

Aus der medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl der Inneren Medizin für kleine Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Katrin Hartmann

**Evaluierung echokardiographischer Methoden
zur Diagnose der
dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Julia Simak
aus Feuchtwangen

München 2008

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. K. Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. H. Gehlen

Tag der Promotion: 18. Juli 2008

meiner Oma Gretel
und
meiner Mama

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT	2
1. DILATATIVE KARDIOMYOPATHIE BEIM DOBERMANN	2
1.1. Prävalenz	2
1.2. Ätiologie.....	2
1.3. Pathophysiologie	3
1.4. Krankheitsverlauf	4
1.5. Diagnostische Möglichkeiten.....	5
1.5.1. Anamnese und Symptome	5
1.5.2. Kardiovaskuläre Untersuchung.....	6
1.5.3. Röntgen	6
1.5.4. Elektrokardiographie.....	6
1.5.4.1. Kurzzeit-Elektrokardiographie.....	7
1.5.4.2. Holter-Elektrokardiographie	7
1.5.5. Echokardiographie	8
1.5.6. Biochemische Marker	9
1.5.7. Pathologie.....	10
1.5.8. Histologie	11
1.6. Therapie.....	11
1.6.1. Antiarrhythmika	11
1.6.2. ACE-Inhibitoren.....	13
1.6.3. Positiv inotrope Medikamente	13
1.6.4. Diuretika.....	14
2. ECHOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN	14
2.1. Volumenbestimmung mit der Scheibchensummationsmethode	14
2.1.1. Grundlagen	15
2.1.2. Vergleich mit anderen Methoden.....	16
2.1.3. Klinischer Einsatz	16
2.2. Myocardial Performance Index.....	17
2.2.1. Grundlagen	17
2.2.2. Techniken	18
2.2.3. Klinischer Einsatz	19

2.3. Farbgewebedoppler	20
2.3.1. Parameter.....	20
2.3.2. Klinischer Einsatz	21
III. MATERIAL UND METHODEN.....	25
1. PATIENTEN	25
2. EINSCHLUSSKRITERIEN.....	25
3. BEURTEILUNG DES KRANKHEITSSTADIUMS.....	26
3.1. Herzgesunde Dobermänner	26
3.2. Subklinisches Stadium	27
3.3. Okkultes Stadium	27
3.4. Dekompensiertes Stadium.....	28
4. UNTERSUCHUNGEN	28
4.1. Anamnese	28
4.2. Klinische und kardiovaskuläre Untersuchung	28
4.3. Blutdruckmessung.....	29
4.4. Elektrokardiographie.....	29
4.4.1. Kurzzeit-Elektrokardiographie.....	29
4.4.2. Holter-Elektrokardiographie	29
4.5. Echokardiographie	30
4.5.1. Zweidimensionale Echokardiographie.....	30
4.5.2. M-Mode-Echokardiographie.....	31
4.5.3. Blutflussdoppler-Echokardiographie	31
4.5.4. Farbgewebedoppler-Echokardiographie	32
5. OFFLINE-DATENANALYSE.....	32
5.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraction.....	32
5.1.1. Längsachse	33
5.1.2. Kurzachse	33
5.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraction	33
5.2.1. Rechtsparasternale Längsachse	33
5.2.2. Linksapikaler Vierkammerblick	34
5.3. Myocardial Performance Index.....	34
5.3.1. Spektraldoppler	34
5.3.2. Farbgewebedoppler	35
5.4. Gewebedopplerparameter	36

5.4.1. Zyklusauswahl, Herzfrequenzbestimmung und Zeitmarker	36
5.4.2. Tracking und Kurvenanalyse	36
6. STATISTISCHE AUSWERTUNG	37
6.1. Erstellung von Referenzwerten	38
6.2. Vergleich der Krankheitsstadien	38
6.3. Vergleich der verschiedenen Parameter	38
6.4. Einflussfaktoren	38
IV. ERGEBNISSE.....	40
1. ALTERS-, GESCHLECHTS- UND GEWICHTSVERTEILUNG	40
1.1. Verteilung in den verschiedenen Stadien	40
1.2. Gruppeneinteilung der herzgesunden Dobermänner.....	43
2. AUSWERTBARKEIT DER DATEN	43
3. KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER.....	44
4. REFERENZWERTE FÜR DOBERMÄNNER.....	44
4.1. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion	45
4.2. Myocardial Performance Index.....	45
4.3. Gewebedopplerparameter	45
5. VERGLEICH DER KRANKHEITSSTADIEN	46
5.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraktion.....	47
5.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion	47
5.3. Myocardial Performance Index.....	48
5.4. Gewebedopplerparameter	49
6. VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN PARAMETER.....	51
6.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraktion.....	51
6.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion	52
6.3. Myocardial Performance Index.....	53
7. EINFLUSSFAKTOREN	53
7.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraktion.....	54
7.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion	55
7.3. Myocardial Performance Index.....	55
V. DISKUSSION	56
1. PHYSIOLOGISCHE PARAMETER UND STADIENEINTEILUNG	56
2. KONVENTIONELLE ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER.....	58
3. VOLUMINA, MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX UND GEWEBEDOPPLER	59

INHALTSVERZEICHNIS	IV
4. AUSBLICK	69
VI. ZUSAMMENFASSUNG	71
VII. SUMMARY	73
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	75
IX. ANHANG	89
LEBENS LAUF	102
DANKSAGUNG	103

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriphosphat
BNP	natriuretisches Peptid vom B-Typ
cm	Zentimeter
EKG	Elektrokardiogramm
EPSS	E-Point Septal Separation
kg	Kilogramm
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	Motion Mode
ml	Milliliter
ROI	Region of Interest
s	Sekunden
SPSS [®]	Statistical Package for the Social Science
%	Prozent

I. EINLEITUNG

Bei der dilatativen Kardiomyopathie handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Krankheit, die in der Dobermannpopulation vor allem bei älteren Tieren häufig auftritt. Sie verläuft beginnend mit einem Schaden auf zellulärer Ebene über die okkulte Phase bis hin zum klinisch-symptomatischen Stadium (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS et al., 2007). Eine Diagnose bei nur zellulärem Schaden ist mit den bisherigen Untersuchungsmodalitäten nicht möglich. Die okkulte Phase ist meist durch ventrikuläre Arrhythmien, die zu Synkopen und zum plötzliche Herztod führen können, und bei manchen Patienten durch eine systolische myokardiale Dysfunktion gekennzeichnet. Der einzige diagnostische Test, der vor detektierbaren Ultraschallveränderungen im okkulten Stadium verändert ist, ist momentan das zeitaufwändige Holter-Elektrokardiogramm (Holter-EKG). Eine frühzeitige sichere Diagnose dieser Krankheit spielt jedoch gerade hinsichtlich des Zuchteinsatzes der Tiere vor Auftreten der klinischen Symptome eine immens große Rolle.

Ziel dieser Studie war es, neuere Ultraschallmethoden als die konventionellen linksventrikulären Messungen für den Einsatz beim Dobermann zu testen und hinsichtlich ihrer Möglichkeiten zur Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie genauer zu evaluieren. Zum anderen sollten speziell für den Dobermann Referenzwerte für diese echokardiographischen Messmethoden erstellt werden.

Bei diesen neueren Analysemethoden handelte es sich um linksventrikuläre Volumenbestimmungen mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson, den Myocardial Performance Index nach Tei und den Farbgewebedoppler. Diese Techniken werden in der Humanmedizin zur Beurteilung und Diagnose von Kardiomyopathien eingesetzt (LEE et al., 2002; BALOI, 2003; CHETBOUL et al., 2007; LOBO et al., 2007).

Die Studienpopulation setzte sich aus 151 Dobermännern im herzgesunden, subklinischen, okkulten oder dekompensierten Stadium zusammen. Neben den untersuchten sonographischen Parametern wurden bei jedem Hund eine Anamnese, eine klinisch-kardiovaskuläre Untersuchung, Kurzzeit- und Holter-Elektrokardiographie und konventionelle Echokardiographie durchgeführt.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann

Die dilatative Kardiomyopathie kommt vor allem bei mittelgroßen und großen Hunderassen vor. Sowohl in europäischen als auch in nordamerikanischen Studien ist der Dobermann eine der am häufigsten betroffenen Rassen. Typischerweise treten bei dieser Rasse zusätzlich zu oder sogar vor morphologischen Veränderungen am Herz ventrikuläre Arrhythmien auf. Neben der Entwicklung von kongestivem Herzversagen ist der plötzliche Herztod aufgrund dieser Arrhythmien eine häufige Todesursache der betroffenen Patienten (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; TIDHOLM & JONSSON, 1997; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

1.1. Prävalenz

Die dilatative Kardiomyopathie kommt in der Dobermannpopulation häufig vor. Je nach Studienpopulation sind in Nordamerika etwa 45 bis zu 63 Prozent (%) der Dobermänner betroffen (O'GRADY, 1995b; O'GRADY & HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000b).

In manchen Studien wird ein häufigeres Auftreten bei Rüden beschrieben (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; JACOBS & CALVERT, 1995; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; O'GRADY & HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000a). Neuere Untersuchungen zeigen eine homogene Geschlechtsverteilung (CALVERT et al., 2000b; MEURS et al., 2007).

Meist sind ältere Tiere betroffen. In einer Studienpopulation waren 77 % der erkrankten Tiere zwischen fünf und zehn Jahren alt. Dabei konnte kein signifikanter Altersunterschied zwischen den männlichen und weiblichen Hunden gefunden werden (CALVERT et al., 1997b). In einer anderen Untersuchung lag das durchschnittliche Alter im kongestiven Herzversagen bei 6,7 Jahren (CALVERT et al., 1982). Seltener sind auch jüngere Tiere und Welpen betroffen. Es wurde ein Wurf Dobermannwelpen mit diagnostizierter dilatativer Kardiomyopathie beschrieben (VOLLMAR et al., 2003; O'SULLIVAN et al., 2005).

1.2. Ätiologie

Der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann liegt eine genetische Ursache zugrunde. Es handelt sich um eine familiäre Erkrankung mit autosomal

dominantem Erbgang. Allerdings ist die Lokalisation des ursächlichen Gens bisher nicht bekannt (MEURS et al., 2007). Beim Menschen wurden bisher Mutationen in 24 autosomalen Genen, unter anderem Aktin, Dystrophin und Desmin, identifiziert (FATKIN & GRAHAM, 2002; MEURS et al., 2007). Beim Dobermann wurde bereits nach Mutationen im kardialen Aktin-Gen gesucht, das beim Menschen bei familiärer dilatativer Kardiomyopathie häufig verändert ist. Jedoch wurden bei von der Kardiomyopathie betroffenen Tieren dieser Rasse hier keine Veränderungen gefunden (MEURS et al., 2001a).

Weitere seltener auftretende Ursachen für eine dilatative Kardiomyopathie sollten bei Verdacht ausgeschlossen werden. Sekundäres Myokardversagen beim Hund kann durch Tachykardien, Medikamente oder Toxine induziert werden. Taurin- und Carnitinmangel, infektiöse, metabolische und immunologische Ursachen kommen ebenfalls vor (ATWELL & KELLY, 1980; CARPENTER et al., 1980; DAVIES, 1984; SCHULTHEISS & BOLTE, 1985; ARMSTRONG et al., 1986; CAFORIO et al., 1990; O'BRIEN et al., 1990; ATKINS, 1991; KEENE et al., 1991; KITTLESON et al., 1997; FASCETTI et al., 2003).

1.3. Pathophysiologie

Bei der dilatativen Kardiomyopathie kommt es primär zu einer immer weiter abnehmenden myokardialen Kontraktilität (CALVERT & BROWN, 1986). Als Ursache wird ein Defekt in der Atmungskette, genauer eine inadäquate Adenosintriphosphat-Produktion (ATP-Produktion) in den Mitochondrien diskutiert. Bei Dobermännern mit dilatativer Kardiomyopathie wurde ein deutlich verminderter mitochondrialer Elektronentransport und eine verminderte ATP- und Myoglobinkonzentration nachgewiesen (MCCUTCHEON et al., 1992). Weitere Studien zeigten Veränderungen in der mitochondrialen Proteinexpression bei Hunden mit dilatativer Kardiomyopathie (LOPES et al., 2006a; 2006b).

Durch die verminderte myokardiale Kontraktion ergibt sich eine Zunahme des endsystolischen Volumens und eine Reduktion des Schlagvolumens. Durch das verringerte Schlagvolumen sinken die Nachlast und der arterielle Blutdruck. Zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks werden verschiedene neurohumorale Systeme aktiviert. Die zirkulierenden Konzentrationen von Norepinephrin, Angiotensin II, Vasopressin, Aldosteron und Endothelin nehmen zu. Das sympathische Nervensystem wird aktiviert (RIEGGER et al., 1984; CREAGER et al., 1986; CAVERO et al., 1990; KITTLESON & KIENLE, 1998). Diese Aktivierung führt

zu einer Steigerung der Kontraktilität und Zunahme der Herzfrequenz. Die dadurch wiedererlangte Homöostase kann nicht lange aufrechterhalten werden. Die Beta-1-Rezeptoren werden herunterreguliert (BÖHM et al., 1988). Eine renale Natrium- und Wasserretention führt zum Anstieg des Blutvolumens. Dieser Vorgang verursacht wiederum eine kardiale Volumenüberladung. Das Herz kompensiert diese Vorgänge anfangs durch eine exzentrische Hypertrophie. Das Myokard wird gedehnt, eine Sarkomerreplikation beginnt und die Ventrikel werden größer. In Folge dessen vergrößert sich auch das enddiastolische Volumen. Diese Vorgänge und zusätzlich vor allem die vergrößerten Herzkammern führen dazu, dass sich das Schlagvolumen normalisiert. Wenn das Myokardversagen jedoch weiter fortschreitet, können die Veränderungen nicht weiter kompensiert werden und führen zu kongestivem Herzversagen. Die Ventrikel können sich nicht mehr weiter vergrößern, der enddiastolische Druck steigt an und führt zu Lungenödem bei Linksherzversagen und Aszites bei Rechtsherzversagen (KITTLESON & KIENLE, 1998). Eine Studie über Dobermänner im kongestiven Herzversagen ermittelte eine signifikant kürzere Überlebenszeit bei bilateralem Herzversagen (CALVERT et al., 1997b). Zusätzlich zur systolischen Dysfunktion tritt bei einer dilatativen Kardiomyopathie durch einen steifer werdenden Herzmuskel auch eine diastolische Funktionsstörung auf (LORD, 1976; KITTLESON & KIENLE, 1998; O'SULLIVAN et al., 2007a). Sekundär zur linksventrikulären Vergrößerung, Dilatation des Mitralannulus oder Dysfunktion der Papillarmuskeln kommt es bei vielen Patienten zu einer Mitralklappeninsuffizienz. Die Klappe kann in der Systole nicht mehr richtig schließen, dies führt zu einer funktionellen Regurgitation (BOLTWOOD et al., 1983; KONO et al., 1991; KONO et al., 1992).

1.4. Krankheitsverlauf

Der Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann kann in drei Phasen beschrieben werden. Im ersten, dem subklinischen Stadium, ist das Herz sowohl morphologisch als auch elektrokardiographisch unauffällig. Es gibt keine klinischen Anzeichen für eine Herzerkrankung. Die zweite Phase, okkult aus Sicht des Besitzers, ist gekennzeichnet durch ventrikuläre Arrhythmien oder morphologische kardiale Veränderungen. Es können auch elektro- und echokardiographisch detektierbare Veränderungen gleichzeitig vorliegen. Für den

Besitzer verhalten sich die Tiere vollkommen unauffällig. Etwa 30 % der Hunde sterben in dieser Phase am plötzlichen Herztod. Es werden Fälle diskutiert, bei denen der plötzliche Herztod während der ersten Synkope auftrat. Mehr als zwei Synkopen werden selten überlebt und folgen meist im Abstand von weniger als sechs Wochen aufeinander. Die dritte Phase präsentiert sich mit kongestivem Herzversagen und den dazugehörigen klinischen Anzeichen. Bis zu 50 % der betroffenen Tiere sterben auch hier wieder am plötzlichen Herztod, der Rest durch kongestives Herzversagen (CALVERT et al., 1997a; O'GRADY & HORNE, 1998; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; OYAMA et al., 2007). Abbildung 1 stellt den Verlauf der Krankheit schematisch dar.

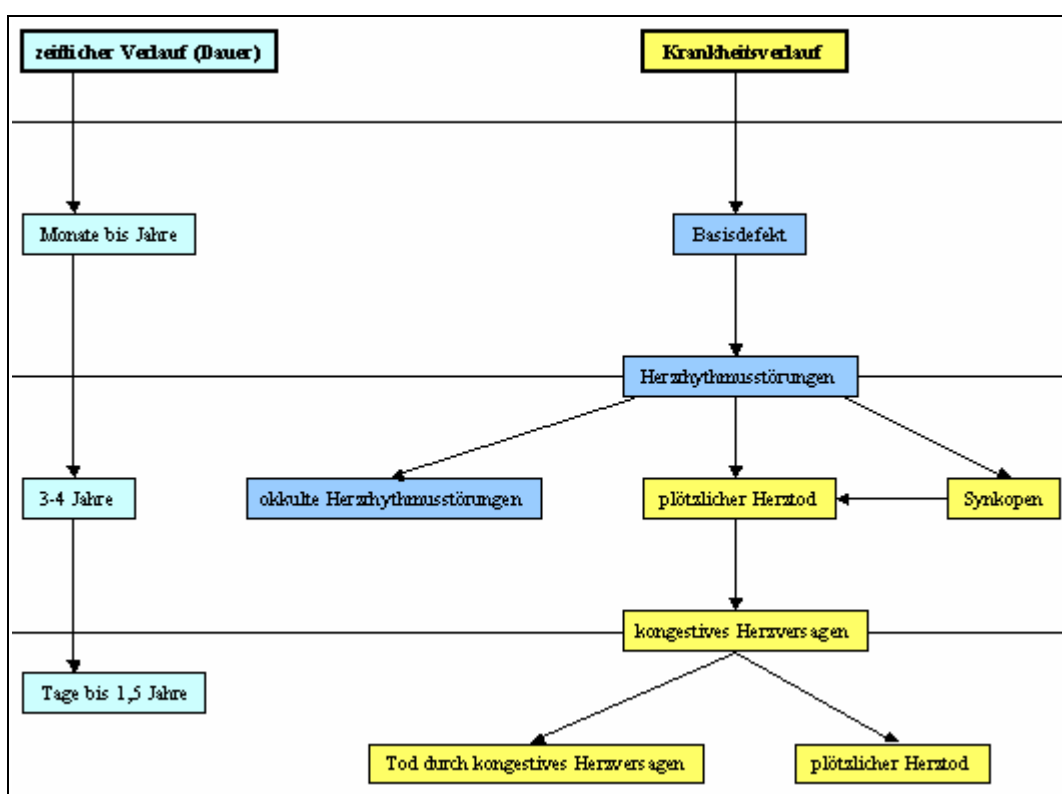


Abbildung 1: Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (nach CALVERT, 1995).

1.5. Diagnostische Möglichkeiten

Die diagnostischen Methoden der Wahl sind derzeit das Holter-EKG und die konventionelle Echokardiographie. Dennoch werden zusätzlich weitere internistische Tests zum Ausschluss anderer Krankheiten durchgeführt (CALVERT, 1986; CALVERT et al., 2000a).

1.5.1. Anamnese und Symptome

Die Hunde im okkulten Stadium zeigen keine Anzeichen für eine kardiale Erkrankung, sie sind für den Besitzer vollkommen unauffällig. In der klinischen

Phase können Dyspnoe, Husten, Aszites, Kollapsepisoden, Leistungsschwäche, Gewichtsverlust und Synkopen auftreten (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997b).

1.5.2. Kardiovaskuläre Untersuchung

Auskultatorisch können systolische Herzgeräusche, Tachykardien, Arrhythmien oder Galopprrhythmen festgestellt werden. Möglicherweise finden sich eine reduzierte Pulsqualität oder ein -defizit. Die Patienten im klinischen Stadium präsentieren sich mit Anzeichen von Dekompensation wie blassen Schleimhäuten, verlängerter kapillärer Rückfüllzeit und Schwäche. Im kongestiven Linksherzversagen sind Dys- oder Tachypnoe und Husten möglich. Als Auskultationsbefund der Lunge zeigen sich möglicherweise eine verschärfte bronchovesikuläre Atmung und knisternde Lungengeräusche. Bei Rechtsherzversagen finden sich Aszites, Pleuralerguss oder gestaute Jugularvenen (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; KITTLESON & KIENLE, 1998).

1.5.3. Röntgen

Kardiomegalie ist ein häufiger Röntgenbefund in den fortgeschrittenen Stadien. Je nach Stadium sind das linke Atrium, der linke Ventrikel oder das rechte Herz vergrößert. Bei Linksherzversagen werden im Thorax gestaute Pulmonalvenen und ein Lungenödem sichtbar, bei Rechtsherzversagen Pleuralerguss oder Aszites im Abdomen (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT & BROWN, 1986; 2004). Abbildung 2 zeigt den Thorax eines Hundes mit hochgradiger dilatativer Kardiomyopathie.

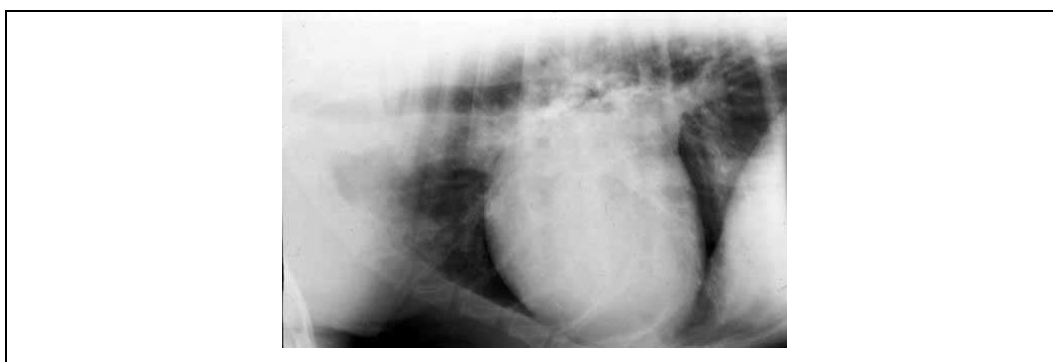


Abbildung 2: Latero-laterale Röntgenaufnahme des Thoraxes eines Hundes mit hochgradiger dilatativer Kardiomyopathie (MEURS, 2002).

1.5.4. Elektrokardiographie

Bei Dobermännern mit dilatativer Kardiomyopathie werden die Morphologie des EKGs betreffend möglicherweise eine verbreiterte P-Welle, Hypervoltage oder

verbreiterte QRS-Komplexe gefunden. Die mittlere elektrische Herzachse ist in den meisten Fällen normal. Neben einem physiologischen Sinusrhythmus können uni- oder multifokale ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre Couplets, Triplets, Bigemini oder Tachykardien, Vorhofflimmern oder final Kammerflimmern auftreten (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998; SISSON et al., 1999; CALVERT & BROWN, 2004).

1.5.4.1. Kurzzeit-Elektrokardiographie

Alle oben erwähnten Arrhythmien sind möglicherweise in einem Kurzzeit-EKG detektierbar, sagen dann aber nur wenig über ihr weiteres Vorkommen während eines ganzen Tages aus. Es wurden Hunde mit nur einer ventrikulären Extrasystole in einem normalen EKG gesehen, die in 24 Stunden sehr viele ventrikuläre Extrasystolen hatten und umgekehrt. Im Vergleich zu einem Langzeit-EKG weist das Kurzzeit-EKG eine akzeptable Spezifität aber nur eine schlechte Sensitivität auf (KITTLESON & KIENLE, 1998; MEURS et al., 2001b). Abbildung 3 zeigt das EKG eines betroffenen Patienten.

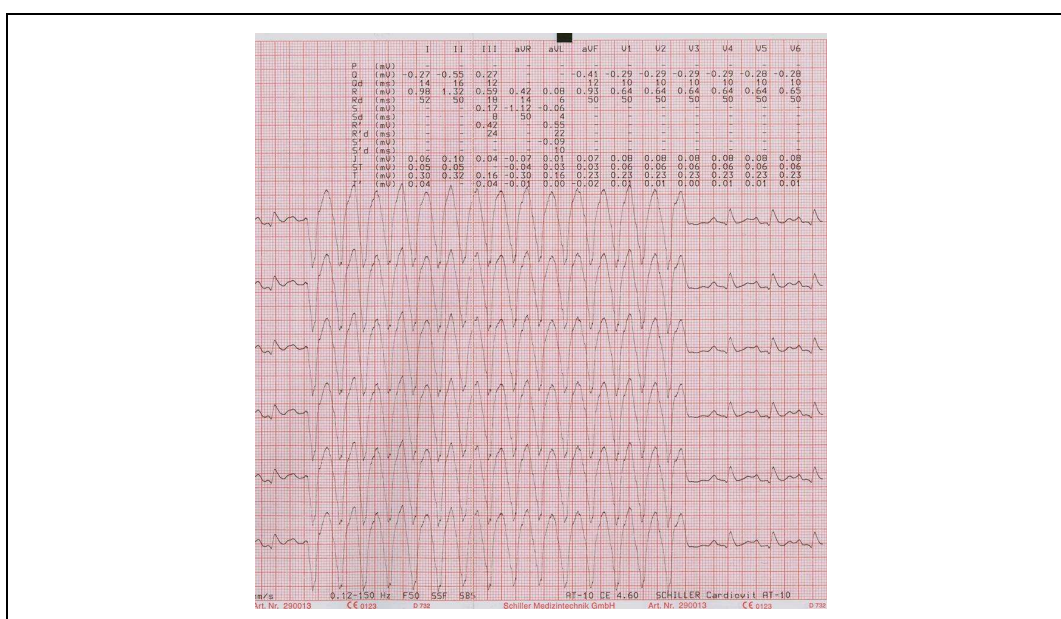


Abbildung 3: Ausschnitt aus dem EKG eines Dobermannes mit ventrikulärer Tachykardie.

1.5.4.2. Holter-Elektrokardiographie

Das Holter-EKG über 24 Stunden ist die Methode der Wahl um das okkulte Stadium zu diagnostizieren (MEURS et al., 2001b; O'GRADY, 2002). In dieser Phase werden typischerweise über hundert bis hin zu mehreren tausend ventrikuläre Extrasystolen gefunden. Im Verlauf der Krankheit kommen

zusätzlich noch komplexe ventrikuläre Arrhythmien hinzu (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a). Im Gegensatz dazu treten bei herzgesunden Patienten keine oder nur wenige Arrhythmien auf. 100 % einer Studienpopulation Dobermänner mit mehr als 50, 89 % mit mehr als zehn ventrikulären Extrasystolen und 94 % mit Couplets oder Triplets in 24 Stunden entwickelten eine dilatative Kardiomyopathie (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 2000b). Synkopen beim Dobermann können mit Vorhofflimmern, paradoxer Sinusbradykardie und vor allem mit ventrikulären Tachykardien assoziiert sein (CALVERT et al., 1996a; CALVERT et al., 1997b; CALVERT & BROWN, 2004). Anhaltende ventrikuläre Tachykardien stehen auch als einzige Arrhythmie in statistisch signifikanter Verbindung mit einem plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 1996a; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998; CALVERT et al., 2000a). Abbildung 4 stellt das Anlegen der Holter-Elektroden dar.



Abbildung 4: Dobermann beim Anlegen der Elektroden eines Holter-EKGs auf der linken und rechten Thoraxseite.

1.5.5. Echokardiographie

In der okkulten Phase können schon echokardiographische Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie vorliegen. Bei dieser Erkrankung kommt es neben einer systolischen auch zu einer diastolischen myokardialen Dysfunktion (O'SULLIVAN et al., 2007a). Es können eine erniedrigte Verkürzungs- und Ejektionsfraktion, verminderte Wandstärken und ein erhöhter linksventrikulärer innerer Durchmesser in der Diastole und Systole und E-Point Septal Separation (EPSS) gefunden werden. Diese Veränderungen werden zum Teil in Abbildung 5 dargestellt. Allerdings gibt es keine eindeutige Definition für die Unterscheidung zwischen einem herzgesunden Befund und einer beginnenden dilatativen Kardiomyopathie. Im klinischen Stadium verändern sich die oben genannten Parameter im Vergleich zum okkulten Stadium noch pathologisch weiter. Zusätzlich vergrößern sich bei Dekompensation das linke und bei mitbetroffenem

rechten Ventrikel auch das rechte Atrium (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998; CALVERT et al., 2000b). Als Grenze zwischen einem unauffälligen Befund und einer definitiven dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann werden je nach Studie für die am häufigsten verwendeten Parameter, den linksventrikulären Durchmesser in der Diastole und der Systole und die Verkürzungsfraktion, unterschiedliche Werte angegeben. Die Grenze für einen abnormalen linksventrikulären Durchmesser in der Diastole liegt zwischen 4,2 und 5,0 cm, für den systolischen Durchmesser zwischen 3,8 und 4,0 cm und für die Verkürzungsfraktion unter oder gleich 25 %. Zusätzlich werden von manchen Autoren innerhalb dieser Bereiche nochmals unterschiedliche Grenzwerte je nach Geschlecht oder Gewicht gesetzt. Im Herzversagen ist die Verkürzungsfraktion unter oder gleich 15 % (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; O'GRADY, 1995a; 1995b; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b; CALVERT & WALL, 2001; O'SULLIVAN et al., 2007a; 2007b).

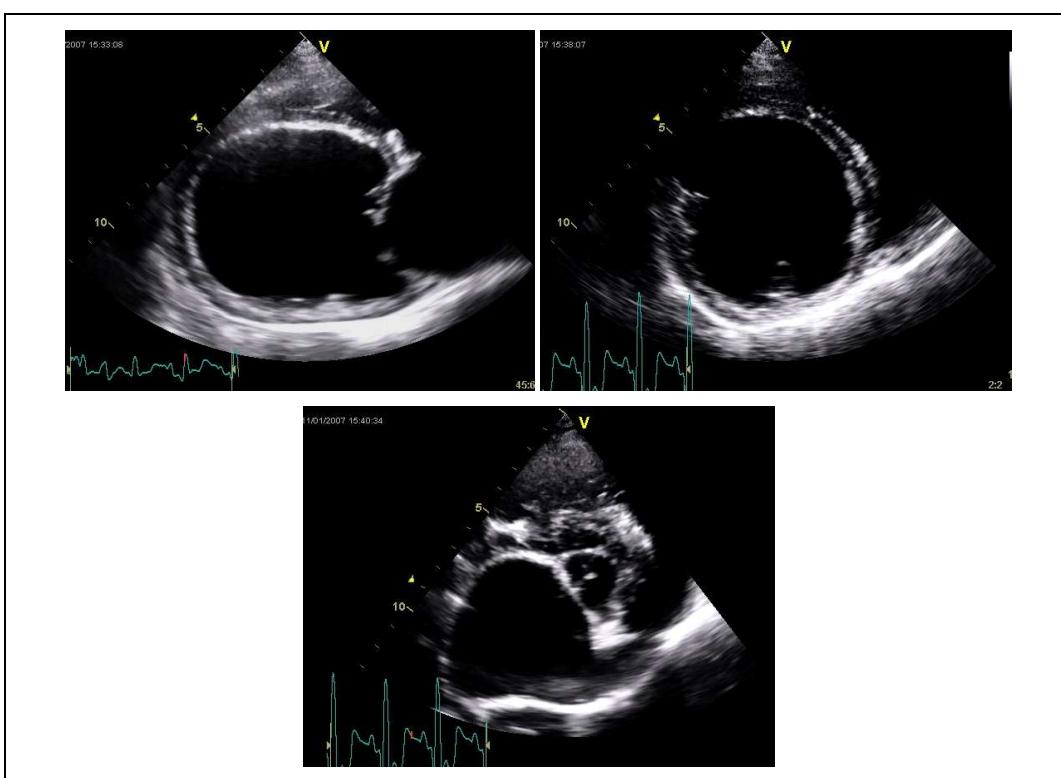


Abbildung 5: Echokardiographische Darstellung eines Dobermannherzens mit hochgradiger dekompensierter dilatativer Kardiomyopathie (oben links: rechtsparasternale Längsachse; oben rechts: Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln; unten: Kurzachse auf Höhe der Herzbasis).

1.5.6. Biochemische Marker

Einige biochemische Marker sind bei pathologischen kardialen Vorgängen erhöht. Speziell beim Dobermann waren in einer Studie sowohl im okkulten als auch im

klinischen Stadium einer dilatativen Kardiomyopathie das atriale natriuretische Peptid (ANP) und im klinischen Stadium Norepinephrin, Aldosteron und Plasma Big Endothelin 1 im Vergleich zu gesunden Hunden erhöht (O'SULLIVAN et al., 2007b; OYAMA et al., 2007). In einer anderen Studie über die dilatative Kardiomyopathie bei verschiedenen Rassen wurden im okkulten Stadium ANP, natriuretisches Peptid vom B-Typ (BNP) und kardiales Troponin I untersucht. BNP erwies sich als relativ sensitiv und spezifisch für das Screening einer okkulten dilatativen Kardiomyopathie, wohingegen ANP und kardiales Troponin I nur einen geringen prädiktiven Wert hatten (OYAMA et al., 2007). Allerdings zeigten Hunde mit dilatativer Kardiomyopathie, unter denen sich in einer Studie auch Dobermänner befanden, statistisch signifikant höhere Troponin-I-Werte als eine herzgesunde Vergleichsgruppe (OYAMA & SISSON, 2004; SPRATT et al., 2005). Bei Hunden mit klinischen Anzeichen einer dilatativen Kardiomyopathie sind die Aktivität von Renin, die Konzentrationen von Aldosteron und N-terminalem Pro-ANP im Plasma und das Verhältnis von Aldosteron zu Kreatinin im Urin im Vergleich zu herzgesunden Hunden und Patienten ohne klinische Anzeichen erhöht (TIDHOLM et al., 2001).

1.5.7. Pathologie

In der pathologischen Untersuchung können, wie in Abbildung 6 dargestellt, je nach Stadium eine Dilatation der Ventrikel und der Atrien und eine Verdünnung des interventrikulären Septums und der linksventrikulären freien Wand gefunden werden. Zusätzlich können hepatische und pulmonäre Kongestion, Pleuralerguss und Aszites auftreten (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; VOLLMAR et al., 2003).

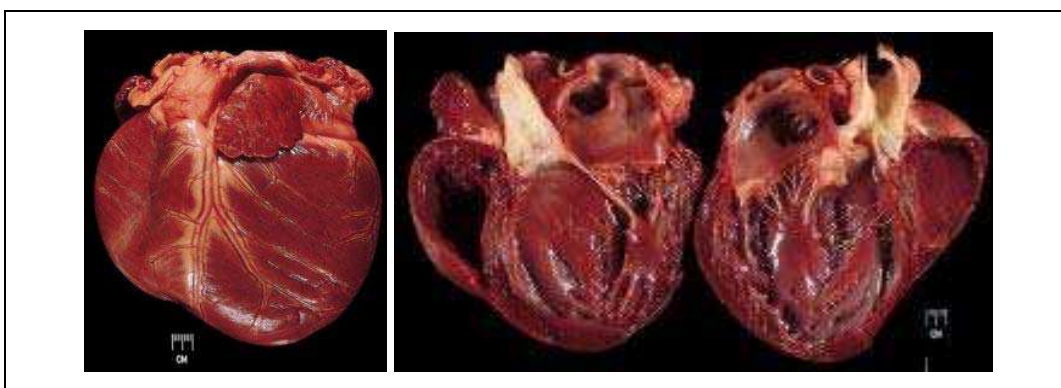


Abbildung 6: Herz eines Hundes mit hochgradiger dilatativer Kardiomyopathie (der linke Ventrikel und das linke Atrium sind vergrößert); das linke Bild zeigt das Herz in uneröffnetem, das rechte Bild in eröffnetem Zustand (KITTLESON & KIENLE, 1998).

