

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

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

Nt-proBNP-Messung bei verschiedenen
Schweregraden der hypertrophen Kardiomyopathie,
anderen Kardiomyopathien sowie zur Unterscheidung
kardialer und nicht kardialer Dyspnoe

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

von
Patricia Maria Daisenberger
aus Oberau

München 2010

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen

Tag der Promotion:

24. Juli 2010

Meiner Familie

Meinem Opa †

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Natriuretische Peptide	2
1.1.	Allgemein	2
1.2.	Peptide	5
1.2.1.	ANP	5
1.2.2.	BNP	6
1.2.3.	Nt-proBNP	7
1.2.4.	CNP	7
1.2.5.	Urodilatin	8
1.3.	Verwendung der natriuretischen Peptide in der Humanmedizin	8
1.3.1.	BNP in der Humanmedizin	8
1.3.2.	Nt-proBNP in der Humanmedizin.....	11
1.3.3.	BNP und Nt-proBNP bei hypertropher Kardiomyopathie	13
1.4.	Verwendung der natriuretischen Peptide in der Tiermedizin.....	14
1.4.1.	BNP in der Tiermedizin	14
1.4.2.	Nt-proBNP in der Tiermedizin.....	16
1.4.3.	BNP beim Hund	16
1.4.4.	Nt-proBNP beim Hund.....	18
1.4.5.	Natriuretische Peptide bei der Katze	22
1.4.5.1.	ANP bei der Katze.....	23
1.4.5.2.	BNP bei der Katze.....	24
1.4.5.3.	Nt-proBNP bei der Katze	24
2.	Die felines Kardiomyopathien	27
2.1.	Die feline hypertrophe Kardiomyopathie.....	27
2.1.1.	Ätiologie.....	28
2.1.2.	Prävalenz	28
2.1.3.	Pathogenese	29
2.1.4.	Pathologie.....	29
2.1.5.	Histopathologie	30
2.1.6.	Pathophysiologie	30
2.1.7.	Klinik und Verlauf der Erkrankung	31

2.1.8.	Diagnostische Möglichkeiten.....	31
2.2.	Feline restriktive Kardiomyopathie.....	32
2.2.1.	Ätiologie.....	32
2.2.2.	Pathologie.....	33
2.2.3.	Pathophysiologie	34
2.2.4.	Verlauf der Erkrankung.....	34
2.2.5.	Diagnostische Möglichkeiten.....	34
2.3.	Feline unklassifizierte Kardiomyopathie	36
2.3.1.	Ätiologie.....	36
2.3.2.	Pathologie.....	36
2.3.3.	Pathophysiologie	37
2.3.4.	Verlauf der Erkrankung.....	37
2.3.5.	Diagnostische Möglichkeiten.....	37
III.	MATERIAL UND METHODEN	38
1.	Patientengut	38
2.	Einschlusskriterien.....	39
3.	Ausschlusskriterien	39
4.	Untersuchungen.....	39
4.1.	Anamnese	40
4.2.	Klinische Untersuchung	40
4.3.	Echokardiographie	40
4.4.	Elektrokardiogramm.....	46
4.5.	Blutdruckmessung.....	46
4.6.	Blutprobenentnahme	46
5.	Messung von Nt-proBNP	47
5.1.	Blutprobenverarbeitung.....	47
5.2.	Vorbereitung der Blutproben	47
5.3.	Testprinzip.....	47
5.4.	Testdurchführung	48
5.5.	Berechnung der Nt-proBNP-Konzentration.....	50
5.6.	Ausreißerbereinigung und Mittelung	51
6.	Statistische Auswertung.....	52
6.1.	Referenzwert	52

6.2.	Einflussfaktoren	52
6.3.	Vergleich der verschiedenen Gruppen	52
6.4.	Berechnung von Cut-off-Werten.....	52
6.5.	Korrelationen mit echokardiographischen Parametern	52
IV.	ERGEBNISSE	53
1.	Patientencharakterisierung.....	53
2.	Nt-proBNP	54
2.1.	Einflussfaktoren	54
2.2.	Referenzwerte für herzgesunde Katzen.....	56
2.3.	Vergleich Dyspnoe kardial <i>versus</i> nicht kardial	57
2.4.	Vergleich der einzelnen Krankheitsstadien.....	58
2.5.	Vergleich der einzelnen Kardiomyopathie-Typen	60
2.6.	Verschiedene Cut-off-Werte	62
2.7.	Korrelationen mit echokardiographischen Parametern	73
2.7.1.	Korrelation mit dem Verhältnis linker Vorhof zu Aorta.....	75
2.7.2.	Korrelation mit dem linksventrikulären Durchmesser in der Diastole	76
2.7.3.	Korrelation mit der linksventrikulären freien Wand in der Diastole.....	78
2.7.4.	Korrelation mit der linksventrikulären septalen Wand in der Diastole.....	80
V.	DISKUSSION	82
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	94
VII.	SUMMARY.....	96
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	98
IX.	ANHANG	129
X.	DANKSAGUNG	134

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
<	kleiner
>	größer
=	gleich
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
A	A-Welle, spät-diastolische Mitralklappen Einflussgeschwindigkeit
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
Ao	Durchmesser der Aortenwurzel
ARVC	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
AS	Aminosäure
ASD	Atrialer Septum Defekt
AUC	Area Under the Curve
aVF	Augmented Voltage Left Foot, Goldberger Ableitung
aVL	Augmented Voltage Left Arm, Goldberger Ableitung
aVR	Augmented Voltage Right Arm, Goldberger Ableitung
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
BNP	B-type Natriuretisches Peptid
C	Kohlenstoff
CAD	Koronararterienkrankung
C-ANP	Carboxy-terminales Atriales Natriuretisches Peptid
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CHF	Congestive Heart Failure = kongestives Herzversagen
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CNP	C-type Natriuretisches Peptid
DCM	Dilatative Cardiomyopathy = Dilatative Kardiomyopathie
DNP	Dendroaspis Natriuretisches Peptid
E	E-Welle, frühdiastolische Mitralklappen Flussgeschwindigkeit

E/A	Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten der E- und A-Welle
E_a	E-Welle der Gewebegeschwindigkeit am Mitralannulus
EDTA	EthylenDiaminTetraAcetat
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
evtl.	eventuell
fmol/ml	Femtomol pro Milliliter
FS	Fractional Shortening = Verkürzungsfraction
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggr.	geringgradig
H	Wasserstoff
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy = Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
hgr.	hochgradig
HWZ	Halbwertszeit
IRMA	Immun-Radiometrischer Assay
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
IVSd	Interventrikuläres Septum, diastolisch (Durchmesser)
K-EDTA	Kalium-EthylenDiaminTetraAcetat
LA	Linkes Atrium, Durchmesser
LA/Ao	Verhältnis der Durchmesser von linkem Atrium und Aorta
Log	Logarithmus
LV	Linksventrikulär
LVEDd	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Left Ventricular Enddiastolic Pressure = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVESd	Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVIDd	Left Ventricular Inner Diameter, diastolic = linksventrikulärer innerer Durchmesser, diastolisch
LVIDs	Left Ventricular Inner Diameter, systolic = linksventrikulärer innerer Durchmesser, systolisch
LVPWd	Left Ventricular Posterior Wall, diastolic = linksventrikuläre freie Wand, diastolisch

LVPWs	Left Ventricular Posterior Wall, systolic = linksventrikuläre freie Wand, systolisch
LW	Linke Wand
m/s	Meter pro Sekunde
ME	Mitralklappenendokardiose
mgr.	mittelgradig
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MPC	Muskuläre, dysptrophische Kardiomyopathie
MRT	Magnet Resonanz Tomograph
MYBPC	cardiac Myosin-Binding Protein C
N	Stickstoff
NEP	Neutrale Endopeptidase
NP	Natriuretisches Peptid
NPR	Natriuretischer Peptid Rezeptor
NPRs	Natriuretische Peptid Rezeptoren
NT-proANP	N-terminales Atriales Natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales B-type Natriuretic Peptide x
NYHA	New York Heart Association
O	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau
PCR	Polymerase Chain Reaction = Polymerase-Kettenreaktion
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure = Pulmonalvenendruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
Pg/ml	Picogramm pro Milliliter
PH	Pulmonäre Hypertension
pmol/l	Picomol pro Liter
PS	Pulmonalstenose
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
RCM	Restrictive Cardiomyopathy = Restriktive Kardiomyopathie
RF	Regurgitationsfraktion
RIA	Radio Immuno Assay
ROC	Receiver Operating Characteristic

ROI	Region Of Interest
SAM	Systolic Anterior Motion
SPSS[®]	Statistical Package for the Social Science
T4	Thyroxin
TVI	Tissue Velocity Imaging
U.S. FDA	United States Food and Drug Administration
UCM	Unclassified Cardiomyopathy = Unklassifizierte Kardiomyopathie
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VHS	Vertebral Heart Scale
VK	Coefficient of Variation = Korrelationskoeffizient
VNP	Ventrikuläres Natriuretisches Peptid
vs.	versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

Die feline Kardiomyopathie stellen bei Katzen die am häufigsten vorkommenden Herzerkrankungen dar (KITTLESON, 2005). Bislang gilt die Echokardiographie als Goldstandard zur sicheren Diagnosestellung einer Kardiomyopathie und zur Einteilung in die verschiedenen Schweregrade. In der Praxis stellt die Erkennung einer Herzerkrankung ohne Echokardiographie bei asymptomatischen Katzen oft ein Problem dar. Klinische Symptome treten im Gegensatz zum Hund erst sehr spät auf. Die einfache und schnelle Nt-proBNP-Messung könnte als Screening Test zur Früherkennung einer Kardiomyopathie dienen. Im Notfallmanagement sind das Röntgen und die Echokardiographie für die Diagnostik einer eventuell kardial bedingten Dyspnoe ebenfalls unabdingbar. Jedoch sind die Tiere durch die Lagerung für die verschiedenen Aufnahmen gleichzeitig lebensbedrohlichem Stress ausgesetzt. Wie bereits in der Humanmedizin standardmäßig durchgeführt, könnte auch bei Katzen in der Zukunft die Messung von Nt-proBNP im Blut mittels eines Schnelltests von entscheidender Bedeutung für das Leben des Tieres und die weitere Therapie sein (JANUZZI et al., 2005; MOE et al., 2007).

Ziel dieser Studie war es, zum einen den Referenzwert für herzgesunde Katzen und Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen herzgesunden Katzen und Katzen mit einer Kardiomyopathie zu erstellen. Zum anderen soll untersucht werden, ob Katzen mit kardialer Atemnot von denen mit Atemnot anderer Ursachen unterschieden werden können. Des Weiteren sollen Katzen mit unterschiedlichen Schweregraden einer hypertrophen Kardiomyopathie miteinander verglichen werden. Es soll analysiert werden, ob anhand des Nt-proBNP-Wertes eine Katze im Frühstadium ihrer Herzerkrankung bereits erkannt werden kann. Außerdem sollen Katzen mit unterschiedlichen Kardiomyopathie-Formen im Endstadium verglichen werden. Es soll untersucht werden, ob der Anstieg von Nt-proBNP mit dem Typ der Herzerkrankung in Zusammenhang gebracht werden kann. Ein weiterer Teil dieser Arbeit war zu evaluieren, inwiefern der Anstieg von Nt-proBNP mit verschiedenen Echoparametern korreliert.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Natriuretische Peptide

1.1. Allgemein

Die Familie der natriuretischen Peptide besteht insgesamt aus sechs Peptiden (SAMSON, 2000; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Vier dieser Peptide spielen bei den Säugetieren eine wichtige Rolle. Dazu gehören das atriale natriuretische Peptid (ANP), das brain bzw. B-Typ natriuretische Peptid (BNP), das C-Typ natriuretische Peptid (CNP), welches in vier verschiedenen Isoformen vorliegen kann sowie das Urodilatin (LEVIN et al., 1998; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009).

Zwei weitere Peptide, welche bei den Säugetieren eine untergeordnete Rolle spielen, sind das dendroaspis natriuretische Peptid (DNP) und das ventrikuläre natriuretische Peptid (VNP). DNP besitzt strukturelle Ähnlichkeit zu ANP, BNP und CNP und wurde bisher nur in der Giftdrüse der grünen Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) nachgewiesen (SCHWEITZ et al., 1992; TAKEI et al., 2007; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Seine Funktion ist bis jetzt unklar. VNP wird primär von den Myozyten produziert und wurde erstmals 1991 in den Myokardzellen des Aals identifiziert (TAKEI et al., 1991). Bisher konnte es ebenfalls im Myokard von anderen Fischarten wie dem Hecht, der Forelle und dem Stör gefunden werden. VNP spielt eine entscheidende Rolle im Wasserhaushalt dieser Fische. Es unterscheidet sich von den anderen Peptiden durch sein carboxy-terminales Ende, bestehend aus 14 Aminosäuren (AS) (TSUKADA & TAKEI, 2001; KAWAKOSHI et al., 2004; TAKEI et al., 2007). Alle natriuretischen Peptide sind eine Gruppe von strukturell verwandten, aber genetisch verschiedenen Peptiden, welche unterschiedliche kardiovaskuläre, renale und endokrine Wirkung haben (LUCHNER et al., 1998; KONE, 2001). Das Vorläufer Prohormon jedes einzelnen natriuretischen Peptids wird von verschiedenen Genen kodiert. Die gewebsspezifische Ausschüttung und Regulation der unterschiedlichen Peptide ist einzigartig. ANP und BNP sind als Gruppe von kardialen Hormonen an der Regulierung des Flüssigkeitshaushaltes und an der Homeostase des Blutdrucks bei den Säugetieren involviert (MORITA et al., 1992; SAMSON, 2000). Außerdem spielen sie als gegenregulatorische

Hormone eine wichtige Rolle, wenn es aufgrund von erhöhter Wandspannung und myokardialer Ischämie zu einer erhöhten sympathomimetischen und neurohumoralen Aktivität kommt (BAUGHMAN, 2002). In einer Studie an Hunden 2007 zeigte sich, dass die natriuretischen Peptide zur Diagnose von kardialen Erkrankungen besser geeignet waren als andere Biomarker, wie Endothelin oder kardiales Troponin-I (PROSEK et al., 2007). ANP und BNP haben ihren Ursprung in den Myokardzellen, während CNP aus den renalen Endothelzellen entspringt (STINGO et al., 1992). Außerdem wird CNP im gesamten Hippokampus exprimiert (HERMAN et al., 1993; LANGUB et al., 1995). Die natriuretischen Peptide werden in der Humanmedizin als Kontrollparameter von kardiovaskulärer Hämodynamik und ventrikulärem Remodeling verwendet (MORITA et al., 1992; KONE, 2001).

Bei allen bekannten natriuretischen Peptiden handelt es sich um Oligopeptide, welchen eine 17-AS-Ringstruktur gemeinsam ist, die über Disulfidgruppen miteinander verbunden sind (LEVIN et al., 1998).

Weitere verwandte Peptide sind das Guanylin und Uroguanylin. Es sind Peptide mit 15 bzw. mit 16 AS, welche primär in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes produziert werden. Sie regulieren den Salz- und Wassertransport in der Darmmukosa. (LEVIN et al., 1998).

Alle natriuretischen Peptide binden an unterschiedliche Rezeptoren, welche an der Oberfläche verschiedener Körpergewebe lokalisiert sind. Hierbei unterscheidet man Peptidrezeptor A (NPR-A), Peptidrezeptor B (NPR-B) und Peptidrezeptor C (NPR-C) (KONE, 2001).

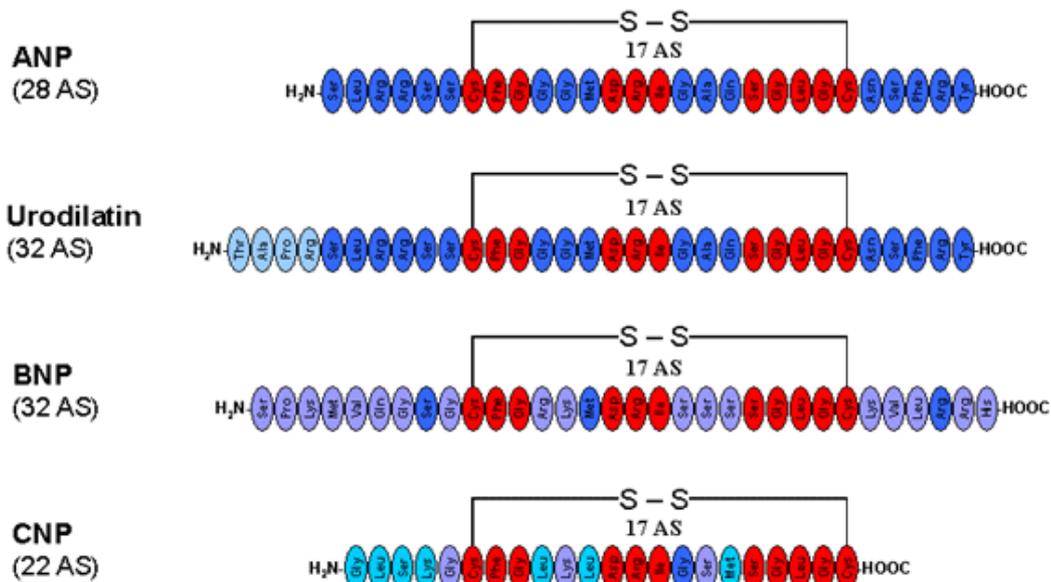


Abbildung 1: Darstellung der vier natriuretischen Peptide beim Säugetier (ANP = atriales natriuretisches Peptid, BNP = B-Typ natriuretisches Peptid, CNP = C-Typ natriuretisches Peptid, AS = Aminosäure, N = Stickstoff, H = Wasserstoff, C = Kohlenstoff, O = Sauerstoff, Kodierung der Aminosäuren nach dem Dreibuchstabencode, siehe Anhang Tabelle 1), (Dr. Gärtner, 2007).

Die natriuretische und diuretische Wirkung der Peptide wird durch renale Hämodynamik und direkte tubuläre Aktion bewirkt. Die natriuretischen Peptide führen zu einer Vasodilatation der afferenten, renalen Arteriolen und zu einer Vasokonstriktion der renalen, efferenten Arteriolen, was zu einem erhöhten Druck in den glomerulären Kapillaren und somit zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führt (MARIN-GREZ et al., 1986). Durch die erhöhte GFR kommt es zur Diurese und Natriurese sowie zu einer vermehrten Chlorid- und Kalziumausscheidung (YUKIMURA et al., 1984; LEVIN et al., 1998). Außerdem hemmen die natriuretischen Peptide den durch die Angiotensin-II stimulierten Natrium- und Wassertransport in die proximalen Tubuli (HARRIS et al., 1987). In den kortikalen Sammelrohren hemmen sie den tubulären Wassertransport, indem sie die Wirkung von Vasopressin hemmen (DILLINGHAM & ANDERSON, 1986). In den medullären Sammelrohren wird die cGMP Produktion stimuliert und die Natriumabsorption gehemmt (SONNENBERG et al., 1986; ZEIDEL et al., 1988; LIGHT et al., 1989). Außerdem wird durch ihre Ausschüttung die Plasma-Reninkonzentration sowie die Aldosteronkonzentration reduziert und die Angiotensin-II stimulierte Aldosteronausschüttung gehemmt (CLARKSON et al., 1996; LEVIN et al., 1998).

1.2. Peptide

1.2.1. ANP

Das atriale natriuretische Peptid wird primär in den Vorhöfen des Herzens gebildet. Es ist ein Oligopeptid, welches aus 28 AS besteht (DE BOLD et al., 1981; YANDLE et al., 1986). Seine Synthese erfolgt hauptsächlich in den myoendokrinen Zellen der Vorhöfe als prä-proANP, selten in den myoendokrinen Zellen der Ventrikel (OIKAWA et al., 1985; BIONDO et al., 2003). Verschiedene Hormone und Neurotransmitter, wie Endothelin, Arginin Vasopressin und die Katecholamine stimulieren seine Ausschüttung. Erhöhte Wandspannung und erhöhte Volumenüberladung sind die vorherrschenden Stimulationen für seine Ausschüttung (LEVIN et al., 1998). Zudem wird ANP bei diversen Herzerkrankungen von ventrikulären Myozyten produziert und ausgeschüttet (SAITO et al., 1989; TAKEMURA et al., 1989; FUJIWARA et al., 1990; TAKEMURA et al., 1990; TAKEMURA et al., 1991). Bei kongestivem Herzversagen steigt es weiter an und steht in Beziehung mit dem Schweregrad einer Herzerkrankung (BURNETT et al., 1986; SUGAWARA et al., 1988; SAITO et al., 1989). Im Gegensatz zu BNP, dessen Produktion rapide hochreguliert werden kann, wenn die Myozyten stimuliert werden, wird ANP bzw. das Präkursor pro-ANP (Mensch und Hund: 126 AS, Katze: 128 AS) nach Abspaltung eines Signalpeptids (Mensch und Katze: 25 AS, Hund: 23 AS) in Granula gespeichert, welche ihren Inhalt nach Stimulation ausschütten können (BIONDO et al., 2002). Kommt es zur Stimulation, wird pro-ANP von Endoproteasen in ein Stickstoff-terminales Fragment (Nt-proANP) bestehend aus 98 AS und die aktive Form, das carboxy-terminale ANP (C-ANP), aufgespaltet und zu äquimolaren Mengen ins Blut abgegeben (OIKAWA et al., 1985; HAGGSTROM et al., 1994; LEVIN et al., 1998). ANP besitzt viele verschiedene potente, biologische Effekte wie eine Natriurese, eine Vasodilatation und die Hemmung der Renin und Aldosteron Ausschüttung. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle im Gleichgewicht des Körperflüssigkeitenhaushaltes und des Blutdrucks (YOSHIMURA et al., 1993). Im ventrikulären Gewebe eines erwachsenen Menschen wird nur wenig ANP produziert, jedoch ist es im Gewebe eines Fetus bzw. Neugeborenen oder im hypertrophierten Ventrikel gehäuft zu finden (DE BOLD et al., 1981; LEVIN et al., 1998).

Außerdem wird es bei Patienten mit kongestivem Herzversagen ebenfalls im

Ventrikel synthetisiert und ausgeschüttet (SUGAWARA et al., 1988; SAITO et al., 1989; YASUE et al., 1989; YASUE et al., 1994). Bei Dobermännern, die sich noch im okkulten Stadium einer Herzerkrankung befanden, konnten höhere Konzentrationen als bei der Kontrollgruppe gefunden werden (O'SULLIVAN et al., 2007). ANP könnte möglicherweise als Screening Test bei der okkulten Dobermann-Kardiomyopathie eingesetzt werden. Weitere Studien zeigten erhöhte ANP Konzentrationen bei Hunden im Herzversagen (VOLLMAR et al., 1994; TIDHOLM et al., 2001).

ANP besitzt eine 10- bis 50-mal höhere Konzentration als BNP. Die aktive Form hat eine Halbwertszeit (HWZ) von ein bis fünf Minuten. Nt-proANP hat eine zehnfach höhere HWZ (LEVIN et al., 1998).

1.2.2. BNP

BNP ist ebenfalls ein Oligopeptid und besteht in seiner aktiven Form aus 32 AS (YOSHIMURA et al., 1993; YASUE et al., 1994). Es ist, wie auch das ANP, an der Regulation des Blutdruckes und des Flüssigkeitsvolumens involviert (YOSHIMURA et al., 1993). Jedoch ist seine Plasmahalbwertszeit deutlich länger als die des ANP (RICHARDS et al., 1993). Durch die Ausschüttung von BNP kommt es wie auch bei ANP zur Natriurese und Diurese. Außerdem wirkt es als physiologischer Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (TISSANDIER et al., 1995). Ein spezifischer Radioimmunoassay, welcher auf der Bindung mit monoklonalen Antikörpern basiert, konnte zeigen, dass die Plasmawerte von BNP bei Patienten mit schwerem, kongestiven Herzversagen deutlich höher anstiegen als die des ANP (MUKOYAMA et al., 1991; HASEGAWA et al., 1993).

BNP wurde erstmals 1988 aus dem Schweinegehirn isoliert und erhielt dadurch seinen ursprünglichen Namen „brain natriuretic peptid“ (SUDOH et al., 1988). Nachdem es auch in anderen Organen nachgewiesen werden konnte, wurde es in B-Typ natriuretisches Peptid unbenannt. Es wird hauptsächlich von den Ventrikeln bei Herzversagen und Hypertension ausgeschüttet und seine Plasmaspiegel sind extrem erhöht bei Patienten mit kongestivem Herzversagen (HASEGAWA et al., 1993; YOSHIMURA et al., 1993; YASUE et al., 1994). Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass BNP eine pathophysiologische Wichtigkeit im Herzversagen als kardialer Biomarker besitzt (HASEGAWA et al., 1993).

1.2.3. Nt-proBNP

Nt-proBNP ist das stickstoffhaltige Ende des BNP. BNP wird in die Zirkulation ausgeschüttet und rasch durch Serumproteasen in C-terminales BNP und Nt-proBNP aufgespaltet (GOETZE et al., 2005; HOGENHUIS et al., 2007). Nt-proBNP ist die inaktive Form im Organismus, während das C-terminale BNP die aktive Form darstellt. Die beiden Peptide werden in äquimolaren Konzentrationen ausgeschüttet (LEVIN et al., 1998). Studien haben zwar gezeigt, dass der klinische Nutzen der beiden ähnlich ist, aber Nt-proBNP ist in höheren Konzentrationen im Organismus vorhanden. Der Abbau von Nt-proBNP im Organismus ist wesentlich niedriger als der von C-terminalem BNP. Somit sind die Plasma Konzentrationen von Nt-proBNP viel höher, d.h. Nt-proBNP unterscheidet sich von BNP durch seine längere HWZ (PEMBERTON et al., 2000; MUELLER et al., 2004). In der Humanmedizin beträgt diese bei Nt-proBNP ein bis zwei Stunden, im Gegensatz zu BNP mit einer HWZ von 22 Minuten (THOMAS & WOODS, 2003; VANDERHEYDEN et al., 2004; DANIELS & MAISEL, 2007; MUELLER et al., 2009). Beim Hund beträgt die HWZ von BNP nur 90 Sekunden, die HWZ von Nt-proBNP ist nicht bekannt (THOMAS & WOODS, 2003). Beim Schaf ist die HWZ von Nt-proBNP verglichen mit BNP 15-mal länger. Aufgrund seiner besseren Stabilität bei Raumtemperatur wird Nt-proBNP dem C-terminalen BNP für die Messung vorgezogen (BUCKLEY et al., 1999; MUELLER et al., 2004). Eine Limitation für die Messung von Nt-proBNP ist seine Tag zu Tag Schwankung. In der Humanmedizin konnte in einer Studie gezeigt werden, dass diese bei Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung 50,0 % beträgt (O'HANLON et al., 2007).

1.2.4. CNP

Das C-Typ natriuretische Peptid ist das dritte Mitglied in der Familie der natriuretischen Peptide. Es wurden zwei verschiedene Moleküle des CNP in vivo identifiziert, mit einer Länge von 22 bzw. 53 AS. Das 22 AS-Peptid herrscht im zentralen Nervensystem (ZNS), in der vorderen Hypophyse, in den Nieren, in den vaskulären Endothelzellen und im Plasma vor und ist potenter als das 53 AS-Peptid. Jedoch ist die Konzentration von CNP im Plasma sehr gering (LEVIN et al., 1998). Im Gegensatz zu ANP und BNP entsteht es vor allem in Endothelzellen. Seine natriuretische Wirkung ist sehr gering, bewirkt jedoch eine Vasodilatation und eine Wachstums hemmung von glatten Muskelzellen (KONE, 2001).

1.2.5. Urodilatin

Urodilatin wurde erstmals 1988 von SCHULZ-KNAPPE und Mitarbeitern im humanen Urin entdeckt. Es wird vom selben Gen und Präkursor wie das ANP kodiert, besitzt aber aufgrund von alternativer Aufspaltung ein um vier AS verlängertes Stickstoff-terminales Ende und besteht somit aus 32 AS (SCHULZ-KNAPPE et al., 1988; GUNNING & BRENNER, 1993). Es wird in den distalen Tubuluszellen der Niere synthetisiert und hemmt an der apikalen Membran des Nephrons die Natrium- und Wasserrückresorption (FORSMANN et al., 1986, 1998). Da es im Gegensatz zu ANP resistent gegenüber der neutralen Endopeptidase (NEP) ist, wird es nur langsam abgebaut (GAGELMANN et al., 1988).

1.3. Verwendung der natriuretischen Peptide in der Humanmedizin

Die natriuretischen Peptide, im Besonderen das BNP bzw. Nt-proBNP werden aufgrund ihrer Spezifität als gegenregulatorische Hormone bei erhöhter kardialer Wandspannung, Ischämie und kongestivem Herzversagen als wichtige Biomarker für die Diagnosestellung, die weitere Therapie sowie den Verlauf und die Prognose einer Herzerkrankung angesehen (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Im Vergleich zu den anderen natriuretischen Peptiden gelten BNP bzw. Nt-proBNP als sensitiver und spezifischer im Hinblick auf den Nachweis der kardialen Funktion (MARK & FELKER, 2004). BNP und Nt-proBNP werden in äquimolaren Mengen ins Blut sezerniert, haben jedoch unterschiedliche Halbwertszeiten und werden verschieden abgebaut (VANDERHEYDEN et al., 2004; DANIELS & MAISEL, 2007; MUELLER et al., 2009). Deshalb sind sie im Hinblick auf Diagnostik, Prognose und Therapie als unterschiedliche Parameter zu betrachten.

1.3.1. BNP in der Humanmedizin

BNP wurde im Jahr 2001 erstmals von der U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) als zusätzliches Diagnostikumittel für Herzversagen zugelassen. In der Humanmedizin existieren verschiedene Methoden zur Messung von BNP, die es oft schwierig machen verschiedene Studien miteinander zu vergleichen. Als Tests stehen der Radioimmunoassay (RIA), die immunoradiometrische Methode (IRMA) sowie der immunofluorometrische Test zur Verfügung. Momentan wird ein 15 Minuten Schnelltest (bedside Test) (IRMA) zur Messung von BNP eingesetzt, um gerade in der Notfallmedizin zwischen kardialen und nicht

kardialen Ursachen von Atemnot zu unterscheiden (MAISEL, 2002). Der Anstieg von BNP korreliert mit den verschiedenen Klassen der New York Heart Association (NYHA) sowie der linksventrikulären Funktion (KRISHNASWAMY et al., 2001; MAISEL, 2002; MCCULLOUGH et al., 2002; MUELLER et al., 2004).

Verschiedene Faktoren können den Anstieg von BNP beeinflussen (CLERICO et al., 2002; REDFIELD et al., 2002; WANG et al., 2002). Bei herzgesunden Patienten konnte ein positiver Einfluss des weiblichen Geschlechts auf den Anstieg von BNP gesehen werden (CLERICO et al., 2002; REDFIELD et al., 2002; WANG et al., 2002; LOKE et al., 2003). Der Einfluss des Alters wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien eine Korrelation zwischen zunehmendem Alter und Anstieg von BNP beschrieben (CLERICO et al., 2002; REDFIELD et al., 2002; WANG et al., 2002), behaupteten LOKE und Mitarbeiter in ihrer Studie 2003, dass die BNP-Konzentration mit dem Alter nicht korrelierte (LOKE et al., 2003). Bei Patienten mit kongestivem Herzversagen zeigten alle natriuretischen Peptide eine Korrelation mit dem Alter, jedoch BNP und Nt-proBNP mehr als ANP und Nt-proANP. Außerdem war der relative Anstieg mit dem Alter bei BNP größer, verglichen mit Nt-proBNP (HOGENHUIS et al., 2005). Des Weiteren korrelierte die BNP-Konzentration mit der Herzfrequenz. Es zeigte sich, dass die Nt-proANP- bzw. BNP-Konzentration um 9 % bei einer Herzfrequenzerhöhung um zehn Schläge pro Minute sinkt (LOKE et al., 2003). Adipositas spielte ebenfalls eine Rolle bei der Interpretation von BNP-Konzentrationen. Übergewichtige Menschen wiesen eine niedrigere BNP-Konzentration auf als die Kontrollgruppe (WANG et al., 2004; DAS et al., 2005; KRAUSER et al., 2005). Dies bestätigte sich auch bei Patienten mit kongestivem Herzversagen (HORWICH et al., 2006).

ANDO und Mitarbeiter konnten 2001 in ihrer Studie nachweisen, dass die BNP-Konzentrationen bei Patienten mit chronischer Atemwegserkrankung und Hypoxie erhöht waren. Die BNP-Werte korrelierten mit dem partiellen Sauerstoffdruck (ANDO et al., 1996). In einer anderen Studie 1999 zeigte sich, dass die BNP-Konzentration bei Patienten mit einer Lungenerkrankung und einem Cor pulmonale statistisch signifikant höher war, als bei Patienten mit einer Lungenerkrankung ohne Cor pulmonale. Patienten mit einem Lungentumor wiesen keine signifikanten Unterschiede zu der gesunden Kontrollgruppe auf

(BANDO et al., 1999). Diese Aussage ist kontrovers zu verschiedenen anderen Studien, in denen Lungentumore zu statistisch höheren BNP-Werten führten (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Die Messung von BNP ist etabliert in der Beurteilung von linksventrikulärer Dysfunktion, besitzt aber ebenfalls prognostische Wichtigkeit in der Beurteilung von Rechtsherzversagen oder pulmonärer Hypertonie (PH) (NAGAYA et al., 2000).

BNP dient gerade in der Notfallmedizin als schneller Marker um zwischen kardialen und nicht kardialen Ursachen für Atemnot zu unterscheiden (MAISEL, 2002; MAISEL et al., 2003). In der „breathing not properly“ Studie 2002, in der 1586 Patienten mit Dyspnoe untersucht wurden, wurde nachgewiesen, dass BNP sehr gut geeignet war, um zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe zu differenzieren. Die BNP-Messung war allen anderen anamnestischen und klinischen Befunden sowie Laborparametern überlegen. Bei einem Cut-off-Wert von 100 pg/ml lag die Sensitivität und die Spezifität bei 90,0 % und 76,0 % um zwischen den Ursachen für Atemnot zu unterscheiden (MAISEL, 2002). MUELLER und Mitarbeiter konnten 2004 in ihrer Studie ebenfalls bei einem Cut-off-Wert von unter 100 pg/ml Herzversagen ausschließen. Derzeit empfiehlt die U.S. FDA einen Cut-off-Wert von 100 pg/ml zur Diagnose von kongestivem Herzversagen.

In einer Studie mit Patienten die an Koronararterienerkrankungen litten, konnte gezeigt werden, dass BNP mit der Langzeitüberlebensrate dieser Patienten korrelierte (OMLAND et al., 2005). BNP kann als prognostischer Marker sowohl in Kurz- als auch in Langzeitstudien eingesetzt werden. Es wird nicht nur bei Patienten mit kongestivem Herzversagen, sondern in allen Spektren der kardiovaskulären Erkrankungen verwendet (HARRISON et al., 2002). Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten BNP-Konzentrationen und dem erhöhten Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden (TAKAHASHI et al., 2009).

BNP wird in der Humanmedizin als Screening Methode für okkulte Herzerkrankungen bei Risikopatienten, wie z.B. bei älteren Menschen, eingesetzt (HUTCHEON et al., 2002; TAKASE et al., 2007).

