann F, Rademakers F, Bijmens B, Hatle L, Sutherland GR. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1087-97.

Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1-6.

Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 194-204.

Kuroda T, Seward JB, Rumberger JA, Yanagi H, Tajik AJ. Left ventricular volume and mass: Comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography. *Echocardiogr* 1994; 11: 1-9.

La Corte JC, Cabreriza SE, Rabkin DG, Printz BF, Coku L, Weinberg A, Gersony WM, Spotnitz HM. Correlation of the Tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 442-7.

Lalor SM, Connolly DJ, Elliott J, Syme HM. Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: 71-9.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA,

Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.

Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005; 112: 2157-62.

Lee BH, Dukes-McEwan J, French AT, Corcoran BM. Evaluation of a novel doppler index of combined systolic and diastolic myocardial performance in Newfoundland dogs with familial prevalence of dilated cardiomyopathy. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 154-65.

Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021-9.

Liang HY, Cauduro S, Pellikka P, Wang J, Urheim S, Yang EH, Rihal C, Belohlavek M, Khandheria B, Miller FA, Abraham TP. Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1581-6.

Liu YW, Tsai WC. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Cardiac Failure* 2009; 3: 257-271.

Lobo L, Canada N, Bussadori C, Gomes JL, Carvalheira J. Transthoracic echocardiography in Estrela Mountain dogs: Reference values for the breed. *Vet J* 2007; 2: 250-259.

Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Dohi K, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Abnormal right ventricular myocardial strain generation in mild pulmonary

hypertension. *Echocardiography* 2007; 24: 615-22.

Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002; 39: 99-104.

MacDonald KA, Kittleson MD, Garcia-Nolen T, Larson RF, Wisner ER. Tissue Doppler imaging and gradient echo cardiac magnetic resonance imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 627-34.

Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994; 134: 2505-15.

Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B, Vanhaecke J, Sutherland GR. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 213-21.

Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1313-27.

McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.

Meurs KM, Magnon AL, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl LB, Towbin JA. Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2001a; 62: 33-6.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2001b; 218: 222-4.

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

Migrino RQ, Zhu X, Pajewski N, Brahmbhatt T, Hoffmann R, Zhao M. Assessment of segmental myocardial viability using regional 2-dimensional strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 342-51.

Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmbhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 208-14.

Mishiro Y, Oki T, Yamada H, Wakatsuki T, Ito S. Evaluation of left ventricular contraction abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy with the use of pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 913-20.

Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Sakata M, Nakagawa R, Kagami S, Tataka K, Hirayama Y, Abe Y. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007; 24: 598-608.

Morris N, Oyama MA, O'Sullivan ML, Singletary GE, Gordon SG. Utility of NT-proBNP Assay to Detect Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *ACVIM Forum, Montréal, CA* 2009; 10 (Abstract).

Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 18-22.

Nakao K, Itoh H, Saito Y, Yamada T, Mukoyama M, Arai H, Hosoda K,

Shirakami G, Suga S, Jougasaki M. A family of natriuretic peptides (ANP.BNP). *Nippon Rinsho* 1989; 47: 1987-95.

Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004; 101: 170-84.

Nishida Y, Morita H, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Hosomi H. Effects of brain natriuretic peptide on hemodynamics and renal function in dogs. *Jpn J Physiol* 1990; 40: 531-40.

Notomi Y, Setser RM, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Popovic ZB, Yamada H, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Assessment of left ventricular torsional deformation by Doppler tissue imaging: validation study with tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005; 111: 1141-7.

O'Grady MR. Outcome of 103 asymptomatic Doberman pinschers: incidence of dilated cardiomyopathy in a longitudinal study. *J Vet Intern Med* 1995a; 9: 199 (Abstract).

O'Grady MR. Echocardiographic findings in 51 normal Doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 1995b; 9: 202 (Abstract).

O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers. *Proceedings 16th Annual ACVIM Forum, San Diego, CA, 1998.*

O'Grady MR. DCM in Doberman Pinschers: Lessons learned in the first decade of study. *Proceedings 20th annual ACVIM Forum, Denver, CO, 2002.*

O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Evaluation of the efficacy of pimobendan to reduce mortality and morbidity in Doberman pinschers with congestive dilated cardiomyopathy *J Vet Intern Med* 2003; 17: 440 (Abstract).

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North*

Am Small Anim Pract 2004; 34: 1187-207.

O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. Efficacy of Benazepril Hydrochloride to Delay the Progression of Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. J Vet Intern Med 2009; 23: 977-983.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL, Kean KMT, Horne R. Occult dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher, a retrospective study of prognosis in 163 cases. J Vet Intern Med 2005; 19: 406 (Abstract).

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2007; 21: 81-91.

Oyama M, Rush J, Rozanski E. NT-pro-BNP assay distinguishes cardiac vs. primary respiratory causes of respiratory signs in dogs (abstr). Proceedings. 26th Annu Forum Am Coll Vet Intern Med 2008a.

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

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

Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. J Am Vet Med Assoc 2008b; 232: 1496-503.

Pelander L, Hagman R, Haggstrom J. Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra. Acta Vet Scand

2008; 50: 35.

Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography-from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 234-43.

Pluim BM, Beyerbacht HP, Chin JC, Zwinderman A, Van der Laarse A, De Roos A, Vliegen HW, Van der Wall EE. Comparison of echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of the athlete's heart. *Eur Heart J* 1997; 18: 1505-13.

Popovic ZB, Benejam C, Bian J, Mal N, Drinko J, Lee K, Forudi F, Reeg R, Greenberg NL, Thomas JD, Penn MS. Speckle-tracking echocardiography correctly identifies segmental left ventricular dysfunction induced by scarring in a rat model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 2809-16.

Porciello F, Rishniw M, Herndon WE, Biretoni F, Antognoni MT, Simpson KW. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. *Aust Vet J* 2008; 86: 390-4.

Poulsen-Nautrup C, Tobias R. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze, zweite Auflage. Hannover: Schlütersche 1998. 21-59

Poulsen SH, Hjortshoj S, Korup E, Poenitz V, Espersen G, Sogaard P, Suder P, Egeblad H, Kristensen BO. Strain rate and tissue tracking imaging in quantitation of left ventricular systolic function in endurance and strength athletes. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17: 148-55.

Prakasa KR, Wang J, Tandri H, Dalal D, Bomma C, Chojnowski R, James C, Tichnell C, Russell S, Judge D, Corretti M, Bluemke D, Calkins H, Abraham TP. Utility of tissue Doppler and strain echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 507-12.

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

Qu HY, Yao GH, Sun WY, Chen L, Li XN, Zhang PF, Ding SF, Wang X, Zhang Y, Zhang M. Assessment of ischemic myocardium by strain-rate imaging during adenosine stress echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 725-32.

Rappaport D, Adam D, Lysyansky P, Riesner S. Assessment of myocardial regional strain and strain rate by tissue tracking in B-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1181-92.

Rappaport D, Konyukhov E, Shulman L, Friedman Z, Lysyansky P, Landesberg A, Adam D. Detection of the cardiac activation sequence by novel echocardiographic tissue tracking method. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 880-93.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.

Remme WJ. Congestive heart failure--pathophysiology and medical treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 Suppl 1: 36-52.

Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction: correlation with infarct size. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 241-7.

Richard V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S, Kerouani A, Chalabi H, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 128-32.

Riegger GA, Liebau G, Holzschuh M, Witkowski D, Steilner H, Kochsiek K. Role of the renin-angiotensin system in the development of congestive heart failure in the dog as assessed by chronic converting-enzyme blockade. *Am J Cardiol* 1984; 53: 614-8.

Saghir M, Areces M, Mekan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 151-7.

Saunders AB, Gordon SG, Miller FA, Achen SE, Roland RM, Drourr LT, Hariu CD, Oyama MA. NT-proBNP Concentrations in Canine Congenital Heart Disease. *ACVIM Forum, Montréal, CA, 2009: 5 (Abstract).*

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

Schober KE, Cornand C, Kirbach B, Aupperle H, Oechtering G. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 381-8.

Schober KE, Fuentes VL, Bonagura JD. Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 93-103.

Schober KE, Maerz I. Doppler echocardiographic assessment of left atrial appendage flow velocities in normal cats. *J Vet Cardiol* 2005; 7: 15-25.

Schulze A, Hartmann K, Wess G. Korrelation und prädiktiver Wert des 5-Minuten-EKG's im Vergleich zum 24-Stunden-EKG (Holter) in der Diagnostik der Dobermann-Kardiomyopathie. *Tierärztl Praxis* 2008.

Schulze A, Killich M, Butz V, Simak J, Mäurer J, Hartmann K, Wess G. Prävalenz der Kardiomyopathie des Dobermanns in verschiedenen Altersgruppen. Tierärztl Praxis 2009.