1.5.8. Histologie

Es können interstitielle oder multifokale Fibrose und myokardiale Atrophie oder Degeneration auftreten. Hierbei wird das Myokard durch Kollagen oder Fettzellen ersetzt. Vor allem die linksventrikulären Papillarmuskeln, aber auch das interventrikuläre Septum und die linksventrikuläre freie Wand sind betroffen. Man spricht hierbei auch vom fettig infiltrativ-degenerativen Typ. In einer Studie wurden diese Veränderungen nur in der linksventrikulären freien Wand gefunden. Seltener treten beim Dobermann verdünnte gewellte Myozyten in der histologischen Untersuchung auf. Entzündungszellen werden nicht gefunden, jedoch gibt es in manchen Studien Hinweise auf chronische entzündliche Prozesse. Es finden sich Verengungen der intramuralen Koronargefäße durch myointimale oder mediale Hyperplasie (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; EVERETT et al., 1999; VOLLMAR et al., 2003; TIDHOLM & JONSSON, 2005). Abbildung 7 stellt histologische Schnitte verschiedener dilatativer Kardiomyopathien dar.

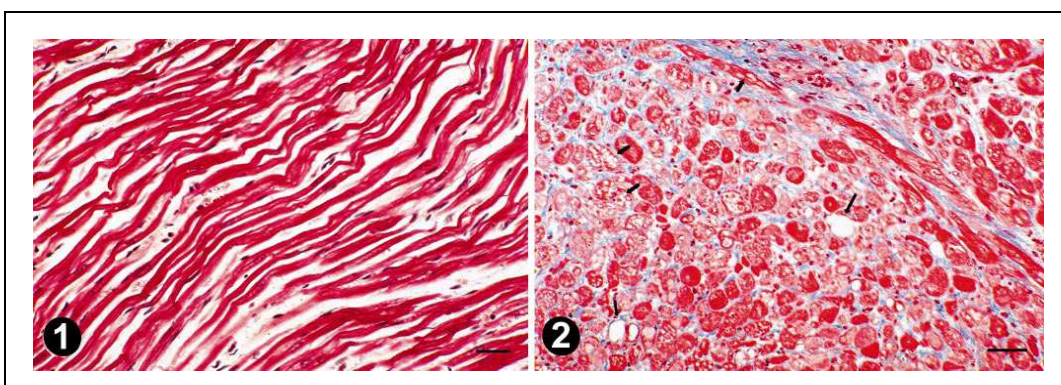


Abbildung 7: Histologische Schnitte des Myokards zweier Hunde mit dilatativer Kardiomyopathie, gefärbt mit Masson-Trichrome; Bild 1 zeigt verdünnte gewellte Muskelfasern, Bild 2 den fettig infiltrativ-degenerativen Typ (TIDHOLM & JONSSON, 2005).

1.6. Therapie

Für die dilatative Kardiomyopathie gibt es kein einheitliches Therapieschema. Die Therapie wird an die kardiologischen Untersuchungsbefunde und die klinischen Symptome angepasst (CALVERT, 1986; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

1.6.1. Antiarrhythmika

Ziel einer antiarrhythmischen Therapie ist eine Reduktion der ventrikulären Extrasystolen um mindestens 75 % und eine Elimination ventrikulärer Tachyarrhythmien, aber auch das Beheben von Synkopen und

Leistungsschwäche. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs ist die Durchführung mehrerer Holter-EKGs nötig.

Eine antiarrhythmische Therapie wird bei Synkopen und schnellen ventrikulären Extrasystolen, ventrikulären Tachykardien und komplexen ventrikulären Tachyarrhythmien, wie multiformen ventrikulären Extrasystolen, Couplets, Triplets und Bigemini empfohlen (CALVERT, 1995; MOISE, 2002). Als Notfallmedikament der Wahl wird Lidocain eingesetzt, weitere Möglichkeiten bei Nichtansprechen sind andere antiarrhythmische Medikamente der Klasse 1 nach Vaughan-Williams wie Mexiletin und Tocainid. Diese Medikamente können auch bei schlechter systolischer Myokardfunktion eingesetzt werden, sie sind im Gegensatz zu anderen Antiarrhythmika nur minimal negativ inotrop. Der Einsatz intravenös zu verwendender Beta-Blocker, wie dem ultrakurz wirksamen Esmolol, ist ebenfalls möglich (CALVERT, 1986; CROWE et al., 1999).

Die heute am häufigsten eingesetzten Medikamente zur Langzeittherapie ventrikulärer Arrhythmien sind eine Kombination aus Mexiletin und dem Beta-Blocker Atenolol oder dem Kaliumkanal-Blocker Sotalol, der auch betablockierende Eigenschaften aufweist. Alternativ kann der Kaliumkanal-Blocker Amiodaron alleine eingesetzt werden (MOISE, 2002). Es gibt keine eindeutigen Studien zur antiarrhythmischen Dauertherapie bei der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. In einer Studie wurde der Einsatz verschiedener Antiarrhythmika bei Dobermännern mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien evaluiert. Es wurden Natriumkanal-Blocker wie Mexiletin, Procainamid, Quinidin und Tocainid, Beta-Blocker, wie Atenolol und Kaliumkanal-Blocker wie Amiodaron, teilweise auch in Kombination miteinander eingesetzt. Die Ergebnisse sprachen jedoch nicht eindeutig für eines dieser Medikamente (CALVERT & BROWN, 2004). In einer anderen Untersuchung konnten ventrikuläre Arrhythmien mit Tocainid bei 80 % der Dobermänner mit okkulten Kardiomyopathie um 70 % reduziert werden. Mögliche kardiale Nebenwirkungen beim Einsatz von Antiarrhythmika sind proarrhythmogene Wirkungen oder negativ inotrope Effekte (CALVERT et al., 1996b; MUIR et al., 1999).

Medikament der Wahl bei Vorhofflimmern ist Digoxin, das zur Herzfrequenzkontrolle eingesetzt wird. Ziel dieser Therapie ist ein Absenken der Herzfrequenz in den Bereich zwischen 140 und 160 Schlägen pro Minute. Eine schnellere Herzfrequenz kann zu tachykardieinduziertem Myokardversagen

führen. Bei nicht ausreichender Wirkung kann Digoxin mit einem Beta- oder Kalziumkanal-Blocker kombiniert werden (WILSON et al., 1987; KITTLESON & KIENLE, 1998; MEURS, 2002; MOISE, 2002).

1.6.2. ACE-Inhibitoren

Bei ACE-Inhibitoren handelt es sich um das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) hemmende Medikamente. ACE-Inhibitoren gehören zur Standardtherapie im kongestiven Herzversagen, da zu diesem Zeitpunkt das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem aktiviert ist. Diese Therapeutika führen zur systemischen Arterio- und Venodilatation, reduzieren somit den diastolischen ventrikulären Druck und erhöhen den kardialen Auswurf (KITTLESON & KIENLE, 1998). Mehrere Studien untersuchten den Einsatz von ACE-Hemmern im Vergleich zu Placebos meist kombiniert mit anderen Medikamenten bei Hunden im kongestiven Herzversagen. Hierbei stellten sich bei den mit Benazepril oder Enalapril im Vergleich zu den mit einem Placebo behandelten Hunden im kongestiven Herzversagen, unter denen sich auch Tiere mit dilatativer Kardiomyopathie befanden, je nach Studiendesign längere Überlebenszeiten und eine deutlichere klinische Verbesserung ein (COVE STUDY GROUP, 1995; IMPROVE STUDY GROUP, 1995; ETTINGER et al., 1998; BENCH STUDY GROUP, 1999).

Über den frühzeitigen Einsatz dieser Medikamente beim Dobermann gibt es kaum Untersuchungen. Der Einsatz von ACE-Inhibitoren bei Dobermännern im okkulten Stadium wurde retrospektiv ausgewertet. Es stellte sich heraus, dass bei den Hunden, die mit einem ACE-Inhibitor therapiert wurden, die Zeit bis zum kongestiven Herzversagen signifikant verlängert war (O'GRADY et al., 1997).

1.6.3. Positiv inotrope Medikamente

Pimobendan ist ein oral zu verabreichender Inodilatator und gehört zu den Phosphodiesterase-III-Hemmern. Es beeinflusst die Interaktion zwischen Kalzium und dem Troponin-C-Komplex (SOLARO et al., 1989; VAN MEEL & DIEDEREN, 1989; GORDON et al., 2006).

Eine Studienpopulation Dobermänner mit dilatativer Kardiomyopathie im kongestiven Herzversagen lebte mit Pimobendan statistisch signifikant länger als die Placebokontrollgruppe. Die mit dem Inodilatator therapierten Dobermänner hatten eine mittlere Überlebenszeit von 329 Tagen im Vergleich zur

Kontrollgruppe mit 50 Tagen (FUENTES et al., 2002). Eine andere Studie erzielte ähnliche Resultate, auch hier lebten Dobermänner im Herzversagen länger, wenn sie mit Pimobendan therapiert wurden (O'GRADY et al., 2003). Ergebnisse über den Einsatz von Pimobendan im okkulten Stadium der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann liegen bisher noch nicht vor, allerdings werden momentan Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt (SUMMERFIELD et al., 2006). Das Auftreten von Tachyarrhythmien als Nebenwirkung von Pimobendan wurde untersucht und konnte nicht bestätigt werden (BOOTH et al., 2007; O'SULLIVAN et al., 2007c).

1.6.4. Diuretika

Die Basis einer Therapie im kongestiven Herzversagen ist die Diurese. Furosemid ist ein sehr häufig in der Veterinärmedizin verwendetes potentes Schleifendiuretikum. Bei nicht ausreichender Wirkung kann es mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton oder Thiaziden kombiniert werden (KITTLESON & KIENLE, 1998).

2. Echokardiographische Untersuchungsmethoden

Zur echokardiographischen Beurteilung und Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann wurden bisher vor allem die konventionellen linksventrikulären Diameternmessungen verwendet. Weitere angewandte sonographische Methoden sind die Messung des EPSS, die Bestimmung der Gewebegeschwindigkeit mit dem gepulsten Dopplerverfahren und die Beurteilung von Blutflussprofilen (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; O'SULLIVAN et al., 2007a). Im Folgenden werden die in dieser Studie verwendeten Techniken beschrieben.

2.1. Volumenbestimmung mit der Scheibchensummationsmethode

Die in der Humanmedizin am häufigsten verwendete und empfohlene Methode zur zweidimensionalen echokardiographischen Volumenmessung des linken Ventrikels ist die biplane Scheibchensummationsmethode berechnet nach der modifizierten Simpsonregel (KURODA et al., 1994; LANG et al., 2005; LANG et al., 2006).

2.1.1. Grundlagen

Beim Mensch wird die Berechnung mit Hilfe des linksapikalen Zwei- und Vierkammerblicks durchgeführt. Das linksventrikuläre Volumen wird aus der Summe mehrerer aufeinandergereihter elliptischer Scheiben berechnet. Die Höhe der einzelnen Scheiben wird als ein Bruchteil der Längsachse angegeben. Oft wird der zwanzigste Teil verwendet. Der Querschnitt der Scheiben wird zur biplanen Bestimmung aus dem Durchmesser des linken Ventrikels im Zwei- und Vierkammerblick berechnet. Wenn es nicht möglich ist, zwei Ebenen aufzunehmen, kann das Volumen auch aus einer Ebene, wie in Abbildung 8 dargestellt, quantifiziert werden. Hierbei wird von einer zirkulären Form der Scheiben ausgegangen. Der am häufigsten eingesetzte Parameter zur Normalisierung auf die Patienten- und somit Herzgröße ist die Körperoberfläche, angegeben in Quadratmetern (FEIGENBAUM, 2005a; LANG et al., 2005; LANG et al., 2006).

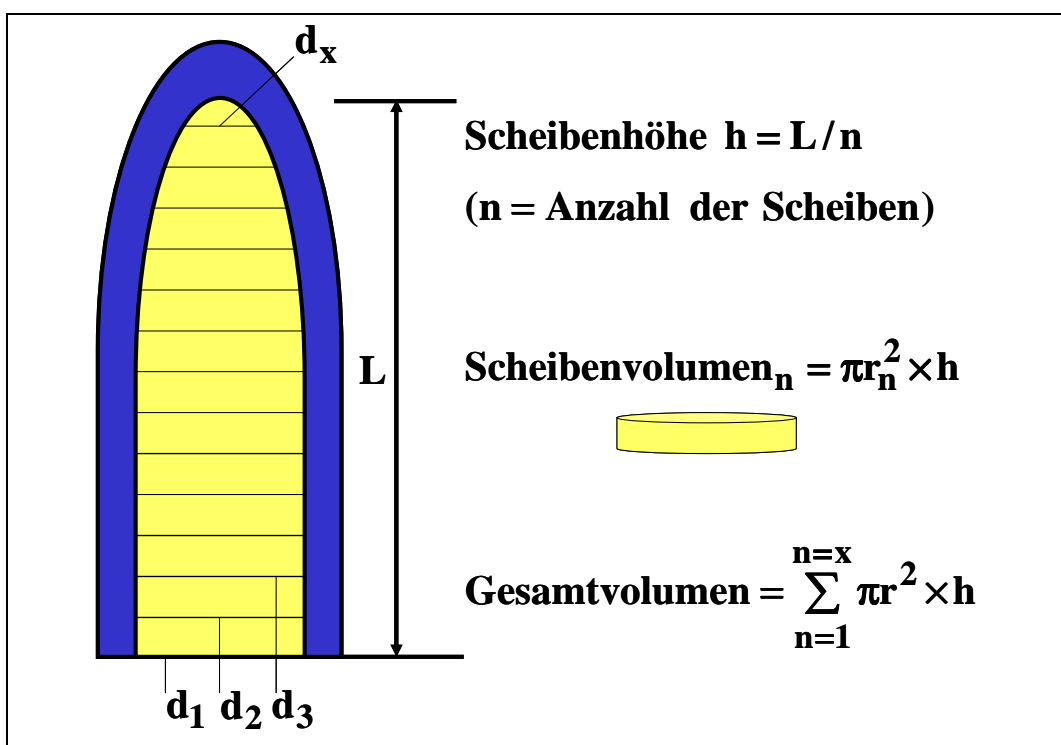


Abbildung 8: Berechnung des linksventrikulären Volumens mit der Scheibensummationsmethode nach Simpson; die linksventrikuläre Kavität wurde in gleich große Scheiben unterteilt, deren Volumen nach oben stehender Formel berechnet wurde; aus der Addition der Volumina aller Scheiben ergibt sich das Gesamtvolumen ($d = \text{Disc (Scheibe)}$, $L = \text{linksventrikuläre innere Länge}$, $r = \text{Radius}$) (nach FEIGENBAUM, 2005a).

Aus dem enddiastolischen und endsystolischen Volumen kann die Ejektionsfraktion nach folgender Formel (Gleichung 1) berechnet werden:

Gleichung 1: Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) (EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, ESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen).

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$$

Das Volumen wird jeweils am Ende der Systole und der Diastole bestimmt. Die endsystolische Messung wird direkt vor Öffnung der Mitralklappe durchgeführt. Die Enddiastole ist als das Bild vor oder direkt am initialen Mitralklappenschluss oder als erstes Bild im QRS-Komplex definiert (KITTLESON & KIENLE, 1998).

2.1.2. Vergleich mit anderen Methoden

Die echokardiographische Bestimmung des ventrikulären Volumens und der daraus errechneten Ejektionsfraktion mit der Methode der Scheibchensummutation nach Simpson korreliert *in vivo* gut mit anderen Techniken, wie der Computertomographie und der Angiographie. *In vitro* entspricht sie dem direkt gemessenen Volumen bei in Formalin fixierten Herzen (PARISI et al., 1979; WYATT et al., 1980; WEISS et al., 1983; KURODA et al., 1994; NOSIR et al., 1999).

2.1.3. Klinischer Einsatz

In der Humanmedizin wurden Studien über die Ejektionsfraktion, bestimmt mit der modifizierten Simpsonregel, bei akutem transmuralen Myokardinfarkt durchgeführt. Mit ansteigendem Schweregrad zeigte sich ein Trend zu höheren Volumina und niedrigerer Ejektionsfraktion (KAN et al., 1984). Eine andere Untersuchung bei Patienten mit globaler Hypokinesie oder nur segmentaler Wandbewegungsstörung zeigte eine gute Korrelation der echokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion mit anderen Techniken. Allerdings war die zweidimensionale Bestimmung der dreidimensionalen unterlegen (NOSIR et al., 1998). Eine weitere humanmedizinische Studie ergab gute Korrelationen zwischen verschiedenen Volumenmessungen aus einer oder zwei Ebenen mit einer dreidimensionalen Referenz *post* Myokardinfarkt (TAKEMOTO et al., 2003). Bei einer anderen Untersuchung zeigte sich die modifizierte biplane Simpsonregel als akkurate Methode bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie oder Klappenerkrankung. Schlechtere Korrelationen mit der Computertomographie ergaben sich bei nur segmentalen ischämischen Bezirken (KURODA et al., 1994). Bei Hunden nach circumflexem Coronararterienverschluss konnte der geschädigte myokardiale Bezirk mit der

zweidimensionalen Echokardiographie ermittelt werden und die myokardiale Masse mit der modifizierten biplanen Simpsonregel bestimmt werden (WEISS et al., 1983). Beim Dobermann wurden bisher keine Studien zur Scheibchensummationsmethode nach Simpson durchgeführt. Es liegen keine Referenzwerte vor. Abbildung 9 stellt die linksventrikuläre Volumenmessung mit der Scheibchensummationsmethode beim Hund dar.

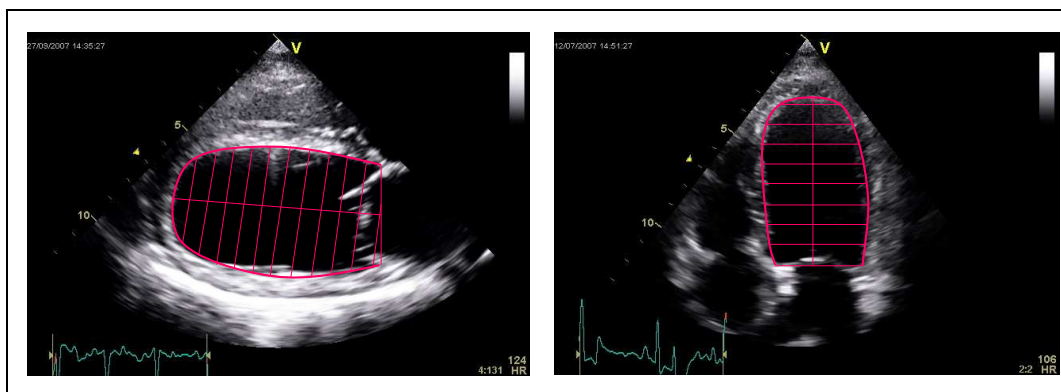


Abbildung 9: Sonographische Darstellung des linken Ventrikels eines Dobermanns am Ende der Diastole und Messung des enddiastolischen Volumens mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson; das linke Bild zeigt die Messung in der rechts parasternalen Längsachse, im rechten Bild ist der linksapikale Vierkammerblick dargestellt.

2.2. Myocardial Performance Index

Der Myocardial Performance Index ist eine einfache und reproduzierbare Methode, die zur Beurteilung der systolischen und diastolischen myokardialen Leistung eingesetzt werden kann (TEI et al., 1995).

2.2.1. Grundlagen

Mit dem Myocardial Performance Index kann durch die Kombination systolischer und diastolischer Zeitintervalle die ventrikuläre Funktion beurteilt werden. Zur Berechnung werden die isovolumische Kontraktions- und Relaxationszeit wie in unten stehender Formel (Gleichung 2) addiert und durch die Ejektionszeit geteilt.

Gleichung 2: Gleichung zur Berechnung des Myocardial Performance Index (a = Zeitintervall a: Dauer vom Ende der spätdiastolischen A-Welle bis zum Beginn der frühdiaastolischen E-Welle, b = Zeitintervall b: entspricht der Ejektionszeit (ET), IVC = isovolumische Kontraktionszeit, IVR = isovolumische Relaxationszeit).

$$\frac{(a - b)}{b} = \frac{(IVC + IVR)}{ET}$$

Zur Bestimmung dieser Zeitintervalle misst man, wie in Abbildung 10 dargestellt, den Zeitraum zwischen Ende und Anfang des Mitraleinflusses (Zeitintervall a), dies entspricht der Dauer der isovolumischen Relaxations- und Kontraktionszeit und der Ejektionszeit. Die alleinige Dauer der Ejektionszeit beschreibt

Zeitintervall b. Von Zeitintervall a wird Zeitintervall b subtrahiert um die isovolumischen Zeiten zu erhalten. Diese werden anschließend durch die Ejektionszeit dividiert (TEI, 1995; TEI et al., 1995).

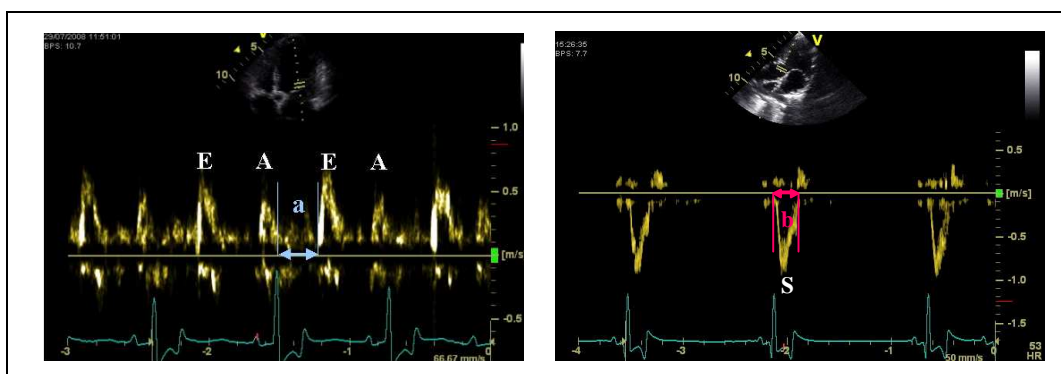


Abbildung 10: Linksventrikuläre Blutflussprofile im Herzen eines Dobermannes, dargestellt mit dem gepulsten Spektraldoppler. Das linke Bild zeigt den Mitralklappeneinfluss mit der frühdiastolischen E- (E) und der spätdiastolischen A-Welle (A); das Zeitintervall a ergibt sich aus dem Zeitraum zwischen dem Ende der A- und dem Beginn der E-Welle. Das rechte Bild zeigt den Aortenausfluss in der Systole (S); Zeitintervall b stellt die Ejektionszeit dar. Aus den beiden Zeitintervallen a und b kann nach oben stehender Formel (Gleichung 2) der Myocardial Performance Index nach Tei berechnet werden.

2.2.2. Techniken

Der Myocardial Performance Index, bestimmt mit dem gepulsten Spektraldoppler anhand des linksapikalen Mitraleinfluss- und Aortenausflussprofils, korreliert gut mit der simultanen invasiven Messung der ventrikulären Funktion (TEI et al., 1997; LACORTE et al., 2003). Für die Bestimmung des Indexes mit dem Blutflussdoppler benötigt man meist zwei Aufnahmen für die unterschiedlichen Flussprofile. Neuere Studien evaluieren den Einsatz des Gewebedopplers für diese Methode. Anhand der Gewebegeschwindigkeit am Mitralannulus kann der Index, wie in Abbildung 11 dargestellt, mit nur einer Ultraschallaufnahme bestimmt werden. Auch diese Technik korreliert gut mit invasiven Methoden und der konventionellen Blutflussdopplertechnik (TEKTEN et al., 2003a; CANNESSON et al., 2006; HORI et al., 2007; SU et al., 2007). Sowohl mit dem Blutfluss- als auch mit dem Gewebedoppler bestimmt, ist der Myocardial Performance Index abhängig von Vor- und Nachlast (CHEUNG et al., 2004; LAVINE, 2005a; 2005b; LIND et al., 2005; CANNESSON et al., 2006).

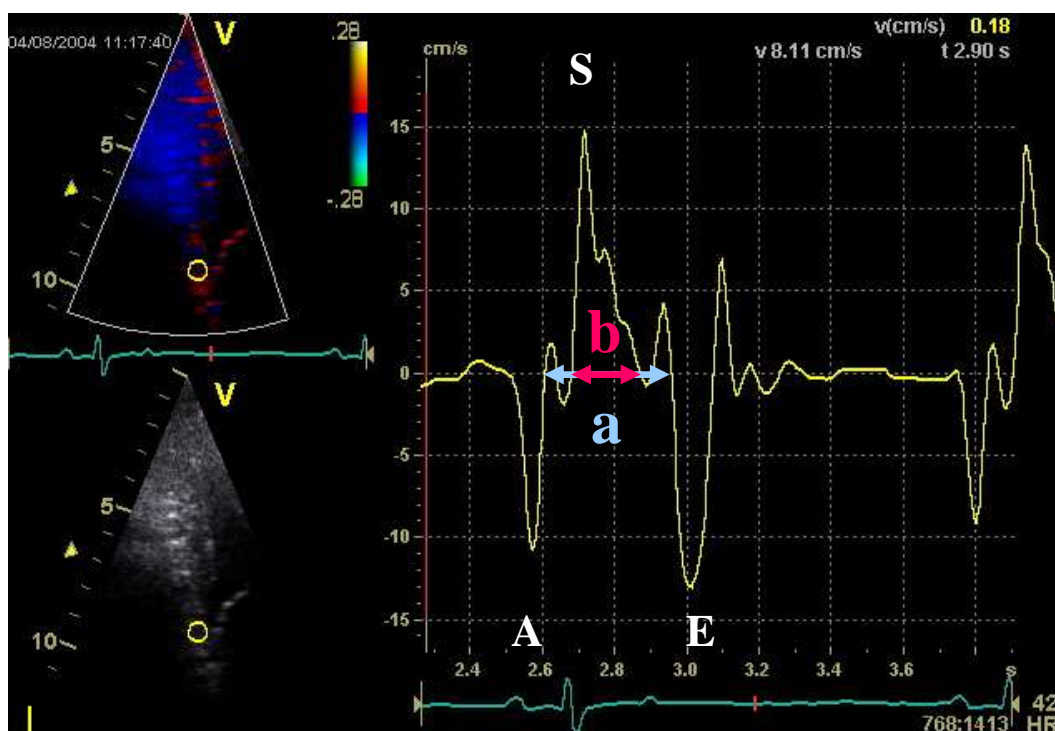


Abbildung 11: Gewebegeschwindigkeitskurve am septalen Mitralannulus erstellt mit dem Softwareprogramm EchoPac® Q-Analyse. Zeitintervall a stellt den Zeitraum zwischen dem Ende der spätdiastolischen A- (A) und der frühdiaastolischen E-Welle (E) dar. Zeitintervall b beschreibt die Dauer der systolischen S-Welle (S), diese entspricht der Ejektionszeit. Aus den beiden Intervallen kann nach oben stehender Formel (Gleichung 2) der Myocardial Performance Index nach Tei berechnet werden.

2.2.3. Klinischer Einsatz

Studien aus der Humanmedizin untersuchten den Einsatz des Myocardial Performance Indexes bei dilatativer und hypertropher Kardiomyopathie, Amyloidose, Myokardinfarkt, kongestivem Herzversagen und anderen Erkrankungen wie beispielsweise Hypertonie (TEI et al., 1995; TEI et al., 1996; DUJARDIN et al., 1998; BRUCH et al., 2000; LAX et al., 2000; POULSEN et al., 2000; ARNLOV et al., 2004; NEARCHOU et al., 2005; MISHRA et al., 2007; MORNER et al., 2007). Speziell bei der dilatativen Kardiomyopathie konnte gezeigt werden, dass der Myocardial Performance Index beim Menschen zur Beurteilung des Schweregrades herangezogen werden kann und einen guten prognostischen Wert hat (TEI et al., 1995; DUJARDIN et al., 1998). In einer anderen Studie wurden bei herzgesunden Kindern, die direkt mit einem an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Patienten verwandt waren, statistisch signifikant erhöhte Werte gefunden. Daraus ergibt sich möglicherweise der Einsatz des Indexes zur Frühdiagnose einer Kardiomyopathie (KHOSITSETH & AUSAYAPAO, 2007).

Der Myocardial Performance Index wurde bereits bei herzgesunden und kardial erkrankten Hunden untersucht. Auch bei den caninen Studien korrelierte der Index gut mit invasiven Messmethoden und stieg bei kardialen Dysfunktionen an (BAUMWART et al., 2005; TESHIMA et al., 2006; TESHIMA et al., 2007). Bei einer Untersuchung zur dilatativen Kardiomyopathie beim Neufundländer wurde der Wert des Index mit höherem Schweregrad der Erkrankung größer (LEE et al., 2002). Eine Untersuchung beim Dobermann mit dilatativer Kardiomyopathie mit dem Blutflussdopplerindex zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den herzgesunden und erkrankten Hunden (BALOI, 2003). Andere vorläufige Studienergebnisse mit dem Gewebedopplerindex und größeren Patientenzahlen ergaben eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion der okkulten Phase der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (BUTZ et al., 2006).

2.3. Farbgewebedoppler

Beim Gewebedoppler handelt es sich um eine Methode zur objektiven Quantifizierung der myokardialen Bewegung. Er funktioniert nach dem gleichen Prinzip wie der Blutflussdoppler, jedoch müssen die Filtereinstellungen zur Messung der langsameren Geschwindigkeit und höheren Amplitude des Gewebes verändert werden. Auch bei der Evaluation der Gewebebewegung gibt es die Möglichkeit einen Spektral- oder Farbdoppler einzusetzen (GARCIA et al., 1998). Mit dem Farbgewebedoppler, bei dem die Dopplerinformation über ein zweidimensionales Graubild gelegt wird, können neben dem Parameter Gewebegeschwindigkeit die Strain und die Strain Rate zur Beurteilung der myokardialen Funktion untersucht werden (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT, 2002; FEIGENBAUM, 2005b). Die technischen, mathematischen und physikalischen Grundlagen und die Validierung verschiedener Systeme und Methoden zur Auswertung beim Hund wurden bereits genau beschrieben bzw. evaluiert (KILLICH, 2006; KELLER, 2007).

2.3.1. Parameter

Bei der Gewebegeschwindigkeit wird die Lageänderung des Myokards pro Zeiteinheit, im Verhältnis zum Schallkopf als Bezugspunkt, gemessen. Sie wird in cm/s angegeben. Eine Gewebegeschwindigkeitskurve beginnt bei longitudinaler Messung, wie in Abbildung 12 dargestellt, mit der positiven S-Welle in der

Systole. Die isovolumischen Phasen vor und nach der S-Welle können als ein- oder zweiphasige Signale beschrieben werden. In der frühen Diastole treten die negative E-Welle (frühdiaastolische Füllung, early diastole) und spätdiaastolisch die ebenfalls negative A-Welle (atriale Kontraktion) auf (D'HOOGHE et al., 2000; VOIGT, 2002; NIKITIN & WITTE, 2004; SUTHERLAND & HATLE, 2004).

Die Strain beschreibt die Verformung des Herzmuskels an der jeweiligen Stelle. Sie ist dimensionslos und wird in % angegeben. Eine longitudinale Strain-Kurve ist, wie in Abbildung 13 dargestellt, negativ mit nur einem spätsystolischen Maximum (D'HOOGHE et al., 2000; URHEIM et al., 2000; YIP et al., 2003; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004).

Die Geschwindigkeit, mit der die Deformation des Myokards stattfindet, ist die Strain Rate. Sie wird als mathematische Ableitung der Strain über die Zeit beschrieben. Ihre Einheit ist s^{-1} . Eine Kurve der longitudinalen Strain Rate beginnt, wie in Abbildung 14 gezeigt, mit der negativen S-Welle in der Systole und weist jeweils eine positive E- und A-Welle in der frühen bzw. späten Diastole auf. Auch hier können wieder zusätzliche Signale für die isovolumische Kontraktions- und Relaxationsphase auftreten (YIP et al., 2003; SUTHERLAND & HATLE, 2004; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004).

2.3.2. Klinischer Einsatz

Es gibt in der Humanmedizin zahlreiche Untersuchungen zum Einsatz des Gewebedopplers bei systolischer und diastolischer myokardialer Dysfunktion. Neben dem Einsatz bei dilatativen, hypertrophen und restriktiven Kardiomyopathien, wird der Gewebedoppler auch bei Klappeninsuffizienzen, rechtsventrikulären Funktionsstörungen, ischämischen und immer häufiger auch bei kongenitalen Herzerkrankungen zur Bestimmung der Herzmuskelfunktion verwendet (GARCIA et al., 1996; PALKA et al., 1997; DUTKA et al., 2000; NAZLI et al., 2003; URHEIM et al., 2003; BAUER et al., 2004; URHEIM et al., 2005). In der Veterinärmedizin wurde der Gewebedoppler speziell beim Hund neben der Mitralklappenendokardiose auch schon zur Evaluation dilatativer Kardiomyopathien eingesetzt (BALOI, 2003; CHETBOUL et al., 2004b; CHETBOUL et al., 2007; JAVORNIK, 2007; O'SULLIVAN et al., 2007a).

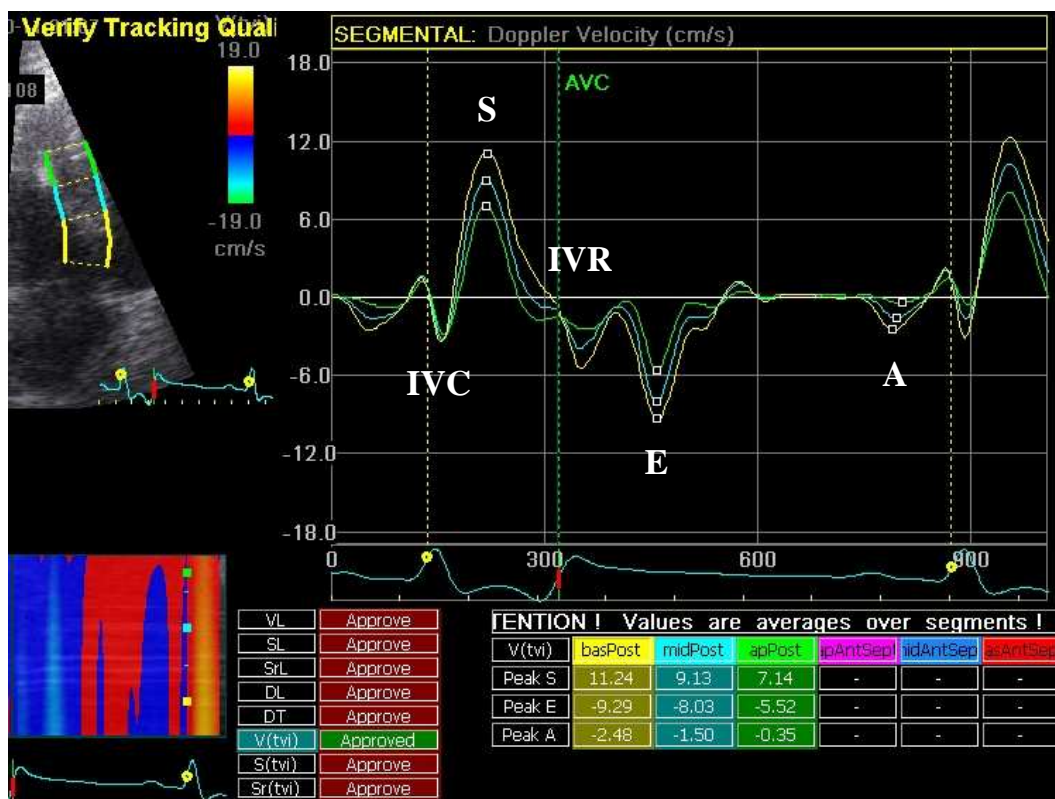


Abbildung 12: Septale longitudinale Gewebesgeschwindigkeitskurven erstellt mit dem Programm EchoPac® 2D Strain (gelb = Gewebesgeschwindigkeit im basalen Segment, blau = Gewebesgeschwindigkeit im mittleren Segment, grün = Gewebesgeschwindigkeit im apikalen Segment, S = systolische Gewebesgeschwindigkeit, E = frühdiastolische Gewebesgeschwindigkeit, A = spätdiastolische Gewebesgeschwindigkeit, AVC = Aortenklappenschluss, IVC = isovolumische Kontraktionszeit, IVR = isovolumische Relaxationszeit).