Ein weiteres Gebiet, in dem BNP immer mehr zum Einsatz kommt, ist die Therapie begleitende Messung von BNP. Patienten, bei denen die Therapie mit β -Blockern, ACE-Inhibitoren und Diuretika durch regelmäßige BNP-Kontrollen

angepasst war, hatten ein geringeres Risiko einem Tod durch Herzversagen zu erliegen. Außerdem konnte bei diesen Patienten der Klinikaufenthalt reduziert werden. Man ging dabei von einem Wert unter 100 pg/ml aus (JOURDAIN et al., 2007). Patienten mit akutem Herzversagen, bei denen der BNP-Spiegel unter Therapie mit Levosimendan oder Dobutamin um mindestens 30 % gesenkt werden konnte, hatten eine bessere Überlebenszeit (COHEN-SOLAL et al., 2009). Andere Studien zeigten ebenfalls eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit der Therapieüberwachung mittels BNP (FRUHWALD et al., 2007; MILLER et al., 2007; COHEN-SOLAL et al., 2009).

1.3.2. Nt-proBNP in der Humanmedizin

Nt-proBNP unterscheidet sich von BNP durch seine längere HWZ. In der Humanmedizin beträgt diese bei Nt-proBNP ein bis zwei Stunden, im Gegensatz zu BNP mit einer HWZ von 22 Minuten, wodurch die Messung von Nt-proBNP der von BNP vorgezogen wird.

Wie auch BNP, so wird Nt-proBNP von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie Tabelle 1 zeigt (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009).

Tabelle 1 : Verschiedene Einflussfaktoren auf die Nt-proBNP-Konzentration (LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, LV = linksventrikuläre) (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009).

Physiologische Faktoren	Kardiale Faktoren	Nicht kardiale Faktoren
Alter	Herzversagen	Nierenversagen
Geschlecht	Klappenerkrankungen	Anämie
Adipositas	Ischämie	Lungentumor
	Arrhythmie	Hgr. Lebererkrankung
	Hypertension mit LVH	Cor pulmonale
	LV Dysfunktion	Sepsis
		Pulmonäre Hypertonie
		Lungenembolie
		Hyperthyreodismus
		Intracerebrale Blutung

In der Humanmedizin wird Nt-proBNP vorrangig eingesetzt, um zwischen kardialen und nicht kardialen Ursachen von Dyspnoe gerade im Notfallmanagement zu unterscheiden (JANUZZI et al., 2005; BRAUNWALD, 2008). Die Messung von BNP bzw. Nt-proBNP wird als erster Schritt in der Evaluierung von Herzversagen, zusammen mit einer klinischen Untersuchung, Thoraxröntgen und Herzultraschall herangezogen (SWEDBERG et al., 2005). Es zeigte sich, dass der Plasmawertanstieg von BNP bzw. Nt-proBNP den Schweregrad von ventrikulärer Volumenüberladung widerspiegelte (YASUE et al., 1994). Nt-proBNP war der am besten geeignete Wert um kongestives Herzversagen vorherzusagen (JANUZZI et al., 2005; MOE et al., 2007). Außerdem wird Nt-proBNP verwendet um Schweregrade des Herzversagens und die Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausgangs zu bestimmen (SILVER et al., 2004). Patienten mit idiopathischer PH oder chronisch, präkapillärer PH wiesen

signifikant höhere Nt-proBNP-Werte auf als gesunde Patienten. Die Nt-proBNP-Werte waren außerdem bei Patienten mit PH mit der Langzeitsterblichkeit assoziiert (ANDREASSEN et al., 2006). Nt-proBNP wird bei der Erkennung von Koronararterienerkrankungen (CAD) eingesetzt (WEBER et al., 2004; KHAN et al., 2006). Die Messung kann angewendet werden, um die Sterblichkeit an CAD vorherzusagen (NDREPEPA et al., 2007). Bei Patienten, die an einer asymptomatischen Aortenstenose litten, waren die Nt-proBNP-Konzentrationen bei denen, die im Laufe der Verlaufskontrollen symptomatisch wurden, höher (GERBER et al., 2005). Nt-proBNP findet ebenfalls Einsatz in der Neonatologie. Es zeigte sich, dass Nt-proBNP bei ungeborenen Kindern mit einer kongenitalen Herzerkrankung, gemessen im Nabelschnurblut, signifikant erhöht war (LECHNER et al., 2009).

Nt-proBNP wird ebenfalls zur Therapieüberwachung herangezogen (CARDARELLI & LUMICAO, 2003). Es wird empfohlen, dass Nt-proBNP-Verlaufskontrollen nach Beginn einer Therapie bei Patienten mit kongestivem Herzversagen durchgeführt werden. Diese eignen sich besser für die Prognose im Hinblick auf Mortalität als andere konventionelle Untersuchungen (KUBANEK et al., 2009). Jedoch äußerten sich PFISTERER und Mitarbeiter 2009 kontrovers zu dieser Studie. Hier konnte die Nt-proBNP kontrollierte Therapie keinen positiven Effekt auf den letalen Ausgang zeigen (PFISTERER et al., 2009). Patienten die mit Carvedilol oder Metoprolol behandelt wurden und einen Wert unter 400,0 pmol/l zeigten, hatten eine bessere Prognose (OLSSON et al., 2007). In einer weiteren Studie wurde die Therapiedosis bei Nt-proBNP-Werten über 200,0 pmol/l erhöht und es stellte sich heraus, dass bei diesen Patienten Komplikationen später auftraten und insgesamt weniger Komplikation zu verzeichnen waren (TROUGHTON et al., 2000). Nt-proBNP wird verwendet um Patienten nach einer Herztransplantation zu überwachen. Patienten mit einer Konzentration unter 800,0 pg/ml hatten eine bessere mittlere Überlebensrate (AMBROSI et al., 2004).

1.3.3. BNP und Nt-proBNP bei hypertropher Kardiomyopathie

In der Humanmedizin wurden erhöhte Konzentrationen der natriuretischen Peptide bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie gemessen (ARTEAGA et al., 2005; POUTANEN et al., 2006; EFTHIMIADIS et al., 2007). Hierbei spielte es keine Rolle, ob die Patienten noch eine normale systolische Funktion

aufwiesen oder bereits eine diastolische Dysfunktion besaßen (HASEGAWA et al., 1993). Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg von Nt-proBNP und dem Schweregrad der Hypertrophie nach der NYHA Klassifizierung (ARTEAGA et al., 2005; EFTHIMIADIS et al., 2007). Eine Studie 2004 zeigte, dass die Plasma BNP-Werte mit dem Vorhandensein und Schweregrad der Symptome bei HCM-Patienten im Herzversagen in Beziehung standen (MARON et al., 2004). Bei Kindern mit HCM konnte kein Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und den Symptomen im Herzversagen gesehen werden (KASKI et al., 2008). Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg von BNP bzw. Nt-proBNP und der linksventrikulären Wanddicke bei Kindern und Erwachsenen (MARON et al., 2004; ARTEAGA et al., 2005; KIM et al., 2006; EFTHIMIADIS et al., 2007; KASKI et al., 2008). Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Nt-proBNP und der linken Vorhofgröße (ARTEAGA et al., 2005; EFTHIMIADIS et al., 2007). Zwischen Nt-proBNP und LVIDd bestand keine Korrelation (KIM et al., 2006).

MUTLU und Mitarbeiter versuchten 2006 in ihrer Studie den klinischen Endpunkt der HCM-Patienten mittels der Nt-proBNP-Messung vorherzusagen. Als klinischer Endpunkt wurde entweder kardiovaskulärer Tod oder Klinikeinlieferung mit Verschlechterung der Symptome definiert. Patienten mit einer Nt-proBNP-Konzentration unter 1.500,0 pg/ml erreichten den klinischen Endpunkt nicht (MUTLU et al., 2006). Außerdem dient Nt-proBNP als Marker für die Überlebenszeit bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie durch Hypertonie. Bei Patienten in der höchsten Nt-proBNP-Gruppe war die Wahrscheinlichkeit zu sterben zwei Mal so hoch (GARCIA et al., 2009).

1.4. Verwendung der natriuretischen Peptide in der Tiermedizin

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Veterinärmedizin ebenfalls sehr auf die Erforschung der natriuretischen Peptide, besonders im Hinblick auf Diagnose, Prognose und weitere Therapie (BOSWOOD, 2009). Gerade BNP bzw. Nt-proBNP konnten an Bedeutung gewinnen.

1.4.1. BNP in der Tiermedizin

In der Veterinärmedizin wurden die Aminosäure- und Nukleotidsequenzen bereits für viele verschiedene Tierarten erforscht, darunter das Schwein (MAEKAWA et al., 1988) Rind (NGUYEN et al., 1989), Ratte (KOJIMA et al., 1989), Maus

(OGAWA et al., 1994), Schaf (AITKEN et al., 1999), Hund, Katze (LIU et al., 2002) und Pferd (MIFUNE et al., 1995).

Es konnte außerdem festgestellt werden, dass bei einigen dieser Tierarten eine Homologie der Gensequenz für das Prä-Prohormon besteht (LIU et al., 2002). So besitzen die Ratte und die Maus, das Rind, das Schaf und das Schwein sowie die Katze und der Hund eine engere Verwandtschaft bezüglich dieses Gens (LIU et al., 2002). Als Test zur Messung von BNP kommt in der Veterinärmedizin lediglich ein RIA zum Einsatz. So konnte bei der Ratte mittels RIA gezeigt werden, dass BNP sowohl in den Atrien als auch in den Ventrikeln zu finden ist. BNP befand sich in den perinukleären Regionen atrialer Myozyten (TIETGEN, 2004). Die Freisetzung von BNP war nicht mit ANP gekoppelt und von dem entsprechenden Stimulus abhängig (TIETGEN, 2004).

Bei Schafen zeigte sich, dass die ANP- und BNP-Konzentrationen mit einem myokardialen Infarkt signifikant erhöht waren, verglichen mit der Kontrollgruppe. Hierfür wurde den Schafen für fünf Wochen die linke Koronararterie ligiert (CAMERON et al., 2000). Eine weitere Studie an Schafen zeigte, dass nicht nur ANP sondern auch BNP und CNP eine Reflexbradykardie auslösten (THOMAS et al., 2001). Kontrovers dazu konnte in einer anderen Studie keine Bradykardie durch BNP-Substitution verzeichnet werden (THOMAS & WOODS, 2004). Bei Schafen mit künstlich induziertem Herzversagen konnten ebenfalls höhere BNP-Konzentrationen gemessen werden als bei der gesunden Kontrollgruppe (PEMBERTON et al., 2002). Der BNP-Anstieg korrelierte mit den linksventrikulären Volumenveränderungen und der Ejektion Fraktion (EF) (RADEMAKER et al., 2000). Eine weitere Studie an Schafen zeigte, dass BNP mit linksventrikulärer Drucküberladung und zunehmender Hypertrophie des linken Ventrikels anstieg. Hierfür wurde den Schafen der suprarenale Aortenabschnitt ligiert (CHARLES et al., 1996).

Ratten, die nach einem induzierten myokardialen Infarkt für sieben Tage mit BNP therapiert wurden, zeigten eine verbesserte linksventrikuläre Herzfunktion, einen Rückgang der Infarktgröße und einen Abfall des linksventrikulären Remodelings (GEORGE et al., 2010). Der positive Effekt von endogenem BNP konnte ebenfalls an einem Mäusemodell gezeigt werden. Es zeigte sich, dass BNP als Schutz beim Fortschreiten des Remodelings bei der dilatativen Kardiomyopathie diente (YASUNO et al., 2009).

Bei Schweinen konnte gezeigt werden, dass die BNP-Konzentration bei chronischer Hypoxie aufgrund von kongenitalen Herzerkrankungen statistisch signifikant anstieg (KHAN et al., 2008). Außerdem konnte ebenfalls bei Schweinen der positive Effekt von endogenen BNP gezeigt werden. Alle Tiere, die nach einer kardiopulmonären Bypass Operation mit BNP behandelt wurden, zeigten 60 Minuten später einen statistisch höheren kardialen Auswurf (BAIL et al., 2007).

1.4.2. Nt-proBNP in der Tiermedizin

Derzeit existieren nur wenige Studien über Nt-proBNP in der Tiermedizin, Hund und Katze ausgenommen (PEMBERTON et al., 1998; PEMBERTON et al., 2000; FU et al., 2009). Bei Schafen konnte nachgewiesen werden, dass die HWZ von Nt-proBNP 15-mal länger ist als die von BNP. Hierfür wurde experimentell die Sekretion der Peptide durch einen Schrittmacher stimuliert und anschließend ihre Konzentration im Blut bestimmt (PEMBERTON et al., 2000). Eine weitere Studie an Schafen zeigte, dass Nt-proBNP ein sensitiver Marker für kardiale Volumenüberladung und Dekompensation ist. In dieser Studie wurde den Tieren die Koronararterie ligiert und ein Schrittmacher in den linken Ventrikel implantiert (PEMBERTON et al., 1998).

Die Nt-proBNP-Konzentration stieg ebenfalls bei Ratten im Herzversagen statistisch signifikant an, verglichen mit herzgesunden Kontrolltieren (FU et al., 2009).

1.4.3. BNP beim Hund

Bisher konnte im Gegensatz zur Humanmedizin kein Einfluss von Alter, Gewicht oder Geschlecht auf die BNP-Konzentration bei herzgesunden Tieren nachgewiesen werden (ERIKSSON et al., 2001; CHETBOUL et al., 2004; DEFRANCESCO et al., 2007; OYAMA et al., 2007). Bezogen auf die Gesamtgruppe (herzgesund und Herzerkrankung), zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die BNP-Konzentration (DEFRANCESCO et al., 2007). In einer anderen Studie konnte ebenfalls ein Einfluss des Alters auf die Tiere mit Herzerkrankung gesehen werden (CHETBOUL et al., 2004).

Wie schon in der Humanmedizin standardmäßig durchgeführt, zeigte sich in verschiedenen Studien, dass die Messung von BNP ebenfalls beim Hund geeignet

ist, um zwischen kardialen und nicht kardialen Ursachen von Dyspnoe unterscheiden zu können (DEFRANCESCO et al., 2007; PROSEK et al., 2007). In der einen Studie ergab sich bei einem Cut-off-Wert von 6,0 pg/ml eine Sensitivität von 90,0 % und eine Spezifität von 78,0 %, in der anderen Studie ergab sich bei einem Cut-off-Wert von 17,4 pg/ml eine Sensitivität von 86,4 % und eine Spezifität von 80,8 % (DEFRANCESCO et al., 2007; PROSEK et al., 2007).

Die Konzentrationen von BNP stiegen mit dem Schweregrad der Herzerkrankung stetig an (MACDONALD et al., 2003). Es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Anstieg von BNP und den ISACHC Klassen (HÄUSSLER, 2004; DEFRANCESCO et al., 2007). Außerdem zeigte sich ein Unterschied der BNP-Konzentration bezogen auf die NYHA Klassifizierung. Klasse IV zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zur Klasse 0, jedoch konnte kein Unterschied zu den Klassen I, II und III gezeigt werden. Ebenso zeigte sich ein Unterschied von Klasse III zu Klasse 0 (ASANO et al., 1999). Die ANP- und BNP-Konzentrationen waren bei Hunden mit dekompensierter Mitralklappenendokardiose (ME) signifikant höher als bei Hunden im kompensierten Stadium einer ME (ASANO et al., 1999).

LAINCHBURY und Mitarbeiter untersuchten 2000 in ihrer Studie den Einfluss von ANP, BNP und CNP auf die Myokardfunktion sowie die Volumenverhältnisse im Ventrikel bei herzgesunden Hunden und Hunden mit induziertem Herzversagen. Es wurde allen Tieren experimentell ANP, BNP und CNP verabreicht. Alle drei Peptide reduzierten den enddiastolischen Druck bei herzgesunden Hunden, ANP und BNP zudem das enddiastolische Volumen. Im Herzversagen konnten nur ANP und BNP den enddiastolischen Druck reduzieren, ANP konnte das enddiastolische Volumen reduzieren. (LAINCHBURY et al., 2000). BNP ist ebenfalls bei Hunden mit systolischer Dysfunktion erhöht (BAUMWART & MEURS, 2005). Inwiefern die Messung von BNP als potentieller Prädiktor für die Überlebenszeit geeignet ist, versuchte MACDONALD und Mitarbeiter 2003 zu evaluieren. Es zeigte sich, dass bei einem Anstieg von 10,0 pg/ml die Sterblichkeitsrate über eine Zeitspanne von vier Monaten ca. 44,0 % zunahm (MACDONALD et al., 2003).

Außerdem wurde in einigen Studien evaluiert, inwiefern die Messung von BNP als Screeningmethode geeignet ist, um asymptotische Herzerkrankungen im

Frühstadium zu erkennen (MACDONALD et al., 2003; DEFRANCESCO et al., 2007; OYAMA et al., 2007; MOESGAARD et al., 2009). Bei Hunden mit okkult dilatativer Kardiomyopathie ergaben sich bei einem Cut-off-Wert von 6,2 pg/ml eine Sensitivität von 95,2 % und eine Spezifität von 61,9 %, um zwischen herzgesund und „okkult erkrankt“ zu unterscheiden. Die ANP- bzw. Troponin-I- Konzentrationen erzielten in dieser Studie einen relativ niedrigen prädiktiven Wert (OYAMA et al., 2007). An einer Gruppe von Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) in verschiedenen Stadien der ME zeigte sich, dass die BNP-Konzentrationen bereits im moderaten, aber noch asymptomatischen Stadium statistisch signifikant höher waren, verglichen mit der herzgesunden Kontrollgruppe (MOESGAARD et al., 2009). Golden Retriever mit muskulärer, dystrophischer Kardiomyopathie (MDC) wurden mit einer herzgesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Kardiomyopathie-Gruppe wurde in eine Gruppe mit unter zwölf Monaten und eine mit über zwölf Monaten eingeteilt. Es zeigte sich in beiden Gruppen signifikante Unterschiede zur herzgesunden Kontrollgruppe. Bei einem Cut-off-Wert von 65,0 pmol/ml lagen die Sensitivität bei 78,0 % und die Spezifität bei 86,0 % in der Gruppe mit den Hunden über zwölf Monate. Für den gleichen Cut-off-Wert fiel die Sensitivität auf 42,0 % bei einer Spezifität von 100 % bei Hunden unter zwölf Monaten.

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg von BNP und LA/Ao (HAGGSTROM et al., 2000; MACDONALD et al., 2003). Es lag keine Korrelation zu LVEDD, LVESD, VHS und der FS vor (HAGGSTROM et al., 2000; MACDONALD et al., 2003; CHETBOUL et al., 2004). In einer Studie in der Boxer mit und ohne arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) miteinander verglichen wurden, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen werden (BAUMWART & MEURS, 2005). Der Anstieg von BNP korrelierte mit dem Pulmonalvenendruck bei Hunden mit experimentell induzierter Mitralklappeninsuffizienz (ASANO et al., 1999).

1.4.4. Nt-proBNP beim Hund

Wie bereits erwähnt, wird die Messung von Nt-proBNP der Messung von BNP vorgezogen, da die Halbwertszeit von Nt-proBNP deutlich verlängert ist (THOMAS & WOODS, 2003; VANDERHEYDEN et al., 2004; DANIELS & MAISEL, 2007; MUELLER et al., 2009). Beim Hund wird wie in anderen veterinärmedizinischen Studien zur Messung von Nt-proBNP ein Sandwich

ELISA verwendet. In den meisten Studien handelt es sich dabei um den ELISA VETSIGN von Guildhay Ltd., der von BOOSWOOD und Mitarbeitern sowie von ZIEBA und Mitarbeitern validiert wurde. Es bestand kein Unterschied zwischen Plasma- und Serumproben für Nt-proBNP (BOSWOOD et al., 2008). Bei der Evaluierung der Standardkurve zeigten sich große Unterschiede zwischen verdünnten und unverdünnten Proben. Die Probenverarbeitung hatte einen großen Einfluss auf den Abfall von Nt-proBNP. Es zeigte sich, dass nach 24 Stunden ohne Kühlung der Blutproben ca. 50 % des Nt-proBNPs abgebaut waren. Es wird beim Versand der Proben empfohlen, diese dauerhaft zu kühlen (FARACE et al., 2008). In einer anderen Studie konnten bereits nach einer Stunde ohne Kühlung der Blutproben statistisch signifikant niedrigere Werte von Nt-proBNP gemessen werden (COLLINS et al., 2010). Bei der Untersuchung der wöchentlichen Nt-proBNP-Variabilität in drei aufeinander folgenden Wochen zeigte sich, dass 20,0 % der Hunde eine Schwankung über 200,0 pmol/l zwischen den einzelnen Messungen hatten und man somit bei jeder Interpretation an die Tag zu Tag Schwankungen denken sollte (KELLIHAN et al., 2009).

Nt-proBNP ist ein guter Marker, um zwischen kardialen und nicht kardialen Ursachen von Dyspnoe zu unterscheiden (WESS et al., 2007; BOSWOOD et al., 2008; FINE et al., 2008; OYAMA et al., 2008b). Tabelle 2 zeigt die Cut-off-Werte der verschiedenen Studien zur Unterscheidung zwischen kardialer und respiratorischer Dyspnoe. In der Studie von FINE und Mitarbeiter 2008 wurden keine Sensitivitäten und Spezifitäten errechnet. Es wurde lediglich dargestellt, dass die Nt-proBNP-Konzentrationen bei Hunden mit CHF statistisch signifikant höher waren verglichen mit Hunden mit primären Lungenerkrankungen. Bei Werten über 1400,0 pmol/l ist kongestives Herzversagen sehr verdächtig (FINE et al., 2008).

Tabelle 2: Zusammenfassung der Cut-off-Werte zur Unterscheidung von kardial und respiratorisch bedingter Dyspnoe beim Hund (WESS et al., 2007)¹, (OYAMA et al., 2008)², (BOSWOOD et al., 2008)³, AUC = Area Under the Curve.

Differenzierung von Dyspnoe beim Hund	Cut-off in pmol/l	AUC	Sensitivität	Spezifität
¹ kardial vs. respiratorisch	520,0	-	94,7 %	96,2 %
² kardial vs. respiratorisch	1200,0	0,908	85,5 %	81,6 %
³ kardial vs. respiratorisch, Plasma	210,0	0,898	85 %	82,4 %
³ kardial vs. respiratorisch, Serum	210,0	0,888	80 %	82,4 %

Weder Alter noch Geschlecht zeigten einen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration (BOSWOOD et al., 2008; OYAMA et al., 2008; TARNOW et al., 2009). In einer Studie wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Nt-proBNP-Anstieg und Rüden nach der Kastration gesehen (LEACH et al., 2008). Bei einer herzgesunden Kontrollgruppe fiel auf, dass die medianen Nt-proBNP-Konzentrationen bei reinrassigen Tieren signifikant höher waren als bei Mischlingen (OYAMA et al., 2008). Das Gewicht zeigte einen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration, die HF jedoch nicht (TARNOW et al., 2009). Die Korrelationen zwischen Nt-proBNP und verschiedenen Echoparametern werden kontrovers diskutiert. LA/Ao konnte in einer Studie eine positive Korrelation erreichen (TARNOW et al., 2009), in einer anderen Studie jedoch nicht (FINE et al., 2008). Ebenso verhielt es sich mit der VHS (FINE et al., 2008; OYAMA et al., 2008). Die Größe des Regurgitationsjets steht in direkter Beziehung zu dem Anstieg von Nt-proBNP (TARNOW et al., 2009). In einer Studie, in der Hunde mit ME und DCM untersucht wurden, zeigte sich eine schwache Korrelation zu LVEDD (FINE et al., 2008; TARNOW et al., 2009). Bei Hunden mit Aortenstenose korrelierten die Werte mit LVEDP und IVSd (HORI et al., 2008a). Nt-proBNP korrelierte ebenfalls mit der FS sowie der Regurgitationsfraktion (RF) (CHETBOUL et al., 2009).

Ein Anstieg der Kreatinin Konzentration ist mit einem Anstieg der Nt-proBNP-Konzentration assoziiert (BOSWOOD et al., 2008). In einer anderen Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Anstieg von Harnstoff bzw. Kreatinin

und Nt-proBNP gesehen werden (OYAMA et al., 2008). In weiteren Studien konnte bewiesen werden, dass der Anstieg von Nt-proBNP mit einer renalen Dysfunktion einhergeht (RAFFAN et al., 2009; SCHMIDT et al., 2009).

Es zeigte sich, dass die Nt-proBNP-Konzentrationen bei Hunden mit PH signifikant höher waren, verglichen mit der Kontrollgruppe. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen dem Anstieg von Nt-proBNP und dem Schweregrad der PH gezeigt werden (FARACE et al., 2009a). Nt-proBNP wurde in einer anderen Studie als Kontrollparameter bei Hunden mit PH unter Pimobendantherapie evaluiert. Es zeigte sich nach 14 Tagen eine Korrelation zwischen dem Abfall von Nt-proBNP und der Verbesserung der PH. Diese Korrelation konnte jedoch nach 91 Tagen nicht mehr gesehen werden (ATKINSON et al., 2009).

Inwiefern die Nt-proBNP-Messung zur Erkennung von Frühstadien einer Herzerkrankung geeignet ist, wurde in verschiedenen Studien untersucht (OYAMA et al., 2008; CHETBOUL et al., 2009; MORRIS et al., 2009; TARNOW et al., 2009). Beim Dobermann konnte gezeigt werden, dass die Nt-proBNP-Konzentrationen bereits im okkulten Stadium statistisch signifikant höher waren, verglichen mit der herzgesunden Kontrollgruppe (MORRIS et al., 2009). In einer anderen Studie 2009 wurde demonstriert, dass die Nt-proBNP-Konzentration in allen Krankheitsstadien signifikant höher war, verglichen mit der herzgesunden Kontrollgruppe. Bei einem Cut-off-Wert von 400,0 pmol/l, um die okkulte Gruppe von der herzgesunden Gruppe zu unterscheiden, lag die Sensitivität und Spezifität lediglich bei 76,1 % bzw. bei 76,9 %. Die Sensitivität stieg auf 90,0 % an, um herzgesunde Hunde von Hunden mit echokardiographischen Veränderungen zu unterscheiden (WESS et al., 2009).

Bei insgesamt 39 CKCS mit unterschiedlichen Schweregraden einer ME, konnte bei einem Cut-off-Wert von 299,0 pmol/l eine Sensitivität von 82,0 % und eine Spezifität von 50,0 % errechnet werden, um herzgesunde Hunde von Hunden mit mittelgradiger und hochgradiger Herzerkrankung zu unterscheiden (TARNOW et al., 2009). Eine andere Studie untersuchte herzgesunde Hunde und Hunde mit ME bzw. DCM mit unterschiedlichen Schweregraden. Bei einem Cut-off-Wert von 445,0 pmol/l konnte mit einer Sensitivität von 83,2 % und einer Spezifität von 90,0 % zwischen einer vorliegenden Herzerkrankung und der herzgesunden Kontrollgruppe unterschieden werden. Eine „Grauzone“, um Tiere mit

kongestivem Herzversagen zu erkennen, lag zwischen 820,0 pmol/l und 1.725,0 pmol/l (OYAMA et al., 2008). Bei herzgesunden Hunden und Hunde mit ME der Stadien ISACHH Klasse Ia und Ib konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der herzgesunden Gruppe und den beiden Klassen Ia und Iia gesehen werden. Bei den Hunden aus Klasse Ia, die eine RF unter 30,0 % hatten, konnte kein Unterschied zur herzgesunden Gruppe gesehen werden. Außerdem zeigte sich eine höhere Nt-proBNP-Konzentration bei den Hunden die nach zwölf Monaten im dekompensierten Stadium waren (CHETBOUL et al., 2009).

Des Weiteren ist die Messung von Nt-proBNP als Screeningmethode geeignet, um Frühstadien ventrikulären Remodellings durch Aortenverengung zu erkennen. Die Nt-proBNP-Konzentrationen bei Beagles, bei denen operativ eine Aortenstenose induziert wurde, stiegen bei den Kontrolluntersuchungen nach drei und sechs Monaten weiter an, korrelierend mit dem Schweregrad der Erkrankung (HORI et al., 2008a). Bei Hunden mit verschiedenen Schweregraden der Subaortenstenose korrelierte die Nt-proBNP-Konzentration mit der linksventrikulären Ausflussgeschwindigkeit und dem Schweregrad (FARACE et al., 2009b). Bei weiteren kongenitalen Herzerkrankungen (PS, PDA, ASD) konnte ebenfalls eine signifikant erhöhte Nt-proBNP-Konzentration nachgewiesen werden (SAUNDERS et al., 2009).

1.4.5. Natriuretische Peptide bei der Katze

Bislang gibt es wenige Studien über die natriuretischen Peptide bei der Katze. 2002 wurde das feline Gen von LIU und Mitarbeiter geklont und charakterisiert. BIONDO und Mitarbeiter zeigten im Jahr 2003 die immunohistochemische Verteilung von ANP und BNP bei Katzen. Hierbei wurden fünf herzgesunde und vier Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie untersucht. In den Jahren 2007 bis 2009 wurden mehrere Studien vorgestellt, die sich mit der Unterscheidung von kardialer und nicht kardialer Dyspnoe anhand der Nt-proBNP-Messung befassten (WESS et al., 2008; CONNOLLY et al., 2009; FOX et al., 2009). Außerdem existieren Studien, in denen die Nt-proBNP-Konzentrationen in verschiedenen Schweregraden der HCM miteinander verglichen wurden (HSU et al., 2009; WESS et al., 2009a).

1.4.5.1. ANP bei der Katze

Wie auch bei anderen Spezies ist die Ausschüttung von ANP bei herzgesunden Katzen auf die Atrien beschränkt (CHAPEAU et al., 1985; BIONDO et al., 2002). Dort wird es in den myokardialen, zytoplasmatischen Granula gespeichert (CHAPEAU et al., 1985; MIFUNE et al., 1992; COLBATZKY et al., 1993). Es konnte sowohl für ANP wie auch für BNP eine diffusere Verteilung in den Herzohren nachgewiesen werden als in den Atrien selbst (BIONDO et al., 2003). Bei Katzen mit einer hypertrophen Kardiomyopathie kommt es hauptsächlich zur Ausschüttung von ANP in den Atrien, jedoch wird ebenfalls ein Teil von ANP von den Ventrikeln sezerniert (BIONDO et al., 2003). Die atriale Immunoreaktivität zeigte für ANP und BNP bei der HCM eine deutlich diffusere Verteilung, verglichen mit den Kontrolltieren. Sie hatte ein merklich weniger geschichtetes Muster (BIONDO et al., 2003).

Die Nt-proANP-Messung war geeignet, um zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe zu unterscheiden. Bei einem Cut-off-Wert von 986,0 fmol/ml ergab sich eine Sensitivität von 93,8 % und eine Spezifität von 93,9 % (CONNOLLY et al., 2009). (Nt-pro)ANP war statistisch signifikant erhöht bei Katzen mit Herzerkrankung und kongestivem Herzversagen, verglichen mit Katzen ohne kongestivem Herzversagen (CONNOLLY et al., 2008; HORI et al., 2008b). Kein Unterschied der ANP-Konzentration zeigte sich bei herzgesunden Katzen, verglichen mit HCM-Katzen unterschiedlicher Schweregrade (MACLEAN et al., 2006). Im Gegensatz dazu konnte bei Nt-proANP ein signifikanter Unterschied zwischen der herzgesunden Kontrollgruppe und der Kardiomyopathie-Gruppe gesehen werden (CONNOLLY et al., 2008).

(Nt-pro)ANP korrelierte mit dem linksatrialen Druck, der linken Vorhofgröße, LA/Ao, E/E_A und LVPWd (MACLEAN et al., 2006; CONNOLLY et al., 2008; HORI et al., 2008b). Keine Korrelation konnte zu anderen echokardiographischen Parametern, wie IVSd, LVIDd oder LVIDs gesehen werden. Außerdem zeigte sich keine Korrelation zwischen (Nt-pro)ANP und HF, Gewicht oder Alter (MACLEAN et al., 2006; LALOR et al., 2009).

Bei Katzen mit chronischem Nierenversagen (CNI), mit und ohne Hypertonie, zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Nt-proANP und dem Blutdruck bzw. der Kreatininkonzentration. Die Nt-proANP-Konzentrationen waren signifikant erhöht bei Katzen mit hochgradigem chronischen Nierenversagen

verglichen mit der Kontrollgruppe. Kein Unterschied konnte zwischen gesunden Tieren und milder bis moderater Nierenerkrankung gesehen werden (LALOR et al., 2009).

1.4.5.2. BNP bei der Katze

Wie beim Menschen und bei anderen Tierarten ist die BNP-Sequenz Spezies spezifisch. LIU und Mitarbeiter konnten 2002 mittels konventioneller Polymerase-Kettenreaktion (PCR) das ganze BNP Gen charakterisieren. Es ist organisiert in drei Exons, die von zwei Introns geteilt werden. Insgesamt wurden alle 736 Nukleotide charakterisiert, von denen 396 das feline prä-proBNP kodieren. Das prä-proBNP besteht aus einem Signalpeptid mit 26 AS und dem proBNP mit 106 AS. Das voll entwickelte BNP besteht aus insgesamt 35 AS mit 26- und 29-aa Isomeren, einschließlich einem Histidin Rest am C-terminalen Ende (LIU et al., 2002).

In der Humanmedizin und bei anderen Tierarten ist BNP ebenfalls in den atrialen Granula der Kardiomyozyten zu finden (NAKAMURA et al., 1991; THIBAUT et al., 1992; NAKAGAWA et al., 1995). Es wird diskutiert, ob sich BNP in den Ventrikeln herzgesunder Patienten anreichert (LUCHNER et al., 1998).

Es zeigte sich, dass die Immunreaktivität von BNP bei herzgesunden Katzen auf die Atrien begrenzt war. Wie auch schon bei ANP beschrieben, präsentierte sich die Verteilung von BNP in den Herzohren diffuser als in den Vorhöfen. Die interstitiellen Kapillaren und nervalen Fasern färbten sich nur für BNP positiv, für ANP jedoch nicht. Bei den herzgesunden Tieren färbte sich keine der ventrikulären Kardiomyozyten, weder für ANP noch für BNP an. Bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie konnte eine positive Färbung der ventrikulären Kardiomyozyten gesehen werden. Die Kapillaren und Nervenfasern blieben positiv für BNP (BIONDO et al., 2003).

Katzen mit myokardialer Herzerkrankung und kongestivem Herzversagen hatten zehnmal höhere BNP-Konzentrationen als herzgesunde Katzen (SISSON, 2003).

1.4.5.3. Nt-proBNP bei der Katze

Derzeit existieren drei verschiedene Studien, in denen Katzen mit kardialer und nicht kardialer Dyspnoe miteinander verglichen wurden. In allen drei Studien wiesen die Tiere mit kardialer Dyspnoe signifikant höhere Nt-proBNP-Werte auf

(WESS et al., 2008; CONNOLLY et al., 2009; FOX et al., 2009). Tabelle 3 zeigt die jeweiligen Cut-off-Werte, die in den jeweiligen Studien zur Unterscheidung von kardialer und nicht kardialer Dyspnoe berechnet wurden.

Tabelle 3: Darstellung der Cut-off-Werte zur Unterscheidung von kardialer und respiratorischer Dyspnoe bei der Katze. ¹(WESS et al., 2008), ²(FOX et al., 2009), ³(CONNOLLY et al., 2009).