Serres F, Chetboul V, Tissier R, Poujol L, Gouni V, Carlos Sampedrano C, Pouchelon JL. Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. J Vet Intern Med 2008; 22: 566-77.

Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Lafitte S. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1175-81.

Sevimli S, Gundogdu F, Aksakal E, Arslan S, Tas H, Islamoglu Y, Buyukkaya E, Gurlertop HY, Senocak H. Right ventricular strain and strain rate properties in patients with right ventricular myocardial infarction. Echocardiography 2007; 24: 732-8.

Sharkey LC, Berzina I, Ferasin L, Tobias AH, Lulich JP, Hegstad-Davies RL. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. J Am Vet Med Assoc 2009; 234: 767-70.

Shih AC, Maisenbacher HW, Barreirinha A, Adin DB, Schmidt MK, Prosek R, Estrada AH. Effect of routine cardiovascular catheterization on cardiac troponin I concentration in dogs. J Vet Cardiol 2009; 11 Suppl 1: S87-92.

Simak J. Evaluierung echokardiographischer Methoden zur Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Diss med vet, München, 2008.

Simak J, Killich M, Butz V, Hartmann K, Wess G. Kardiales Troponin I in der Diagnostik der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Tierärztl Praxis 2008.

Sisson D, O'Grady MR, Calvert C. Myocardial diseases of dogs. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, 2nd ed edn. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B. Saunders 1999a: 581-619.

Sisson D, O'Grady MR, Calvert C. Myocardial diseases of dogs. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B. Saunders 1999b: 536-65.

Stolzmann P, Scheffel H, Trindade PT, Plass AR, Husmann L, Leschka S, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Alkadhi H. Left ventricular and left atrial dimensions and volumes: comparison between dual-source CT and echocardiography. *Invest Radiol* 2008; 43: 284-9.

Stoylen A. Strain Rate Imaging. Available at:
<http://www.medisin.ntnu.no/~stoylen/strainrate/index.html>. Trondheim, NTNU Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Department of Circulation and Imaging. 2005.

Stypmann J, Engelen MA, Breithardt AK, Milberg P, Rothenburger M, Breithardt OA, Breithardt G, Eckardt L, Cordula PN. Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the healthy rabbit: differences of cardiac function during awake and anaesthetised examination. *Int J Cardiol* 2007; 115: 164-70.

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988a; 155: 726-32.

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988b; 332: 78-81.

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863-70.

Sun JP, Niu J, Chou D, Chuang HH, Wang K, Drinko J, Borowski A, Stewart WJ, Thomas JD. Alterations of regional myocardial function in a swine model of myocardial infarction assessed by echocardiographic 2-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 498-504.

Sutherland GR, Hatle L. Normal data. In: *Doppler Myocardial Imaging*. Sutherland GR, Hatle L, Rademakers F, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B, eds. Leuven: Leuven University Press 2004: 66-98.

Takahashi A, Katou T. Automated function imaging would be correlated with systolic and diastolic parameter of conventional echocardiography and catheterization. *Circulation* 2008; 72

Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Emi S, Ishimoto T, Nagase N, Tabata T, Yamada H, Oki T. Three-dimensional evaluation of dobutamine-induced changes in regional myocardial deformation in ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements: the role of circumferential myocardial shortening. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1294-9.

Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-6.

Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.

Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 27.

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

Tidholm A, Haggstrom J, Hansson K. Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 2001; 62: 961-7.

Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, Sukmawan R, Koyama Y, Watanabe N, Tamano S, Shinomura R, Komuro I, Yoshida K. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1234-8.

Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96.

Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-64.

Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The evolution of the natriuretic peptides - Current applications in human and animal medicine. *J Vet Cardiol* 2009; 11: 9-21

Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, Smith HJ, Lyseggen E, Helle-Valle T, Skulstad H, Ihlen H, Edvardsen T. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1715-21.

Voigt JU. Gewebedoppler. In: *Praxis der Echokardiographie*. Flachskampf FA, ed. Stuttgart: Thieme 2002: 57-83.

Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; 93: 249-58.

Vollmar A, Fox PR, Meurs KM, Liu S. Dilated cardiomyopathy in juvenile

Doberman pinschers. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 23-7.

Wagner T. Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity, Strain und Strain-Rate bei der Katze. Diss med vet, München 2005.

Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, De Scheerder I, Bijmens B, Rademakers FE. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 792-9.

Weidemann F, Jung P, Hoyer C, Broscheit J, Voelker W, Ertl G, Stork S, Angermann CE, Strotmann JM. Assessment of the contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: a strain rate imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2007; 28: 1425-32.

Wess G, Timper N, Hirschberger J. The utility of NT-pro-BNP to differentiate cardiac and respiratory causes of coughing or dyspnea in dogs. Proceedings. 25th Annu Forum Am Coll Vet Intern Med 2007, (abstract).

Wess G, Daisenberger P, Hirschberger J, Hartmann K. The Utility of NT-proBNP to Detect Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats and to Differentiate Disease Stages. ACVIM Forum, Montréal, CA, 2009a; 9 (abstract).

Wess G, Butz V, Killich M, Schulze A, Hartmann K. Evaluation of NT-proBNP in the Diagnosis of Various Stages of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. ACVIM Forum, Montréal, CA, 2009a; 4 (abstract).

Wilkenshoff UM, Sovany A, Wigstrom L, Olstad B, Lindstrom L, Engvall J, Janerot-Sjoberg B, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 683-92.

Wilkenshoff UM, Hatle L, Sovany A, Wranne B, Sutherland GR. Age-dependent

changes in regional diastolic function evaluated by color Doppler myocardial imaging: a comparison with pulsed Doppler indexes of global function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 959-69.

Winter R, Jussila R, Nowak J, Brodin LA. Speckle tracking echocardiography is a sensitive tool for the detection of myocardial ischemia: a pilot study from the catheterization laboratory during percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 974-81.

Wyatt HL, Meerbaum S, Heng MK, Gueret P, Corday E. Cross-sectional echocardiography. III. Analysis of mathematic models for quantifying volume of symmetric and asymmetric left ventricles. *Am Heart J* 1980; 100: 821-8.

Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1334-42.

Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007a; 49: 1903-14.

Yu CM, Gorcsan J, 3rd, Bleeker GB, Zhang Q, Schalij MJ, Suffoletto MS, Fung JW, Schwartzman D, Chan YS, Tanabe M, Bax JJ. Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007b; 100: 1263-70.

IX. ANHANG

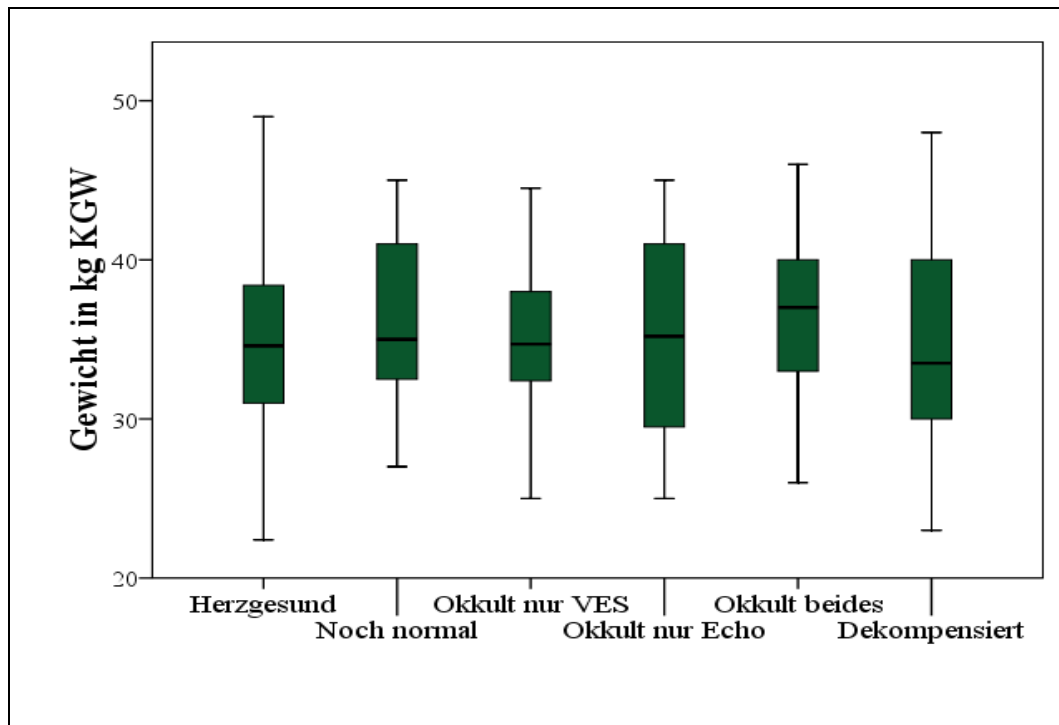


Abbildung 41: : Darstellung der Gewichtsverteilung in den einzelnen Stadien herzgesund, „noch normal“, okkult nur mit VES (Ventrikuläre Extrasystolen), okkult mit echokardiographischen Veränderungen, okkult mit elektro- und echokardiographischen Veränderungen gleichzeitig und dekompensiert.