In der präklinischen Phase der dilatativen Kardiomyopathie können die myokardialen Geschwindigkeiten bereits reduziert sein, obwohl die konventionellen Ultraschallparameter die Diagnose noch nicht sicher bestätigen. Es wurde der Fall einer einjährigen Dogge beschrieben, bei der bei einer Routineuntersuchung deutlich reduzierte systolische und diastolische Gewebesgeschwindigkeiten gefunden wurden. Die konventionellen echokardiographischen Methoden befanden sich noch im Referenzbereich. Nach vier Monaten wurde die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie auch mit den konventionellen Messungen bestätigt (CHETBOUL et al., 2004c). Bei der Muskeldystrophie des Golden Retrievers kommt es häufig zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie, die im Frühstadium mittels konventioneller Ultraschallparameter nicht detektierbar ist. Es konnte gezeigt werden, dass betroffene Hunde trotz teilweise normaler konventioneller echokardiographischer Parameter bereits eine reduzierte systolische und frühdiastolische Gewebesgeschwindigkeit aufwiesen (CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2004b).

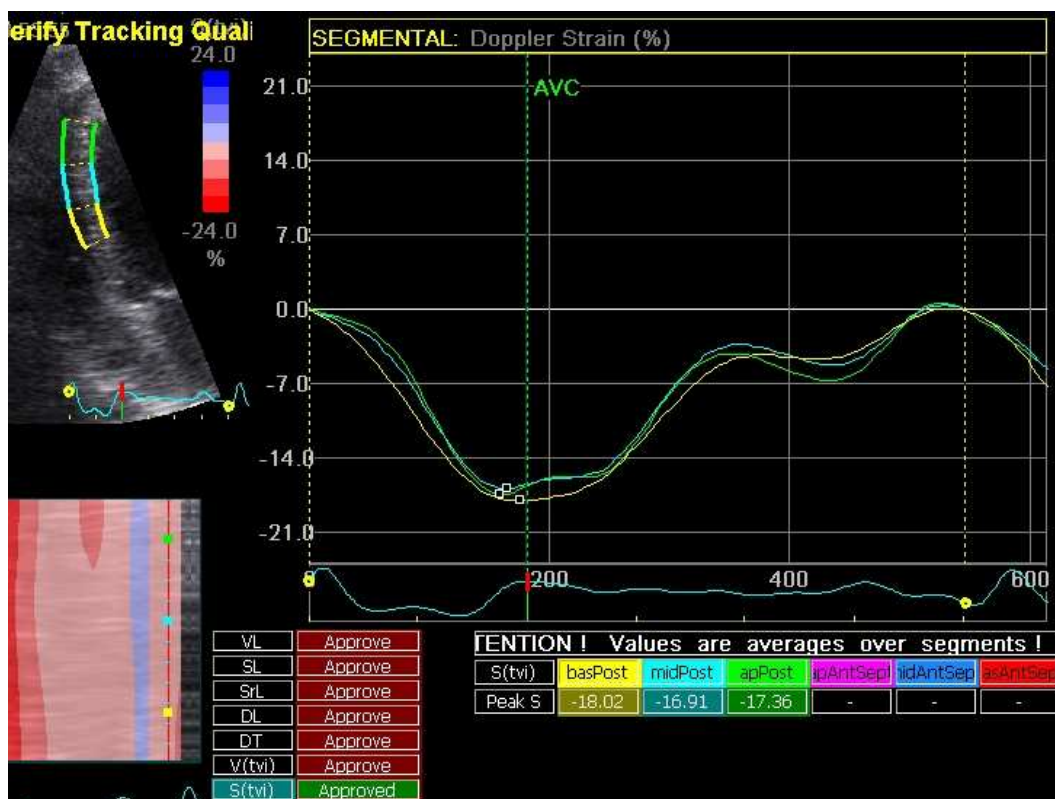


Abbildung 13: Septale Strain-Kurven mit negativem endsystolischem Peak, erstellt mit dem Auswertungsprogramm EchoPac® 2D Strain (gelb = Strain im basalen Segment, blau = Strain im mittleren Segment, grün = Strain im apikalen Segment, AVC = Aortenklappenschluss).

Eine Untersuchung bei Hunden verschiedener Rassen mit dilatativer Kardiomyopathie, unter denen sich auch sechs Dobermänner befanden, zeigte eine reduzierte Strain und verminderte systolische und frühdiastolische Gewebeschwindigkeiten (CHETBOUL et al., 2007). Der Einsatz der Gewebeschwindigkeit beim Dobermann mit dilatativer Kardiomyopathie scheint sich im klinischen Stadium gut für Verlaufskontrollen zu eignen. Allerdings wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen herzgesunden und erkrankten Dobermännern gefunden (BALOI, 2003). In weiteren vorläufigen Studienergebnissen konnte gezeigt werden, dass es bei der Untersuchung der systolischen Parameter der Gewebeschwindigkeit, der Strain Rate und der Strain statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden Stadium und einigen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann gibt (SIMAK et al., 2007). Im klinischen Stadium der dilatativen Kardiomyopathie wiesen Dobermänner reduzierte früh- und spätdiastolische Gewebeschwindigkeiten auf (O'SULLIVAN et al., 2007a).

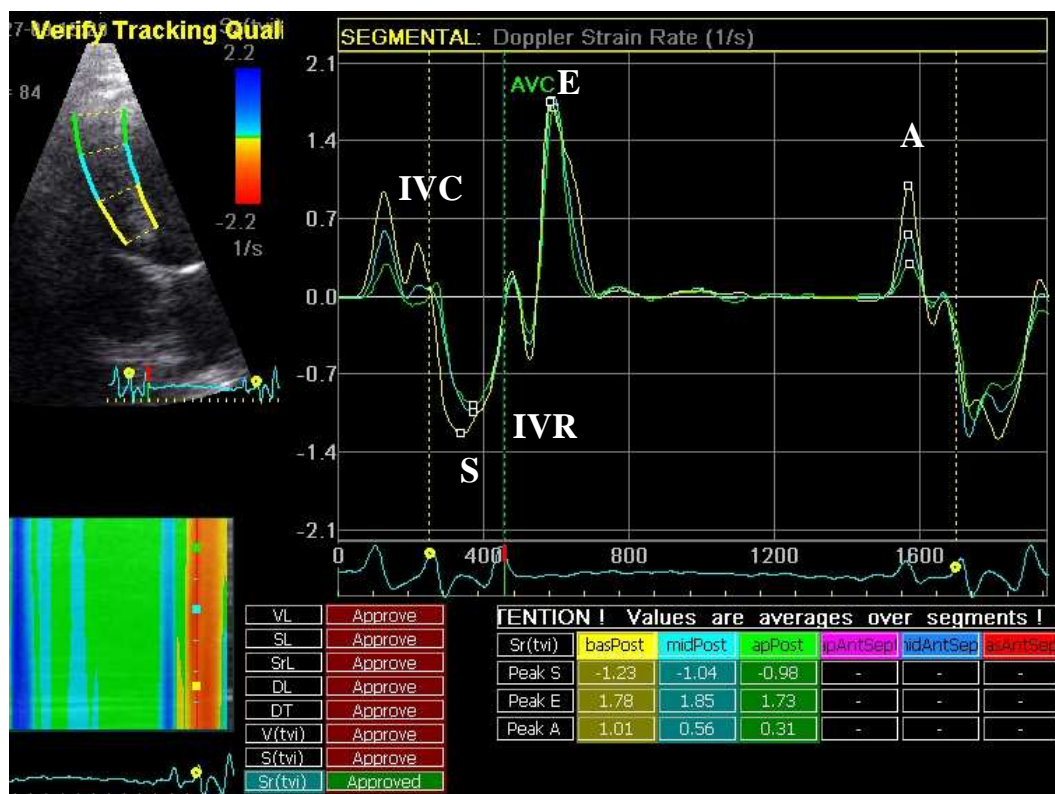


Abbildung 14: Septale Strain-Rate-Kurven erstellt mit dem Programm EchoPac[®] 2D Strain (gelb = Strain Rate im basalen Segment, blau = Strain Rate im mittleren Segment, grün = Strain Rate im apikalen Segment, S = systolische Strain Rate, E = frühdiastolische Strain Rate, A = spät-diastolische Strain Rate, AVC = Aortenklappenverschlusszeit, IVC = isovolumische Kontraktionszeit, IVR = isovolumische Relaxationszeit).

Referenzwerte für die Parameter Gewebegeschwindigkeit, Strain und Strain Rate beim Dobermann wurden bereits erstellt. Sie wurden für die Auswertungsprogramme EchoPac[®] Q-Analyse und EchoPac[®] 2D Strain aus den Daten von herzgesunden Dobermännern bestimmt (KILLICH, 2006; WESS et al., 2006; KELLER, 2007).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Es wurden Daten von 151 Dobermännern, die im Rahmen einer Studie zur dilatativen Kardiomyopathie in der Tierkardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden, in die Auswertungen aufgenommen. Die in die Analyse eingeschlossenen Tiere wurden zwischen August 2004 und September 2007 untersucht.

Die Studienpopulation setzte sich aus 51 an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten und 100 herzgesunden Dobermännern zusammen. Bei einigen Dobermännern wurden im Rahmen von Folgeuntersuchungen mehrfach kardiologische Untersuchungen durchgeführt. Alle Untersuchungen der erkrankten Patienten in den verschiedenen Krankheitsstadien gingen in die Auswertungen ein. Von den herzgesunden Tieren wurde jeweils nur die aktuellste Untersuchung pro Patient in die Auswertungen aufgenommen. Es wurden die Untersuchungen der 100 ältesten im Studienzeitraum vorgestellten herzgesunden Dobermänner ausgewählt. Insgesamt ergeben sich 207 Untersuchungen bei den 151 Dobermännern.

Es erfolgte eine Aufteilung der Studienpopulation in die vier Stadien herzgesund, subklinisch, okkult und dekompensiert. Die Kriterien für die einzelnen Stadien werden unter Kapitel III Punkt 3.1. – 3.4. beschrieben.

73 der untersuchten Dobermänner der Gesamtstudienpopulation waren männlich und 78 weiblich. Ihr Gewicht lag zwischen 23 und 47 kg (Mittelwert 36,0 kg; Median 35 kg). Sie waren zwischen einem und zwölf Jahren alt (Mittelwert 6,3 Jahre; Median 6 Jahre).

2. Einschlusskriterien

Die im Folgenden aufgeführten Einschlusskriterien beziehen sich auf alle in die Studie aufgenommenen Dobermänner. Die Beurteilung des genauen Krankheitsstadiums wird später beschrieben. Zum Ausschluss aus der Studie führten Hinweise auf extrakardiale Krankheiten oder andere kardiale Erkrankungen außer einer dilatativen Kardiomyopathie.

Die Dobermänner mussten phänotypisch reinrassig und älter als zwölf Monate sein. Sie sollten entweder anamnestisch komplett unauffällig oder aber verdächtig für eine dilatative Kardiomyopathie sein. Bei den herzgesunden Hunden musste

die klinische Untersuchung ohne besonderen Befund verlaufen. Bei den erkrankten Tieren durften keine Anzeichen für extrakardiale Krankheiten vorliegen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war zudem ein physiologischer Blutdruck zwischen 100 und 160 mmHg.

Das EKG musste einen regelmäßigen Sinusrhythmus, eine respiratorische Sinusarrhythmie oder die typischen Veränderungen einer dilatativen Kardiomyopathie wie Extrasystolen ventrikulären oder supraventrikulären Ursprungs, Tachykardien oder Vorhofflimmern zeigen. Bradyarrhythmien waren nicht erlaubt. Im Holter-EKG sollten bei den gesunden Hunden nicht mehr als 50 ventrikuläre Extrasystolen in 24 Stunden und keine anderen Tachy- oder Bradyarrhythmien vorkommen. Ein Kriterium für eine dilatative Kardiomyopathie im okkulten oder klinischen Stadium waren über 100 ventrikuläre Extrasystolen in 24 Stunden.

Bei der echokardiographischen Untersuchung durften bei den herzgesunden Dobermännern keine pathologischen Veränderungen vorliegen. Alle linksventrikulären Messparameter und die Spektral- und Farbdopplermessungen sollten im physiologischen Bereich liegen. Bei den von der dilatativen Kardiomyopathie betroffenen Patienten waren sonographisch darstellbare Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie erlaubt, mussten aber je nach Krankheitsstadium nicht unbedingt vorliegen. Bei den Veränderungen handelte es sich beispielsweise um eine schlechte myokardiale Kontraktilität, vergrößerte endsystolische und enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser und darauf zurückzuführende pathophysiologische Folgeerscheinungen.

3. Beurteilung des Krankheitsstadiums

Die Hunde wurden anhand der konventionellen echokardiographischen Parameter (linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraktion), der Holter-EKG-Untersuchung und des Vorberichts in die verschiedenen Krankheitsstadien herzgesund, subklinisch, okkult und dekompensiert eingeteilt.

3.1. Herzgesunde Dobermänner

Als herzgesund wurden Patienten beurteilt, bei denen sowohl anamnestisch als auch bei der klinischen und kardiovaskulären Untersuchung keine Auffälligkeiten vorlagen. Auch durften die Tiere bei keiner vorausgehenden oder im Studienzeitraum noch folgenden Untersuchung pathologische Veränderungen im

Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie zeigen. Das kardiovaskuläre System beeinflussende Medikamente waren nicht erlaubt.

Im EKG sollte ein regelmäßiger Sinusrhythmus oder eine physiologische respiratorische Sinusarrhythmie vorliegen. Die Ausmessung der Amplituden und die mittlere elektrische Herzachse durften nicht pathologisch verändert sein. Brady- oder Tachyarrhythmien waren nicht erlaubt. Die obere Grenze für einen physiologischen Befund waren 50 ventrikuläre Extrasystolen in 24 Stunden.

Der enddiastolische und endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels durften in der M-Mode-Messung in der von rechtsparasternal geschallten Kurzachse 4,8 bzw. 3,8 cm nicht überschreiten. Das Verhältnis vom linken Atrium zur Aorta gemessen in der von rechts geschallten Kurzachse sollte nicht größer als 1,6 sein. Es durften nicht mehr als triviale Veränderungen vom physiologischen Zustand vorliegen.

3.2. Subklinisches Stadium

Für die subklinischen oder die zum Zeitpunkt dieser Untersuchung „noch gesunden“ Hunde galten die gleichen Kriterien wie für die herzgesunden Hunde. Hierbei handelt es sich aber um Patienten, von denen aufgrund weiterer, noch folgender Untersuchungen bekannt war, dass sie noch eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln würden.

3.3. Okkultes Stadium

In diese Gruppe wurden Patienten eingeteilt, die sich den Besitzern noch vollkommen gesund und unauffällig präsentierten. Eine Gabe von Antiarrhythmika, ACE-Inhibitoren oder positiv inotropen Medikamenten führte nicht zum Ausschluss. Bei den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Patienten durften pathologische Veränderungen bei der klinischen und kardiovaskulären Untersuchung vorliegen, wenn diese durch eine Kardiomyopathie verursacht werden konnten.

Diese Hunde wiesen mehr als 100 ventrikuläre Extrasystolen in den elektrokardiographisch untersuchten 24 Stunden auf. Andere Tachyarrhythmien wie supraventrikuläre Extrasystolen oder Vorhofflimmern waren zusätzlich erlaubt. Die Ausmessung der P-Wellen und der QRS-Komplexe musste nicht im physiologischen Bereich liegen.

Alternativ oder zusätzlich konnten alle potentiell mit einer kompensierten dilatativen Kardiomyopathie einhergehenden sonographischen Veränderungen auftreten. Ein innerer linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser größer als 5,0 cm oder ein endsystolischer Durchmesser größer als 4,0 cm mussten den subjektiven Eindruck bestätigen. Es durften elektrokardiographische und sonographische Veränderungen gleichzeitig oder alleine vorliegen.

3.4. Dekompensiertes Stadium

Diese Hunde mussten ohne Therapie vorberichtlich oder bei Vorstellung klinische Anzeichen einer Dekompensation wie Husten, Dyspnoe oder Aszites verursacht durch eine dilatative Kardiomyopathie zeigen. Auch ein symptomfreier Zustand nach bereits begonnener Therapie war möglich. Antiarrhythmika, ACE-Inhibitoren, positiv inotrope Medikamente, Diuretika oder eine Kombination dieser Medikamente waren je nach klinischer Indikation oder aufgrund von Vorbehandlungen durch den Haustierarzt gegeben worden. Des Weiteren mussten die gleichen echo- und elektrokardiographischen Anforderungen wie an das okkulte Stadium mit Ultraschallveränderungen erfüllt sein. Allerdings sollte zusätzlich das Verhältnis vom linken Atrium zur Aorta vergrößert sein.

4. Untersuchungen

Bei jedem Patienten wurden zum Ausschluss anderer Erkrankungen und zur Beurteilung des klinischen Bildes Anamnese, eine klinische und eine kardiovaskuläre Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurden alle Tiere mittels Kurzzeit- und Holter-EKG und Echokardiographie untersucht.

4.1. Anamnese

Die Anamnese umfasste eine Bestimmung des Alters, des Geschlechts und des Gewichts der Hunde. Es wurde eine phänotypische Beurteilung des äußeren Erscheinungsbildes nach dem Standard des Dobermannvereins durchgeführt, um Hybriden von der Studienpopulation auszuschließen. Dem Besitzer wurden insbesondere Fragen zu Synkopen, Husten, Dyspnoe, Zyanose, zur Leistungsfähigkeit, bisherigen Erkrankungen und Medikamentengabe gestellt.

4.2. Klinische und kardiovaskuläre Untersuchung

Bei allen Tieren wurde eine vollständige klinische und eine eingehende kardiovaskuläre Untersuchung durchgeführt. Zu dieser gehörten Herzauskultation,

Pulspalpation und die Beurteilung der Schleimhäute, der kapillären Rückfüllzeit und des Jugularvenenpulses.

4.3. Blutdruckmessung

Es wurde eine nicht-invasive Blutdruckmessung durchgeführt. Dabei wurde eine zum Beinumfang passende Manschette bei den in Seitenlage gelagerten Patienten an einem der Vorderbeine oberhalb des Karpal- oder an einem der Hinterbeine oberhalb des Tarsalgelenkes angelegt. Die Messung erfolgte mit der Dopplermethode mit dem Gerät Ultrasonic Doppler Flow Detector[®] (Firma Parks Medical Electronics, Oregon, USA). Aus drei aufeinanderfolgenden Messungen wurde der Mittelwert bestimmt.

4.4. Elektrokardiographie

Um das Auftreten möglicher Arrhythmien zu beurteilen, wurden sowohl ein Kurzzeit- als auch ein Holter-EKG über 24 Stunden angefertigt.

4.4.1. Kurzzeit-Elektrokardiographie

Die elektrokardiographische Untersuchung erfolgte in rechter Seitenlage mit dem Gerät Cardiovit[®] (Firma Schiller, Ottobrunn, Deutschland). Es wurden jeweils die drei Standardableitungen nach Goldberger und Eindhoven sowie eine Brustwandableitung bestimmt. Um das mögliche Auftreten von Arrhythmien genauer beurteilen zu können, wurde außerdem ein Ausdruck der Ableitung II nach Eindhoven über sechs Minuten angefertigt.

4.4.2. Holter-Elektrokardiographie

Zur genauen Evaluation von Arrhythmien wurde bei jeder Untersuchung ein Holter-EKG angefertigt. Hierbei wurden die Geräte Custo Flash[®] 200 und 220 (Firma Arcon Systems, Starnberg, Deutschland) eingesetzt. An der seitlichen Brustwand wurden rechts drei und links zwei EKG-Elektroden vertikal untereinander an ausgeschorenen Stellen hinter dem Schulterblatt angeordnet, und das Gerät und die Elektroden mit Verbandsmaterial befestigt (siehe auch Abbildung 4 Kapitel II). Die Dobermänner verbrachten die untersuchten 24 Stunden zu Hause bei ihren Besitzern mit der für sie üblichen körperlichen Belastung. Die Offline-Analyse der digital gespeicherten Daten erfolgte mit dem Softwareprogramm Custo Tera[®] (Firma Arcon Systems, Starnberg, Deutschland).

Die von dem Programm erstellten Ergebnisse der Untersuchung wurden manuell nachbearbeitet, um Fehler bei der Analyse auszuschließen.

4.5. Echokardiographie

Für die Ultraschalluntersuchung wurde das Gerät Vivid[®] 7 (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) eingesetzt. Die Probanden waren unседiert und wurden jeweils in rechter und linker Seitenlage auf einem kardiologischen veterinärmedizinischen Untersuchungstisch gelagert. Sie wurden nicht geschoren, lediglich die zu untersuchenden Stellen wurden mit ausreichend 70-prozentigem Alkohol und Ultraschallkontaktgel vorbereitet. Ein einkanalgiges EKG wurde abgeleitet um etwaige weitere Rhythmusstörungen zu diagnostizieren und eine digitale Speicherung von jeweils drei Herzzyklen zur späteren Analyse möglich zu machen. Für die Aufnahmen wurde ein 2,0/3,5 MHz-Schallkopf verwendet. Als Harmonic-Einstellungen wurden 2,0/4,3 MHz gewählt.

Es wurden bei allen Patienten zweidimensionale Standard-, sowie M-Mode- (Motion Mode), Blutfluss- und Gewebedoppleraufnahmen angefertigt. Die dabei verwendete Terminologie und Orientierung entsprach den Standards des Komitees für Echokardiographie des American Colleges of Veterinary Internal Medicine (THOMAS et al., 1993).

4.5.1. Zweidimensionale Echokardiographie

Für die zweidimensionalen Standardaufnahmen wurden die Patienten von beiden Seiten bei optimal eingestelltem Ultraschallgerät geschallt. In der rechtsparasternalen Längsachse wurden subjektiv die Dimensionen der beiden Ventrikel und Atrien, die myokardiale Kontraktilität und die Morphologie und Motilität der Atrioventrikularklappen beurteilt. Bei der Aufnahme wurde darauf geachtet den linken Ventrikel möglichst ohne Papillarmuskeln darzustellen. Durch drehende Lageveränderung des Schallkopfes wurde der linksventrikuläre Ausflusstrakt dargestellt und hinsichtlich morphologischer Veränderungen untersucht. Die rechtsparasternale Kurzachse wurde auf Höhe der Papillarmuskeln und an der Herzbasis aufgezeichnet. Basal wurden der Durchmesser des linken Atriums und der Aorta gemessen und das Verhältnis der beiden zueinander bestimmt. Außerdem wurde der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt auf mögliche Veränderungen hin untersucht.

Bei den linksapikalen Aufnahmen wurden der Vier- und der Fünfkammerblick aufgezeichnet. Hierbei wurden erneut die Kammerdimensionen und die Globalfunktion sowie der links- und in einer weiteren Schnittebene der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt subjektiv beurteilt.

4.5.2. M-Mode-Echokardiographie

Zur objektiven Beurteilung der linksventrikulären Dimensionen wurden, wie in Abbildung 15 dargestellt, M-Mode-Aufnahmen des linken Ventrikels angefertigt. In der parasternalen Längsachse von rechts wurde die Messung apikal der maximalen Mitralklappenöffnung senkrecht zur langen Achse der linken Kammer durchgeführt. Dabei wurde im zweidimensionalen Bild eine Darstellung der linken Hinterwand ohne Papillarmuskel bevorzugt. Wenn dies nicht möglich war, wurde die linke Wand ohne Papillarmuskel gemessen. Auf Höhe der Papillarmuskeln direkt unterhalb der Mitralklappe wurde in der rechtsparasternalen Kurzachse eine weitere M-Mode-Aufnahme durchgeführt.

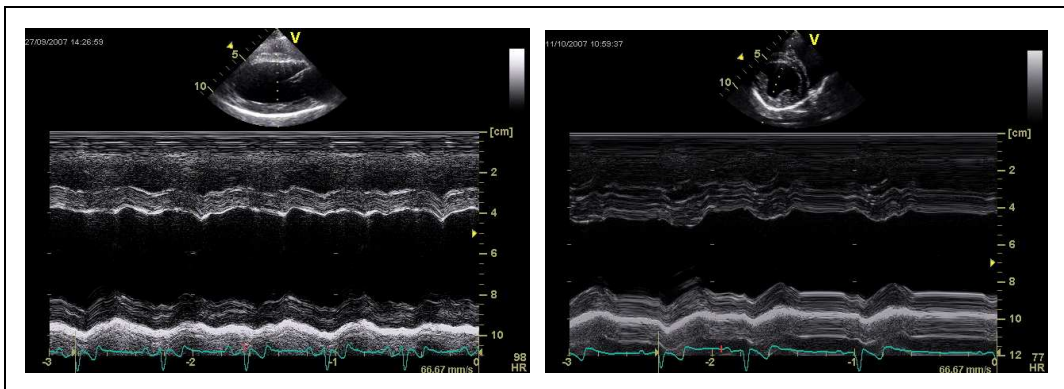


Abbildung 15: M-Mode-Aufnahmen der linken Herzkammer eines Dobermannes. Im linken Bild ist der linke Ventrikel in der rechtsparasternalen Längs-, im rechten Bild in der Kurzachse dargestellt.

4.5.3. Blutflussdoppler-Echokardiographie

Mit dem Blutflussdoppler wurden sowohl die atrioventrikulären als auch die semilunaren Klappen auf Turbulenzen, Insuffizienzen und Stenosen untersucht. Außerdem wurden das atrio- und interventrikuläre Septum auf mögliche angeborene Defekte hin begutachtet und das Vorhandensein eines persistierenden *Ductus arteriosus Botalli* ausgeschlossen. Mit dem gepulsten und kontinuierlichen Spektraldoppler wurden die Einflussprofile über den atrioventrikulären Klappen und die Geschwindigkeiten möglicher Insuffizienzen bestimmt. Zusätzlich wurden die Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta und der Pulmonalarterie gemessen und auch dort möglich Insuffizienzen evaluiert.

4.5.4. Farbgewebedoppler-Echokardiographie

Für die Gewebedoppler-Echokardiographie wurde die allein auf Farbdopplerdaten basierende Technik verwendet. Da die longitudinale Myokardbewegung evaluiert werden sollte, wurde das Septum von linksapikal als Einzelwand aufgenommen. Es wurde so parallel wie möglich zum Schallstrahl ausgerichtet um Winkelfehler zu vermeiden. Die Geräteeinstellung wurde hinsichtlich Gain, Kompression und Filtereinstellungen optimiert. Im Graubild wurde auf die Vermeidung von Artefakten, gute Detailerkennbarkeit und klar beurteilbare Endokardgrenzen geachtet. Danach wurde das Farbgewebedopplerbild über die Graubildpixel gelegt und sollte diese komplett überlagern. Die Dopplerbildrate wurde möglichst hoch eingestellt, um eine Verfälschung der Kurven zu vermeiden. Die Puls-Repetitions-Frequenz hingegen wurde so niedrig wie möglich eingestellt, ohne dass Aliasing auftrat. Pro Aufnahme wurden drei Herzzyklen, angelehnt an ein einkanaliges EKG, digital zur weiteren Offline-Analyse gespeichert.

5. Offline-Datenanalyse

Aus den bei der echokardiographischen Untersuchung gespeicherten kardialen Zyklen wurden im Nachhinein die digital aufgenommenen Bilder analysiert und die Messung der verschiedenen Parameter durchgeführt.

5.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraction

Die Messung der linksventrikulären Dimensionen erfolgte wie unter Punkt 4.5.2. erklärt. Bei den Messungen in beiden Ebenen wurden die Durchmesser des interventrikulären Septums, des linken Ventrikellumens und der linken Hinterwand sowohl am Ende der Systole als auch der Diastole bestimmt. Aus dem enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser wurde, wie in Gleichung 3 dargestellt, die Verkürzungsfraction, die ein Maß für die Kontraktilität darstellt, berechnet (BOON, 1998; MOISE & FOX, 1999).

Gleichung 3: Berechnung der Verkürzungsfraction (FS) (LVDD = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole, LVDs = linksventrikulärer Durchmesser in der Systole).

$$FS = \frac{LVDD - LVDs}{LVDD} \times 100$$

5.1.1. Längsachse

Wenn es nicht möglich war, den M-Mode bei der Untersuchung exakt senkrecht zur Längsachse aufzunehmen, wurde bei der Offline-Analyse im Nachhinein ein anatomischer M-Mode an der korrekten Position durch ein zweidimensionales Bild gelegt. Damit sollten Messfehler durch Unter- oder Überschätzung des Ventrikeldurchmessers vermieden werden.

5.1.2. Kurzachse

Auch hier wurde bei der Offline-Analyse auf eine korrekte Aufnahme geachtet. Falls diese nicht gegeben war, wurde auch hier ein anatomischer M-Mode über ein zweidimensionales Bild gelegt um eine möglichst korrekte Aufnahme zu erhalten.

5.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion

Die Beurteilung der linksventrikulären Volumina und der Ejektionsfraktion erfolgte ebenfalls bei der Offline-Datenanalyse im Softwareprogramm EchoPac[®] (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson.

5.2.1. Rechtsparasternale Längsachse

Bei den verwendeten Aufnahmen wurde auf eine möglichst senkrecht zum Schallstrahl stehende Längsachse geachtet. Aufnahmen bei denen der linke Ventrikel subjektiv zu klein erschien, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die im Folgenden beschriebene Messung wurde sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch durchgeführt.

Die Messung wurde an der Ansatzstelle des septalen Segels der Mitralklappe am Übergang vom Endokard zum Ventrikellumen begonnen. Von hier aus wurde die gesamte in dieser Ebene sichtbare Endokardgrenze der linken Kammer bis hin zur Ansatzstelle des parietalen Mitralklappensegel in einer Linie markiert. Durch die Auswertungssoftware des Programms EchoPac[®] wurde nun automatisch noch eine Verbindungslinie zwischen die beiden Mitralklappenansatzstellen gelegt. Senkrecht zu dieser stehend wurde nun eine Linie von der Mitte dieser Geraden zum vorher schon markierten Endokard an der Herzspitze halbautomatisch eingefügt. Durch die Auswertungssoftware wurde nun dieses markierte Ventrikellumen in senkrecht zur Längsachse stehende Scheibchen aufgeteilt.

Anhand der Scheibchensummationsmethode wurden aus dieser monoplanen Messung, wie in Abbildung 9 in Kapitel II dargestellt, das endsystolische und das enddiastolische Volumen der linken Kammer bestimmt. Daraus wurde nach der unter Kapitel II stehenden Formel (Gleichung 1) die Ejektionsfraktion berechnet.

5.2.2. Linksapikaler Vierkammerblick

Für die monoplanen Volumenmessungen im Vierkammerblick, evaluiert aus dem linksapikalen Anschlagwinkel, wurde ebenfalls auf eine optimale Aufnahmetechnik geachtet. Die Längsachse des Herzens, orientiert am interventrikulären Septum, sollte parallel zum Ultraschallstrahl ausgerichtet sein. Hierbei wurde bei den gespeicherten Bildern auf eine möglichst weit sternale Position des Ultraschallkopfes geachtet um die Länge des linken Ventrikels nicht zu unterschätzen. Die Markierung der Endokardgrenzen und der Herzspitze und die Berechnung des linksventrikulären Volumens und der Ejektionsfraktion erfolgten wie für die rechtsparasternale Längsachse bereits erwähnt.

5.3. Myocardial Performance Index

Der Myocardial Performance Index nach Tei wurde sowohl konventionell aus dem Mitraleinfluss- und dem Aortenausflussprofil als auch als neues Verfahren aus Farbgewebedopplerdaten anhand einer Gewebegeschwindigkeitskurve bestimmt. Hunde mit Vorhofflimmern, ventrikulären Tachykardien oder anderen Arrhythmien während der Ultraschallaufnahmen wurden nicht zur Beurteilung des Indexes herangezogen.

Bei beiden Methoden wurde, wie in den Abbildungen 10 und 11 in Kapitel II dargestellt, eine Messung zur Bestimmung des Zeitintervalls vom Ende der spätdiastolischen A-Welle zum Beginn der frühdiaastolischen E-Welle durchgeführt (Zeitintervall a). Außerdem wurde die Dauer der Ejektionszeit bzw. der S-Welle bestimmt (Zeitintervall b). Daraufhin wurde der Index mit Hilfe der Auswertungssoftware nach der unter Kapitel II stehenden Formel (Gleichung 2) berechnet.

5.3.1. Spektraldoppler

Für diese Auswertung wurden Blutflussprofile, erstellt mit dem gepulsten Spektraldoppler, verwendet. Der Mitralklappenein- und der Aortenausfluss gingen in die Analyse ein.

Beim Mitralklappeneinflussprofil im linksapikalen Vierkammerblick wurde auf einen möglichst parallel zum Schallstrahl verlaufenden Blutfluss geachtet. Jeweils drei aufeinanderfolgende Herzzyklen gingen in die Auswertung ein. Die E- und die A-Wellen für die frühdiastolische Ventrikelfüllung bzw. für die atriale Kontraktion am Ende der Diastole sollten klar erkennbar und gut abgrenzbar sein. Dabei diene das einkanalig mitlaufende EKG zur Orientierung im Herzzyklus. Im Blutflussprofil wurde dann der Abstand vom Ende der A-Welle zum Beginn der E-Welle gemessen. Hierbei wurde der Zeitpunkt verwendet, bei dem der Anfang oder Schluss der jeweiligen Welle die Nulllinie traf.

Das Aortenaufflussprofil wurde im linksapikalen Fünfkammerblick gemessen, wobei auch hier wieder auf einen möglichst parallel zum Schallstrahl verlaufenden Aortenfluss geachtet wurde. Außerdem wurden die Zyklen gewählt, bei denen die Herzfrequenz möglichst wenig von der Herzfrequenz des Mitraleinflussprofils abwich. Zur Bestimmung der Ejektionszeit wurde die Dauer des Ausflusses in der Systole bestimmt. Hierbei wurde das Zeitintervall zwischen der Anfangs- und Endberührung der Welle mit der Nulllinie gemessen (Abbildung 10 Kapitel II).