Nt-proBNP	AUC	Sensitivität	Spezifität
¹ > 277,0 pmol/l	-	95,0 %	84,6 %
² > 265,0 pmol/l	0,94	90,2 %	87,9 %
³ > 220,0 pmol/l	0,96	93,9 %	87,8 %

In einer Studie, in der herzgesunde Katzen, Katzen mit Herzerkrankung ohne kongestivem Herzversagen und Katzen mit kongestivem Herzversagen miteinander verglichen wurden, konnte ein Cut-off-Wert von 49,0 pmol/l errechnet werden, um herzgesunde Katzen von Katzen mit einer Herzerkrankung zu unterscheiden. Die Sensitivität lag hier bei 100 % und die Spezifität bei 89,3 %. Dieser Wert wurde bisher auch von dem feline ELISA-Testherstellern als empfohlener Cut-off-Wert zur Unterscheidung zwischen herzgesunden Tieren und Tieren mit einer Kardiomyopathie angesehen (CONNOLLY et al., 2008). Die Nt-proANP- und Nt-proBNP-Konzentrationen der Katzen mit einer Herzerkrankung und kongestivem Herzversagen waren signifikant höher als bei den Tieren mit einer asymptomatischen Herzerkrankung. In dieser Studie wurden jedoch keine einzelnen Schweregrade miteinander verglichen (CONNOLLY et al., 2008). Asymptomatische Katzen, verglichen mit herzgesunden Katzen, wiesen ebenfalls statistisch signifikante höhere Werte auf (FOX et al., 2008). Weitere Studien untersuchten die Unterscheidung von asymptomatischen Katzen in verschiedenen Schweregraden der HCM (CONNOLLY et al., 2008; HSU et al., 2009; WESS et al., 2009a). In diesen Studien kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen. So konnte WESS und Mitarbeiter 2009 zeigen, dass die Nt-proBNP-Konzentrationen bei allen HCM-Schweregraden (grenzwertig bis hochgradig) statistisch signifikant höher waren, verglichen mit der herzgesunden Kontrollgruppe. Auch die einzelnen Gruppen, verglichen untereinander, zeigten signifikante Unterschiede. Lediglich die milde und moderate Gruppe, verglichen

miteinander, zeigte keinen signifikanten Unterschied. Diese Studie ermittelte bei einem Cut-off-Wert von 50,0 pmol/l eine Sensitivität von 97,1 % und eine Spezifität von 56,0%, bei einem Cut-off-Wert von 100,0 pmol/l eine Sensitivität von 94,2 % und eine Spezifität von 81,3 %. HSU und Mitarbeiter verglichen 2009 in ihrer Studie reinrassige oder gekreuzte Maine Coons. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied der hochgradigen Gruppe, verglichen mit allen anderen Stadien. Jedoch war weder die Nt-proBNP-Konzentration im milden noch im moderaten Stadium signifikant höher, verglichen mit den herzgesunden Kontrolltieren. Diese Studie konnte ebenfalls zeigen, dass Tiere, die eine A31P MYBPC Mutation aufwiesen, signifikant höhere Nt-proBNP-Werte hatten, als diejenigen ohne die Mutation (Median 33 pmol/l vs. 12 pmol/l). Innerhalb der hochgradigen HCM-Gruppe zeigten die Katzen, die positiv auf die A31P MYBPC Mutation getestet wurden, ebenfalls signifikant höhere Nt-proBNP-Werte (Median 220 pmol/l vs. 63 pmol/l). Daher stellen die Autoren die These auf, dass die Mutation selbst einen Einfluss auf die Synthese und Sekretion von Nt-proBNP haben könnte (HSU et al., 2009). Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Messung von Nt-proBNP nicht geeignet ist, um asymptotische HCM-Katzen von herzgesunden zu unterscheiden (HSU et al., 2009).

Die Nt-proBNP-Konzentrationen bei Katzen mit CNI waren nur dann statistisch signifikant höher, wenn zusätzlich eine Hypertonie vorlag. Bei den normotonen CNI-Katzen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied dargestellt werden. Es wurden gesunde Katzen mit normotonen und hypertonen Katzen, die an einer chronischen Nierenerkrankung litten, miteinander verglichen. Bei einem Cut-off-Wert von 202,7 pmol/l konnte mit einer Sensitivität von 80,0 % und einer Spezifität von 93,0 % eine Hypertonie erkannt werden. (LALOR et al., 2009).

Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration bei Tieren mit kongestivem Herzversagen (FOX et al., 2009). Bei herzgesunden Katzen und Katzen mit einer CNI mit und ohne Hypertonie zeigte sich ein positiver Einfluss des Alters auf die Nt-proBNP Konzentration (LALOR et al., 2009). Ebenso hatte das Gewicht keinen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration bei Katzen im Herzversagen (FOX et al., 2009). Der Blutdruck korrelierte signifikant mit dem Anstieg von Nt-proBNP (LALOR et al., 2009).

Die Korrelation zwischen Nt-proBNP und verschiedenen echokardiographischen Parametern wird kontrovers diskutiert (CONNOLLY et al., 2008; FOX et al.,

2009). Während in einer Studie eine Korrelation zwischen dem Anstieg von Nt-proBNP und LA/Ao bzw. E/E_A bestand (CONNOLLY et al., 2008), konnte in einer anderen Studie keine Korrelation gesehen werden (FOX et al., 2009). IVSd und LVPWd korrelierten mit dem Anstieg von Nt-proBNP signifikant (FOX et al., 2009). LVIDd, LVIDs, FS und VHS zeigten keine Korrelation (FOX et al., 2009).

Patienten mit CNI und Hypertonie unter Behandlung mit Amlodipin zeigten einen statistisch signifikanten Abfall von Nt-proBNP (LALOR et al., 2009).

2. Die feline Kardiomyopathien

Momentan werden bei Katzen fünf verschiedene Formen der primären feline Kardiomyopathien unterschieden. Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die restriktive Kardiomyopathie (RCM), die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die unklassifizierte Kardiomyopathie (UCM) und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) (KITTLESON, 2005). Die Einteilung in die verschiedenen Klassen basierte auf der WHO Klassifikation der humanen Kardiomyopathien. Ursprünglich erfolgte die Einteilung in der Humanmedizin in primäre oder sekundäre Kardiomyopathien (BONAGURA & SCHOBBER, 2009). Als primäre oder idiopathische Kardiomyopathie wird die Erkrankung dann bezeichnet, wenn das Myokard die alleinige Quelle ist, von der die Erkrankung ausgeht und man keine andere Ursache finden kann. Als sekundär wird sie bezeichnet, wenn die Herzmuskelerkrankung durch eine identifizierbare systemische, metabolische oder nutritive Ursache ausgelöst wurde (FOX, 1999). Im Rahmen dieser Studie wurden die HCM, die RCM und die UCM genauer untersucht und werden deshalb in den kommenden Absätzen explizit erwähnt.

2.1. Die feline hypertrophe Kardiomyopathie

Die feline hypertrophe Kardiomyopathie ist die am häufigsten vorkommende Herzerkrankung bei der Katze (FERASIN et al., 2003; KITTLESON, 2005). Sie ist durch eine milde bis schwerwiegende konzentrische Hypertrophie vorwiegend des linken Ventrikelmyokards gekennzeichnet. Außerdem gilt sie als häufigste Ursache für Linksherzversagen, plötzlichen Herztod und Thrombembolien bei der Katze (KITTLESON, 2005).

2.1.1. Ätiologie

Bei der HCM handelt es sich um eine primär erblich bedingte Herzerkrankung. Die Hypertrophie wird nicht sekundär durch andere Ursachen wie Aortenstenose, systemische Hypertonie, Hyperthyreose oder Akromegalie verursacht (KITTLESON, 2005). Das histopathologische Kennzeichen der Krankheit ist eine ungleichmäßige Anordnung der Myozyten (VAN VLEET & FERRANS, 1986; KEREN & POPP, 1992; RICHARDSON et al., 1996). Die Ursache der HCM ist bei den meisten Katzen nicht bekannt (KITTLESON, 2005). Seit 1958 weiß man, dass die HCM in der Humanmedizin ein vererbliches Problem darstellt (MARON et al., 1986). Hierbei werden 90,0 % der HCM Fälle bei den Menschen nach einem autosomal dominanten Muster vererbt (MURPHY, 2005). Seit 1989 wurden in der Humanmedizin mehrere spezifische Punktmutationen in einem Gen identifiziert, welche mit der HCM assoziiert waren. Die erste Punktmutation wurde auf dem Gen der β -Myosin schweren Kette entdeckt (JARCHO et al., 1989; GEISTERFER-LOWRANCE et al., 1990; TANIGAWA et al., 1990; ROSENZWEIG et al., 1991). Seitdem sind allein auf diesem Gen mehr als 50 Punktmutationen gefunden worden (MARIAN et al., 1995). 1999 wurde erstmals bei einer Familie von Maine Coons mit HCM ein autosomal dominanter Erbgang nachgewiesen (KITTLESON et al., 1999). Außerdem konnte bei einer Familie von American Shorthair Katzen ebenfalls eine autosomal dominant vererbte HCM diagnostiziert werden (MEURS, 1997). Auch bei British Kurzhaar-Katzen scheint das gleiche Vererbungsmuster zu existieren. Bei Maine Coon-Katzen scheint eine komplette Penetranz zu bestehen, was bedeutet, dass alle Tiere mit einer Mutation an HCM leiden (KITTLESON, 2005). Außerdem wurde eine familiäre Übertragung mit autosomal dominantem Muster bei einer Kolonie von Perser Katzen gesehen (FOX, 1999). Das Fortschreiten der Erkrankung scheint sich unterschiedlich zu präsentieren. Bei den Maine Coon Katzen handelt es sich um eine maligne Erkrankung mit niedriger Überlebensdauer, während dessen die Überlebenszeit bei den American Shorthair Katzen höher ist (KITTLESON, 2005).

2.1.2. Prävalenz

Die HCM ist die häufigste Herzerkrankung bei der Katze (FERASIN et al., 2003; KITTLESON, 2005; RIESEN et al., 2007b). In der Humanmedizin handelt es sich bei der hypertrophen Kardiomyopathie um einen autosomal dominanten Erbgang

mit einer Prävalenz von eins zu 500 (MARIAN, 2000). An der University of Davis, Kalifornien, wurden zwischen 1986 und 1996 insgesamt 249 Katzen und zwischen 1995 und 2005 insgesamt 580 Fälle mit einer moderaten bis hochgradigen HCM vorgestellt (KITTLESON, 2005). LIU und Mitarbeiter konnten zwischen 1962 und 1976 an einer *post mortem* Studie bei 4933 Katzen ein Aufkommen der HCM von 5,2 % nachweisen. Zwischen 1985 und 1989 konnte in einer weiteren Studie an der Tierklinik der North Carolina Universität eine Prävalenz der HCM von 1,6 % gezeigt werden (ATKINS et al., 1992). Auch das Animal Medical Center in New York verzeichnet ein ähnliches Aufkommen an HCM Fällen (FOX et al., 1995; RUSH et al., 2002). In einer retrospektiven Studie von FERASIN und Mitarbeiter 2003, lag das Aufkommen der HCM verglichen mit den anderen Kardiomyopathien bei 57,5 %. In dieser Studie waren gleich viele männliche und weibliche Tiere von den Kardiomyopathien betroffen (FERASIN et al., 2003). In früheren Studien konnte eine Dominanz bezüglich des männlichen Geschlechts gesehen werden (TILLEY, 1975; TILLEY et al., 1977). In neueren Studien, wie z.B. in einer schweizer Studie, an der mehrere Zentren beteiligt waren, konnte bei 8,3 % aller untersuchten Tiere eine HCM diagnostiziert werden (RIESEN et al., 2007a).

2.1.3. Pathogenese

Bereits in den 80iger Jahren zeigten sich Übereinstimmungen in der Pathologie zwischen feliner und humaner HCM, was dazu führte, dass viele Wissenschaftler die feline HCM als Tiermodell für den Menschen nutzten. MEURS und Mitarbeiter konnten 2005 die erste Mutation im MYBPC3-Gen nachweisen, welche mit der felinen HCM assoziiert war. In der Humanmedizin waren bis dahin bereits mehr als 200 Mutationen nachgewiesen worden, welche für die humane HCM verantwortlich sind (MEURS et al., 2005).

2.1.4. Pathologie

Katzen mit einer hochgradigen HCM haben sehr starke Verdickungen des linksventrikulären Myokards. Bei den meisten Katzen sind die freie und die septale Wand gleich stark verdickt. Hierbei spricht man von einer symmetrischen Hypertrophie. Bei manchen Katzen ist das interventrikuläre Septum viel stärker verdickt als die freie Wand. Seltener ist die freie Wand dicker (PETERSON et al., 1993; FOX et al., 1995; LIU, 1995). Katzen mit einer milden bis moderaten Form

der HCM haben eine geringere Wandverdickung. Bei diesen Tieren ist die Kammergröße annähernd normal und auch der linke Vorhof ist selten bereits vergrößert. Die vorherrschende Läsion ist eine Papillarmuskelhypertrophie (KITTLESON, 2005).

2.1.5. Histopathologie

Histopathologisch gibt es große Unterschiede bezüglich der Veränderungen im Herzmuskel. Bei manchen Tieren tritt lediglich eine Myozytenhypertrophie auf, wobei bei anderen eine interstitielle Fibrose bis hin zur dystrophischen Mineralisierung vorkommt. Zur Ersatzfibrose kommt es in 20,0 % bis 40,0 % der Fälle (LIU et al., 1993). In der Humanmedizin kommt bei 90,0 % der HCM Fälle eine falsche Anordnung der myokardialen Faser bei mehr als 5,0 % des Myokards vor (MARON & EPSTEIN, 1980; MARON & ROBERTS, 1981; RUDOLPH & BUCHHOLZ, 1987). Bei Katzen kommt es bei nur 30,0 % der HCM Fälle zu dieser falschen Anordnung (LIU, 1989; LIU et al., 1993). Trotzdem sind bei dem Vorhandensein dieser falschen Anordnung die gleichen Muster wie beim Menschen zu erkennen.

2.1.6. Pathophysiologie

Die hochgradige HCM ist durch ein verdicktes linksventrikuläres Myokard charakterisiert, mit einer normalen bis eher kleinen Kammer des linken Ventrikels. Die konzentrische Hypertrophie führt zu einem steifen Kammermyokard und zu einem Abfall der Nachlast, verursacht durch die erhöhte Wanddicke. Das wiederum führt zu einem verminderten endsystolischen Volumen, welches gegen null gehen kann (KITTLESON, 2005). Es kommt zu einer moderaten bis hochgradigen Myokardfibrose bei den Katzen, die von einer HCM betroffen sind (KITTLESON et al., 1999). Durch die steife Kammerwand kommt es zu einem Anstieg des diastolischen, interventrikulären Drucks, zu einer linksatrialen Vergrößerung und schließlich zum kongestiven Herzversagen. Die abnormale Papillarmuskelgröße sowie ein verengter linksventrikulärer Ausflusstrakt führen zu einer systolic anterior motion der Mitralklappe (SAM) und somit zu einer MI (LIU & TILLEY, 1980).

Außerdem kommt es bei Katzen, die von einer HCM betroffen sind, zu erhöhten Aldosteron- und Reninwerten (TAUGNER, 2001). Angiotensin II, das im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gebildet wird, führt sowohl zu einer

Vasokonstriktion wie auch zu trophischen Effekten im Myokard (BRILLA & RUPP, 1994; TAUGNER, 2001).

2.1.7. Klinik und Verlauf der Erkrankung

Viele der Katzen durchlaufen eine lange asymptomatische Phase. Im Verlauf der Erkrankung werden die Tiere oft mit Anzeichen von Herzversagen (70,0 %) oder Thrombembolien (48,0 %) in der Klinik vorgestellt (LIU et al., 1975; TILLEY, 1975; TILLEY et al., 1977). Einige der Patienten sterben am plötzlichen Herztod. Manche Katzen mit milder bis moderater Hypertrophie entwickeln für den Rest ihres Lebens keine Symptome. Zeichen von kongestivem Herzversagen sind Tachy- bzw. Dyspnoe. Husten kommt bei Katzen mit einer dekompensierten Herzerkrankung viel seltener vor als bei Hunden (KITTLESON, 2005).

2.1.8. Diagnostische Möglichkeiten

Das Mittel der Wahl zur sicheren Diagnosestellung einer HCM ist bislang der Herzultraschall (HÄGGSTRÖM, 2006). Hierdurch kann bereits eine beginnende HCM festgestellt werden. Im Anfangsstadium einer HCM ist zuerst nur eine Papillarmuskelhypertrophie zu sehen. Katzen mit hochgradiger HCM zeigen eine stark verdickte, linksventrikuläre Kammerwand (bis zwölf mm), Papillarmuskelhypertrophie, endsystolische Kammerobliteration und einen vergrößerten linken Vorhof (LIU & TILLEY, 1980). Abbildung 2 zeigt eine Katze im hochgradigen Stadium einer HCM. Jedoch gibt es weitere diagnostische Möglichkeiten, die auf eine HCM hindeuten können. Bei der klinischen Untersuchung kann zum einen ein systolisches Herzgeräusch aufgrund eines SAMs auftreten. SAM ist oft schon präsent, bevor eine Hypertrophie gesehen werden kann (KITTLESON et al., 1999). Außerdem kann auskultatorisch ein Galopprrhythmus zu hören sein (TILLEY, 1975; TILLEY et al., 1977). Katzen mit fortschreitender HCM werden oft mit Maulatmung in der Klinik präsentiert. Im Falle einer Aortenthrombose zeigen die Tiere eine Lähmung einzelner Gliedmaßen bis hin zur Paralyse, außerdem sind die Gliedmaßen kalt, bläulich verfärbt und es ist kein Femoralispuls mehr vorhanden. Durch ein EKG können ventrikuläre Extrasystolen nachgewiesen werden, welche zwar für eine Kardiomyopathie sprechen, zur sicheren Diagnosestellung ist das EKG aber nicht geeignet (COTE & JAEGER, 2008). Im Röntgen kann eine Kardiomegalie und im Endstadium der Erkrankung ein

Lungenödem diagnostiziert werden. Des Weiteren können die Tiere einen Pleuralerguss entwickeln. Man kann dadurch jedoch keine Rückschlüsse auf die Art der Kardiomyopathie ziehen.

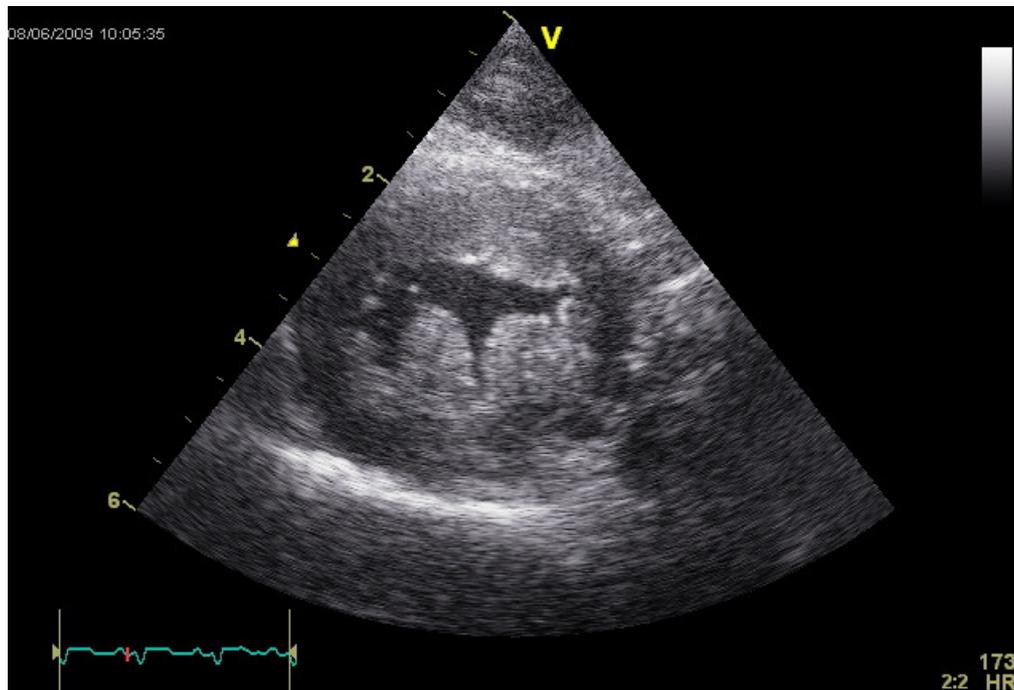


Abbildung 2 : Herzultraschall-Kurzachsenbild einer Katze mit hochgradiger hypertropher Kardiomyopathie.

2.2. Feline restriktive Kardiomyopathie

Der Ausdruck restriktive Kardiomyopathie wurde in der Literatur oft fälschlicher Weise angewandt, um einen nicht eindeutig definierten Typ einer Herzerkrankung zu beschreiben (BRAUNWALD, 1992; FOX, 1999). Die Erkrankung ist charakterisiert durch einen linken Ventrikel, der in seiner Erscheinung völlig normal wirkt und durch einen vergrößerten linken und/oder rechten Vorhof (MARON et al., 2006). Die RCM ist die zweithäufigste erworbene Herzerkrankung bei Katzen (WESS, 2008).

2.2.1. Ätiologie

Die restriktive Kardiomyopathie ist definiert durch eine abnormale diastolische Myokardfunktion und/oder eine Restriktion der diastolischen Füllung eines oder beider Ventrikel (BRAUNWALD, 1992). Die systolische Funktion präsentiert sich generell als normal (RICHARDSON et al., 1996). Die diastolische Ventrikeldehnung wird durch endokardiale, subendokardiale oder myokardiale

Fibrosen beeinträchtigt und hat einen erhöhten diastolischen Druck zur Folge (FOX, 1999). Die genaue Ursache ist bis heute unklar. In der Humanmedizin werden als Ursachen infiltrative Prozesse, wie Sarkoidose, Hämochromatose, Amyloidose, Endomyokardfibrose und Abnormalitäten im Bezug auf das Desmin, diskutiert. Eine der familiären Formen der RCM wird durch eine Troponin Mutation verursacht (MOGENSEN et al., 2003; WACHTER & PIESKE, 2005; HAGER et al., 2006; MARON et al., 2006; ESHAGHIAN et al., 2007). Gelegentlich entwickeln Katzen mit einer HCM im Verlauf der Erkrankung ein restriktives Muster oder wandeln sich zu einer RCM um (WESS, 2008). Im Gegensatz zur Humanmedizin, wurden bei der Katze noch keine spezifischen klinischen und morphologischen Kriterien für die Diagnose definiert. Ohne invasive diagnostische Methoden oder eine pathologische Untersuchung ist es manchmal nicht möglich die RCM von infiltrativen Erkrankungen des Myokards bzw. der unklassifizierten Kardiomyopathie zu unterscheiden (KITTESON, 1998). In der Humanmedizin gilt als wichtigste Differentialdiagnose die konstriktive Perikarditis, die ebenfalls zu einer Füllungsbehinderung des Ventrikels führt (WACHTER & PIESKE, 2005; MOGENSEN & ARBUSTINI, 2009). LIU und Mitarbeiter haben in mehreren Studien einen Altersbereich bei erkrankten Tieren zwischen einem und elf Jahren beschrieben. Andere Studien behaupten, dass vorwiegend mittelalte bis alte Tiere an der RCM erkranken (STALIS et al., 1995; FOX, 1996). Es ist keine Rasseprädisposition beschrieben. Auch wenn in einigen Studien eine Dominanz bezüglich der männlichen Tiere nachgewiesen wurde, existiert diese laut FOX nicht.

2.2.2. Pathologie

Die pathologischen Veränderungen am Herzmuskel sind einzigartig für diese Form der Kardiomyopathie und können somit zur Unterscheidung der anderen Kardiomyopathien dienen. Diffuse endokardiale, subendokardiale oder myokardiale Ablagerungen des fibrinösen Gewebes sind ein charakteristisches pathologisches Erscheinungsbild (FOX, 1999). Bei der Katze ist die am häufigsten dokumentierte Form eine endokardiale Fibrose ohne Eosinophilie, während beim Menschen eine eosinophile, endokardiale Entzündung am häufigsten vorkommt (BRAUNWALD, 1992; FOX, 1999). Eine fibrinöse Bindung zwischen Papillarmuskel und Myokard mit Verformung und Bindung der *Chordae tendinae* und der Mitralklappensegel ist ebenfalls zu sehen. Bei

besonders schweren Fällen kann es teilweise zum Kammerverschluss kommen. Am meisten betroffen von den pathologischen Veränderungen ist der linke Ventrikel. Extreme Vorhofvergrößerung ist sehr häufig. Außerdem ist eine hohe Prävalenz für das Auftreten einer systemischen Aortenthrombose beschrieben (LIU & TILLEY, 1980). Histologisch kann eine endokardiale Verdickung durch Hyalin-, Fibrin- und Granulationsgewebe gesehen werden (LIU, 1977).

2.2.3. Pathophysiologie

Die klassische Form der RCM erschwert durch die endokardiale, subendokardiale und myokardiale Fibrose die diastolische Ventrikelfüllung und beeinflusst somit die diastolische Funktion. Andere Typen von infiltrativen, myokardialen Erkrankungen führen ebenso zu einer diastolischen Dysfunktion und sind somit als „sekundäre“ restriktive Kardiomyopathien klassifiziert (BRAUNWALD, 1992). Dadurch kommt es zu einem erhöhten diastolischen, ventrikulären Druck mit einem normalen bis verminderten Füllungsvolumen, was wiederum zu einer Vorhofvergrößerung und Ödembildung führt. Die Veränderungen beziehen sich hauptsächlich auf den linken Ventrikel. Die Kontraktilität ist generell normal oder leicht erniedrigt (FOX, 1999). Eine ähnliche Pathophysiologie könnte durch eine konstriktive Perikarditis oder durch infiltrative, neoplastische oder entzündliche Erkrankungen resultieren (KITTLESON, 1998).

2.2.4. Verlauf der Erkrankung

Wie auch bei den anderen feline Herzerkrankungen werden die Katzen oftmals mit Dyspnoe bzw. Polypnoe, Schwäche, Lethargie oder Thrombembolien vorgestellt. Bei der allgemeinen Untersuchung ist oft ein Herzgeräusch, ein Galopprrhythmus oder Arrhythmien zu hören (KITTLESON, 1998). EKG und Thoraxröntgen unterscheiden sich nicht von anderen Kardiomyopathien. Im EKG sind häufig ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen zu sehen. Manchmal kommt es zur Linksachsenabweichung.

2.2.5. Diagnostische Möglichkeiten

Wie auch bei den anderen Kardiomyopathien stellt der Herzultraschall am lebenden Tier das Mittel der Wahl dar. Hier zeigt sich typischerweise eine biatriale Vergrößerung. Die beiden Ventrikel sind weder dilatiert noch hypertrophiert und es liegen keine Klappeninsuffizienzen vor (WESS, 2008). Manchmal stellt sich das Endokard verdickt und irregulär dar mit einer erhöhten

Echogenität. Die diastolische Dysfunktion kann mittels Gewebedoppler beurteilt werden. Die Genauigkeit dieser Technik wird jedoch häufig diskutiert, da sie durch Blutflüsse, ventrikuläre Vor- und Nachlast sowie Herzfrequenz beeinflusst wird (DEMARIA et al., 1991). In der Humanmedizin wurden zwei bestimmte Muster des Mitraleinflusses beschrieben, die eine abnormale Relaxation oder eine kardiale Restriktion anzeigen. Eine abnormale Relaxation ist beschrieben durch eine erhöhte isovolumetrische Relaxationszeit, also der Zeit von Aortenklappenschluss bis Mitralklappenöffnung, einer langsamen frühdiastolischen Mitralflussbeschleunigung (E-Welle) mit oder ohne reduzierter Peak Geschwindigkeit und einer erhöhten Peak Flussgeschwindigkeit assoziiert mit atrialer Kontraktion (A-Welle) (APPLETON et al., 1988). Ein restriktives Muster ist in der Humanmedizin durch eine normale oder reduzierte isovolumetrische Relaxationszeit, eine erhöhte E-Wellen Peak Geschwindigkeit mit einer schnellen Beschleunigung gefolgt von einer Reduktion in der Peak A-Wellengeschwindigkeit charakterisiert (APPLETON et al., 1988; DEMARIA et al., 1991). Nachteil des Mitralklappen-Einflussprofils ist die Abhängigkeit dieser Methode von zahlreichen Einflüssen, wie Vor- und Nachlast. Heute wird der Gewebedoppler zur Diagnosesicherung herangezogen, da er die beste Möglichkeit zur Einschätzung der diastolischen Dysfunktion bietet (CHETBOUL et al., 2006; MACDONALD et al., 2006). Die diastolische Dysfunktion ist im Gewebedoppler durch eine verringerte frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit gekennzeichnet (GAVAGHAN et al., 1999). Abbildung 3 zeigt die Kurven im Mitralklappeneinflussprofil und im Gewebedoppler.

Die meisten Patienten neigen dazu eher eine abnormale Relaxation als eine Restriktion zu haben. Ab einer Herzfrequenz von 160 Schlägen pro Minute verschmelzen E- und A-Welle bei Katzen, was dazu führt, dass sie nicht mehr einzeln beurteilt werden können. Bei verschmolzenen E/A-Wellen müssen daher andere Referenzwerte herangezogen werden (WAGNER, 2005). Diastolische Abnormalitäten werden sowohl bei der RCM wie auch bei der HCM gesehen. In vielen Fällen ist es passender die myokardiale Erkrankung als unklassifizierte Kardiomyopathie zu bezeichnen (FOX, 1999).

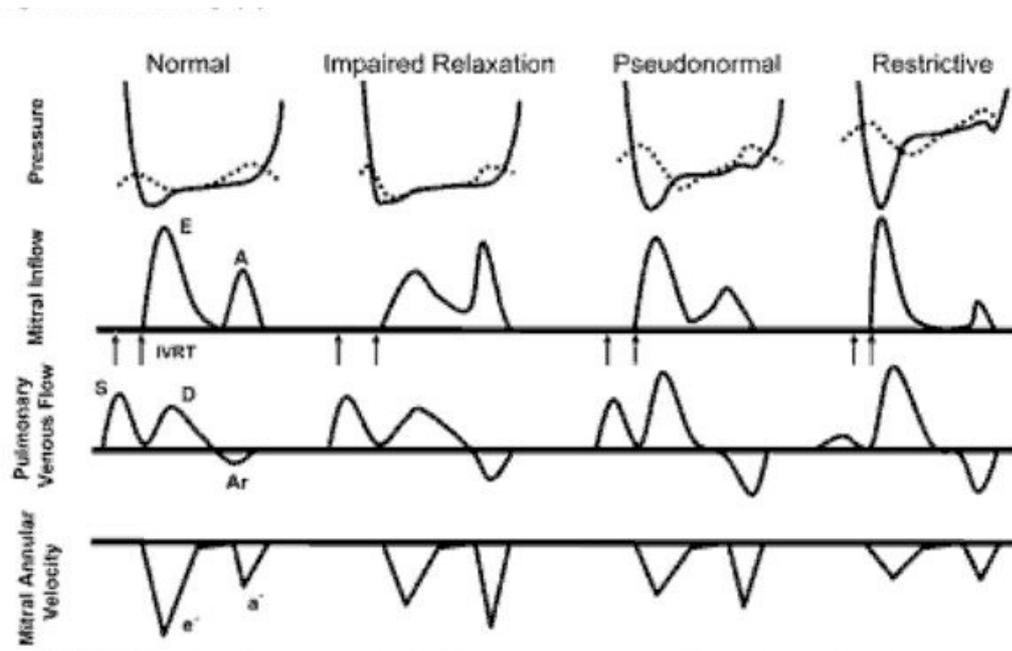


Abbildung 3: Darstellung der diastolischen Herzfehler und der Pseudonormalisierung (FEIGENBAUM, 2008).

2.3. Feline unklassifizierte Kardiomyopathie

Die Diagnose „unklassifizierte Kardiomyopathie“ wird immer dann gestellt, wenn die Tiere zu keiner der anderen bekannten Kardiomyopathie-Typen zugeordnet werden können (KITTLESON, 1998).

2.3.1. Ätiologie

Bisher ist nicht bekannt, ob es sich bei der UCM um eine kongenitale oder erworbene Erkrankung handelt. Außerdem ist ungewiss, inwiefern eine mykardiale Erkrankung Ursache für die UCM ist oder ob sekundäre Erkrankungen Ursache dafür sind (KITTLESON, 1998). Fox stellt 1988 die Behauptung auf, dass Katzen mit einer undefinierten kardialen Erkrankung auf ein progressives oder regressives Stadium einer bekannten Kardiomyopathie zurückzuführen sind.

2.3.2. Pathologie

Bislang sind keine pathologischen Kriterien für eine UCM etabliert. Das Erscheinungsbild der UCM präsentiert sich wie das der RCM, jedoch ohne Gewebedopplerveränderungen. Die Ventrikel präsentieren sich meist normal, können jedoch leicht konzentrisch oder exzentrisch hypertrophiert sein. Eine regionale Verdünnung der linken, freien Ventrikelwand durchsetzt mit Bezirken

fokaler konzentrische Hypertrophie wurde in einigen Berichten über die unklassifizierte Kardiomyopathie beschrieben. In einigen Fällen wurde ein myokardialer Infarkt, besonders am linken Apex beschrieben (BONAGURA, 1994). Ob die beschriebenen Fälle spontane Erkrankung der Koronararterien oder einen Infarkt sekundär zu anderen Erkrankungen repräsentieren, ist nicht bekannt. Systemische Thrombembolien sind häufig, außerdem können intrakardiale Thromben gesehen werden (KITTLESON, 1998).

2.3.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der UCM ist bisher unklar. Auch wenn ein gewisser Grad an systolischer Dysfunktion und Klappeninsuffizienz präsent sind, so können diese Veränderungen die extreme atriale Vergrößerung und das kongestive Herzversagen nicht erklären. Die Verminderung der diastolischen Dysfunktion hingegen könnte das klinische Erscheinungsbild erklären, auch wenn diese nicht die einzige Erklärung darstellt. Eine Ursache der diastolischen Dysfunktion ist jedoch nicht bekannt. Viele Katzen zeigen zusätzlich eine Rechtsherzvergrößerung. Ob hierfür ebenfalls eine rechtsventrikuläre Dysfunktion ursächlich ist, wird diskutiert. Eine andere Erklärung wäre, dass es aufgrund von links atrialer Hypertension und chronischer PH zu einer Rechtsherzvergrößerung kommt (KITTLESON, 1998).

2.3.4. Verlauf der Erkrankung

Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es wie bereits bei den anderen beiden Kardiomyopathie-Formen erwähnt zu einer Vergrößerung des linken Vorhofes und im weiteren Verlauf zu einem Lungenödem. Eine systemische Aortenthrombose ist ebenfalls denkbar (KITTLESON, 1998). Aufgrund des Rechtsherzversagens kann es ebenfalls zu einer Stauung der Leber und zu Aszites kommen.

