

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

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Privatdozent Dr. Gerhard Wess

**Prospektive, randomisierte Studie zum Effekt von
Ramipril alleine oder in Kombination mit Sotalol
auf die Progression von frühen
Rhythmusstörungen bei der Dilatativen
Kardiomyopathie beim Dobermann**

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

von Claudia Glatzmeier
aus Günzburg

München 2012

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Wess

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hermanns

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann Pinscher	2
1.1.	Prävalenz und Ätiologie.....	2
1.2.	Pathophysiologie.....	2
1.3.	Krankheitsverlauf.....	3
1.4.	Frühe Rhythmusstörungen.....	4
1.5.	Diagnose	5
1.6.	Therapie	7
2.	Ventrikuläre Arrhythmien.....	8
2.1.	Pathophysiologie.....	8
2.2.	Arrhythmieformen	11
2.3.	Sekudentod.....	15
2.4.	Ursachen für ventrikuläre Arrhythmien.....	16
2.5.	Diagnose	17
2.6.	Einteilung ventrikulärer Arrhythmien.....	18
2.7.	Therapie ventrikulärer Arrhythmien	19
2.7.1.	Therapiebeginn und Risikoeinschätzung	19
2.7.2.	Antiarrhythmika	20
2.7.3.	Sotalol	22
2.7.3.1.	Sotalol – Elektrophysiologie.....	22
2.7.3.2.	Sotalol – Proarrhythmogenes Potential.....	23
2.7.3.3.	Sotalol – Einsatz beim Hund.....	23
2.7.4.	Therapie ventrikulärer Arrhythmien in der Humanmedizin	24
3.	ACE-Inhibitoren	25
3.1.	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	25
3.2.	Wirkung und Wirkstoffe	27
3.3.	ACE-Inhibitoren in der Humanmedizin.....	28
3.4.	ACE-Inhibitoren in der Tiermedizin.....	29
III.	MATERIAL UND METHODEN	32
1.	Patienten	32

2.	Untersuchungen	32
2.1.	Anamnese.....	33
2.2.	Klinische und kardiovaskuläre Untersuchung	33
2.3.	Elektrokardiographische Untersuchung.....	33
2.3.1.	Kurzzeit-EKG	33
2.3.2.	Holter-EKG.....	34
2.4.	Echokardiographische Untersuchung	36
2.4.1.	2D-Ultraschall.....	36
2.4.2.	Motion-Mode	37
2.4.3.	Farb- und Geschwindigkeitsdoppler	37
2.4.4.	Simpson-Messung.....	38
3.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	39
4.	Endpunkte	40
5.	Therapiegruppen.....	41
5.1.	Kontrollgruppe	41
5.2.	Ramipril-Gruppe	41
5.3.	Ramipril & Sotalol-Gruppe.....	41
6.	Statistische Auswertung	42
6.1.	Überprüfung der Randomisierung	42
6.2.	Verteilung der Endpunkte	42
6.3.	Prognostische Faktoren	43
6.4.	Zeit bis Malignität der Arrhythmien zunimmt.....	43
6.5.	Effekte auf Arrhythmien	43
IV.	ERGEBNISSE.....	45
1.	Gesamtpopulation	45
2.	Überprüfung der Randomisierung.....	45
3.	Verteilung der Endpunkte	47
3.1.	Definierte Endpunkte	48
3.2.	Zensierte Fälle.....	49
4.	Sekudentod-Gruppe im Vergleich zur Restpopulation.....	50
5.	Zeitlicher Verlauf bis zum Erreichen des Endpunktes	52
5.1.	Vergleich aller Gruppen.....	53

5.2.	Vergleiche von einzelnen Gruppen.....	54
6.	Therapieeffekte auf Arrhythmie-Parameter	55
6.1.	Effekte auf die Anzahl an VES	56
6.2.	Effekte auf die Maximalgeschwindigkeit der VES	58
6.3.	Effekte auf die Arrhythmie-Grade	59
V.	DISKUSSION	61
1.	Einschlusskriterien	61
2.	Randomisierung	62
3.	Verteilung der Endpunkte	64
4.	Prognostische Faktoren	66
5.	Zeitlicher Verlauf.....	69
6.	Therapieeffekte	71
7.	Limitationen	75
8.	Ausblick	75
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	77
VII.	SUMMARY	79
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	81
IX.	ANHANG.....	99
X.	DANKSAGUNG.....	106

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-Konvertierendes-Enzym
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
Ao	Aorta
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AT 1	Angiotensin-Rezeptor 1
AT 2	Angiotensin-Rezeptor 2
AT II	Angiotensin II
AV	Atrioventrikular
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CHF	Kongestives Herzversagen
cTnI	Kardiales Troponin-I
CW	Continuous-Waved-Doppler
d. h.	Das heißt
DAD	Späte Nachdepolarisationen
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EAD	Frühe Nachdepolarisationen
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESAVM	Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring
ESV	Endsystolisches Volumen
Holter	24-Stunden-EKG
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LA	Linkes Atrium
M	Meter
m ²	Quadratmeter
ME	Mitralklappenendokardiose
Min	Minute
ml	Milliliter
M-Mode	Motion-Mode
Ng	Nanogramm

NT-proBNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
Pmol	Pikomol
PW	Pulsed-Waved-Doppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Renin-Angiotensin-System
Sek	Sekunde
SSSM	Simpson-Scheibchen-Summations-Methode
US	Untersuchung
V	Geschwindigkeit
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VES-Anzahl	Anzahl an ventrikulären Extrasystolen in 24 Stunden
V-Max	Maximalgeschwindigkeit
VPC	Ventricular premature contraction
VTAC	Ventrikuläre Tachykardie
z. B.	Zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Der Dobermann Pinscher ist eine der am häufigsten betroffenen Rassen der Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) mit einer Prävalenz von bis zu 58,2 % in Europa (WESS et al., 2010d). Die Krankheit wird autosomal dominant vererbt und verläuft in drei Phasen. In der ersten Phase befindet sich der Schaden nur auf zellulärer Ebene und kann bisher nicht diagnostiziert werden. In der zweiten Phase, auch okkultes Stadium genannt, entwickeln sich Arrhythmien und oder Echoveränderungen, das betroffene Tier zeigt jedoch keine Symptome. Die dritte Phase ist durch klinische Symptome wie Synkopen, Leistungsschwäche und Dyspnoe gekennzeichnet (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS et al., 2007).

Das okkulte Stadium beginnt meist mit Rhythmusstörungen, welche bei Progression der Krankheit an Malignität zunehmen und zum Sekudentod führen können (CALVERT et al., 2000a). Therapeutisch stellt dieses Krankheitsstadium eine große Herausforderung dar, da bis heute weder die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für einen Therapiebeginn, noch die Frage nach der effektivsten Therapie geklärt werden konnte. In einer im Jahr 2009 veröffentlichten retrospektiven Studie über 91 Dobermänner mit asymptomatische Echoveränderungen wurde gezeigt, dass ACE-Inhibitoren die Progression der Krankheit verlangsamen können (O'GRADY et al., 2009). Welchen Nutzen eine Therapie bei Hunden mit frühen Rhythmusstörungen spielt, wurde bisher nicht untersucht.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer Therapie mit einem ACE-Inhibitor (Ramipril) alleine oder in Kombination mit einem Antiarrhythmikum (Sotalol) auf die Progression der DCM beim Dobermann mit frühen Rhythmusstörungen zu untersuchen.

Die Studienpopulation umfasste 39 Dobermänner mit frühen Arrhythmien und unauffälligem Ultraschallbefund. Die Tiere wurden prospektiv und randomisiert einer der beiden Therapiegruppen (Ramipril und Ramipril & Sotalol) oder der Kontrollgruppe zugeteilt und in dreimonatigen Abständen nachuntersucht. Jede Untersuchung beinhaltete ein Echokardiogramm und ein 24-Stunden-EKG (Holter).

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann Pinscher

Die DCM ist eine primäre Herzmuskelerkrankung, welche durch eine verminderte Kontraktilität und eine exzentrische Hypertrophie der Ventrikel gekennzeichnet ist. Betroffen sind vor allem großwüchsige Hunde, wobei der Dobermann zu den am häufigsten betroffenen Rassen zählt. Die DCM beim Dobermann stellt dabei eine Sonderform dieser Krankheit dar. Der Unterschied zu anderen Rassen besteht darin, dass neben Ultraschallveränderungen meist auch Arrhythmien eine große Rolle im Krankheitsverlauf spielen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; HOGAN & GREEN, 2009).

1.1. Prävalenz und Ätiologie

Die Häufigkeit der DCM beim Dobermann liegt laut klinischen Studien in den USA und Kanada zwischen 45 % und 63 % (HAZLETT et al., 1983; O'GRADY, 1998; CALVERT & MEURS, 2000). Die bisher einzige Studie beim Dobermann in Europa ergab eine Prävalenz von 58,2 % (WESS et al., 2010d).

Wie in der Humanmedizin bereits seit längerem bekannt, konnte auch beim Dobermann eine autosomal-dominante Vererbung der DCM nachgewiesen werden (MEURS et al., 2007). In einer erst kürzlich veröffentlichten europäischen genomweiten Assoziationsstudie konnte gezeigt werden, dass ungefähr 50 % aller betroffenen Dobermann Pinscher eine Mutation auf dem Chromosom 5 aufweisen (MAUSBERG et al., 2011).

1.2. Pathophysiologie

Strukturveränderungen am Myokard sind histologisch vorwiegend durch eine fettige Degeneration der Myozyten gekennzeichnet. Dies bedeutet, dass Herzmuskelfasern, hauptsächlich des linken Ventrikels, degenerieren und durch Kollagenfasern und Fettzellen ersetzt werden. Dadurch wird die Myokardstruktur zerstört (EVERETT et al., 1999; TIDHOLM & JONSSON, 2005). Als Folge der Veränderungen entstehen oftmals Arrhythmien. Zusätzlich nimmt die

Kontraktilität ab, wodurch sich das Schlagvolumen vermindert. Der Körper kompensiert dies, indem er durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) das zirkulierende Blutvolumen erhöht. Mehr Volumen führt jedoch in den Ventrikeln zu erhöhtem enddiastolischem Wandstress und zur exzentrischen Hypertrophie. Bei zunehmender Verschlechterung der systolischen Funktion kann die normale Herzfunktion trotz Kompensationsmechanismen vor allem bei Anstrengung nicht aufrechterhalten werden. Häufig wird dies durch eine sekundäre Insuffizienz der Mitralklappe verkompliziert. Kann sich der Ventrikel nicht weiter ausdehnen, so staut sich Blut zurück in die Lungengefäße und es entsteht ein Lungenödem. Ist der rechte Ventrikel betroffen, kommt es zu Aszites (KITTLESON, 1998a; HAMLIN, 1999).

1.3. Krankheitsverlauf

Die Erkrankung beim Dobermann beginnt typischerweise mit Arrhythmien, welche zum ersten Mal im Alter von zwei bis vier Jahren auftreten. Das Einsetzen der Krankheit unter einem Jahr oder im hohen Alter ist zwar seltener, jedoch möglich (CALVERT & MEURS, 2009). Der Verlauf kann in drei Phasen beschrieben werden. In der ersten Phase befindet sich der Schaden nur auf zellulärer Ebene. Es können weder echokardiographisch noch elektrokardiographisch Abnormitäten festgestellt werden. Das betroffene Tier ist klinisch gesund. Die zweite Phase ist durch morphologische oder elektrische Veränderungen charakterisiert, welche einzeln oder gleichzeitig auftreten können. Der Hund zeigt eine systolische und später auch eine diastolische Dysfunktion im Ultraschall und ventrikuläre Rhythmusstörungen im Holter. Da der Dobermann dem Besitzer noch immer gesund erscheint, wird diese Phase als okkult bezeichnet. Etwa 25 - 30 % der Tiere sterben in diesem Stadium am Sekudentod (CALVERT et al., 2000a). Die dritte Phase ist gekennzeichnet durch kongestives Herzversagen (CHF) und die dazugehörigen klinischen Anzeichen wie Leistungsschwäche, Husten und Dyspnoe. Bis zu einem Drittel der betroffenen Hunde sterben auch in diesem Stadium am Sekudentod. Die restlichen Tiere sterben an den Folgen von CHF. Die mittlere Überlebenszeit nach Einsetzen der Symptome liegt bei elf Wochen (CALVERT et al., 1997a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Innerhalb der Rasse scheint es jedoch Unterschiede

zwischen den Geschlechtern zu geben. Hündinnen zeigen einen langsameren Krankheitsverlauf und oftmals über längere Zeit nur Arrhythmien. Rüden dagegen entwickeln schneller echokardiographische Veränderungen und CHF (WESS et al., 2010d). In Abbildung (Abb.) 1 wird der Verlauf der DCM beim Dobermann graphisch dargestellt.

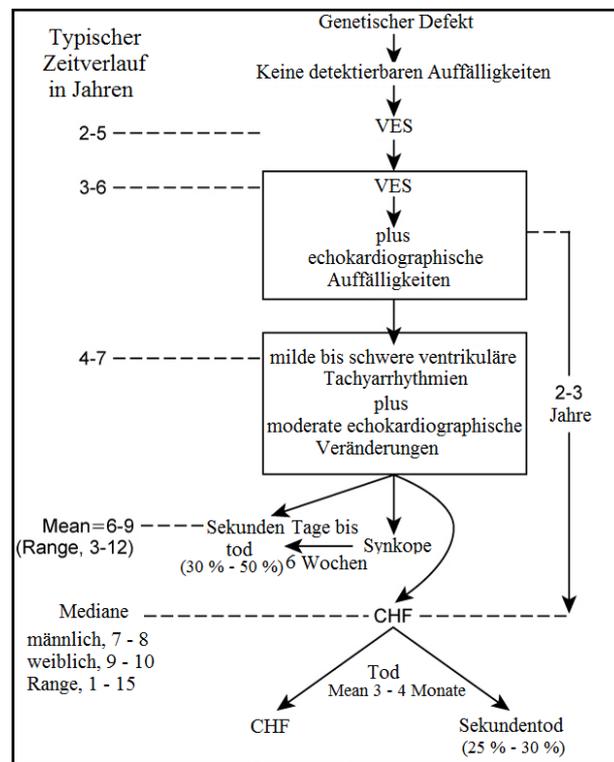


Abbildung 1: Typischer Verlauf der DCM beim Dobermann Pinscher. Der Krankheitsverlauf ist beschleunigt, wenn bereits in jungen Jahren Anzeichen der Erkrankung vorhanden sind und langsamer wenn sie erst im hohen Alter auftreten. Zeigen Tiere Synkopen, so ist es wahrscheinlicher, dass sie frühzeitig am plötzlichen Herztod sterben und nicht am CHF. Angelehnt an Calvert & Meurs in „Kirk’s Current Veterinary Therapy“ (CALVERT & MEURS, 2009).

1.4. Frühe Rhythmusstörungen

Ventrikuläre Extrasystolen (VES) sind oftmals die ersten Anzeichen für die okkulte Krankheitsphase beim Dobermann. Mehr als 50 VES in 24 Stunden werden bereits als diagnostisch für die Krankheit angesehen (O’GRADY & O’SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Laut einer neueren Studie gelten jedoch über 50 VES in zwei Untersuchungen innerhalb eines Jahres als bestes Diagnosekriterium (GERAGHTY, 2011). Ein bis zwei Jahre nachdem Arrhythmien im Holter festgestellt wurden, stellt sich in den meisten Fällen auch das Herz im Ultraschall eindeutig verändert dar (CALVERT & MEURS, 2009).

Die Arrhythmien bei betroffenen Hunden sind anfangs für gewöhnlich nur mild, d. h. die Anzahl reicht von unter Hundert bis zu wenigen Tausend, jedoch kommen keine lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien (VTAC) vor. Hochfrequente VTACs sind häufiger zu detektieren, wenn zusätzlich morphologische Veränderungen auftreten (CALVERT & MEURS, 2009).

1.5. Diagnose

Die DCM wird beim Dobermann häufig erst diagnostiziert, wenn Symptome auftreten oder das Tier am Sekudentod gestorben ist (CALVERT et al., 2000a). Um schon früher im Krankheitsverlauf therapeutisch eingreifen zu können und auch aus züchterischem Interesse, ist es wichtig, die Krankheit so früh wie möglich zu diagnostizieren. Holter- und echokardiographische Untersuchungen gelten als Goldstandard zur Diagnose des okkulten Stadiums (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001). Es wird empfohlen, diese ab einem Alter von zwei bis drei Jahren jährlich durchzuführen (CALVERT & MEURS, 2009). Kurzzeit- und Fünf-Minuten-EKG sind nicht ausreichend, um das okkulte Stadium sicher auszuschließen (WESS et al., 2010c). Echokardiographisch galt der Motion-Mode (M-Mode) lange Zeit als beste Methode zur DCM-Diagnostik (CALVERT & BROWN, 1986; O'GRADY & HORNE, 1995; DUKES-MCEWAN et al., 2003; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Mittels M-Mode können die Innendurchmesser der Kammern sowie die der Kammerwände jeweils in der Systole und der Diastole gemessen werden und mittels mathematischer Formeln das Volumen berechnet werden (KITTLESON, 1998c). Calvert und Mitarbeiter hatten bereits im Jahr 1986 diese Methode beim Dobermann untersucht und konnten zeigen, dass der M-Mode zur Diagnose und zur Beurteilung von Progression und Therapieerfolgen nützlich ist (CALVERT & BROWN, 1986). In einer Untersuchung mit gesunden und an DCM erkrankten Dobermännern wurde zudem ein Punkteschema zur Diagnose erstellt, da Einzelwerte zur Diagnose nicht ausreichend waren. Dafür wurden M-Mode-Werte, Doppler-Werte und Messungen im 2D-Bild mit in die Auswertungen aufgenommen (BALOI, 2003). In der Humanmedizin wird dagegen schon längere Zeit die biplane Simpson-Scheibchen-Summations-Methode (SSSM) von der „European Association of Echocardiography“ und der „American Society of Echocardiography“ als Methode der Wahl zur Volumenmessung empfohlen.

Dabei wird der Ventrikel am Endokard umrandet und anschließend in parallele Zylinder aufgeteilt, die Volumina der Zylinder jeweils summiert und somit das endsystolische und enddiastolische Volumen berechnet. Vorteile der Simpson-Methode sind zum Einen, dass mathematische Fehler minimiert werden und zum Anderen, dass auch ungewöhnliche Ventrikelformen genau bemessen werden können (LANG et al., 2006). In der Tiermedizin konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die SSSM dem M-Mode bei der frühen Diagnose der DCM beim Dobermann überlegen ist. Das Volumen des linken Ventrikels kann sowohl in der rechtsparasternalen Längsachse, als auch im linksapikalen Vierkammerblick gemessen werden. Die Methode zeigte außerdem eine gute Reproduzierbarkeit. Als Grenzwerte für den Dobermann konnten ein enddiastolisches Volumen (EDV) von $> 95 \text{ ml/m}^2$ und ein endsystolisches Volumen von $> 55/\text{m}^2$ (ESV) ermittelt werden (WESS et al., 2010b).