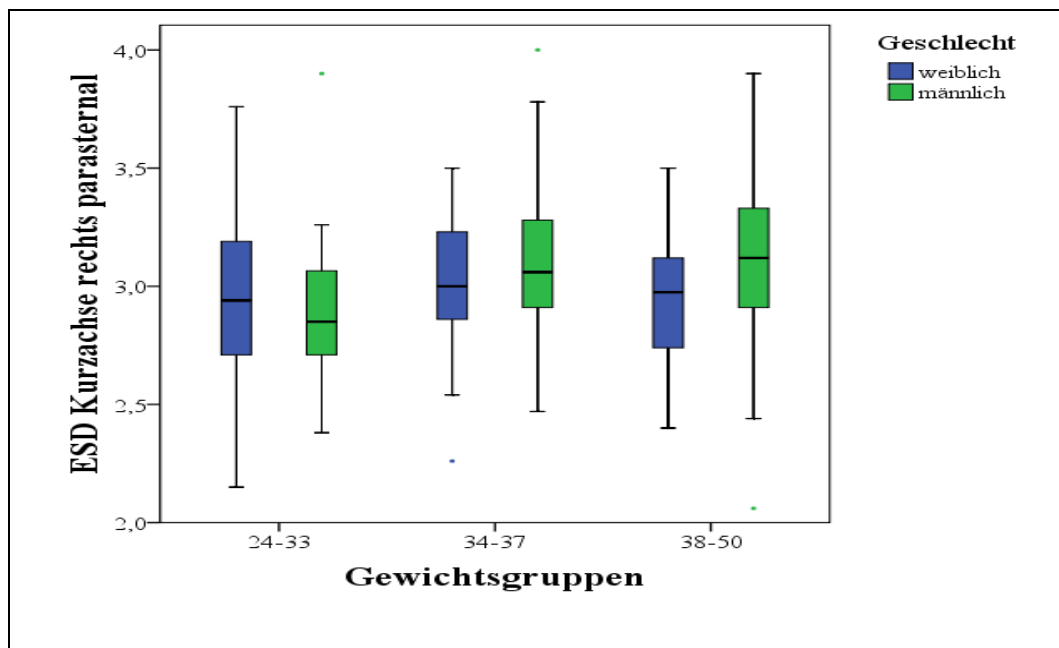


Abbildung 42: Darstellung des Gewichteinflusses in kg Körpergewicht in Gewichtsgruppen (24 – 33, 34 – 37, 38 – 50) unterteilt auf den endsystolischen Durchmesser (GJESDAL et al.) des M-Modus aus der rechtsparasternalen Kurzachse. Geschlechter sind getrennt dargestellt.

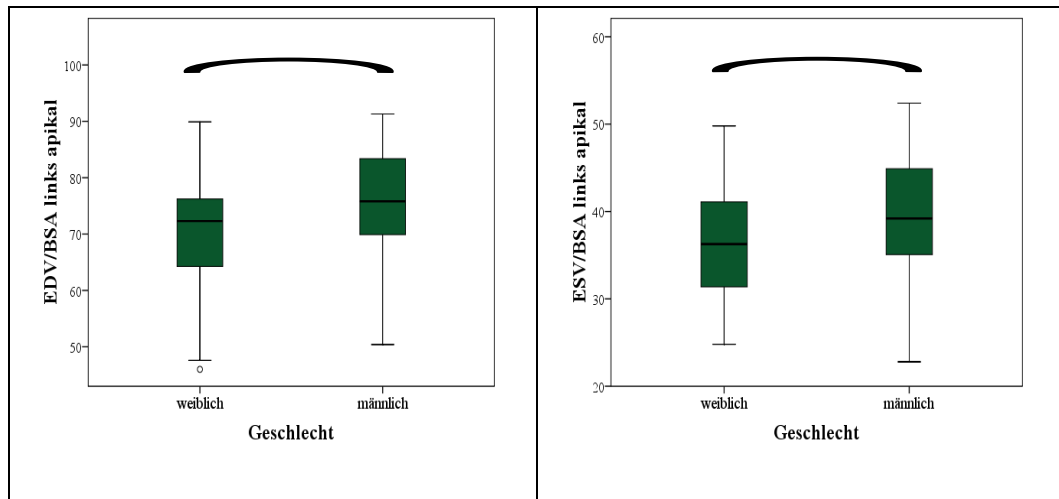


Abbildung 43: Boxplots zur Darstellung des Geschlechtseinflusses auf die Simpson-Scheibensummationsmethode, Links: enddiastolisches Volumen (EDV), Rechts: endsystolisches Volumen (ESV) pro m² Körperoberfläche (BSA) aus dem linksapikalen Vierkammerblick (Schwarze Klammer = signifikante Unterschiede).

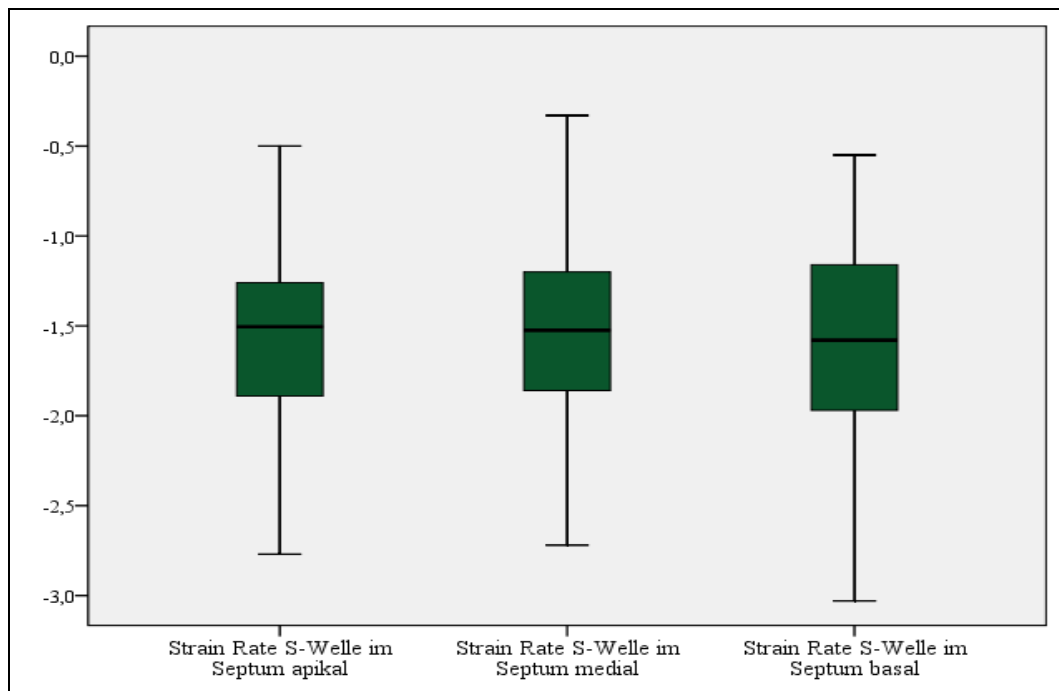


Abbildung 44: Darstellung der Strain Rate in den verschiedenen Segmenten des interventrikulären Septums bei den 95 herzgesunden Dobermännern, welche zur Referenzwerterstellung ausgewählt wurden.