2.3.5. Diagnostische Möglichkeiten

Der Herzultraschall dient, wie auch bei den anderen Kardiomyopathie-Formen am lebenden Tier als Mittel der Wahl. Hier ist die Vergrößerung des linken Vorhofs am Auffälligsten. Diese würde jedoch auch für alle anderen Kardiomyopathie-Typen sprechen. Kann keine Hypertrophie des linken Ventrikels und keine Gewebedopplerveränderung, die für eine RCM sprechen, nachgewiesen werden, so wird die Diagnose UCM gestellt.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut

Bei den untersuchten Katzen handelte es sich um Tiere, die im Rahmen der kardiologischen Sprechstunde an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden oder vom Notdienst an die kardiologische Abteilung übergeben wurden. Insgesamt wurden zwischen Mai 2007 und Dezember 2009 94 herzgesunde Katzen, 33 Katzen mit Atemnot ohne zugrunde liegende Herzerkrankung und 118 Katzen mit einer erworbenen Herzerkrankung in die Studie eingeschlossen. Hiervon waren 109 weibliche und 136 männliche Tiere. Das Alter der Katzen lag zwischen 0,3 und 19,2 Jahren mit einem Mittelwert von 6,8 und einem Median von 4,9 Jahren. Die häufigsten Rassen, die in der Studie vorkamen waren europäische Kurzhaar-Katzen, gefolgt von Maine Coon Katzen und Norwegischen Waldkatzen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Darstellung der Rasseverteilung der gesamten Studienpopulation.

Rasse	Anzahl der Tiere
Europäisch Kurzhaar	116
Maine Coon	67
Norwegische Waldkatze	24
Britisch Kurzhaar	13
Perser	6
Siam	4
Andere	15

Alle verwendeten Katzen erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien, die unter Punkt zwei und drei aufgeführt werden.

2. Einschlusskriterien

Um in die Studie aufgenommen zu werden, musste bei allen Katzen eine allgemeine und kardiovaskuläre sowie eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt werden. Außerdem wurde eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung von Nt-proBNP benötigt. Zudem wurden die Nierenwerte und bei Vorliegen einer HCM oder dem Verdacht auf das Vorliegen einer Hyperthyreose der T4 Wert bestimmt.

3. Ausschlusskriterien

Die Katzen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Azotämie nachgewiesen werden konnte. Außerdem führte eine sekundäre Ursache für eine linksventrikuläre Hypertrophie, wie Bluthochdruck, eine Hyperthyreose oder angeborene kardiale Erkrankungen, wie z.B. eine Aortenstenose zum Ausschluss aus der Studie.

4. Untersuchungen

Die Untersuchungen in dieser Studie bestanden aus Anamnese, einer allgemeinen klinischen und kardiovaskulären Untersuchung, der Echokardiographie sowie einer venösen Blutprobenentnahme. Wurden die Tiere mit Atemnot vorgestellt, wurde außerdem zur weiteren Abklärung der Atemsymptomatik ein Thorax-Röntgenbild in zwei Ebenen und je nach Indikation eine Bronchoskopie mit broncho-alevolärer Lavage durchgeführt. Falls im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung eine Hypertrophie des linken Ventrikels ohne eine zugrunde liegende angeborene kardiale Erkrankung festgestellt wurde, wurde für die Abklärung der feline hypertrophen Kardiomyopathie der Schilddrüsenwert T4 bestimmt und eine Blutdruckmessung durchgeführt. Als Referenzbereich für das T4 wurden Werte zwischen 12,0 mmol/l und 37,0 mmol/l angesehen. Ein systolischer Blutdruck von unter 150 mmHg wurde als normoton bewertet. Um eine Azotämie auszuschließen wurden Werte für Harnstoff zwischen 5,0 mmol/l und 11,3 mmol/l sowie für Kreatinin zwischen 0 mmol/l und 169,0 µmol/l als normal angesehen.

4.1. Anamnese

Es wurde das Alter, das Geschlecht, die Rasse und das Gewicht jedes Patienten dokumentiert. Weiterhin wurde nach dem Vorstellungsgrund des Tieres gefragt sowie nach kardialen oder respiratorischen Symptomen wie Atemnot oder Husten. Außerdem wurde eine eventuelle Therapie mit Medikamenten wie Antiarrhythmika oder Diuretika vermerkt.

4.2. Klinische Untersuchung

Bei allen Katzen wurde eine komplette Allgemeinuntersuchung sowie eine kardiovaskuläre Untersuchung durchgeführt. Hierzu wurde das Herz unter gleichzeitiger Palpation der *Arteria femoralis* eingehend auskultiert. Insbesondere wurde auf Regelmäßigkeit und Herzgeräusche geachtet. Zeigte sich bei der Herzauskultation oder Puls palpation eine Arrhythmie, wurde außerdem ein Kurzzeit-EKG angefertigt.

4.3. Echokardiographie

Der Herzultraschall wurde mit dem Gerät Vivid 7[®] der Firma General Electric Medical Systems (Horten, Norwegen) durchgeführt, wobei für alle Katzen die Schallkopfsonde mit einer Frequenz von 7,5 MHz verwendet wurde. Die Tiere wurden ohne Sedation auf einem speziellen Tisch liegend von der linken und der rechten Seite geschallt. Eine gute Ankopplung war durch 70-prozentigen Alkohol und Ultraschallkontaktgel gewährleistet. Während des kompletten Herzultraschalls war ein EKG mit der Ableitung zwei (Goldberger-Ableitung) angeschlossen. Die Ultraschalluntersuchung bestand aus zweidimensionalen Standarduntersuchungen, Blutflussdoppleraufnahmen und Farbgewebedopplerstudien. Alle Ultraschallaufnahmen wurden digital für die spätere Analyse gespeichert. Es wurden jeweils drei Herzzyklen aufgezeichnet. Bei allen Katzen wurden Standardschnittebenen wie bei (KITTLESON, 1998) beschrieben, aufgenommen. Hierbei handelte es sich um eine rechts parasternale Längs- und Kurzachse sowie die links apikalen und kranialen Aufnahmen. Die Messungen wurden an einem zweidimensionalen Bild in der Kurzachse oder der Längsachse durchgeführt. Es wurde die enddiastolische Wanddicke des Septums (IVSd) und der linksventrikulären freien Wand (LVPWd) sowie die systolische Wanddicke des Septums (IVSs) und der freien Wand (LVPWs) bestimmt. Außerdem wurden der enddiastolische innere Durchmesser des linken Ventrikels (LVIDd) und der

systolische innere Durchmesser (LVIDs) unterhalb der Mitralklappe auf Höhe der Papillarmuskeln gemessen. Es wurden mehrere Myokardsegmente gemessen und der Mittelwert aus drei Messungen ermittelt. Des Weiteren wurden der linke Vorhof (LA) und die Aorta (Ao) auf Höhe der Herzbasis dargestellt und die Durchmesser der beiden bestimmt. Daraus wurde das Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta (LA/Ao) berechnet. Bei einer fokalen oder generalisierten enddiastolischen Wanddicke der freien und/oder der septalen Wand über 6,0 mm sowie einer Papillarmuskelhypertrophie, wurde die Diagnose HCM gestellt, falls keine sekundären Ursachen für eine Hypertrophie zu finden waren. Katzen mit einem Wanddickenbereich zwischen 5,5 mm und 6,0 mm und einem subjektiv moderat vergrößerten Papillarmuskel wurden als grenzwertig oder „equivokal“ eingestuft. Die Beurteilung der Papillarmuskelgröße erfolgte subjektiv durch den Untersucher. Tiere mit einer Wanddicke unter 5,5 mm und einem LA/Ao unter 1,5 stellten die herzgesunde Kontrollgruppe dar. Die Einteilung in die verschiedenen Schweregrade erfolgte anhand der Messungen im zweidimensionalen Kurzachsen- oder Längsachsenbild in der Enddiastole, entsprechend den von Dr. Wess an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelten und eingesetzten Kriterien (WESS 2010, oral communication). Hierfür wurden die breitesten Werte von IVSd oder LVPWd herangezogen. Bei Messungen zwischen 6,0 mm und 6,5 mm und einem LA/Ao unter 1,5 handelte es sich um eine geringgradige oder milde HCM, bei Werten zwischen 6,5 mm und 7,0 mm und einem LA/Ao unter 1,5 bzw. Werten zwischen 6,0 mm und 6,5 mm und einem LA/Ao zwischen 1,5 und 1,8 um eine mittelgradige oder moderate HCM. Bei Messungen über 7,0 mm handelte es sich um einen hochgradigen Befund. Ebenso wurde die HCM als hochgradig eingestuft, wenn das Verhältnis von LA/Ao bereits über 1,8 war und die Wanddicken über 6,0 mm gemessen wurden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Einteilung in die verschiedenen Schweregrade nach WESS, 2010 (oral communication), (LVPWd = linksventrikuläre Wanddicke der freien Wand; IVSd = linksventrikuläre Wanddicke der septalen Wand; LA/Ao = Verhältnis linker Vorhof zu Aorta).

Schweregrad	Echoparameter
Herzgesund	LVPWd und/oder IVSd < 5,5 mm und LA/Ao < 1,5
Equivokal	LVPWd und/oder IVSd 5,5 – 6,0 mm und LA/Ao < 1,5
Geringgradig	LVPWd und/oder IVSd 6,0 – 6,5 mm und LA/Ao < 1,5
Mittelgradig	LVPWd und/oder IVSd 6,5 – 7,0 mm und LA/Ao < 1,8 oder LVPWd und/oder IVSd 6,0 – 6,5 mm und LA/Ao 1,5 – 1,8
Hochgradig	LVPWd und/oder IVSd > 7,0 mm oder LVPWd und/oder IVSd > 6,0 mm und LA/Ao > 1,8

Die Beurteilung der einzelnen Blutflüsse über den unterschiedlichen Herzklappen erfolgte mittels Farbdopplerechokardiographie. Somit konnten Turbulenzen durch eventuelle Undichtigkeiten an den Klappen oder zu schnelle Blutflussgeschwindigkeiten dargestellt werden. Die Messung der

Blutflussgeschwindigkeiten an den einzelnen Klappen erfolgte mittels gepulstem- (PW-) bzw. kontinuierlichem Spektraldoppler (CW-Doppler). Geschwindigkeiten an der Aorten- bzw. Pulmonalklappe unter 2,2 m/s wurden als normal bewertet. Bei einer Blutflussgeschwindigkeit einer evtl. vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz über drei m/s konnten indirekt Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer PH gezogen werden. Mit Hilfe der Blutflussdoppler- bzw. Spektaldopplerechokardiographie konnte außerdem ein SAM festgestellt werden, welcher ein weiterer Hinweis für das Vorliegen einer HCM darstellt. Die Gewebedoppleruntersuchungen für die evtl. Diagnosestellung einer RCM wurden mit dem Farbgewebedoppler durchgeführt. Hierzu wurde von rechts parasternal über ein zweidimensionales Graubild in der Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln zur Bestimmung der radialen Gewebegeschwindigkeit der Farbdoppler gelegt. Von links apikal wurde zuerst der Vierkammerblick im Graubild eingestellt und anschließend der Farbdoppler darüber gelegt. Außerdem wurden zur weiteren Bestimmung das Septum sowie die linke und rechte Ventrikelwand, einzeln aufgenommen. Hierbei war es besonders wichtig, dass die Bewegung der Myokardwand möglichst parallel zum Schallstrahl verlief und dass das Endokard gut abgrenzbar war. Eine Winkelabweichung von bis zu 15° lag im Toleranzbereich. Alle Aufnahmen erfolgten sowohl als Graubildaufnahme, wie auch als Farbgewebedoppleraufnahme und wurden später off-line ausgewertet.

Für die Diagnosestellung einer RCM wurde eine TVI-Aufnahme ausgewählt und in dieser eine „Region of Interest“ (ROI) im basalen, mittleren und apikalen Segment der septalen und der beiden freien Ventrikelwände gewählt. Anschließend wurden mittels Q-Analyse die verschiedenen Kurven erstellt, die dann weiter ausgewertet wurden. Als erstes mussten die unterschiedlichen Spitzen (Peaks) der Kurve den jeweiligen Phasen zugeordnet werden um die E- bzw. A-Welle zu identifizieren. Abbildung 4 zeigt eine Kurve mit den verschiedenen Phasen.

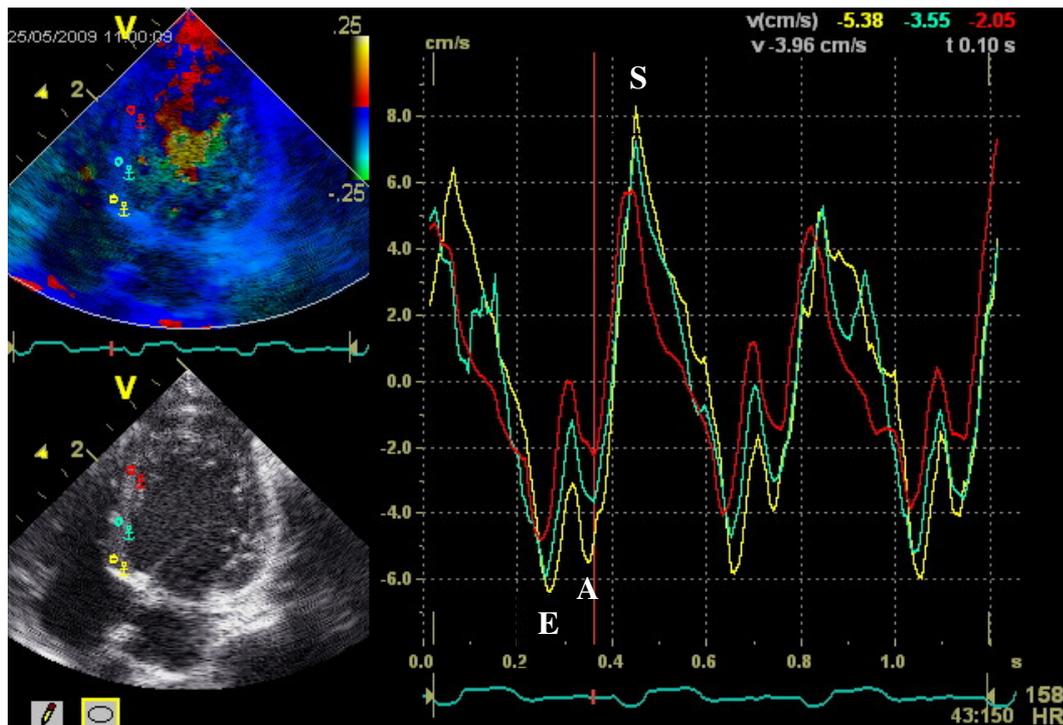


Abbildung 4: Darstellung der Farbdopplerkurven basal – Mitte – apikal, gemessen an der septalen Wand einer herzgesunden Katze mit getrennter E- und A-Welle.

Bei Katzen kommt es infolge von hohen Herzfrequenzen oft zur Verschmelzung von E- und A-Welle (fusionierte E/A-Welle), was die Zuordnung der Peaks oft erschwert (Abbildung 5). Je nach Größe und Verhältnis der beiden Wellen konnte ein bestimmtes Muster charakterisiert werden. Die verschiedenen Muster sind in Abbildung 2 dargestellt. Anschließend wurden die E- und A-Welle bzw. die fusionierte Welle ausgemessen. Anhand der in Tabelle 6 angegebenen Referenzwerte für die einzelnen Peaks, konnten die Patienten entsprechend eingestuft werden. Ergaben sich kleinere Gewebeschwindigkeiten für die E- bzw. A-Welle oder die fusionierte E/A-Welle als in den Referenzwerten angegeben, wurde die Diagnose RCM gestellt.

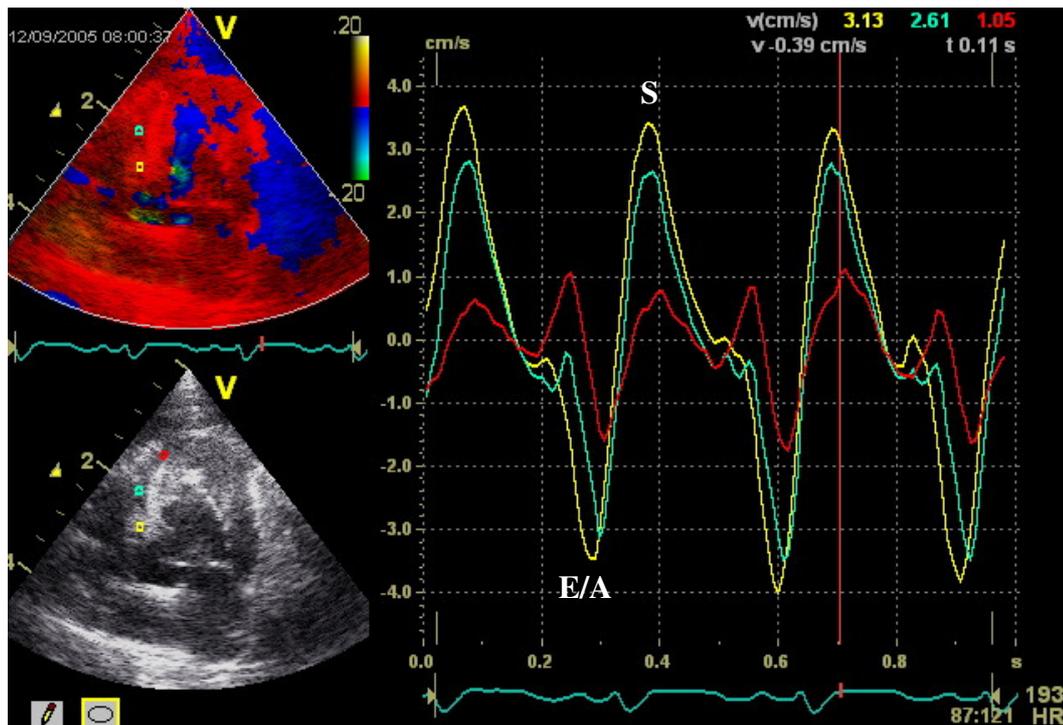


Abbildung 5: Darstellung der Farbdopplerkurven basal – Mitte – apikal, gemessen an der septalen Wand. Hier sind fusionierte E/A-Wellen einer Katze mit einer RCM dargestellt.

Tabelle 6: Referenzwerte für die Gewebebeschwindigkeiten in den einzelnen Segmenten (Wagner 2005) .

Tissue Velocity in cm/s			
	Basal	Mitte	Apikal
E-Welle	- 4,3 ± 1,3	- 3,7 ± 1,3	- 1,9 ± 1,3
A-Welle	- 4,0 ± 1,4	- 3,1 ± 1,2	- 1,7 ± 1,1
E/A-Welle (fusioniert)	- 7,6 ± 1,9	- 5,9 ± 1,9	- 1,7 ± 1,1

Bei den Katzen, die in der Ultraschalluntersuchung ein zu großes Verhältnis von LA/Ao aufwiesen oder als Notfall mit einem kardialen Lungenödem in die Tierklinik eingeliefert wurden und bei denen weder eine angeborene Ursache hierfür gefunden werden konnte, noch anhand der Messungen von Wanddicke

und Gewebedoppler eine HCM, DCM oder eine RCM diagnostiziert werden konnte, wurde die Diagnose UCM gestellt. Diese Tiere hatten folglich alle normale Kammerwände, keine TVI Abnormalität und normale enddiastolische Durchmesser.

4.4. Elektrokardiogramm

Zeigten sich bei der Herzauskultation Arrhythmien wurde ein EKG mit den Ableitungen I, II und III nach Eindhoven und aVR, aVL und aVF nach Goldberger sowie der Brustwandableitung V1 angefertigt. Hierbei wurde die Herzfrequenz, mittlere Herzachse sowie der Rhythmus bestimmt. Das EKG wurde mit dem Gerät Cardiovit® der Firma Schiller, Ottobrunn in rechter Seitenlage liegend angelegt. Konnten ventrikuläre Extrasystolen gesehen werden, wurde ab einer Geschwindigkeit von 220 Schläge/min mit einem entsprechenden Antiarrhythmikum therapiert, solange sich die Tiere nicht im Herzversagen befanden.

4.5. Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung wurde mit dem Gerät MDS der Firma S + B medVET GmbH durchgeführt. Hierzu wurde eine Manschette mit der kleinsten Cuffgröße an der Schwanzwurzel angelegt. Hierbei war es wichtig darauf zu achten, dass die Tiere möglichst ruhig lagen, um störende Wackelartefakte zu vermeiden. Es wurde zuerst eine Kalibrierungsmessung und im Anschluss drei weitere aufeinander folgende Messungen durchgeführt, aus denen der Mittelwert bestimmt wurde. Werte zwischen 120 und 150 mmHg wurden als normoton angesehen.

4.6. Blutprobenentnahme

Bei allen Katzen wurde entweder an der *Vena jugularis* oder an einer Vene der Gliedmaßen nach kurzem Stauen mit einer sterilen Einmalkanüle (Sterikan 0,9 x 40 mm, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen) venöses Blut entnommen. Das Blut wurde in EDTA Röhren (K-EDTA beschichtetes Röhren, 2 ml, Sarstedt Aktiengesellschaft & Co, Nümbrecht) gegeben, die bereits bei – 20 °C vorgekühlt waren. Es wurden zwei Röhren mit je zwei Milliliter Blut entnommen. Die Blutröhren lagen vor und unmittelbar nach der Blutentnahme auf einem Eispack, um die Kühlkette nicht zu unterbrechen.

5. Messung von Nt-proBNP

Die Bestimmung von Nt-proBNP erfolgte mittels eines Enzyme Linked Immunosorbent Assay. Hierfür wurde der Test VC5010 VETSIGN™ Feline CardioSCREEN Nt-proBNP der Firma Guildhay limited, England, verwendet.

5.1. Blutprobenverarbeitung

Das EDTA Blut wurde direkt nach der Blutentnahme ohne die Kühlkette zu unterbrechen in einer Zentrifuge, welche bereits auf vier °C vorgekühlt war, bei 3600 Umdrehungen und vier °C für zehn Minuten abzentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma in ein Polystyrenröhrchen abpipetiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei – 80 °C eingefroren.

5.2. Vorbereitung der Blutproben

Die Blutproben wurden im Wasserbad bei einer Temperatur von 25 °C für 30 Minuten aufgetaut. Nachdem sie Raumtemperatur erreicht hatten, wurden sie gut durchgemischt und nach der weiter unten aufgeführten Plattenbelegung einzeln in die Wells einpipetiert (Tabelle 6).

5.3. Testprinzip

Bei dem durchgeführten Test zur Messung von Nt-proBNP handelt es sich um einen Sandwich-ELISA. Dieser Test misst das immunoreaktive Nt-proBNP im felines Serum oder Plasma. Um eine möglichst hohe Spezifität zu erreichen, enthält der Test zwei immunoaffine, aufbereitete Schafsblutantikörper, welche spezifisch für felines Nt-proBNP sind. Die Mikrotiterplatte enthält den capture Antikörper anti-Nt-proBNP (1 – 20), welcher an die Wells der Platte gebunden ist. Der Tracer beinhaltet den Erkennungsantikörper anti-NT-proBNP (60 – 80), welcher an Meerrettich-Peroxidase gebunden ist. Im Inkubationsschritt werden Standards oder Plasmaproben zusammen mit dem konjugierten Erkennungsantikörper (Tracer) simultan in die Wells gegeben. Nt-proBNP aus der Plasmaprobe bindet an den capture Antikörper der Mikrotiterplatte und formt ein Sandwich zusammen mit dem Erkennungsantikörper. Nachdem die Platte gewaschen wird, um nichtspezifisches, ungebundenes Material zu entfernen, wird das Substrat Tetramethylbenzidin hinzugegeben. Gebundenes Nt-proBNP kann durch einen Enzym-katalisierten Farbumschlag in einem Mikrotiterplattenleser quantifiziert werden. Die Farbmenge, die bei der Reaktion entsteht, ist direkt

proportional zu der Menge an Nt-proBNP in der Standardlösung bzw. in der Plasmaprobe. Anschließend wird anhand der Standards eine Standardkurve gezeichnet und mit dieser können die Konzentrationen von Nt-proBNP der Plasmaproben berechnet werden. Der Hersteller gibt folgende Werte nach eigener Testevaluierung vor: Bei Werten unter 50,0 pmol/l liegt mit einer Sensitivität von 94,0 % und einer Spezifität von 93,0 % keine Herzerkrankung vor. Bei Werten zwischen 50,0 pmol/l bis 95,0 pmol/l ist eine Herzerkrankung möglich und der Test sollte in drei Monaten wiederholt werden. Bei einer Konzentration über 95,0 pmol/l liegt mit einer Sensitivität von 81,0 % und einer Spezifität von 100 % eine Herzerkrankung vor. Die Intra-Assay-Präzision ergab folgende Werte: 13,1 % für eine niedrige, 10,1 % für eine mittlere und 7,0 % für eine hohe Konzentration. Die Inter-Assay-Präzision ergab 15,3 % für niedrige, 12,2 % für mittlere und 7,7 % für hohe Konzentrationen.

5.4. Testdurchführung

Der Test wurde wie vom Hersteller angegeben, durchgeführt. Alle Reagenzien wurden im Wasserbad für 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Als Erstes wurde die Waschlösung hergestellt. Hierfür wurden 900 ml destilliertes Wasser und 100 ml der im Testkit enthaltenen Pufferlösung mit einem Magnetrührer miteinander vermischt. Im Anschluss wurden jeweils 20 µl von den Standardlösungen eins bis sechs mit der Pipette (Eppendorf Pipette, 10 – 100 µl) als Doppelbestimmung in die erste Reihe der 96-Well Mikrotiterplatte (Abb. 6) einpipetiert. Nach jedem neuen Standard wurde eine neue Pipettenspitze (Sarstedt, Nümbrecht) verwendet. Die ersten zwei Wells der zweiten Reihe wurden als Leerwert ohne Standard oder Probe frei gelassen. Anschließend wurden jeweils 20 µl der Proben nach unten aufgeführtem Schema in die entsprechenden Wells pipetiert. Nach jeder Probe wurde die Pipettenspitze gewechselt. Insgesamt konnten 28 Patienten pro Platte bestimmt werden. Tabelle 7 zeigt die Plattenbelegung. Sowohl die Standardproben wie auch die Plasmaproben wurden, bevor sie pipetiert wurden mit dem Rüttelgerät REAX 200 der Firma Heidolph, Deutschland, gut durchgemischt. Anschließend wurden jeweils 200 µl Tracer mit einer Mehrkanalpipette (Socorex Swiss, 50-200 µl) in jedes Well gegeben und die Platte auf dem Rüttelgerät TPM 2 der Firma Sarstedt, Deutschland, für eine Minute durchgemischt. Dann wurde die Platte mit einer Folie bedeckt und bei Raumtemperatur für 20 Stunden im Dunkeln inkubiert.

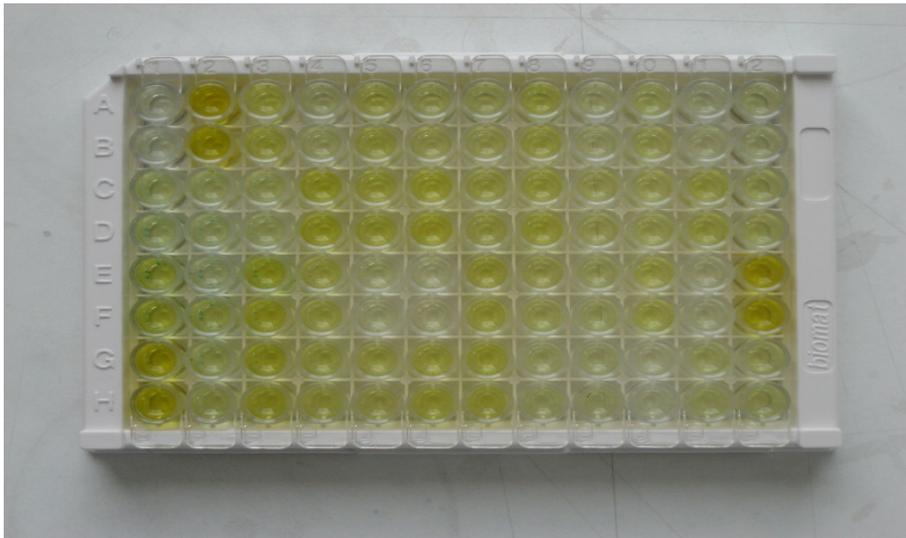


Abbildung 6: Darstellung einer Mikrotiterplatte nach Farbumschlag.

Nach der abgelaufenen Inkubationszeit wurde der Inhalt aus den Wells entfernt und die Platte fünfmal mit 350 μl Waschlösung pro Well gereinigt. Die Waschlösung wurde ebenfalls mit der Multikanal-Pipette auf die Platte aufgetragen. Nach dem letzten Waschgang sollten Wassertropfen in den Wells durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernt werden. Anschließend wurden jeweils 200 μl Substrat pro Well mit der Multikanal-Pipette hinzu gegeben. Die Platte wurde erneut für eine Minute auf das Rüttelgerät gestellt, wieder mit einer Plastikfolie bedeckt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert.

Dann wurden 50 μl der Stopplösung in jedes Well pipettiert, um die Reaktion zu beenden und die Platte wurde auf dem Rüttler gemischt. Sofort im Anschluss wurde die Platte in einen Mikrotiterplattenleser (Spectra Rainbow Thermo, Firma TECAN, Österreich) gegeben und es wurden bei 450 nm die optischen Dichten bestimmt. Visualisiert wurden die gemessenen Daten mit dem Softwareprogramm easyWIN kinetics software Version 6.0a der Firma TECAN Deutschland GmbH.

Tabelle 7: Darstellung der ELISA Plattenbelegung (Std = Standardlösung, LW = Leerwert, P = Patient).

Std 1	Std 1	Std 2	Std 2	Std 3	Std 3	Std 4	Std 4	Std 5	Std 5	Std 6	Std 6
LW	LW	P 1.1	P 1.2	P 2.1	P 2.2	P 3.1	P 3.2	P 3.3	P 4.1	P 4.2	P 4.3
P 5.1	P 5.2	P 5.3	P 6.1	P 6.2	P 6.3	P 7.1	P 7.2	P 7.3	P 8.1	P 8.2	P 8.3
P 9.1	P 9.2	P 9.3	P 10.1	P 10.2	P 10.3	P 11.1	P 11.2	P 11.3	P 12.1	P 12.2	P 12.3
P 13.1	P 13.2	P 13.3	P 14.1	P 14.2	P 14.3	P 15.1	P 15.2	P 15.3	P 16.1	P 16.2	P 16.3
P 17.1	P 17.2	P 17.3	P 18.1	P 18.2	P 18.3	P 19.1	P 19.2	P 19.3	P 20.1	P 20.2	P 20.3
P 21.1	P 21.2	P 21.3	P 22.1	P 22.2	P 22.3	P 23.1	P 23.2	P 23.3	P 24.1	P 24.2	P 24.3
P 25.1	P 25.2	P 25.3	P 26.1	P 26.2	P 26.3	P 27.1	P 27.2	P 27.3	P 28.1	P 28.2	P 28.3

5.5. Berechnung der Nt-proBNP-Konzentration

Die Konzentrationen von Nt-proBNP wurden anhand der optischen Dichten bestimmt. Um Messfehler gering zu halten, wurde für jede Blutprobe ein Dreifachansatz durchgeführt, welcher einem Ausreißerbereinigungsverfahren unterworfen wurde. Die Umrechnung in die jeweiligen Konzentrationen erfolgte nach folgender vom Hersteller empfohlenen Formel:

Formel 1: 4-Parameter-log Formel zur Berechnung der Nt-proBNP Konzentrationen aus den optischen Dichten.

$$y = (a-d)/(1+(x/c)^b) + d$$

Die beiden Variablen x und y bezeichnen hierbei die optische Dichte respektive die zugehörige Nt-proBNP-Konzentration. Die Parameter a, b, c und d wurden für jede Platte anhand der gemessenen optischen Dichten für die Standardkonzentrationen durch ein Parameterschätzverfahren nach dem Prinzip der kleinsten Fehlerquadrate berechnet. Die Schätzung der optimalen Parameter erfolgte nach dem Verfahren von Levenberg und Marquardt in der Implementierung des Numerik-Softwarepakets SCILAB, Version 4.1.2 (www.scilab.org, 2008).

5.6. Ausreißerbereinigung und Mittelung

Es wurden pro Katze drei gemessene optische Dichten bestimmt. Bei jeder einzelnen Messung wurde zuerst eine Ausreißerbereinigung nach Chauvenet durchgeführt, um fragliche Messwerte auszuschließen. Ein Messwert wurde immer dann als Ausreißer gekennzeichnet, wenn er soweit vom mittleren Messwert entfernt lag, dass er unter Annahme der Normalverteilung als zu unwahrscheinlich anzusehen war. Pro Tier und Messung wurde auf diese Weise maximal ein Messwert als Ausreißer markiert. Somit wurden dann anhand der verbleibenden Messwerte nach oben angegebener Formel die Nt-proBNP-Konzentrationen bestimmt. Aus den errechneten Werten wurde dann jeweils die mittlere Konzentration errechnet.

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten wurde mit dem Programm SPSS® (Statistical Package for the Social Science) 13.0 für Windows und MedCalc® Statistical Software durchgeführt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ gewählt. Die allgemein üblichen Analysen wurden mit deskriptiver und explorativer Statistik durchgeführt. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

6.1. Referenzwert

Der Referenzwert für die Nt-proBNP-Konzentration der herzgesunden Kontrollgruppe wurde ebenfalls mit deskriptiver Statistik untersucht. Es wurde der Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben.

6.2. Einflussfaktoren

Es wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Nt-proBNP-Konzentration innerhalb der herzgesunden Gruppe untersucht. Für die Analyse wurde ein Scatterplot mit Regressionsgerade angefertigt. Die Gruppen wurden mit dem unabhängigen T-Test verglichen.

6.3. Vergleich der verschiedenen Gruppen

Die unterschiedlichen Gruppen wurden mit der Univariatanalyse und dem Mehrfachvergleich nach Turkey auf statistische Signifikanzen untersucht.

6.4. Berechnung von Cut-off-Werten

Mit Hilfe des Programms MedCalc® wurden Receiver-Operator-Curves (ROC) erstellt und die Flächen unter den Kurven (area under the curve = AUC) zur Beurteilung des Unterscheidungspotentials von Nt-proBNP berechnet. Außerdem wurden verschiedene Cut-off-Werte auf ihre Sensitivität und Spezifität untersucht.

6.5. Korrelationen mit echokardiographischen Parametern

Die Korrelationen zwischen den Nt-proBNP-Konzentrationen und den verschiedenen echokardiographischen Parametern wurden mit Scatterplots und Regressionskurven analysiert. Es wurden die Korrelations- und Determinationskoeffizienten berechnet.

IV. ERGEBNISSE

1. Patientencharakterisierung

Die gesamte Studienpopulation wurde im Hinblick auf die Verteilung von Alter und Geschlecht untersucht. Das Gewicht wurde nicht in die Analyse mit einbezogen, da bei Katzen allgemein im Gegensatz zum Mensch oder Hund das Gewicht nicht sehr stark variiert. In Tabelle 8 ist die Verteilung aller Tiere bezogen auf Alter und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 8: Darstellung der Verteilung von Alter (in Jahren) und Geschlecht (Anzahl der Katzen) bezogen auf die gesamte Studienpopulation in den verschiedenen Gruppen (HG = herzgesund, Min. = Minimum, Max. = Maximum).