5.3.2. Farbgewebedoppler

Die Gewebedopplerauswertung wurde im Farbgewebedopplerbild mit der Darstellung des Septums als Einzelwand durchgeführt. Mit der Auswertungssoftware EchoPac[®] Q-Analyse (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) wurde eine kreisförmige Messzelle (ROI, Region Of Interest) mit sechs Millimetern Durchmesser in den basalen Teil des Septums nahe des Ansatzes der Mitralklappe gelegt. Die ROI wurde manuell in der Enddiastole und Endsystole im Myokard verankert. Die Bewegung des Herzmuskels zwischen diesen beiden Punkten wurde dann automatisch durch das Auswertungssystem nachverfolgt. Wenn die ROI sich nicht optimal der Bewegung des Myokards anpasste, wurde zur Verbesserung eine manuelle Korrektur durchgeführt. Zwei unterschiedliche Herzzyklen gingen in die Auswertung ein. Aus der Bewegung im basalen Teil des Septums wurde von dem Auswertungsprogramm eine Gewebegeschwindigkeitskurve mit systolischer S-, frühdiastolischer E- und spät-diastolischer A-Welle erstellt. Die verschiedenen Wellen wurden mithilfe des mitlaufenden EKGs identifiziert. Wenn die Wellen nicht eindeutig zu erkennen waren, wurden die zeitlichen Filter verringert um die

Kurven besser beurteilen zu können. Es wurde wieder die Zeit zwischen dem Ende der A- und dem Beginn der E-Welle jeweils beim Nulldurchgang gemessen. Die Dauer der S-Welle wurde auch auf der Nulllinie evaluiert (Abbildung 11 Kapitel II).

5.4. Gewebedopplerparameter

Mit dem Programm EchoPac[®] 2D Strain BT 05 und BT 06 (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) wurden die longitudinale Gewebegeschwindigkeit, Strain und Strain Rate im interventrikulären Septum im basalen, mittleren und apikalen Segment anhand von Farbgewebedopplerdaten untersucht.

5.4.1. Zyklusauswahl, Herzfrequenzbestimmung und Zeitmarker

Für die Auswertung wurde aus den drei aufgenommenen Herzzyklen derjenige ausgewählt, der die beste Qualität hinsichtlich Ultraschallsignal und EKG aufwies. Der Anfang und das Ende des jeweiligen Herzzyklus wurden automatisch bei der elektrokardiographischen Q-Zacke markiert, allerdings wurde das Zeitintervall nochmals manuell überprüft.

Die Zeitmarker wurden im Programm EchoPac[®] Q-Analyse gesetzt (LIND et al., 2002). Zuerst wurde mittels manuellem Tracking, wie unter Punkt 5.3.2. schon erklärt, eine Messzelle ins basale Septum gesetzt und mithilfe des Auswertungsprogramms eine Gewebegeschwindigkeitskurve erstellt. Beim Durchtritt des aufsteigenden Schenkels der S-Welle durch die Nulllinie nach dem QRS-Komplex wurde die Aortenklappenöffnung und beim Durchtritt des absteigenden Schenkels der Aortenklappenschluss gesetzt. Am Beginn des absteigenden Schenkels der E-Welle auf Höhe der Nulllinie wurde die Mitralklappenöffnung und beim Nulldurchgang am Ende der A-Welle der Mitralklappenschluss markiert.

5.4.2. Tracking und Kurvenanalyse

Im Programm EchoPac[®] 2D Strain wurden, wie in Abbildung 16 dargestellt, die Endokardgrenzen des Septums manuell markiert. Die Software erkannte daraufhin das Septum in seiner gesamten Breite und teilte es in ein basales, ein mittleres und ein apikales Segment ein, wobei sich die Markierungen automatisch im Herzzyklus mit dem Septum mitbewegten. Zur Beurteilung der Trackingqualität wurde vom Programm eine Empfehlung zur Aufnahme oder Ablehnung des

Trackings in allen drei Segmenten abgegeben. Bei Ablehnung wurde das Tracking so lange wiederholt bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wurde. Wenn das nicht möglich war, wurde ein anderer Herzzyklus gewählt und bei Nichtgelingen die jeweilige Aufnahme von der Analyse ausgeschlossen.

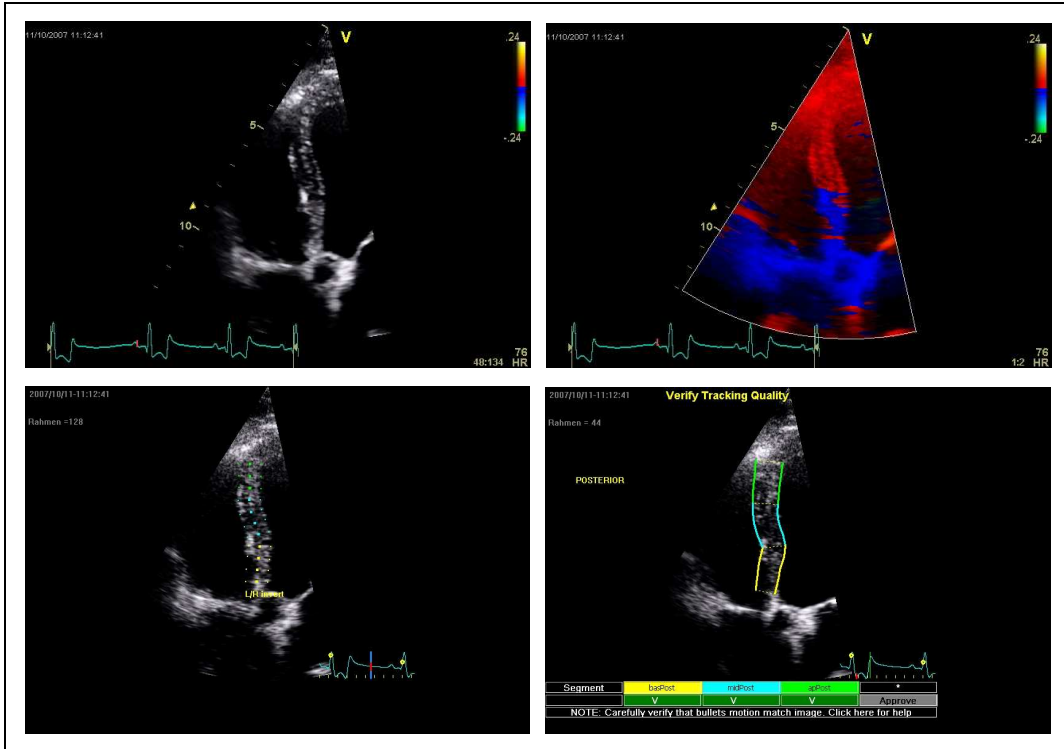


Abbildung 16: Echokardiographische Darstellung des Septums als Einzelwand für die Farbgewebedoppleranalyse im Programm EchoPac®; oben links: reines Graubild, oben rechts: die gleiche Aufnahme jetzt mit der Farbgewebedopplerinformation überlagert, unten links: getracktes Septum, unten rechts: Beurteilung der Trackingqualität durch das Softwareprogramm, die grünen Felder unter der jeweiligen Segmentfarbe stehen für ein als optimal beurteiltes Tracking.

Aus den aus reinen Dopplerdaten erstellten Kurven wurden nun die Mittelwerte über die Myokardsegmente für die jeweiligen Parameter in eine Excel-Tabelle extrahiert. Die Wellenmaxima wurden bereits automatisch durch das Programm markiert, mussten aber teilweise noch korrigiert und hinsichtlich ihrer Lage am höchsten oder tiefsten Punkt optimiert werden.

Es wurden sowohl bei der Gewebegeschwindigkeit als auch bei der Strain Rate das Maximum der S-Welle in der Systole und die Maxima der früh- oder spätdiastolischen E- und A-Wellen gemessen. Außerdem wurde die spätsystolische Strain bestimmt.

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit den Programmen MedCalc® Statistical Software und SPSS® (Statistical Package for the Social Science) für Windows durchgeführt. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Um

die Normalverteilung der Daten zu kontrollieren wurden Histogramme und Q-Q-Plots beurteilt. Die Verteilung der physiologischen und echokardiographischen Parameter der Gesamtgruppe der herzgesunden und der erkrankten Dobermänner wurde mittels deskriptiver Statistik evaluiert.

6.1. Erstellung von Referenzwerten

Die Erstellung der Referenzwerte für Dobermänner für die unterschiedlichen echokardiographischen Parameter aus den Daten der herzgesunden Dobermänner erfolgte ebenfalls mit deskriptiver Statistik. Die Referenzwerte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

6.2. Vergleich der Krankheitsstadien

Zur Beurteilung der echokardiographischen Untersuchungen bei den herzgesunden Hunden und in den einzelnen Stadien der Erkrankung wurde das gemischte lineare Modell verwendet. Damit sollte eine Beeinflussung der Daten der erkrankten Patienten durch das teilweise häufigere Auftreten eines Patienten mit mehreren Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten korrigiert werden.

6.3. Vergleich der verschiedenen Parameter

Die verschiedenen sonographischen Parameter wurden mithilfe eines T-Tests für gepaarte Stichproben verglichen. Diese Vergleiche wurden dann durchgeführt, wenn eine Methode auf zwei unterschiedliche Arten oder anhand unterschiedlicher sonographischer Ebenen untersucht wurde.

6.4. Einflussfaktoren

Der Einfluss von Alter, Geschlecht und Gewicht auf die echokardiographischen Parameter wurde ebenfalls mit dem gemischten linearen Modell betrachtet. Vor dieser Analyse wurden die Hunde in verschiedene Alters- und Gewichtsgruppen nach den Schemata in Tabelle 1 eingeteilt.

Tabelle 1: Gewichts- und Altersbereich für die Gruppeneinteilung der herzgesunden Dobermänner für den Test auf die physiologischen Einflussfaktoren.

Gewichtsgruppe	Gewicht in Kilogramm
1	24 - 33
2	34 - 37
3	38 - 47
Altersgruppe	Alter in Jahren
1	1 - 4
2	5 - 6
3	7 - 12

IV. ERGEBNISSE

Es wurden Messungen verschiedener Ultraschallparameter bei insgesamt 207 Untersuchungen bei 100 gesunden und 51 im subklinischen, okkulten oder dekompensierten Stadium der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern durchgeführt. Neben den konventionellen echokardiographischen Messungen zur Einteilung in die verschiedenen Stadien der Erkrankung wurden das enddiastolische und endsystolische Volumen des linken Ventrikels gemessen und daraus die Ejektionsfraktion berechnet. Diese Werte wurden sowohl im linksapikalen als auch im rechtsparasternalen Schallfenster gemessen.

Ein weiterer Aspekt dieser Studie befasste sich mit dem Myocardial Performance Index. Dieser wurde sowohl mit Hilfe der auf Blutflussprofilen beruhenden Spektraldoppleranalyse als auch mit dem Farbgewebedoppler am septalen Mitralannulus bestimmt.

Zusätzlich wurden mit Hilfe des Farbgewebedopplers die Parameter Gewebegeschwindigkeit, Strain und Strain Rate im interventrikulären Septum als Mittelwertmessungen über das basale, das mittlere und das apikale Segment mit dem Programm EchoPac[®] 2D Strain evaluiert. Insgesamt wurden 2609 Parameter gemessen und aus den linksventrikulären Durchmessern und Volumina zusätzlich noch die Verkürzungs- und Ejektionsfraktionen berechnet.

1. Alters-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung

Zur besseren Beurteilung der Patientenpopulation wurden das Alter, das Geschlecht und das Gewicht der Patienten in den verschiedenen Stadien der Erkrankung untersucht. Außerdem wurden die herzgesunden Tiere zur späteren Beurteilung des Einflusses der physiologischen Parameter auf die einzelnen Ultraschallmethoden in Alters-, Geschlechts- und Gewichtsgruppen unterteilt.

1.1. Verteilung in den verschiedenen Stadien

In Tabelle 2 wird die Verteilung der physiologischen Parameter der herzgesunden Dobermänner und der Untersuchungen der Patienten in den verschiedenen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie dargestellt. Wie schon im Studiendesign besprochen, gingen als erkrankte Hunde alle von der dilatativen Kardiomyopathie betroffenen Dobermänner, die im Untersuchungszeitraum vorgestellt wurden, in die Ergebnisse ein. Als herzgesunde Gruppe wurden die 100 ältesten kardiologisch unauffälligen Dobermänner der an der Ludwig-Maximilians-

Universität München vorgestellten Dobermänner herangezogen. Betrachtet man die Anzahl der Patienten in den einzelnen Stadien, ergaben sich fünf Tiere im subklinischen, 38 im okkulten und acht im dekompensierten Stadium.

Tabelle 2: Darstellung der Verteilung von Alter (in Jahren), Gewicht (in Kilogramm) und Geschlecht (Anzahl der Hunde) bezogen auf die einzelnen Untersuchungen der herzgesunden Dobermänner und die verschiedenen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie (subklin. = subklinisch, decomp. = dekompensiert).

		Stadium			
		gesund	subklin.	okkult	decomp.
Anzahl Untersuchungen		100	5	89	13
Alter	Mittelwert	6,2	5,0	6,2	8,3
	Median	5	6	7	7
	Minimum	4	2	1	7
	Maximum	12	7	10	12
Gewicht	Mittelwert	36,2	35,0	36,3	32,8
	Median	35	33	37	32
	Minimum	24	27	25	23
	Maximum	47	43	46	42
Geschlecht	männlich	43	2	44	7
	weiblich	57	3	45	6

Die Untersuchung des Gewichtes im herzgesunden, subklinischen, okkulten und dekompensierten Stadium zeigte eine homogene Verteilung ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Auch beim Vergleich des Gewichtes aller erkrankter Tiere mit der herzgesunden Gruppe ergaben sich keine Unterschiede.

Es bestanden Signifikanzen zwischen dem Alter der Dobermänner im dekompensierten und allen anderen Stadien, wie in Abbildung 17 dargestellt. Hierbei waren nur, wie oben schon erwähnt, die ältesten unauffälligen Hunde aus dem Untersuchungszeitraum als herzgesunde Kontrollgruppe ausgewählt worden. Bei einem Vergleich der herzgesunden Dobermänner mit der kranken Gesamtgruppe, die sich aus dem subklinischen, okkulten und dekompensierten Stadium zusammensetzte, ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters. Es zeigte sich jedoch auch hier ein höherer Mittelwert (6,5 Jahre) für die von der dilatativen Kardiomyopathie betroffenen Tiere.

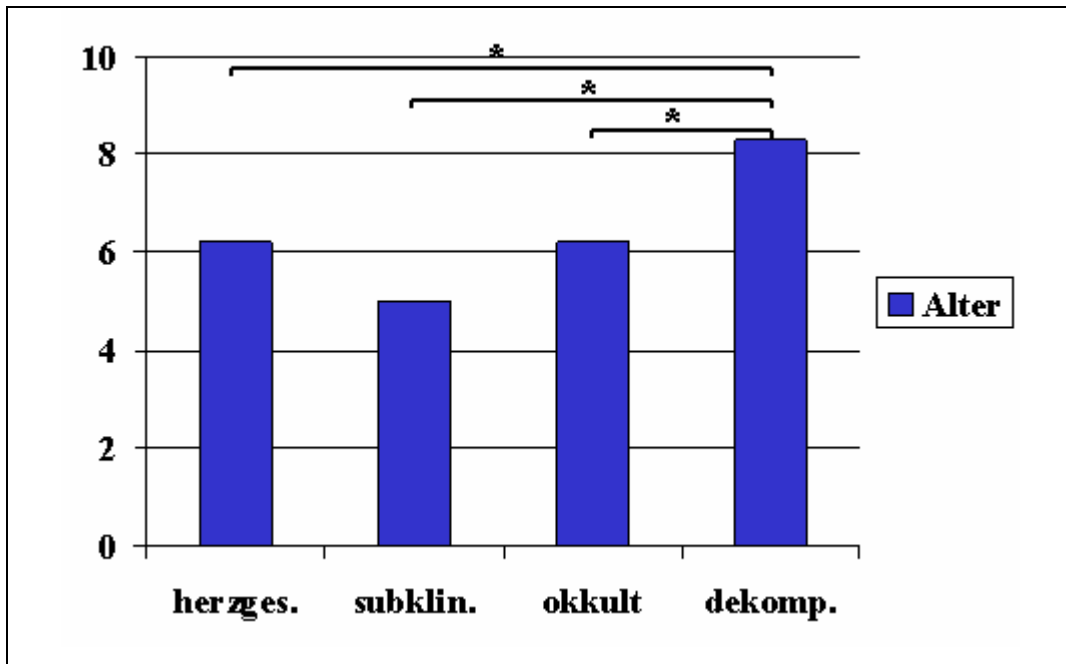


Abbildung 17: Darstellung der Altersverteilung in den einzelnen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann; auf der horizontalen Achse sind die verschiedenen Stadien, auf der vertikalen Achse das Alter in Jahren dargestellt (herzges. = herzgesund, subklin. = subklinisch, dekomp. = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

Tabelle 3 zeigt die Geschlechtsverteilung der Einzeltiere in den einzelnen Krankheitsstadien. Hierbei zeigte sich, bis auf bei der dekompensierte Gruppe, eine relativ homogene Geschlechtsverteilung. Im dekompensierten Stadium waren mehr männliche Tiere vertreten.

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung der Einzeltiere; es werden sowohl die herzgesunden als auch die Daten der an den einzelnen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermänner dargestellt (subklin. = subklinisch, dekomp. = dekompensiert).

Anzahl Einzeltiere		Stadium			
		gesund	subklin.	okkult	dekomp.
Geschlecht	männlich	43	2	21	7
	weiblich	57	3	17	1

Zwischen dem Alter der männlichen und weiblichen Tiere in der herzgesunden, der subklinischen und auch der dekompensierten Gruppe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. Jedoch zeigte sich bei den herzgesunden und den subklinischen Hunden ein Trend zu älteren weiblichen Tieren, im dekompensierten Stadium waren die weiblichen Tiere eher jünger. Bei den okkulten Dobermännern waren die männlichen Hunde signifikant jünger. Betrachtete man das Alter der Patienten in der erkrankten Gesamtgruppe, die sich aus allen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie zusammensetzte, so gab es

keinen statistisch signifikanten Altersunterschied zwischen den beiden Geschlechtern.

1.2. Gruppeneinteilung der herzgesunden Dobermänner

Die herzgesunden Hunde wurden in verschiedene Alters- und Gewichtsgruppen eingeteilt, um den Einfluss physiologischer Parameter evaluieren zu können. In Tabelle 4 und 5 findet sich die Verteilung auf die unter Kapitel III Punkt 6.4. unterschiedlich festgelegten Alters- und Gewichtsgruppen.

Tabelle 4: Darstellung der Verteilung der herzgesunden Dobermänner auf die verschiedenen Altersgruppen mit der jeweiligen Altersspanne in Klammern.

Gruppe	Anzahl der Patienten
1 (1 – 4 Jahre)	23
2 (5 – 6 Jahre)	39
3 (7 – 12 Jahre)	38

Tabelle 5: Darstellung der Verteilung der herzgesunden Dobermänner auf die verschiedenen Gewichtsgruppen mit der jeweiligen Gewichtsspanne in Klammern.

Gruppe	Anzahl der Patienten
1 (24 – 33 kg)	34
2 (34 – 37 kg)	29
3 (38 – 47 kg)	37

2. Auswertbarkeit der Daten

Es wurden 207 Untersuchungen an den 151 Hunden durchgeführt. Jedoch wurden vereinzelt Untersuchungen aufgrund mangelnder Qualität von den Auswertungen für eine oder mehrere Methoden ausgeschlossen. Alle in die Ergebnisse eingegangen Werte wurden aus möglichst optimalen sonographischen Bildern, entsprechend der Methodenbeschreibung in der Literaturübersicht, erstellt.

Die Diametermessungen der linksventrikulären Längsachse wurden bei allen Untersuchungen durchgeführt, die der Kurzachse bei 206. Eine Aufnahme wurde wegen eines nicht korrekten Anschallwinkels von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Volumenbestimmung aus der rechtsparasternalen Längsachse wurde 202 mal durchgeführt. Bei den fünf ausgeschlossenen Bildern war die Spitze des linken Ventrikels bei der Aufnahme abgeschnitten. Eine Evaluierung des Volumens von

linksapikal war in 200 Fällen möglich. Bei den restlichen Untersuchungen war eine Auswertung aufgrund von Artefakten oder einer nicht korrekten Anschallposition nicht möglich.

Der Myocardial Performance Index konnte bei sieben Untersuchungen sowohl mit der Spektral- als auch mit der Gewebedopplertechnik nicht bestimmt werden. Vorhofflimmern und damit keine atriale Kontraktion ließen eine Weiterverarbeitung der Daten nicht zu. Bei der Spektraldopplermethode fielen zusätzlich zehn weitere Untersuchungen weg, es waren entweder keine Mitraleinfluss- oder Aortenausflussprofile aufgezeichnet worden.

Gewebedopplerauswertungen konnten bei allen Untersuchungen durchgeführt werden. Alle analysierten Gewebegeschwindigkeitskurven zeigten eine positive systolische und negative diastolische Wellen, die Kurven der Strain Rate hingegen eine negative systolische und positive diastolische Wellen. Allerdings lag bei sieben Untersuchungen aufgrund von Vorhofflimmern keine A-Welle vor. Die Größe der S- und E-Welle ging jedoch trotzdem in die Ergebnisse ein. Die Strain-Kurven zeigten bei allen Hunden einen negativen Ausschlag.

3. Konventionelle echokardiographische Parameter

Die Ergebnisse der Messungen der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser und der daraus errechneten Verkürzungsfraction bei den herzgesunden Hunden und in den einzelnen Stadien der Erkrankung finden sich im Anhang in Tabelle 9. Diese Messungen wurden in M-Mode-Aufnahmen jeweils in der rechtsparasternalen Längs- und Kurzachse durchgeführt. Das Verhältnis vom linken Atrium zur Aorta wurde im zweidimensionalen Bild gemessen und in Tabelle 10 im Anhang dargestellt.

4. Referenzwerte für Dobermänner

Alle Referenzwerte wurden mit Hilfe der Daten der herzgesunden Dobermänner aus der Studienpopulation ermittelt. Es wurden Referenzwerte für die Volumina des linken Ventrikels sowohl am Ende der Systole als auch der Diastole und die daraus errechnete Ejektionsfraction aus zwei unterschiedlichen Anschallwinkeln bestimmt. Des Weiteren wurden Referenzwerte für den Myocardial Performance Index, der mit zwei verschiedenen Auswertungsmethoden evaluiert wurde, erstellt. Außerdem wurden die Standardwerte für die Gewebedopplerauswertungen mit dem Programm EchoPac[®] 2D Strain ermittelt.

4.1. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion

In Tabelle 6 sind die Referenzwerte für das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen und die daraus errechnete Ejektionfraktion dargestellt. Diese Werte sind für die von rechtsparasternal geschaltete Längsachse und den linksapikalen Vierkammerblick angegeben. Alle Werte wurden pro Quadratmeter Körperoberfläche berechnet.

Tabelle 6: Referenzwerte für die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina (in ml) und Ejektionsfraktionen (in %) für zwei unterschiedlichen Anschallwinkel, erstellt aus den Daten 100 herzgesunder Dobermänner, angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung (BSA = Quadratmeter Körperoberfläche).

	enddiastolisches Volumen/BSA	endsystolisches Volumen/BSA	Ejektionsfraktion/ BSA
rechtsparasternale Längsachse	72,8 \pm 9,3	36,1 \pm 6,8	50,6 \pm 5,1
linksapikaler Vierkammerblick	73,6 \pm 10,7	38,7 \pm 7,6	47,5 \pm 5,6

4.2. Myocardial Performance Index

In Tabelle 7 werden die Referenzwerte für den Myocardial Performance Index angegeben. Diese wurden sowohl für das auf Blutflussprofilen basierende Spektral- als auch für das auf eine Gewebegeschwindigkeitskurve basierende Farbgewebedopplerverfahren mit der EchoPac[®] Q-Analyse erstellt.

Tabelle 7: Referenzwerte für den Myocardial Performance Index basierend auf zwei unterschiedliche Auswertungsmethoden, erstellt aus den Daten 100 herzgesunder Dobermänner, angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung.

	Myocardial Performance Index
Spektraldoppler basierte Methode	0,57 \pm 0,15
Gewebedoppler basierte Methode	0,88 \pm 0,24

4.3. Gewebedopplerparameter

Tabelle 8 zeigt die Referenzwerte für die auf Farbgewebedopplerdaten basierende longitudinale Analyse im Septum. Die Daten wurden mit den Auswertungsmodalitäten von EchoPac[®] 2D Strain erstellt. In einer anderen Studie wurde bei der Gewebegeschwindigkeit ein statistisch signifikanter Gradient zwischen den drei Myokardsegmenten mit den höchsten Werten im basalen und

den niedrigsten im apikalen Segment nachgewiesen. Dies gilt sowohl für die systolischen als auch für die diastolischen Geschwindigkeiten. Für die Parameter Strain und Strain Rate konnte kein bzw. nur ein geringfügiger Gradient nachgewiesen werden (KELLER, 2007). In Bezug auf diese Ergebnisse werden hier für die Gewebegeschwindigkeit Referenzwerte für die drei einzelnen Segmente und für die anderen Parameter nur ein Mittelwert über das gesamte Septum angegeben.

Tabelle 8: Referenzwerte für die longitudinalen Farbgewebedopplerparameter Gewebegeschwindigkeit, Strain und Strain Rate, erstellt aus den Daten 100 herzgesunder Dobermänner, angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (TVI = Gewebegeschwindigkeit).

		Longitudinale Gewebedoppleranalyse im Septum		
		basal	mittig	apikal
TVI in cm/s	S	9,54 ± 2,06	7,87 ± 2,12	6,50 ± 2,54
	E	-5,47 ± 1,82	-4,22 ± 2,08	-2,34 ± 2,39
	A	-4,61 ± 1,86	-3,55 ± 1,72	-2,30 ± 1,53
Strain Rate in s⁻¹	S	-1,41 ± 0,63		
	E	1,52 ± 0,59		
	A	0,98 ± 0,53		
Strain in %		-14,05 ± 4,33		

5. Vergleich der Krankheitsstadien

Alle echokardiographischen Parameter wurden bei den herzgesunden Dobermännern und denen im okkulten und dekompensierten Stadium evaluiert. Bei den linksventrikulären Durchmessern und Volumina sowie bei der Verkürzungs- und Ejektionsfraktion wurde zusätzlich eine Untersuchung von Dobermännern im subklinischen Stadium durchgeführt. Es lagen keine sonographischen Dopplerdaten zur Bestimmung des Myocardial Performance Index und des Gewebedopplers bei den subklinischen Dobermännern vor. Die Ergebnisse aus den verschiedenen Stadien wurden miteinander verglichen. Die Verteilung der Daten in den einzelnen Stadien findet sich für die Volumenbestimmungen, den Myocardial Performance Index und die Farbgewebedopplerparameter im Anhang in den Tabellen 11 – 13.

5.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraction

Nachdem veränderte enddiastolische und endsystolische Durchmesser ein Kriterium für die Einteilung in die okkulte und die dekompensierte Gruppe waren, wurden diese zwei Stadien bei der Beurteilung von Signifikanzen herausgenommen. Es wurde lediglich das herzgesunde mit dem subklinischen Stadium verglichen. Hierbei ergab sich, wie in Abbildung 18 und Abbildung 25 im Anhang dargestellt, kein statistisch signifikanter Unterschied für den enddiastolischen Durchmesser gemessen in der Längsachse, jedoch für die Kurzachse, die beiden endsystolischen Werte und Verkürzungsfractionen.

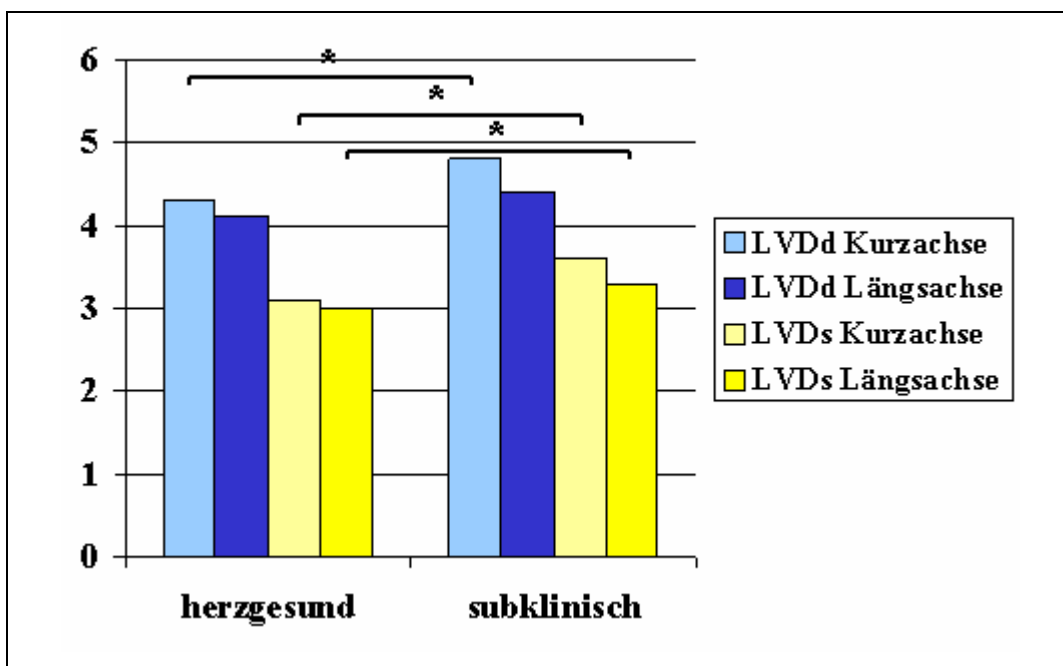


Abbildung 18: Vergleich der konventionellen linksventrikulären Durchmesser (auf der vertikalen Achse in cm angegeben) bei herzgesunden und subklinischen Dobermännern; die horizontale Achse beschreibt die verschiedenen Stadien (LVDd = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole, LVDs = linksventrikulärer Durchmesser in der Systole, * = statistisch signifikant).

5.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraction

Der Vergleich der beiden linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Parameter und der Ejektionsfractionen der gesunden Dobermänner mit denen der zusammengefassten erkrankten Hunde ergab Signifikanzen. Die Volumina nahmen bei den erkrankten Dobermännern zu, die Ejektionsfractionen ab. Für diese Parameter wurde zusätzlich zur Unterscheidung der herzgesunden Tiere von der von der dilatativen Kardiomyopathie betroffenen Gruppe ein Grenzwert berechnet. Dieser wurde je nach Parameter einheitlich bei *circa* 85 % Sensitivität festgelegt. Für die Frühdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie ist ein möglichst sensitiver Test bei ausreichender Spezifität sinnvoll. Exemplarisch für

die anderen Grenzwerte, die sich im Anhang in den Abbildungen 26 – 30 finden, wird in Abbildung 19 der Grenzwert für das endsystolische Volumen gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse dargestellt.

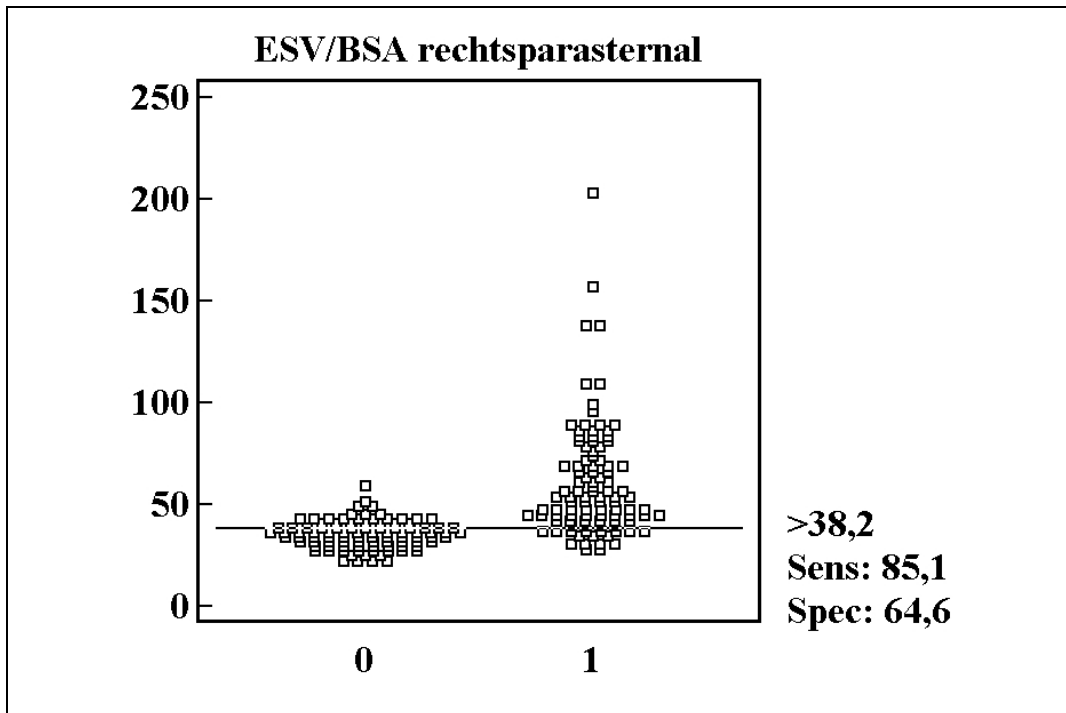


Abbildung 19: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären endsystolischen Volumens (ESV) bei den herzgesunden und den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern und eines möglichen Grenzwertes zur Unterscheidung. Auf der vertikalen Achse wird das ESV in ml pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse angegeben; auf der horizontalen Achse wird das Stadium angegeben (0 = herzgesunde Gruppe, 1 = Gesamtgruppe der an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermänner, Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität).

Außerdem wurde wie bei der konventionellen linksventrikulären Studie zusätzlich zur herzgesunden, okkulten und dekompensierten Gruppe das subklinische Stadium untersucht. Hierbei stellten sich Signifikanzen bei dem Vergleich aller Gruppen zueinander heraus. Eine Ausnahme hierzu bildete die Unterscheidung zwischen dem subklinischen und dem okkulten Stadium. Es wurden zwischen diesen beiden Stadien keine Signifikanzen weder für die endsystolischen noch für die enddiastolischen Parameter und die Ejektionsfraktionen gefunden. Die Ejektionsfraktion gemessen im linksapikalen Vierkammerblick zeigte außerdem keine Signifikanz zwischen dem herzgesunden und subklinischen Stadium. Die entsprechenden Graphiken finden sich im Anhang (Abbildungen 31 – 36).

5.3. Myocardial Performance Index

Für die Unterscheidung zwischen den gesunden Hunden und der erkrankten Gesamtgruppe zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für beide

Auswertungsmodalitäten. Die Werte der von der dilatativen Kardiomyopathie betroffenen Tiere waren größer als die der herzgesunden Kontrollgruppe.

Bei der Evaluierung des Myocardial Performance Index mit dem Spektraldoppler ergaben sich außerdem statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden und okkulten, dem okkulten und dekompensierten und dem herzgesunden und dekompensierten Stadium. Die Werte wurden mit zunehmendem Stadium größer.