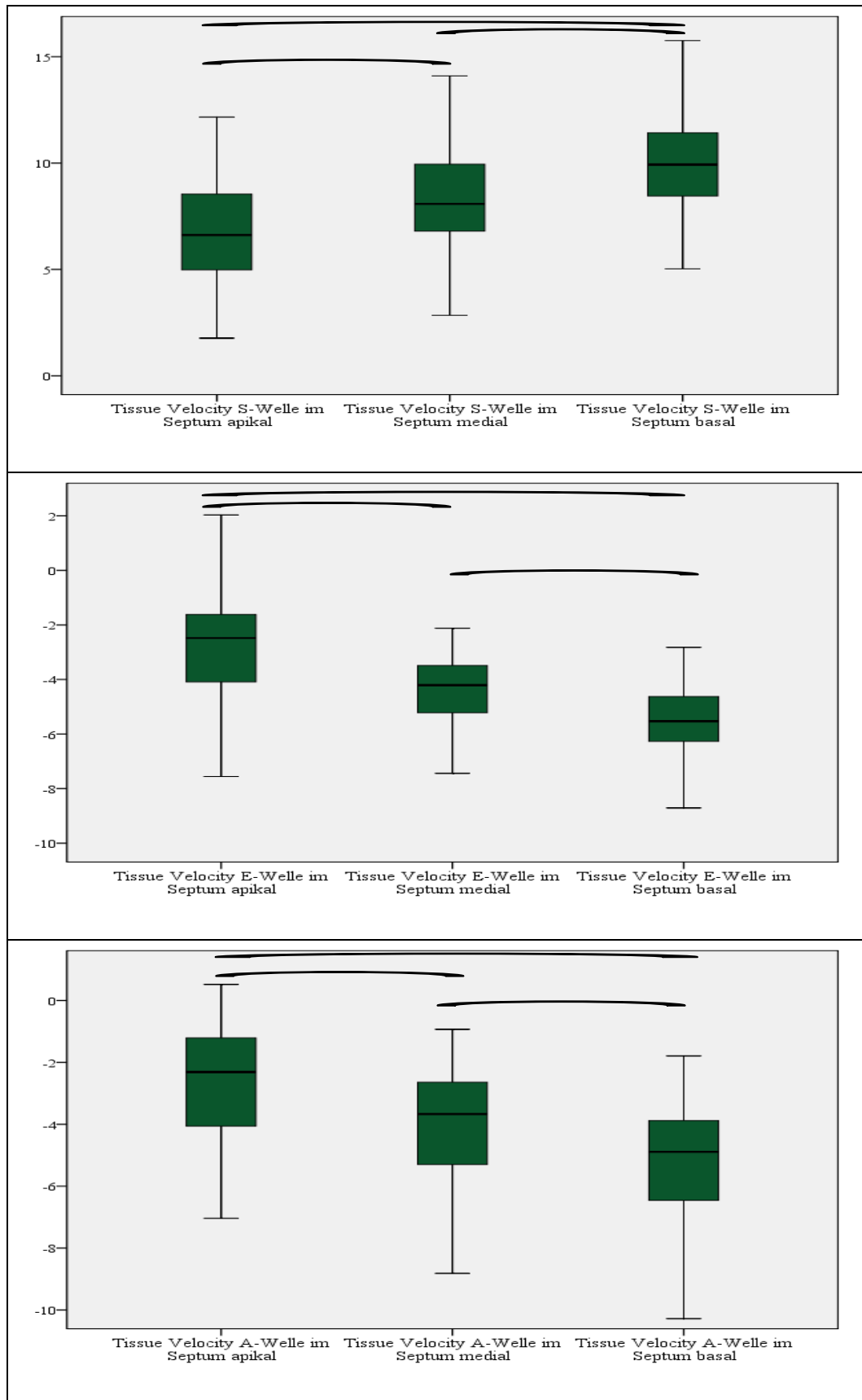


Abbildung 45: Darstellung der Tissue Velocity S-Welle (oben), E-Welle (mitte) und A-Welle (unten) in den verschiedenen Segmenten des interventrikulären Septums bei den 95 herzgesunden Dobermännern, welche zur Referenzwerterstellung ausgewählt wurden (schwarze Klammern = signifikante Unterschiede).

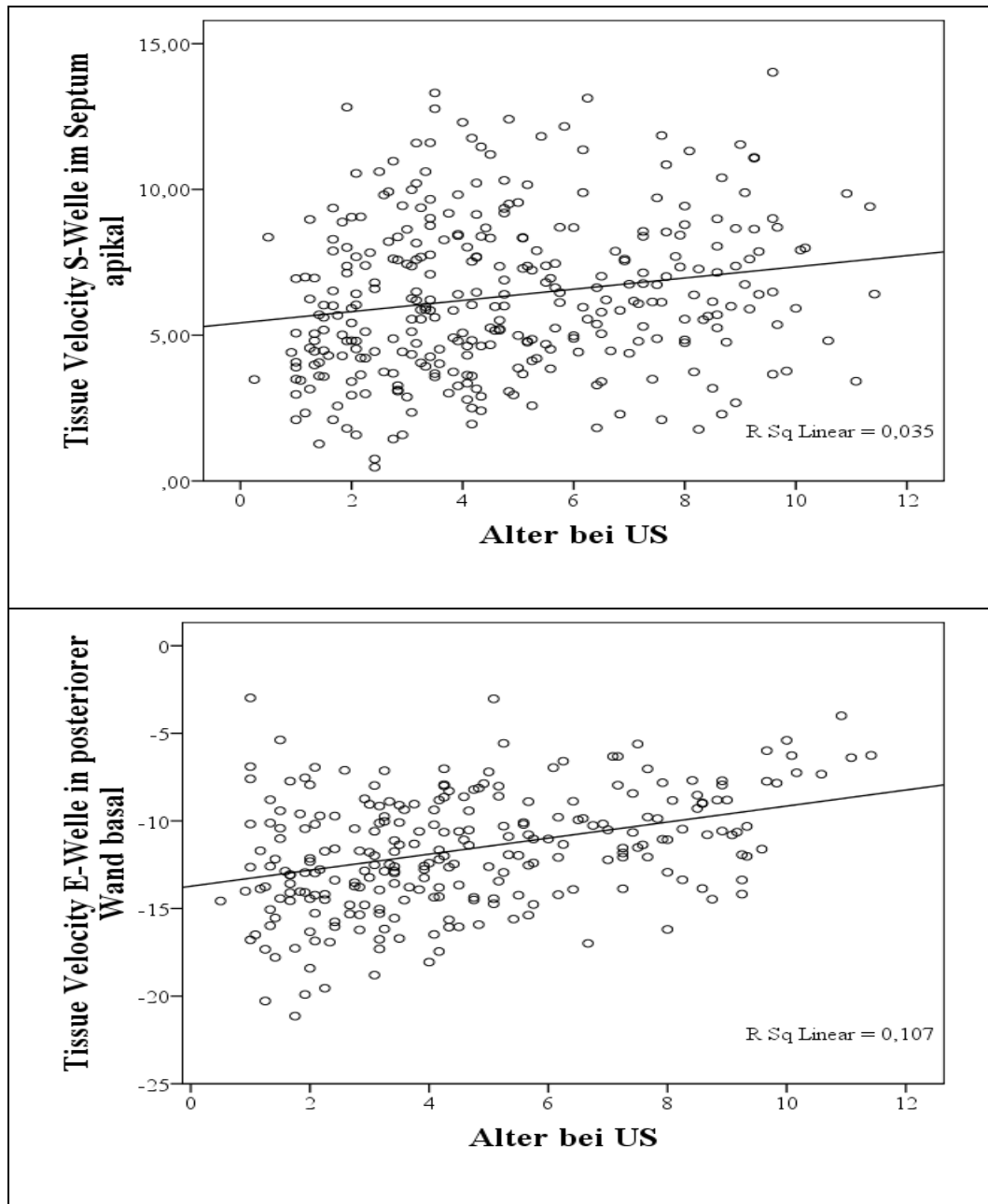


Abbildung 46: Korrelation zwischen dem Alter und den frühdiastolischen Gewebesgeschwindigkeiten (Tissue Velocity E-Welle), Oben: apikal im Septum, Unten: basal in linken freien Wand medial.