Verstärktes Interesse gilt zur Zeit der Evaluation von kardialen Biomarkern als diagnostisches Mittel bei der Früherkennung von Herzerkrankungen. Für Herzultraschall- und Holter-Untersuchungen sind teures Equipment und erfahrenes Personal nötig, was nicht immer zur Verfügung steht. Zusätzlich sind diese Untersuchungen mit hohen Kosten für die Besitzer verbunden. Aus diesen Gründen sind Bluttests für die Diagnosestellung sehr gefragt (WESS et al., 2010a). Kardiales Troponin-I (cTnI) ist ein Herzmuskelprotein, welches bei der Regulation der Muskelkontraktion eine Rolle spielt. Kommt es zu Schäden an der Zellmembran oder zur Nekrose von Herzmuskelzellen, so wird cTnI freigesetzt und kann im Blut gemessen werden (SCHOBER, 2005). Beim Dobermann konnte nachgewiesen werden, dass die DCM mit einer Erhöhung des kardialen Troponin-I einhergeht und dass ein Wert über $0,22 \text{ ng/ml}$ im Plasma ein Hinweis auf eine beginnende Erkrankung sein kann und deshalb Anlass zur kardiologischen Untersuchung und frequenteren Kontrollen gibt (WESS et al., 2010a). Ein weiterer kardialer Biomarker ist das N-terminale B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP). Natriuretische Peptide sind Hormone, die als Regulatoren für die Salz- und Wasserhomöostase und den Blutdruck dienen. B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) wird unter normalen Bedingungen hauptsächlich im Myokard der kardialen Atrien gebildet. Bei pathologischen Zuständen wie z. B. chronischer Volumenüberladung, wird jedoch der Muskel des Ventrikels zur Hauptquelle für die Synthese. Durch Spaltung einer Vorstufe von BNP, entsteht jeweils zusätzlich

das inaktive Spaltprodukt NT-proBNP, welches eine längere Halbwertszeit als das aktive BNP besitzt (SCHOBER, 2005). NT-proBNP ist bei der DCM beim Dobermann erhöht und hat das Potential, als zusätzliche diagnostische Methode eingesetzt zu werden (OYAMA et al., 2007; WESS et al., 2011). Bei einer Konzentration von > 400 pmol/l sollten eine weitere kardiologische Abklärung und regelmäßige Kontrollen erfolgen. Dieser Grenzwert gilt bisher jedoch nur für den in der Studie von Wess und Mitarbeiter verwendeten Test (WESS et al., 2011).

1.6. Therapie

Es gibt keine eindeutige Therapieempfehlung für das okkulte Stadium der DCM. Über den Einsatz von ACE-Inhibitoren, Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten und β -Blockern wird viel diskutiert. Große prospektive Studien, die einen positiven Effekt belegen, fehlen jedoch (CALVERT & MEURS, 2009). Eine retrospektive Studie beim Dobermann von 2009 lässt vermuten, dass eine frühe Therapie mit ACE-Inhibitoren die Zeit bis zum Herzversagen verlängert. In dieser Studie wurden 91 Dobermänner mit asymptomatischen Echoveränderungen bis zum Eintreten von CHF untersucht. Die 57 mit ACE-Inhibitoren therapierten Hunde blieben signifikant länger symptomfrei als die Kontrollgruppe (O'GRADY et al., 2009). Mehr Einigkeit herrscht dagegen über den Einsatz von Pimobendan als Medikament der Wahl bei systolischer Dysfunktion. Pimobendan ist ein Inhibitor der Phosphodiesterase III und ein Kalziumsensitizer und hat somit positiv-inotrope und vasodilatatorische Eigenschaften (CALVERT & MEURS, 2009; FUENTES, 2009). Eine Verlängerung des asymptomatischen Stadiums der DCM beim Dobermann ist jedoch nicht durch klinische Studien bewiesen (FUENTES, 2009).

Kriterien für den Beginn einer antiarrhythmischen Therapie sind ebenfalls umstritten. Synkopen, VTACs, mehrere Tausend VES sowie viele Couplets und Triplets pro 24 Stunden (nähere Beschreibung siehe Kapitel 2.2) werden meist als Indikation für einen Therapiestart angesehen (CALVERT & MEURS, 2009). Als Antiarrhythmika kommen diverse Medikamente der Klassen I, II und III zum Einsatz. Vergleichende Studien beim Dobermann sind bislang jedoch nicht veröffentlicht worden. Auf persönlichen Präferenzen und Erfahrungen beruhend,

werden häufig β -Blocker, Sotalol, Mexiletin und Amiodaron eingesetzt (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009). Da alle Antiarrhythmika unerwünschte Effekte und vor allem auch proarrhythmogenes Potential besitzen, sollten mögliche Nebenwirkungen gegen die sehr schwer zu beweisenden Vorteile abgewogen werden, bevor man eine Therapie beginnt (ETTINGER, 2009b). Auf die Therapie wird ausführlich in Kapitel 2.7. eingegangen.

Die Therapie im Stadium des CHF basiert auf Entwässerung zur Kontrolle des Lungenödems. Medikament der Wahl ist das Schleifendiuretikum Furosemid (KITTLESON & KIENLE, 1998; HOGAN & GREEN, 2009; SCHROEDER, 2009). Zusätzlich gehören ACE-Inhibitoren und Pimobendan zur Standardtherapie im dekompensierten Krankheitsstadium. Eine längere mediane Zeit bis zum Therapieversagen mit diesen Medikamenten, d. h. bis eine erneute Dekompensation eintritt, wurde mehrfach wissenschaftlich nachgewiesen (COVE, 1995; ETTINGER et al., 1998; FUENTES et al., 2002; LOMBARD, 2003; O'GRADY et al., 2008). Falls ein Sekudentodrisiko besteht, sollten zusätzlich Antiarrhythmika verabreicht werden (CALVERT & MEURS, 2009).

2. Ventrikuläre Arrhythmien

Jeder Herzrhythmus, der nicht vom Sinusknoten ausgeht, der keine normale Frequenz oder kein regelmäßiges Intervall hat, wird als Arrhythmie klassifiziert. Häufig gehen diese von geschädigtem oder krankem Myokard aus (KITTLESON, 1998b). Entsteht der Rhythmus unterhalb der Bifurkation des Hisschen Bündels, so spricht man von einer ventrikulären Arrhythmie. Diese kann in den Schenkeln des Hisschen Bündels, dem Purkinje-System oder den ventrikulären Myokardzellen generiert werden (GARCIA & MILLER, 2004).

2.1. Pathophysiologie

Bei der Entstehung von Arrhythmien unterscheidet man zwischen zwei Mechanismen: Die abnorme Impulsweiterleitung und die abnorme Impulsformation, wobei auch eine Kombination der beiden möglich ist (HOFFMAN & ROSEN, 1981; KITTLESON, 1998b).

Störungen bei der Impulsweiterleitung können zu Bradyarrhythmien führen, wenn der Impuls im Leitungssystem verlangsamt oder blockiert wird und zu Tachyarrhythmien, wenn die Impulsausbreitung im Myokard gestört wird. In krankem oder verändertem Myokardgewebe ist das Ruhemembranpotential aufgrund von Schäden an der Zellmembran oftmals weniger negativ (WIT & CRANEFIELD, 1978; KITTLESON, 1998b). Dies führt zur Blockade der schnellen Einwärtskanäle, was einen langsamen Ioneneinstrom und somit eine langsame Erregung der Zelle oder sogar einen Block der Erregungweiterleitung bedingt (CRANEFIELD & HOFFMAN, 1971; CRANEFIELD, 1977; KITTLESON, 1998b). Trifft dieser Impuls, nachdem er langsam durch das veränderte Myokard gewandert ist, auf gesundes Gewebe, welches nicht mehr refraktär ist, kann das Myokard neu erregt werden. Wird der Impuls geblockt, besteht die Gefahr, dass das geschädigte Myokard von der anderen Seite erregt wird. Der Impuls wird also retrograd weitergeleitet und kann ebenfalls am Ende auf wieder erregbare Zellen treffen, wie in Abb. 2 graphisch dargestellt. Geschieht die erneute Stimulation des gesunden Myokards vor dem nächsten Sinusschlag, entsteht eine ventrikuläre Extrasystole oder eine kreisende Erregung, auch genannt Reentry-Mechanismus. Durch Reentries können gefährliche Tachyarrhythmien, Kammerflattern und Kammerflimmern entstehen (WIT et al., 1972; HOFFMAN & ROSEN, 1981; KITTLESON, 1998b; DANGMAN, 1999; ANTZELEVITCH, 2001).

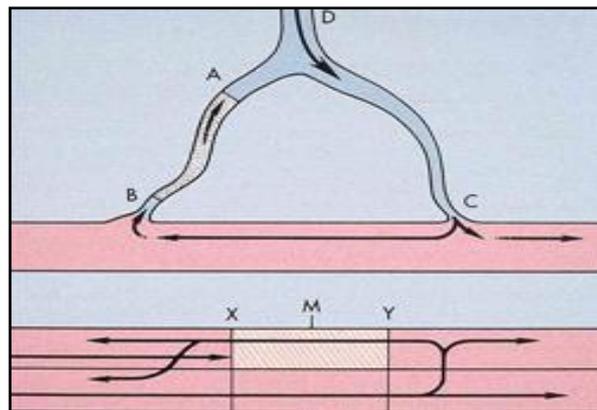


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Reentry. Die obere Skizze zeigt eine verzweigte Purkinje-Faser. Die Erregung (Pfeil) sollte von D zu C und B gleichzeitig weitergeleitet werden. Da die Region zwischen A und B verändert ist, wird der Impuls dort antegrad geblockt. Kommt der Impuls von C zu B, kann er dort langsam weiter von B zu A geleitet werden und erreicht bei A repolarisiertes Gewebe. Der Impuls kann dieses Gewebe erneut erregen und es entsteht ein Reentry. Ähnliches zeigt auch die untere Skizze mit parallelen Fasern (KITTLESON, 1998b).

Geht die abnorme Impulsformation von Schrittmacherzellen aus, spricht man von gesteigertem oder gesenktem normalen Automatismus. Wird ein Impuls in Zellen generiert, die keine Schrittmacherzellen sind (Myokardzellen) oder eine sehr langsame Frequenz haben (Purkinje-Zellen), so wird dies als abnormer Automatismus oder getriggerte Aktivität bezeichnet (KITTLESON, 1998b).

Abnormer Automatismus, dargestellt in Abb.3, kommt in Zellen mit höherem Ruhemembranpotential (-50 bis -30 Volt) vor, welches nicht stabil ist und wegen eines langsamen Kalziumeinstromes spontan depolarisieren können (JANSE, 1992; KITTLESON, 1998b). Ist die Rate dieser ektope Impulsformation höher als die Sinusrate, entstehen Extrasystolen oder Tachykardien. Dieser Mechanismus ist für viele ventrikuläre Tachyarrhythmien verantwortlich und kann bei allen Krankheiten auftreten, die das Myokard schädigen (KITTLESON, 1998b; DANGMAN, 1999).

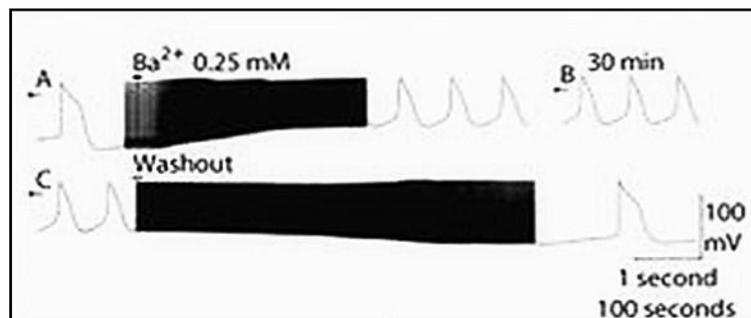


Abbildung 3: Aktionspotentiale einer isolierten Purkinje-Faser. Das erste Aktionspotential (A) ist normal und mit einer hohen Papiergeschwindigkeit aufgenommen. Anschließend wird die Papiergeschwindigkeit verlangsamt und Bariumchlorid dazugegeben, worauf das Ruhepotential von -90 auf ungefähr -55 Volt ansteigt und mit einer hohen Frequenz depolarisiert. Der abnorme Automatismus hält an (B) bis das Bariumchlorid ausgewaschen wird (C) (KITTLESON, 1998b).

Die getriggerte Aktivität spielt sich vorwiegend in Myokardzellen ab und ist im Gegensatz zum abnormen Automatismus von einem vorangegangenen Aktionspotential abhängig (HOFFMAN & ROSEN, 1981). Man unterscheidet frühe Nachdepolarisationen (EADs) und späte Nachdepolarisationen (DADs). EADs unterbrechen die zweite und dritte Phase des Aktionspotentials. Die Erregung schwingt bis zum Schwellenwert, um dann die Zelle erneut zu depolarisieren. Diese Art von Impulsformation kommt vermehrt bei niedrigem Kalium, bei langsamen Herzfrequenzen und unter Einfluss bestimmter Antiarrhythmika (Sotalol, Quinidin, Procainamid, Bretylium) vor. Eine

Rhythmusstörung, die durch diesen Mechanismus entsteht, ist z. B. die gefährliche Tachyarrhythmie „Torsade de Pointe“ (siehe Kapitel 2.2). DADs entstehen, wenn das vollständig depolarisierte Ruhemembranpotential zum Schwellenwert schwingt und eine Depolarisation auslöst. Hierbei scheint eine erhöhte intrazelluläre Kalziumfreisetzung die Hauptursache zu sein, was vor allem beim Einsatz von Digitalisglykosiden vorkommt (CRANEFIELD & HOFFMAN, 1971; CRANEFIELD, 1977; HOFFMAN & ROSEN, 1981; JANSE, 1992; KITTLESON, 1998b; DANGMAN, 1999).

2.2. Arrhythmieformen

Ventrikuläre Tachyarrhythmien sind die häufigsten Rhythmusstörungen bei Hunden und Katzen. Die einfachste Form davon sind ventrikuläre Extrasystolen. Diese erscheinen im EKG als breite, bizzare Komplexe ohne P-Welle, mit großen T-Wellen entgegengesetzter Polarität und kommen zu früh im kardialen Zyklus (KITTLESON, 1998b). In Abb. 4 sind VES und ein normaler Sinusrhythmus zum Vergleich dargestellt.



Abbildung 4: Im Bild oben ist ein normaler Sinusrhythmus zu sehen (25 mm/sek) (CÔTÉ, 2009). Im unteren Bild stellt der vierte Komplex eine ventrikuläre Extrasystole dar (50 mm/sek) (KITTLESON, 1998b).

Ventrikuläre Extrasystolen können einzeln oder auch in komplexeren Formen vorkommen. Ist jeder zweite Herzschlag eine VES, so spricht man von einem ventrikulären Bigeminus. Dementsprechend von einem Trigeminus oder

Quadrigeminus, wenn jeweils nur jeder dritte oder vierte Schlag von einem ektopen Fokus aus dem Ventrikel kommt (GARCIA & MILLER, 2004). Beispiele dieser Arrhythmieformen sind in Abb. 5 dargestellt.

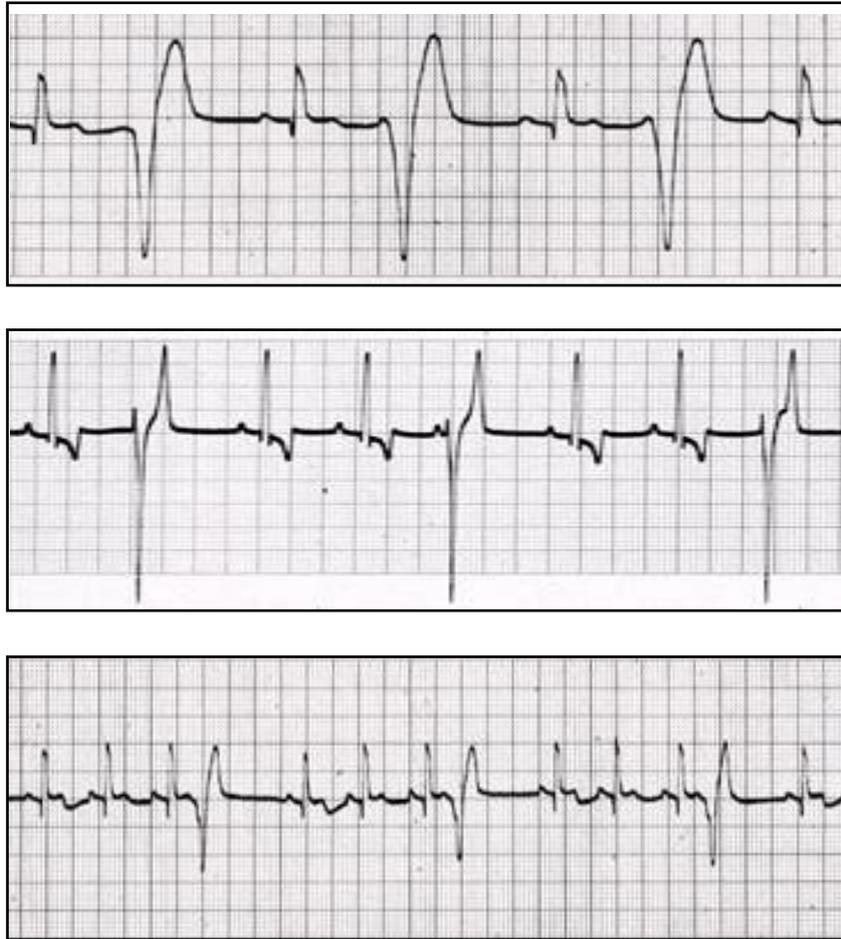


Abbildung 5: Das erste Bild zeigt einen ventrikulären Bigeminus (50 mm/sek), das mittlere Bild einen Trigemini (25 mm/sek) und das unterste Bild einen Quadrigeminus (25 mm/sek) (KITTLESON, 1998b).

Treten zwei Extrasystolen hintereinander auf, so wird dies als Couplet bezeichnet. Drei aufeinanderfolgende Extraschläge werden entweder als Triplet oder als Salve klassifiziert. Salven sind Gruppen von drei oder mehr VES, die sequentiell auftreten (KITTLESON, 1998b; GARCIA & MILLER, 2004). Couplets, Triplets und Salven sind in Abb. 6 dargestellt.