		HG	HCM equiv.	HCM ggr.	HCM mgr.	HCM hgr.
Katzen insgesamt		94	10	16	16	53
Alter	Mean	3,1	8,1	8,5	11	9,3
	Median	2,2	9,5	7,5	11,3	9,5
	Min.	0,4	0,9	1,5	4,3	1,6
	Max.	14,0	17,5	17,6	16,5	17,0
Geschlecht	Weibl.	40	4	6	5	14
	Männl.	54	6	10	11	39
		Dyspnoe nicht kardial	Dyspnoe kardial		RCM hgr.	UCM hgr.
Katzen insgesamt		33	59		15	8
Alter	Mean	7,0	10,3		12,7	8,6
	Median	4,9	11,3		14,9	7,9
	Min.	0,4	0,6		4,5	0,6
	Max.	18,4	19,2		19,2	14,6
Geschlecht	Weibl.	17	21		7	6
	Männl.	16	38		8	2

Die Ursachen für die nicht kardiale Dyspnoe waren: felines Asthma (8 Katzen), Lungentumore (4 Katzen), andere Lungenerkrankungen (6 Katzen), Obstruktion des oberen Respirationstraktes (4 Katzen) und Atemnot ohne bekannte Ursache

(11 Katzen). Die kardiale Dyspnoe-Gruppe setzte sich aus Tieren der HCM-Gruppe (38 Katzen), der RCM-Gruppe (14 Katzen) und der UCM-Gruppe (7 Katzen) im hochgradigen Stadium zusammen. In den verschiedenen hochgradigen Kardiomyopathie-Gruppen befanden sich sowohl Tiere mit als auch ohne Atemnot.

Das Alter war in allen Gruppen außer der herzgesunden Gruppe normalverteilt. Das Alter aller Tiere, die an einer Kardiomyopathie erkrankt waren, war statistisch signifikant höher, verglichen mit den herzgesunden Tieren. Die nicht kardialen Dyspnoe Tiere waren ebenfalls statistisch signifikant älter als die herzgesunden Tiere. Die Kardiomyopathie-Gruppen untereinander zeigten keinen statistischen Unterschied im Hinblick auf das Alter.

Die Geschlechtsverteilung zeigte, dass die herzgesunde Gruppe mit 57,4 % weiblichen und 42,6 % männlichen Katzen sehr homogen war. Ebenfalls homogen präsentierte sich die Gruppe mit den Tieren, die eine nicht kardial bedingte Atemnot zeigten. In dieser Gruppe waren 51,5 % weiblich und 48,5 % männlich. In den verschiedenen HCM-Gruppen herrschten große Unterschiede mit einem Übergewicht seitens der männlichen Tiere. In der equivokalen Gruppe waren 40,0 % weibliche und 60,0 % männliche Tiere, in der geringgradigen Gruppe waren 37,5 % weibliche und 62,5 % männliche Tiere. Die mittelgradige HCM Gruppe bestand aus 31,3 % weiblichen und 68,8 % männlichen Tieren und die hochgradige Gruppe bestand aus 26,4 % weiblichen und 73,6 % männlichen Tieren. Die Gruppe mit den hochgradigen UCM-Katzen zeigte ebenfalls deutliche Unterschiede. Hier waren 25,0 % weibliche und 75,0 % männliche Tiere eingeschlossen. Die kardiale Dyspnoe-Gruppe bestand aus 35,6 % weiblichen und 64,4 % männlichen Tieren. Lediglich die RCM-Gruppe zeigte mit 46,7 % weiblichen und 53,3 % männlichen Tieren keinen Unterschied in der Geschlechtsverteilung.

2. Nt-proBNP

2.1. Einflussfaktoren

Bei den herzgesunden Kontrollkatzen wurde der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf die Nt-proBNP-Konzentration untersucht. Es konnten weder statistisch signifikante Unterschiede mit fortschreitendem Alter noch mit dem

Geschlecht gesehen werden, wie die Abbildungen 7 und 8 veranschaulichen.

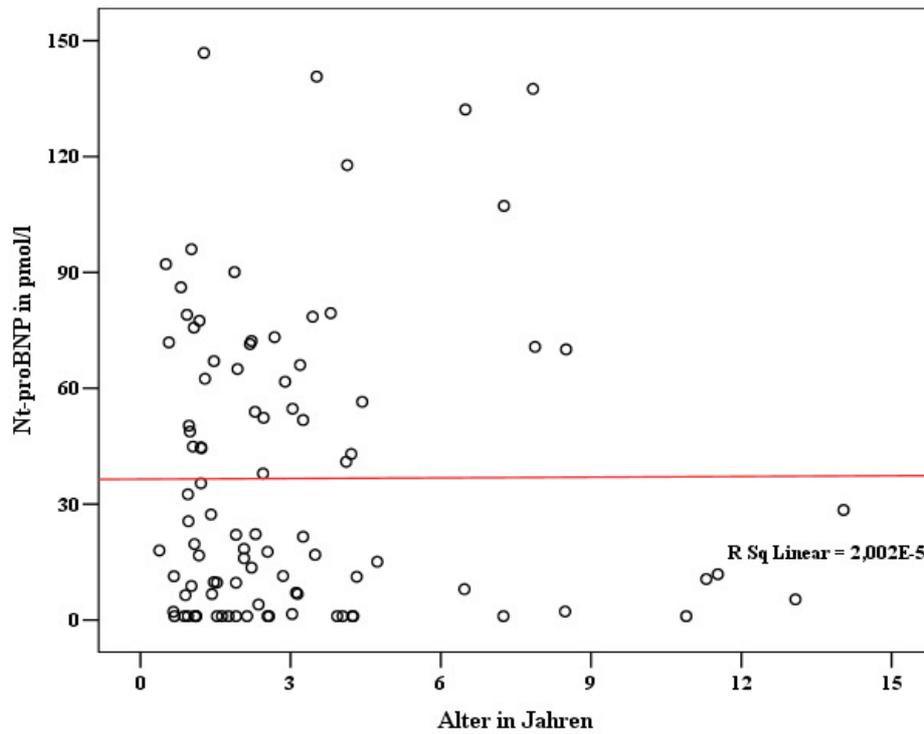


Abbildung 7: Streudiagramm zur Darstellung jeder einzelnen Katze der herzgesunden Kontrollgruppe im Hinblick auf Alter und die Nt-proBNP-Konzentration.

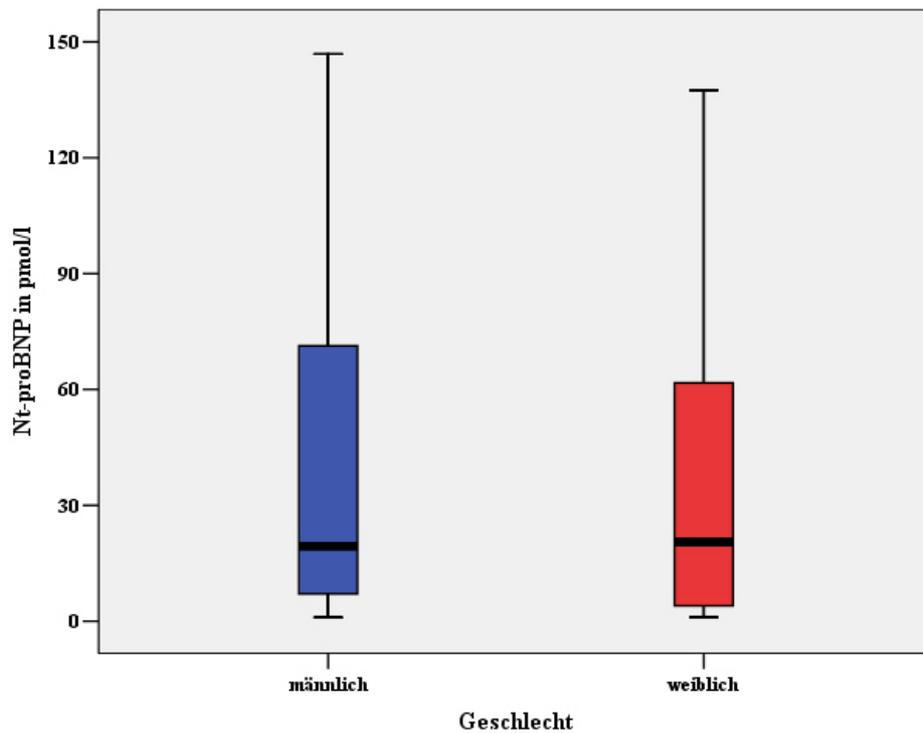


Abbildung 8: Darstellung der mittleren Nt-proBNP-Konzentrationen der weiblichen und männlichen Katzen der gesamten herzgesunden Kontrollgruppe.

2.2. Referenzwerte für herzgesunde Katzen

Es wurde anhand der herzgesunden Katzenpopulation der Referenzwert errechnet. Der Mittelwert für die insgesamt 94 Tiere betrug 36,6 pmol/l mit einer Standardabweichung von 37,7 pmol/l. Die Messwerte lagen zwischen 1,0 pmol/l (Minimum) und 146,9 pmol/l (Maximum). 2/3 aller Werte liegen zwischen dem Mittelwert +/- der Standardabweichung. Somit ergibt sich ein Referenzwert von 36,6 pmol/l +/- 75,5 pmol/l (= 2 x Standardabweichung).

2.3. Vergleich Dyspnoe kardial *versus* nicht kardial

Es wurden herzgesunde Katzen als Kontrollgruppe mit Katzen, die Atemnot aufgrund einer hochgradigen HCM, RCM und UCM zeigten und Katzen mit Atemnot verursacht durch andere, respiratorische Ursachen miteinander verglichen. Tabelle 9 zeigt den Mittelwert (Mean), den Median, die Standardabweichung sowie den Minimal- bzw. den Maximalwert für die einzelnen Gruppen in pmol/l.

Tabelle 9: Darstellung der Nt-proBNP-Konzentrationen der verschiedenen Gruppen (Mean = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum).

In pmol/l:	Mean	Median	Std.	Min.	Max.
Herzgesund	36,6	20,6	37,7	1,0	146,9
Dyspnoe nicht kardial	131,1	61,8	190,6	1,0	981,3
Dyspnoe kardial	893,3	867,0	267,3	439,3	1617,5

Beim Mehrfachvergleich der einzelnen Schweregrade mit dem Post-Hoc Test nach Turkey wurden folgende statistisch signifikante Unterschiede festgestellt: es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der kardial bedingten Dyspnoe-Gruppe und der nicht kardial bedingten Gruppe gesehen werden, wie Abbildung 9 zeigt. Außerdem zeigte sich, dass sowohl die kardiale Dyspnoe- Gruppe als auch die nicht kardiale Dyspnoe-Gruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zu der herzgesunden Kontrollgruppe hatte. Für die statistische Auswertung wurden die logarithmierten Werte verwendet.

Tabelle 10: Darstellung der Nt-proBNP-Konzentrationen der verschiedenen Schweregrade (Mean = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum).

In pmol/l:	Mean	Median	Std.	Min	Max
Herzgesund	36,7	21,6	37,5	1,0	146,9
Equivokal	118,0	74,0	103,7	27,5	293,6
Geringgradig	219,3	169,3	159,9	19,3	540,8
Mittelgradig	339,7	351,8	173,5	48,7	631,4
Hochgradig	880,7	853,7	325,7	164,7	2054,2

Beim Mehrfachvergleich der einzelnen Schweregrade mit dem Post-Hoc Test nach Turkey wurden folgende statistisch signifikante Unterschiede festgestellt: Die herzgesunde Gruppe zeigte mit einem Mittelwert von 36,7 pmol/l eine signifikant niedrigere Nt-proBNP-Konzentration als die equivokal Gruppe (118,0 pmol/l), die geringgradige Gruppe (219,3 pmol/l), die mittelgradige Gruppe (339,7 pmol/l) und die hochgradige Gruppe (880,7 pmol/l). Die equivokale Gruppe wies zwar mit einem Mittelwert von 118,0 pmol/l eine geringere Nt-proBNP-Konzentration auf als die geringgradige Gruppe mit 219,3 pmol/l und die mittelgradige Gruppe mit 339,7 pmol/l, jedoch zeigte dieser Wert lediglich eine statistische Signifikanz zu der herzgesunden und der hochgradigen Gruppe. Außerdem konnte keine statistische Signifikanz zwischen der geringgradigen Gruppe mit einem Nt-proBNP-Wert von 219,3 pmol/l und der mittelgradigen Gruppe mit einem Wert von 339,7 pmol/l erreicht werden. Die hochgradige Gruppe zeigte mit einem Nt-proBNP-Wert von 880,7 pmol/l eine statistische Signifikanz zu allen Gruppen. Abbildung 10 zeigt die verschiedenen Schweregrade miteinander verglichen.

Für die statistische Auswertung wurden die logarithmierten Werte verwendet.

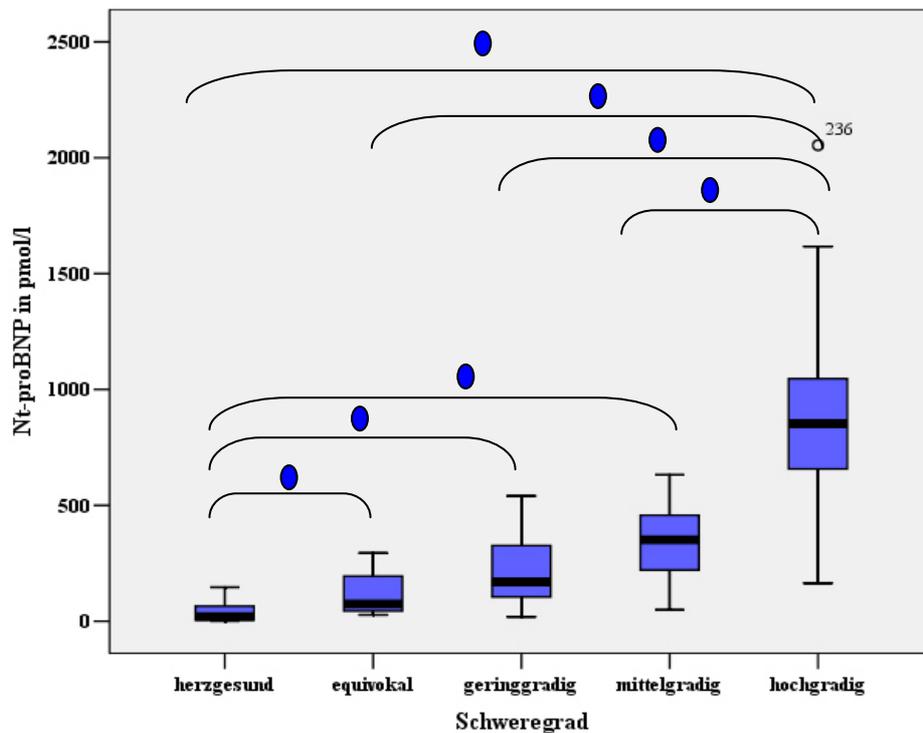


Abbildung 10: Darstellung der mittleren Nt-proBNP-Konzentrationen in den verschiedenen Schweregraden. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind mit Klammern und blauen Punkten dargestellt.

2.5. Vergleich der einzelnen Kardiomyopathie-Typen

Es wurden die Nt-proBNP-Konzentrationen der verschiedenen Typen der Kardiomyopathien im hochgradigen Stadium miteinander verglichen. Tabelle 11 zeigt den Mittelwert (Mean), den Median, die Standardabweichung sowie den Minimal- bzw. den Maximalwert für die einzelnen Gruppen in pmol/l.

Tabelle 11: Darstellung der Nt-proBNP-Konzentrationen der verschiedenen Kardiomyopathie-Typen (HCM = hypertrophe Kardiomyopathie, RCM = restriktive Kardiomyopathie, UCM = unklassifizierte Kardiomyopathie, Mean = Mittelwert, Std. = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum).

In pmol/l:	Mean	Median	Std.	Min.	Max.
HCM	880,7	853,7	325,7	164,7	2054,2
RCM	793,6	783,3	259,6	399,8	1278,8
UCM	669,3	660,0	335,0	225,8	1354,6

Beim Mehrfachvergleich mit dem Post-Hoc Test nach Turkey konnte zwischen den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Obwohl die HCM Gruppe einen höheren Nt-proBNP-Mittelwert hatte als die anderen beiden Gruppen, erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (Abb. 11). Für die statistische Auswertung wurden die logarithmierten Werte verwendet.

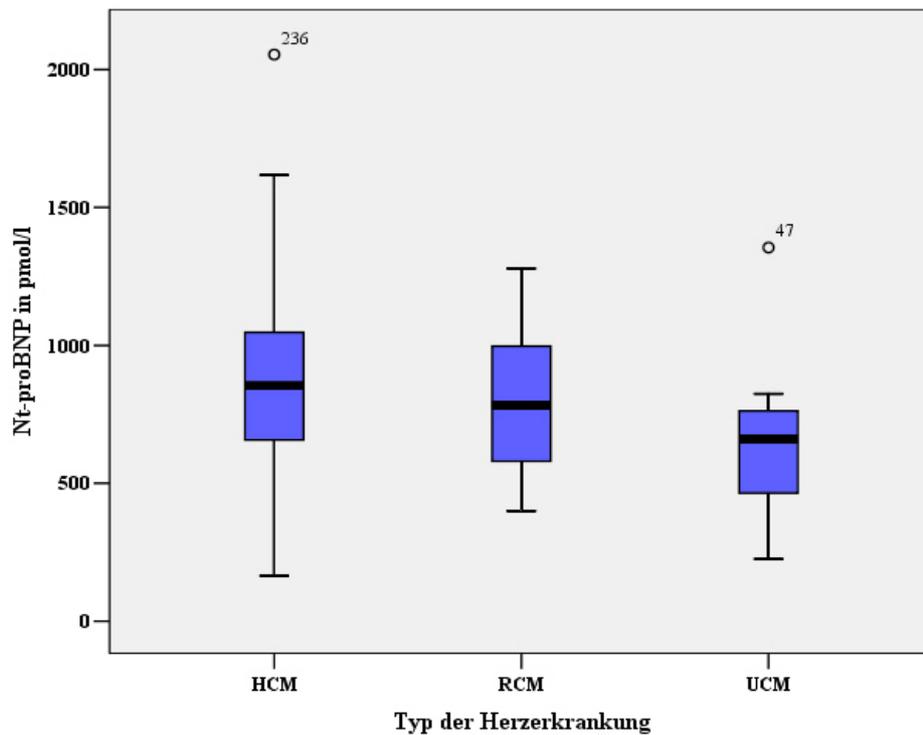


Abbildung 11: Darstellung der mittleren Nt-proBNP-Konzentrationen der verschiedenen Kardiomyopathie-Typen.

2.6. Verschiedene Cut-off-Werte

Es wurden Sensitivitäten und Spezifitäten für die Cut-off-Werte 50,0 pmol/l, 100,0 pmol/l und 150,0 pmol/l bei der herzgesunden Gruppe, verglichen mit der HCM-Gruppe ohne die equivokale Gruppe bzw. mit allen Kardiomyopathien ohne die equivokale HCM-Gruppe, berechnet. Tabelle 12 gibt die Sensitivität, die Spezifität und die AUC für die verschiedenen Gruppen an. Außerdem wurde der optimale Cut-off-Wert berechnet, um zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe zu unterscheiden. Es ergab sich für einen Cut-off-Wert von 380,6 pmol/l eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 97,0 %. Abbildung 20 und 21 zeigen die ROC-Kurve und das Dot-Diagramm für die Differenzierung von kardial vs. nicht kardial.

Tabelle 12: Darstellung der Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-off-Werte zur Unterscheidung von verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathien bezogen auf die gesunde Kontrollgruppe (AUC = area under the receiver operator curve, Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, HCM = hypertrophe Kardiomyopathie).

Differenzierung gesunder Katzen und:	AUC	Cut-off 50,0 pmol/l		Cut-off 100,0 pmol/l		Cut-off 150,0 pmol/l	
		Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
Alle HCM ohne equivokal	0,98	97,6 %	66,0 %	92,9 %	93,6 %	88,2 %	100 %
Alle Kardiomyopathien ohne equivokal	0,99	98,1 %	66,0 %	94,4 %	93,6 %	90,7 %	100 %

Die ROC Kurven für die beiden Gruppen sind in Abbildung 12 und 16 dargestellt. Die entsprechenden Dot-Diagramme sind in Abbildungen 13 – 15 und 17 – 19 dargestellt.

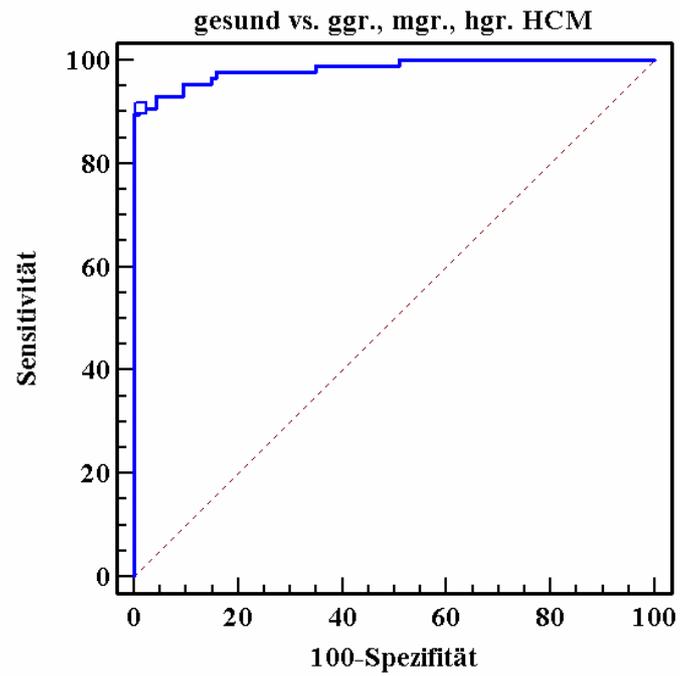


Abbildung 12 : ROC-Kurve zur Differenzierung der gesunden Katzen und Katzen mit HCM ohne equivokal. AUC = 0,98.

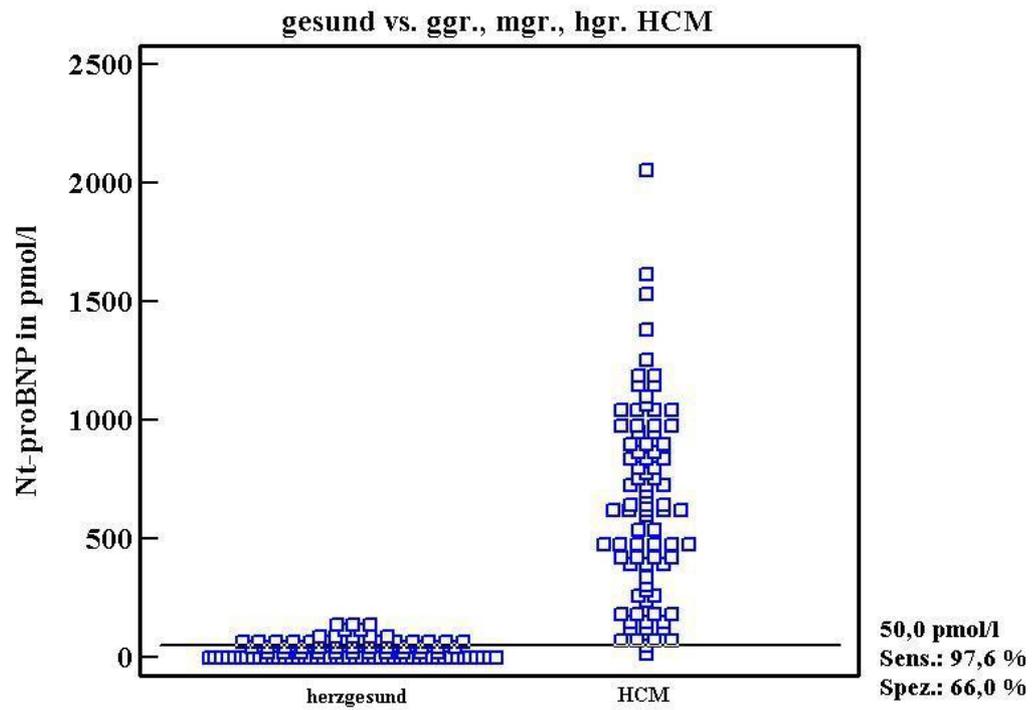


Abbildung 13: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von gesunden Katzen und allen HCM-Katzen ohne die equivokale Gruppe bei einem Cut-off-Wert von 50,0 pmol/l.

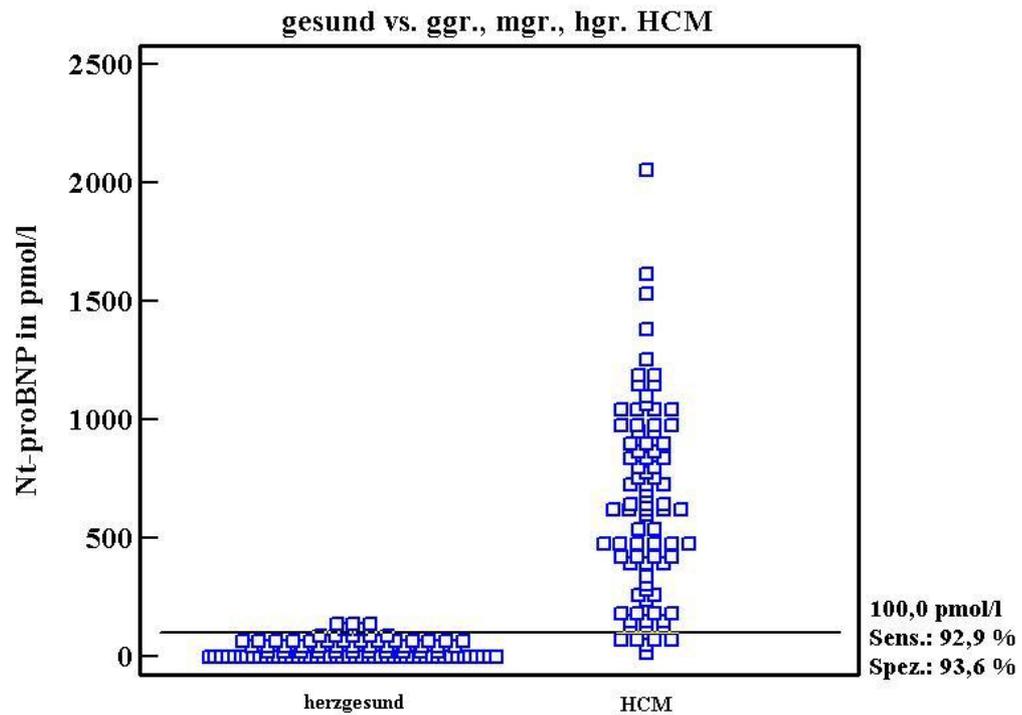


Abbildung 14: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von gesunden Katzen und allen HCM-Katzen ohne die equivokale Gruppe bei einem Cut-off-Wert von 100,0 pmol/l.

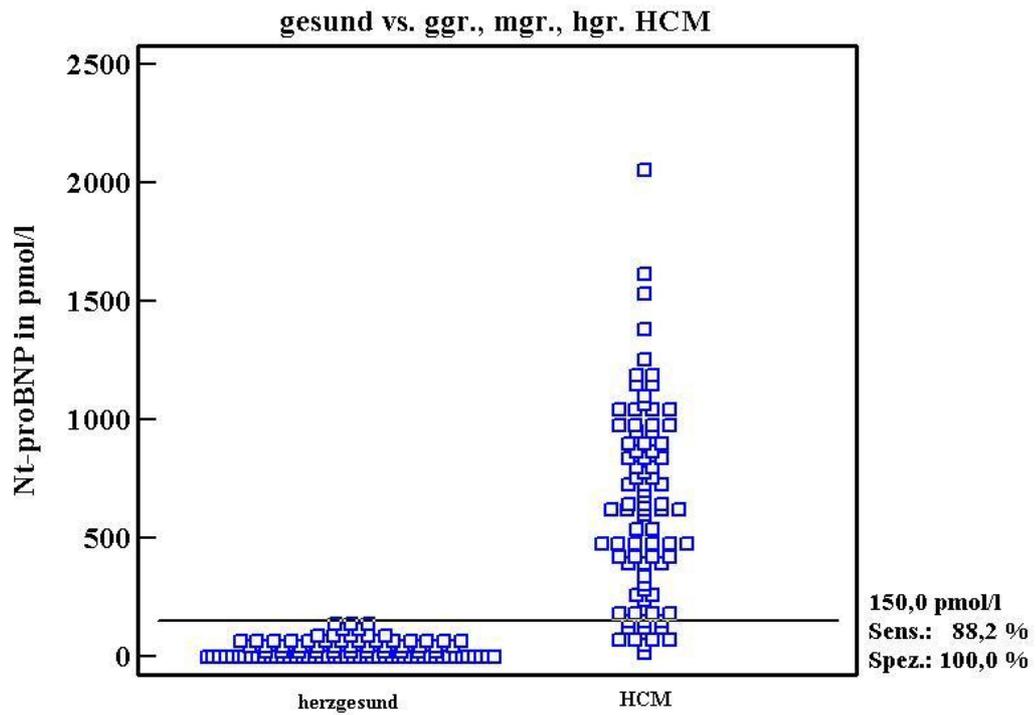


Abbildung 15: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von gesunden Katzen und allen HCM-Katzen ohne die equivokale Gruppe bei einem Cut-off-Wert von 150,0 pmol/l.

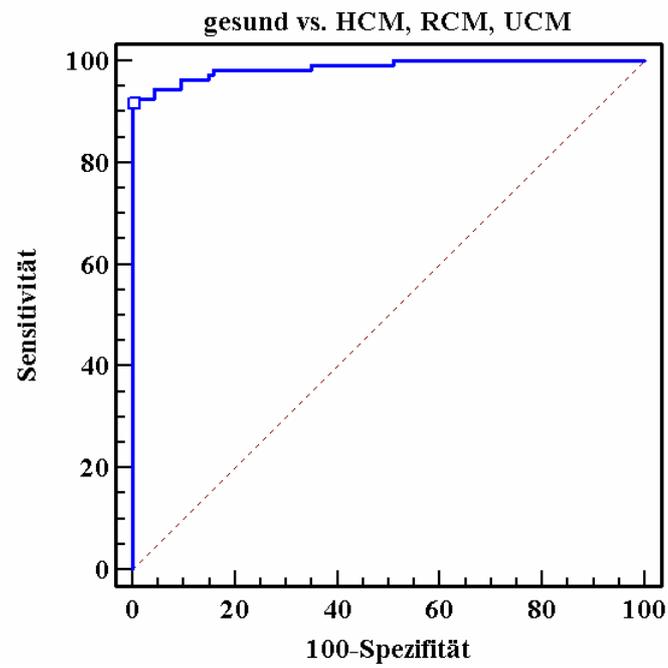


Abbildung 16: ROC-Kurve zur Differenzierung der gesunden Katzen und Katzen mit allen Kardiomyopathien. AUC = 0,99.

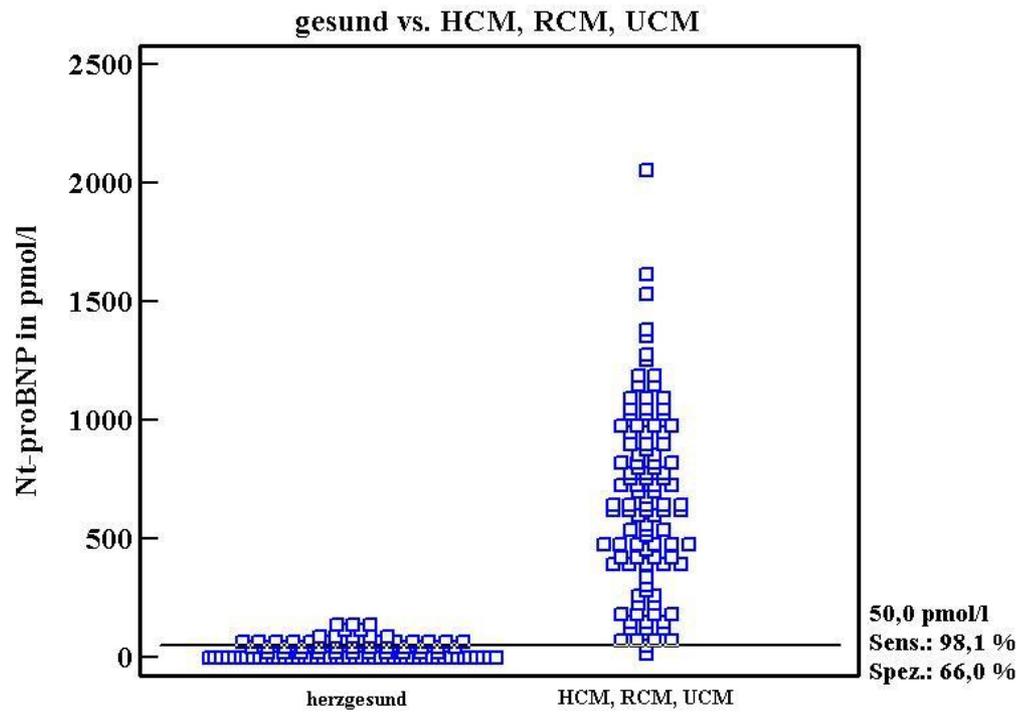


Abbildung 17: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von gesunden Katzen und allen Kardiomyopathie-Katzen ohne die equivokale Gruppe bei einem Cut-off-Wert von 50,0 pmol/l.

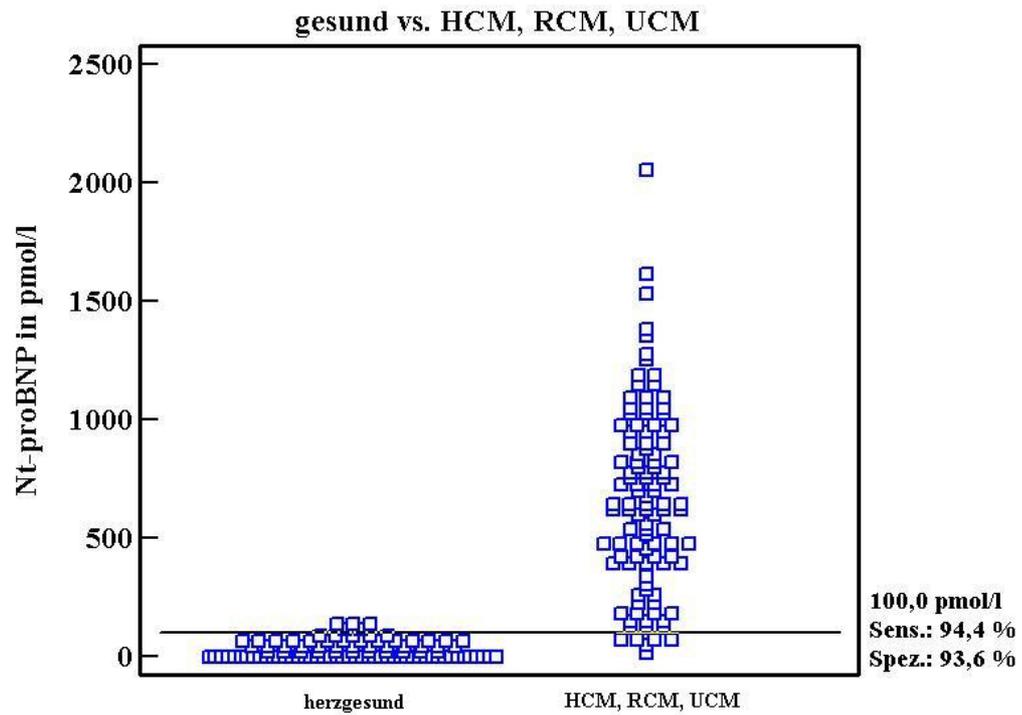


Abbildung 18: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von gesunden Katzen und allen Kardiomyopathie-Katzen ohne die equivokale Gruppe bei einem Cut-off-Wert von 100,0 pmol/l.