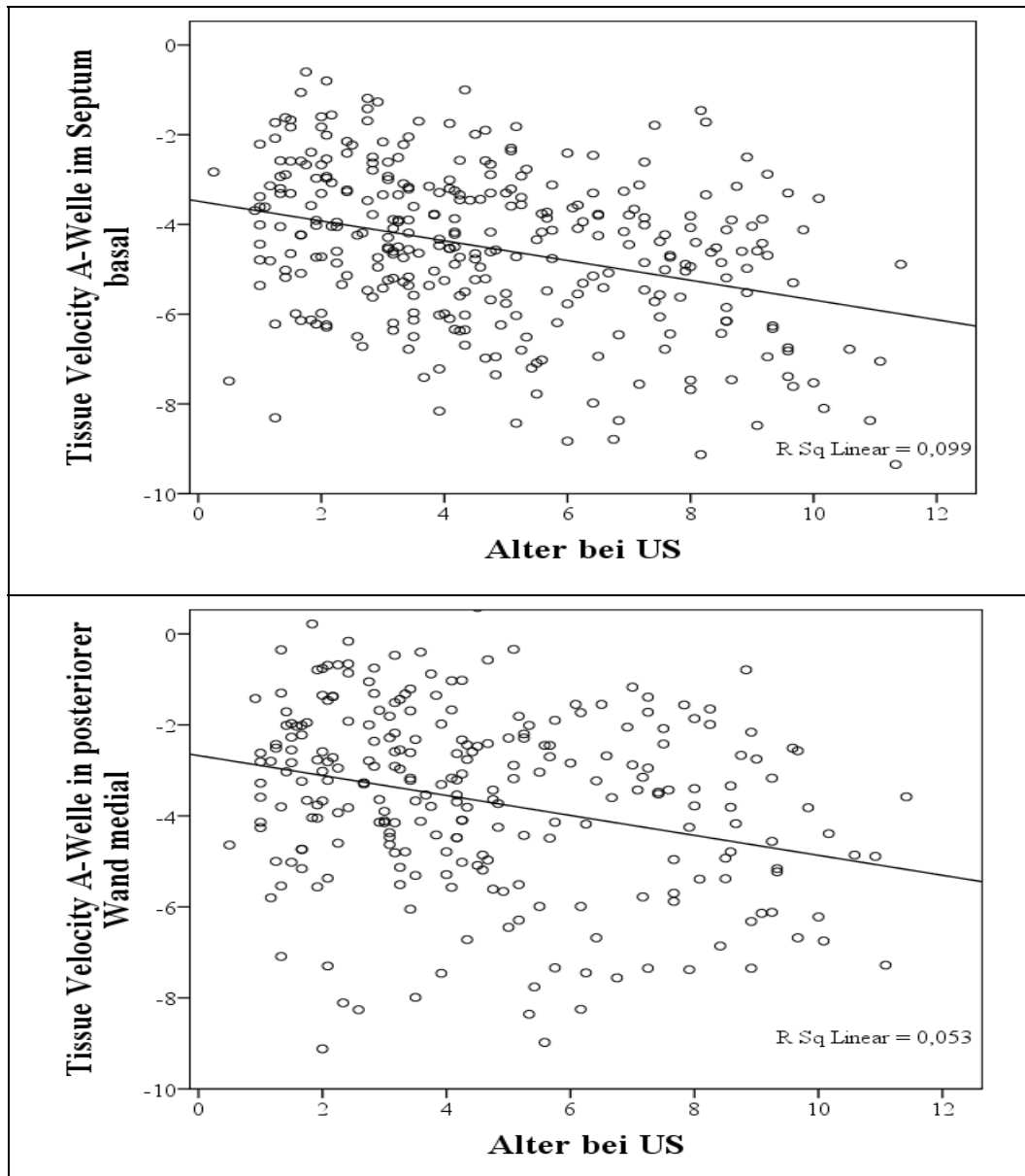


Abbildung 47: Korrelation zwischen dem Alter und den spätdiastolischen Gewebeschwindigkeiten (Tissue Velocity A-Welle), Oben: basal im Septum, Unten: medial in der linken freien Wand.

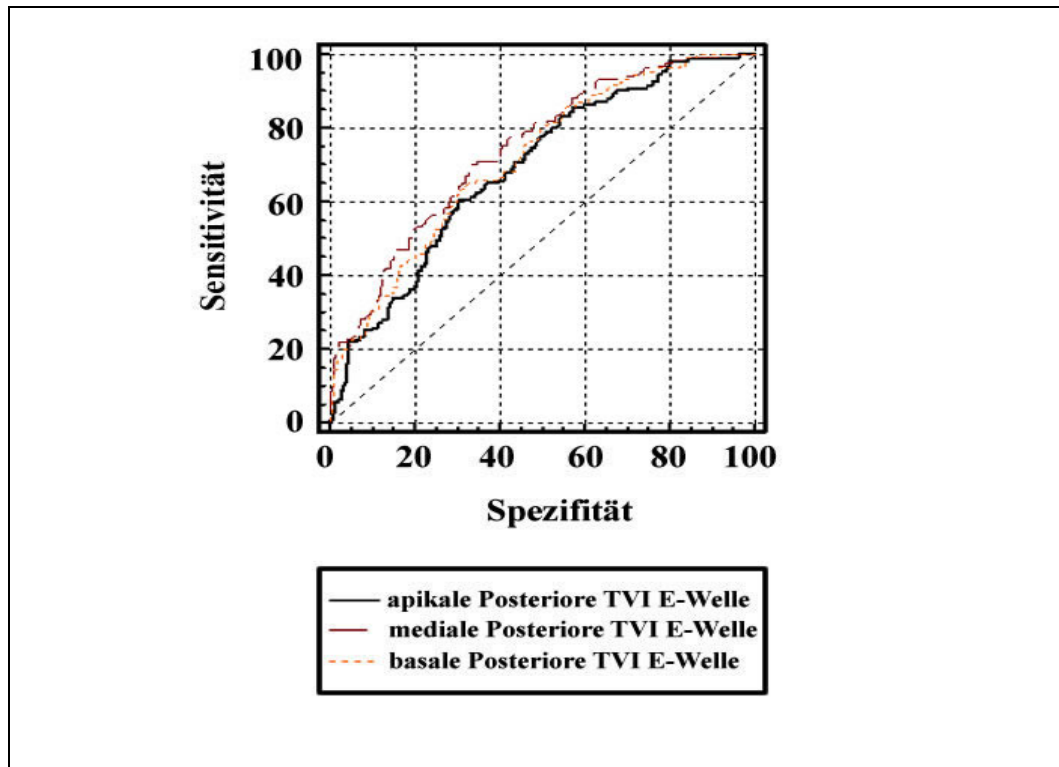


Abbildung 48: Darstellung der Receiver Operating Characteristics Kurven der frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (TVI E-Welle) in den Segmenten der posterioren (linken freien) Wand, zur Unterscheidung der herzgesunden mit den an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern.

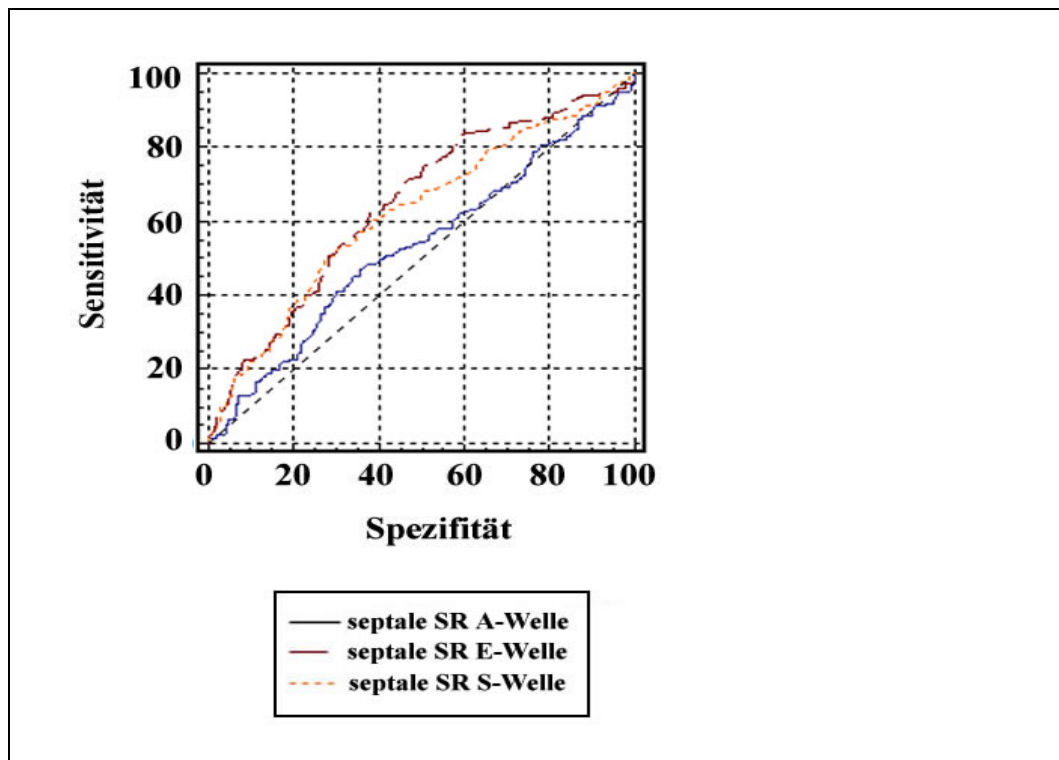


Abbildung 49: Darstellung der Receiver Operating Characteristics Kurven der Strain Rate (SR) im interventrikulären Septum, zur Unterscheidung der herzgesunden mit den an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (S, E & A = systolische, früh- & spätdiastolische SR).