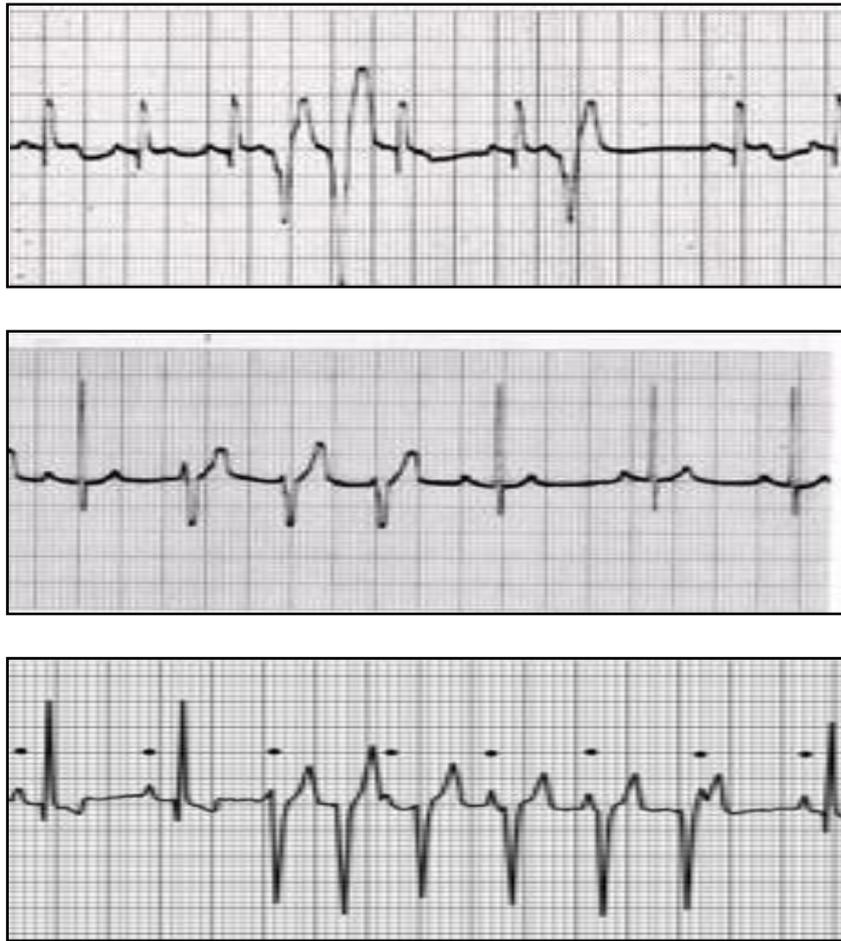


Abbildung 6: Auf der ersten Darstellung ist ein ventrikuläres Couplet zu sehen, die zweite Abbildung zeigt ein Triplet (25 mm/sek) (KITTLESON, 1998b) und das dritte Bild eine Salve (25 mm/sek) (GARCIA & MILLER, 2004).

Entsteht eine VES während der relativen Refraktärzeit der vorangegangenen T-Welle, so wird dies „R auf T-Phänomen“ genannt (GARCIA & MILLER, 2004). R auf T-Phänomene gelten als besonders gefährlich, da sie ein hohes Potential besitzen, Kammerflimmern auszulösen (KITTLESON, 1998b; GARCIA & MILLER, 2004; CÔTÉ, 2009). Abb. 7 zeigt dieses Phänomen.



Abbildung 7: Der dritte und sechste Komplex stellt jeweils ein R auf T-Phänomen dar (PELICANO et al., 2002)

Eine VTAC ist durch drei oder mehr aufeinanderfolgende VES definiert (siehe Abb. 8). Dabei unterscheidet man zwischen monomorph, d. h. alle Komplexe sehen gleich aus und polymorph, wenn die Komplexe unterschiedliche Erscheinungsformen haben (GARCIA & MILLER, 2004).

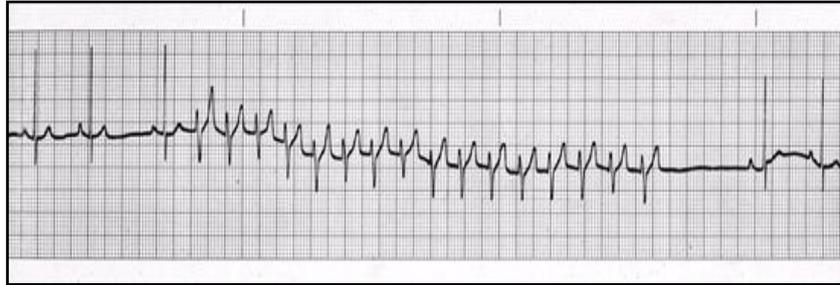


Abbildung 8: Im Bild ist eine monomorphe VTAC dargestellt, die beim vierten Komplex beginnt und 16 Schläge lang ist (25 mm/sek) (KITTLESON, 1998b).

Desweiteren unterscheiden sich VTACs in ihrer Dauer, wobei ab ungefähr 30 Sekunden von andauernden Tachykardien gesprochen wird. Besonders wichtig ist die Frequenz des ventrikulären Rhythmus, da schnelle Frequenzen die Herzarbeit beeinträchtigen und zu Hypotension und Synkopen führen können (KITTLESON, 1998b). Tritt eine Tachykardie mit einer Frequenz $< 180/\text{min}$ auf, so wird sie nicht als VTAC, sondern als beschleunigter idioventrikulärer Rhythmus bezeichnet (KITTLESON, 1998b). Ist die Rate so hoch, dass man den QRS-Komplex nicht mehr von der T-Welle unterscheiden kann, so handelt es sich um Kammerflattern, was häufig sehr rasch in Kammerflimmern übergeht (siehe Abb. 9). Kammerflimmern stellt sich als unruhige Linie im EKG dar und repräsentiert einen terminalen Rhythmus (KITTLESON, 1998b).

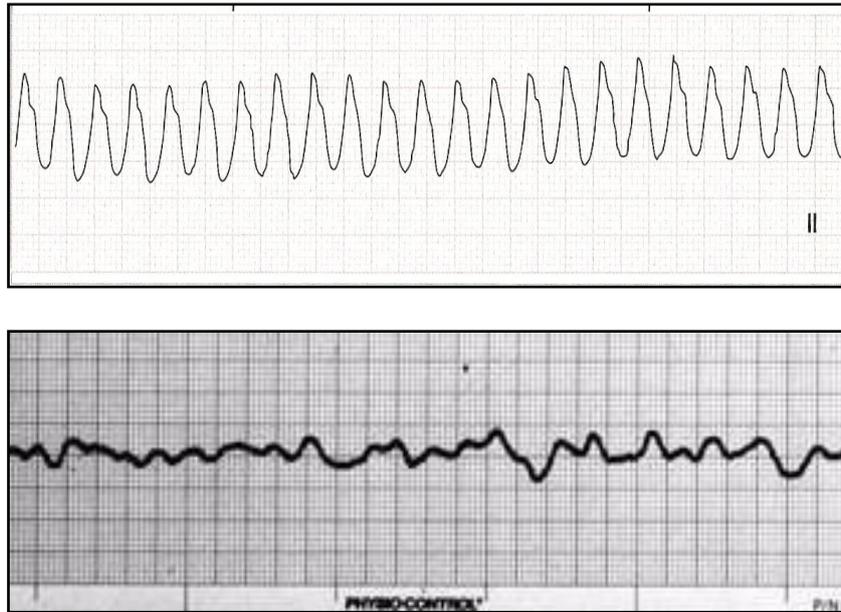


Abbildung 9: Das erste Bild zeigt Kammerflattern (25 mm/sek) (GARCIA & MILLER, 2004), auf dem zweiten Bild ist Kammerflimmern dargestellt (25 mm/sek) (KITLESON, 1998b)

Eine weitere, jedoch seltene Tachykardie-Form beim Hund ist „Torsade de Pointe“ (siehe Abb. 10). Dabei wird die Amplitude der Komplexe abwechselnd größer und wieder kleiner, sodass der Eindruck entsteht, die Komplexe drehen sich um die Basallinie. Auch diese Arrhythmie besitzt das Potential, Kammerflimmern auszulösen (CÔTÉ, 2009).

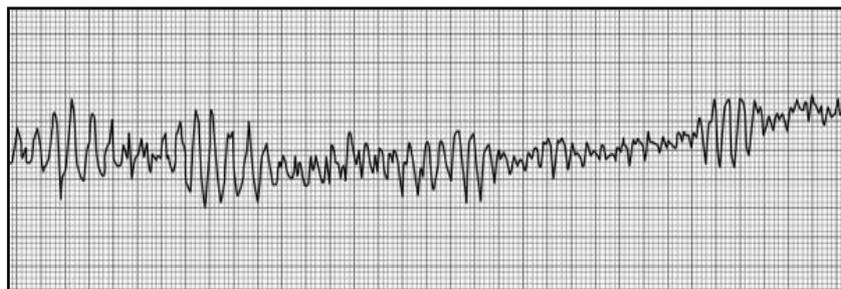


Abbildung 10: Das abgebildete EKG zeigt „Torsade de Pointe“ (25 mm/sek) (CÔTÉ, 2009).

2.3. Sekudentod

Sekudentod ist in der Humanmedizin definiert als plötzlicher Bewusstseinsverlust aufgrund kardialer Ursache innerhalb einer Stunde nach einer akuten Veränderung im kardiovaskulären Status. Die Zeit und Art des Todes sind unerwartet (MEYERBURG & CASTELLANOS, 2011). Wird das Bewusstsein

wiedererlangt, so spricht man von einem abgebrochenen Sekudentod oder von einer Synkope (CALVERT et al., 1996a). Bei Hunderassen mit Prädispositionen für ventrikuläre Arrhythmien wird der Sekudentod häufig als eine Folge von ventrikulären Tachyarrhythmien angesehen (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; GELZER et al., 2010). Diese gehen in Kammerflimmern über, was eine komplette Desynchronisation der ventrikulären elektrischen Aktivität verursacht, zum Kreislaufkollaps führt und schließlich den raschen Tod zur Folge hat (CÔTÉ, 2009). Es gibt jedoch auch Fallberichte über Dobermänner und Boxer, die aufgrund von Bradyarrhythmien Synkopen gezeigt haben. Diese Form der Rhythmusstörung wird als neurokardiogene Bradykardie bezeichnet und kann durch antiarrhythmische Therapie verschlimmert werden (CALVERT et al., 1996a; THOMASON et al., 2008). Es wird vermutet, dass auch Bradyarrhythmien zum Sekudentod führen können (KITTLESON, 1998b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Bei Dobermännern sind mehrfache Synkopen selten. Die meisten betroffenen Hunde überleben den ersten Kollaps nicht oder sterben spätestens bei der zweiten oder dritten Episode (CALVERT et al., 1997b).

2.4. Ursachen für ventrikuläre Arrhythmien

Ventrikuläre Rhythmusstörungen können durch jegliche kardiale oder systemische Erkrankung ausgelöst werden (CÔTÉ, 2009). Besonders häufig kommen sie bei primären Herzmuskelerkrankungen (CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a), angeborenen Herzerkrankungen, Herzklappenerkrankungen, Myokarditis und Endokarditis vor. Außerdem sieht man sie im Zusammenhang mit systemischen Problemen wie Hypokaliämie, Anämie, Hypoxämie, Traumata, Magendrehungen, abdominalen Massen vor allem in der Milz oder in der Leber, Intoxikationen und Azidose (KITTLESON, 1998b; MILLER et al., 2000; SNYDER et al., 2001; CÔTÉ, 2009). Aber auch gesunde Hunde können vereinzelt VES im Holter aufweisen (MEURS et al., 2001b).

Sind systemische Probleme die Ursache für Arrhythmien, so lösen sie in vielen Fällen nur langsame VES oder beschleunigte idioventrikuläre Rhythmen aus, die als benigne gelten und selten therapiert werden müssen. Der Rhythmus

normalisiert sich sobald die Grundursache behoben ist. Die Entwicklung lebensbedrohlicher Arrhythmien ist jedoch möglich (KITTLESON, 1998b; MILLER et al., 2000; KADAR et al., 2004).

Die zwei am häufigsten erworbenen Herzerkrankungen, bei denen ventrikuläre Rhythmusstörungen eine Rolle spielen, sind die DCM beim Dobermann und die Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) des Boxers. Eine weitere Rasse mit Arrhythmie-Problemen ist der Deutsche Schäferhund (MOISE et al., 2009). Pathophysiologisch kommt es bei primären myokardialen Erkrankungen zur Zerstörung von Myokardzellen, wodurch Reentries, abnorme Automatismen und getriggerte Aktivitäten ausgelöst werden können (KITTLESON, 1998b).

2.5. Diagnose

Der diagnostische Test der Wahl zur klinischen Evaluation von Arrhythmien ist das EKG (KITTLESON, 1998c; CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Elektroden an der Körperoberfläche sammeln dabei elektrische Potentiale des Herzens, welche vom EKG-Gerät aufgezeichnet werden. Standard sind drei bipolare Extremitäten-Ableitungen (I, II und III), drei verstärkte unipolare Extremitäten-Ableitungen (aVR, aVF und aVL) sowie bis zu vier unipolare Brustwandableitungen (V₁, V₄, rV₂ und V₁₀). Die Tiere sollten sich in rechter Seitenlage befinden (MILLER et al., 1999). Ein Problem bei der Diagnostik mittels Kurzzeit-EKG ist, dass Rhythmusstörungen oftmals nicht permanent vorhanden sind und sie in der kurzen Zeit der EKG-Aufzeichnung nicht erfasst werden. Für Krankheiten, die mit intermittierenden ventrikulären Arrhythmien einhergehen wie z. B. die DCM beim Dobermann oder die ARVC beim Boxer, ist das Holter dem Kurzzeit-EKG überlegen (MEURS et al., 2001a; WESS et al., 2010c). Ein Holter zeichnet über 24 Stunden meist in mehreren Ableitungen den Rhythmus des Patienten digital auf und dieser kann anschließend mittels einer Computersoftware analysiert werden (CÔTÉ, 2009). Zudem sind Holter-Untersuchungen wichtig, um Therapieerfolge zu überprüfen, wofür eine Aufzeichnung vor Therapiestart und unter Therapie nötig ist (MOISE, 2002). Limitationen des Holter-EKGs sind zum einen, dass die Software für Analysen in der Humanmedizin entwickelt wurde. Die Analyse durch das Programm ist daher nicht immer korrekt und muss manuell

nacheditiert werden (CÔTÉ, 2009). Zum anderen kann die Frequenz der Arrhythmien täglichen Schwankungen von bis zu 80 % unterliegen. Dies muss in der Beurteilung der Analyse beachtet werden (SPIER & MEURS, 2004a). Ein weiteres diagnostisches Instrument zur Evaluation von Arrhythmien ist das hochauflösende oder auch Signal-gemittelte-EKG. Dieses zeichnet elektrische Signale auf, die in einem normalen EKG nicht zu sehen sind, wie z. B. ventrikuläre Spätpotentiale (BERBARI & STEINBERG, 2000). Studien beim Dobermann und Boxer zeigen, dass ein hochauflösendes EKG Potential zur Vorhersage des Sekudentod-Risikos hat, allerdings nicht als alleiniges diagnostisches Mittel dienen kann (CALVERT et al., 1998; SPIER & MEURS, 2004b).

2.6. Einteilung ventrikulärer Arrhythmien

Lown und Wolf haben 1971 als erste Wissenschaftler ein System zur Einteilung ventrikulärer Arrhythmien zum Einsatz in klinischen Studien aufgestellt. In diesem System beschreibt der erste Grad weniger als zehn VES pro Stunde, Grad 2 elf oder mehr VES, Grad 3 multiforme VES, Grad 4 Couplets und Grad 5 VTACs. Diese erste Einteilung wurde kurze Zeit später modifiziert. Grad 0 bedeutet nach dem modifizierten System keine VES, Grad 1 vereinzelt, isolierte VES (< 30 VES/Stunde), Grad 2 häufige VES (> 1/Minute oder > 30/Stunde), Grad 3 multiforme VES, Grad 4a Couplets, Grad 4b Salven und Grad 5 R auf T-Phänomene (LOWN & WOLF, 1971; BIGGER & WELD, 1980). Das Lown-Grading-System hat auch in der Veterinärmedizin Bedeutung erlangt, wurde auf diesem Gebiet jedoch nie auf seine Fähigkeit das Sekudentod-Risiko einzustufen untersucht (KITTLESON, 1998b). Nachteile der Lown-Klassen sind, dass die Grade nicht symmetrisch über die Population der erkrankten Dobermänner verteilt sind, dass kein wesentlicher Risikogradient zwischen den Graden besteht und in den höheren Graden keine Isometrie vorhanden ist. Außerdem lässt das System nicht zu, dass andere Faktoren, wie z. B. die linksventrikuläre Funktion mit einbezogen werden. Stattdessen schlagen Bigger und Weld vor, für Beobachtungsstudien die VES-Anzahl und alle VES-Charakteristiken aufzulisten, um diese auch mit anderen Faktoren in Beziehung setzen zu können (BIGGER & WELD, 1980). In einer tiermedizinischen Studie über vier Antiarrhythmika zur Therapie von ventrikulären Rhythmusstörungen beim Boxer wurden diese

folgendermaßen in Grade eingeteilt: Grad 1 bei einzelnen, uniformen VES, Grad 2 bei Bigmini, Trigemini oder beidem, Grad 3 bei ventrikulären Couplets, Triplets oder beidem und Grad 4 bei ventrikulären Tachykardien oder R auf T-Phänomenen (MEURS et al., 2002). Häufig werden Arrhythmien nicht in verschiedene Grade eingeteilt, sondern nur definiert, welche therapiebedürftig sind und welche nicht. VTACs schneller als 200/min, mehr als 6000 VES/24 Stunden mit Couplets und Triplets und Synkopen aufgrund von Arrhythmien sind in der Literatur genannte Kriterien (CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009).

2.7. Therapie ventrikulärer Arrhythmien

Ab wann eine antiarrhythmische Therapie gestartet werden soll, ist eine der wichtigsten noch ungeklärten Fragen in der tiermedizinischen Kardiologie. Zudem gibt es kaum Studien darüber, welche Therapie die effektivste ist (ETTINGER, 2009b; KRAUS et al., 2009).

2.7.1. Therapiebeginn und Risikoeinschätzung

Es herrscht keine Einigkeit darüber, welche Arrhythmien therapiert werden sollten oder welche Kriterien eine erfolgreiche Therapie bedeuten (SMITH-JR, 2004). Generelle Ziele sind jedoch, klinische Symptome zu verbessern, die Häufigkeit gefährlicher Arrhythmien zu reduzieren und das Sekudentodrisiko zu senken (MOISE, 2002). Synkopen mit vielen VES, ventrikuläre Nachdepolarisationen und schnelle, anhaltende VTACs werden beim Dobermann mit einem erhöhten Sekudentodrisiko assoziiert und gelten als Indikation für eine Therapie (CALVERT & BROWN, 2004). Außerdem empfehlen verschiedene Autoren bei Couplets und Triplets in Kombination mit vielen VES, bei schnellen VTACs auch ohne Synkopen und bei Arrhythmien in Kombination mit systolischer Dysfunktion oder Volumenüberladung eine Therapie zu starten, ohne dass es sich um wissenschaftlich bewiesene Kriterien handelt (KITTLESON, 1998b; MEURS, 2005; CALVERT & MEURS, 2009).