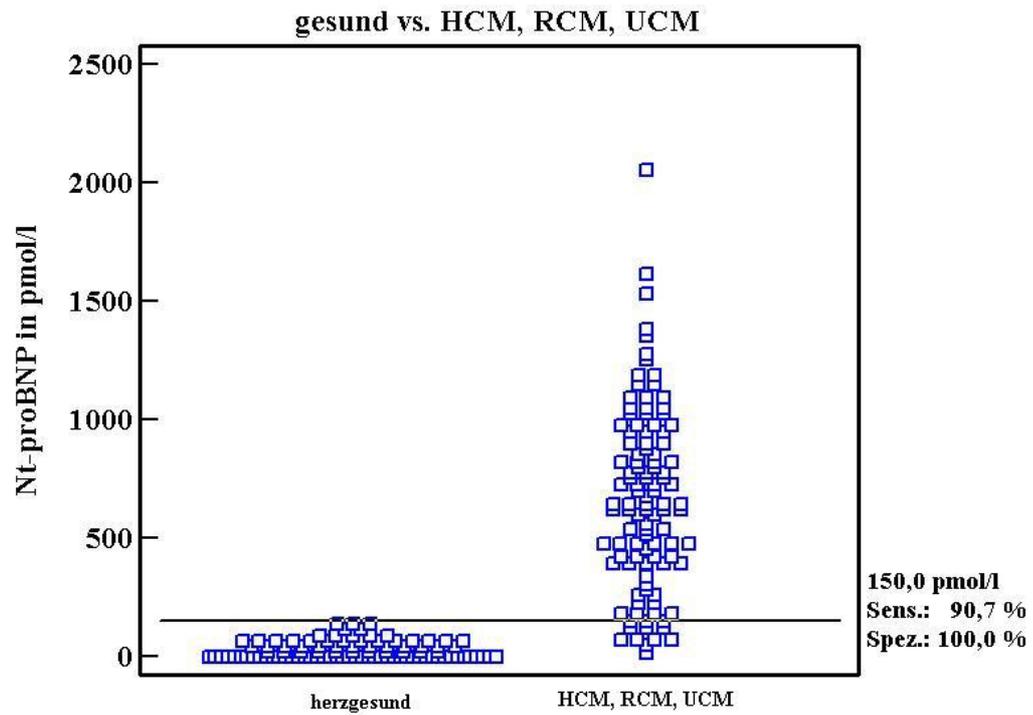


Abbildung 19: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von gesunden Katzen und allen Kardiomyopathie-Katzen ohne die equivokale Gruppe bei einem Cut-off-Wert von 150,0 pmol/l.

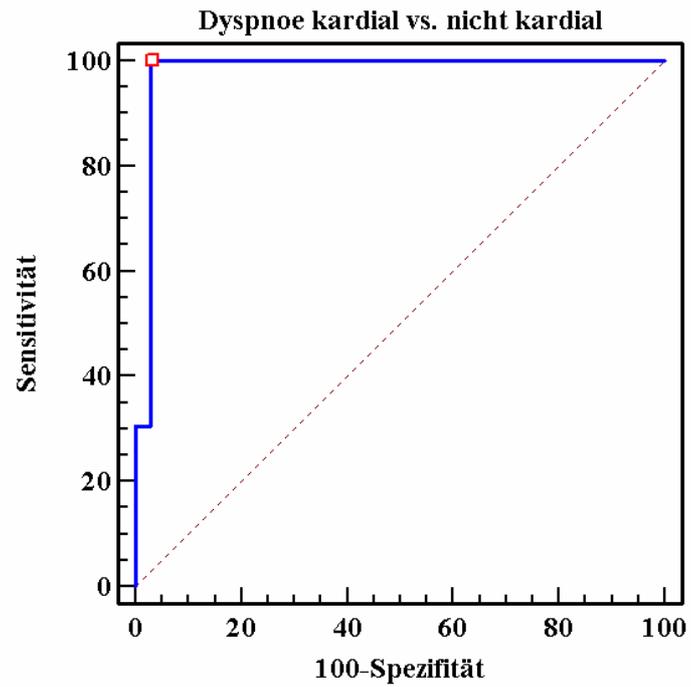


Abbildung 20: ROC-Kurve zur Differenzierung der kardialen Dyspnoe-Katzen und der nicht kardialen Dyspnoe-Katzen. AUC = 0,98.

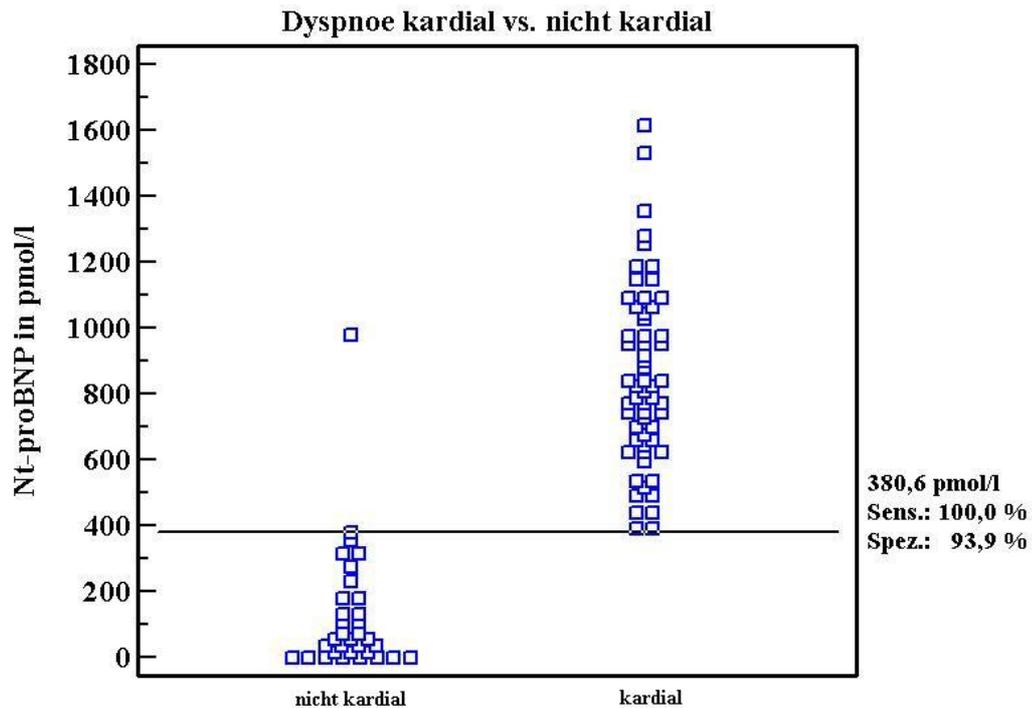


Abbildung 21: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung der Katzen mit kardialer und nicht kardialer Dyspnoe bei dem optimalen Cut-off-Wert von 380,6 pmol/l.

2.7. Korrelationen mit echokardiographischen Parametern

Es wurden das Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta, die septale und freie Wanddicke und der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels hinsichtlich ihrer Korrelation mit der Nt-proBNP-Konzentration untersucht. Die beiden Wanddicken und der linksventrikuläre innere Durchmesser wurden für die HCM-Gruppe und die RCM/UCM-Gruppe getrennt betrachtet. LA/Ao, LVPWd und IVSd zeigten eine statistisch signifikante positive Korrelation sowohl für die HCM- als auch für die RCM/UCM-Gruppe. Die RCM/UCM-Gruppe erreichte für LVPWd bzw. IVSD eine signifikante, aber schwache Korrelation. Für LVIDd der HCM-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine schwache, signifikante Korrelation. LVIDd der RCM/UCM-Gruppe erreichte keine Signifikanz. In Tabelle 13 sind die Korrelationskoeffizienten und Determinationskoeffizienten angegeben. Die Abbildungen 22 – 28 zeigen die jeweiligen Streudiagramme.

Tabelle 13: Darstellung der Korrelationskoeffizienzen und Determinationskoeffizienten für die verschiedene Echoparameter (LA/Ao = Verhältnis linker Vorhof zu Aorta; LVIDd = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole; LVPWd = linksventrikuläre freie Wand in der Diastole; IVSd = linksventrikuläre septale Wand in der Diastole).

	Korrelationskoeffizient nach Pearson	Determinationskoeffizient r²
LA/Ao	0,724	0,526
LVIDd HCM	- 0,167	0,028
LVIDd RCM und UCM	- 0,116	0,013
LVPWd HCM	0,724	0,524
LVPWd RCM und UCM	0,217	0,047
IVSd HCM	0,585	0,342
IVSd RCM und UCM	0,260	0,068

2.7.1. Korrelation mit dem Verhältnis linker Vorhof zu Aorta

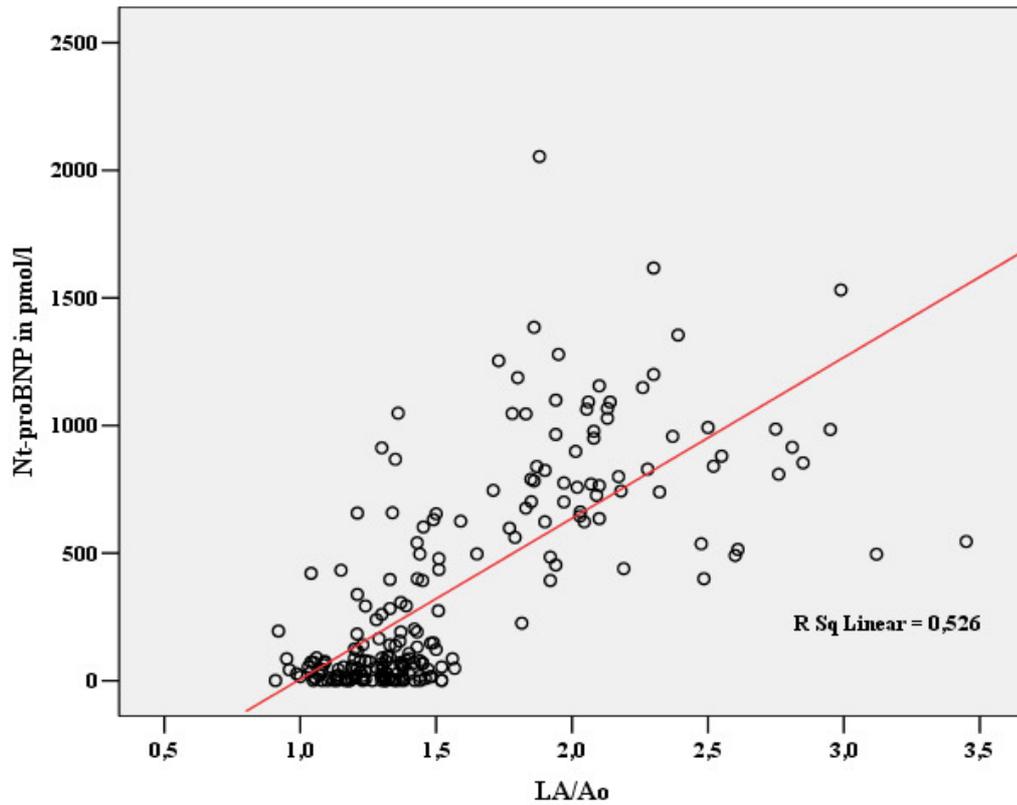


Abbildung 22: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Nt-proBNP-Konzentrationen und dem Verhältnis zwischen linkem Vorhof und Aorta (LA/Ao) aller Katzen mit einer Kardiomyopathie.

2.7.2. Korrelation mit dem linksventrikulären Durchmesser in der Diastole

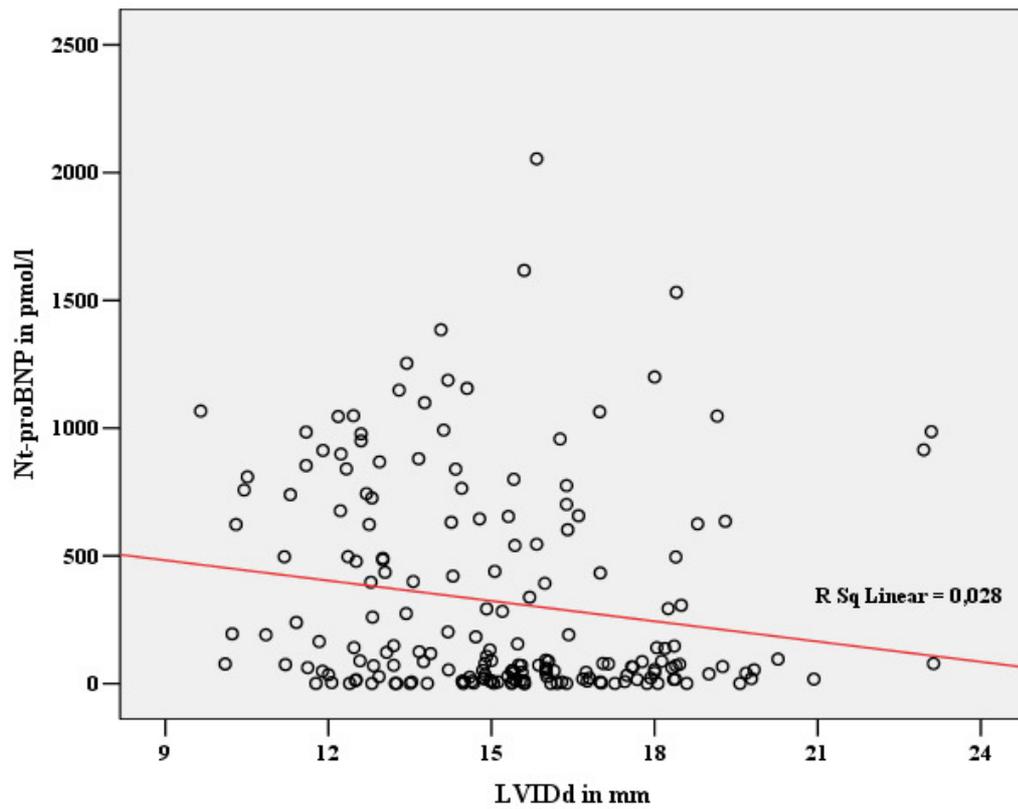


Abbildung 23: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Nt-proBNP-Konzentrationen und LVIDd aller Katzen mit HCM.

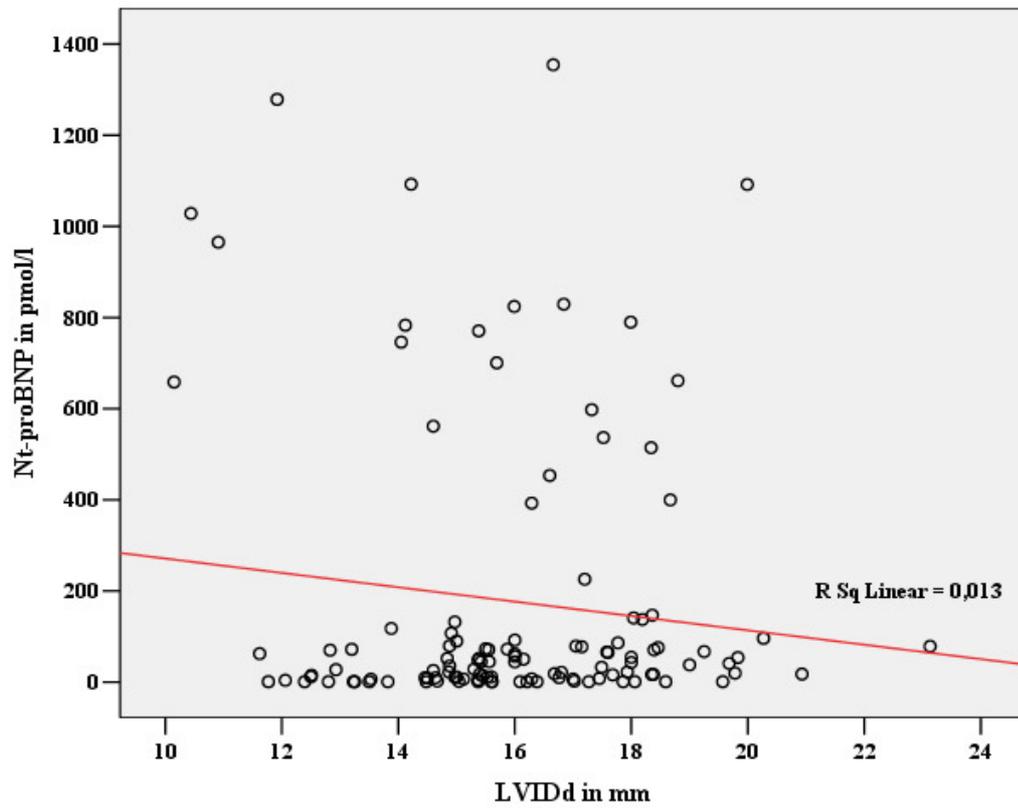


Abbildung 24: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Nt-proBNP-Konzentrationen und LVIDd aller Katzen mit RCM und UCM.

2.7.3. Korrelation mit der linksventrikulären freien Wand in der Diastole

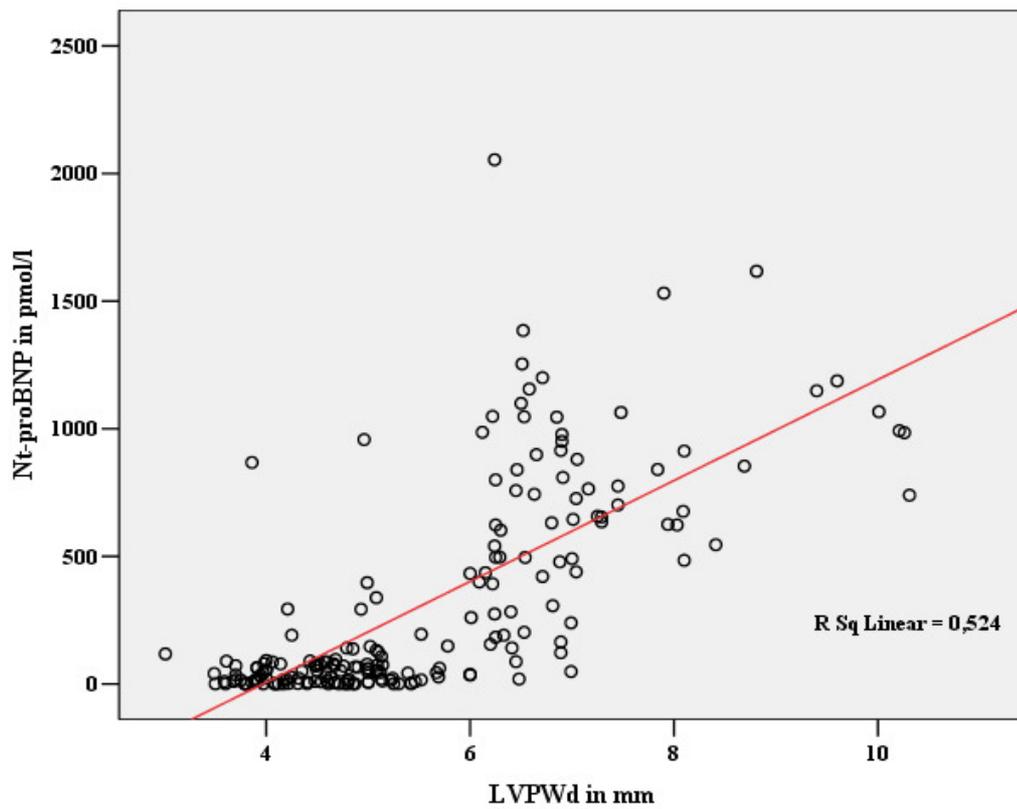


Abbildung 25: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Nt-proBNP-Konzentrationen und LVPWd aller Katzen mit HCM.

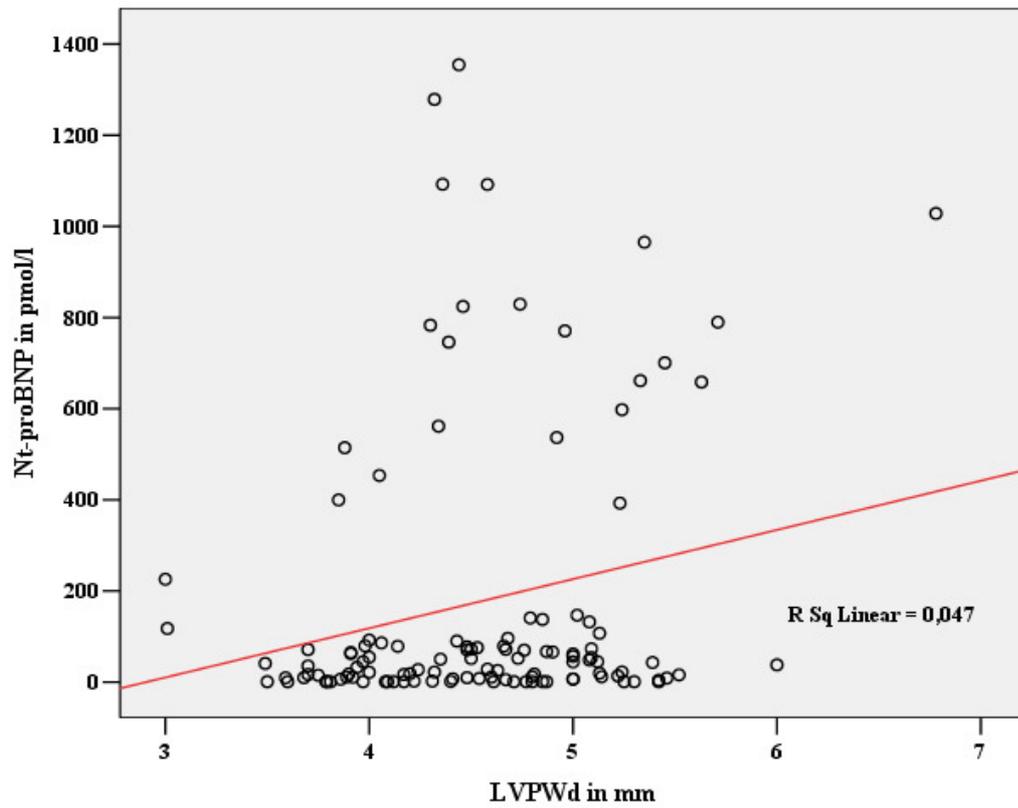


Abbildung 26: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Nt-proBNP-Konzentrationen und LVPWd aller Katzen mit RCM und UCM.

2.7.4. Korrelation mit der linksventrikulären septalen Wand in der Diastole

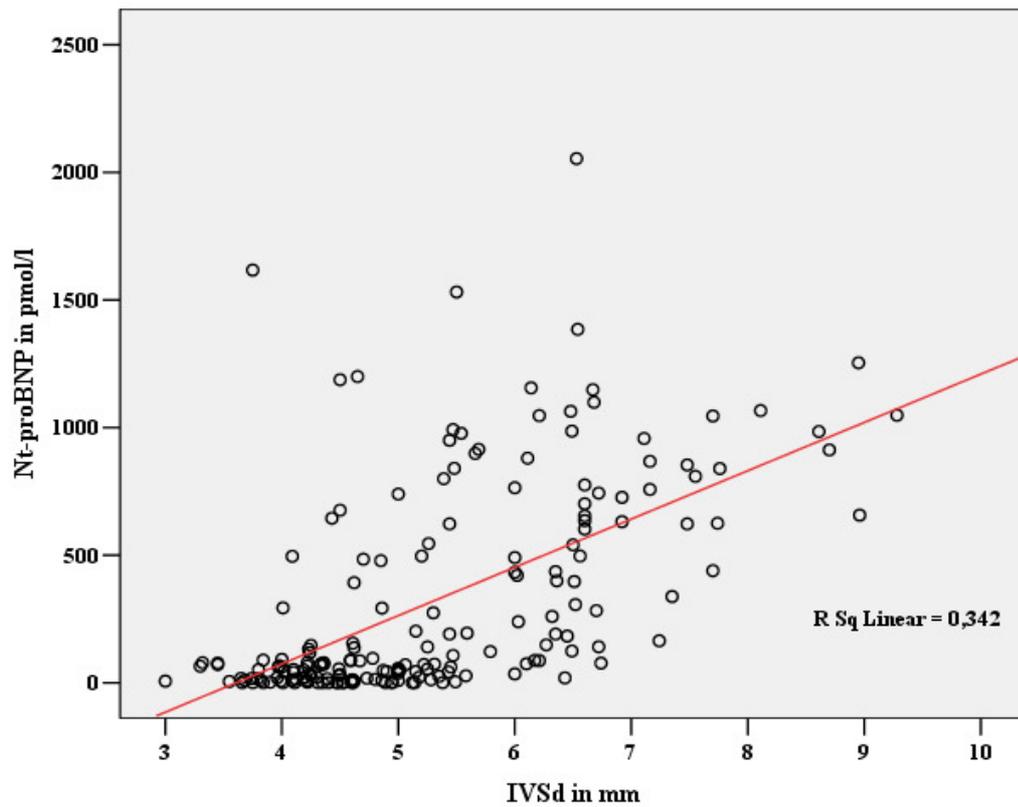


Abbildung 27: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Nt-proBNP-Konzentrationen und IVSd aller Katzen mit HCM.

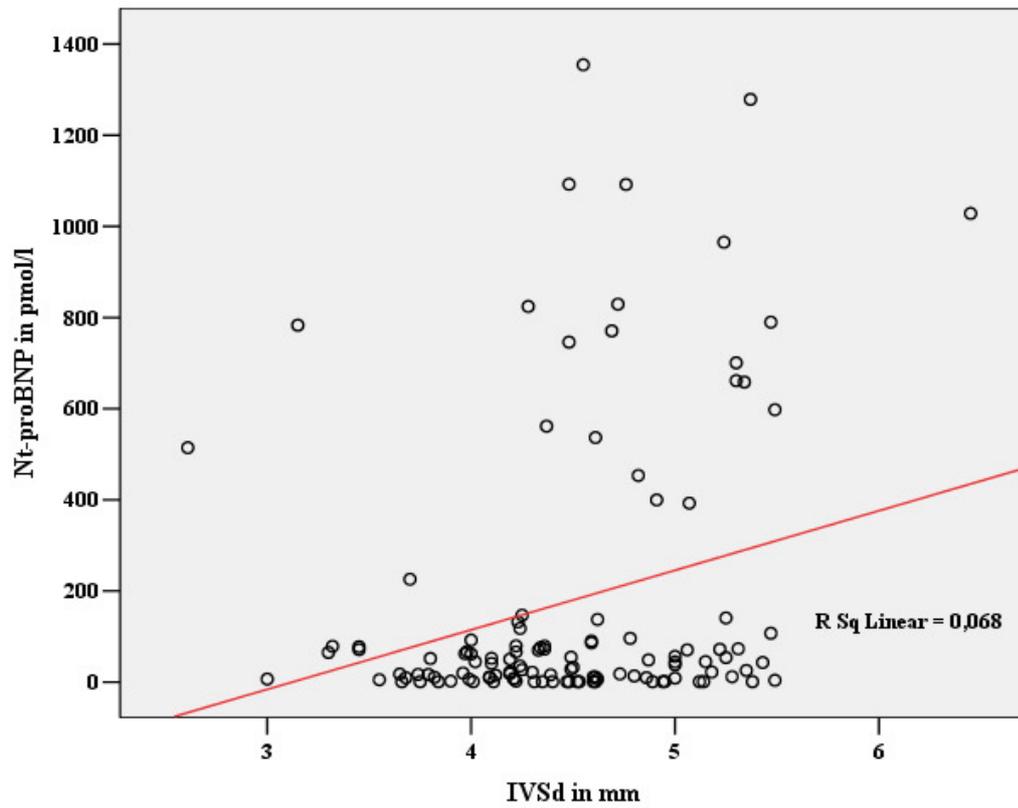


Abbildung 28: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von Nt-proBNP-Konzentrationen und IVSd aller Katzen mit RCM und UCM.

V. DISKUSSION

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die Nt-proBNP in verschiedenen Stadien der HCM verglichen hat. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der herzgesunden Kontrollgruppe und allen Schweregraden der HCM, die equivokale Gruppe mit eingeschlossen. Zwischen der equivokalen, geringgradigen und mittelgradigen Gruppe konnte kein Unterschied gesehen werden. Zudem konnte die vorliegende Studie zeigen, dass kardiale und nicht kardiale Ursachen für Dyspnoe mit der Nt-proBNP-Messung gut zu differenzieren waren. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie war es, Nt-proBNP in den verschiedenen Kardiomyopathie-Formen HCM, RCM und UCM zu vergleichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen hochgradigen Kardiomyopathie-Formen. Außerdem wurden verschiedene Einflussfaktoren auf Nt-proBNP evaluiert. Alter und Geschlecht hatten in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration. Die Echoparameter LA/Ao, LVPWD sowie IVSD besaßen eine positive Korrelation mit dem Anstieg von Nt-proBNP. LVIDd erreichte bei Katzen mit einer HCM eine schwache, signifikante Korrelation, während bei Katzen mit RCM/UCM keine Korrelation zwischen LVIDd und Nt-proBNP gezeigt werden konnte.

Grundsätzlich sollte jeder neue Test, bevor er für eine Studie zum Einsatz kommt, evaluiert werden. In dieser Studie wurde der ELISA VETSIGNTM Feline CardioSCREEN Nt-proBNP, Guildhay Ltd., UK (Biomedica Gruppe) nicht neu validiert. Die Angaben des Herstellers für die Variationskoeffizienten der Intra- und Inter-Assay-Präzision sowie für die empfohlenen Cut-off-Werte und die dazu gehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten (siehe III. 5.3.) basieren auf der Studie von CONOLLY und Mitarbeiter 2008. Bei Katzen wurde bisher nur dieser Test von CONOLLY und Mitarbeiter validiert, deshalb kann momentan keine Aussage über die Konzentrationsschwankungen getroffen werden. Beim Hund wurden bereits zwei verschiedene Studien zur Testvalidierung durchgeführt und es zeigte sich, dass bei hohen Konzentrationen > 800,0 pmol/l die Intra- und Inter-Assay Präzisionen in der einen Studie unter 10,0 % und in der anderen Studie zwischen 12,0 und 20,0 % lagen (BOSWOOD et al., 2008; ZIEBA et al., 2008). Es wird diskutiert, dass größere Unterschiede zwischen den einzelnen Platten und Chargen bestehen könnten. Diese Tatsache sollte berücksichtigt werden, wenn

Studienergebnisse miteinander verglichen werden, die nicht mit den gleichen Platten einer Charge durchgeführt wurden. Für die vorliegende Studie spielten diese Unterschiede jedoch keine Rolle, weil ausschließlich Testkits vom selben Hersteller mit derselben Chargennummer verwendet wurden.

Die Einteilung der Studienpatienten in die jeweiligen Gruppen erfolgte mittels Herzultraschall. Eine Katze wurde als herzgesund klassifiziert, wenn die freie und die septale Wanddicke in der Diastole $< 5,5$ mm und das Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta $< 1,5$ gemessen wurde. Jedoch konnte bei keiner Katze der herzgesunden Kontrollgruppe komplett ausgeschlossen werden, dass nicht eine extrakardiale Erkrankung, welche einen Anstieg von Nt-proBNP nach sich zieht, vorliegen könnte. Die wichtigsten extrakardialen Ursachen wie eine Hyperthyreose und eine Niereninsuffizienz wurde allerdings durch zusätzliche Untersuchungen ausgeschlossen. Tiere mit einem myokardialen Schaden auf zellulärer Ebene, der bisher im Herzultraschall nicht diagnostiziert werden konnte, könnten ebenfalls fälschlicherweise in die herzgesunde Kontrollgruppe eingeteilt worden sein. Diese Tiere würden nach dem momentanen Goldstandard Herzultraschall als herzgesund beurteilt werden und würden somit als falsch positive Nt-proBNP Werte eingestuft.

Katzen, die Atemnot zeigten und bei denen mit der Echokardiographie keine zugrunde liegende kardiale Ursache gefunden werden konnte, wurden als nicht kardiale Dyspnoe eingeteilt. Extrakardiale Ursachen für die Atemnot wurden mit weiteren Tests (Röntgen Thorax, BAL) abgeklärt. Eine mögliche vorhandene PH, konnte nur dann diagnostiziert werden, wenn eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit dem Farbdoppler darzustellen war. Über die Rückflussgeschwindigkeit konnten mit dem kontinuierlichen Spektraldoppler indirekt Rückschlüsse auf den Lungendruck gezogen werden. Konnte keine Insuffizienz dargestellt werden, konnte eine PH nicht sicher diagnostiziert werden. Es ist bei der Interpretation der Befunde zu berücksichtigen, dass möglicherweise einige Tiere mit einer PH, die bekanntermaßen zu hohen Nt-proBNP-Werten führt (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009), in die nicht kardiale Dyspnoe-Gruppe einbezogen wurde, ohne dass diese diagnostiziert werden konnte.

Die Einteilung in die verschiedenen Stadien der HCM erfolgte in der vorliegenden Studie erstmals nach neueren Kriterien. Bisher wurden die Tiere nur anhand ihrer Wanddicke in die entsprechenden Schweregrad eingeteilt (KITTLESON, 2005).

Tabelle 5 (S. 42) zeigt die neue Einteilung, die sich nicht nur auf die Wanddicken bezieht, sondern ebenfalls das Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta in Kombination mit den Wanddicken in die Einteilung mit einbezieht. Somit wurden in dieser Studie manche Tiere, die in anderen Studien in die milde Gruppe eingeteilt worden wären, der moderaten Gruppe zugeteilt und einige Tiere, die bisher als moderat eingestuft worden wären, wurden der hochgradigen Gruppe zugeteilt. Dies ist ebenfalls zu berücksichtigen, wenn die Ergebnisse der verschiedenen Studien miteinander verglichen werden. Vorteil der neuen Einteilung ist, dass die pathophysiologischen Folgen einer HCM durch Verwendung der Vorhofgrößen einbezogen werden.

Die Einteilung in die RCM-Gruppe erfolgte mit dem Gewebedoppler. Es existieren verschiedene Faktoren, die eine sichere Diagnosestellung erschweren können. Für die nachträgliche Auswertung war eine artefaktfreie Aufnahme unumgänglich, die Bewegung des Myokards sollte parallel zum Schallstrahl verlaufen und das Endokard musste gut abgrenzbar sein. Außerdem kam es durch hohe Herzfrequenzen oft zur Verschmelzung der E- und A-Welle, was die Auswertung zusätzlich erschwerte. Katzen, bei denen keine sichere Diagnose gestellt werden konnte, wurden als UCM klassifiziert. In vorliegender Studie wurden lediglich Katzen mit einer RCM und UCM im hochgradigen Stadium eingeschlossen. Ursache hierfür könnte sein, dass Katzen erst mit einem hochgradigen Befund Symptome entwickeln und folglich in der Klinik vorgestellt werden. Katzen mit geringgradigen und mittelgradigen Befunden zeigen keine offensichtlichen Veränderungen im zweidimensionalen Herzultraschall und können somit bei einer Untersuchung ohne Gewebedoppler nicht erkannt werden.