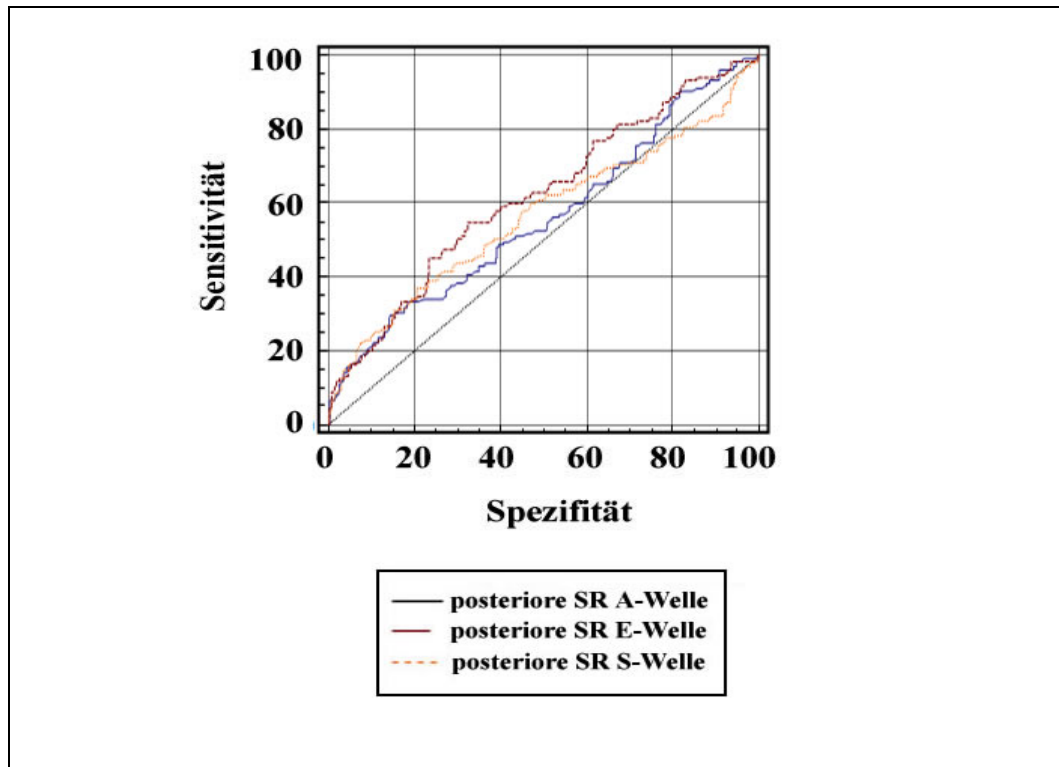


Abbildung 50: Darstellung der Receiver Operating Characteristics Kurven der Strain Rate in der linken freien Wand, zur Unterscheidung der herzgesunden mit den an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (P = Posteriore Wand (linke freie), SR = Strain Rate, S/E & A = systolische, früh- & spätdiastolische SR).

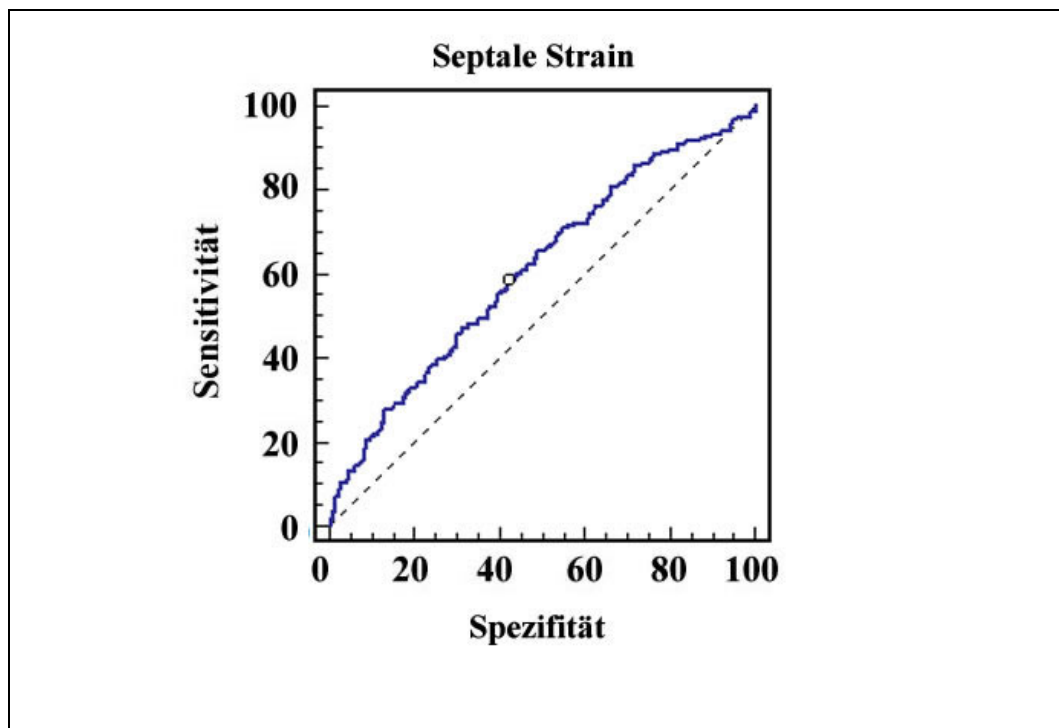


Abbildung 51: Darstellung der Receiver Operating Characteristics Kurven zur Unterscheidung der herzgesunden mit den an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern mittels der Strain im interventrikulären Septums.

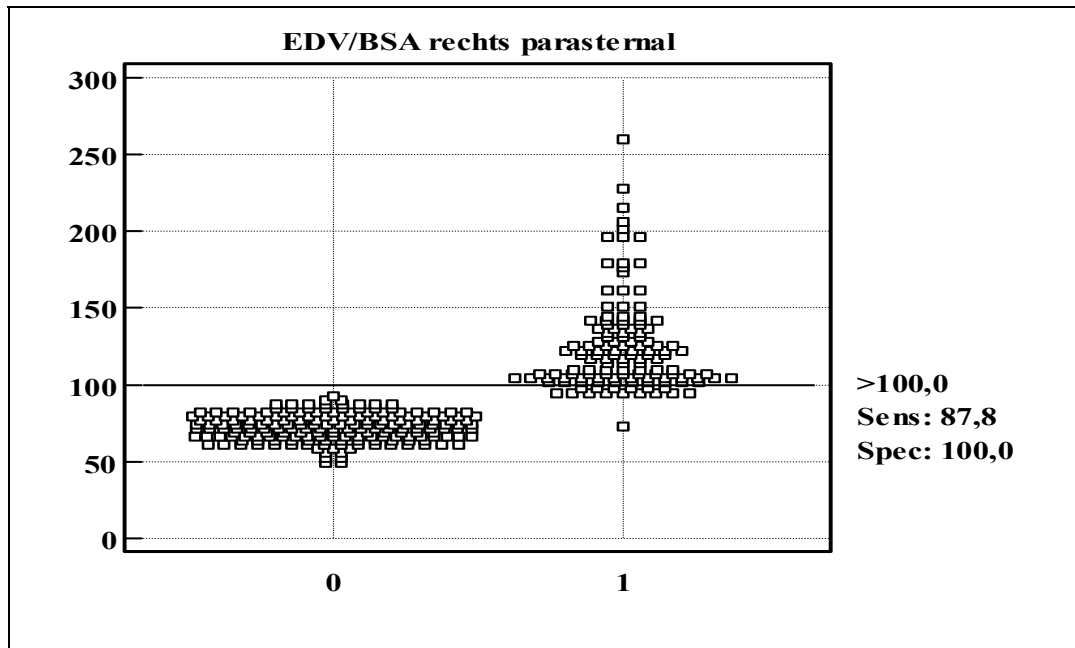


Abbildung 52: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (EDV), gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse, bei den herzgesunden (0) und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (1), welche nur echokardiographische Veränderungen aufwiesen. Das EDV wird auf der vertikalen Achse pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben (BSA).