Die Untersuchung des Myocardial Performance Index mit der Gewebedopplertechnik zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen dem herzgesunden und dem okkulten Stadium. Die Werte wurden im okkulten Stadium höher, nahmen jedoch zur dekompensierten Gruppe hin wieder ab. Abbildung 20 stellt die Signifikanzen für beide Auswertungsmodalitäten graphisch dar.

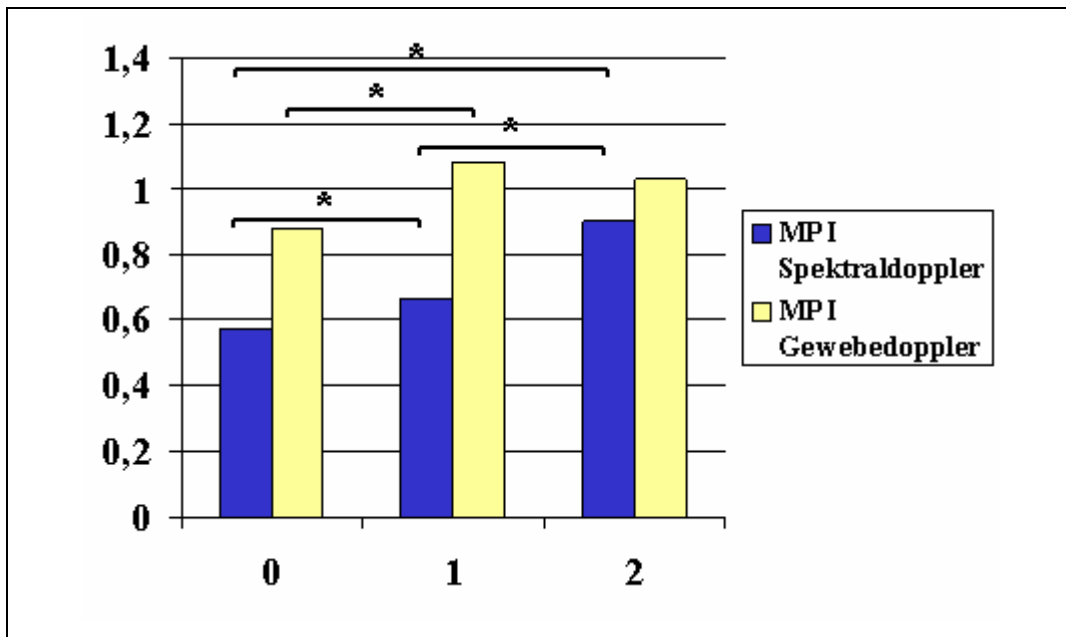


Abbildung 20: Myocardial Performance Index (MPI), ausgewertet mit zwei unterschiedlichen Dopplermethoden; auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen der MPI angegeben (Spektraldoppler = Auswertung anhand von Blutflussprofilen, die mit dem gepulsten Dopplerverfahren erstellt wurden, Gewebedoppler = Auswertung anhand von Gewebegeschwindigkeitskurven, erstellt mit dem Farbgewebedopplerverfahren, 0 = herzgesund, 1 = okkult, 2 = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

5.4. Gewebedopplerparameter

Alle systolischen und diastolischen Gewebedopplerparameter wurden als Globalwerte über das apikale, mittlere und basale Myokardsegment berechnet. Es wurde wie bei den anderen Parametern auch eine Unterscheidung zwischen der herzgesunden und der erkrankten Gesamtgruppe und den einzelnen Stadien herzgesund, okkult und dekompensiert getroffen. Exemplarisch werden die

Signifikanzen für die Strain Rate am Ende dieses Unterpunktes dargestellt (Abbildung 21); die restlichen Diagramme finden sich im Anhang (Abbildungen 37 und 38).

Bei dem Vergleich mit der kranken Gesamtgruppe ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die systolische Gewebegeschwindigkeit, Strain Rate und Strain. Für die früh- und spätdiastolischen Parameter zeigte sich ein Trend zur Abnahme der Werte bei den betroffenen Tieren, jedoch ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied nur für die E-Welle der Strain Rate.

Für den systolischen Parameter der Gewebegeschwindigkeit und der Strain Rate ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden und okkulten, dem okkulten und dekompensierten und dem herzgesunden und dekompensierten Stadium. Für die Strain ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen dem okkulten und dekompensierten und dem herzgesunden und dekompensierten Stadium. Die Werte nahmen für alle drei systolischen Gewebedopplerparameter mit zunehmendem Krankheitsstadium ab.

Die frühdiastolische E-Welle zeigte bei der Gewebegeschwindigkeit signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden und okkulten und dem okkulten und dekompensierten Stadium. Für die E-Welle der Strain Rate ergab sich eine Signifikanz zwischen dem gesunden und dem okkulten Stadium. Die Ergebnisse beider Techniken nahmen vom gesunden zum okkulten Stadium hin ab, allerdings zur Dekompensation hin wieder zu.

Bei der spätdiastolischen atrialen Kontraktion ergaben sich für die Gewebegeschwindigkeitsmethode keine Signifikanzen zwischen den einzelnen Stadien. Jedoch zeigte sich für die A-Welle der Strain Rate ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der herzgesunden und der dekompensierten Gruppe. Für beide Techniken zeigte sich ein abnehmender Gradient im Verlauf von gesund über okkult bis hin zu dekompensiert.

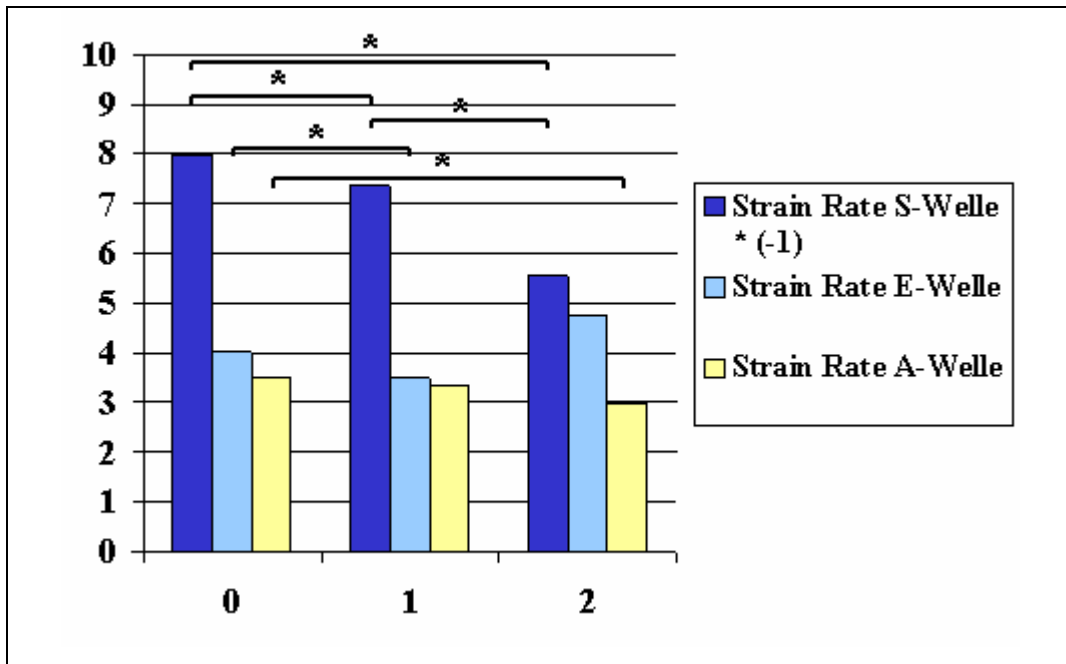


Abbildung 21: Darstellung der septalen Strain Rate beim Dobermann ausgewertet aus Farbgewebedopplerdaten; auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen ist die Strain Rate in s^{-1} angegeben (0 = herzgesund, 1 = okkult, 2 = dekompensiert, * = statistisch signifikant, in der Legende der Abbildung steht * für das Multiplikationszeichen).

6. Vergleich der verschiedenen Parameter

Die echokardiographischen Parameter, die aus unterschiedlichen Anschallwinkeln oder mit unterschiedlichen Methoden gemessen wurden, wurden jeweils paarweise hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit untereinander bei den herzgesunden Hunden untersucht. Es wurden die Ergebnisse der Methoden für die linksventrikulären Durchmesser und die Verkürzungsfraction, die Volumina und die Ejektionsfraction und den Myocardial Performance Index miteinander verglichen. Tabelle 14 im Anhang stellt die Korrelationen der Methoden untereinander dar.

6.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraction

Es wurden der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Diameter und die daraus errechnete Verkürzungsfraction, jeweils ausgewertet anhand zweier unterschiedlicher Anschallwinkel, miteinander verglichen. Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels ausgewertet in der von rechts aufgenommenen Längsachse korrelierte signifikant mit der Messung aus der ebenso angeschallten Kurzachse, obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messungen aus den beiden Aufnahmemethoden bestand. Der Mittelwert war für den enddiastolischen Durchmesser in der Kurzachse größer als in der Längsachse. Die gleichen Ergebnisse galten für den endsystolischen Durchmesser und die

Verkürzungsfraction, wobei die Korrelation für die Verkürzungsfraction weniger gut als für die anderen beiden Werte war. Beispielhaft wird in Abbildung 22 die Differenz zwischen dem endsystolischen Durchmesser gemessen in der Kurzachse und dem gleichen Durchmesser gemessen in der Längsachse dargestellt. Die Graphiken für die restlichen Parameter finden sich im Anhang in den Abbildungen 39 und 40.

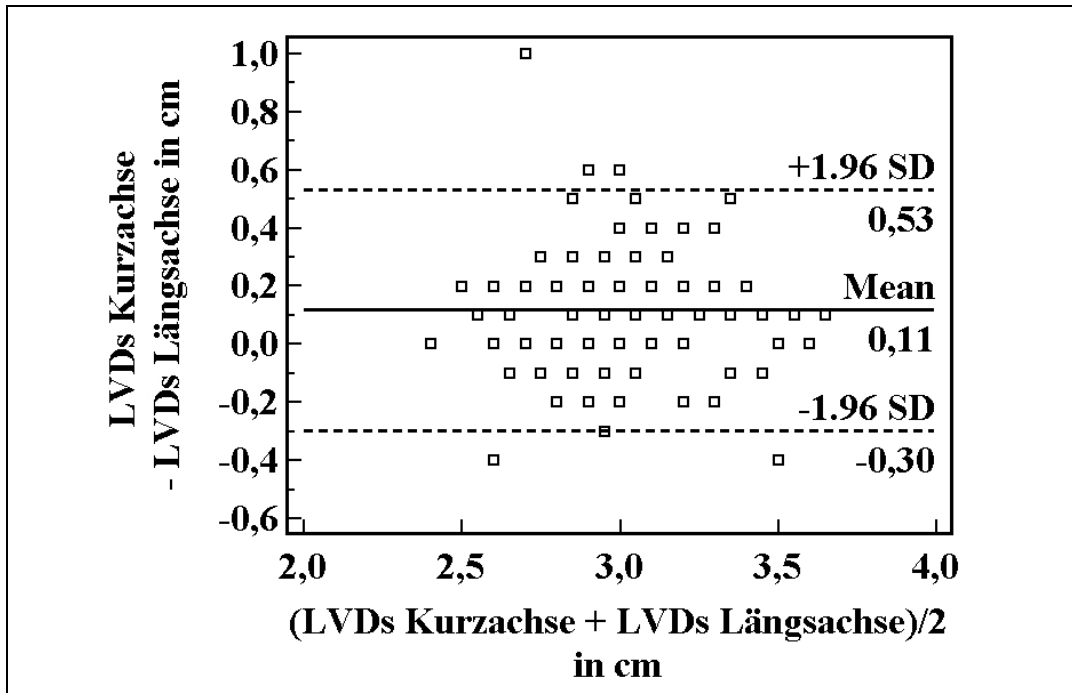


Abbildung 22: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Differenz zwischen den linksventrikulären Durchmessern in der Systole (LVDs) gemessen in der rechtsparasternalen Kurz- und Längsachse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

6.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraction

Sowohl die Ergebnisse für das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen und die Ejektionsfraction wurden hinsichtlich ihrer Korrelation bei der Auswertung verschiedener Anschallwinkel untersucht. Es gingen jeweils die Werte pro Quadratmeter Körperoberfläche in die Auswertungen ein.

Dabei ergab sich, dass die Auswertungen aus der rechtsparasternalen Längsachse signifikant mit denen aus dem linksapikalen Vierkammerblick korrelierten. Jedoch ergab sich nur für das enddiastolische Volumen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden. Es traten höhere Werte für das endsystolische Volumen von linksapikal als von rechtsparasternal bestimmt auf. Bei der Ejektionsfraction verhält es sich genau umgekehrt, der Mittelwert war bei der Auswertung von rechts größer als von links. In Abbildung 23 wird exemplarisch die Differenz zwischen dem endsystolischen Volumen

gemessen im linksapikalen Vierkammerblick und in der rechtsparasternalen Längsachse dargestellt. Die Differenzen für die anderen Parameter finden sich im Anhang in den Abbildungen 41 und 42.

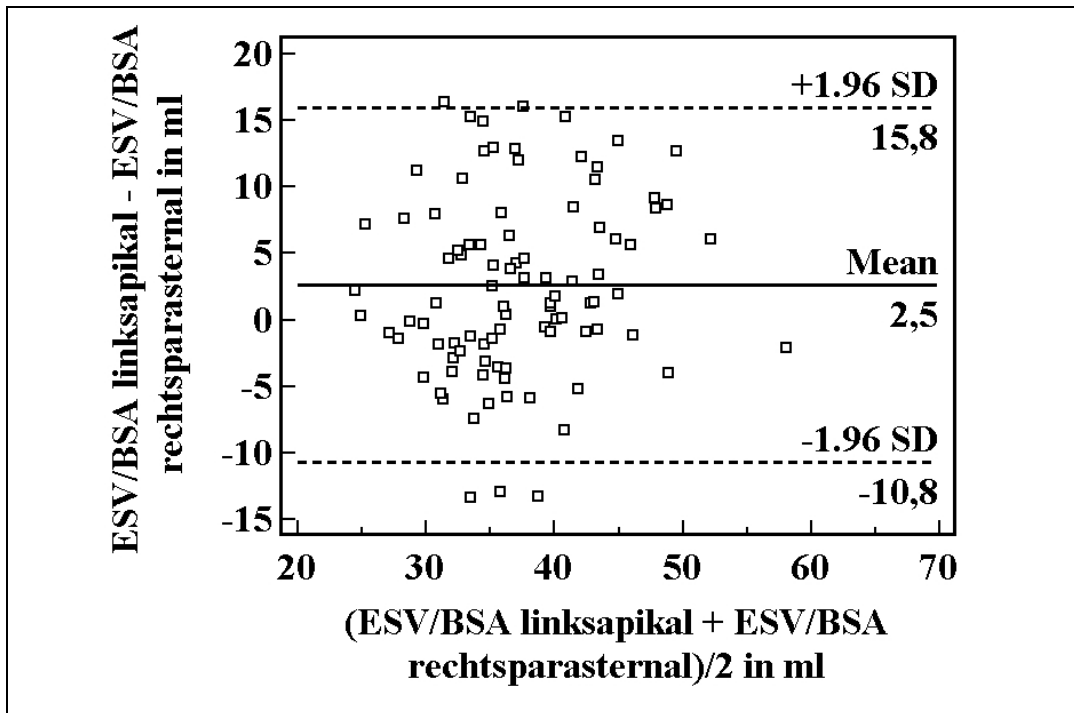


Abbildung 23: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Differenz zwischen den linksventrikulären Volumina in der Systole (ESV) berechnet pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen im linksapikalen Vierkammerblick und in der rechtsparasternalen Längsachse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

6.3. Myocardial Performance Index

Allein für den Myocardial Performance Index gab es keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten Gewebe- und Spektraldoppler. Die Werte aus der Farbgewebedoppleranalyse sind, wie in Abbildung 24 dargestellt, im Durchschnitt signifikant größer als die aus der Spektraldopplerauswertung.

7. Einflussfaktoren

Es wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht und Gewicht auf die einzelnen echokardiographischen Parameter bei den herzgesunden Hunden bestimmt. Der Einfluss der physiologischen Faktoren auf die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser und Volumina, die Verkürzungs- und Ejektionsfraktion wurden jeweils in der rechtsparasternalen und linksapikalen Ansicht untersucht.

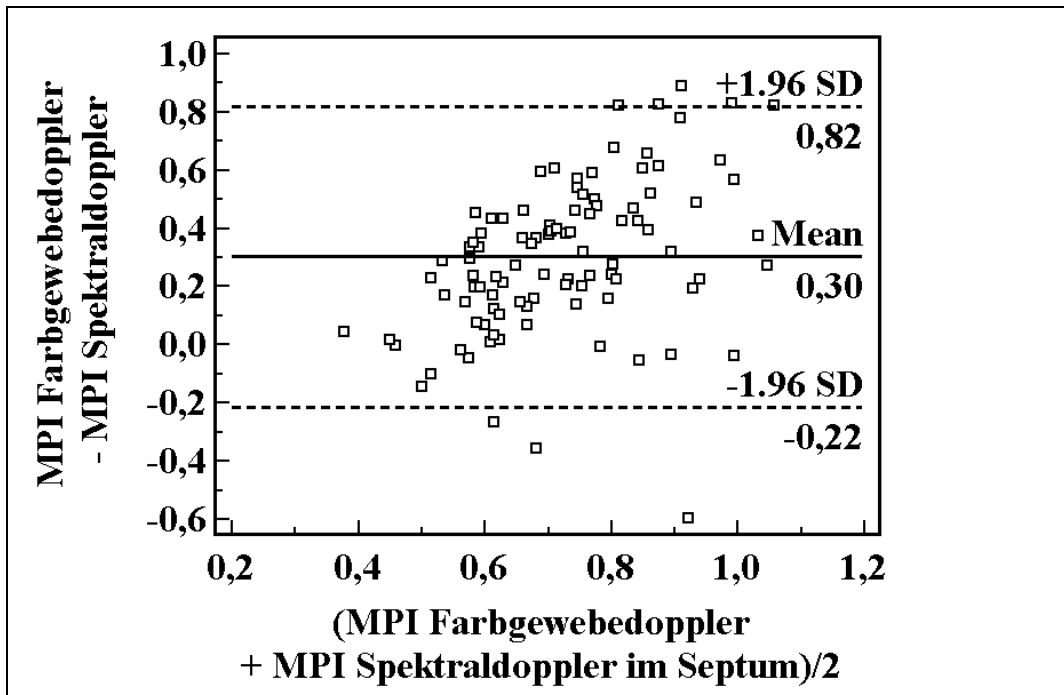


Abbildung 24: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Differenz zwischen dem Myocardial Performance Index (MPI) ermittelt mit der Farbgewebedopplermethode und dem MPI ermittelt mit der Spektraldopplermethode beruhend auf Blutflussprofile (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

Nachdem die Volumina und die Ejektionsfraktion bereits pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben wurden, wurde hierbei davon abgesehen den Einfluss des Körpergewichtes zu evaluieren. Außerdem wurde der Einfluss aller oben erwähnter physiologischer Parameter auf den Myocardial Performance Index, evaluiert mit dem Farbgewebe- und dem Spektraldoppler beruhend auf Blutflussprofilen, getestet.

Bisherige Untersuchungen setzten sich schon ausführlich mit den einzelnen Einflussfaktoren und zusätzlich mit der Auswirkung der Herzfrequenz auf den Farbgewebedoppler, sowohl für das Programm EchoPac® 2D Strain als auch für die EchoPac® Q-Analyse, auseinander (KILLICH, 2006; KELLER, 2007). Deswegen wurden für die Gewebedopplerauswertungen diese Tests nicht erneut durchgeführt.

7.1. Linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfraction

Beeinflusst vom Alter war keiner der hier gemessenen oder errechneten Parameter. Außerdem wurden lediglich der enddiastolische und endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels in der Längsachsenansicht vom Gewicht beeinflusst. Hierbei gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gewichtsgruppe von 34 bis 37 Kilogramm Körpergewicht und den beiden niedrigeren Gewichtsgruppen. Die Diameter zeigten die Tendenz mit größerer

Gewichtsgruppe anzusteigen. Das Geschlecht hatte keine Auswirkung auf die Verkürzungsfraction, jedoch aber einen statistisch signifikanten Einfluss auf die endsystolischen und -diastolischen Durchmesser in der Kurz- und der Längsachse. Hierbei wurden die höheren Werte immer für die männlichen Tiere erzielt.

7.2. Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion

Das linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumen pro Quadratmeter Körperoberfläche und die Ejektionsfraktion wurden nicht vom Alter beeinflusst. Eine Ausnahme hierbei bildete das endsystolische Volumen gemessen aus dem linksapikalen Anschallwinkel. Allerdings gab es auch hier nur einen signifikanten Unterschied zwischen den bis zu vier- und den über sechsjährigen Tieren. Die Werte der jüngeren Hunde waren höher als die der älteren.

Das Geschlecht der Tiere hatte einen statistisch signifikanten Einfluss sowohl auf das enddiastolische Volumen gemessen mit beiden Techniken als auch auf das endsystolische Volumen aus dem linksapikalen Schallfenster bestimmt. Traten diese Unterschiede auf, waren die Werte der männlichen Tiere höher als die der weiblichen.

7.3. Myocardial Performance Index

Ebenfalls wurde der Einfluss der Parameter Alter, Geschlecht und Gewicht auf den Myocardial Performance Index untersucht. Sowohl die Evaluierung des Indexes mit der Gewebe- als auch mit der Spektraldopplermethode wurde nicht von den physiologischen Parametern beeinflusst.

V. DISKUSSION

Die untersuchten echokardiographischen Parameter sind beim Dobermann gut einsetzbar und eignen sich zur Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie auch schon im Frühstadium der Erkrankung. Weitere mögliche Einsatzgebiete sind Verlaufskontrollen bei Einzeltieren und die Beurteilung eines medikamentellen Therapieerfolges.

1. Physiologische Parameter und Stadieneinteilung

Die Analyse ergab, dass die dekompenzierten Hunde älter waren als die herzgesunden und die Hunde in den früheren Stadien der Erkrankung. Dies lässt sich mit dem natürlichen Krankheitsverlauf erklären. Die Krankheit manifestiert sich meist zuerst in Arrhythmien. Erst im weiteren Verlauf und somit bei älteren Tieren tritt kongestives Herzversagen, bedingt durch eine dilatative Kardiomyopathie, auf. Dies zeigte auch eine andere Studie (CALVERT et al., 2000b). Der Altersbereich von einem bis zwölf Jahren sowie das mittlere Alter von 6,5 Jahren der erkrankten Gesamtpopulation korrelieren gut mit anderen Studien, in denen ähnliche Bereiche beschrieben wurden (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Zwischen dem Alter in den früheren Stadien der dilatativen Kardiomyopathie und dem der herzgesunden Population ergaben sich keine Unterschiede. Auch der Vergleich der herzgesunden Tiere mit der kranken Gesamtgruppe ergab eine homogene Altersverteilung. Allerdings wurde auch eine möglichst alte Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen. Diese wurde bewusst so gewählt, um soweit wie möglich auszuschließen, dass die Dobermänner noch später in ihrem Leben erkrankten. Außerdem sollten die Ergebnisse beim Vergleich der Krankheitsstadien nicht durch unterschiedliche Altersgruppen beeinflusst werden. Das Gewicht der Tiere in den unterschiedlichen Gruppen war homogen verteilt, dies war jedoch bei der gleichen Rasse zu erwarten. Auch eine andere Studie fand keine signifikanten Unterschiede in der Gewichtsverteilung zwischen gesunden, okkulten und offenkundig an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern (O'SULLIVAN et al., 2007a).

Die Geschlechtsverteilung war in allen Stadien bis auf das dekompenzierte homogen. Hier gab es prozentual mehr Rüden als Hündinnen. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass weibliche Tiere häufiger am plötzlichen Herztod im okkulten Stadium sterben und somit gar nicht das dekompenzierte Stadium

erreichen. Jedoch kann dies aufgrund der geringen Anzahl dekompensierter Dobermänner in der vorliegenden Studie nur vermutet werden. Ein größerer Anteil betroffener männlicher Tiere stimmt generell mit den Ergebnissen anderer Studien überein. In der von der dilatativen Kardiomyopathie betroffenen Gesamtgruppe waren ebenfalls prozentual mehr männliche als weibliche Tiere vertreten. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Untersuchungen über Dobermänner im kongestiven Herzversagen gefunden (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; MEURS et al., 2007; O'SULLIVAN et al., 2007a).

Im herzgesunden und subklinischen Stadium konnte ein Trend zu älteren weiblichen Tieren festgestellt werden. Bei den Hunden im kongestiven Herzversagen waren die weiblichen eher jünger. Hiermit konnten die Ergebnisse einer Studie nicht bestätigt werden, in der die männlichen Tiere im kongestiven Herzversagen jünger als die weiblichen waren (CALVERT et al., 1997b). Die Untersuchung der erkrankten Gesamtgruppe ergab keinen Unterschied in der Altersverteilung zwischen den Geschlechtern.

Die Einteilung in die verschiedenen Alters- und Gewichtsgruppen für den Einfluss der physiologischen Parameter auf die Ultraschallmethoden bei den gesunden Tieren wurde so gewählt, dass möglichst gleich große Gruppen entstanden. Hiermit sollte eine negative Beeinflussung der statistischen Auswertung durch inhomogene Gruppengrößen vermieden werden.

Die Einteilung in die verschiedenen Stadien erfolgte, wie in anderen Studien beschrieben, in eine herzgesunde Kontrollgruppe, das okkulte Stadium und das dekompensierte oder klinisch-symptomatische Stadium. Bei manchen Untersuchungen wurden jedoch nur Hunde mit sonographischen Veränderungen ohne Anfertigung eines Holter-EKGs ins okkulte Stadium eingeteilt (O'SULLIVAN et al., 2007a; 2007b). Bei der vorliegenden Studie wurden die bisher nur mit dem Holter-EKG zu diagnostizierenden Hunde ins okkulte Stadium zusätzlich mit aufgenommen, da die Unterscheidung der gesamten okkulten Population von der herzgesunden sowohl für Tierärzte als auch für Züchter von großem Interesse ist. Leider konnten zusätzlich nur fünf subklinische Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es wäre wünschenswert, in weiteren Studien mit einer größeren Population, die subklinischen Veränderungen nicht nur der linksventrikulären Durchmesser und Volumina, sondern auch der anderen echokardiographischen Parameter zu evaluieren.

Die Grenzwerte für die endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser wurden ähnlich denen anderer Studien gewählt. Allerdings wurden bei verschiedenen Autoren auch unterschiedliche Werte diskutiert, an die unsere Definition für einen definitiv veränderten Herzultraschall angelehnt wurde (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; O'GRADY, 1995a; 1995b; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b; CALVERT & WALL, 2001; O'SULLIVAN et al., 2007a; 2007b). Da es keinen eindeutigen Wert zur Unterscheidung gibt, könnten die Stadieneinteilung und die Ergebnisse dadurch beeinflusst worden sein. Diesem Problem muss sich jedoch jeder stellen, der sich mit der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann beschäftigt. Zur endgültigen Absicherung wurden daher alle echokardiographischen Aufnahmen durch einen Diplomate für Kardiologie des American und European College of Veterinary Internal Medicine beurteilt.

Eine Überprüfung der Grenzwerte der konventionellen Methoden für die Unterscheidung der herzgesunden von der erkrankten Population war in dieser Studie nicht möglich, da die Einteilung in die verschiedenen Krankheitsstadien zum Teil aufgrund dieser Parameter erfolgte. Wenn sich die neueren sonographischen Methoden weiter etablieren, könnten im Vergleich mit diesen die Grenzbereiche für die herkömmlichen Parameter neu überprüft werden.

2. Konventionelle echokardiographische Parameter

Die Beurteilung der sonographischen Veränderungen im Rahmen der Stadieneinteilung wurde, wie oben schon diskutiert, mit den konventionellen linksventrikulären Durchmessern durchgeführt. Von einem Einsatz der Stadieneinteilung anhand der Verkürzungsfraction wurde abgesehen, diese wurde für die Beurteilung der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann schon kontrovers diskutiert (CALVERT et al., 1997a). Auch andere Untersuchungen teilten Studienpopulationen vor allem anhand der endsystolischen und enddiastolischen Diameter ein (O'SULLIVAN et al., 2007a; 2007b). Bei einer anderen Studie wurde eine Verkürzungsfraction von unter 25 % als abnormal angesehen (MEURS et al., 2007). Eine weitere Untersuchung ergab auch bei herzgesunden Dobermännern eine Spanne für die Verkürzungsfraction zwischen 14 und 39 % (BALOI, 2003). Für die herzgesunden Dobermänner in der vorliegenden Studie ergab sich je nach Anschallwinkel eine Verkürzungsfraction von 21 oder 22 % bis 36 oder 37 %. Bei allen gesunden Hunden lagen jedoch eine

subjektiv physiologische Kontraktilität und linksventrikuläre innere Durchmesser im vorgesehenen Referenzbereich vor. Eine Beurteilung der Verkürzungsfraktion sollte immer im Zusammenspiel mit dem subjektiven Eindruck und den ventrikulären Durchmessern geschehen. Eine Einteilung nur anhand der Verkürzungsfraktion erscheint nicht sinnvoll.

Die Kurzachsenmessungen korrelierten gut mit den Längsachsenmessungen. Jedoch waren die Werte für den linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser in der Kurzachse signifikant größer als in der Längsachse. Dies entspricht anderen Ergebnissen bei herzgesunden Hunden (SCHOBER & BAADE, 2000). Bei der Bewertung von Messergebnissen sollte deshalb der Anschlagwinkel bei der echokardiographischen Beurteilung vor allem im grenzwertigen Bereich mit in Betracht gezogen werden.

Die gemessenen Diameter wurden nur zum Teil vom Alter oder Geschlecht beeinflusst. Rüden, die meist auch größer und schwerer als Hündinnen sind, zeigten meist höhere Werte. Hierbei wäre eine Beurteilung pro Kilogramm Körpergewicht oder Quadratmeter Körperoberfläche von Vorteil. Andere Studien versuchen diesen Einfluss durch eine Aufteilung in zwei verschiedene Gewichts- oder Geschlechtsgruppen und die Angabe unterschiedlicher Normalbereiche für diese Gruppen zu umgehen (CALVERT et al., 1997a; O'SULLIVAN et al., 2007a; 2007b).

Die konventionellen Messungen eignen sich, bis auf den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser gemessen in der Längsachse, zur Unterscheidung zwischen den herzgesunden Tieren und den subklinischen Patienten. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen im subklinischen Stadium und einer bis ans Lebensende herzgesunden Vergleichsgruppe könnten die bisher verwendeten Referenzbereiche beim Dobermann verändern und eindeutigere Grenzwerte zur Unterscheidung der pathologischen Stadien etablieren.

3. Volumina, Myocardial Performance Index und Gewebedoppler

Es wurden Referenzwerte für die unterschiedlichen sonographischen Methoden speziell beim Dobermann erstellt. Dies scheint für die kardiologische Untersuchung und die genaue Beurteilung bei dieser Rasse sehr wichtig. Der Dobermann mit seinem tiefen schlanken Brustkorb vermittelt im Vergleich zu anderen Rassen den subjektiven Eindruck einer physiologisch länglichen Herzform und einer nur mäßigen bis guten Kontraktilität.

Zur Referenzwerterstellung wurde mit 100 herzgesunden Dobermännern eine große Anzahl an Tieren aufgenommen. Mit der ausführlichen Anamnese, der klinischen und kardiovaskulären Untersuchung, dem Kurzzeit- und Holter-EKG und der vollständigen echokardiographischen Beurteilung wurden die momentan optimalsten Methoden zum Ausschluss des okkulten Stadiums gewählt. Allerdings kann damit bisher ein kardialer Schaden auf zellulärer Ebene nicht hundertprozentig sicher ausgeschlossen werden. Auch die Wahl möglichst alter Tiere sollte die Wahrscheinlichkeit verringern, dass zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Kardiomyopathie auftrat. Allein als „definitiv“ herzgesund kann ein Dobermann erst beim Screening bis ins hohe Alter und zu seinem Lebensende beurteilt werden.

Bei den Messungen der linksventrikulären Volumina mit der modifizierten Simpsonregel aus der rechts parasternalen Längsachse konnten 202 der 207 Untersuchungen ausgewertet werden. Limitiert war die Analyse bei den restlichen fünf Patienten durch eine nicht vollständige Darstellung des apikalen Teils des linken Ventrikels. Die Evaluierung des Volumens im linksapikalen Vierkammerblick war bei sieben Untersuchungen nicht möglich. Als Problem stellten sich eine schlechte Detailerkennbarkeit aufgrund von Atmungsartefakten oder ein inkorrekt angelegter Schallwinkel heraus. Folglich kann eine Volumenanalyse bei fast allen Dobermännern durchgeführt werden. Allerdings sollte auf einen korrekten Schallwinkel parallel zur langen Achse des linken Ventrikels und auf ein möglichst sternales Schallfenster geachtet werden, um eine Unterschätzung der Kammerlänge zu vermeiden. Eine apikale Verkürzung als Limitation allerdings für die biplanen Simpsonmethode wird von anderen Autoren diskutiert (LANG et al., 2006).

Die Referenzwerterstellung ergab einen Bereich von $72,8 \pm 9,3$ und $73,6 \pm 10,7$ ml pro Quadratmeter Körperoberfläche für das enddiastolische und $36,1 \pm 6,8$ und $38,7 \pm 7,6$ für das endsystolische Volumen gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse bzw. dem linksapikalen Vierkammerblick. Es sind derzeit keine Studien bekannt, die speziell für die Volumenmessung mit der Scheibchensummationsmethode beim Dobermann Referenzwerte ermitteln. Jedoch wurde in einer anderen Untersuchung ein endsystolisches Volumen von über 80 ml pro Quadratmeter Körperoberfläche beim Hund als definitiv abnormal postuliert (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Ein anderer Autor beschreibt, dass ein endsystolisches Volumen von über 140 ml pro Quadratmeter

Körperoberfläche eine signifikant negative Korrelation zur Überlebenszeit hat. Die Berechnung des Volumens erfolgte hierbei jedoch aus den kavitären Diametern mit der Methode nach Teichholz (BORGARELLI et al., 2006). Der prognostischen Wert der untersuchten Parameter wurde in unserer Studie nicht analysiert, jedoch waren endsystolische Volumina in dieser Größenordnung vor allem in der dekompensierten Gruppe zu finden. Der Vorschlag als Obergrenze für einen Normalbefund 30 ml pro Quadratmeter anzunehmen, stimmt allerdings nicht mit unseren Ergebnissen überein (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Als Grenzwert zur Unterscheidung zwischen herzgesund und erkrankt ergaben sich in unserer Studie für *circa* 85 % Sensitivität 38,2 bzw. 39,2 ml pro Quadratmeter Körperoberfläche. Möglicherweise hängt dies mit den Rassebesonderheiten des Dobermanns zusammen. Auch die ermittelten Grenzwerte für das enddiastolische Volumen und die Ejektionsfraktion geben dem Kliniker die Möglichkeit eine Verdachtsdiagnose zu erhärten. Oft liegen jedoch im okkulten Stadium noch keine echokardiographischen Veränderungen, sondern vor allem ventrikuläre Arrhythmien vor. Deswegen stellt der Ultraschall in einigen Fällen nur einen Teil der Diagnostik dar. So können auch die eher mäßigen Sensitivitäten und Spezifitäten erklärt werden.