Bei der Patientencharakterisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Alters. Die herzgesunde Kontrollgruppe (Mean: 3,1 Jahre, Minimum: 0,4 Jahre, Maximum: 14,0 Jahre) war jünger als alle anderen Gruppen. Dieses Ergebnis lässt sich dadurch erklären, dass sehr viele junge, herzgesunde Rassekatzen an der Medizinischen Kleintierklinik zur Zuchtuntersuchung vorgestellt wurden. Um eine möglichst große Kontrollpopulation zu erhalten und um den Effekt des Alters zu evaluieren, wurden auch diese jungen Katzen in die Studie aufgenommen. Maine Coon Katzen entwickeln oft schon eine hypertrophe Kardiomyopathie in den ersten ein bis drei Lebensjahren (KITTLESON, 2005). Das Durchschnittsalter aller Tiere,

die an einer Kardiomyopathie erkrankt waren lag bei 9,7 Jahren, mit einem Minimum von 0,6 Jahren und einem Maximum von 19,2 Jahren. Dieser Altersbereich wird ebenfalls in der Literatur beschrieben (KITTLESON, 2005). Inwiefern sich bei den jungen, herzgesunden Katzen, die in dieser Studie untersucht wurden, eine Kardiomyopathie zum späteren Zeitpunkt entwickeln würde, sollte in weiteren Studien mit mehreren Folgeuntersuchungen evaluiert werden.

Die Geschlechtsverteilung präsentierte sich lediglich in der herzgesunden (57,4 % weiblich und 42,6 % männlich) und der nicht kardialen Dyspnoe-Gruppe (51,5 % weiblich und 48,5 % männlich) sowie der RCM-Gruppe (46,7 % weiblich und 53,3 % männlich) homogen. Alle HCM-Stadien (equivokal bis hochgradig) sowie die UCM-Gruppe zeigten eine inhomogene Altersverteilung. In diesen Gruppen waren mehr männliche als weibliche Tiere vertreten. In den hochgradigen HCM- und UCM-Gruppen zeigten sich die größten Unterschiede mit 26,4 % weiblichen und 73,6 % männlichen Tieren bzw. 25,0 % weiblichen und 75,0 % männlichen Tieren. Diese Befunde stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein, in denen für die HCM eine Überpräsentation von männlichen Tieren beschrieben wird (KITTLESON, 2005).

In der vorliegenden Studie hatte weder das Alter noch das Geschlecht einen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration der herzgesunden Tiere. Der Einfluss des Gewichts wurde in dieser Studie nicht untersucht, da bei Katzen die Bereiche keinen großen Schwankungen unterliegen, verglichen mit Mensch und Hunden unterschiedlicher Rassen. Außerdem wurde für keine der Katzen der genaue BMI errechnet. Momentan liegen zwei Studien vor, die den Einfluss des Alters auf die Nt-proBNP-Konzentration bei der Katze untersucht haben (CONNOLLY et al., 2009; LALOR et al., 2009). In der Studie von CONNOLLY und Mitarbeiter konnten kein Einfluss des Alters nachgewiesen werden, während in der Studie von LALOR und Mitarbeitern 2009 ein statistischer Einfluss gesehen werden konnte. In anderen veterinärmedizinischen Studien an Hunden konnte kein Einfluss des Geschlechts oder des Alters auf die Nt-proBNP-Konzentration gezeigt werden (BOSWOOD et al., 2008; LEACH et al., 2008; TARNOW et al., 2009).

In der Humanmedizin wird sowohl ein Einfluss des Alters, als auch des Geschlechts gesehen. Es zeigte sich ein Anstieg von Nt-proBNP mit

zunehmendem Alter und weiblichen Geschlecht (CLERICO et al., 2002; REDFIELD et al., 2002; WANG et al., 2002; MCLEAN et al., 2003; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Lediglich LOKE und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie 2003 keinen Alterseinfluss nachweisen.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Alter zwischen Human- und Tiermedizin wäre, dass der Mensch in Relation gesehen zum Tier eine deutlich höhere Lebenserwartung hat und dass der Einfluss des Alters erst nach Jahrzehnten statistisch signifikant wird. Eine Erklärung für den Einfluss des Geschlechts könnte sein, dass in der Tiermedizin die männlichen und auch weiblichen Tiere sehr häufig kastriert sind, was evtl. zu einer anderen Ausschüttung der Sexualhormone führt. Diese Behauptungen sind bisher nicht belegt und sollten in weiteren Studien mit größeren Populationen untersucht werden. Eine andere Erklärung für die Unterschiede bezüglich des Alters- und Geschlechtseinflusses zwischen Human- und Tiermedizin könnte sein, dass humanmedizinische Studien ein sehr viel höheres Patientenaufkommen besitzen und aus diesem Grund statistisch signifikante Aussagen getroffen werden können.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung von Nt-proBNP bei herzgesunden Katzen, Katzen in verschiedenen Stadien der HCM, unterschiedlichen Typen der Kardiomyopathie sowie bei Katzen mit nicht kardialer Atemnot.

Mit Hilfe der Nt-proBNP-Messung kann zwischen nicht kardialer und kardialer Dyspnoe unterschieden werden. In vorliegender Studie zeigte sich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen kardial und nicht kardial bedingter Dyspnoe besteht. Der Mittelwert für die nicht kardial bedingte Dyspnoe-Gruppe war mit 131,1 pmol/l deutlich niedriger als der Mittelwert der kardialen Dyspnoe-Gruppe mit 893,3 pmol/l. Dieses Ergebnis stimmt mit Ergebnissen anderer Studien bei Katzen überein (WESS et al., 2008; CONNOLLY et al., 2009; FOX et al., 2009). In anderen veterinärmedizinischen Studien bei Hunden konnten gleiche Ergebnisse erzielt werden (DEFRANCESCO et al., 2007; WESS et al., 2007; BOSWOOD et al., 2008; FINE et al., 2008). Gleichzeitig zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der herzgesunden Kontrollgruppe und der nicht kardialen Dyspnoe-Gruppe. Dieser Unterschied konnte in einer anderen Studie nicht gezeigt werden (WESS et al., 2008). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Nt-proBNP-Konzentrationen einiger Tiere in der nicht kardialen Dyspnoe-Gruppe von bestimmten Faktoren, wie z.B. chronische

Hypoxie, PH, die nicht indirekt über den Herzultraschall diagnostiziert werden konnte sowie Lungentumore (siehe Tabelle 1, S. 12), die ebenfalls zu höheren Nt-proBNP-Konzentrationen führen können, beeinflusst wurden (VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Ein nicht kardialer Einfluss sollte stets bei der Interpretation zu hoher Nt-proBNP-Konzentrationen bedacht und ausführlich in die Anamnese und klinische Aufarbeitung mit einbezogen werden.

In vorliegender Studie zeigte sich, dass die mittlere Nt-proBNP-Konzentration der herzgesunden Kontrollgruppe statistisch signifikant niedriger war, verglichen mit allen Schweregraden der hypertrophen Kardiomyopathie. Es konnte bereits in anderen veterinärmedizinischen Studien, sowohl bei Hund und Katze, gezeigt werden, dass die Konzentrationen mit zunehmendem Schweregrad ansteigen und dass die Nt-proBNP-Messung als Screeningmethode zur Erkennung von asymptomatischen Tieren geeignet ist (CONNOLLY et al., 2008; FOX et al., 2008; WESS et al., 2009a). Jedoch wurden in diesen Studien, außer in der Studie von WESS und Mitarbeiter, die herzgesunden mit den asymptomatischen Tieren im Gesamten verglichen. Die asymptomatische Katzen wurden nicht weiter in die unterschiedlichen Gruppen equivokal, geringgradig, mittelgradig und hochgradig (nicht dekompensiert) unterteilt. Demnach entsteht für die gesamte asymptomatische Gruppe eine höhere Nt-proBNP-Konzentration als für die unterteilten Gruppen. Eine weitere Studie, die verschiedene Schweregrade mit den herzgesunden Katzen verglichen hat, konnte lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen den herzgesunden und den hochgradigen Tieren feststellen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der herzgesunden Gruppe verglichen mit der equivokalen, geringgradigen bzw. mittelgradigen Gruppe (HSU et al., 2009). In der Humanmedizin ist die Nt-proBNP-Messung ebenfalls geeignet um zwischen asymptomatischen HCM-Patienten und herzgesunden Patienten zu unterscheiden (MARON et al., 2004; ARTEAGA et al., 2005). Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie, verglichen mit der Studie von HSU und Mitarbeitern, könnte sein, dass in der Studie von HSU ausschließlich Maine Coon Katzen oder Maine Coon Mischlinge einer Forschungskolonie untersucht wurden. Bis jetzt ist nicht klar, ob sich der Anstieg von Nt-proBNP bei dieser Rasse anders verhält als bei anderen Rassen. Die Studienpopulation war in der Studie von HSU mit nur insgesamt 44 Katzen (herzgesund: 9 Katzen, equivokal: 12 Katzen, moderat: 9 Katzen, hochgradig: 10

Katzen) wesentlich kleiner als in der vorliegenden Studie. Eine weitere Erklärung für die kontroversen Ergebnisse könnte die unterschiedliche Probenverarbeitung sein. In vorliegender Studie wurden die Blutproben in vorgekühlte Röhrchen auf Eis entnommen und sofort weiterverarbeitet und bei -80 °C bis zur Analyse eingefroren. Im Gegensatz dazu wurden die Blutproben in der Studie von HSU und Mitarbeitern in ein externes Labor versandt. Inwiefern eine dauerhafte Kühlung der Proben beim Versand gewährleistet war ist unklar. Es konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass durch die Kühlung der Abbau von Nt-proBNP durch Proteasen verhindert werden kann. Es ist also anzunehmen, dass durch eine unzureichende Kühlung die Nt-proBNP-Werte falsch niedrig sind (FARACE et al., 2008; COLLINS et al., 2010). In einigen Ländern werden inzwischen neue Blutröhrchen mit speziellen Proteaseinhibitoren angeboten, um diesem Problem vorzubeugen. Da in der Studie von HSU und Mitarbeiter die Nt-proBNP-Konzentrationen aller Gruppen niedriger waren, könnte das Probenhandling eine plausible Erklärung dafür sein.

Interessanter Weise zeigte sich in vorliegender Studie bereits ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der herzgesunden Kontrollgruppe und der equivokalen Gruppe. Bei der equivokalen Gruppe handelt es sich um Tiere, die lediglich einen prominenten Papillarmuskel und eine grenzwertige Wanddicke besitzen. Wie viele dieser Tiere tatsächlich von einer HCM betroffen sind, ist bisher unklar. Die signifikant erhöhte Nt-proBNP-Konzentration könnte jedoch ein Hinweis sein, dass es sich bei dieser Gruppe um Tiere mit einer beginnenden HCM handelt, bei der bereits Veränderungen auf zellulärer Ebene stattgefunden haben. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl an equivokalen Katzen und Folgeuntersuchungen, um die weitere Entwicklung zu analysieren, wären angeraten. Die Ergebnisse zeigen jedenfalls, dass die Messung von Nt-proBNP geeignet ist, um eine beginnende HCM zu erkennen. Jedoch konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen asymptomatischen Stadien gesehen werden. Man wäre also nicht in der Lage mit der Nt-proBNP-Messung zu unterscheiden, ob es sich um einen geringgradigen oder mittelgradigen Befund handelt. Hierfür ist nach wie vor ein Herzultraschall notwendig, der aber bei erhöhten Nt-proBNP-Werten sowieso durchgeführt werden sollte.

Die verschiedenen Typen der hochgradigen Kardiomyopathien (HCM, RCM, UCM) wurden miteinander verglichen und es konnte kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dies lässt sich am Wahrscheinlichsten dadurch erklären, dass im Endstadium einer Erkrankung das Ventrikelmyokard soweit geschädigt ist, dass es zu einer extrem hohen Ausschüttung von Nt-proBNP kommt. Hierbei spielt es keine Rolle, ob es sich um eine konzentrische oder exzentrische Hypertrophie handelt. Des Weiteren trägt die hochgradige Vorhofvergrößerung zum Nt-proBNP-Anstieg bei. In dieser Studie waren die Patientenzahlen in der RCM- bzw. UCM-Gruppe relativ klein. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen wären anzuraten. Dann könnte evtl. evaluiert werden, ob Vorhofgröße, Wanddicke, ventrikuläre Volumenverhältnisse oder zellulärer, myokardialer Schaden den größten Einfluss auf den Anstieg von Nt-proBNP besitzen. Außerdem sind Studien nötig, um herauszuarbeiten wie sich die Unterschiede bei geringeren Schweregraden präsentieren und welchen Einfluss die Hypertrophie verglichen mit einem restriktiven Muster besitzt.

In vorliegender Studie wurden Sensitivitäten und Spezifitäten für die Cut-off-Werte 50,0 pmol/l, 100,0 pmol/l und 150,0 pmol/l ermittelt, um zwischen herzgesund und HCM bzw. allen Kardiomyopathie-Formen zu unterscheiden. Es ließen sich die an einer HCM erkrankten Tiere bei einem Cut-off-Wert von 50,0 pmol/l mit einer Sensitivität von 97,6 % und einer Spezifität von 66,0 % von den herzgesunden Tieren unterscheiden. Bei einem Cut-off-Wert von 100,0 pmol/l lag die Sensitivität bei 92,9 % und die Spezifität bei 93,6 % und bei einem Cut-off-Wert von 150,0 pmol/l lag die Sensitivität bei 88,2 % und die Spezifität bei 100 %. Die AUC lag bei 0,96. Dies bedeutet, dass bei einem Cut-off Wert von 50,0 pmol/l zwar 97,6 % der HCM-Katzen richtig erkannt werden können, jedoch nur 66,0 % der herzgesunden Katzen richtig erkannt wurden. Es werden also viele Tiere als falsch positiv eingestuft. Bei einem Cut-off-Wert von 100,0 pmol/l werden immer noch 92,9 % der kranken Tiere richtig erkannt und ebenfalls 93,6 % der Katzen als richtig gesund eingestuft. Bei einem Cut-off-Wert von 150,0 pmol/l sinkt die Sensitivität, die kranken Tiere zu erkennen auf 88,2 %, jedoch werden hier alle gesunden Tiere richtig eingestuft. Bisher wurde ein Cut-off-Wert von 49,0 pmol/l empfohlen, um zwischen herzgesund und Kardiomyopathie zu unterscheiden. Es zeigte sich bei diesem Cut-off-Wert eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 89,3 % (CONNOLLY et al., 2008). Die Zahlen stimmen nicht mit dieser Studie überein. Eine Erklärung hierfür könnte ebenfalls die Probenverarbeitung sein. In der Studie von CONNOLLY und Mitarbeitern

wurden die Blutproben 20 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen, bevor sie abzentrifugiert wurden. Außerdem wurden in dieser Studie keine Angaben darüber gemacht, ob das Blut in vorgekühlte Röhren entnommen wurde. Es ist jedoch bekannt, dass Nt-proBNP bei ungenügender Kühlung falsch niedrig wird (FARACE et al., 2008; COLLINS et al., 2010).

Nt-proBNP-Ergebnisse sollten also entsprechend verschiedener Cut-off-Bereiche beurteilt werden und je nach dem welche klinische Frage sich stellt. Der Vorteil eines niedrigen Cut-off-Wertes von 50,0 pmol/l besteht darin, dass nur sehr wenige Katzen mit einer asymptomatischen Kardiomyopathie verpasst werden. Auf der anderen Seite werden viele Besitzer und praktische Tierärzte bei einem Ergebnis zwischen 50,0 pmol/l und 100,0 pmol/l unnötigerweise alarmiert. Ein niedriger Cut-off-Wert sollte also immer mit dem Wissen beurteilt werden, dass eine Kardiomyopathie bei Werten zwischen 50,0 und 100,0 pmol/l möglich ist, aber sich in der Echokardiographie der Verdacht oft nicht bestätigt. Der Cut-off-Wert 100,0 pmol/l scheint demnach für die klinischen Patienten besser geeignet zu sein, um zwischen herzgesund und Kardiomyopathie zu differenzieren. Es werden nur wenige Tiere mit einer Kardiomyopathie verpasst, jedoch sind nicht viele falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Der praktische Tierarzt ohne Herzultraschall sollte demnach bei Werten zwischen 50,0 pmol/l und 100,0 pmol/l eine Kontrolle nach einigen Wochen anraten und bei Werten über 100,0 pmol/l zur Überweisung an einen Spezialisten raten. Der Cut-off-Wert von 150,0 pmol/l scheint zu hoch, so dass viele Tiere mit einer asymptomatischen Kardiomyopathie nicht richtig erkannt werden. Andererseits steigt die Spezifität eine Kardiomyopathie zu erkennen mit zunehmendem Nt-proBNP-Wert an. Bei Werten über 150,0 pmol/l wird eine Spezifität von 100 % erreicht.

Um zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe zu unterscheiden ergab sich ein optimaler Cut-off-Wert von 380,6 pmol/l. Dieser Wert erzielte eine Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 97,0 %. Der Cut-off-Wert, der in der vorliegenden Studie berechnet wurde, stimmt nicht mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Diese erzielten deutlich niedrigere Werte für Nt-proBNP (WESS et al., 2008; CONNOLLY et al., 2009; FOX et al., 2009). Eine Erklärung könnte sein, dass in diese Studie mehr Tiere in die nicht kardiale Dyspnoe Gruppe mit respiratorischen Ursachen für hohe Nt-proBNP-Werte, wie PH, Lungentumore oder chronische Hypoxie, eingeschlossen wurden. Trotzdem

könnte die Nt-proBNP-Messung mittels eines Schnelltest sehr gut im Notfallmanagement eingesetzt werden, um zwischen kardialen und nicht kardialen Ursachen für Atemnot zu unterscheiden. Nt-proBNP könnte auch als Entscheidungshilfe nützlich sein, wie eine Katze mit Dyspnoe, die auf eine initiale Therapie mit Antibiotika, Kortison und Entwässerung eine Verbesserung zeigte, weiter aufgearbeitet werden sollte.

In vorliegender Studie wurden außerdem die Korrelationen verschiedener Echoparameter mit dem Anstieg von Nt-proBNP untersucht. Die Wanddicken und der diastolische Durchmesser des linken Ventrikels wurden für die HCM- bzw. RCM/UCM-Gruppen getrennt analysiert, da sich das Erscheinungsbild der beiden Gruppen unterschiedlich präsentiert. Während bei der HCM laut Definition die Einflussgrößen „Wanddicke“ bzw. „LVIDd“ zunehmen bzw. abnehmen, sollten diese Einflussgrößen bei der RCM/UCM-Gruppe laut Definition größtenteils unverändert bleiben. LA/Ao, LVPWd und IVSd zeigten eine statistisch signifikante positive Korrelation sowohl für die HCM- als auch für die RCM/UCM-Gruppe. Die RCM/UCM-Gruppe erreichte für LVPWd bzw. IVSd eine signifikante, aber schwache Korrelation ($p = 0,02$ bzw $p = 0,01$). Für LVIDd der HCM-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine schwache, signifikante Korrelation ($p = 0,02$). Lediglich LVIDd der RCM/UCM-Gruppe erreichte keine Signifikanz ($p = 0,21$). Es zeigte sich die beste Korrelation zu dem Verhältnis linkem Vorhof zu Aorta mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,72. Die Korrelationskoeffizienten der beiden Wanddicken (LVPWd und IVSd) der HCM-Gruppe erreichten ähnliche Werte (0,72 bzw. 0,59). Während für die RCM und die UCM bisher keine Ergebnisse über Korrelationen in anderen Studien vorliegen, werden die Ergebnisse der HCM-Gruppe in anderen Studien kontrovers diskutiert. CONNOLLY und Mitarbeiter konnten 2008 ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Nt-proBNP und LA/Ao zeigen, während FOX und Mitarbeiter 2009 keine Korrelation der Vorhofgröße zu Nt-proBNP nachweisen konnten. Die Wanddicken korrelierten wie in dieser Studie positiv mit dem Anstieg von Nt-proBNP (FOX et al., 2009). Es konnte im Gegensatz zu vorliegender Studie keine Korrelation zu LVIDd bei der HCM-Gruppe nachgewiesen werden (FOX et al., 2009). Da die beste Korrelation zu LA/Ao besteht, macht es den Anschein, als hätte die Volumenüberladung des linken Atriums den größten Einfluss auf die Nt-proBNP-Ausschüttung, gefolgt von der Hypertrophie des linken Ventrikels. Hier

konnte ein besserer Einfluss der freien Wand verglichen mit der septalen Wand gesehen werden. In der vorliegenden Studie konnte nur eine schwache, signifikante Korrelation zu LVIDd der HCM-Gruppe, also einem Durchmesser, der eine Aussage über die Volumenverhältnisse im linken Ventrikel trifft, gesehen werden. Die Regressionsgerade zeigte eine negative Tendenz. Das bedeutet, dass mit zunehmender Nt-proBNP-Konzentration die Werte für LVIDd kleiner werden. Eine Erklärung hierfür ist, dass mit zunehmendem Schweregrad einer HCM die Wanddicken größer werden und somit das Lumen des linken Ventrikels, also LVIDd, kleiner wird. Interessanter Weise zeigte sich ebenfalls eine schwache signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg von Nt-proBNP und LVPWd bzw. IVSd der RCM/UCM-Gruppe. Das könnte dadurch erklärt werden, dass einige Katzen, die an einer UCM erkrankt sind, einen linken Ventrikel mit Bezirken fokaler, konzentrischer Hypertrophie aufweisen (BONAGURA, 1994). Außerdem wird in der Literatur erwähnt, dass sich aus einer HCM eine RCM entwickeln kann (WESS, 2008). Dadurch würde auch die negative Regressionsgerade für LVIDd zu erklären sein, die jedoch keine Signifikanz erreichte.

Die Limitationen dieser Studie bestanden zum einen darin, dass nicht bei allen Tieren gleichzeitig eine Echokardiographie und eine Blutabnahme zur Bestimmung von Nt-proBNP durchgeführt wurde, da es sich bei einigen Studientieren um Notfallpatienten oder Patienten anderer Abteilungen handelte. Außerdem mussten manche Tiere, die als Notfall mit schwerer Atemnot eingeliefert wurden zuerst stabilisiert werden und einmalig mit Furosemid behandelt werden, bevor eine Blutentnahme oder eine Echokardiographie möglich war. Inwiefern die einmalige Applikation eines Diuretikums die Nt-proBNP-Werte bzw. die echokardiographischen Parameter beeinflusst, ist unklar und sollte in weiteren Studien evaluiert werden. Eine weitere Limitation der Studie bestand darin, dass der Einfluss von Herzfrequenz oder BMI auf Nt-proBNP in der vorliegenden Studie nicht getestet wurde. In der Humanmedizin ist ein solcher Effekt beschrieben (LOKE et al., 2003; WANG et al., 2004; DAS et al., 2005; KRAUSER et al., 2005; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009).

Eine weitere Limitation ist, dass für jede Katze während der gesamten Studiendauer nur eine einzige Nt-proBNP-Messung durchgeführt wurde. Es ist nicht klar, wie sehr mögliche Tag zu Tag Schwankungen die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen verändern könnten bzw. beeinflussen.

Die Messung von Nt-proBNP kann und sollte die echokardographische Untersuchung zur sicheren Diagnosestellung einer vorliegenden Kardiomyopathie nicht ersetzen. Sie ist nicht geeignet, um zwischen verschiedenen asymptomatischen Stadien der HCM oder unterschiedlichen Typen der Kardiomyopathie im dekompensierten Stadium zu unterscheiden.

Jedoch könnte die Nt-proBNP-Messung ein wichtiges Diagnostikum in der Notfallmedizin sein, um zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe zu unterscheiden. Die Entwicklung eines Schnelltest wäre für die Zukunft von großem Nutzen.

Außerdem ist die Nt-proBNP-Messung als Screening Test der feline HCM geeignet und könnte für den praktischen Tierarzt ohne Herzultraschall ein wichtiger zusätzlicher Test sein, um diese Tiere frühzeitig zu diagnostizieren. Katzen mit einer Nt-proBNP-Konzentration von $> 100,0$ pmol/l, die keine Symptome für eine evtl. vorliegende Kardiomyopathie zeigen, sollten in jedem Fall an einen Spezialisten überwiesen werden. Bei Werten zwischen $50,0$ und $100,0$ pmol/l sollte eine Kontrolle angeraten werden. Besorgten Patientenbesitzern, bei denen finanzielle Aspekte keine Rolle spielen, kann sofort zu einem Herzultraschall geraten werden.

Für die Zukunft wäre es interessant zu evaluieren, wie viele der equivokalen Katzen tatsächlich eine HCM entwickeln und wie sich der Anstieg von Nt-proBNP bei den Verlaufskontrollen verhält. Es sollte an größeren Populationen ermittelt werden, ob die Nt-proBNP-Konzentrationen bei diesen Tieren mit fraglichem Ultraschall tatsächlich signifikant höher sind, verglichen mit der herzgesunden Kontrollgruppe.

Außerdem sollte untersucht werden, ob die Nt-proBNP-Messung bei den verschiedenen Typen einer Herzerkrankung (HCM, RCM, UCM) in den asymptomatischen Stadien zur Unterscheidung dieser Typen geeignet ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die feline Kardiomyopathie stellen die häufigsten Herzerkrankungen bei Katzen dar (KITTLESON, 2005). Momentan gilt der Herzultraschall als Methode der Wahl zur sicheren Diagnosestellung gerade bei asymptomatischen Katzen. Diese Methode ist in der Praxis jedoch sehr teuer und nicht immer verfügbar. Ein kardialer Biomarker wie das Nt-proBNP, das einfach im Blut zu bestimmen ist, könnte für die Früherkennung einer beginnenden Kardiomyopathie von großer Bedeutung sein. Nt-proBNP könnte ebenfalls eingesetzt werden, um zwischen kardialer und nicht kardialer Atemnot zu unterscheiden, da gerade im Notfallmanagement die initiale Therapie eine entscheidende Rolle spielt.

Ziel dieser Studie **Nt-proBNP-Messung bei verschiedenen Schweregraden der hypertrophen Kardiomyopathie, anderen Kardiomyopathien sowie zur Unterscheidung kardialer und nicht kardialer Dyspnoe** war es, Referenzwerte für herzgesunde Katzen zu erstellen und zu evaluieren, ob die Nt-proBNP-Messung geeignet ist, um zwischen kardialer und nicht kardialer Atemnot zu unterscheiden. Außerdem soll gezeigt werden, inwiefern Nt-proBNP als Screening Test zur Erkennung einer Kardiomyopathie im Anfangsstadium geeignet ist und ob verschiedene Kardiomyopathie-Typen im Endstadium durch die Nt-proBNP-Messung differenziert werden können.

Insgesamt wurden zwischen 2005 und 2009 245 Katzen in die Studie eingeschlossen. Darunter befanden sich 94 herzgesunde Katzen, 33 Katzen mit nicht kardialer Atemnot und 118 Katzen mit einer Kardiomyopathie. Bei allen Tieren wurde eine Echokardiographie durchgeführt und Nt-proBNP im Plasma mit einem ELISA VETSIGNTM feline CardioSCREEN Nt-proBNP, Guildhay Ltd., UK, bestimmt. Die gesunde Kontrollgruppe, mit einer mittleren Nt-proBNP-Konzentration von 36,6 pmol/l, war statistisch signifikant niedriger als alle anderen Schweregraden der HCM. Es zeigte sich, dass bereits die equivokale Gruppe eine statistische Signifikanz zur herzgesunden Kontrollgruppe besaß. Bei dieser Gruppe handelt es sich um grenzwertig befundete Tiere, bei denen unklar ist, inwiefern sich eine HCM entwickelt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der equivokalen, geringgradigen und mittelgradigen Gruppe. Die hochgradige HCM-Gruppe zeigte einen statistisch signifikanten

Unterschied zu allen anderen HCM-Gruppen. Der optimale Cut-off-Wert, um zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe zu unterscheiden, lag bei 380,6 pmol/l mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 97,0 %. Geschlecht und Alter zeigten keinen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration. Zwischen den unterschiedlichen hochgradigen Kardiomyopathie-Typen (HCM, RCM, UCM) konnte kein Unterschied gesehen werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Nt-proBNP und den echokardiographischen Parametern LA/Ao, LVPWd und IVSd der HCM- und RCM/UCM-Gruppen, jedoch nur schwach signifikant für die RCM/UCM-Gruppe. LVIDd erreichte in der HCM-Gruppe eine schwache, aber signifikante Korrelation zu Nt-proBNP, LVIDd der RCM/UCM-Gruppe erreichte keine Signifikanz.

Der momentan empfohlene Cut-off-Wert von 49,0 pmol/l, um zwischen herzgesunden Tieren und Tieren mit einer Kardiomyopathie zu unterscheiden, besitzt in dieser Studie zwar eine gute Sensitivität von 98,1 %, aber eine niedrige Spezifität von 66,0 %. Das würde in der Praxis bedeuten, dass viele herzgesunde Katzen als falsch positiv beurteilt werden würden. Ein Cut-off-Wert von 100,0 pmol/l hingegen besitzt immer noch eine gute Sensitivität von 94,4 % und eine deutlich höhere Spezifität von 93,6 %. Ein Cut-off-Wert von 150,0 pmol/l erreichte eine Spezifität von 100 % bei einer Sensitivität von 90,7 %. Die Nt-proBNP-Messung ist außerdem geeignet, um zwischen kardialer und nicht kardialer Atemnot zu unterscheiden. Ein Schnelltest für die Notfallmedizin wäre daher wünschenswert. Trotzdem sollten erhöhte Nt-proBNP-Werte bei Katzen mit Dyspnoe vorsichtig interpretiert werden. Diese Studie hat gezeigt, dass bei Einzeltieren mit nicht kardialer Dyspnoe sehr hohe Nt-proBNP-Werte auftreten können. Inwiefern Nt-proBNP einsetzbar ist, um zwischen verschiedenen Kardiomyopathie-Typen zu unterscheiden, sollte in weiteren Studien geklärt werden. Außerdem sollte die Entwicklung der equivokalen Tiere in Folgestudien untersucht werden.

Die Nt-proBNP-Messung kann die Echokardiographie zur sicheren Diagnosestellung einer Kardiomyopathie und die Einteilung in die verschiedenen Schweregrade einer HCM nicht ersetzen. Trotzdem könnte die Nt-proBNP-Messung als zusätzlicher Screening Test eingesetzt werden. Vorliegende Studie konnte belegen, dass ein höherer Cut-off-Wert als 49,0 pmol/l Anwendung in der Praxis finden sollte.

VII. SUMMARY

Feline cardiomyopathies are the most commonly occurring heart diseases in cats (KITTLESON, 2005). Diagnosis by echocardiography is the gold-standard, especially in asymptomatic cats. However, this diagnostic method is expensive and not always available in practice. A cardiac biomarker such as Nt-proBNP that is easily detected in blood would be very helpful as a screening test for cardiomyopathies. In addition, the use of Nt-proBNP to differentiate between cardiac and respiratory causes of dyspnea could be of value especially in emergency management, when selecting the appropriate initial therapy.

The purpose of this study **Nt-proBNP measurement in different stages of hypertrophic cardiomyopathy, other cardiomyopathies and differentiation of cardiac and non cardiac dyspnea** was to establish reference values for healthy control cats, to evaluate Nt-proBNP in different stages of cardiomyopathy and to evaluate, whether Nt-proBNP measurements are useful in differentiating between cardiac and non cardiac dyspnea. The study also aimed to establish whether Nt-proBNP can be used as a screening test to detect early stages of HCM.

Between 2005 and 2009, Nt-proBNP was measured in plasma samples from 245 cats using an ELISA (VETSIGN™ feline CardioSCREEN Nt-proBNP, Guildhay Ltd., UK). Cats were classified according to echocardiography as healthy control cats (n = 94), cats with dyspnea due to respiratory causes (n = 33) or cardiomyopathy of different types and stages (n = 118). The Nt-proBNP concentration of the control group (mean 36.6 pmol/l) was significantly lower compared to all other stages of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Unexpectedly, mean Nt-proBNP concentration also differed significantly between the healthy control group and equivocal group, a group consisting of cats diagnosed as borderline. In these cats, it is unclear whether HCM will develop.

No difference was observed between the equivocal, mild and moderate groups. Nt-proBNP values measured in cats with severe HCM group differed significantly from values in cats with all other stages of HCM. The optimal cut-off value to differentiate between cardiac and respiratory dyspnea was 380.6 pmol/l (sensitivity 100 %, specificity 97.0 %). The AUC was 0.98. Age and gender had no influence on Nt-proBNP concentrations. There was no difference between the

various types of severe cardiomyopathy (HCM, RCM, UCM). A significant, positive correlation between Nt-proBNP and LA/Ao, LVPWd and IVSd of the HCM and RCM/UCM group was found (only weak for RCM/UCM). LVIDd showed a weak but significant correlation with Nt-proBNP in the HCM group. LVID of the RCM/UCM group was not associated with Nt-proBNP.

The present study showed, that the currently recommended cut-off value of 49.0 pmol/l to diagnose heart disease had a good sensitivity (98.1 %), but a low specificity (66.0 %). Thus, as many healthy control cats were tested false-positive for cardiomyopathy, this cut-off value appears to be too low. In contrast, a cut-off value of 100.0 pmol/l showed a good sensitivity (94.4 %) as well as a good specificity (93.6 %) and seems to be more adequate for clinical use. A specificity of 100 % and a sensitivity of 90.7 % were attained using a cut-off value of 150.0 pmol/l.

Nt-proBNP measurements are useful to differentiate between cardiac and respiratory dyspnea. A point-of-care test for the emergency department would be useful. However, elevated Nt-proBNP values in cats with dyspnea should be interpreted with caution. This study observed high concentrations in individual cats with non-cardiac dyspnea. Whether Nt-proBNP may also be useful in distinguishing between different types of cardiomyopathies needs to be investigated in further studies. In addition, disease progression in the equivocal group should be researched in follow-up studies.

Nt-proBNP is not able to replace echocardiography in the diagnosis of cardiomyopathy and the classification of disease stage. However, this study showed that measuring Nt-proBNP is of value in screening for asymptomatic cardiomyopathies. To avoid false-positive results, a higher cut-off value than 49.0 pmol/l should be used in practice and according to the present study, a cut-off value > 100,0 pmol/l seems to be best for use in clinical practice.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Aitken GD, Raizis AM, Yandle TG, George PM, Espiner EA, Cameron VA. The characterization of ovine genes for atrial, brain, and C-type natriuretic peptides. *Domest Anim Endocrinol* 1999; 16: 115-21.

Ambrosi P, Oddoze C, Riberi A, Arques S, Portugal H, Metras D, Habib G. Usefulness of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels in predicting survival in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1585-7.

Ando T, Ogawa K, Yamaki K, Hara M, Takagi K. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* 1996; 110: 462-8.

Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525-9.

Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 757-68.

Arteaga E, Araujo AQ, Buck P, Ianni BM, Rabello R, Mady C. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 1228-32.

Asano K, Masuda K, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. Plasma atrial and brain natriuretic peptide levels in dogs with congestive heart failure. *J Vet Med Sci* 1999; 61: 523-9.

Atkins CE, Gallo AM, Kurzman ID, Cowen P. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 613-8.