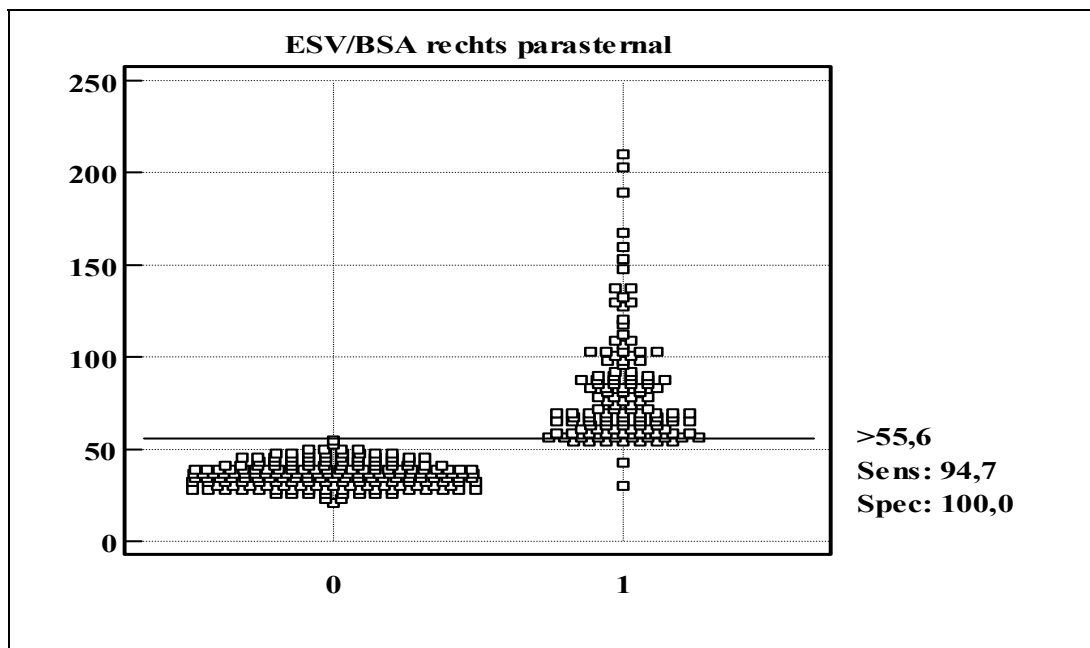


Abbildung 53: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären endsystolischen Volumens (ESV), gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse, bei den herzgesunden (0) und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (1), welche nur echokardiographische Veränderungen aufwiesen. Das ESV wird auf der vertikalen Achse pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben (BSA).

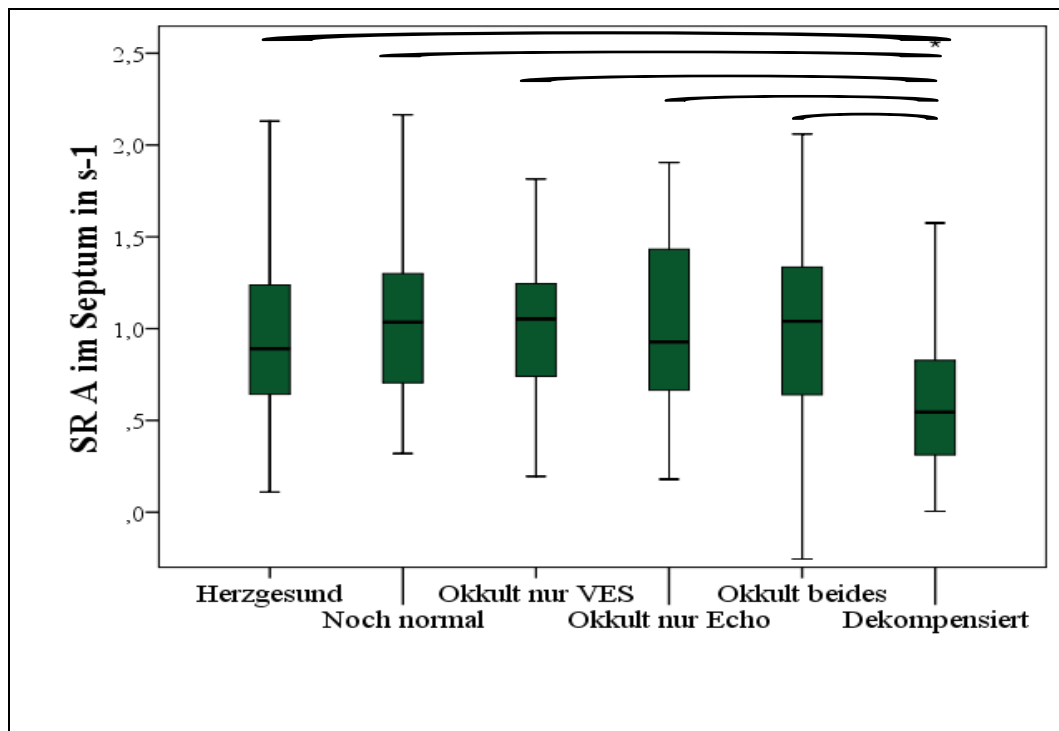


Abbildung 54: Darstellung der spätdiastolischen Strain Rate A-Welle im interventrikulären Septum während der verschiedenen Krankheitsstadien herzgesund, subklinisch, okkult mit VES (Ventrikuläre Extrasystolen), okkult mit Echoveränderungen, okkult mit beidem und dekompensiert (schwarze Klammer = signifikante Unterschiede)

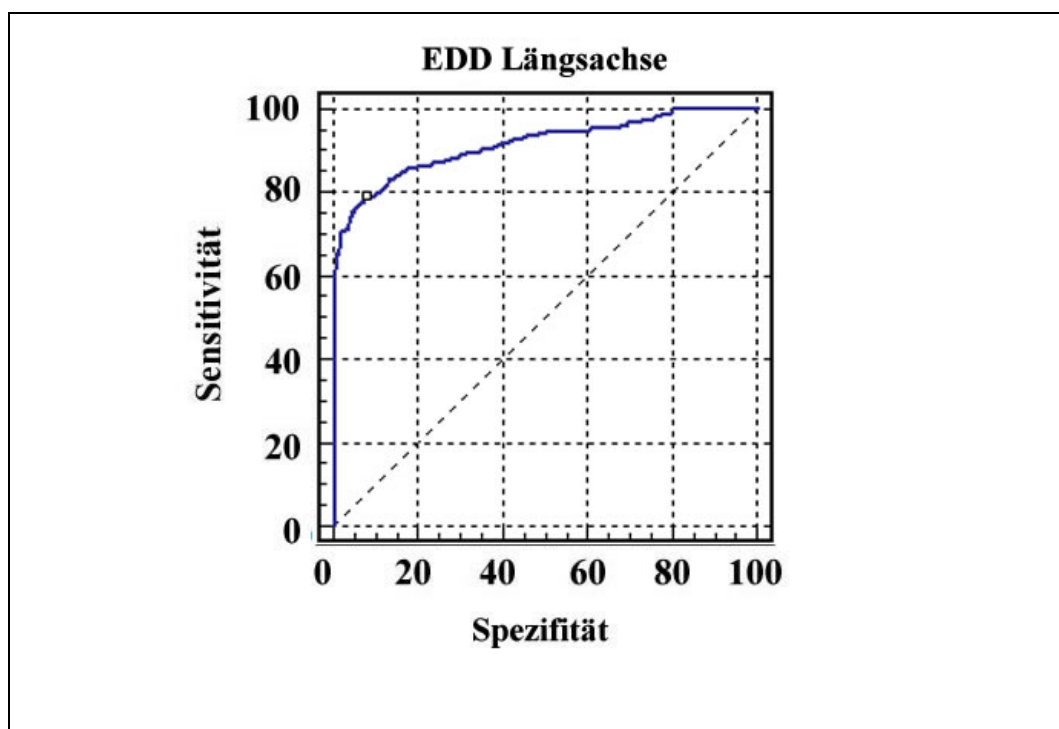


Abbildung 55: Darstellung der Receiver Operating Characteristics Kurve zur Unterscheidung der herzgesunden mit den okkult an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern eingeteilt nach den Simpson-Scheibchensummsungen, mittels dem enddiastolischen Durchmesser in cm (EDD), Läng = Längsachse).