Nachdem die Messergebnisse für die Anschallung von links und rechts keinen klinisch relevanten und für das enddiastolische Volumen sogar keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten, scheinen beide Methoden für den klinischen Einsatz gleich gut tauglich zu sein. Die beiden Messmethoden korrelierten auch signifikant miteinander. Für eine Volumenmessung des linken Ventrikels ist die Messung von einer Seite ausreichend, jedoch scheint zur Überprüfung der optimalen Anschalltechnik ein Vergleich der Ergebnisse beider Seiten sinnvoll.

Der Einfluss des Geschlechts auf das enddiastolische und -systolische Volumen von linksapikal angeschallt sollte beachtet werden, da die Messung bei männlichen Tieren eher höhere Werte lieferte. Allerdings stellten sich die absoluten Differenzen zwischen der männlichen und weiblichen Gruppe als nicht besonders groß heraus. Untersuchungen bei portugiesischen Schäferhunden ergaben ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für das enddiastolische Volumen. Dieser Parameter, evaluiert in der rechtsparasternalen Längsachse und ebenfalls mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson berechnet, war bei den männlichen Hunden größer. Jedoch waren die Werte nicht auf die Körperoberfläche normalisiert worden (LANG et al., 2005; LOBO et al.,

2007). Eine Studie beim Beagle prüfte ebenfalls den Einfluss des Geschlechtes auf die kardialen Dimensionen. Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern für die linksventrikuläre Kavität in der Diastole. Diese Unterschiede wurden jedoch mit dem unterschiedlichen Gewicht der männlichen und weiblichen Tiere erklärt, weil die Messungen ebenfalls nicht auf die Körperoberfläche oder -masse bezogen wurden (HANTON et al., 1998). Eine weitere Studie ermittelte keinen Geschlechtseinfluss auf alle linksventrikulären Dimensionen. Diese Untersuchung wurde bei irischen Wolfshunden in der gleichen Gewichtsgruppe durchgeführt (VOLLMAR, 1999). Das Alter zeigte nur einen signifikanten Unterschied für das linksapikale endsystolische Volumen zwischen den bis vier- und über sechsjährigen Hunden. Die Werte der älteren Tiere waren durchschnittlich niedriger als die der jüngeren. Dieser Unterschied spielt klinisch jedoch keine Rolle, die absoluten Differenzen stellten sich als gering heraus. Ähnlich diesen Ergebnissen wurde für den portugiesischen Schäferhund eine negative signifikante lineare Korrelation zwischen dem Alter und dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen herausgefunden (LOBO et al., 2007). Eine humanmedizinische Studie zeigte nur einen minimalen Einfluss des Alters, jedoch einen signifikanten Einfluss des Geschlechts mit höheren Werten für Männer auf das linksventrikuläre Volumen (BYRD et al., 1985).

Laut Literatur ist die dreidimensionale Echokardiographie der zweidimensionalen kardialen Beurteilung trotz guter Korrelation überlegen. Die Limitationen der zweidimensionalen Messungen, die aufgrund der geometrischen Annahme einer symmetrischen Ventrikelform entstehen, werden hierbei weitestgehend eliminiert. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Vorteile der dreidimensionalen Methoden von klinischer Relevanz sind (GOPAL et al., 1993; SCHRÖDER et al., 1993; TAKUMA et al., 2001). Ein weiterer Ansatzpunkt für neue Studien könnte somit die dreidimensionale Volumenmessung bei der dilatativen Kardiomyopathie sein, um die mögliche Überlegenheit gegenüber zweidimensionalen Messungen zu demonstrieren.

Diese Studie führte nach unserem Wissen zum ersten Mal eine Volumenbeurteilung mit der Scheibchensummationsmethode in den verschiedenen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann durch. Mit allen durchgeführten Messungen der linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion ist eine Unterscheidung zwischen dem herzgesunden und

okkulten oder dekompensierten und dem okkulten und dekompensierten Stadium möglich. Leider konnte hierbei kein direkter Vergleich zu den konventionellen kavitären Diametern und der Verkürzungsfraction gezogen werden, da diese ja zum Teil zur Stadieneinteilung eingesetzt wurden. Allerdings lagen zur Auswertung für die konventionellen linksventrikulären Messungen und die Volumenmessungen solitäre Daten von fünf Patienten im subklinischen Stadium vor. Hierbei gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem herzgesunden und subklinischen Stadium für alle in beiden Ebenen gemessenen Volumina und die Ejektionsfraction analysiert in der rechtsparasternalen Längsachse. Im Gegensatz dazu konnte mit den herkömmlichen Parametern keine Unterscheidung mit dem endsystolischen Durchmesser gemessen in der Längsachse, jedoch mit allen anderen innerventrikulären Durchmessern und den aus beiden Ebenen bestimmten Verkürzungsfractionen getroffen werden. In Folge dessen ist bei einer Beurteilung des Frühstadiums anhand linksventrikulärer Messungen die Volumenmessung der Diameterbestimmung überlegen, jedoch umgekehrt auch die Verkürzungsfraction aussagekräftiger als die Ejektionsfraction. Diese Vermutung sollte mit weiteren Studien mit einer größeren Anzahl bekannter subklinischer Dobermänner und einer noch älteren herzgesunden Kontrollgruppe genauer analysiert werden. Bei der graphischen Darstellung des endsystolischen Volumens im Vergleich zwischen den herzgesunden und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Tieren zur Grenzwertermittlung konnte beispielhaft für alle Volumenparameter gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse für die Volumina der erkrankten Tiere zum Teil in der oberen Hälfte des Referenzbereiches befinden (Abbildungen 19, 26 – 30). Für die Ejektionsfraction gilt das Gleiche für den unteren Bereich. An dieser Stelle muss der oben angegebene Referenzbereich für diese Methode diskutiert werden. Interessant wäre die weitere Beobachtung der als herzgesund in diese Studie eingegangenen Tiere bis zu ihrem Lebensende. Möglicherweise entwickelt ein Teil der Tiere im oberen Referenzbereich doch noch eine dilatative Kardiomyopathie. Wenn dieses fiktive Szenario eintreten sollte, müsste die obere oder für die Ejektionsfraction die untere Grenze des Referenzbereiches korrigiert werden und eine Möglichkeit zur früheren Erkennung der Krankheit als bisher mit echo- oder elektrokardiographischen Methoden möglich, wäre gefunden.

Alle zur Auswertung des Myocardial Performance Indexes gespeicherten Zyklen konnten bis auf die der sieben Patienten mit Vorhofflimmern zur Analyse

eingesetzt werden. Der Ausschluss der Hunde mit Vorhofflimmern erfolgte angelehnt an andere human- und veterinärmedizinische Studien (TEI et al., 1996; LAX et al., 2000; CHETBOUL et al., 2007). Bei den betroffenen Hunden war aufgrund dieser Arrhythmie keine spätdiastolische A-Welle detektierbar. Bei weiteren zehn Dobermännern war die Auswertung mit dem gepulsten Myocardial Performance Index nicht möglich, es existierten von diesen Patienten keine Mitral- oder Aortenflussprofile. Allerdings handelte es sich hierbei nicht um technische Limitationen der Methode, eine Speicherung der notwendigen Zyklen war nicht durchgeführt worden. Die Messung des Myocardial Performance Indexes mit beiden Methoden ist bei Dobermännern im Sinusrhythmus gut möglich.

Die Ergebnisse für den Myocardial Performance Index evaluiert mit der Blutflussdopplermethode mit einem Mittelwert von $0,57 \pm 0,15$ als Standardabweichung für die herzgesunden Dobermänner sind tendenziell höher als bei herzgesunden anderen Rassen. Bei 31 herzgesunden Neufundländern ergab sich ein Wert von $0,28 \pm 0,12$, für 125 herzgesunde Hunde verschiedener Rassen $0,38 \pm 0,10$, für 16 Mischlinge $0,43 \pm 0,10$ und für 15 weitere Mischlinge allerdings in Narkose $0,51 \pm 0,12$ (LEE et al., 2002; LAVINE, 2005b; SOUSA et al., 2007; TESHIMA et al., 2007). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die globale kardiale Funktion beim Dobermann im Vergleich zu anderen Rassen reduziert ist (SMUCKER et al., 1990). Als Bestätigung für diese Vermutung kann eine andere Untersuchung herangezogen werden, die unter anderem den Myocardial Performance Index nur beim Dobermann evaluierte. Hierfür ergab sich bei 10 herzgesunden Tieren ein Wert von $0,60 \pm 0,17$ (BALOI, 2003). Allerdings ergab eine weitere Studie $0,48 \pm 0,18$ für 70 herzgesunde Dobermänner (BUTZ et al., 2006).

Für die Auswertung des Indexes mit der Farbgewebedopplermethode ergab sich ein Mittelwert für die herzgesunde Population von $0,88 \pm 0,24$. Ein anderer Autor erhielt für diese Methode bei 70 herzgesunden Dobermännern ein Ergebnis von $0,69 \pm 0,12$ (BUTZ et al., 2006). Die abweichenden Ergebnisse lassen sich möglicherweise durch unterschiedliche Messmethoden erklären. In unserer Untersuchung wurden die Zeitintervalle immer beim Nulldurchgang der Kurven bestimmt. Wenn die Messungen nicht streng an der Nulllinie, sondern interpolierend durchgeführt werden, kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Dies sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden. Für acht

Mischlinge in Narkose hingegen ergab sich, allerdings mit dem gepulsten Gewebedopplerverfahren, ein Wert von $0,83 \pm 0,19$ (CANNESSON et al., 2006). Die beiden Auswertungsmodalitäten mit dem Blutfluss- und dem Farbgewebedoppler korrelierten im Gegensatz zu humanmedizinischen Studie nicht gut miteinander (TEKTEN et al., 2003a; 2003b). Der Mittelwert für die Auswertung der herzgesunden Tiere mit dem Blutflussdopplerindex war niedriger als das Gewebedopplerergebnis. Als mögliche Erklärung kann die Messung aus zwei unterschiedlichen kardialen Zyklen angesehen werden. Möglicherweise wirkt sich die manchmal unterschiedlich hohe Herzfrequenz in den verschiedenen Zyklen auf die Höhe der Werte aus. Obwohl bei der Auswertung versucht wurde nur Aufnahmen bei gleicher Herzfrequenz zu analysieren, war das nicht immer möglich. Eine Darstellung des Mitralklappenein- und des Aortenausflusses aus derselben Schnittebene ist oft mit nur undeutlich erkennbaren und schlecht abgrenzbaren Profilen verbunden. Für den auf die Farbgewebedopplertechnik basierenden Index reicht in jedem Fall ein Herzzyklus zur Analyse aller Zeitintervalle aus.

Eine mögliche negative Beeinflussung der Ergebnisse des Myocardial Performance Indexes durch die physiologischen Parameter Alter, Geschlecht und Gewicht lag in dieser Studie nicht vor. Dies stimmt mit anderen veterinär- und humanmedizinischen Studien überein. Allerdings wurden bei Kindern unter drei Jahren signifikant höhere Werte im Vergleich zu älteren gefunden (ETO et al., 1999; LEE et al., 2002). Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedliche Vor- und Nachlast ist möglich (CHEUNG et al., 2004; LAVINE, 2005b; LIND et al., 2005).

Zum Vergleich zwischen der gesunden und kranken Gesamtgruppe konnten beide Indizes herangezogen werden. Zu einer genaueren Unterscheidung der einzelnen Stadien im Krankheitsverlauf eignete sich jedoch das Blutflussdopplerverfahren besser, bei dem auch mit steigendem Krankheitsstadium höhere Werte gefunden wurden. In der Humanmedizin wurden ebenfalls Signifikanzen zwischen herzgesunden und an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Menschen gefunden (TEI et al., 1995; DUJARDIN et al., 1998; ETO et al., 1999). Auch bei der Untersuchung einer Neufundländerpopulation konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen herzgesunden, okkulten und offenkundig an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Patienten mit diesem Verfahren gefunden werden (LEE et al., 2002). In einer anderen Studie wurden mit der gleichen Technik keine

Signifikanzen zwischen gesunden und erkrankten Dobermännern festgestellt, was möglicherweise durch relativ niedrige Patientenzahlen zu begründen ist (BALOI, 2003). Die vielversprechenden Ergebnisse einer anderen Untersuchung für den Gewebedopplerindex mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen gesunden und okkulten Tieren konnten in unserer Studie nicht nachvollzogen werden (BUTZ et al., 2006). In unserer Untersuchung war das auf den Blutflussdoppler basierende Verfahren der Untersuchung mit dem Farbgewebedoppler deutlich überlegen. Durch die zwar signifikant unterschiedlichen sich jedoch überlappenden Gruppen gestaltet sich die Wahl eines Grenzwertes zur Unterscheidung der Stadien schwierig. Auch in der Neufundländerstudie gab es überlappende Bereiche (LEE et al., 2002). Möglicherweise befanden sich in der herzgesunden Dobermannpopulation, trotz Auswahl möglichst alter Probanden, Hunde, die noch an der dilatativen Kardiomyopathie erkranken werden und deshalb die Ergebnisse negativ beeinflussten. Zum anderen stand ein Teil der Tiere unter medikamenteller Therapie. So könnten die myokardiale Funktion und damit der Index durch Pimobendan positiv und durch Betarezeptoren blockierende Medikamente negativ beeinflusst worden sein.

Eine Erstellung von Gewebegeschwindigkeits-, Strain- und Strain-Rate-Kurven aus Farbgewebedopplerdaten war bei allen vorliegenden Untersuchungen bei guter Qualität möglich. Lediglich bei Vorhofflimmern konnte keine spätdiastolische A-Welle gemessen werden. Die Bestimmung der Gewebedopplerparameter im Septum stellt somit beim Dobermann eine fast uneingeschränkt einsetzbare Technik dar. Jedoch sollte, wie bei den anderen Untersuchungsmethoden auch, auf eine optimale Datenakquirierung durch erfahrene Untersucher geachtet werden.

Die Referenzwerte, die aus Farbgewebedopplerdaten 100 herzgesunder Studienteilnehmer erstellt wurden, korrelieren gut mit den Ergebnissen für Dobermänner aus den Studien von KELLER und KILLICH für die gleiche Technik. Bei diesen Autoren wurden die Referenzwerte ebenfalls mittels der Programme EchoPac[®] 2D Strain bei 38 bzw. EchoPac[®] Q-Analyse bei 53 Dobermännern evaluiert. Tendenziell sind die in dieser Studie ermittelten Werte geringgradig kleiner als die der beiden anderen Autoren. Ausnahmen hierzu bilden die E-Welle der Gewebegeschwindigkeit im basalen Segment, die hier größer war als bei KELLER, die basale und mittige A-Welle, die bei KELLER

und die apikale A-Welle, die bei KILLICH niedriger waren. Die Resultate der globalen Strain Rate und Strain zeigten sich bis auf die E-Welle der Verformungsrate bei KELLER im Vergleich zu den beiden anderen Autoren ebenfalls niedriger. Die marginal abweichenden Ergebnisse können durch den Einsatz eines anderen Auswertungssystems bei KILLICH und die kleineren Patientenzahlen in beiden anderen Studien erklärt werden. Möglicherweise gab unsere Studie durch die große Anzahl an Tieren einen noch genaueren Einblick in die physiologische Datenverteilung beim Dobermann. Allerdings sind die untersuchten Parameter, wie von KELLER und KILLICH beschrieben, teilweise abhängig von Alter, Gewicht, Geschlecht und Herzfrequenz. So ist eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die marginalen Abweichungen der Ergebnisse eine unterschiedliche Verteilung der physiologischen Parameter der Tiere (KILLICH, 2006; KELLER, 2007).

Mit den systolischen Parametern und der frühdiastolischen Strain Rate war eine Unterscheidung der herzgesunden von den von der dilatativen Kardiomyopathie betroffenen Tieren möglich. Bei einer Betrachtung der einzelnen Stadien, herzgesund, okkult und dekompensiert, zeigten die systolische Gewebeschwindigkeit, Strain Rate und die Strain abnehmende Ergebnisse von Stadium zu Stadium. Eine Unterscheidung des herzgesunden, okkulten und dekompensierten Stadiums und dieser Stadien untereinander war für die systolische Gewebeschwindigkeit und Strain Rate mit Signifikanzen möglich. Bei der Strain konnten diese Unterschiede ebenfalls nachvollzogen werden, jedoch zeigte sich hierbei keine Signifikanz zwischen der gesunden und okkulten Untersuchung. Auch die E-Welle nahm bei der Gewebeschwindigkeit und Strain Rate vom gesunden zum okkulten Stadium ab, jedoch zum dekompensierten Stadium hin wieder zu. Die A-Welle hingegen zeigte eine kontinuierlich abnehmende Tendenz von Stadium zu Stadium. Somit konnte eine diastolische Dysfunktion mit dem Farbgewebedopplerverfahren dargestellt werden. In dieser Studie wurde zum ersten Mal die dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann über mehrere Stadien mit Farbgewebedopplermodalitäten untersucht. Entsprechend unseren Ergebnissen wurde die Gewebeschwindigkeit in der Humanmedizin als sensitiver und früher Indikator einer systolischen Dysfunktion beschrieben (MISHIRO et al., 1999; ISAAZ, 2002; NIKITIN & WITTE, 2004). Ein anderer Autor evaluierte die dilatative Kardiomyopathie bei einer Gesamtpopulation von 30 Dobermännern mit dem gepulsten

Dopplerverfahren am Mitralannulus der linksventrikulären freien Wand. Hierbei ergaben sich sowohl für die systolischen als auch für die diastolischen Parameter der Gewebeschwindigkeit abnehmende Werte von Stadium zu Stadium, jedoch keine Signifikanzen (O'SULLIVAN et al., 2007a). Als mögliche Begründung gab er die kleine Anzahl Patienten in den Untergruppen und die ungünstige Anschallbarkeit der linken freien Wand bei zwei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie an. Andere Untersuchungen konnten reduzierte systolische und frühdiastolische Gewebeschwindigkeiten bei Golden Retrievern mit Muskeldystrophie nachweisen. Die Hunde hatten zu diesem Zeitpunkt noch keine konventionell echokardiographisch detektierbaren Abnormalitäten (CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2004b). In einem Fallbericht wurde eine Dogge beschrieben, die bei einer Routineuntersuchung hochgradig reduzierte systolische und frühdiastolische Gewebeschwindigkeiten aufwies und kurze Zeit später eine dilatative Kardiomyopathie entwickelte (CHETBOUL et al., 2004c). Weitere Studien zur dilatativen Kardiomyopathie beim Hund zeigen ebenfalls reduzierte systolische und diastolische Gewebeschwindigkeiten und Verformungsparameter (CHETBOUL et al., 2007). Für eine weitere Bestätigung einer diastolischen Dysfunktion sorgen restriktive Mitraleinflussprofile bei dieser Kardiomyopathie (BORGARELLI et al., 2006).

Die vielversprechenden Ergebnisse des Farbgewebedopplers in dieser Studie lassen eine Unterscheidung der herzgesunden von den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern zu. Die Überlappung der einzelnen Gruppen macht die Festlegung eines Grenzwertes zur Unterscheidung der gesunden von den erkrankten Tieren jedoch schwierig. Dies kann zum einen durch Tiere in der Studienpopulation verursacht werden, die jetzt noch als gesund beurteilt wurden und später doch noch erkrankten. Eine weitere Beeinflussung geht möglicherweise von der unterschiedlichen medikamentellen Therapie einzelner erkrankter Hunde aus. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Dobermännern mit dilatativer Kardiomyopathie nach Gabe von Pimobendan die Resultate der Gewebeschwindigkeit verbesserten (BALOI, 2003).

Ein mögliches Einsatzgebiet des Farbgewebedopplers stellen Verlaufskontrollen der Einzelpatienten dar um das Fortschreiten und den Schweregrad der Krankheit genau zu dokumentieren. Des Weiteren kann der Erfolg einer positiv inotropen oder einer die kardiale Funktion negativ beeinflussenden Therapie mit dieser

Technik überprüft werden. Weitere Studien sollten sich mit der Untersuchung von Tieren im subklinischen Stadium auseinandersetzen um den Einsatz des Gewebedopplers als Frühdiagnostikum genauer zu evaluieren.

4. Ausblick

In dieser Studie wurde erstmals der Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann über mehrere Stadien mit Volumenmessungen mit der Scheibchensummationsmethode, dem Myocardial Performance Index basierend auf Farbgewebe- und Blutflussdopplerdaten und den ebenfalls mithilfe des Farbgewebedopplers erstellten Gewebegeschwindigkeits-, Strain- und Strain-Rate-Kurven beurteilt. Neben einer Abnahme der systolischen Funktion im Verlauf der Krankheit konnte eine reduzierte diastolische Funktion dargestellt werden.

Diese Ergebnisse können zur genauen Beurteilung der kardialen Funktion im Krankheitsverlauf beim Einzelpatienten eingesetzt werden. Ein weiteres großes Einsatzgebiet stellt die Kontrolle einer positiv oder negativ inotropen Therapie mit allen untersuchten echokardiographischen Parametern dar. So können die evaluierten sonographischen Parameter, allen voran die Volumenmessungen, der Myocardial Performance Index basierend auf die Blutflussprofile und die systolische Gewebegeschwindigkeit und Strain Rate zur genauen Beurteilung der kardialen Funktion eingesetzt werden.

Ob diese Techniken jedoch den konventionellen Messmethoden überlegen sind, bleibt abzuwarten. Ein Vergleich der Diametermessungen mit den neueren Methoden war nicht möglich, da die Einteilung der Patienten auf diesen basierte. Eine weitere Beobachtung der untersuchten Dobermänner bis an ihr Lebensende und eine darauf folgende erneute Auswertung der Daten könnte Klarheit bringen. Dann wird sich auch herausstellen, welche Werte durch Tiere in der gesunden Vergleichsgruppe, die eventuell noch erkranken werden, beeinflusst wurden. Es könnten möglicherweise noch klarere Grenzen zur Unterscheidung eines Normalbefundes von einer beginnenden dilatativen Kardiomyopathie gezogen werden. Hierzu wäre auch eine noch größere Anzahl subklinischer Patienten wünschenswert, um mit allen verwendeten Methoden eine mögliche Unterscheidung zwischen den gesunden und betroffenen Tieren zu evaluieren.

Mit den erstellten Referenzwerten wird dem Tierarzt auch jetzt schon ein wertvolles Mittel zur Unterstützung seiner Diagnose an die Hand gegeben. Gerade

bei Untersuchungen im grenzwertigen Bereich kann eine Absicherung durch die neuen Techniken erfolgen. Es wäre zu überlegen, ob gerade bei Zuchtuntersuchungen neben der konventionellen echokardiographischen Untersuchung die neuen Methoden mit zum Einsatz kommen sollten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die dilatative Kardiomyopathie ist eine der häufigsten erworbenen Herzerkrankungen bei großen Hunderassen. Beim Dobermann tritt diese Erkrankung mit einer hohen Prävalenz auf. Typisch für die dilatative Kardiomyopathie bei dieser Rasse ist der Verlauf über mehrere Stadien. An einen Schaden auf zellulärer myokardialer Ebene, der mit den bisherigen Untersuchungsmethoden nicht diagnostizierbar ist, schließt sich das als okkult bezeichnete Stadium an. Es können ventrikuläre Tachyarrhythmien und echokardiographische Veränderungen auftreten, die Patienten zeigen jedoch noch keinerlei Symptome. Erste Anzeichen der Erkrankung können neben Leistungsschwäche Synkopen, bedingt durch die Arrhythmien, oder sogar der plötzliche Herztod sein. Auch die Ultraschallveränderungen schreiten weiter fort, es kommt zu einer systolischen myokardialen Dysfunktion. Bei den Hunden, die bis dahin überlebt haben, kommt es zu kongestivem Herzversagen und den konsekutiven Stauungserscheinungen.

Die früheste Diagnose ist bisher erst im okkulten Stadium mit dem relativ zeitaufwändigen Holter-EKG oder bei deutlich darstellbaren morphologischen Veränderungen mit den konventionellen echokardiographischen Methoden möglich. Ziel dieser Studie **„Evaluierung echokardiographischer Methoden zur Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann“** (SIMAK J, 2008) war es, Referenzwerte für neuere Ultraschallmethoden beim Dobermann zu ermitteln und diese Methode hinsichtlich ihres Einsatzes zur Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie genauer zu evaluieren.

Die Studienpopulation setzte sich aus 151 adulten Dobermännern, von denen insgesamt 207 Untersuchungen vorlagen, zusammen. Die Hunde wurden in die vier Stadien herzgesund, subklinisch, okkult und dekompensiert eingeteilt.

Neben der konventionellen linksventrikulären Studie, gemessen in der rechtsparasternalen Kurz- und Längsachse, wurden neuere echokardiographische Methoden evaluiert. Dabei handelte es sich um linksventrikuläre Volumenmessungen in der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson, die Bestimmung des Myocardial Performance Index nach Tei aus Blutflussprofilen und Farbgewebedopplerdaten und eine Messung der Parameter Gewebesgeschwindigkeit, Strain und Strain Rate ebenfalls aus

Farbgewebedopplerdaten. Die Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm EchoPac[®] (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen).

Der Dobermann unterscheidet sich mit seinem tiefen schmalen Brustkorb, der daraus resultierenden länglichen Herzform und einer subjektiv eher mäßigen kardialen Kontraktilität von den meisten anderen Hunderassen. Aus diesem Grund wurden aus den Daten der herzgesunden Dobermänner Referenzwerte speziell für diese Rasse erstellt.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse der herzgesunden Tiere mit denen der Hunde im okkulten und dekompensierten Stadium und bei den konventionellen linksventrikulären Durchmessern und den Volumenmessungen zusätzlich mit denen der Hunde im subklinischen Stadium der dilatativen Kardiomyopathie verglichen. Hierbei ergaben sich für die meisten Methoden statistisch signifikante Unterschiede für fast alle oder alle Stadienunterscheidungen. Lediglich der auf Farbgewebedopplerdaten basierende Myocardial Performance Index und die diastolischen Parameter der Gewebeschwindigkeit und der Strain Rate zeigten weniger signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Jedoch konnte neben einer abnehmenden systolischen Funktion ein Trend zu einer reduzierten diastolischen Funktion im Verlauf der Krankheit dargestellt werden.

Die unterschiedlichen Aufnahme- oder Auswertungstechniken der verschiedenen echokardiographischen Methoden zeigten bis auf den Myocardial Performance Index gute Korrelationen zueinander. Daraus ergibt sich, dass die Messungen der Durchmesser und Volumina mit unterschiedlichen, aber standardisierten echokardiographischen Aufnahmetechniken durchgeführt werden können.

Einige der Parameter waren von physiologischen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht abhängig; dies sollte bei der Beurteilung der Daten beachtet werden. Generell können die hier untersuchten Methoden zur unterstützenden Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie auch im Frühstadium sehr gut eingesetzt werden. Hierbei präsentierten sich die Volumenmessungen mit der Scheibchensummationsmethode und die systolische Gewebeschwindigkeit und Strain Rate als besonders geeignet. Ein mögliches weiteres großes Einsatzgebiet stellen Verlaufskontrollen beim Einzeltier und die Beurteilung eines medikamentellen Therapieerfolgs dar. Es sollten weitere Studien zur Beurteilung des prognostischen Wertes der Parameter durchgeführt werden.

VII. SUMMARY

Dilated cardiomyopathy is the most common acquired cardiac disease in large breeds. The Doberman Pinscher has a particularly high prevalence for this disease. A typical feature of dilated cardiomyopathy in this breed is the course of the disease in several stages. Disturbances at the cellular level of the myocardium, which are not detectable by routinely applied diagnostic methods, are followed by the occult stage, during which patients do not show any clinical signs. Ventricular tachyarrhythmias are commonly seen in the occult stage, whereas echocardiographical changes may or may not occur at this stage. Besides exercise intolerance, the first cardiac signs of this disease are syncope caused by arrhythmias or sudden cardiac death. The echocardiographic changes progress and systolic myocardial dysfunction becomes apparent. At this point, dogs develop congestive heart failure and clinical symptoms.

To date, prior to the occult stage an appropriate diagnosis can neither be established by the relatively time-consuming Holter ECG nor by routinely applied echocardiographic methods. The aim of this study **“Evaluation of echocardiographic methods for the diagnosis of dilated cardiomyopathy in the Doberman Pinscher”** (SIMAK J, 2008) was to establish reference ranges for novel ultrasonographic methods in Doberman Pinschers and to evaluate these techniques for the diagnosis of dilated cardiomyopathy.

The study population included 151 adult Doberman Pinschers, in total 207 examinations were conducted. The dogs were divided into the four stages healthy, subclinical, occult and decompensated.

Conventional left ventricular study, measured in the right parasternal short and long axis plane, and novel echocardiographic methods were evaluated. The latter included the measurement of left ventricular volume from the right parasternal long axis view and from the left apical four chamber view, applying the method of disks by Simpson, the calculation of Myocardial Performance Index by Tei from data gained from conventional pulsed wave Doppler and from colour Tissue Doppler Imaging and the measurement of the parameters Tissue Velocity, Strain and Strain Rate using colour Tissue Doppler Imaging. The software Echopac® (General Electric Medical Systems, Horten, Norway) was used for the evaluation. Unlike other breeds, Doberman Pinschers have a deep narrow chest, which causes an oblong heart shape and a subjectively decreased cardiac contractility. For this

reason, the data of healthy Doberman Pinschers were used to determine reference ranges for this individual breed.

The results of the healthy animals were then compared with the results of dogs in the occult or decompensated stage of DCM. In addition, the traditionally measured left ventricular diameters and volumes of healthy dogs were compared with the subclinical stage, which later progressed to clinically dilated cardiomyopathy. All parameters investigated revealed statistically significant differences between almost all different stages. Interestingly, Myocardial Performance Index determined by colour Doppler Tissue Imaging and the diastolic parameters of Tissue Velocity and Strain Rate did not reveal many significant differences between the groups. However, with progression of the disease a decrease of systolic function and a tendency towards decreased diastolic function could be shown.

There was a good correlation between results of the different echocardiographic recording and evaluation techniques except for the Myocardial Performance Index. This indicates that the diameters and volumes can be measured with different standardized echocardiographic recording techniques.

Several parameters correlated with physiological factors like age, sex, and weight; this should be considered when interpreting the data. In general, the methods evaluated in this study can be employed in the supportive diagnostic approach even in early stages of dilated cardiomyopathy. Calculation of the left ventricular volume with the method of disks and the systolic parameters of Strain and Strain Rate are the most useful methods. Another possible application of the methods investigated in this study might be monitoring of disease progression and evaluation of treatment success. Further studies are needed to evaluate the prognostic value of these parameters.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986; 74(5): 1075-84.
- Arnlov J, Ingelsson E, Riserus U, Andren B, Lind L. Myocardial performance index, a doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *Eur Heart J* 2004; 25(24): 2220-5.
- Atkins CE. The role of noncardiac disease in the development and precipitation of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21(5): 1035-80.
- Atwell RB, Kelly WR. Canine parvovirus: a cause of chronic myocardial fibrosis and adolescent congestive heart failure. *J Small Anim Pract* 1980; 21(11): 609-20.
- Baloi PA. Konventionelle und moderne Methoden der Echokardiografie zur Erweiterung und Verbesserung der Frühdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Diss med vet, München, 2003.
- Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Derumeaux G, Cribier A. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110(11): 1473-6.
- Baumwart RD, Meurs KM, Bonagura JD. Tei index of myocardial performance applied to the right ventricle in normal dogs. *J Vet Intern Med* 2005; 19(6): 828-32.
- BENCH Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1(1): 7-18.
- Böhm M, Beuckelmann D, Brown L, Feiler G, Lorenz B, Nabauer M, Kemkes B, Erdmann E. Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur Heart J* 1988; 9(8): 844-52.
- Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation* 1983; 68(3): 498-508.
- Boon JA. *Manual of Veterinary Echocardiography*, 1st ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1998: 151-260.
- Booth MA, Atkins CE, Fujii Y, Adams AK, DeFrancesco TC, Keene BW. The effect of pimobendan on the renin-angiotensin-aldosterone system and arrhythmogenesis in the dog. *J Vet Intern Med* 2007; 21(3): 610-1 (Abstract).

- Borgarelli M, Santilli RA, Chiavegato D, D'Agnolo G, Zanatta R, Mannelli A, Tarducci A. Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20(1): 104-10.
- Bruch C, Schmermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21(22): 1888-95.
- Butz V, Schiller S, Killich M, Hartmann K, Wess G. Vergleich des Myocardial Performance Index nach TEI gemessen mittels Blutfluss- und Gewebedoppler bei gesunden und an Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern. *Tierärztl Prax* 2006; 34(3)(K): A13 (Abstract).
- 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(5): 1021-5.
- Caforio AL, Bonifacio E, Stewart JT, Neglia D, Parodi O, Bottazzo GF, McKenna WJ. Novel organ-specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(7): 1527-34.
- Calvert CA. Dilated congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1986; 8(6): 417-30.
- 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, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189(3): 293-7.
- 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(1): 24-8.
- Calvert CA, Wall TM. Correlations among time and frequency measures of heart rate variability recorded by use of a Holter monitor in overtly healthy Doberman pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2001; 62(11): 1787-92.
- Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181(6): 598-602.
- Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW. Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 1996a; 10(2): 88-93.

- Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ. Efficacy and toxicity of tocainide for the treatment of ventricular tachyarrhythmias in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1996b; 10(4): 235-40.
- 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* 1997a; 210(4): 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* 1997b; 11(6): 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(2): 235-9.
- 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* 2000a; 217(9): 1328-32.
- 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* 2000b; 216(1): 34-9.
- Cannesson M, Jacques D, Pinsky MR, Gorcsan J, 3rd. Effects of modulation of left ventricular contractile state and loading conditions on tissue Doppler myocardial performance index. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(5): H1952-9.
- Carpenter JL, Roberts RM, Harpster NK, King NW, Jr. Intestinal and cardiopulmonary forms of parvovirus infection in a litter of pups. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176(11): 1269-73.
- Cavero PG, Miller WL, Heublein DM, Margulies KB, Burnett JC, Jr. Endothelin in experimental congestive heart failure in the anesthetized dog. *Am J Physiol* 1990; 259(2 Pt 2): F312-7.
- 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* 2004a; 65(10): 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* 2004b; 25(21): 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* 2004c; 225(12): 1877-80, 64.
- 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* 2007; 21(4): 719-30.
- Cheung MM, Smallhorn JF, Redington AN, Vogel M. The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements. *Eur Heart J* 2004; 25(24): 2238-42.
- COVE Study Group. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9(4): 243-52.
- Creager MA, Faxon DP, Cutler SS, Kohlmann O, Ryan TJ, Gavras H. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(4): 758-65.
- Crowe DT, Fox PR, Devey JJ, Spreng D. Cardiopulmonary and cerebral resuscitation. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. Fox, PR, Sisson, DD, Moise, NS, eds Philadelphia: W. B. Saunders 1999: 427-54.
- 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(3): 154-70.
- Davies MJ. The cardiomyopathies: a review of terminology, pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1984; 8(3): 363-93.
- Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82(9): 1071-6.
- 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(2): 7-19.
- Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation* 2000; 102(11): 1276-82.