2.7.2. Antiarrhythmika

Antiarrhythmika werden anhand des Vaughn-Williams-Klassifikationsschemas in vier Klassen aufgeteilt. Klasse I stellen die Natriumkanalblocker dar. Diese wirken am besten in Zellen, die für das Aktionspotential von den schnellen Natriumkanälen abhängig sind sowie normale und ischämische Purkinje-Zellen und ventrikuläre Myokardzellen. Die wichtigsten Vertreter sind Quinidin, Procainamid, Dysopyramid (Klasse 1A), Lidocain, Tocainid, Mexiletin (Klasse 1B) sowie Propafenon und Flecainid (Klasse 1C). Klasse II wird von den β -Blockern repräsentiert, welche die β -adrenerge sympathische Stimulation abschwächen und somit negativ chronotrop, inotrop und dromotrop wirken. Dazu zählen Atenolol, Esmolol, Metoprolol und Propranolol. In Klasse III befinden sich die Kaliumkanalblocker, wobei jedes dieser Medikamente zusätzlich Eigenschaften anderer Klassen aufweist. Die Wirkung dieser Klasse besteht vor allem in der Verlängerung der Refraktärzeit durch Inhibition der repolarisierenden Kaliumkanäle, wodurch sie vorwiegend bei Tachykardien das Aktionspotential verlängern. Sotalol und Amiodaron sind die wichtigsten Medikamente dieser Gruppe. Klasse IV bilden die Kalziumkanalblocker. Durch eine selektive Inhibition der langsamen Kalziumkanäle verlangsamen sie die Rate des Sinusknotens und die Überleitung im AV-Knoten. Zu den vorwiegend am Herz wirksamen Kalziumkanalblockern zählen Verapamil und Diltiazem. In Abb. 11 ist die Wirkung der Antiarrhythmika graphisch dargestellt.

Bei der Therapie ventrikulärer Arrhythmien kommen Medikamente der ersten drei Klassen zum Einsatz (ETTINGER, 2009b).

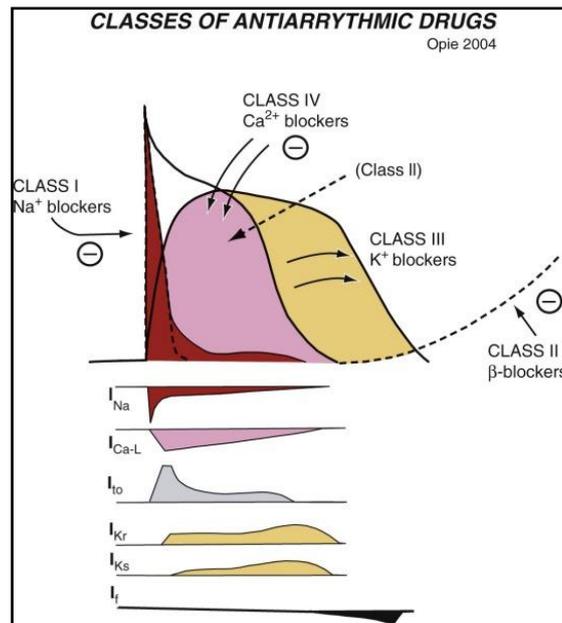


Abbildung 11: Die vier klassischen Antiarrhythmika-Typen und ihre Wirkung auf das Aktionspotential. In der unteren Hälfte sind die wichtigsten Kanäle an denen die Antiarrhythmika wirken nach dem Sicilian-Gamit-System (WORKING-GROUP-ON-ARRHYTHMIAS, 1991) dargestellt. Ca-L = lang-anhaltendes Calcium; I = Kanal; I_f = einwärts funny Kanal; K_r = schnelle Komponente des repolarisierenden Kaliumkanals; K_s = langsame Komponente; Na = Natrium; to = transient auswärts (DIMARCO et al., 2008).

Studien zum Überleben oder zur Effizienz einer Dauertherapie bei komplexen Arrhythmien gibt es wenige und nur eine davon wurde geblindet und kontrolliert durchgeführt (ETTINGER, 2009b). Sotalol und Atenolol in Kombination mit Mexiletin konnten bei dieser doppelt geblindeten, prospektiven Studie mit 49 Boxern die Anzahl an VES und den Schweregrad der Arrhythmien senken und waren zudem gut verträglich. Procainamid und Atenolol zeigten jeweils keinen signifikanten Effekt. Keine der Therapien konnte jedoch Synkopen verhindern (MEURS et al., 2002). Beim juvenilen Deutschen Schäferhund mit erblich bedingten Arrhythmien wurde die Wirksamkeit zur Reduktion von ventrikulären Arrhythmien von Sotalol und Mexiletin einzeln und in Kombination getestet. Mit dem Ergebnis, dass die Kombination am effektivsten ist. Ob der Sekudentod dadurch verhindert werden kann, wurde nicht untersucht (GELZER et al., 2010). Beim Dobermann mit symptomatischen Arrhythmien wurde gezeigt, dass eine antiarrhythmische Therapie den Sekudentod deutlich hinauszögern, ihn aber nicht verhindern kann. Ohne Therapie betrug die mittlere Überlebenszeit 15 Tage, mit Antiarrhythmika-Therapie dagegen 187 Tage. Die Medikamente wurden dabei nicht hinsichtlich ihrer Effektivität verglichen und es handelte sich um eine

retrospektive Datenauswertung (CALVERT & BROWN, 2004). In einer Fallserie mit 23 Dobermännern, welche mit dem Antiarrhythmikum Tocainid behandelt wurden, konnte dieses Medikament sowohl die Anzahl an VES als auch die Anzahl an VTACs reduzieren. Die Langzeitgabe ist jedoch mit vielen Nebenwirkungen verbunden, was den Einsatz limitiert (CALVERT et al., 1996b). Eine retrospektive Studie über Amiodaron bei 28 Hunden mit supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien konnte keine schweren Nebenwirkungen verzeichnen und zeigte zudem gute Ergebnisse zur Kontrolle der Rhythmusstörungen (PEDRO et al., 2012). Beim Dobermann bedingte Amiodaron eine hohe Rate an Nebenwirkungen (KRAUS et al., 2009). Dennoch gilt dieses Klasse 3 Medikament als vielversprechend, da es in humanmedizinischen Studien anderen Antiarrhythmika überlegen ist (GREENE, 1993).

2.7.3. Sotalol

Sotalol ist ein Klasse III Antiarrhythmikum mit kaliumkanal-blockenden und nicht-selektiven β -Rezeptor-blockenden Eigenschaften. Es handelt sich um ein Racemat aus D- und L-Isomer, wobei beide Isomere Kaliumkanäle blockieren, aber nur L-Sotalol β -Blocker Wirkung besitzt. Zum Einsatz kommt es beim Tier hauptsächlich zur Dauertherapie ventrikulärer Rhythmusstörungen und ventrikulärer Tachyarrhythmien (MEVISSSEN & KOVACEVIC, 2009).

2.7.3.1. Sotalol – Elektrophysiologie

Antiarrhythmika der Klasse III verlängern die Dauer des Aktionspotentials und der Refraktärzeit sowohl im Atrium als auch im Ventrikel, indem sie die repolarisierenden Kaliumkanäle blocken. Medikamente dieser Klasse hindern das Myokard daran, vor der Repolarisation ein neues Aktionspotential zu generieren und verlangsamen oder beenden Tachykardien. Die Verlängerung des Aktionspotentials ist ausgeprägter bei schnellen Herzfrequenzen. Zusätzlich erhöhen diese Antiarrhythmika den Schwellenwert für Vorhofflimmern und Kammerflimmern. Die β -Blocker Wirkung von Sotalol beträgt ungefähr 30 % der von Propranolol, einem reinen Klasse II Antiarrhythmikum. β -Blocker wirken, indem sie die elektrophysiologischen und arrhythmogenen Wirkungen des

Sympathikus mindern. Sympathische Stimulation führt dazu, dass sich langsame Kalziumkanäle vermehrt öffnen und sich die Schrittmacherfrequenz erhöht. Eine Blockade der β -Rezeptoren führt zur Verlangsamung der Depolarisationsphase und zur minimalen Erhöhung des Schwellenwertes für die Aktivierung des Sinus- und des AV-Knotens. Im Vergleich zu reinen β -Blockern ist Sotalol weniger negativ inotrop (DIMARCO et al., 2008; ETTINGER, 2009b).

2.7.3.2. Sotalol – Proarrhythmogenes Potential

Wirkstoffe der Klasse III verlängern das Aktionspotential in der Repolarisationsphase und somit die effektive Refraktärzeit und das QT-Intervall. Ein verlängertes QT-Intervall birgt jedoch die Gefahr von „Torsade de Pointe“, einer sehr gefährlichen Tachyarrhythmie, vor allem wenn zusätzlich eine Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder Bradykardie vorliegt. Dies gilt insbesondere für Sotalol, da es zusätzlich β -Blocker Eigenschaften hat und dadurch die Herzfrequenz senken kann (DIMARCO et al., 2008). Die Studiengruppe „Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring“ (ESVEM) konnte zeigen, dass Sotalol im Vergleich zu sechs Klasse I Antiarrhythmika beim Menschen überlegen und dass „Torsade de Pointe“ nur eine seltene Komplikation ist (MASON, 1993). Im Jahr 1996 wurde in der humanmedizinischen SWORD-Studie herausgefunden, dass eine Therapie mit D-Sotalol die Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt durch vermutlich proarrhythmogene Effekte erhöht (WALDO et al., 1996). Eine Studie mit Boxern demonstrierte, dass Sotalol neurokardiogene, bradykardie-induzierte Synkopen auslösen oder verschlimmern kann (THOMASON et al., 2008). Ähnliche Ergebnisse ergab eine frühere Untersuchung beim Dobermann Pinscher mit einer β -Blocker-Therapie (CALVERT et al., 1996a). Bei einer Untersuchung von juvenilen Deutschen Schäferhunden mit ventrikulären Arrhythmien resultierte die Monotherapie mit Sotalol in einem signifikant häufigeren Vorkommen von ventrikulären Salven (GELZER et al., 2010).

2.7.3.3. Sotalol – Einsatz beim Hund

Indikationen für den Einsatz für Sotalol sind hauptsächlich lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien (ETTINGER, 2009b). Es gibt allerdings nur eine sehr

begrenzte Anzahl an Studien zur antiarrhythmischen Dauertherapie. Beim Deutschen Schäferhund mit erblichen ventrikulären Arrhythmien konnte gezeigt werden, dass Sotalol als Monotherapie die Anzahl an ventrikulären Salven erhöht, aber in Kombination mit Mexiletin die Anzahl ventrikulärer Rhythmusstörungen vermindert (GELZER et al., 2010). In einer Vergleichsstudie von vier Antiarrhythmika beim Boxer war Sotalol einer Monotherapie mit Klasse I oder Klasse II Wirkstoffen überlegen. Eine vergleichbare Effektivität konnte Mexiletin kombiniert mit Atenolol nachweisen, allerdings bedarf diese Kombination einer häufigeren Applikation (MEURS et al., 2002). Arrhythmien beim Dobermann werden relativ häufig mit Sotalol behandelt (MOISE, 2002; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MOISE et al., 2009; O'GRADY et al., 2009).

2.7.4. Therapie ventrikulärer Arrhythmien in der Humanmedizin

In der Humanmedizin ist eine Erkrankung der Koronararterien in 80 % der Fälle verantwortlich für den Sekudentod und in nur 10 – 15 % sind nicht-ischämische Kardiomyopathien die Ursache (MEYERBURG & CASTELLANOS, 2011). Da in der Tiermedizin Koronarerkrankungen keine Rolle spielen, ist ein Übertragen der Therapiekonzepte vom Mensch auf das Tier problematisch (ETTINGER, 2009b). Seit Studien gezeigt haben, dass Antiarrhythmika die Mortalitätsrate auch erhöhen können, werden Arrhythmien etwas vorsichtiger therapiert (ECHT et al., 1991; WALDO et al., 1996). Indikationen sind Symptome oder wenn das Risiko besteht, dass der Patient am Sekudentod stirbt. Für die Behandlung von Symptomen kommen verschiedene Antiarrhythmika der Klassen I bis III zum Einsatz, wobei β -Blocker meist die erste Wahl sind. Amiodaron wird als potentes Reservemedikament eingesetzt, wenn andere Therapien keine ausreichende Wirkung zeigen (OLGIN & ZIPES, 2011). Besteht ein Risiko für den Sekudentod, so ist der implantierbare Defibrillator die beste Langzeittherapie und einer medikamentösen Prävention vorzuziehen (AVID, 1997; BUXTON et al., 1999; CONNOLLY et al., 2000; MOSS, 2003; BRISTOW et al., 2004; BARDY et al., 2005). Für die Einschätzung des Sekudentodrisikos bei der Primärprävention, d. h. vor dem ersten kardialen Ereignis, gilt eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF) als stärkster prognostischer Faktor. Allerdings sind sowohl Sensitivität als auch Spezifität gering, wenn die EF unabhängig von anderen Faktoren bewertet wird. Weitere Faktoren sind z. B. eine hohe Ruheherzfrequenz,

Hypertension, Alter, Diabetes, Obesität und bestimmte genetische Profile (BUXTON et al., 2010; OLGIN & ZIPES, 2011).

3. ACE-Inhibitoren

Die ersten ACE-hemmenden Wirkstoffe wurden aus dem Gift der brasilianischen Jararaca-Lanzenotter isoliert und 1971 zum ersten Mal experimentell zur Blutdrucksenkung eingesetzt. Durch Abwandlung der kurzwirksamen Peptide aus dem Schlangengift, entstanden die ersten oral wirksamen ACE-Inhibitoren. Heute spielt diese Medikamentenklasse sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin eine wichtige Rolle bei der Therapie von Herzerkrankungen (BULMER, 2009).

3.1. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Mechanorezeptoren in der Niere reagieren auf Hypotension, Hyponatriämie oder sympathische Stimulation mit der Freisetzung der Protease Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat. Im Plasma konvertiert Renin das Glycoprotein Angiotensinogen zu Angiotensin I und ACE spaltet anschließend zwei Aminosäuren von Angiotensin I ab. Es entsteht das Octapeptid Angiotensin II (AT II). AT II wirkt direkt als Vasokonstriktor, stimuliert die Aldosteron- und Vasopressinfreisetzung, potenziert die Wirkung des Sympathikus, führt zur vermehrten Natriumreabsorption und vermindert die Bradykininkonzentration. Außerdem stimuliert es Apoptose und Hypertrophie von Kardiomyozyten und wird mit ventrikulärer Fibrose in Verbindung gebracht (TAN et al., 1991; KAJSTURA et al., 1997; KITTLESON & KIENLE, 1998; LERI et al., 1998; LIU et al., 1998; BARLUCCHI et al., 2001; UNGER, 2002; BULMER, 2009). In Abb. 12 wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) graphisch verdeutlicht.

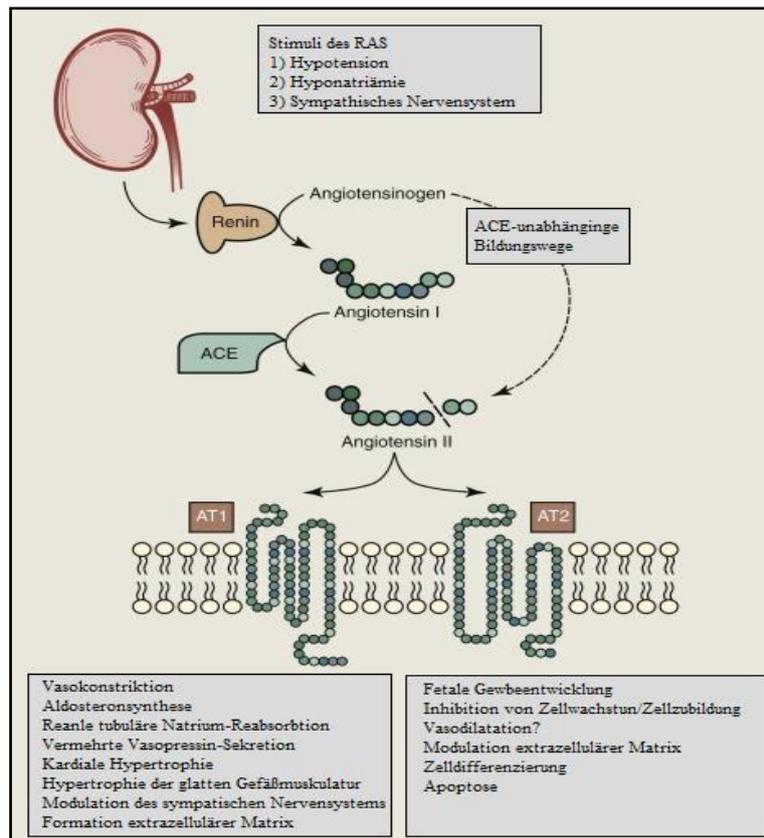


Abbildung 12: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. RAS = Renin-Angiotensin-System, AT 1 = Angiotensin-Rezeptor 1, AT 2 = Angiotensin-Rezeptor 2. Angelehnt an Bulmer in „Textbook of Veterinary Internal Medicine“, siebte Edition (BULMER, 2009).

Die Entdeckung des Enzyms ACE 2, welches neben Angiotensin I auch Angiotensin II als Substrat hat, macht das System noch komplexer. Es wird vermutet, dass ACE 2 und AT II-Metaboliten wie zum Beispiel Angiotensin 1-7 eine kardioprotektive Rolle im frühen Stadium des Herzversagens haben (LAMBERT et al., 2008). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das Myokard und zahlreiche andere Gewebe alle Komponenten des RAAS exprimieren können, also ein Gewebe-RAAS existiert. Dieses wird durch zahlreiche Enzyme wie Chymase, Cathepsin G, Tonin und Gewebe-Plasminogen-Aktivator ergänzt, welche ebenfalls AT II bilden und somit den klassischen Weg der AT II-Synthese umgehen können. Welche Rolle diese Enzyme spielen, ist noch weitgehend unklar (BARLUCCHI et al., 2001; BULMER, 2009). Seine Wirkung entfaltet AT II über Angiotensin-Rezeptoren, wobei man zwischen Subtyp 1 und 2 unterscheidet. Über den Subtyp 1 entfaltet AT II die oben genannten Effekte. Die Rolle des Subtyps 2 ist noch nicht ganz geklärt. Eine vermehrte Expression im Herzversagen konnte jedoch nachgewiesen werden und lässt eine Bedeutung bei

pathophysiologischen Prozessen vermuten (OPIE & PFEFFER, 2009; AVILA et al., 2011).

3.2. Wirkung und Wirkstoffe

ACE-hemmende Medikamente blockieren die Bildung von AT II, indem sie mit einer höheren Affinität als Angiotensin I an ACE binden und somit dieses Enzym blockieren. Da ACE den Bradykininabbau inaktiviert, bewirkt eine Hemmung zusätzlich einen Anstieg von Bradykinin im Plasma. Außerdem wird zumindest zeitweise auch der Aldosteronspiegel gesenkt (BULMER, 2009; OPIE & PFEFFER, 2009). Trotz vasodilatatorischer Wirkung ist der positive Einfluss auf das Überleben vermutlich nicht nur durch die hämodynamischen Eigenschaften bedingt. Im Vergleich mit anderen Vasodilatoren haben ACE-Inhibitoren bei symptomatischen Herzpatienten signifikant bessere Effekte auf die Mortalität bewirkt (COHN et al., 1991). Sie gelten als schwache Vasodilatoren und auch die diuretische Wirkung ist nicht sehr potent. Vielmehr wird vermutet, dass ACE-Inhibitoren die schädlichen Folgen einer dauerhaften RAAS-Aktivierung, wie z. B. die Progression der ventrikulären Fibrose, abschwächen (TAN et al., 1991; KAJSTURA et al., 1997; UNGER, 2002; BULMER, 2009).