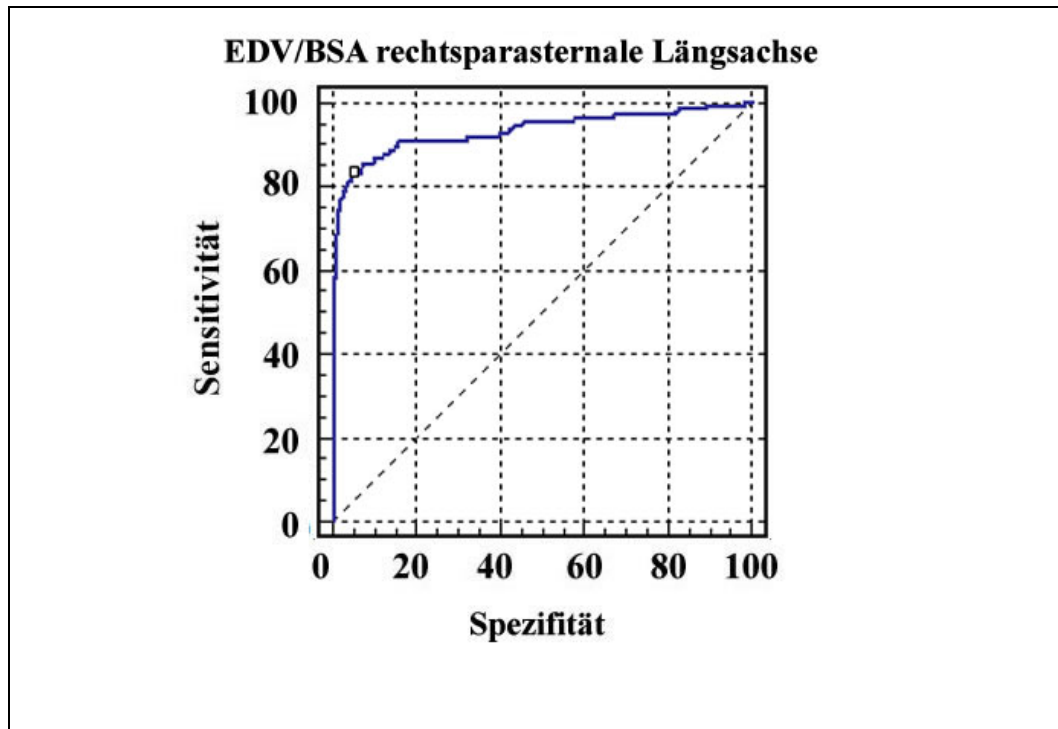


Abbildung 56: Darstellung der Receiver Operating Characteristics Kurve zur Unterscheidung der herzgesunden mit den okkult an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern eingeteilt nach den M-Mode-Messungen mittels dem enddiastolischen Volumen pro m^2 Körperoberfläche (EDV/BSA, ESV/BSA, R = rechtsparasternale Längsachse).

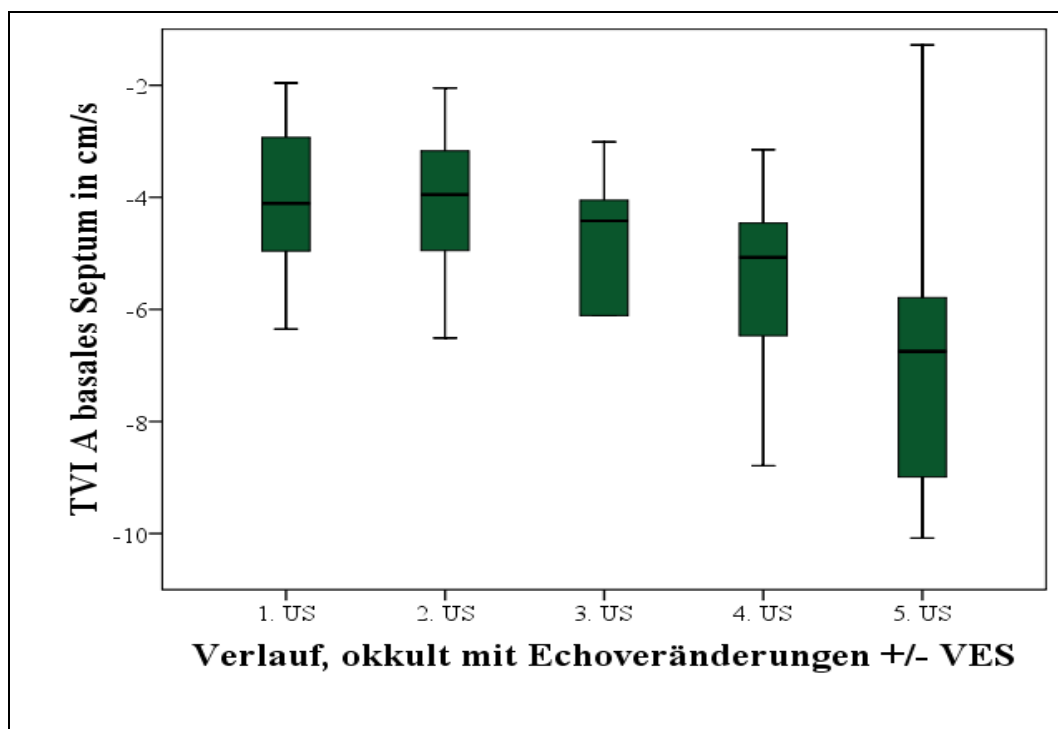


Abbildung 57: Darstellung der Tissue Velocity A-Welle im basalen interventrikulären Septum in cm/s im Verlauf von der ersten bis zur fünften Untersuchung (US) unter Pimobendan-Therapie (VES = Ventrikuläre Extrasystolen).

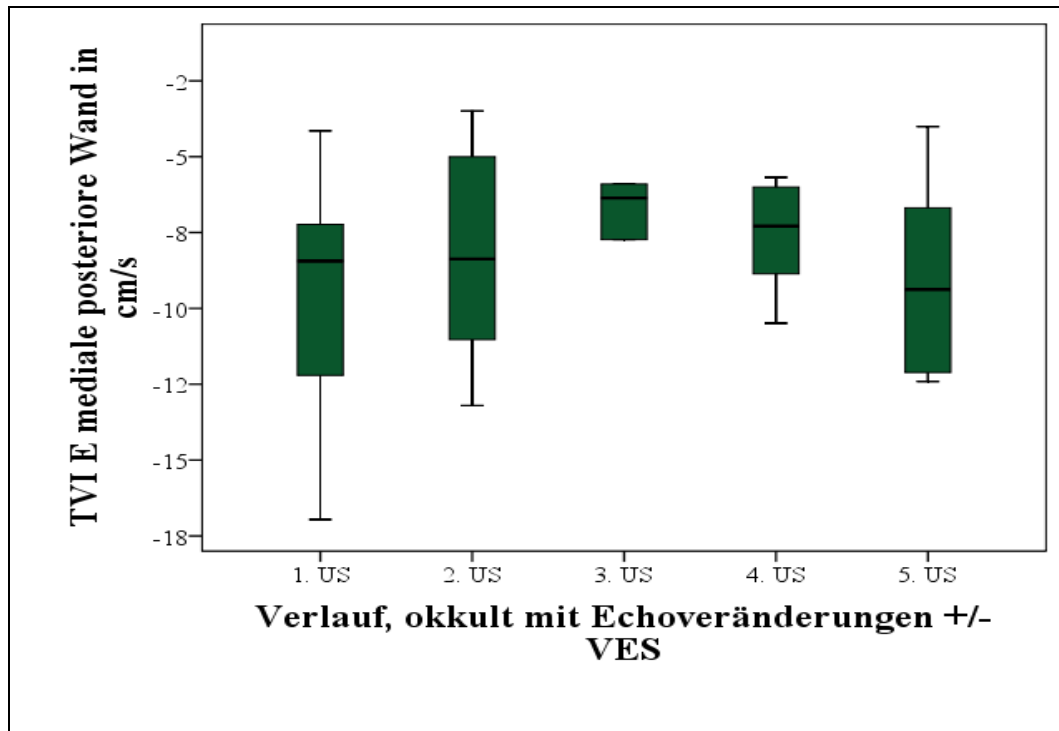


Abbildung 58: Darstellung der Tissue Velocity E-Welle in der medialen linken freien Wand (posteriore) in cm/s im Verlauf von der ersten bis zur fünften Untersuchung (US) unter Pimobendan-Therapie, (VES = Ventrikuläre Extrasystolen).

X. DANKSAGUNG

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei

meiner Doktormutter, Frau Univ. Prof. Dr. Katrin Hartmann, die mit ihren fachlichen Rat maßgeblich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen hat und mich in meiner Tätigkeit als Doktorandin immer unterstützt hat.

meinem Betreuer, Dr. Gerhard Wess, durch den diese Arbeit überhaupt ermöglicht wurde. Er hat meinen beruflichen Werdegang maßgeblich beeinflusst und ich danke ihm nicht nur für diese Ausbildung, sondern auch für das freundschaftliche Verhältnis sowie die nötigen „Anstupser“ in die richtige Richtung.

meinen Eltern, ohne deren stete Liebe und Unterstützung diese Arbeit niemals möglich geworden und denen ich einfach so unendlich viel zu verdanken habe.

meinem Team, mittlerweile zu viele um alle zu nennen, mit dem nicht nur das Zusammenarbeiten, sondern auch alle anderen „außerkardiologischen“ Tätigkeiten, immer viel Spaß gemacht haben und das ich sehr vermissen werde.

meinen Freunden, vor allem Nicola und Wiebke, die immer für mich da waren und sowohl seelisch als auch körperlich stets für mein Wohlergehen gesorgt haben. Und ohne die alles einfach nur halb so schön wäre.

meinem Freund Bene, dafür, dass er immer für mich da war.

und meinem Kater Masao, der mich immer wärmt und die nötige Ruhe ausstrahlt ;)