- Eto G, Ishii M, Tei C, Tsutsumi T, Akagi T, Kato H. Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12(12): 1058-64.
- Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, Trimboli W, Hanson PD. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213(11): 1573-7.
- Everett RM, McGann J, Wimberly HC, Althoff J. Dilated cardiomyopathy of Doberman pinschers: retrospective histomorphologic evaluation of heart from 32 cases. *Vet Pathol* 1999; 36(3): 221-7.
- Fascetti AJ, Reed JR, Rogers QR, Backus RC. Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases (1997-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223(8): 1137-41.
- Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002; 82(4): 945-80.
- Feigenbaum H. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. In: Feigenbaum's Echocardiography. Feigenbaum, H, Armstrong, WF, Ryan, T, eds Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005a: 138-80.
- Feigenbaum H. Specialized echocardiographic techniques and methods. In: Feigenbaum's Echocardiography. Feigenbaum, H, Armstrong, WF, Ryan, T, eds Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005b: 46-75.
- 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(3): 255-61.
- Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(1): 108-14.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4): 865-75.
- Gopal AS, Keller AM, Rigling R, King DL, Jr., King DL. Left ventricular volume and endocardial surface area by three-dimensional echocardiography: comparison with two-dimensional echocardiography and nuclear magnetic resonance imaging in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(1): 258-70.
- Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy--a silver bullet? *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42(2): 90-3.

- 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(2): 173-82.
- Hori Y, Kano T, Hoshi F, Higuchi S. Relationship between tissue Doppler-derived RV systolic function and invasive hemodynamic measurements. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(1): H120-5.
- IMPROVE Study Group. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. *J Vet Intern Med* 1995; 9(4): 234-42.
- Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(5): 431-42.
- 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.
- Kan G, Visser CA, Lie KI, Durrer D. Early two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5(3): 210-7.
- Keene BW, Panciera DP, Atkins CE, Regitz V, Schmidt MJ, Shug AL. Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198(4): 647-50.
- 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.
- Khositseth A, Ausayapao P. Left ventricular myocardial performance index in closely-related relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.246.
- Killich M. Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate. Diss med vet, München, 2006.
- Kittleson MD, Keene B, Pion PD, Loyer CG. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. *J Vet Intern Med* 1997; 11(4): 204-11.
- Kittleson MD, Kienle RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1st ed. St. Louis: Mosby 1998: 1-560.

- Kono T, Sabbah HN, Stein PD, Brymer JF, Khaja F. Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68(4): 355-9.
- Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(7): 1594-8.
- 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. *Echocardiography* 1994; 11(1): 1-9.
- LaCorte 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(5): 442-7.
- 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(12): 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(2): 79-108.
- Lavine SJ. Effect of heart rate and preload on index of myocardial performance in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2005a; 18(2): 133-41.
- Lavine SJ. Index of myocardial performance is afterload dependent in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2005b; 18(4): 342-50.
- Lax JA, Bermann AM, Cianciulli TF, Morita LA, Masoli O, Prezioso HA. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13(2): 116-23.
- 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(2): 154-65.

- Lind B, Nowak J, Dorph J, van der Linden J, Brodin LA. Analysis of temporal requirements for myocardial tissue velocity imaging. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3(3): 214-9.
- Lind L, Andren B, Arnlov J. The Doppler-derived myocardial performance index is determined by both left ventricular systolic and diastolic function as well as by afterload and left ventricular mass. *Echocardiography* 2005; 22(3): 211-6.
- Lobo L, Canada N, Bussadori C, Gomes JL, Carvalheira J. Transthoracic echocardiography in Estrela Mountain dogs: Reference values for the breed. *Vet J* 2007; doi: 10.1016/j.tvjl.2007.03.024.
- Lopes R, Solter PF, Sisson DD, Oyama MA, Prosek R. Characterization of canine mitochondrial protein expression in natural and induced forms of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2006a; 67(6): 963-70.
- Lopes R, Solter PF, Sisson DD, Oyama MA, Prosek R. Correlation of mitochondrial protein expression in complexes I to V with natural and induced forms of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2006b; 67(6): 971-7.
- Lord PF. Left ventricular diastolic stiffness in dogs with congestive cardiomyopathy and volume overload. *Am J Vet Res* 1976; 37(8): 953-7.
- McCutcheon LJ, Cory CR, Nowack L, Shen H, Mirsalami M, Lahucky R, Kovac L, O'Grady M, Horne R, O'Brien PJ. Respiratory chain defect of myocardial mitochondria in idiopathic dilated cardiomyopathy of Doberman pinscher dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70(11): 1529-33.
- Meurs KM. Canine dilated cardiomyopathy - recognition and clinical management. The 26th Annual Waltham/OSU Symposium: Small Animal Cardiology, 2002.
- 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(1): 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(2): 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(5): 1016-20.
- 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(11): 913-20.

- Mishra RK, Kizer JR, Palmieri V, Roman MJ, Galloway JM, Fabsitz RR, Lee ET, Best LG, Devereux RB. Utility of the myocardial performance index in a population with high prevalences of obesity, diabetes, and hypertension: the strong heart study. *Echocardiography* 2007; 24(4): 340-7.
- Moise NS. Chronic management of tachyarrhythmias in the dog. The 26th annual Waltham/OSU Symposium: Small Animal Cardiology, 2002.
- Moise NS, Fox PR. Echocardiography and Doppler Imaging. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. Fox, PR, Sisson, DD, Moise, NS, eds Philadelphia: W. B. Saunders 1999: 151-260.
- Morner S, Lindqvist P, Waldenstrom A, Kazzam E. Right ventricular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy as evidenced by the myocardial performance index. *Int J Cardiol* 2007; doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.022.
- Muir WW, 3rd, Sams RA, Moise NS. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. Fox, PR, Sisson, DD, Moise, NS, eds Philadelphia: W. B. Saunders 1999: 307-30.
- Nazli C, Kinay O, Ergene O, Yavuz T, Gedikli O, Hoscan Y, Ozaydin M, Altinbas A, Dogan A, Kahraman H, Acar G. Use of tissue Doppler echocardiography in early detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003; 19(3): 199-209.
- Nearchou NS, Tsakiris AK, Tsitsirikos MD, Karatzis EN, Lolaka MD, Flessa KD, Bogiatzis DT, Skoufas PD. Tei index as a method of evaluating left ventricular diastolic dysfunction in acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46(1): 35-42.
- Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004; 101(4): 170-84.
- Nosir YF, Salustri A, Kasprzak JD, Breburda CS, Ten Cate FJ, Roelandt JR. Left ventricular ejection fraction in patients with normal and distorted left ventricular shape by three-dimensional echocardiographic methods: a comparison with radionuclide angiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11(6): 620-30.
- Nosir YF, Stoker J, Kasprzak JD, Lequin MH, Dall'Agata A, Ten Cate FJ, Roelandt JR. Paraplane analysis from precordial three-dimensional echocardiographic data sets for rapid and accurate quantification of left ventricular volume and function: a comparison with magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1999; 137(1): 134-43.
- O'Brien PJ, Ianuzzo CD, Moe GW, Stopps TP, Armstrong PW. Rapid ventricular pacing of dogs to heart failure: biochemical and physiological studies. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68(1): 34-9.

- O'Grady MR. Echocardiographic findings in 51 normal Doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 1995a; 9: 202 (Abstract).
- O'Grady MR. Outcome of 103 asymptomatic Doberman pinschers: incidence of dilated cardiomyopathy in a longitudinal study. *J Vet Intern Med* 1995b; 9: 199 (Abstract).
- 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, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers. Proceedings 16th Annual ACVIM Forum, San Diego, CA, 1998.
- O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34(5): 1187-207.
- O'Grady MR, Horne R, Gordon SG. Does angiotensin converting enzyme inhibitor therapy delay the onset of congestive heart failure or sudden death in Doberman pinschers with occult dilated cardiomyopathy? *J Vet Intern Med* 1997; 11: 138 (Abstract).
- 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(3): 440 (Abstract).
- 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(3): 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* 2007a; 21(1): 81-91.
- O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Doberman pinschers and Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007b; 21(1): 92-9.
- O'Sullivan ML, O'Grady MR, Walker C. Frequency of ventricular ectopy in dogs with chronic mitral valve disease and congestive heart failure treated with pimobendan or benazepril. *J Vet Intern Med* 2007c; 21(3): 587 (Abstract).
- Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. *J Vet Intern Med* 2004; 18(6): 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(1): 42-7.

- Palka P, Lange A, Fleming AD, Donnelly JE, Dutka DP, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, Fox KA. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(3): 760-8.
- Parisi AF, Moynihan PF, Feldman CL, Folland ED. Approaches to determination of left ventricular volume and ejection fraction by real-time two-dimensional echocardiography. *Clin Cardiol* 1979; 2(4): 257-63.
- Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, Seward JB, Egstrup K. Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13(8): 723-30.
- 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(4): 614-8.
- 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(6): 543-9.
- Schröder KM, Sapin PM, King DL, Smith MD, DeMaria AN. Three-dimensional echocardiographic volume computation: in vitro comparison to standard two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6(5): 467-75.
- Schultheiss HP, Bolte HD. Immunological analysis of auto-antibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17(6): 603-17.
- Simak J, Butz V, Keller L, Hartmann K, Wess G. Evaluation der systolischen myokardialen Funktion mittels neuer Gewebedopplermethoden bei der Dobermannkardiomyopathie. *Tierärztl Prax* 2007; 35(1)(K): A6-7 (Abstract).
- 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 1999: 581-619.
- Smucker ML, Kaul S, Woodfield JA, Keith JC, Manning SA, Gascho JA. Naturally occurring cardiomyopathy in the Doberman pinscher: a possible large animal model of human cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(1): 200-6.
- Solaro RJ, Fujino K, Sperelakis N. The positive inotropic effect of pimobendan involves stereospecific increases in the calcium sensitivity of cardiac myofilaments. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14(Suppl 2): S7-12.

- Sousa MG, Carareto R, De-Nardi AB, Brito FL, Nunes N, Camacho AA. Effects of isoflurane on Tei-index of myocardial performance in healthy dogs. *Can Vet J* 2007; 48(3): 277-82.
- Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N, Archer J. Cardiac troponin I: evaluation of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J Small Anim Pract* 2005; 46(3): 139-45.
- Su HM, Lin TH, Voon WC, Lee KT, Chu CS, Yen HW, Lai WT, Sheu SH. Correlation of Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography with invasive measurements of left ventricular performance. *Echocardiography* 2007; 24(3): 252-7.
- Summerfield N, Dukes-McEwan J, Swift S, Patteson M, Wotton P, Martin M, Johnson M, Boswood A, Fuentes VL, French A, Culshaw G, Little C, Smith P, Smith S, Willis R. Preclinical dilated cardiomyopathy in the Doberman. *Vet Rec* 2006; 158(21): 742-3 (Letter).
- Sutherland GR, Hatle L. Normal data. In: *Doppler Myocardial Imaging*. Sutherland, GR, Hatle, L, Rademakers, F, Claus, P, D'Hooge, J, Bijnens, B, eds Leuven: Leuven University Press 2004: 66-98.
- Takemoto Y, Tanabe K, Chandrasekaran K, Ballman KV, Seward JB, Belohlavek M. Single-plane and biplane echocardiography: use of targeted scan planes improves the estimates of left ventricular volume and shape for analysis of postinfarction remodeling. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(5): 448-56.
- Takuma S, Ota T, Muro T, Hozumi T, Sciacca R, Di Tullio MR, Blood DK, Yoshikawa J, Homma S. Assessment of left ventricular function by real-time 3-dimensional echocardiography compared with conventional noninvasive methods. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14(4): 275-84.
- Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26(2): 135-6.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26(6): 357-66.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(3): 658-64.
- Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10(2): 169-78.

- Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003a; 20(6): 503-10.
- Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Value of measuring myocardial performance index by tissue Doppler echocardiography in normal and diseased heart. *Jpn Heart J* 2003b; 44(3): 403-16.
- Teshima K, Asano K, Iwanaga K, Koie H, Uechi M, Kato Y, Kutara K, Edamura K, Hasegawa A, Tanaka S. Evaluation of right ventricular Tei index (index of myocardial performance) in healthy dogs and dogs with tricuspid regurgitation. *J Vet Med Sci* 2006; 68(12): 1307-13.
- Teshima K, Asano K, Iwanaga K, Koie H, Uechi M, Kato Y, Kutara K, Kanno N, Seki M, Edamura K, Hasegawa A, Tanaka S. Evaluation of left ventricular Tei index (index of myocardial performance) in healthy dogs and dogs with mitral regurgitation. *J Vet Med Sci* 2007; 69(2): 117-23.
- Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993; 7(4): 247-52.
- Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33(6): 544-50.
- Tidholm A, Jonsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Vet Pathol* 2005; 42(1): 1-8.
- 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(6): 961-7.
- 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(10): 1158-64.
- Urheim S, Edvardsen T, Steine K, Skulstad H, Lyseggen E, Rodevand O, Smiseth OA. Postsystolic shortening of ischemic myocardium: a mechanism of abnormal intraventricular filling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(6): H2343-50.
- Urheim S, Abraham TP, Korinek J, Wang J, Belohlavek M. Increased right ventricular afterload induces postsystolic thickening of the ventricular septum in nonischemic hearts. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(8): 839-43.
- van Meel JC, Diederens W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 2): S1-6.

- 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(4): 249-58.
- Vollmar A. Echocardiographic measurements in the Irish wolfhound: reference values for the breed. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35(4): 271-7.
- Vollmar A, Fox PR, Meurs KM, Liu S. Dilated cardiomyopathy in juvenile Doberman pinschers. *J Vet Cardiol* 2003; 5(1): 23-7.
- Weiss RJ, Buda AJ, Pasyk S, O'Neill WW, Keyes JW, Jr., Pitt B. Noninvasive quantification of jeopardized myocardial mass in dogs using 2-dimensional echocardiography and thallium-201 tomography. *Am J Cardiol* 1983; 52(10): 1340-4.
- Wess G, Killich M, Butz V, Hartmann K. Evaluation of the new tissue doppler imaging methods strain and strain rate in Doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 2006; 20(6): 1535 (Abstract).
- Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, Lanoce V, Ferraro N, Muhammad A, Reichel N. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation* 1987; 75(4): 857-67.
- 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(6 Pt 1): 821-8.
- Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(12): 1334-42.

IX. ANHANG

Tabelle 9: Konventionelle linksventrikuläre Durchmesser und Verkürzungsfractionen der herzgesunden Dobermänner und der Patienten in den einzelnen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, kurz = rechtsparasternale Kurzachse, längs = rechtsparasternale Längsachse, LVDD = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole, LVDs = linksventrikulärer Durchmesser in der Systole, FS = Verkürzungsfraction).

			Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
0	kurz	LVDD in cm	3,4	4,8	4,3	4,3
		LVDs in cm	2,4	3,7	3,1	3,1
		FS in %	22	36	28	28
	längs	LVDD in cm	3,0	4,8	4,1	4,1
		LVDs in cm	2,2	3,7	3,0	2,9
		FS in %	21	37	28	27
1	kurz	LVDD in cm	4,4	4,8	4,8	4,6
		LVDs in cm	3,3	3,6	3,6	3,5
		FS in %	21	26	23	25
	längs	LVDD in cm	3,8	4,3	4,4	4,1
		LVDs in cm	2,8	3,2	3,3	2,9
		FS in %	25	33	24	26
2	kurz	LVDD in cm	3,6	7,0	4,9	4,9
		LVDs in cm	2,7	6,2	3,8	4,0
		FS in %	8	34	22	20
	längs	LVDD in cm	3,6	6,4	4,7	4,7
		LVDs in cm	2,5	5,3	3,7	3,7
		FS in %	8	40	22	21
3	kurz	LVDD in cm	4,9	7,5	6,3	5,7
		LVDs in cm	4,2	7,0	5,5	5,1
		FS in %	5	22	13	14
	längs	LVDD in cm	4,6	7,0	5,9	5,6
		LVDs in cm	3,8	6,7	5,2	4,9
		FS in %	4	23	12	15

Tabelle 10: Verhältnis vom linksatrialen Durchmesser zum Aortendurchmesser (LA/Ao) bei den herzgesunden Dobermännern und den Patienten in den einzelnen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert).

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
0	LA/Ao	0,85	1,59	1,31	1,33
		1,08	1,49	1,33	1,42
		0,70	1,98	1,38	1,39
		1,70	3,20	2,13	2,20

Tabelle 11: Linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktionen der herzgesunden Dobermänner und der Patienten in den einzelnen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie berechnet pro Quadratmeter Körperoberfläche (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, li. = linksapikaler Vierkammerblick, re. = rechtsparasternale Längsachse, EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, ESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen, EF = Ejektionsfraktion).

			Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
0	li.	EDV in ml	47,9	51,4	73,6	73,5
		ESV in ml	25,0	57,0	38,7	38,5
		EF in %	36	61	48	47
	re.	EDV in ml	50,4	97,0	72,8	72,8
		ESV in ml	21,7	59,1	36,1	36,0
		EF in %	39	63	51	50
1	li.	EDV in ml	73,3	103,1	95,9	74,9
		ESV in ml	36,3	63,1	55,7	43,0
		FS in %	39	51	44	45
	re.	EDV in ml	64,7	91,4	90,3	82,1
		ESV in ml	34,6	61,3	60,0	37,5
		EF in %	33	58	40	47
2	li.	EDV in ml	58,6	158,4	93,0	92,5
		ESV in ml	32,9	103,0	54,6	52,6
		EF in %	21	57	42	42
	re.	EDV in ml	65,6	143,3	93,6	92,3
		ESV in ml	27,6	108,8	53,9	48,9
		EF in %	23	63	45	44

3	li.	EDV in ml	93,2	226,1	145,1	140,6
		ESV in ml	56,8	197,4	102,8	93,3
		EF in %	13	50	30	33,4
	re.	EDV in ml	97,8	215,4	154,8	150,7
		ESV in ml	48,3	202,9	109,8	89,2
		EF in %	6	52	31	32,6

Tabelle 12: Myocardial Performance Index (MPI) der herzgesunden Dobermänner und der Patienten in den einzelnen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie (0 = herzgesund, 1 = okkult, 2 = dekompensiert, Gewebedoppler = Auswertung basierend auf Gewebegeschwindigkeitskurven erstellt aus Farbgewebedopplerdaten, Spektraldoppler = Auswertung basierend auf linksventrikuläre Blutflussprofile erstellt mit dem gepulsten Spektraldoppler).

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
0	MPI Gewebedoppler	0,40	1,47	0,88	0,86
	MPI Spektraldoppler	0,36	1,22	0,58	0,55
1	MPI Gewebedoppler	0,55	2,61	1,08	1,02
	MPI Spektraldoppler	0,40	1,80	0,66	0,62
2	MPI Gewebedoppler	0,30	1,86	1,08	0,93
	MPI Spektraldoppler	0,52	1,28	0,90	0,74

Tabelle 13: Farbgewebedopplerparameter der herzgesunden Dobermänner und der Patienten in den einzelnen Stadien der dilatativen Kardiomyopathie (0 = herzgesund, 1 = okkult, 2 = dekompensiert, TVI = Gewebegeschwindigkeit, S = systolische S-Welle, E = frühdiastolische E-Welle, A = spätdiastolische A-Welle).

			Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
0	TVI in cm/s	S	0,56	15,25	7,97	8,06
		E	-0,11	-16,82	-4,01	-3,83
		A	-0,12	-11,78	-3,49	-3,19
	Strain Rate in s ⁻¹	S	-0,27	-4,63	-1,41	-1,28
		E	0,15	3,95	1,52	1,44
		A	0,16	3,56	0,98	0,91
	Strain in %		-4,43	-27,09	-14,05	-14,13

1	TVI in cm/s	S	1,22	17,75	7,35	6,96
		E	-0,01	-10,04	-3,51	-3,55
		A	-0,06	-15,80	-3,34	-3,00
	Strain Rate in s ⁻¹	S	0,07	4,11	-1,27	1,23
		E	-0,38	-5,35	1,30	-1,90
		A	-0,05	-3,71	0,93	-0,85
	Strain in %			-1,80	-32,58	-13,57
2	TVI in cm/s	S	3,59	12,90	5,54	5,54
		E	-0,36	-9,13	-4,74	-4,52
		A	-1,17	-5,15	-2,98	-2,37
	Strain Rate in s ⁻¹	S	-0,27	-1,58	-0,91	-0,69
		E	0,35	3,10	1,37	1,53
		A	0,03	1,52	0,70	0,45
	Strain in %			-2,13	-18,56	-8,16

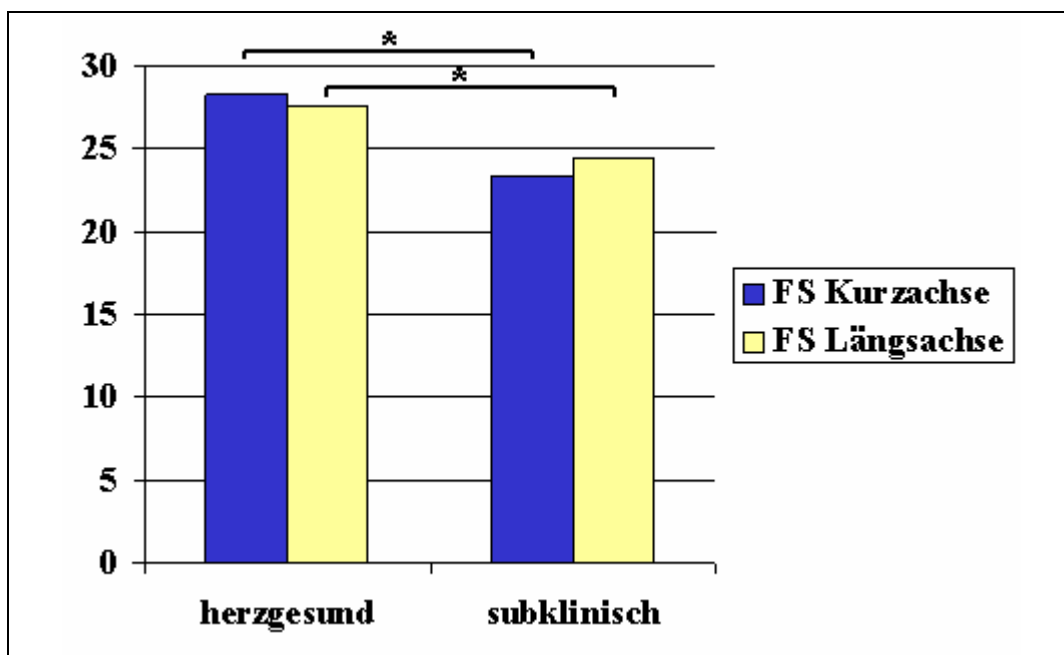


Abbildung 25: Vergleich der Verkürzungsfractionen herzgesunder und subklinischer Dobermänner; auf der horizontalen Achse ist das Stadium, auf der vertikalen Achse die Verkürzungsfraction (FS) in % aufgetragen.

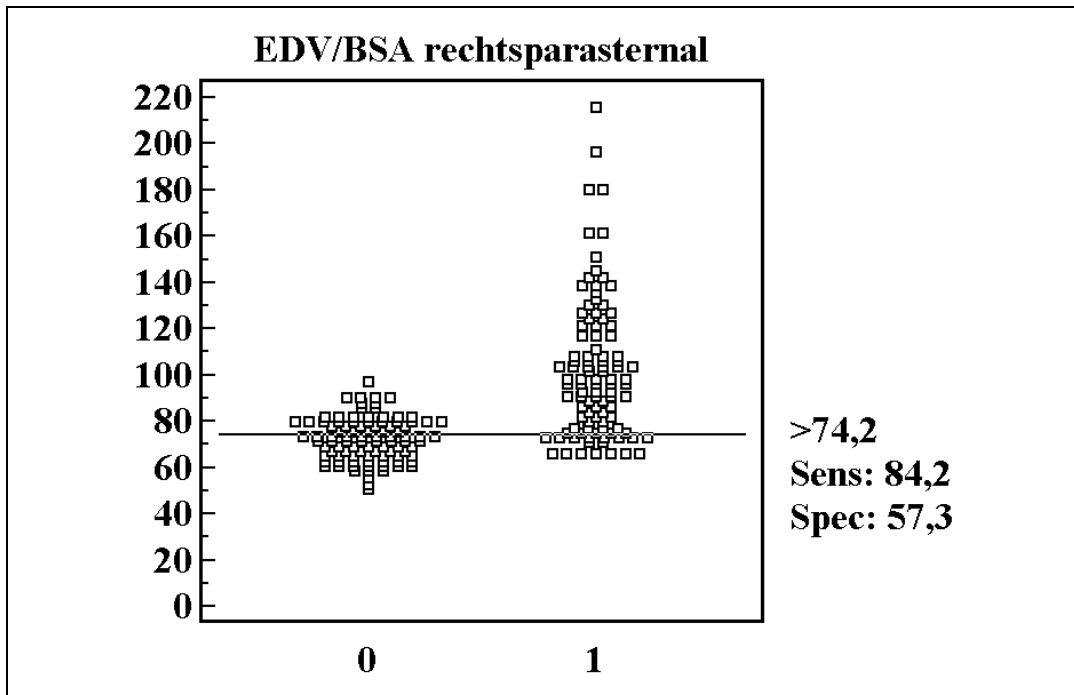


Abbildung 26: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (EDV) bei den herzgesunden und den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern und eines möglichen Grenzwertes zur Unterscheidung. Auf der vertikalen Achse wird das EDV in ml pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse angegeben; auf der horizontalen Achse wird das Stadium angegeben (0 = herzgesunde Gruppe, 1 = Gesamtgruppe der an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermänner, Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität).

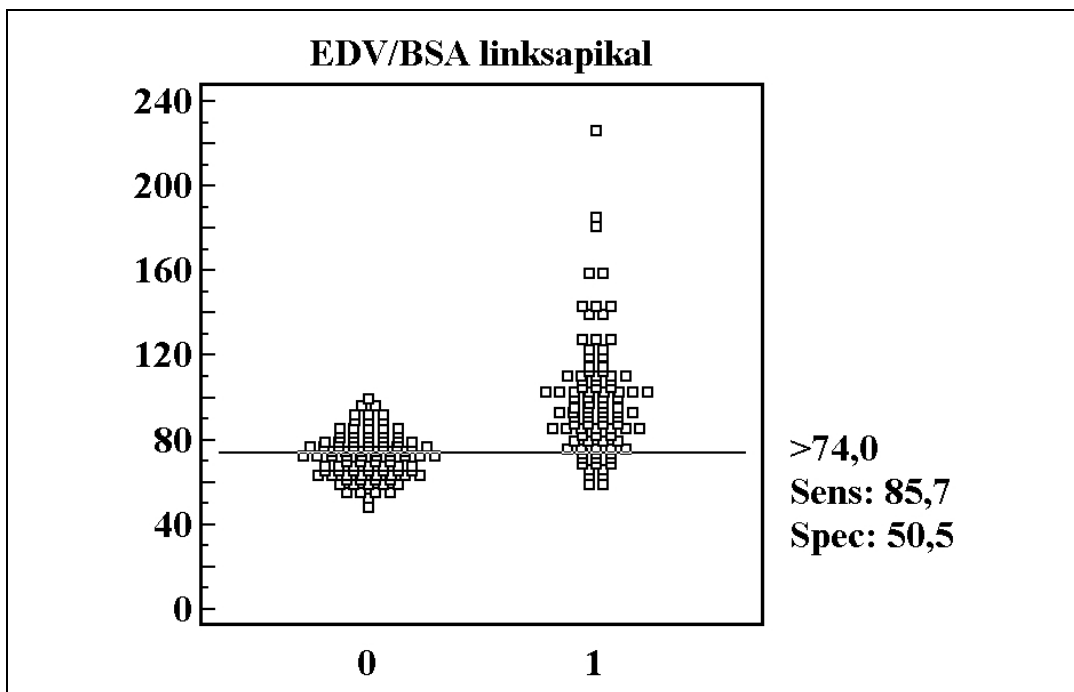


Abbildung 27: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (EDV) bei den herzgesunden und den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern und eines möglichen Grenzwertes zur Unterscheidung. Auf der vertikalen Achse wird das EDV in ml pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen im linksapikalen Vierkammerblick angegeben; auf der horizontalen Achse wird das Stadium angegeben (0 = herzgesunde Gruppe, 1 = Gesamtgruppe der an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermänner, Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität).

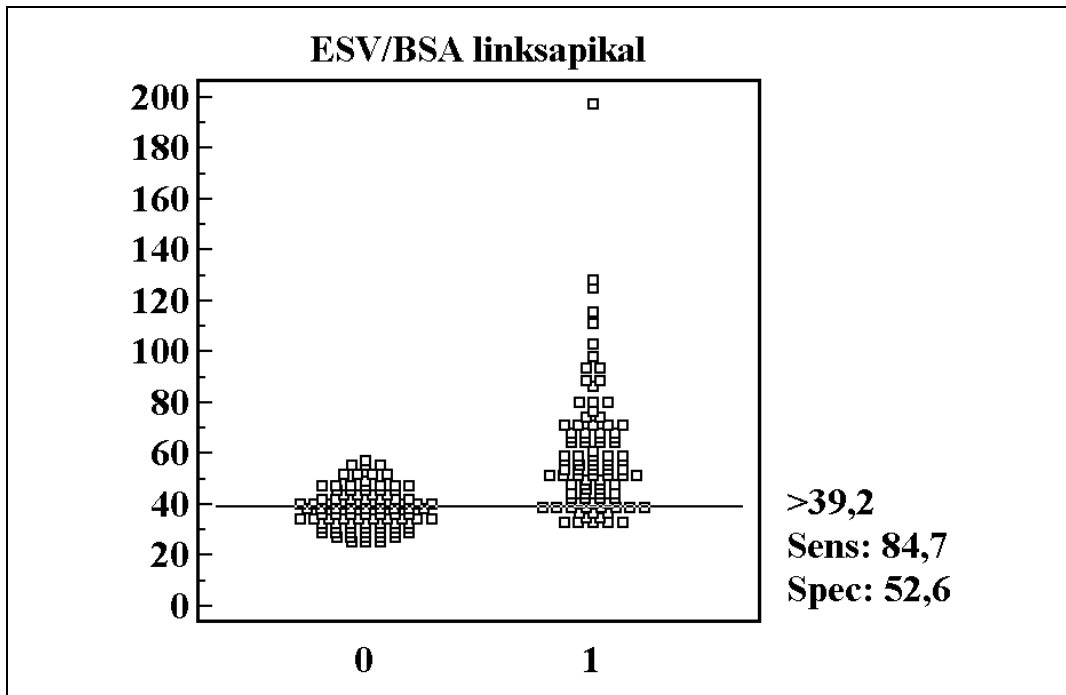


Abbildung 28: Darstellung der Verteilung des linksventrikulären endsystolischen Volumens (ESV) bei den herzgesunden und den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern und eines möglichen Grenzwertes zur Unterscheidung. Auf der vertikalen Achse wird das ESV in ml pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen im linksapikalen Vierkammerblick angegeben; auf der horizontalen Achse wird das Stadium angegeben (0 = herzgesunde Gruppe, 1 = Gesamtgruppe der an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermänner, Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität).

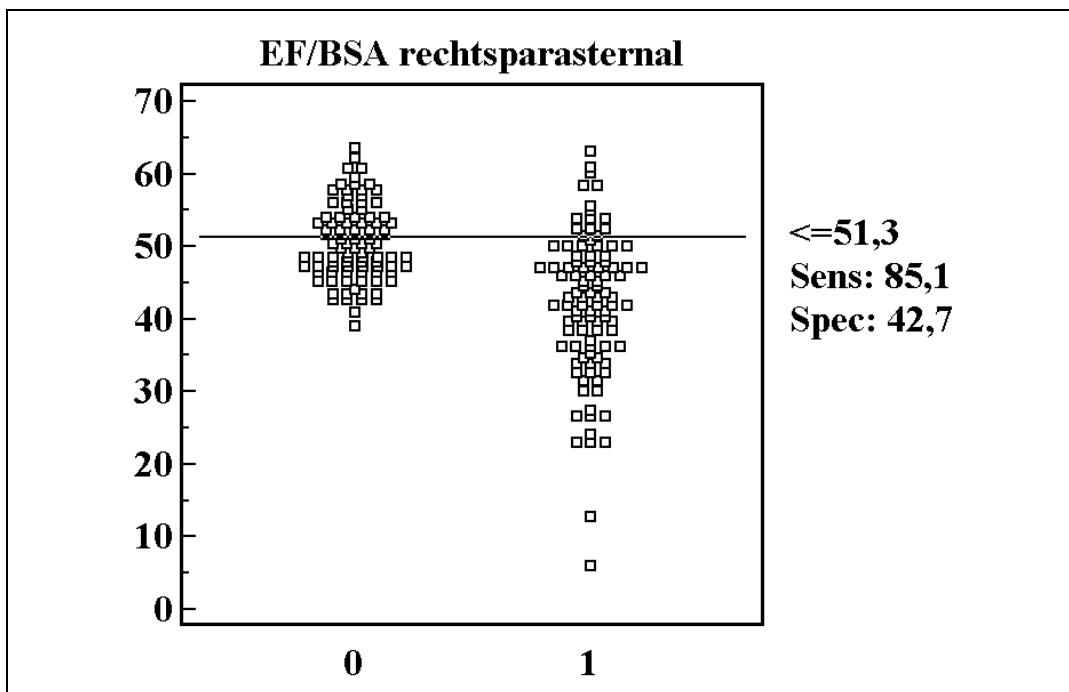


Abbildung 29: Darstellung der Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bei den herzgesunden und den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern und eines möglichen Grenzwertes zur Unterscheidung. Auf der vertikalen Achse wird die EF in % pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse angegeben; auf der horizontalen Achse wird das Stadium angegeben (0 = herzgesunde Gruppe, 1 = Gesamtgruppe der an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermänner, Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität).

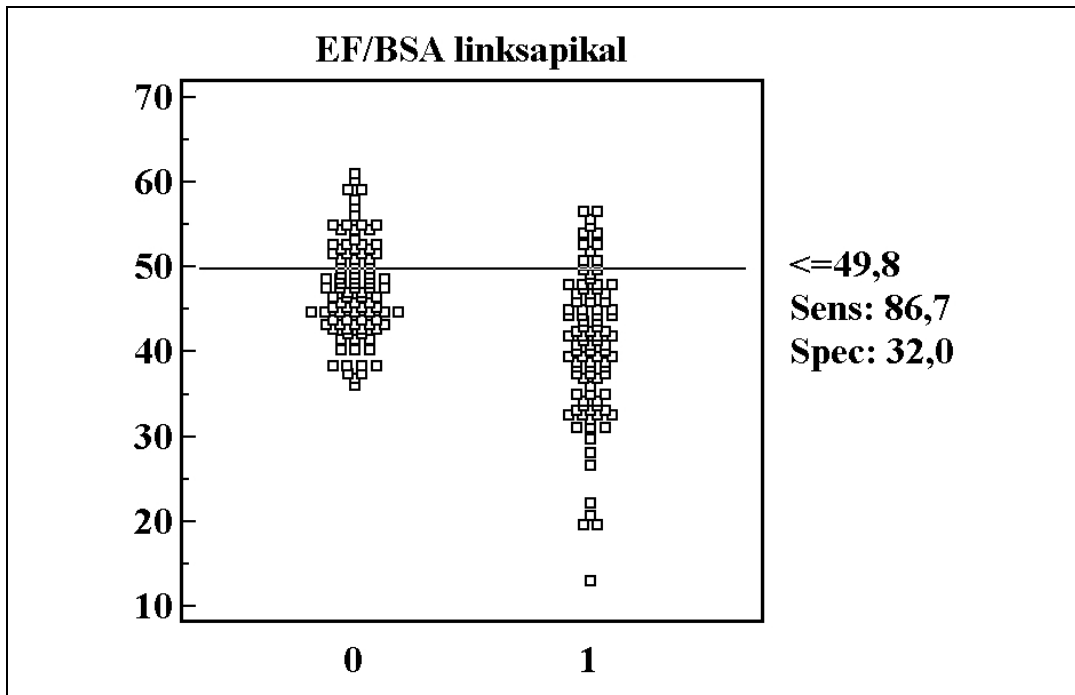


Abbildung 30: Darstellung der Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) bei den herzgesunden und den an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermännern und eines möglichen Grenzwertes zur Unterscheidung. Auf der vertikalen Achse wird die EF in % pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen im linksapikalen Vierkammerblick angegeben; auf der horizontalen Achse wird das Stadium angegeben (0 = herzgesunde Gruppe, 1 = Gesamtgruppe der an der dilatativen Kardiomyopathie erkrankten Dobermänner, Sens = Sensitivität, Spec = Spezifität).