Man unterscheidet zwischen drei Klassen von ACE-Inhibitoren. Die erste Klasse wird von Captopril repräsentiert. Captopril ist direkt wirksam, wird aber auch in aktive Metaboliten umgewandelt. In der Humanmedizin ist Captopril der am besten untersuchte ACE-Inhibitor und ist für die meisten Indikationen zugelassen. Er wird heute jedoch seltener verschrieben, vermutlich, da er drei Mal täglich appliziert werden muss (OPIE & PFEFFER, 2009). Zur zweiten Klasse zählen die sogenannten „Prodrugs“. Diese müssen erst in der Leber metabolisiert werden, um wirksam zu werden. Enalapril ist der Prototyp dieser Klasse, weitere Vertreter sind z. B. Ramipril, Benazepril, Trandolapril und Perindopril. Enalapril ist dabei eines der wenigen Medikamente, welches beim Hund mit CHF ausführlich untersucht wurde (BULMER, 2009). Zur dritten Klasse zählt der wasserlösliche Wirkstoff Lisinopril. Dieser wird nicht metabolisiert und unverändert über die Niere wieder ausgeschieden, was den Vorteil hat, dass keine Interaktionen in der Leber stattfinden können. Die Wirksamkeit ist bei allen Klassen vergleichbar. Unterschiede bestehen jedoch in Wirkdauer, Dosierung und Art der Ausscheidung

(OPIE & PFEFFER, 2009). So werden die meisten Wirkstoffe hauptsächlich renal eliminiert, Benazepril dagegen hauptsächlich biliär, was bei Niereninsuffizienzen von Vorteil sein kann (KITAGAWA et al., 2000).

3.3. ACE-Inhibitoren in der Humanmedizin

Indikationen für den Einsatz von ACE-Inhibitoren beim Mensch sind alle Stadien von Herzversagen, Hypertension, akuter und chronischer Myokardinfarkt, Renoprotektion, diabetische Nephropathien mit Hypertension und kardiovaskuläre Protektion (OPIE & PFEFFER, 2009).

Im hochgradigen Herzversagen konnte Enalapril im Vergleich zu Placebo die Mortalität um bis zu 40 % senken (SOLVD, 1991). Bei mildem oder moderatem Herzversagen im Vergleich zu Placebo oder einer Kombination aus Hydralazin und Isosorbid-Dinitrat um bis zu 18 % (COHN et al., 1991; SOLVD, 1991). Bei asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion verschiedener Ursachen konnte die Sterberate mit Enalapril in einer Studie nicht reduziert werden, das Risiko von CHF jedoch um bis zu 37 % (SOLVD, 1992). Bei linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt wurde in mehreren Studien eine Minderungen der Mortalitätsrate zwischen 19 % und 27 % nachgewiesen. Das Risiko kongestives Herzversagen zu entwickeln, wurde ebenfalls um 37 % gesenkt (PFEFFER et al., 1992; AIRE, 1993; KOBER et al., 1995).

Die neuesten Richtlinien zur Therapie von Herzerkrankungen empfehlen bei Menschen mit besonders hohem Risiko für eine Erkrankung bereits ACE-Inhibitoren einzusetzen. Sind strukturelle Veränderungen am Herz vorhanden, sind ACE-Inhibitoren immer empfohlen, solange keine Kontraindikationen wie z. B. Schwangerschaft, Stenosen beider Renalarterien, Allergie, Hypersensitivität Hyperkaliämie oder eine hochgradige Niereninsuffizienz bestehen. Dies gilt insbesondere bei verminderter EF und vorangegangenem Myokardinfarkt. Bei symptomatischen Herzpatienten, chronisch oder akut, sind ACE-Inhibitoren ebenfalls indiziert. Vorsicht ist allerdings bei Hypotension oder peripherer Hyperperfusion geboten (OPIE & PFEFFER, 2009; MANN, 2011).

Eine 2009 veröffentlichte Studie über idiopathische DCM zeigt eine Tendenz dafür, dass die Therapie mit ACE-Inhibitoren das Risiko für ventrikuläre

Arrhythmien mindert (DULAK et al., 2009). Dies wird durch Ergebnisse früherer Studien bestätigt, in welchen ACE-Inhibitoren mit einer signifikanten Reduktion von plötzlichem Herztod assoziiert wurden (AIRE, 1993; KOBER et al., 1995). Eine Metaanalyse mit über 15.000 Myokardinfarkt-Patienten konnte bei Therapie mit ACE-Inhibitoren eine Reduktion von plötzlichen Herztoden um 20 % nachweisen (DOMANSKI et al., 1999).

3.4. ACE-Inhibitoren in der Tiermedizin

Beim Menschen werden ACE-Inhibitoren bereits sehr früh im Verlauf von Herzkrankheiten eingesetzt. Tiermedizinische Studien über die DCM konnten unabhängig voneinander nicht nachweisen, dass das RAAS bei asymptomatischen Hunden bereits aktiviert ist. Untersucht wurden die Konzentrationen von Renin und Aldosteron in gesunden, asymptomatischen und symptomatischen Hunden. Ein signifikanter Anstieg dieser Konzentrationen wurde nur bei Tieren mit Symptomen gefunden (KOCH et al., 1995; TIDHOLM et al., 2001). Eine Studie beim Dobermann hat die Konzentrationen von Aldosteron, Norepinephrin, atrialem natriuretischem Peptid (ANP) und Big-Endothelin-1 untersucht und ähnliche Ergebnisse aufgewiesen. ANP war als einzige Substanz bereits im asymptomatischen Stadium deutlich erhöht (O'SULLIVAN et al., 2007). Studien bei Tieren mit Mitralklappenendokardiose (ME) ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Pedersen und Mitarbeiter konnten eine signifikante Erhöhung der Renin- und Aldosteronkonzentration im asymptomatischen Stadium im Vergleich zur Kontrollgruppe belegen (PEDERSEN et al., 1995). Haggstrom und Mitarbeiter dagegen hatten in ihrer Studienpopulation keine erhöhte Aktivität dieser Substanzen im asymptomatischen Stadium gefunden (HAGGSTROM et al., 1997).

Viele wissenschaftliche Arbeiten haben versucht, die Effektivität von ACE-Inhibitoren in den verschiedenen Krankheitsstadien zu untersuchen. Einigkeit scheint darüber zu herrschen, dass ACE-Hemmer im kongestiven Herzversagen eindeutig positive Effekte haben. Die Kurzzeitstudien IMPROVE und COVE zeigten sowohl hämodynamische als auch klinische Vorteile mit dieser Therapie im CHF. Eingeschlossen waren Hunde mit DCM, ME und Aorteninsuffizienz (COVE, 1995; IMPROVE, 1995). In der LIVE-Studie wurden die beiden

Studienpopulationen weiter beobachtet. Tiere mit ACE-Inhibitoren lebten durchschnittlich 157,5 Tage bis zum Therapieversagen, Tiere der Kontrollgruppe nur 77 Tage (ETTINGER et al., 1998). Die BENCH-Studiengruppe konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von Hunden mit dekompensierter ME nachweisen, jedoch nicht bei Hunden mit DCM (BENCH, 1999). Allerdings zeigen aktuellere Studien, dass das Medikament Pimobendan im Vergleich zu Benazepril bei symptomatischer ME überlegen ist (LOMBARD et al., 2006; HAGGSTROM et al., 2008). Ob die Kombination beider Medikamente Vorteile gegenüber der Monotherapie hat, ist noch unklar. Obwohl eine Aktivierung des RAAS im asymptomatischen Stadium von DCM und ME bisher nicht sicher nachzuweisen war, gibt die Existenz des Gewebe-RAAS weiterhin Anlass über eine frühe Therapie mit ACE-Inhibitoren nachzudenken. Und darüber, ob es sinnvoll ist ACE-Inhibitoren bereits im asymptomatischen Stadium von Herzkrankheiten einzusetzen, wird viel diskutiert. In einer 2008 durchgeführten retrospektiven Studie mit Hunden, die an mittelgradiger- oder hochgradiger ME erkrankt sind, jedoch noch keine Symptome entwickelt haben, wurde eine signifikante Verlängerung der asymptomatischen Zeit unter ACE-Inhibitor-Therapie festgestellt (3,3 Jahre versus 1,9 Jahre). Jedoch nur bei Tieren, die keine Kavalier-King-Charles-Spaniel waren (POUCHELON et al., 2008). Die prospektive SVEP-Studie hat asymptomatische Hunde mit ME untersucht und konnte keine Vorteile von ACE-Inhibitoren nachweisen (KVART et al., 2002). Die ebenfalls prospektive VETPROOF-Studie konnte ebenfalls keine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Herzversagen bei Hunden mit moderater oder hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz unter Therapie mit ACE-Inhibitoren feststellen (ATKINS et al., 2007). Die einzige veröffentlichte Studie über den Einsatz von ACE-Inhibitoren im okkulten Stadium der DCM konnte gegenüber einer Kontrollgruppe eine signifikant längere Zeit bis zum CHF demonstrieren. Im Median dauerte es mit Therapie 425 Tage und in der Kontrollgruppe 339 Tage (454 Tage versus 356 Tage für ein zweites Einschlusskriterium) bis die Patienten Symptome aufgrund von CHF entwickelt haben (O'GRADY et al., 2009).

Im kongestiven Herzversagen zählen ACE-Hemmer zur Standardtherapie, ungeachtet welche Herzerkrankung zugrunde liegt (KEENE & BONAGURA, 2009). Auch der Einsatz im asymptomatischen Stadium wird von einigen Autoren für große Hunderassen mit ME, schnell fortschreitender ME oder Tiere mit DCM

empfohlen (ETTINGER, 2009a; KEENE & BONAGURA, 2009).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Es wurden Untersuchungen von 39 Dobermann Pinschern in die Auswertungen aufgenommen. Alle Hunde befanden sich ausschließlich in Privatbesitz und wurden im Rahmen einer longitudinalen Studie zur Dilatativen Kardiomyopathie an der Tierkardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München zwischen August 2004 und Oktober 2011 vorgestellt.

Konnte anhand der durchgeführten Untersuchungen festgestellt werden, dass ein Patient die Einschlusskriterien erfüllt, wurde er randomisiert entweder der Kontrollgruppe oder einer der beiden Therapiegruppen (Ramipril oder Ramipril & Sotalol) zugeteilt. Gab eine der folgenden Untersuchungen den Hinweis auf Fortschreiten der Erkrankung, wurde die Therapie angepasst und der Dobermann hatte einen Endpunkt dieser Studie erreicht. Zensiert wurden Hunde, die bei Studienende noch lebten oder die Studie aus anderen Gründen beenden mussten, bevor sie einen definierten Endpunkt erreicht haben. Die genauere Beschreibung der Einschlusskriterien und der Endpunkte erfolgt jeweils in Kapitel drei und vier.

2. Untersuchungen

Bei jedem Hund wurden zum Ausschluss schwerer systemischer Erkrankungen eine Anamnese, eine allgemeine klinische und eine allgemeine kardiovaskuläre Untersuchung durchgeführt. Zur speziellen kardiovaskulären Untersuchung zählten der Herzultraschall, das Kurzzeit-EKG und das Holter-EKG. Alle Untersuchungen wurden nach Möglichkeit im Abstand von jeweils 3 Monaten bis zum Erreichen eines Endpunktes wiederholt.

2.1. Anamnese

Bei der Erstvorstellung wurde die Rasse phänotypisch beurteilt und das Alter erfragt. Wenn vorhanden und von den Besitzern zur Verfügung gestellt, wurde eine Kopie des Stammbaumes und der Zuchtpapiere angefertigt. Bei allen Untersuchungen wurde jeweils das Gewicht bestimmt, das Verhalten des Hundes und sein äußeres Erscheinungsbild beurteilt. Allgemeine Fragen an den Besitzer bezogen sich auf Impfstatus, Entwurmungsstatus, Fütterung und klinische Vorerkrankungen. Zusätzlich wurde nach etwaigen Medikamentenapplikationen gefragt und ob der Hund Symptome wie Leistungsschwäche, Zyanose, Synkopen oder Dyspnoe zeigt.

2.2. Klinische und kardiovaskuläre Untersuchung

Zu Beginn der klinischen Untersuchung wurde die Rektaltemperatur gemessen, anschließend die Lymphknoten ertastet, das Abdomen palpatorisch untersucht sowie die Lunge auskultiert und die Atemfrequenz bestimmt. Zur genaueren Untersuchung des Herzkreislaufsystems, wurden die Schleimhautfarbe, die kapilläre Füllungszeit und die Pulsqualität beurteilt. Besondere Aufmerksamkeit galt der Auskultation der Herztöne bei gleichzeitiger Puls palpation. Bestimmt wurde jeweils der Rhythmus, die Herzfrequenz und ob jeder Herzschlag zu einer Pulswelle führte. Herzgeräusche, wenn vorhanden, wurden anhand von Intensität, Lokalisation und zeitlichem Auftreten im Herzzyklus beschrieben.

2.3. Elektrokardiographische Untersuchung

Da Rhythmusstörungen oft das erste Anzeichen der DCM beim Dobermann sind, ist die Elektrokardiographie ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, um die Krankheit im okkulten Stadium zu diagnostizieren.

2.3.1. Kurzzeit-EKG

Für das Kurzzeit-EKG wurde das Gerät „Cardiovit® AT-10“ und das Nachfolgemodell „Cardiovit® AT-10 plus“ der Firma Schiller verwendet (SCHILLER Medizintechnik GmbH, Ottobrunn, Deutschland). Die Aufzeichnungen zeigten die sechs Standardableitungen nach Einthoven (I, II und

III) und Goldberger (aVL, aVF und aVR) und eine Brustwandableitung. Die Tiere wurden in rechter Seitenlage fixiert und je eine Klemme an den vier Gliedmaßen angebracht. Die Klemme für die Brustwandableitung wurde seitlich am Thorax auf Höhe des Herzspitzenstoßes befestigt. Zur Kontaktherstellung wurde 80 prozentiger Alkohol verwendet. Anhand des EKG-Ausdruckes wurden Herzfrequenz, Rhythmus und die mittlere elektrische Herzachse bestimmt. Wurden Extrasystolen oder sonstige Abnormitäten aufgezeichnet, so fand eine genauere Evaluierung bezüglich Ursprung, Geschwindigkeit und Morphologie statt.

2.3.2. Holter-EKG

Nachdem alle anderen Untersuchungen abgeschlossen waren, bekam jeder Dobermann ein 24-Stunden-EKG angelegt. Dafür wurden zwei unterschiedliche Gerätetypen verwendet: Custo Flash 200 und 220 (Custo tera, Arcon Systems GmbH, Starnberg, Deutschland) und Amedtech ECG proR (Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Deutschland). Zum Anbringen der Klebeelektroden am seitlichen Brustkorb wurden links zwei und rechts drei kleine Stellen rasiert und mit medizinischem Alkohol entfettet. Zusätzlich wurden die Elektroden mit Verbandsmaterial fixiert und durch das Anbringen einer Neoprenweste der Firma Dogleggs (Dogleggs LLC, Washington, USA) geschützt. Das Elektrodenkabel wurde außerhalb der Weste an das jeweilige Gerät angeschlossen, das Gerät anschließend gestartet und mit einer Neoprentasche außen an der Weste sicher befestigt (siehe Abb. 13). Die Besitzer konnten ihre Hunde mit aufgebautem EKG-Gerät mit nach Hause nehmen und sollten einen möglichst normalen Tag verbringen. Die Daten konnten danach auf einen PC übertragen und offline mit der zum Gerät passenden Software analysiert werden. Jedes EKG wurde manuell nachbearbeitet, um Softwarefehler auszuschließen. Wurde bei der Auswertung oder bereits davor festgestellt, dass das Gerät weniger als 20 Stunden aufgezeichnet hat, wurde die Untersuchung wiederholt.

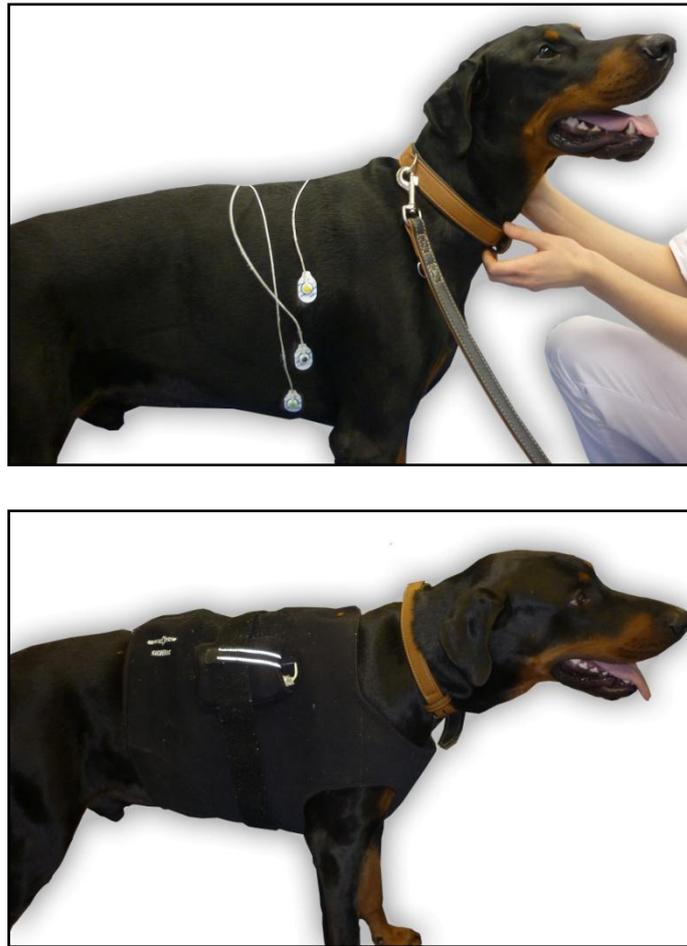


Abbildung 13: Das Bild oben zeigt, wie die Elektroden an der seitlichen Brustwand angebracht werden. Drei rechts und zwei analog auf der linken Seite. Das untere Bild zeigt einen Dobermann mit fertig aufgebautem Holter-Gerät, gesichert und geschützt durch eine Neoprenweste.

Bei der Datenanalyse wurden jeweils die Anzahl der Gesamtschläge und die maximale, mittlere und minimale Herzfrequenz bestimmt. Wenn vorhanden, wurden die Anzahl und Maximalgeschwindigkeit ventrikulärer- und supraventrikulärer Extrasystolen angegeben. Anhand ihres Auftretens wurden die Extrasystolen in isoliert, Bigemina, Trigemina, Couplets, Triplets, Salven oder Tachykardien aufgeteilt. Außerdem wurde darauf geachtet, ob R auf T-Phänomene, Bradykardien, Vorhofflimmern, AV-Blöcke, Schenkelblöcke, Ersatzschläge oder Sinuspausen vorkamen und dies jeweils ausführlich notiert. Desweiteren wurden die Tiere bei jeder Untersuchung einem bestimmten Arrhythmiegrad zugeordnet. Grad I entsprach dabei < 1000 VES/24 Stunden, Grad II > 1000 VES/24 Stunden sowie Bigemina und Trigemina, Grad III Couplets und Triplets und Grad VI wurde bei malignen Rhythmusstörungen (siehe Ausschlusskriterien und Endpunkte) verwendet.