Atkinson KJ, Fine DM, Thombs LA, Gorelick JJ, Durham HE. Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1190-6.

Bail DH, Brullmann B, Geim AI, Ziemer G. Usefulness of BNP-administration in cardiac surgery: animal model. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 339-44.

Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-14.

Baughman KL. B-type natriuretic peptide -- a window to the heart. *N Engl J Med* 2002; 347: 158-9.

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

Biondo AW, Liu ZL, Wiedmeyer CE, de Moraes HS, Sisson DD, Solter PE. Genomic sequence and cardiac expression of atrial natriuretic peptide in cats. *Am J Vet Res* 2002; 63: 236-40.

Biondo AW, Ehrhart EJ, Sisson DD, Bulmer BJ, De Moraes HS, Solter PF. Immunohistochemistry of atrial and brain natriuretic peptides in control cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Pathol* 2003; 40: 501-6.

Bonagura JD. Feline restrictive cardiomyopathy. *Proc ACVIM Forum* 1994; p. 205.

Bonagura JD, Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *J Small Anim Pract* 2009; 50 Suppl 1: 12-24.

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

Boswood A. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S23-32.

Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditises: toxic chemical and physical damage to the heart. Braunwald E (ed). *Heart disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992.

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

Brilla CG, Rupp H. Myocardial collagen matrix remodeling and congestive heart failure. *Cardiologia* 1994; 39: 389-93.

Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 689-95.

Burnett JC, Jr., Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231: 1145-7.

Cameron VA, Rademaker MT, Ellmers LJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Atrial (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblasts infiltrating the infarct. *Endocrinology* 2000; 141: 4690-7.

Cardarelli R, Lumicao TG, Jr. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 327-33.

Chapeau C, Gutkowska J, Schiller PW, Milne RW, Thibault G, Garcia R, Genest J, Cantin M. Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J Histochem Cytochem* 1985; 33: 541-50.

Charles CJ, Kaaja RJ, Espiner EA, Nicholls MG, Pemberton CJ, Richards AM, Yandle TG. Natriuretic peptides in sheep with pressure overload left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 1051-71.

Chetboul V, Tessier-Vetzel D, Escriou C, Tissier R, Carlos C, Boussouf M, Pouchelon JL, Blot S, Derumeaux G. Diagnostic potential of natriuretic peptides in the occult phase of golden retriever muscular dystrophy cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 845-50.

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

Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Poujol L, Hawa G, Pouchelon JL. Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 984-94.

Clarkson PB, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, Pringle SD, MacDonald TM. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2037-42.

Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.

Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2343-8.

Colbatzky F, Vollmar A, Monch U, Hermanns W. Synthesis and distribution of atrial natriuretic peptide (ANP) in hearts from normal dogs and those with cardiac abnormalities. *J Comp Pathol* 1993; 108: 149-63.

Collins SA, Patteson MW, Connolly DJ, Brodbelt DC, Torrance AG, Harris JD. Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease. *J Vet Cardiol* 2010;

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

Connolly DJ, Soares Magalhaes RJ, Fuentes VL, Boswood A, Cole G, Boag A, Syme HM. Assessment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S41-50.

Cote E, Jaeger R. Ventricular tachyarrhythmias in 106 cats: associated structural cardiac disorders. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1444-6.

Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.

Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH, Jr., de Lemos JA. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-8.

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

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

DeMaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, Harrison MR, Berk MR. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation* 1991; 84: I288-95.

Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 1986; 231: 1572-3.

Efthimiadis GK, Hitoglou-Makedou A, Giannakoulas G, Mitakidou A, Karamitsos T, Karvounis H, Mochlas S, Styliadis I, Stefanidis H, Parcharidis G, Louridas G. Clinical significance of N-terminal-probrain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2007; 22: 322-7.

Eriksson AS, Jarvinen AK, Eklund KK, Vuolteenaho OJ, Toivari MH, Nieminen MS. Effect of age and body weight on neurohumoral variables in healthy Cavalier King Charles spaniels. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1818-24.

Eshaghian S, Kaul S, Shah PK. Cardiac amyloidosis: new insights into diagnosis and management. *Rev Cardiovasc Med* 2007; 8: 189-99.

Farace G, Beardow A, Carpenter C, Yeung K, Zieba M, Ettinger S, Forney S. Effect of Shipping Temperature on Canine N-Terminal Prohormone Atrial Natriuretic Peptide & N-Terminal Prohormone Brain natriuretic Peptide. *ACVIM Forum Proceedings, San Antonio, Texas* 2008;

Farace G, Ettinger S, Forney S, Beardow A, Carrier A, Yeung K. Pulmonary Hypertension and N-Terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide in Dogs. *J Vet Intern Med* [abstract] 2009a; 23: 687.

Farace G, Ettinger S, Forney S, Beardow A, Carrier A, Yeung K. Correlation of N-Terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide with Left Ventricular Outflow Tract in Dogs with Sub Aortic Stenosis. *J Vet Intern Med* [abstract] 2009b; 23: 685.

Feigenbaum H, Armstrong WF, T R. Feigenbaum`s Echocardiography, 7 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008;

Ferasin L, Sturgess CP, Cannon MJ, Caney SM, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR. Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001). *J Feline Med Surg* 2003; 5: 151-9.

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

Fox PR. Restrictive cardiomyopathy. *Proc 14th Annu Vet Med Forum* 1996: 235-6.

Fox PR. Feline Cardiomyopathies In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology; Principles and Clinical Practice*. Fox PR, Sisson D, Moise NS, Philadelphia: W.B. Saunders 1999: 621-678.

Fox PR, Oyama M, MacDonald K, Reynolds C. Assessment of NTproBNP Concentration in Asymptomatic Cats with Cardiomyopathy. *ACVIM Forum Proceedings, San Antonio, Texas* 2008;

Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 1995; 92: 2645-51.

Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, Rush JE, DeFrancesco TC, Keene BW, Atkins CE, Macdonald KA, Schober KE, Bonagura JD, Stepien RL, Kellihan HB, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Lefbom BK, Moise NS, Hogan DF. Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S51-61.

Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC, Cleland JG. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J* 2007; 28: 1592-7.

Fu YH, Lin QX, Li XH, Fei HW, Shan ZX, Huang XZ, Liu XY, Yang M, Lin SG, Zhou SF, Zhang YY, Yu XY. A novel rat model of chronic heart failure following myocardial infarction. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009; 31: 367-73.

Fujiwara T, Fujiwara H, Takemura G, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Imura H, Nakano M, Baba K. Expression and distribution of atrial natriuretic polypeptide in the ventricles of children with myocarditis and/or myocardial infarction secondary to Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Am Heart J* 1990; 120: 612-8.

Gagelmann M, Hock D, Forssmann WG. Urodilatin (CDD/ANP-95-126) is not biologically inactivated by a peptidase from dog kidney cortex membranes in contrast to atrial natriuretic peptide/cardiodilatin (alpha-hANP/CDD-99-126). *FEBS Lett* 1988; 233: 249-54.

Garcia S, Akbar MS, Ali SS, Kamdar F, Tsai MY, Duprez DA. N-terminal pro B-type natriuretic peptide predicts mortality in patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2009;

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

Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.

George I, Xydas S, Klotz S, Hay I, Ng C, Chang J, Xu K, Li Z, Protter AA, Wu EX, Oz MC, Wang J. Long-term effects of B-type natriuretic peptide infusion after acute myocardial infarction in a rat model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55: 14-20.

Gerber IL, Legget ME, West TM, Richards AM, Stewart RA. Usefulness of serial measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in asymptomatic patients with aortic stenosis to predict symptomatic deterioration. *Am J Cardiol* 2005; 95: 898-901.

Goetze JP, Rehfeld JF, Videbaek R, Friis-Hansen L, Kastrup J. B-type natriuretic peptide and its precursor in cardiac venous blood from failing hearts. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 69-74.

Gunning M, Brenner BM. Urodilatin: a potent natriuretic peptide of renal origin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 857-62.

Hager S, Mahrholdt H, Goldfarb LG, Goebel HH, Sechtem U. Images in cardiovascular medicine. Giant right atrium in the setting of desmin-related restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: e53-5.

Haggstrom J, Hansson K, Karlberg BE, Kwart C, Olsson K. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res* 1994; 55: 698-703.

Haggstrom J, Hansson K, Kwart C, Pedersen HD, Vuolteenaho O, Olsson K. Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. *J Vet Cardiol* 2000; 2: 7-16.

Haggstrom J. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats - the european experience. *Proceedings of the North American Veterinary Conference - 2006, Orlando, Florida 2006*;

Harris PJ, Thomas D, Morgan TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326: 697-8.

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

Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H, Sasayama S. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372-80.

Häussler N. "Brain Natriuretic Peptide" (BNP) bei herzkranken Hunden [Hochschulschrift, Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2004;

Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, van Veldhuisen DJ. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 81-6.

Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, van Veldhuisen DJ. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 787-94.

Hori Y, Tsubaki M, Katou A, Ono Y, Yonezawa T, Li X, Higuchi SI. Evaluation of NT-pro BNP and CT-ANP as markers of concentric hypertrophy in dogs with a model of compensated aortic stenosis. *J Vet Intern Med* 2008a; 22: 1118-23.

Hori Y, Yamano S, Iwanaga K, Kano T, Tanabe M, Uechi M, Kanai K, Nakao R, Hoshi F, Higuchi S. Evaluation of plasma C-terminal atrial natriuretic peptide in healthy cats and cats with heart disease. *J Vet Intern Med* 2008b; 22: 135-9.

Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 85-90.

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

Hutcheon SD, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. B-type natriuretic peptide in the diagnosis of cardiac disease in elderly day hospital patients. *Age Ageing* 2002; 31: 295-301.

Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54.

Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, Solomon SD, Holcombe RF, Dickie S, Levi T, Donis-Keller H, Seidman JG, Seidman CE. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989; 321: 1372-8.

Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733-9.

Kaski JP, Tome-Esteban MT, Mead-Regan S, Pantazis A, Marek J, Deanfield JE, McKenna WJ, Elliott PM. B-type natriuretic peptide predicts disease severity in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94: 1307-11.

Kawakoshi A, Hyodo S, Inoue K, Kobayashi Y, Takei Y. Four natriuretic peptides (ANP, BNP, VNP and CNP) coexist in the sturgeon: identification of BNP in fish lineage. *J Mol Endocrinol* 2004; 32: 547-55.

Kellihan HB, Oyama MA, Reynolds CA, Stepien RL. Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S93-7.

Keren A, Popp RL. Assignment of patients into the classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1992; 86: 1622-33.

Khan AR, Birbach M, Cohen MS, Ittenbach RF, Spray TL, Levy RJ, Gaynor JW. Chronic hypoxemia increases ventricular brain natriuretic peptide precursors in neonatal swine. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 618-23.

Khan IA, Fink J, Nass C, Chen H, Christenson R, deFilippi CR. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1530-4.

Kim SW, Park SW, Lim SH, Kwon SU, Choi YJ, Park MK, Lee SC, Lee SH, Park JE, Jeon ES. Amount of left ventricular hypertrophy determines the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol* 2006; 29: 155-60.

Kittleson MD. In: Small Animal Kardiovaskular Medicine. M.D. Kittleson and R.D. Kienle. St. Louis, Mosby 1998: 347-369

Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, Kittleson JA, Liu SK, Pion PD, Towbin JA. Familial hypertrophic cardiomyopathy in maine coon cats: an animal model of human disease. *Circulation* 1999; 99: 3172-80.

Kittleson MD. Feline myocardial disease. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Elsevier 2005: 1082-103.

Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for rat brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 1420-6.

Kone BC. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 429-41.

Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A, Tung R, Januzzi JL, Jr. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; 149: 744-50.

Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-9.

Kubanek M, Goode KM, Lanska V, Clark AL, Cleland JG. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 367-77.

Lainchbury JG, Burnett JC, Jr., Meyer D, Redfield MM. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H33-40.

Lalor SM, Connolly DJ, Elliott J, Syme HM. Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S71-9.

Leach S, Fine D, Durham H, Ganjam V. Effect of Gender Status on NT-Prohormone Brain Natriuretic Peptide Levels in Dogs. *ACVIM Forum Proceedings*; San Antonio, Texas. 2008;

Lechner E, Wiesinger-Eidenberger G, Wagner O, Weissensteiner M, Schreier-Lechner E, Leibetseder D, Arzt W, Tulzer G. Amino terminal pro B-type natriuretic peptide levels are elevated in the cord blood of neonates with congenital heart defect. *Pediatr Res* 2009; 66: 466-9.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.

Light DB, Schwiebert EM, Karlson KH, Stanton BA. Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells. *Science* 1989; 243: 383-5.

Liu S. The intramural coronary arterial lesions in 102 cats with hypertrophic cardiomyopathies. *US and Can Acad Path Annu Meet*, [Abstract] 1989; 320:54A

Liu S. The intramural coronary arterial lesions in 102 cats with hypertrophic cardiomyopathies. *US and Can Acad Path Annu Meet*, [Abstract] 1995; 320:54A

Liu SK, Tilley LP, Lord PF. Feline cardiomyopathy. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1975; 10: 627-40.

- Liu SK. Pathology of feline heart diseases. *Vet Clin North Am* 1977; 7: 323-39.
- Liu SK, Tilley LP. Animal models of primary myocardial diseases. *Yale J Biol Med* 1980; 53: 191-211.
- Liu SK, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *Am J Cardiol* 1993; 72: 944-51.
- Liu ZL, Wiedmeyer CE, Sisson DD, Solter PF. Cloning and characterization of feline brain natriuretic peptide. *Gene* 2002; 292: 183-90.
- Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 599-606.
- Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, Burnett JC, Jr. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274: H1684-9.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Munro C, Kass P. Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 172-7.
- MacDonald KA, Kittleson MD, Garcia-Nolen T, Larson RF, Wisner ER. Tissue Doppler imaging and gradient echo cardiac magnetic resonance imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 627-34.
- MacLean HN, Abbott JA, Ward DL, Huckle WR, Sisson DD, Pyle RL. N-terminal atrial natriuretic peptide immunoreactivity in plasma of cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 284-9.

Maekawa K, Sudoh T, Furusawa M, Minamino N, Kangawa K, Ohkubo H, Nakanishi S, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for porcine brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 410-6.

Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 Suppl 4: S10-7.

Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010-7.

Marian AJ, Yu QT, Mann DL, Graham FL, Roberts R. Expression of a mutation causing hypertrophic cardiomyopathy disrupts sarcomere assembly in adult feline cardiac myocytes. *Circ Res* 1995; 77: 98-106.

Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 58-60.

Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-6.

Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide - a biomarker for all seasons? *N Engl J Med* 2004; 350: 718-20.

Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease: asymmetric septal hypertrophy, septal disorganization and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet. *Am J Cardiol* 1980; 45: 141-54.

Maron BJ, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and cardiac muscle cell disorganization revisited: relation between the two and significance. *Am Heart J* 1981; 102: 95-110.

Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 545-57.

Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, Casey SA, Duprez D, Aeppli DM, Cohn JN. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 984-9.

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.

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

McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2611-8.

Meurs K. Familial systolic anterior motion of the mitral valve and/or hypertrophic cardiomyopathie in apparently inherited as an autosomal dominant trait in a family of American shorthair cats J Vet Intern Med abstract 1997; 11: 138.

Meurs KM, Sanchez X, David RM, Bowles NE, Towbin JA, Reiser PJ, Kittleson JA, Munro MJ, Dryburgh K, Macdonald KA, Kittleson MD. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mol Genet 2005; 14: 3587-93.

Mifune H, Suzuki S, Noda Y, Hayashi Y, Mochizuki K. Fine structure of atrial natriuretic peptide (ANP)-granules in the atrial cardiocytes in the hamster, guinea pig, rabbit, cat and dog. Jikken Dobutsu 1992; 41: 321-8.

Mifune H, Richter R, Forssmann WG. Detection of immunoreactive atrial and brain natriuretic peptides in the equine atrium. Anat Embryol (Berl) 1995; 192: 117-21.

Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC, Jr., Jaffe AS. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. Circulation 2007; 116: 249-57.

Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. Circulation 2007; 115: 3103-10.

Moesgaard S, Falk T, Teerlink T, Guomundsdóttir H, Siguroardóttir S, Rasmussen C, Olsen L. B-Type Natriuretic Peptide and Cyclic Guanosine Monophosphate Levels Increase Whereas Nitric Oxide Bioavailability Decreases with Increasing Degree of Myxomatous Mitral Valve Disease. . J Vet Intern Med [abstract] 2009; 23: 705.

Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, Gimeno JR, Elliott P, McKenna WJ. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest* 2003; 111: 209-16.

Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 214-20.

Morita H, Hagiike M, Horiba T, Miyake K, Ohyama H, Yamanouchi H, Hosomi H, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. Effects of brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide infusion on urine flow and jejunal absorption in anesthetized dogs. *Jpn J Physiol* 1992; 42: 349-53.

Morris N, Oyama M, O'Sullivan M, Singletary G, Gordon S. Utility of NT-proBNP Assay to Detect Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* [abstract] 2009; 23: 686.

Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.

Mueller C, Maeder MT, Christ A, Reichlin T, Staub D, Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, Brutsche MH. B-type natriuretic peptides for the evaluation of exercise intolerance. *Am J Med* 2009; 122: 265-72.

Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.

Mutlu B, Bayrak F, Kahveci G, Degertekin M, Eroglu E, Basaran Y. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict clinical course in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1504-6.

Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.

Nakagawa M, Tanaka I, Suga S, Ogawa Y, Tamura N, Goto M, Sugawara A, Yoshimasa T, Itoh H, Mukoyama M, et al. Preparation of a monoclonal antibody against mouse brain natriuretic peptide (BNP) and tissue distribution of BNP in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995; 22: S186-7.

Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Kawana M, Nishikawa T, Hosoda S, Tanaka I, Yoshimi T, Yoshihara I, Inagami T, et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 909-12.

Ndrepepa G, Braun S, Schomig A, Kastrati A. Accuracy of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict mortality in various subsets of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 575-8.

Nguyen TT, Lazure C, Babinski K, Chretien M, Ong H, De Lean A. Aldosterone secretion inhibitory factor: a novel neuropeptide in bovine chromaffin cells. *Endocrinology* 1989; 124: 1591-3.

O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, O'Loughlin C, Lange S, Conlon C, Phelan D, Cunningham S, McDonald K. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail* 2007; 13: 50-5.

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

Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, Suga S, Yoshimasa T, Uehira M, Matsuda S, Shiono S, Nishimoto H, Nakao K. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *J Clin Invest* 1994; 93: 1911-21.

Oikawa S, Imai M, Inuzuka C, Tawaragi Y, Nakazato H, Matsuo H. Structure of dog and rabbit precursors of atrial natriuretic polypeptides deduced from nucleotide sequence of cloned cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 132: 892-9.

Olsson LG, Swedberg K, Cleland JG, Spark PA, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Remme WJ, Scherhag A, Poole-Wilson P. Prognostic importance of plasma NT-pro BNP in chronic heart failure in patients treated with a beta-blocker: results from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 795-801.

Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 24-8.

Oyama M, Rush J, Rozansk iE, Fox P, Reynolds C, Gordon S, Bulmer B, Lefbom B, Brown W, Lehmkuhl L, Prosek R, Lesser M, Kraus M, Bossbaly M, Rapoport G. NT-pro-BNP Assay Distinguishes Cardiac vs Primary Respiratory Causes of Respiratory Signs in Dogs. . *J Vet Intern Med* [abstract] 2008b; 22: 719.

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

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

Pemberton CJ, Yandle TG, Rademaker MT, Charles CJ, Aitken GD, Espiner EA. Amino-terminal proBNP in ovine plasma: evidence for enhanced secretion in response to cardiac overload. *Am J Physiol* 1998; 275: H1200-8.

Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36: 355-9.

Pemberton CJ, Yandle TG, Espiner EA. Immunoreactive forms of natriuretic peptides in ovine brain: response to heart failure. *Peptides* 2002; 23: 2235-44.

Peterson EN, Moise NS, Brown CA, Erb HN, Slater MR. Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 183-9.

Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383-92.

Poutanen T, Tikanoja T, Jaaskelainen P, Jokinen E, Silvast A, Laakso M, Kuusisto J. Diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy is an early finding in children with hypertrophic cardiomyopathy-causing mutations in the beta-myosin heavy chain, alpha-tropomyosin, and myosin-binding protein C genes. *Am Heart J* 2006; 151: 725 e1- e9.

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

Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Pemberton CJ, Richards AM. Neurohormones in an ovine model of compensated postinfarction left ventricular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H731-40.

Raffan E, Loureiro J, Dukes-McEwan J, Fonfara S, James R, Swift S, Bexfield N, Herrtage ME, Archer J. The cardiac biomarker NT-proBNP is increased in dogs with azotemia. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1184-9.

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

Richards AM, Crozier IG, Holmes SJ, Espiner EA, Yandle TG, Frampton C. Brain natriuretic peptide: natriuretic and endocrine effects in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 163-70.

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.

Riesen S, Kovacevic A, Lombard C, Amberger C. Echokardiographic screening of purebred cats: an overview from 2002 to 2005. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2007a; 149 (2): 65-71.

Riesen S, Kovacevic A, Lombard C, Amberger C. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2007b; 149 (2): 73-6.

Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS, Miri M, McKenna W, Traill TA, Seidman JG, Seidman CE. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1991; 325: 1753-60.

Rudolph R, Buchholz M. Morphologische Merkmale bei der idiopathischen Kardiomyopathie der Katze. *Tierärztliche Umschau* 1987; 42:676

Rush JE, Freeman LM, Fenollosa NK, Brown DJ. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 202-7.

Saito Y, Nakao K, Arai H, Nishimura K, Okumura K, Obata K, Takemura G, Fujiwara H, Sugawara A, Yamada T, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83: 298-305.

Samson WK. The power of two--molecular differentiation of the vascular and bone actions of the natriuretic peptides. *Endocrinology* 2000; 141: 3525-6.

Saunders A, Gordon S, Miller M, Achen S, Roland R, Drourr L, Hariu C, Oyama M. NT-proBNP Concentrations in Canine Congenital Heart Disease. . *J Vet Intern Med* [abstract] 2009; 23: 686.

Schmidt MK, Reynolds CA, Estrada AH, Prosek R, Maisenbacher HW, Sleeper MM, Oyama MA. Effect of azotemia on serum N-terminal proBNP concentration in dogs with normal cardiac function: a pilot study. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S81-6.

Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 752-9.

Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267: 13928-32.

Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Jr., Francis GS, Mehra MR, Peacock WF, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 1-30.

Sisson D. Plasma levels of ANP, BNP, epinephrine, norepinephrine, serum aldosterone, and plasma renin activity in healthy cats and cats with myocardial disease. *J Vet Intern Med [abstract]* 2003; 17: 438.

Sonnenberg H, Honrath U, Chong CK, Wilson DR. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1986; 250: F963-6.

Stalis IH, Bossbaly MJ, Van Winkle TJ. Feline endomyocarditis and left ventricular endocardial fibrosis. *Vet Pathol* 1995; 32: 122-6.

Stingo AJ, Clavell AL, Heublein DM, Wei CM, Pittelkow MR, Burnett JC, Jr. Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and plasma. *Am J Physiol* 1992; 263: H1318-21.

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

Sugawara A, Nakao K, Morii N, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Saito Y,

Mukoyama M, Arai H, Nishimura K, et al. Synthesis of atrial natriuretic polypeptide in human failing hearts. Evidence for altered processing of atrial natriuretic polypeptide precursor and augmented synthesis of beta-human ANP. *J Clin Invest* 1988; 81: 1962-70.

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.

Takahashi T, Nakamura M, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Sakuma M, Tanaka F, Makita S, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Okayama A. Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: a community-based longitudinal study. *Atherosclerosis* 2009; 207: 298-303.

Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Takahashi A, Sugiyama M, Ohashi M, Ueda R, Dohi Y. Brain natriuretic peptide detects cardiac abnormalities in mass screening. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 257-62.

Takei Y, Takahashi A, Watanabe TX, Nakajima K, Sakakibara S. A novel natriuretic peptide isolated from eel cardiac ventricles. *FEBS Lett* 1991; 282: 317-20.

Takei Y, Ogoshi M, Inoue K. A 'reverse' phylogenetic approach for identification of novel osmoregulatory and cardiovascular hormones in vertebrates. *Front Neuroendocrinol* 2007; 28: 143-60.

Takemura G, Fujiwara H, Horike K, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Matsuda M, Kawamura A, Ishida M, Kida M, et al. Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with hemodynamics and histology in dilated human hearts. Immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens. *Circulation* 1989; 80: 1137-47.

Takemura G, Fujiwara H, Mukoyama M, Saito Y, Nakao K, Kawamura A, Ishida M, Kida M, Uegaito T, Tanaka M, et al. Expression and distribution of atrial natriuretic peptide in human hypertrophic ventricle of hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 181-90.

Takemura N, Koyama H, Sako T, Ando K, Motoyoshi S, Marumo F. Bovine atrial natriuretic peptide in heart failure. *J Endocrinol* 1990; 124: 463-7.

Tanigawa G, Jarcho JA, Kass S, Solomon SD, Vosberg HP, Seidman JG, Seidman CE. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: an alpha/beta cardiac myosin heavy chain hybrid gene. *Cell* 1990; 62: 991-8.

Tarnow I, Olsen LH, Kwart C, Hoglund K, Moesgaard SG, Kamstrup TS, Pedersen HD, Haggstrom J. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Vet J* 2009; 180: 195-201.

Taugner FM. Stimulation of the renin-angiotensin system in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Comp Pathol* 2001; 125: 122-9.

Thibault G, Charbonneau C, Bilodeau J, Schiffrin EL, Garcia R. Rat brain natriuretic peptide is localized in atrial granules and released into the circulation. *Am J Physiol* 1992; 263: R301-9.

Thomas CJ, May CN, Sharma AD, Woods RL. ANP, BNP, and CNP enhance bradycardic responses to cardiopulmonary chemoreceptor activation in conscious sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R282-8.

Thomas CJ, Woods RL. Haemodynamic action of B-type natriuretic peptide substantially outlasts its plasma half-life in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 369-75.

Thomas CJ, Woods RL. Do natriuretic peptides modify arterial baroreflexes in sheep? *Exp Physiol* 2004; 89: 709-15.

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

Tietgen K. Bestimmung von "Brain Natriuretic Peptide"(BNP) bei gesunden Hunden [Hochschulschrift, Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität 2004;

Tilley LP. Cardiomyopathy and thromboembolism in the cat. *Vet Med Small Anim Clin* 1975; 70: 313-6.

Tilley LP, Liu SK, Gilbertson SR, Wagner BM, Lord PF. Primary myocardial disease in the cat. A model for human cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1977; 86: 493-522.

Tissandier O, Nasr A, Rainfray M, Hamon-Vilcot B, Piette F. [Atrial natriuretic factor and brain natriuretic peptide. Variations in elderly subjects with heart failure]. *Presse Med* 1995; 24: 1837-41.

Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.

Tsukada T, Takei Y. Relative potency of three homologous natriuretic peptides (ANP, CNP and VNP) in eel osmoregulation. *Zoolog Sci* 2001; 18: 1253-8.

van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. The evolution of the natriuretic peptides - Current applications in human and animal medicine. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S9-21.

Van Vleet JF, Ferrans VJ. Myocardial diseases of animals. *Am J Pathol* 1986; 124: 98-178.

Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-8.

Vollmar AM, Montag C, Preusser U, Kraft W, Schulz R. Atrial natriuretic peptide and plasma volume of dogs suffering from heart failure or dehydration. *Zentralbl Veterinarmed A* 1994; 41: 548-57.

Wachter R, Pieske B. [Restrictive cardiomyopathy]. *Herz* 2005; 30: 558-64.

Wagner T. Tissue-Doppler-Imaging (TVI): Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity, Strain und Strain-Rate bei der Katze. [Hochschulschrift, Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2005;

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.

Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinci O, Muller KD, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004; 148: 612-20.

Wess G, Timper N, Hirschberger J. The Utility of NT-proBNP to Differentiate Cardiac and Respiratory Causes of Coughing or Dyspnea in Dogs. . *J Vet Intern Med [abstract]* 2007; 21: 608.

Wess G. Feline Kardiomyopathien. *CVE Kleintier* 2008; 6

Wess G, Daisenberger P, Hirschberger J. The Utility of NT-proBNP to Differentiate Cardiac and Respiratory Causes of Dyspnea in Cats. *J Vet Intern Med* [abstract] 2008; 22: 707.

Wess G, Butz V, Killich M, Schulze A, Hartmann K. Evaluation of NT-proBNP in the Diagnosis of Various Stages of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers *J Vet Intern Med* [abstract] 2009;

Wess G, Daisenberger P, Hirschberger J, Hartmann K. The Utility of NT-proBNP to Detect Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats and to Differentiate Disease Stage. *J Vet Intern Med* [abstract] 2009a; 23: 687.

Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Duff H. Radioimmunoassay and characterization of atrial natriuretic peptide in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 72-9.

Yasue H, Obata K, Okumura K, Kurose M, Ogawa H, Matsuyama K, Jougasaki M, Saito Y, Nakao K, Imura H. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989; 83: 46-51.

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.

Yasuno S, Usami S, Kuwahara K, Nakanishi M, Arai Y, Kinoshita H, Nakagawa Y, Fujiwara M, Murakami M, Ueshima K, Harada M, Nakao K. Endogenous cardiac natriuretic peptides protect the heart in a mouse model of dilated cardiomyopathy and sudden death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H1804-10.

Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.

Yukimura T, Ito K, Takenaga T, Yamamoto K, Kangawa K, Matsuo H. Renal effects of a synthetic alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP) in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1984; 103: 363-6.

Zeidel ML, Kikeri D, Silva P, Burrowes M, Brenner BM. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* 1988; 82: 1067-74.

Zieba M, Beardow A, Carpenter C, Farace G, Yeung KK, Ettinger S, Forney S. Analytical Validation of a Commercially Available Canine N-Terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide Elisa. *ACVIM Forum Proceedings*; San Antonio, Texas 2008;

IX. ANHANG

Tabelle 1: Die 20 kanonischen Aminosäuren mit zugehörigem Dreibuchstabencode.

Aminosäure	Dreibuchstabencode
Alanin	Ala
Arginin	Arg
Asparagin	Asn
Asparaginsäure	Asp
Cystein	Cys
Glutamin	Gln
Glutaminsäure	Glu
Glycin	Gly
Histidin	His
Isoleucin	Ile
Leucin	Leu
Lysin	Lys
Methionin	Met
Phenylalanin	Phe
Prolin	Pro
Serin	Ser
Threonin	Thr
Tryptophan	Trp
Tyrosin	Tyr
Valin	Val

Tabelle 2: Verhältnis des linksatrialen Durchmessers zum Durchmesser der Aorta (LA/Ao) bei den herzgesunden Katzen und den Patienten der verschiedenen Gruppen (0 = herzgesund, 1 = equivokale HCM, 2 = geringgradige HCM, 3 = mittelgradige HCM, 4 = hochgradige HCM, 5 = restriktive RCM, 6 = unklassifizierte UCM, Min. = Minimum, Max. = Maximum).

		Mittelwert	Median	Min.	Max.
0	LA/Ao	1,26	1,30	0,91	1,50
1		1,28	1,31	0,92	1,49
2		1,34	1,37	1,15	1,50
3		1,40	1,43	1,04	1,65
4		2,11	2,08	1,21	3,45
5		2,03	1,95	1,71	2,61
6		1,98	1,95	1,34	2,48

Tabelle 2: Linksventrikulärer Durchmesser und Wanddicken der herzgesunden Katzen und der Patienten in den einzelnen Stadien der HCM und Kardiomyopathie-Typen in cm (0 = herzgesund, 1 = equivokale HCM, 2 = ggr. HCM, 3 = mgr. HCM, 4 = hgr. HCM, 5 = RCM, 6 = UCM; LVIDd = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole; LVPWd = linksventrikuläre freie Wand in der Diastole; IVSd = linksventrikuläre septale Wand in der Diastole).

		Mittelwert	Median	Min	Max
0	LVIDd	1,60	1,56	1,16	2,31
	LVPWd	0,45	0,45	0,30	0,53
	IVSd	0,44	0,44	0,30	0,54
1	LVIDd	1,47	1,46	1,02	1,83
	LVPWd	0,49	0,52	0,36	0,59
	IVSd	0,49	0,49	0,38	0,59
2	LVIDd	1,44	1,48	1,09	1,81
	LVPWd	0,59	0,62	0,43	0,64
	IVSd	0,59	0,62	0,46	0,65
3	LVIDd	1,35	1,32	1,01	1,85
	LVPWd	0,64	0,64	0,50	0,70
	IVSd	0,62	0,64	0,49	0,69
4	LVIDd	1,45	1,41	0,97	2,31
	LVPWd	0,73	0,70	0,39	1,03
	IVSd	0,65	0,65	0,38	0,93
5	LVIDd	1,54	1,54	1,04	2,00
	LVPWd	0,47	0,44	0,39	0,59
	IVSd	0,47	0,48	0,26	0,54
6	LVIDd	1,60	1,65	1,02	1,88
	LVPWd	0,48	0,51	0,30	0,55
	IVSd	0,48	0,48	0,37	0,53

Tabelle 3: ISACHC Klassifizierung

Stadium	Beschreibung
1	Asymptomatische Tiere
1a	Im Röntgen keine Vergrößerung des Herzens
1b	Im Röntgen stellt sich das Herz vergrößert dar
2	Gering- bis mittelgradige Herzinsuffizienz
3	Hochgradige Herzinsuffizienz
3a	Ambulante Therapie der Erkrankung möglich
3b	Stationäre Aufnahme zur Stabilisierung nötig

Tabelle 4 : NYHA Klassifizierung

Stadium	Beschreibung
I	Herzkrankheit ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
IV	Manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

X. DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank geht an:

Herrn Prof. Dr. Johannes Hirschberger, meinem Doktorvater, für sein Interesse an diesem Thema und seine Unterstützung. Seine wertvollen Korrekturvorschläge und fachlichen Anregungen haben meine Arbeit sehr bereichert.

Dr. Gerhard Wess, meinem Betreuer, für dieses Thema, sein Vertrauen und seine Unterstützung. Danke, Gerhard, für Deine fachlichen Ratschläge und für meine kardiologische Ausbildung. Du hast sehr viel dazu beigetragen, dass die Kardiologie eine ganz besondere Bedeutung für mich hat und auch in Zukunft haben wird.

Herrn Prof. Ammer, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der LMU München, für die Bereitstellung des Labors und der Materialien zur Durchführung der Tests. Besonders bedanke ich mich bei seinem Mitarbeiter Thomas Christ, der unerwartet letztes Jahr verstorben ist. Er stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und hat somit sehr zum Gelingen dieser Studie beigetragen.

Herrn Dr. Oliver Mihatsch für die Erstellung der Programme zur Auswertung der Rohdaten und die „Übersetzung“ von Mathematik in Deutsch.

Herrn Prof. Küchenhoff und seine Mitarbeiterin Veronika Fensterer, Institut für Statistik der LMU München, für ihre Beratung, die unendliche Geduld und Hilfsbereitschaft.

Meine Familie, die mich seit Beginn des Studiums seelisch, freundschaftlich und finanziell unterstützt hat. Ohne Euch wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin.

Olli, meinen Verlobten, der mich trotz vieler Selbstzweifel immer wieder aufgebaut und an mich geglaubt hat. Außerdem danke ich Dir, dass Du mich in allen IT-Belangen so tatkräftig unterstützt hast.