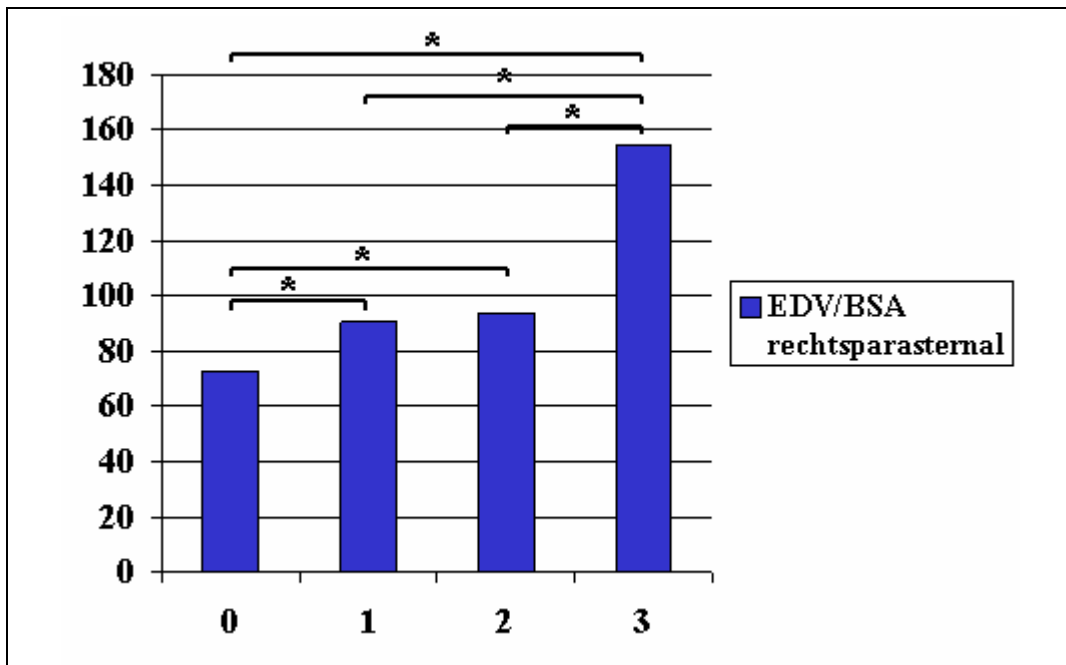


Abbildung 31: Enddiastolisches Volumen (EDV), gemessen in der rechtspasternalen Längsachse, angegeben pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA); auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen das Volumen in ml angegeben (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

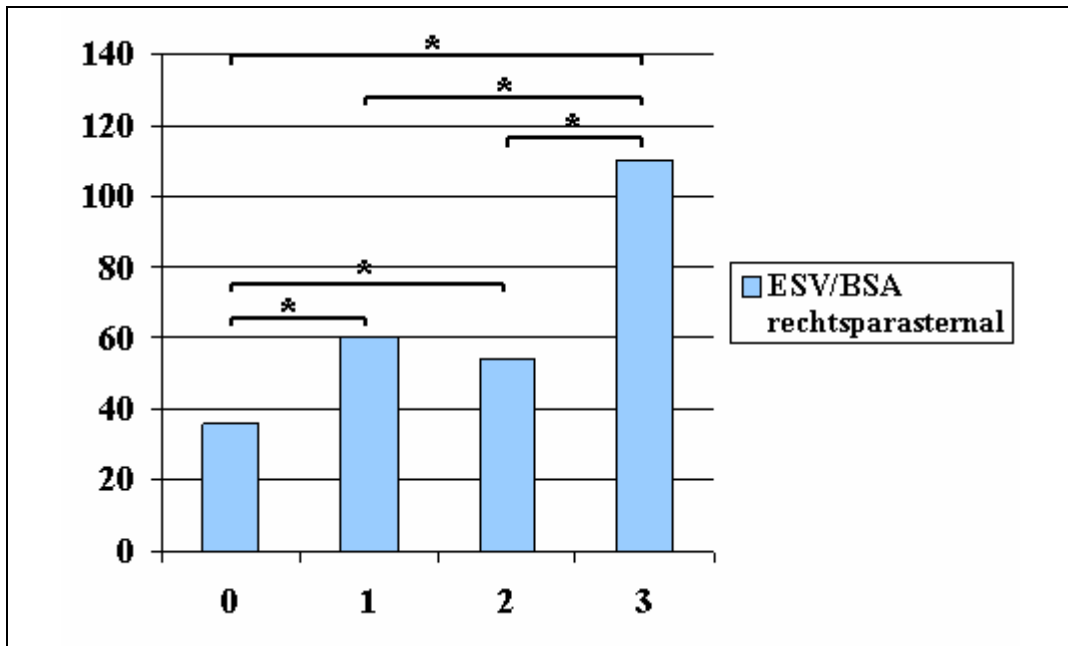


Abbildung 32: Endsystolisches Volumen (ESV), gemessen in der rechtspasternalen Längsachse, angegeben pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA); auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen das Volumen in ml angegeben (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

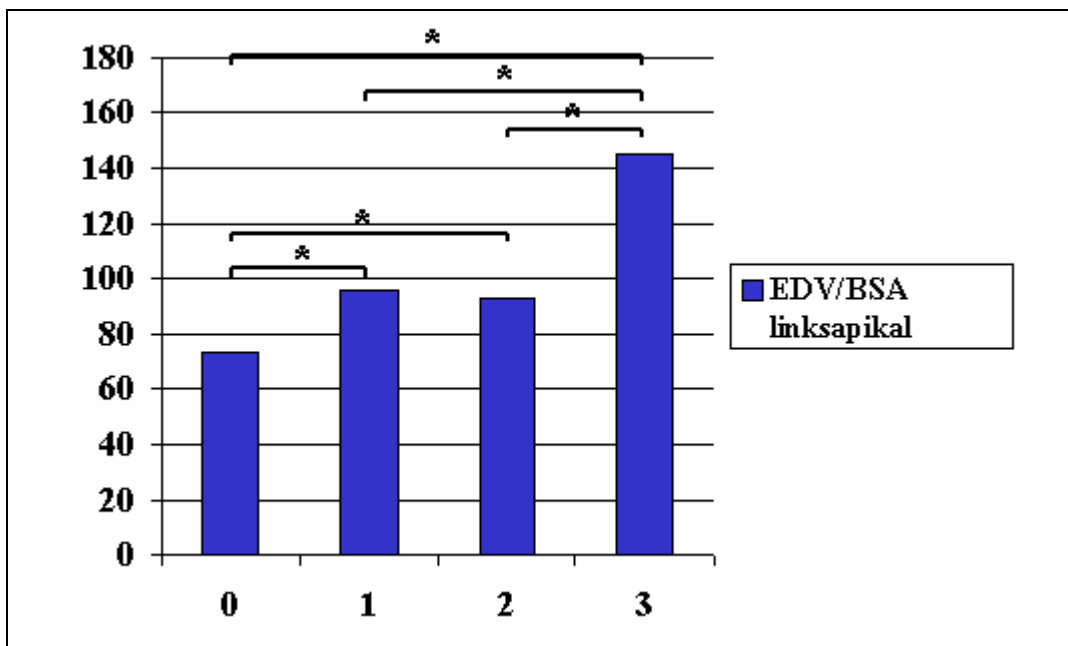


Abbildung 33: Enddiastolisches Volumen (EDV), gemessen im linksapikalen Vierkammerblick, angegeben pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA); auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen das Volumen in ml angegeben (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

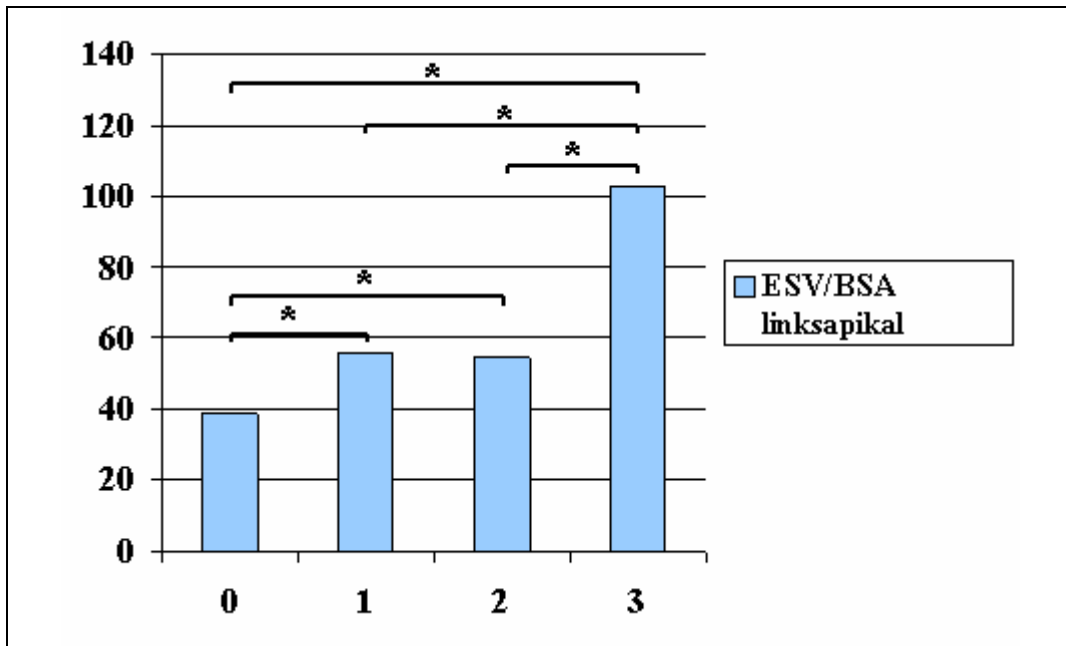


Abbildung 34: Endsystolisches Volumen (ESV), gemessen im linksapikalen Vierkammerblick, angegeben pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA); auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen das Volumen in ml angegeben (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

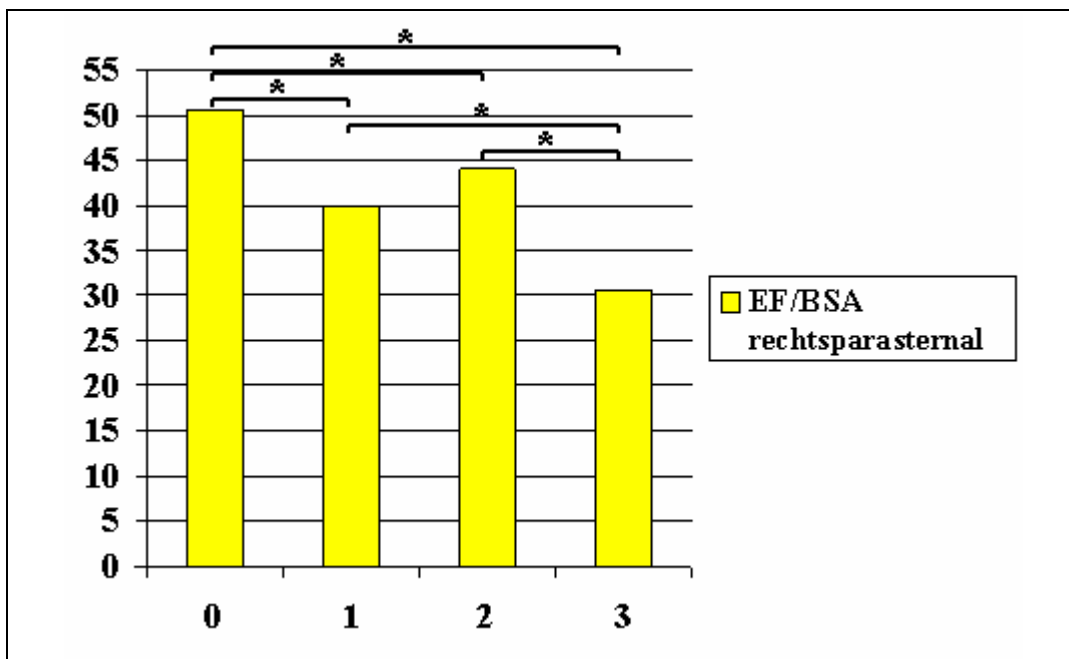


Abbildung 35: Ejektionsfraktion (EF), gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse, angegeben pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA); auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen die EF in % angegeben (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

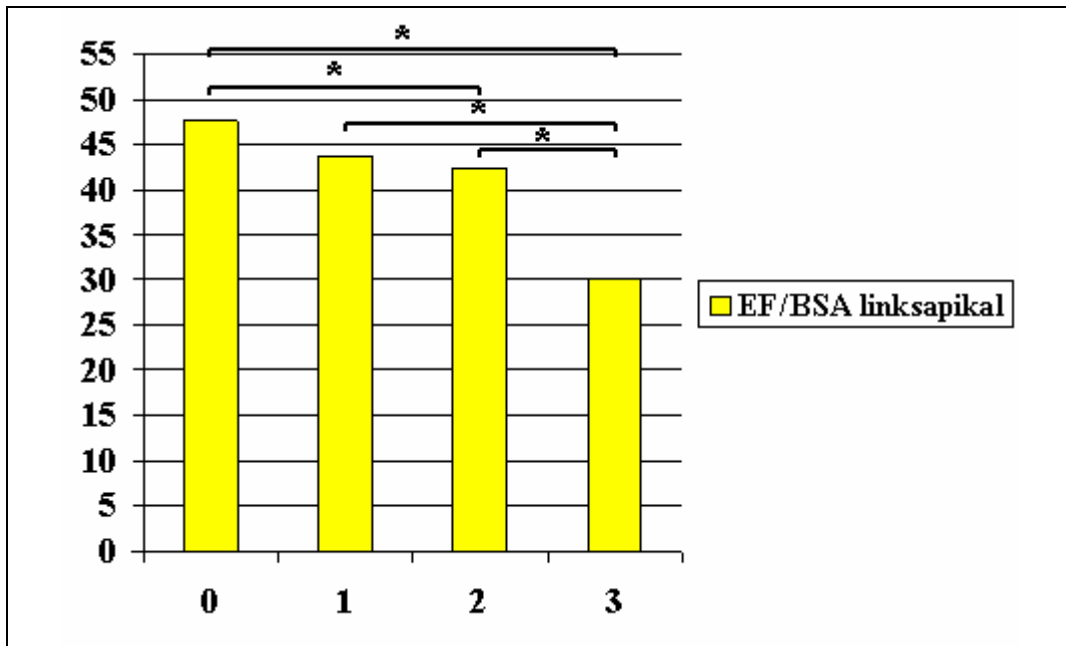


Abbildung 36: Ejektionsfraktion (EF), gemessen im linksapikalen Vierkammerblick, angegeben pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA); auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen die EF in % angegeben (0 = herzgesund, 1 = subklinisch, 2 = okkult, 3 = dekompensiert, * = statistisch signifikant).

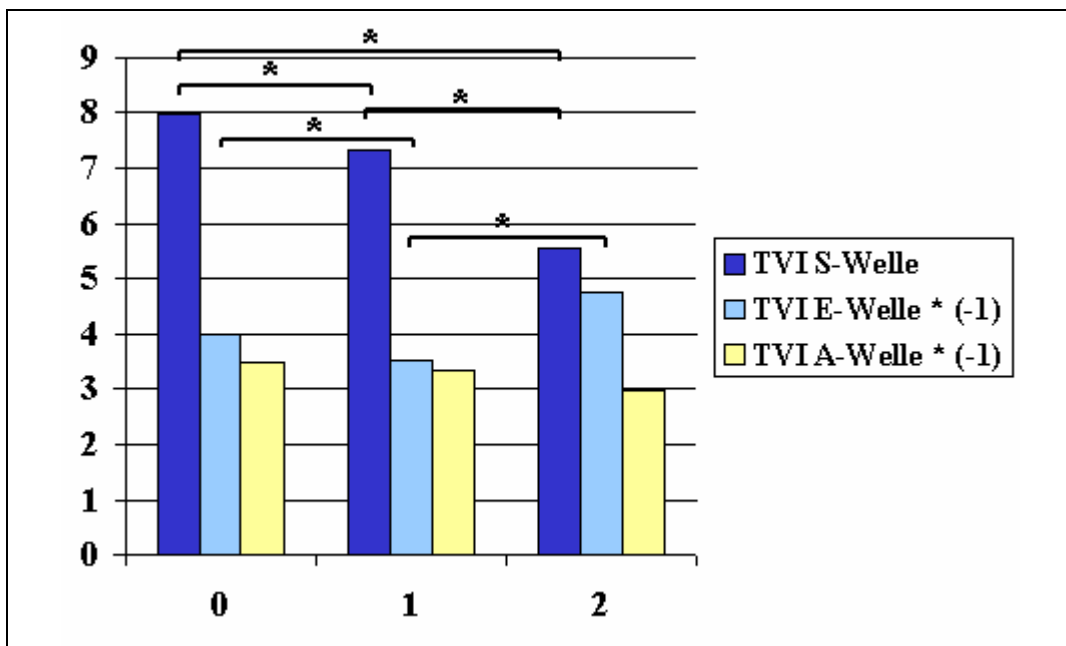


Abbildung 37: Darstellung der septalen Gewebegeschwindigkeit (TVI) beim Dobermann ausgewertet aus Farbgewebedopplerdaten; auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen ist die TVI in cm/s angegeben (0 = herzgesund, 1 = okkult, 2 = dekompensiert, * = statistisch signifikant, in der Legende der Abbildung steht * für das Multiplikationszeichen).

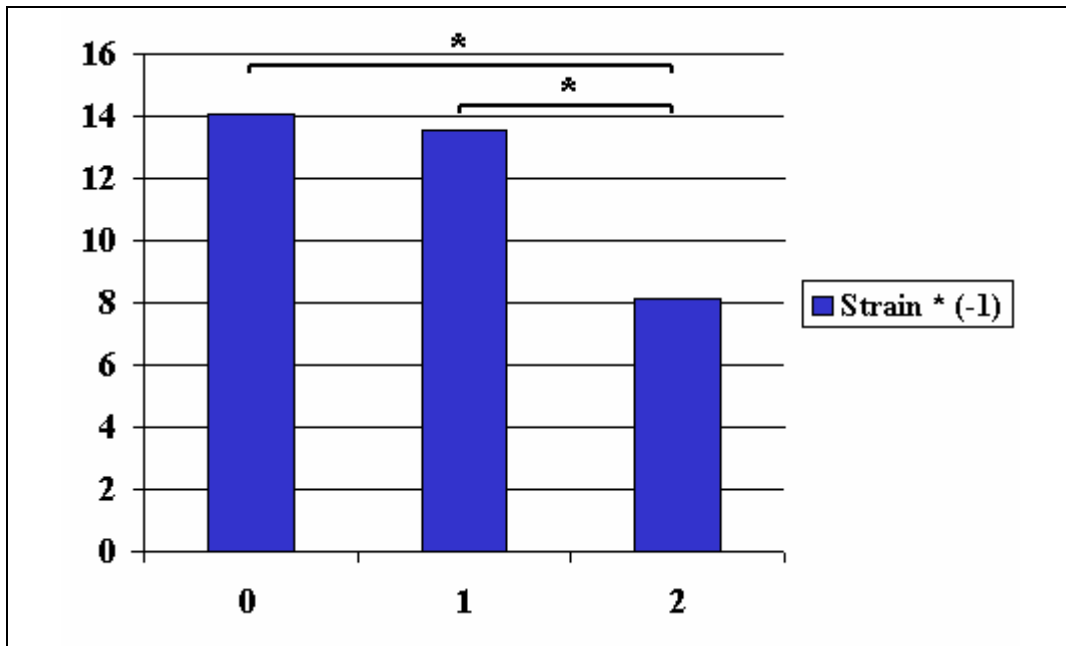


Abbildung 38: Darstellung der septalen Strain beim Doberman ausgewertet aus Farbgebewedopplerdaten; auf der horizontalen Achse sind die Stadien, auf der vertikalen ist die Strain in % angegeben (0 = herzigesund, 1 = okkult, 2 = dekompenziert, * = statistisch signifikant, in der Legende der Abbildung steht * für das Multiplikationszeichen).

Tabelle 14: Darstellung der Korrelationen und der Signifikanz dieser Korrelationen zwischen den verschiedenen echokardiographischen Parametern (LVDD = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole, LVDs = linksventrikulärer Durchmesser in der Systole, FS = Verkürzungsfraktion, EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, ESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen, EF = Ejektionsfraktion, MPI = Myocardial Performance Index, Spektraldoppler = Auswertung basierend auf Blutflussprofilen gemessen mit dem gepulsten Spektraldoppler, Gewebed. = Auswertung basierend auf Gewebegeschwindigkeitskurve erstellt aus Farbgebewedopplerdaten).

	Korrelation	Signifikanz
LVDD Kurzachse zu LVDD Längsachse	0,705	0,000
LVDs Kurzachse zu LVDs Längsachse	0,740	0,000
FS Kurzachse zu FS Längsachse	0,464	0,000
EDV linksapikal zu EDV rechtsparasternal	0,741	0,000
ESV linksapikal zu ESV rechtsparasternal	0,550	0,000
EF linksapikal zu EF rechtsparasternal	0,870	0,000
MPI Spektraldoppler zu MPI Gewebed.	0,099	0,333

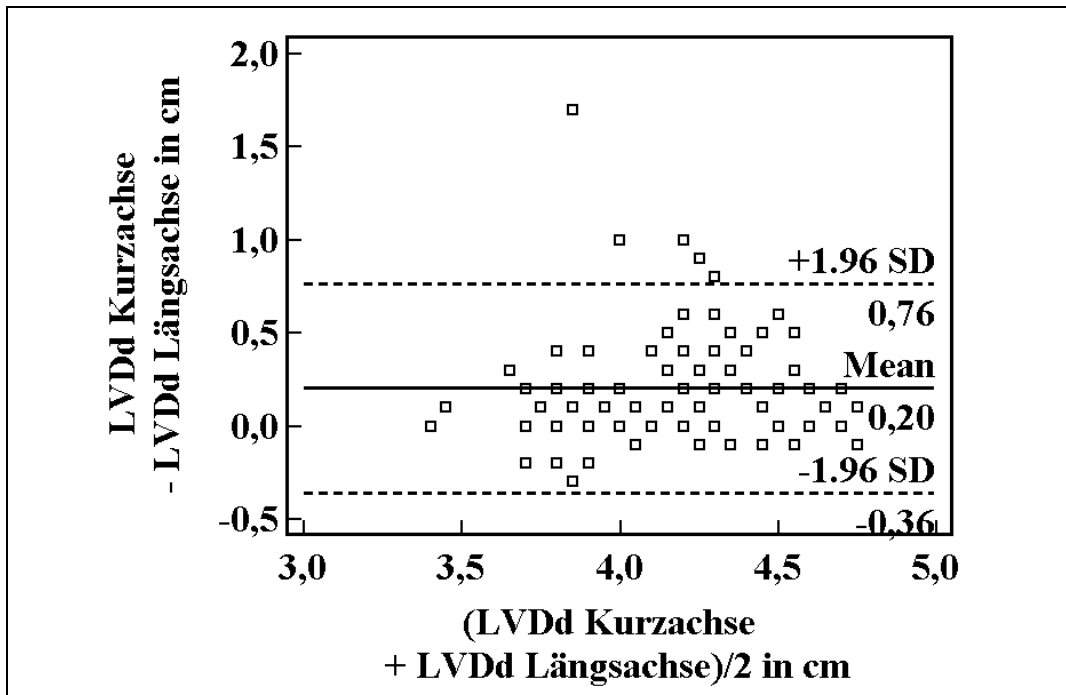


Abbildung 39: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Differenz zwischen den linksventrikulären Durchmessern in der Diastole (LVDD) gemessen in der rechtsparasternalen Kurz- und Längsachse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

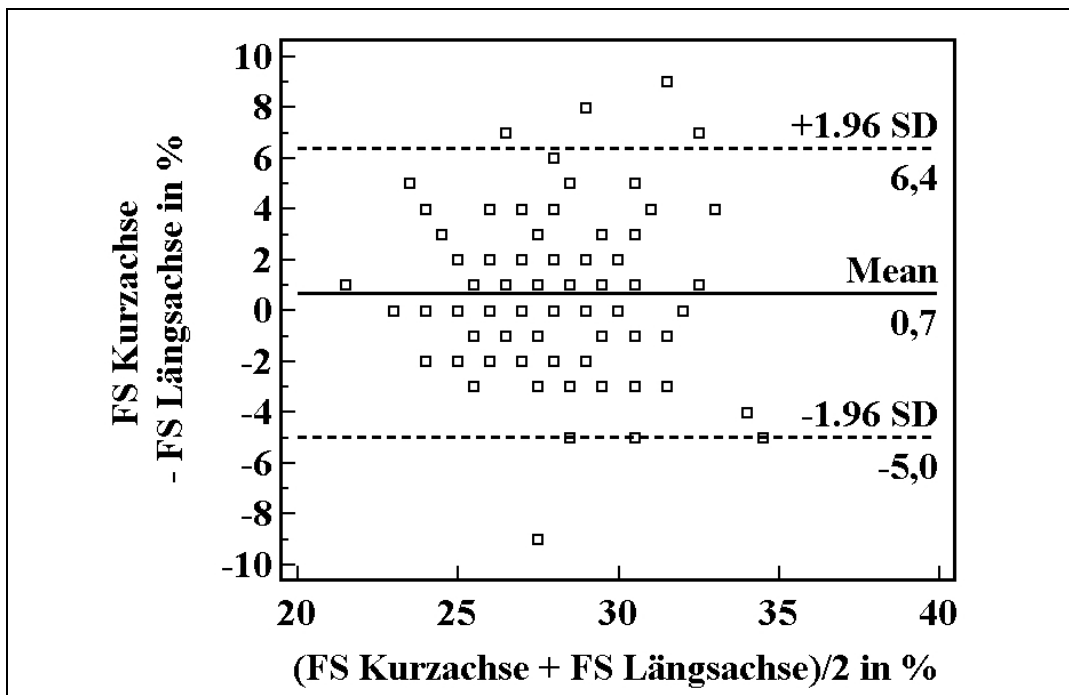


Abbildung 40: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Differenz zwischen den Verkürzungsfraktionen (FS) gemessen in der rechtsparasternalen Kurz- und Längsachse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

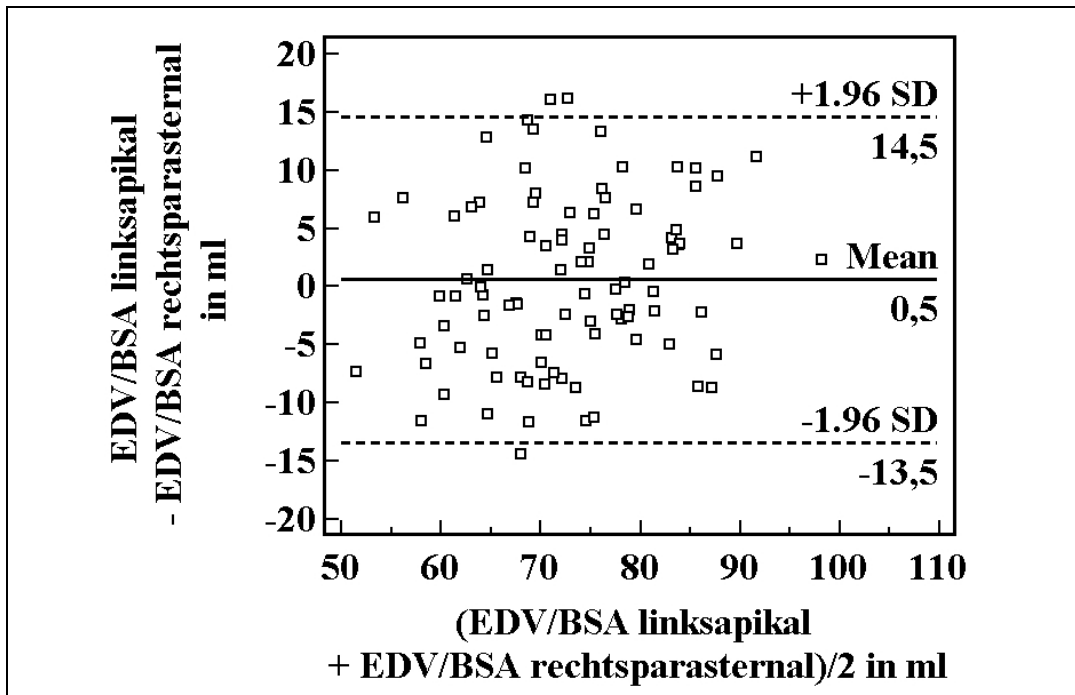


Abbildung 41: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Differenz zwischen den linksventrikulären Volumina in der Diastole (EDV) berechnet pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen im linksapikalen Vierkammerblick und in der rechtsparasternalen Längsachse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

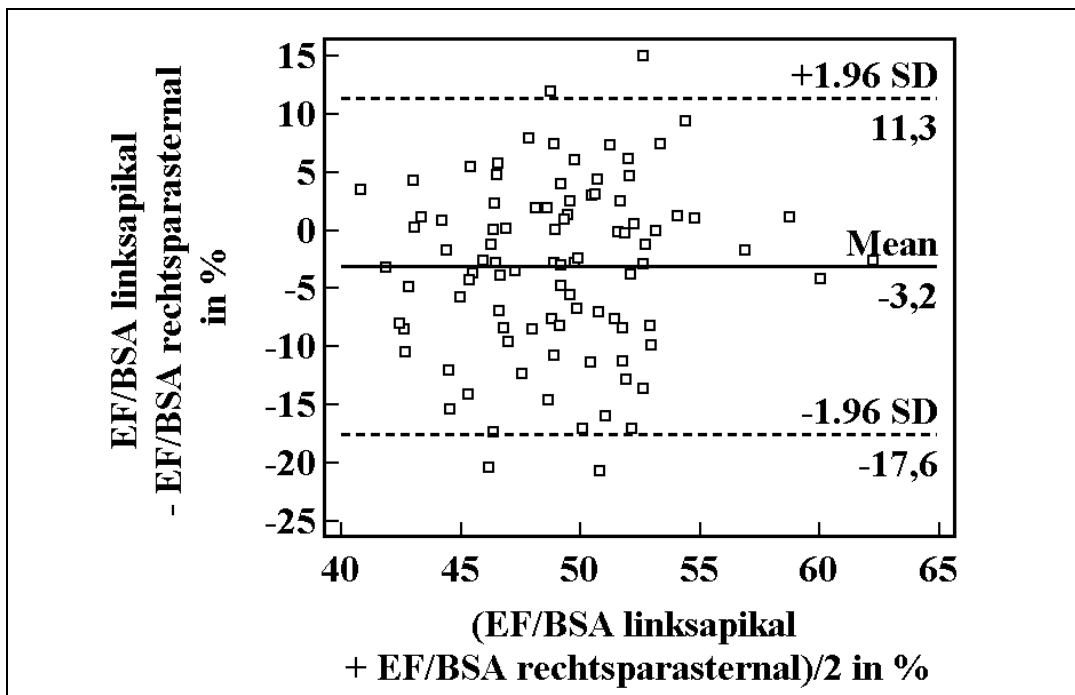


Abbildung 42: Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Differenz zwischen den Ejektionsfraktionen (EF) berechnet pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) gemessen im linksapikalen Vierkammerblick und in der rechtsparasternalen Längsachse (SD = Standardabweichung, Mean = Mittelwert).

LEBENS LAUF**Persönliche Angaben:**

Name: Julia Simak
Geburtsdatum: 21. November 1980
Geburtsort: Feuchtwangen
Familienstand: ledig
Eltern: Angelika Simak, Lehrerin
Renus Simak, Dipl. Pädagoge
Geschwister: Til Simak, geboren am 24. Dezember 1986
Jan Simak, geboren am 24. Februar 1991

Schulbildung:

1987 bis 1991: Friedrich-Güll-Grundschule in Ansbach
1991 bis 2000: Gymnasium Carolinum in Ansbach
Juni 2000: Abitur am Gymnasium Carolinum in Ansbach

Studium:

Oktober 2000 bis Februar 2006: Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München
Februar/März 2006: III. Teil des Staatsexamens und tierärztliche Approbation an der LMU München

Berufliche Tätigkeit:

Seit Februar 2006 Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München, Tierkardiologie
Seit Januar 2008 Internship an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München

DANKSAGUNG

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei

Frau Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann, die die Erstellung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Für ihr Interesse an diesem Thema, ihre Hilfestellung und ihre wertvollen Korrekturvorschläge und fachlichen Anregungen.

Dr. Gerhard Wess, meinem Betreuer, für dieses spannende Thema und seinen großen Einsatz für dieses Projekt. Für das Vertrauen, das er in mich gesetzt hat und seinen immer gerne gewährten fachlichen und freundschaftlichen Rat. Und vor allem aber für meine wissenschaftliche und kardiologische Ausbildung und Förderung.

Herrn Prof. Küchenhoff und seiner Mitarbeiterin Monia Mahling vom Institut für Statistik für ihre Beratung und Hilfsbereitschaft.

meiner Mama, ohne deren Unterstützung auf jegliche Art und Weise es mir nicht möglich gewesen wäre mein Studium und diese Arbeit durchzuführen. Dafür, dass sie immer hinter mir steht und versucht, mir alles zu ermöglichen.

Michel, der mir Kraft gibt, meine Träume teilt und immer an mich glaubt.

meiner Oma Gretel und meinen Brüdern Jan und Til. Weil sie mich zum Lachen bringen und für die oftmals willkommene Ablenkung.

Lisa und Markus, für alles, was sie mir nicht nur in kardiologischer Hinsicht beigebracht haben. Für die Zeit, die sie sich genommen haben und dafür, dass sie mir uneingeschränkt bei den Hürden, die es bei der Erstellung dieser Arbeit zu überwinden galt, zur Seite standen.

Katrin, die zu jeder Tages- und Nachtzeit ein offenes Ohr für meine Probleme hatte und auf die ich mich immer verlassen kann.

Caroline, für ihre spontane Hilfestellung und Freundschaft.

Verena, die sehr viel Vorarbeit in der Dobermannstudie geleistet hat und durch deren Unterstützung ich überhaupt erst so viele Patienten in die Auswertungen aufnehmen konnte.

dem ganzen alten und neuen Kardioteam, insbesondere Ana, Sonja, Christel, Sarah, Rotna und Isa. Für alles, was ich von und mit ihnen lernen durfte. Für ihre Freundschaft, den Spaß, den wir miteinander hatten und einfach für eine schöne Zeit.

zuletzt den Dobis, die sich als so geduldige und angenehme Patienten erwiesen haben.