2.4. Echokardiographische Untersuchung

Die Echokardiographie ist die einzige Möglichkeit, um die Kontraktilität des Herzens zu beurteilen und genaue Messungen der Kammerdimensionen anzufertigen. Für alle Untersuchungen stand das Ultraschallgerät Vivid® 7 (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) mit einem 2,0/3,5 Megahertz-Schallkopf und einkanaligem EKG zur Verfügung. Die Untersuchung erfolgte in rechter und linker Seitenlage auf einem speziell angefertigten Ultraschalltisch. Zur Kontaktherstellung wurden medizinischer Alkohol und Ultraschallgel verwendet. Eine Rasur war nicht nötig. Die EKG-Klemmen wurden je an einem Vorderbein und einem Hinterbein angebracht. Nach den Empfehlungen des amerikanischen kardiologischen Expertenkomitees des „American College of Veterinary Internal Medicine“ wurden zweidimensionale Standardbilder, M-Mode- und Doppler-Aufnahmen angefertigt. Alle Aufnahmen wurden über 3 Herzzyklen in Form von Loops gespeichert.

2.4.1. 2D-Ultraschall

In rechter Seitenlage wurden Aufnahmen der parasternalen Längsachse und Kurzachse angefertigt. In der Längsachse konnte ein erster subjektiver Überblick über die Kammerdimensionen und Kontraktilität gewonnen werden. Desweiteren wurde Morphologie und Funktionalität der AV-Klappen und im linksventrikulären Ausflusstrakt die Aortenklappe subjektiv beurteilt. Mit der Simpson-Scheibchensummationsmethode, näher beschrieben in Kapitel 2.4.4., wurde das Volumen des linken Ventrikels genau ausgemessen. Kurzachsenschnitte an der Herzspitze und auf Papillarmuskelebene gaben ebenfalls subjektive Eindrücke über Pumpkraft und Volumen. Die Kurzachse auf Höhe der Herzbasis zeigte die Dimensionen des linken Vorhofes im Vergleich zur Aorta. Um dies objektiv zu beurteilen, wurde der Durchmesser der Aorta (Ao) und des linken Vorhofes (LA) gemessen und das Verhältnis LA/Ao bestimmt. Eine Schnittebene nach kranial zeigte schließlich die Pulmonalarterie und die Pulmonalklappe. In linker Seitenlage wurde das Herz von apikal dargestellt und ebenfalls die Kontraktilität und die Dimensionen aller Kammern beurteilt. Klappenmorphologien konnten oftmals besser von dieser Seite beschrieben werden. Bilder des apikalen Vier-Kammer-Blickes wurden ebenfalls zur späteren Simpson-Messung des linken Ventrikels herangezogen.

2.4.2. Motion-Mode

Um M-Mode-Aufnahmen anzufertigen, wurde einmal die rechtsparasternale Längsachse dargestellt und die M-Mode-Linie möglichst senkrecht zum linken Ventrikel kaudal der Mitralklappe platziert. Eine weitere Linie wurde in der Kurzachse von rechts möglichst senkrecht auf Papillarmuskelebene durch das Herz gelegt. Die resultierenden Bilder, wie in Abb. 14 dargestellt, zeigten die Herzarbeit gegen die Zeit aufgetragen und dienten als Grundlage zahlreicher Messungen. Sowohl in der Längsachse als auch in der Kurzachse wurden jeweils in der Systole und Diastole die Wandstärken von Septum und linker freier Wand sowie der Innendurchmesser des linken Ventrikels gemessen. Die Messungen wurden an mindestens drei unterschiedlichen Herzzyklen wiederholt und aus allen Messdaten wurde dann der Mittelwert gebildet. Das Ultraschallgerät berechnete aus den Messwerten zusätzlich die Verkürzungsfraction in Prozent.

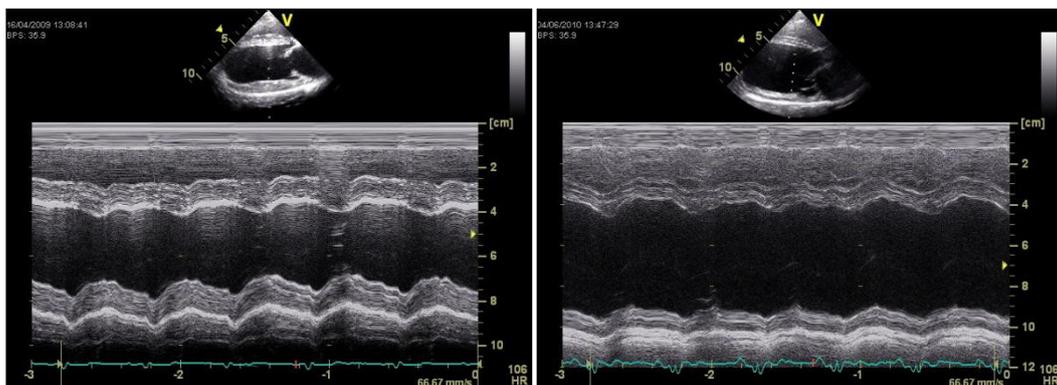


Abbildung 14: Darstellung einer M-Mode-Aufnahme bei einem gesunden Dobermann in der rechtsparasternalen Längsachse (links) und bei einem an DCM erkrankten Dobermann (rechts).

2.4.3. Farb- und Geschwindigkeitsdoppler

Mit Hilfe des Farbdopplers konnten alle Klappen auf Insuffizienzen und Stenosen untersucht werden. Routinemäßig wurden die Klappen sowohl von links als auch von rechts begutachtet. Außerdem konnten mit dem Farbdoppler gegebenenfalls angeborene Herzerkrankungen dargestellt werden. Routinemäßig wurde auf einen Atriumseptumdefekt in der rechts-parasternalen Längsachse, auf einen Ventrikelseptumdefekt im linksventrikulären Ausflusstrakt und auf einen persistierenden Ductus Arteriosus Botalli in der Kurzachse auf Höhe der Pulmonalarterie untersucht. Um Blutflussgeschwindigkeiten zu messen, wurden der Pulsed-Wave-Doppler (PW) und der Continuous-Wave-Doppler (CW)

eingesetzt. In rechter Seitenlage wurde die Geschwindigkeit in der Pulmonalarterie gemessen. In linker Seitenlage wurde die Geschwindigkeit in der Aorta gemessen, der Bluteinfluss in den linken Ventrikel (Mitralklappeneinflussprofil) dargestellt und falls vorhanden, Insuffizienzen der AV-Klappen untersucht. Dabei wurde der PW für Geschwindigkeiten bis zu 2 m/sek und der CW für alle höheren Geschwindigkeiten eingesetzt.

2.4.4. Simpson-Messung

Die Simpson-Scheibchensummationsmethode (SSSM) ist eine neuere Technik zur Volumenmessung und somit zur Beurteilung von systolischer Dysfunktion und exzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels. Um die Messung durchzuführen, sind Echoloops der rechts-parasternalen-Längsachse und des links-apikalen-Vierkammerblicks nötig. Es musste die gesamte linke Herzkammer in voller Ausdehnung dargestellt werden. Gemessen wurde jeweils am Ende der Diastole (EDV) und am Ende der Systole (ESV). Zusätzlich musste das Gewicht des Hundes angegeben werden, womit das Gerät die Volumina auf die Körperoberfläche normalisierte. Zur Messung wurde mit dem Cursor die endokardiale Begrenzung des linken Ventrikels nachgezeichnet. Anfang und Ende befanden sich jeweils auf Höhe der Mitralklappe (siehe Abb. 15). Das Gerät hat anschließend den Ventrikel in kleine, flache, quer verlaufende Scheibchen unterteilt, die Volumina aller Scheibchen addiert und somit das Gesamtvolumen im jeweiligen Herzzyklus berechnet.

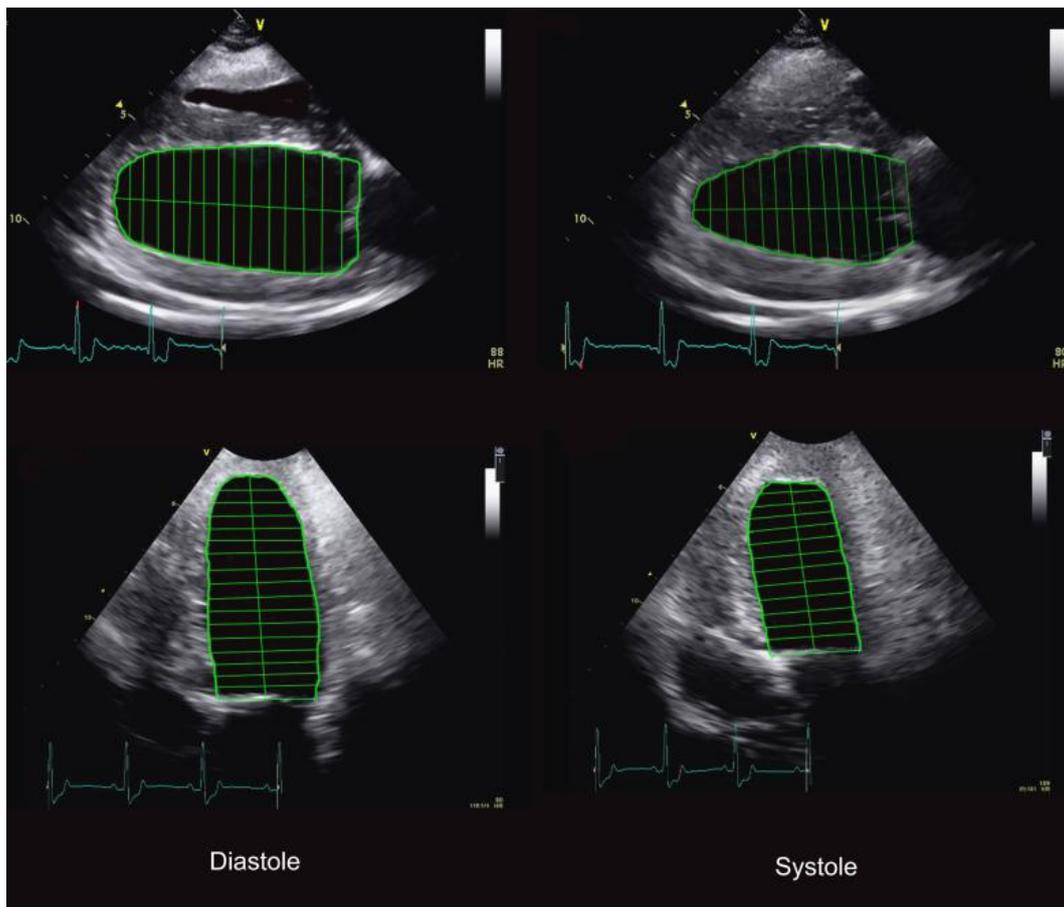


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Simpson-Methode beim Dobermann. Oben ist die rechtsparasternale Längsachse in der Diastole (links) und der Systole (rechts) zu sehen. Unten ist der linksapikale Vierkammerblick in der Diastole (links) und der Systole (rechts) dargestellt (WESS et al., 2010b).

3. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur phänotypisch reinrassige, mindestens ein Jahr alte Dobermänner untersucht. Um in die Studie aufgenommen werden zu können, mussten sich die Hunde im okkulten Stadium der DCM befinden und folgende Kriterien erfüllen: Das 24-Stunden-EKG zeigte entweder in zwei Untersuchungen innerhalb eines Jahres über 50 oder in einer Untersuchung über 300 VES/24 Stunden. Insgesamt durfte der Hund nicht > 10.000 VES zeigen. Die maximale Geschwindigkeit der Extrasystolen durfte nicht $> 300/\text{min}$ sein. Es waren weniger als 50 Couplets oder Triplets und keine Salven oder R auf T-Phänomene aufgezeichnet. Ventrikuläre Rhythmen mit einer Geschwindigkeit unter $180/\text{min}$ wurden als beschleunigte idioventrikuläre Rhythmen klassifiziert. Hunde die ausschließlich beschleunigte idioventrikuläre Rhythmen zeigten wurden nicht eingeschlossen.

Im Herzultraschall durfte der Hund anhand der Simpson-Messwerte keine therapiebedürftige DCM haben. Als unauffälliger Ultraschallbefund wurden EDV-Werte bis zu 95 ml/m^2 und ESV-Werte bis zu 55 ml/m^2 angesehen. Eindeutig als DCM und als therapiebedürftig wurden EDV-Werte ab 105 ml/m^2 und ESV-Werte ab 60 ml/m^2 deklariert, dies galt auch, wenn nur einer der Werte darüber lag. Für den Bereich zwischen 95 ml/m^2 und 105 ml/m^2 für EDV und zwischen 55 ml/m^2 und 60 ml/m^2 für ESV, wurde der Ultraschall als verdächtig bezeichnet und noch keine Therapie mit Pimobendan gestartet. Hunde mit Werten im Graubereich wurden ebenfalls eingeschlossen.

Da schwere systemische Erkrankungen ebenfalls zu Rhythmusstörungen führen können, wurden Hunde mit systemischen Problemen nicht in die Studie aufgenommen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren angeborene oder erworbene Herzerkrankungen außer der DCM, wenn diese als primäre Ursache für Arrhythmien oder Volumenüberladung nicht ausgeschlossen werden konnten.

4. Endpunkte

Studienendpunkte waren erreicht, wenn der Hund am Sekudentod starb, oder wenn die Rhythmusstörungen sich verschlimmert haben und als eindeutig maligne einzustufen waren. Als maligne Rhythmusstörungen galten eine Anzahl > 10.000 VES/24 Stunden, VES mit einer Geschwindigkeit über 300/min, mehr als 50 Couplets oder Triplets pro 24 Stunden, R auf T-Phänomene, Salven oder VTACs mit Frequenzen $> 180/\text{min}$. Zeigten die Hunde Synkopen wurde dies ebenfalls als Kriterium für maligne Arrhythmien angesehen und somit ein Endpunkt erreicht. Starben die Hunde aufgrund nicht-kardial bedingter Ursachen, sind sie nicht mehr zu Kontrolluntersuchungen erschienen oder befanden sie sich zum Zeitpunkt der Auswertung noch in der Studie, wurden die Daten zensiert. Bei nichtkardial bedingtem Tod oder Studienaustritt wurde zum Datum der letzten Untersuchung zensiert. Bei den Hunden, die sich noch in der Studie befanden, wurde das Datum der Auswertung zur Zensierung herangezogen.

5. Therapiegruppen

Hat ein Hund die Einschlusskriterien erfüllt, wurde er nach einer randomisierten Liste einer Therapiegruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Bei den Therapiegruppen wurde unterschieden zwischen Ramipril alleine und kombiniert mit Sotalol. Es durften keine weiteren Antiarrhythmika oder herzwirksamen Medikamente gleichzeitig verabreicht werden. Die Therapie mit Forthyron zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion war erlaubt, wenn regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenwerte erfolgten. Kontrolluntersuchungen wurden alle drei Monate angesetzt.

5.1. Kontrollgruppe

Hunde der Kontrollgruppe wurden weder mit ACE-Inhibitoren noch mit antiarrhythmischen Medikamenten therapiert. Es kam kein Placebo zum Einsatz. Die Tiere wurden jedoch im gleichen Abstand wie die Therapiegruppen mittels Herzultraschall und Kurzzeit- und Langzeit-EKG untersucht. Bei Progression der Erkrankung wurde eine Therapie initiiert und der jeweilige Patient hatte einen Endpunkt erreicht oder wurde zensiert.

5.2. Ramipril-Gruppe

Als Medikament in der ACE-Inhibitor-Gruppe kam Ramipril zum Einsatz. Die Dosierung betrug pro Hund 5 mg zweimal täglich, was einer Dosis von ungefähr 0,125 mg/kg Körpergewicht entsprach. Antiarrhythmika durften nicht zusätzlich verabreicht werden.

5.3. Ramipril & Sotalol-Gruppe

In der dritten Gruppe wurde wiederum Ramipril 5mg/Hund zweimal täglich verabreicht. Zusätzlich wurde Sotalol als antiarrhythmische Therapie eingesetzt. Die Dosis von Sotalol wurde über drei Wochen eingeschlichen. Die Startdosis betrug 10 mg/Hund zweimal täglich über eine Woche, in der zweiten Woche wurde jeweils am Morgen und am Abend 20 mg/Hund verabreicht und in der dritten Woche wurde auf die Enddosis von 40 mg/Hund zweimal täglich erhöht.

Die Dosis entsprach somit ungefähr 1 – 1,5 mg/kg Körpergewicht.

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm PASW Statistics® (Predictive Analytics Software) 18.0. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Zur Überprüfung, ob die Daten normal verteilt sind, wurden explorative Analysen und Kolmogorov-Smirnov-Tests verwendet.

6.1. Überprüfung der Randomisierung

Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu überprüfen, wurden die physiologischen Parameter Alter, Gewicht, Geschlecht, sowie die für die Arrhythmie-Parameter VES-Anzahl, V-Max und Arrhythmie-Grad im Mittel, Median, Minimum und Maximum oder die Häufigkeit in Tabellen aufgeführt. Zusätzlich wurden die metrischen Variablen mittels Punktdiagramme explorativ zur graphischen Beurteilung der Verteilung dargestellt. Bei großen Wertebereichen erfolgte die Darstellung logarithmisch. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei metrischen Variablen mittels Oneway-Anova, wenn sie normalverteilt waren, ansonsten mittels Kruskal-Wallis-Test überprüft. Bei nominalen Variablen kam der Fisher-Exact-Test zum Einsatz, da nicht alle Häufigkeiten > 5 waren.

6.2. Verteilung der Endpunkte

Die Häufigkeit der erreichten Endpunkte wurde in einer Tabelle als die jeweilige Fallzahl und als Prozent der Gruppe dargestellt. Die Unterschiede beim Endpunkt „Sekudentod“ wurden in einer Kreuztabelle nochmals separat aufgeführt und mittels Fisher-Exact-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Zusätzlich wurden VES-Anzahl, V-Max und Zeit zwischen der letzten Untersuchung und dem Sekudentod für jeden einzelnen dieser Fälle aufgeführt. Die zensierten Fälle wurden in einer Tabelle nach Zensierungsgründen und Gruppen aufgetrennt dargestellt.

6.3. Prognostische Faktoren

Die Hunde, die am Sekudentod gestorben sind, wurden in einer Gruppe zusammengefasst und die Ergebnisse der jeweils letzten Untersuchung vor dem Sekudentod mit Untersuchungsergebnissen der restlichen Population verglichen. In einer Tabelle wurden die Parameter Alter, VES-Anzahl und V-Max, dabei jeweils die Fallzahl, Mittel mit Standardabweichung und Median dargestellt. Die Arrhythmie-Grade wurden in Häufigkeiten angegeben. Für die statistische Analyse der Unterschiede wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, bei den Häufigkeiten der Fisher-Exact-Test. Zur graphischen Darstellung signifikanter Unterschiede wurden Boxplot-Diagramme angefertigt.

6.4. Zeit bis Malignität der Arrhythmien zunimmt

Zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs wurden Kaplan-Maier-Kurven angefertigt. Das Signifikanzniveau wurde mit einem Log-Rank-Test geprüft. Verglichen wurden einmal alle drei Gruppen gleichzeitig. Anschließend separat die Tiere der Ramipril-Gruppe mit der Kontrollgruppe und die Ramipril & Sotalol-Gruppe mit den Fällen ohne Sotaloltherapie. Außerdem wurden die geschätzten Mittel- und Medianwerte mit Standardfehler und dem Konfidenzintervall, soweit eine Berechnung durch das Programm möglich war, in einer Tabelle dargestellt.

6.5. Effekte auf Arrhythmien

Zur Analyse von Therapieeffekten wurden die Parameter VES-Anzahl, V-Max und die Arrhythmie-Grade im Verlauf von drei Untersuchungen näher betrachtet. Dafür wurden für VES-Anzahl und V-Max Parallelkoordinatendiagramme für jede Gruppe zur explorativen Analyse angefertigt. Zusätzlich wurden die Medianwerte in Tabellen dargestellt. Mittels der jeweiligen Differenzwerte zwischen den Untersuchungen wurde auf etwaige Unterschiede getestet, wobei innerhalb der Gruppen der Wilcoxon-Test und im Gruppenvergleich der Kruskal-Wallis-Test verwendet wurden. Die VES-Max wurde außerdem auf Unterschiede > 85 % untersucht und die Häufigkeiten für eine Reduktion, Zunahme oder keinen Unterschied in einer Tabelle dargestellt und mittels Fisher-Exact-Test auf Unterschiede überprüft. Bei den Arrhythmie-Graden wurden ebenfalls die Häufigkeiten pro Untersuchung und Gruppe aufgeführt und Unterschiede durch

den Fisher-Exact-Test statistisch überprüft.

IV. ERGEBNISSE

1. Gesamtpopulation

Im Rahmen einer longitudinalen Langzeitstudie wurden Dobermänner zwischen Juni 2004 und November 2011 klinisch und kardiologisch untersucht. 45 Hunde erfüllten die Einschlusskriterien und konnten in diese Studie aufgenommen werden. Kontrolluntersuchungen fanden nach Möglichkeit alle drei Monate statt. Sechs Tiere konnten bei den Analysen nicht berücksichtigt werden. Gründe dafür waren einmal eine falsche oder zusätzliche Gabe von Medikamenten durch die Besitzer. Weitere Hunde erfüllten zwar die Einschlusskriterien, präsentierten sich jedoch bei allen Folgeuntersuchungen über einen langen Zeitraum als unauffällig, wodurch eine DCM als Ursache für die Arrhythmien unwahrscheinlich wurde. Insgesamt wurden somit 91 Untersuchungen von 39 Dobermännern ausgewertet, welche jeweils aus klinischer Untersuchung, Herzultraschall und Holter-EKG bestand. Die Tiere wurden randomisiert auf drei Gruppen aufgeteilt. Die Kontrollgruppe umfasste 16 Tiere, die Ramipril-Gruppe 12 Tiere und die Ramipril & Sotalol-Gruppe 11 Tiere. Es wurden 23 weibliche und 16 männliche Tiere eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 6,6 Jahre mit einer Spanne von 1 – 12 Jahren und das mittlere Gewicht betrug 36,3 kg mit einer Spanne von 27,4 – 45 kg.

2. Überprüfung der Randomisierung

Um einen generellen Überblick über die Randomisierung zu erhalten, wurde zunächst die Verteilung der physiologischen Parameter Alter, Gewicht und Geschlecht wie in Tabelle 1 dargestellt betrachtet. Die Werte wurden bei der Erstuntersuchung, also vor Medikamentengabe, ermittelt. Zudem wurde mit einer explorativen Datenanalyse die Verteilung der Werte graphisch beurteilt. Dazu wurden Punktdiagramme eingesetzt (siehe Anhang: Abb. 21 und 22).

Tabelle 1: Darstellung der Verteilung von Alter (in Jahren), Gewicht (in Kilogramm) und Geschlecht (Anzahl der Hunde) bezogen auf die einzelnen Gruppen. (n = Hundeanzahl)

		Gruppen		
		Kontrolle n = 16	Ramipril n = 12	Ramipril & Sotalol n = 11
Alter	Mittelwert	7	7	6
	Median	7	7	6
	Minimum	1	4	3
	Maximum	12	11	9
Gewicht	Mittelwert	35,5	37,6	36,0
	Median	34,0	37,8	36,0
	Minimum	30,6	29,0	27,4
	Maximum	45,0	45,0	41,0
Geschlecht	weiblich	8	7	8
	männlich	8	5	3

Alter und Gewicht waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung homogen verteilt, und es konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Als statistischer Test wurde jeweils der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt, da die Werte nicht normalverteilt waren. Die P-Werte betragen $p = 0,294$ für das Alter und $p = 0,467$ für das Gewicht. Es gab zwischen den Gruppen nominelle Unterschiede, was die Geschlechtsverteilung angeht, diese erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,509$). In der Gesamtpopulation waren 59 % der Tiere weiblich und 41 % der Tiere männlich. In der Kontrollgruppe waren die Geschlechter gleich verteilt, in der Ramipril-Gruppe und der Ramipril & Sotalol-Gruppe befanden sich jedoch jeweils mehr weibliche als männliche Tiere.

Desweiteren wurden diejenigen Holter-Parameter auf Gruppenunterschiede untersucht, welche auch später bei der Auswertung auf mögliche Therapieeffekte eine Rolle spielten. Dazu zählten die Anzahl an VES in 24 Stunden (VES-Anzahl), die Maximalgeschwindigkeit der VES (V-Max) und die Arrhythmie-Grade wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Darstellung der Verteilung der Anzahl an VES in 24 Stunden (VES-Anzahl), der Maximalgeschwindigkeit (V-Max) und der Häufigkeit der Arrhythmie-Grade in den einzelnen Gruppen.

		Gruppen		
		Kontrolle n = 16	Ramipril n = 12	Ramipril & Sotalol n = 11
VES-Anzahl	Mittelwert	1001	1316	1579
	Median	380	634	606
	Minimum	53	126	177
	Maximum	6289	5600	7600
V-Max	Mittelwert	250	234	242
	Median	249	228	238
	Minimum	200	190	180
	Maximum	300	300	300
Arrhythmie-Grad	I (VES < 1000)	6	3	5
	II (VES > 1000, Bigemini/Trigemini)	2	4	2
	III (Couplets/Triplets)	8	5	4

Die VES-Anzahl und die V-Max hatten explorativ dargestellt eine ähnliche Verteilung in allen Gruppen, mit jeweils wenigen Ausreißern nach oben bei der Anzahl an VES (siehe Anhang: Abb. 23 und 24). Statistisch konnte kein Unterschied dieser beiden Parameter im Gruppenvergleich festgestellt werden. Der P-Wert wurde für die VES-Anzahl mit einem Kruskal-Wallis-Test ermittelt und lag bei $p = 0,513$. Für die V-Max wurde ein Oneway-Anova eingesetzt, da die Werte normal verteilt waren und ein P-Wert von $p = 0,522$ errechnet.

Die Häufigkeiten der verschiedenen Arrhythmie-Grade wiesen gewisse Unterschiede auf, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen ($p = 0,607$). Es ergab sich, dass in der Kontrollgruppe 50 % und in der Ramipril-Gruppe 42 % der Tiere Arrhythmie-Grad III entsprachen. In der Ramipril & Sotalol-Gruppe dagegen nur 36 % der Tiere.

3. Verteilung der Endpunkte

Die Eventrate in der Gesamtpopulation betrug 49 %. Dies bedeutet, dass 51 % der Hunde entweder noch keinen Endpunkt erreicht hatten oder aufgrund anderer Ursachen als die definierten Endpunkte (Sekudentod, Synkopen oder malignen

Arrhythmien) die Studie vorzeitig beenden mussten.

3.1. Definierte Endpunkte

Die Häufigkeiten der Endpunkte, die in den einzelnen Gruppen erreicht wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Endpunkte „maligne Arrhythmien“ und „Synkopen“ wurden zusammengefasst, da beim Auftreten von Synkopen von malignen Arrhythmien als Ursache ausgegangen wurde. Es hat zudem nur ein Hund Synkopen gezeigt, bevor maligne Arrhythmien festgestellt werden konnten oder andere Endpunkte oder Zensierungsgründe erreicht wurden.

Tabelle 3: Darstellung wie häufig die bestimmten Endpunkte in den einzelnen Gruppen erreicht wurden.

	Gruppen					
	Kontrolle		Ramipril		Ramipril & Sotalol	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Maligne Arrhythmien/ Synkopen	5	31,3 %	5	41,7 %	5	45,5 %
Sekudentod	2	12,5 %	2	16,7 %	0	0 %

Der Endpunkt „maligne Arrhythmien/Synkopen“ wurde in allen drei Gruppen von fünf Tieren erreicht, was in der Kontrollgruppe 31,3 %, in der Ramipril-Gruppe 41,7 % und in der Ramipril & Sotalol-Gruppe 45,5 % entsprach. Mit 34 % der weiblichen Tiere und 43 % der männlichen Tiere war die Häufigkeit unter den Rüden höher. Der zweite Endpunkt „Sekudentod“ trat bei jeweils zwei Hunden in der Kontrollgruppe und in der Ramipril-Gruppe ein. Dies entsprach einem Prozentsatz von jeweils 12,5 % und 16,7 %. In der Gruppe mit Ramipril- und Sotalol-Therapie ist kein Patient am Sekudentod gestorben. Tabelle 4 zeigt eine Gegenüberstellung der Sekudentod-Häufigkeiten und dem Rest der Tiere in der jeweiligen Gruppe.

Tabelle 4: Darstellung der Anzahl an Hunden die am Sekudentod gestorben sind und derjenigen, die einen anderen Endpunkt erreicht haben oder zensiert worden sind.

	Gruppen					
	Kontrolle		Ramipril		Ramipril & Sotalol	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Kein Sekudentod	14	87,5 %	10	83,3 %	11	100 %
Sekudentod	2	12,5 %	2	16,7 %	0	0 %

In der letzten Untersuchung vor dem Erreichen des Endpunktes konnten alle vier Hunde, welche am Sekudentod gestorben waren, Arrhythmie-Grad III zugeordnet werden. D. h. in allen vier Holter-Untersuchungen konnten zwischen zwei und fünf Couplets und maximal ein Triplet detektiert werden. Die Anzahl an Extrasystolen betrug jeweils 869, 2195, 2881 und 3702 pro 24 Stunden. Die Maximalgeschwindigkeiten lagen bei jeweils 212, 220, 260 und 270 pro Minute. Drei dieser Tiere waren männlich und eines weiblich. Der Einfluss einer Therapie mit Ramipril & Sotalol auf den Endpunkt „Sekudentod“ wurde separat mit einem Fisher-Exact-Test bewertet und war mit einem P-Wert von $p = 0,538$ nicht statistisch signifikant. Die Zeit von der letzten Untersuchung bis zum Sekudentod betrug jeweils 16, 23, 52 und 318 Tage. Der Dobermann-Besitzer, welcher 318 Tage nicht mit seinem Hund zur Kontrolle erschienen war, musste mehrmals aus persönlichen Gründen Termine absagen, blieb jedoch mit uns in Kontakt und wurde deshalb nicht aus der Studie ausgeschlossen. Bei den folgenden Auswertungen wurde jedoch berücksichtigt, dass sich in der Zwischenzeit möglicherweise maligne Arrhythmien entwickelt haben.

3.2. Zensierte Fälle

Mehr als die Hälfte der Tiere hat keinen der definierten Endpunkte erreicht. Tabelle 5 ist zu entnehmen was die Gründe für eine Zensierung waren und wie häufig sie auftraten.

Tabelle 5: Darstellung wie häufig die Tiere in den jeweiligen Gruppen aufgrund von fehlendem Follow-Up, Entwicklung von Echoveränderungen, nicht-kardialer Todesursachen und Therapieänderungen zensiert worden sind.

	Gruppen					
	Kontrolle		Ramipril		Ramipril + Sotalol	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Lebt	1	6,3 %	2	16,7 %	4	36,4 %
Echoveränderungen	2	12,5 %	1	8,3 %	0	0 %
Therapieänderung	0	0 %	0	0 %	1	9,1 %
Tod/Eutha (nicht kardial)	2	12,5 %	2	16,7 %	1	9,1 %
Fehlendes Follow-Up	4	25,0 %	0	0 %	0	0 %

In allen drei Gruppen befanden sich zum Studienende noch Tiere, welche am Leben waren und auf die keiner der anderen Zensurpunkte zutraf. Die größte Anzahl befand sich mit 36,4 % in der Ramipril & Sotalol-Gruppe. Bei insgesamt drei Hunden konnten im Herzultraschall eindeutig veränderte Werte gemessen werden, was eine Therapieänderung zur Folge hatte und somit eine Zensierung erforderte. Kein Hund der Ramipril & Sotalol-Gruppe entwickelte echokardiographische Veränderungen, während er sich in der Studie befand. Dafür wurde bei einem Dobermann aus dieser Gruppe die Therapie geändert, bevor ein Endpunkt erreicht wurde. Grund hierfür war der Verdacht auf eine negative Beeinflussung der Kontraktilität durch das Medikament. Kurze Zeit später hat dieses Tier jedoch auch ohne Sotalol eine systolische Dysfunktion entwickelt. Fünf Tiere, gemischt aus allen Gruppen, wurden wegen nicht-kardialen Ursachen euthanasiert oder sind eines natürlichen Todes gestorben. Bei 25 % der Kontrollgruppen-Hunde konnten die Besitzer nicht mehr kontaktiert werden, da sie unbekannt verzogen waren, sich nicht zurückgemeldet hatten oder keine weitere Studienteilnahme wünschten.

4. Sekudentod-Gruppe im Vergleich zur Restpopulation

Im Folgenden wurden die Tiere, welche am Sekudentod gestorben sind näher untersucht und mit den Tieren, die nicht am Sekudentod gestorben sind verglichen. Ein Hund ist 318 Tage nach der letzten Kontrolluntersuchung am Sekudentod gestorben, da die Besitzer die Termine nicht einhalten konnten. In diesem Fall konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sich in der Zeit dazwischen

bereits maligne Arrhythmien entwickelt hatten. Aus diesem Grund wurde dieses Tier bei den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt, um diese nicht zu verfälschen. Bei der Sekudentod-Gruppe wurde die Untersuchung vor dem Ereignis gewählt, bei den restlichen Tieren wurden die ersten drei Untersuchungen soweit vorhanden, zur Analyse mit einbezogen. Hat ein Tier maligne Arrhythmien entwickelt, so wurde diese Untersuchung ausgeschlossen. Für die Altersanalyse wurde jeder Hund nur einmal berücksichtigt, dafür wurde die Erstuntersuchung verwendet. In Tabelle 6 sind jeweils Anzahl der eingegangenen Untersuchungen, Mittelwert, Standardabweichung und Median der verschiedenen Parameter bei der Sekudentod-Gruppe und den restlichen Tieren dargestellt.

Tabelle 6: Darstellung bestimmter Parameter im Vergleich zwischen Hunden mit und ohne Sekudentod; n = Fallzahl, σ = Standardabweichung; Arrhythmie-Grade sind in Häufigkeiten angegeben

		Gruppen	
		Sekudentod	Kein Sekudentod
Alter	n	3	35
	Mittelwert	9	6,4
	σ	2,6	2,5
	Median	8	7
VES-Anzahl	n	3	70
	Mittelwert	2484	1005
	σ	1458	2011
	Median	2881	232
V-Max	n	3	68
	Mittelwert	247	241
	σ	31	40
	Median	260	240
Arrhythmie-Grad	n	3	70
	Grad I	0	35
	Grad II	0	8
	Grad III	3	24

In der Sekudentod-Gruppe waren die Hunde durchschnittlich geringfügig älter als die restliche Population. Die Standardabweichungen haben sich jedoch weitgehend überschritten und mit $p = 0,390$ war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Anzahl der VES zeigte Diskrepanzen zwischen den beiden Gruppen. In der Sekudentod-Gruppe hatten die Hunde in der Untersuchung vor

dem Tod deutlich mehr VES als Hunde, die nicht am Sekudentod gestorben sind. Dieser Unterschied war mit einem P-Wert von $p = 0,028$ statistisch signifikant (Mann-Whitney-Test). In Abb. 16 ist dies zusätzlich graphisch verdeutlicht. Allerdings gab es auch hier eine Überschneidung, d. h. auch Hunde, die nicht am Sekudentod gestorben sind, hatten VES-Werte im Bereich der Sekudentod-Gruppe.

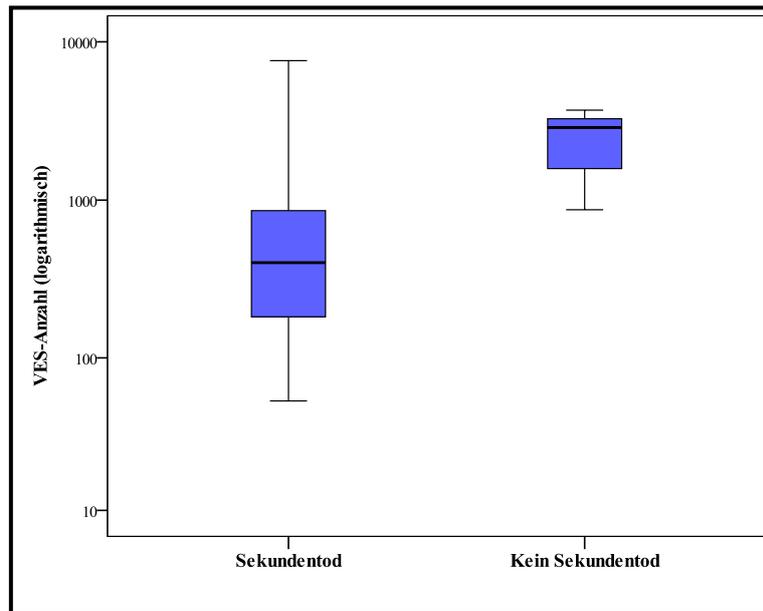


Abbildung 16: Graphische Darstellung der medianen Anzahl der VES zwischen der Sekudentod-Gruppe und der Restpopulation mittels Boxplots. Wegen der großen Dimensionen wurde das Diagramm logarithmisch dargestellt.

Die Maximalgeschwindigkeit war in beiden Gruppen vergleichbar und wies keine größeren Unterschiede auf ($p = 0,904$). Bei den Arrhythmie-Graden war auffällig, dass alle Hunde aus der Sekudentod-Gruppe Grad III zuzuordnen waren, 61 % der restlichen Tiere dagegen nur Grad I oder Grad II belegten. Der Unterschied erreichte mit einem P-Wert von $p = 0,241$ keine statistische Signifikanz.

5. Zeitlicher Verlauf bis zum Erreichen des Endpunktes

Um zu untersuchen, ob eine Therapie mit Ramipril oder Ramipril & Sotalol einen Einfluss auf die Zeit hat, bis sich maligne Arrhythmien entwickeln, wurden Kaplan-Maier-Kurven erstellt. Es wurden alle Gruppen miteinander und

zusätzlich die Therapiegruppen einzeln mit einer jeweils passenden Kontrollgruppe verglichen.

5.1. Vergleich aller Gruppen

Mit Hilfe einer Kaplan-Maier-Kurve wurde die Zeit von Studieneinschluss bis zum Erreichen eines Endpunktes im Gruppenvergleich graphisch dargestellt. Die Eventrate in der Kontrollgruppe betrug 43,7 %, in der Ramipril-Gruppe 58,3 % und in der Ramipril & Sotalol-Gruppe 45,5 %. Die restlichen Fälle wurden zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung zensiert, wenn sie noch lebten. Wurde aufgrund Echoveränderungen, nicht-kardialen Todesursachen oder Therapieänderungen die Studienzeit vorzeitig beendet, so wurde dieses Ereignis als Zensurzeitpunkt herangezogen. Tiere mit fehlendem Follow-Up wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.

Wie die Abb. 17 zeigt, war der Zeitverlauf in allen drei Gruppen anfangs ähnlich. Nachdem 40 % der Tiere einen Endpunkt erreicht hatte, wich die Linie der Ramipril & Sotalol-Gruppe von den anderen Gruppen zunehmend ab. Die Unterschiede wurden mit einem Log-Rank Test untersucht und waren mit einem P-Wert von $p = 0,992$ nicht statistisch signifikant.

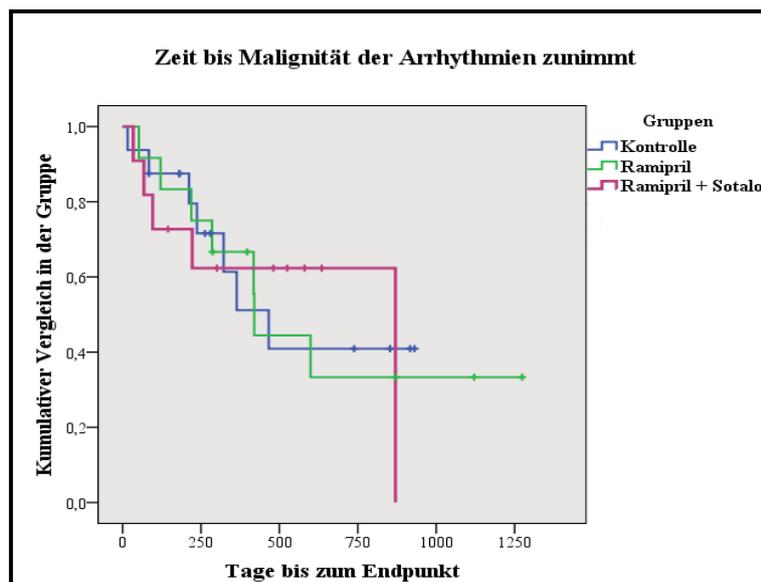


Abbildung 17: Darstellung des Zeitverlaufs von Studieneinschluss bis zum Erreichen der Endpunkte in einer Kaplan-Maier-Kurve. Jede Linie entspricht einer Gruppe.

In Tabelle 7 sind mittlere und mediane Zeit in den einzelnen Gruppen und in der Gesamtpopulation dargestellt. Da die Zeitwerte in den einzelnen Gruppen nicht normalverteilt waren (Anhang: Abb. 25), ergaben sich zum Teil deutliche Unterschiede zwischen Mittelwert und Median. Die mediane Zeit bis die Arrhythmien maligne wurden, war mit 870 Tagen ungefähr doppelt so lange wie in der Kontrollgruppe mit 466 Tagen und der Ramipril-Gruppe mit 420 Tagen.

Tabelle 7: Darstellung der Mittelwerte und Mediane der Zeit bis zum Erreichen eines Endpunktes in Tagen. Zusätzlich wurden Standardfehler und 95 % Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Werte wurden entweder auf ganze Tage oder auf eine Stelle hinter dem Komma (Standardfehler) gerundet. Für die Ramipril & Sotalol-Gruppe konnte kein Standardfehler und KI des Median berechnet werden.

		Gruppen			Gesamt
		Kontrolle	Ramipril	Ramipril & Sotalol	
Mittelwert	Mittelwert (geschätzt)	541	641	583	679
	Standardfehler	99,7	146,5	127,6	90,6
	95 % Konfidenzintervall	345 – 736	354 – 928	333 – 833	501 – 856
Median	Median (geschätzt)	466	420	870	466
	Standardfehler	106,3	2,8	---	132,4
	95 % Konfidenzintervall	258 – 674	414 – 425	---	207 – 725

5.2. Vergleiche von einzelnen Gruppen

Um den Einfluss der Medikamente einzeln zu untersuchen, wurden separate Kaplan-Maier-Kurven für Sotalol und Ramipril angefertigt. Zwischen der Ramipril-Gruppe und der Kontrollgruppe bestand kein Unterschied in der Zeit bis Arrhythmien maligne wurden ($p = 0,912$). In der graphischen Darstellung (Abb. 18 A) war der Kurvenverlauf nahezu identisch. Die mediane Zeit lag bei 420 Tagen in der Ramipril-Gruppe und bei 466 Tagen in der Kontrollgruppe. Beim Vergleich von Tieren, die mit Sotalol therapiert wurden und Tieren aus der Ramipril- und der Kontrollgruppe (Abb. 18 B) konnte ebenfalls kein statistischer signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,958$). Die mediane Zeit bis

zum Endpunkt betrug mit Sotalol 870 Tage und ohne Sotalol 420 Tage.

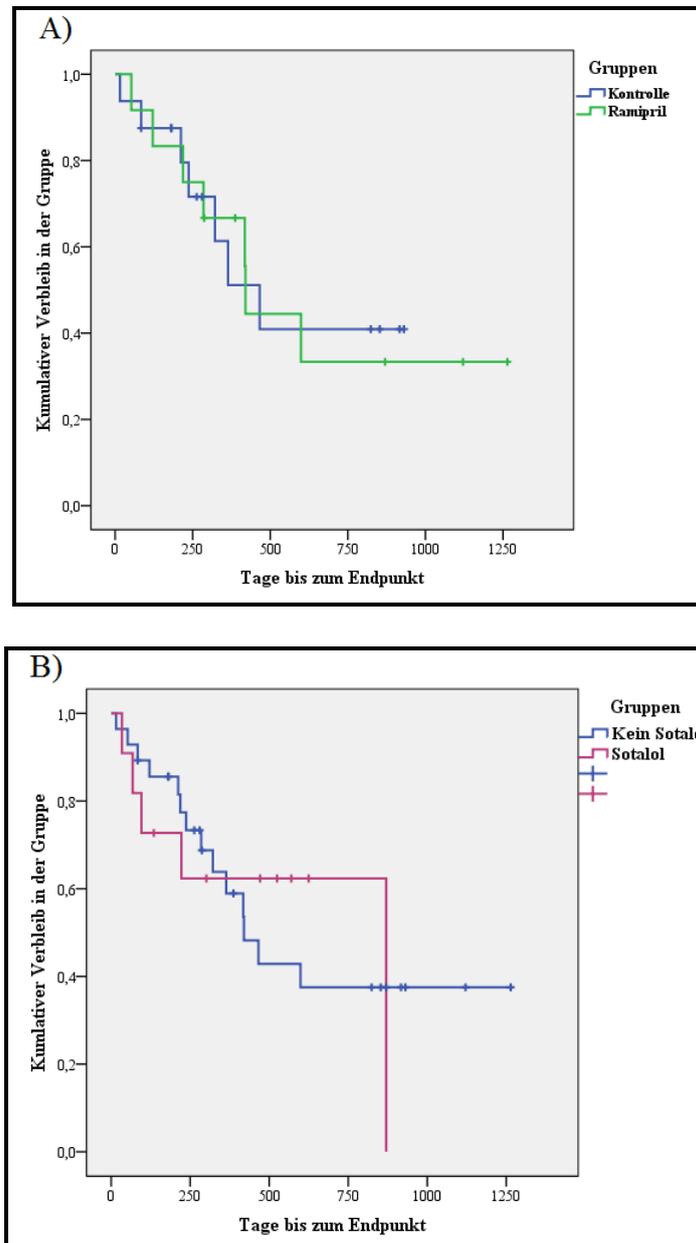


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Zeit bis zum Erreichen eines Endpunktes als Kaplan-Maier-Kurve. A) Ramipril-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; B) Sotalol-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (bestehend aus Ramipril-Gruppe und Kontrollgruppe).

6. Therapieeffekte auf Arrhythmie-Parameter

Um mögliche Effekte einer Therapie auf die frühen Rhythmusstörungen bei der DCM beim Dobermann zu untersuchen, wurden jeweils drei Untersuchungen, soweit vorhanden, analysiert. Als Kriterien wurden Anzahl und

Maximalgeschwindigkeit der VES sowie die Arrhythmie-Grade näher beleuchtet.

6.1. Effekte auf die Anzahl an VES

Um mögliche Auswirkungen von Ramipril oder der Kombination von Ramipril und Sotalol auf die VES-Anzahl herauszufinden, wurden zum einen statistische Tests verwendet und zum anderen eine explorative Datenanalyse zur graphischen Darstellung durchgeführt. Da die Verteilung nicht für parametrische Test geeignet war (Anhang: Abb. 26 – 28), wurden nicht-parametrische Analysen verwendet. Abb. 19 zeigt ein Parallelkoordinatendiagramm über den Verlauf der VES-Anzahl. Das Diagramm ist aufgeteilt nach Gruppen und zeigt für jeden Fall eine Linie.

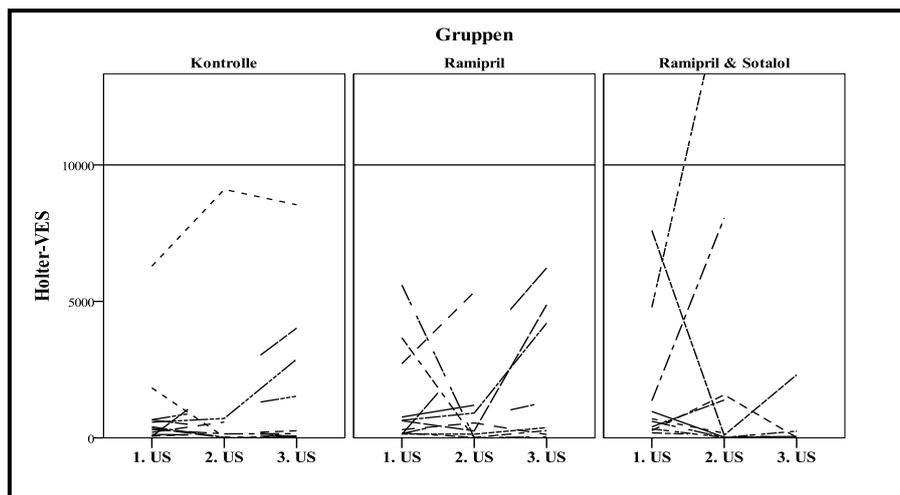


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Verläufe der VES in den einzelnen Gruppen im Parallelkoordinatendiagramm. Jeder Fall entspricht dabei einer Linie. US = Untersuchung.

Die explorative Analyse zeigte kein Muster, welches mit einem Therapieeffekt vereinbar wäre. Die Verläufe waren in allen drei Gruppen ähnlich und liefen sowohl nach oben als auch nach unten. Die einzige Auffälligkeit waren einzelne Ausreißer nach oben, vor allem in der Ramipril & Sotalol-Gruppe. Diese Tiere hatten bei der zweiten Untersuchung den Endpunkt „maligne Arrhythmien“ erreicht und waren folglich bei der dritten Untersuchung nicht mehr in der Analyse. Tabelle 8 zeigt die mediane VES-Anzahl im Verlauf über drei Untersuchungen in den einzelnen Gruppen.

Tabelle 8: Darstellung der medianen VES-Anzahl in den einzelnen Gruppen über drei Untersuchungen.

	Gruppen		
	Kontrolle	Ramipril	Ramipril & Sotalol
1.US	1002	1315	1261
2.US	1313	933	3306
3.US	1752	1935	438

Um zu überprüfen, ob Unterschiede innerhalb der Gruppen im Verlauf über drei Untersuchungen vorhanden waren, wurden jeweils die Differenzen (Anhang: Tabelle 12) zwischen den Untersuchungen mit einem Wilcoxon-Test überprüft. Es konnte in keiner der drei Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ersten beiden Untersuchungen, der ersten und der dritten Untersuchung und der zweiten und dritten Untersuchung nachgewiesen werden. Die P-Werte waren jeweils $p > 0,05$. Weiter wurden die Gruppen auf Unterschiede untereinander verglichen. Dazu wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt und wiederum die Differenzen zwischen den Untersuchungen berechnet und analysiert. Das Ergebnis war auch bei dieser Analyse mit allen P-Werten $p > 0,05$ nicht statistisch signifikant. Um die Tag-zu-Tag-Variabilität mit zu berücksichtigen, wurde untersucht wie häufig in den einzelnen Gruppen eine Reduktion oder eine Zunahme der VES-Anzahl um $\geq 85\%$ stattfand. Die Häufigkeiten sind in Tabelle 9 dargestellt. Mit einem Fisher-Exact-Test wurden die Unterschiede untersucht, jedoch mit $p = 0,451$ keine statistische Signifikanz erreicht. Insgesamt hatten 48,5 % der Tiere eine Zunahme in der VES-Anzahl, 27,3 % eine Abnahme und 24,2 % keine Veränderung um mehr als 85 %. Auffällig war eine häufigere Zunahme in der Ramipril-Gruppe.

Tabelle 9: Darstellung der Häufigkeiten einer Reduktion oder Zunahme der VES-Anzahl um $\geq 85\%$.

		Gruppen			Gesamt
		Kontrolle	Ramipril	Ramipril & Sotalol	
VES-Anzahl	Keine Änderung	3	4	1	8
	Reduktion $\geq 85\%$	4	1	4	9
	Zunahme $\geq 85\%$	5	6	5	16
Gesamt		12	11	10	33

6.2. Effekte auf die Maximalgeschwindigkeit der VES

Analog zur VES-Anzahl wurde auch der Parameter V-Max untersucht. Es erfolgten eine explorative Analyse sowie statistische Tests zur Ermittlung der Signifikanz. Da die Werte nicht in allen Gruppen normalverteilt waren, wurden nicht-parametrische Tests durchgeführt (Anhang: Abb. 29 – 31). Abb. 20 zeigt die Verläufe der V-Max über drei Untersuchungen in den jeweiligen Gruppen.

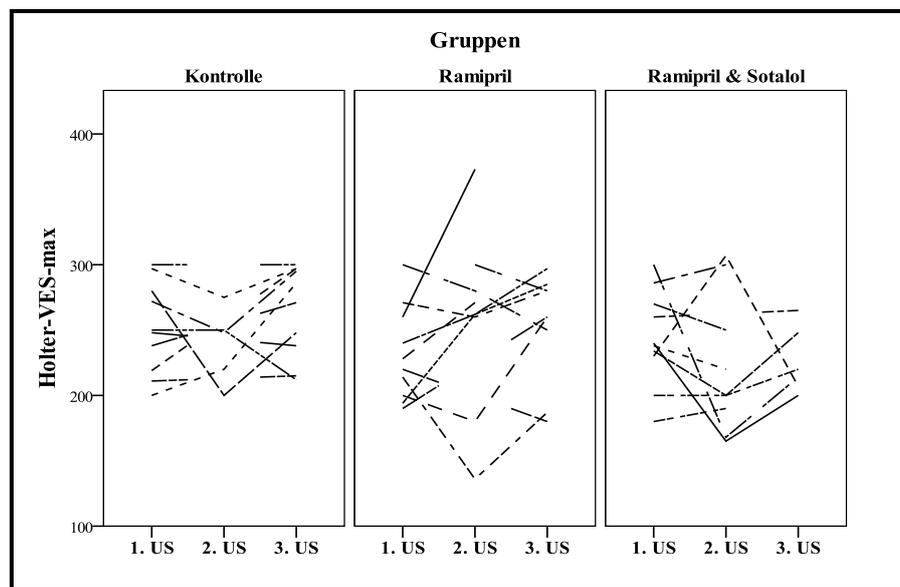


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Verläufe der V-Max in den einzelnen Gruppen im Parallelkoordinatendiagramm. Jeder Fall entspricht dabei einer Linie.

Die graphische Darstellung zeigte keine markanten Verläufe, die mit einem Therapie-Effekt assoziiert werden konnten. In allen Gruppen waren aufwärts und abwärts-Verläufe vorhanden. Ein Fall in der Ramipril-Gruppe zeigte einen steilen Verlauf nach oben, dieser hatte in der zweiten Untersuchung den Endpunkt „maligne Arrhythmien“ erreicht. In Tabelle 10 sind die jeweiligen medianen V-Max der einzelnen Gruppen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten aufgeführt.

Tabelle 10: Darstellung der medianen V-Max in den einzelnen Gruppen über drei

Untersuchungen. Die Geschwindigkeiten sind als Anzahl/Minute angegeben. min = Minute

	Gruppen		
	Kontrolle	Ramipril	Ramipril & Sotalol
1. US	250/min	234/min	243/min
2. US	253/min	258/min	218/min
3. US	266/min	253/min	226/min

Anhand der Werte konnten zwischen der Kontrollgruppe und der Ramipril-Gruppe keine nennenswerten Unterschiede gefunden werden. In der Ramipril & Sotalol-Gruppe fiel auf, dass die Werte in der zweiten und dritten Untersuchung niedriger sind als in der ersten Untersuchung und auch im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Alle Werte wurden mittels Wilcoxon-Test innerhalb der Gruppen und mittels Kruskal-Wallis-Test im Gruppenvergleich analysiert. Dafür wurden wiederum jeweils die Differenzen der Werte verwendet (Anhang: Tabelle 12). Keiner der genannten Unterschiede erreichte statistische Signifikanz. Alle P-Werte lagen über dem Signifikanzniveau von $p = 0,05$.

6.3. Effekte auf die Arrhythmie-Grade

Ein weiterer Parameter bei der Beurteilung vom Schweregrad von ventrikulären Rhythmusstörungen in dieser Untersuchung war der Grad der Arrhythmien. Die Verteilung der Grade in den einzelnen Gruppen und Untersuchungen sind tabellarisch dargestellt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Darstellung der Häufigkeiten der Arrhythmie-Grade im Verlauf über drei Untersuchungen in den einzelnen Gruppen.

		Gruppen		
		Kontrolle	Ramipril	Ramipril & Sotalol
1. US	Grad I	6	3	5
	Grad II	2	4	2
	Grad III	8	5	4
	Grad IV	0	0	0
2. US	Grad I	2	6	4
	Grad II	0	1	0
	Grad III	3	0	2
	Grad IV	2	2	3
3. US	Grad I	3	3	5
	Grad II	0	0	0
	Grad III	5	3	1
	Grad IV	2	3	0

Der Unterschied der Häufigkeit von Grad III bei der ersten Untersuchung wurde bereits in Kapitel IV. 1 beschrieben. Dieser war nicht signifikant. Die Tabelle zeigt weiterhin, dass bei der zweiten Untersuchung in der Ramipril-Gruppe mehr Tiere Grad I zugeordnet werden konnten als in den anderen Gruppen. Bei der dritten Untersuchung entsprachen mehr Fälle Grad III und IV in der Kontrollgruppe und Ramipril-Gruppe, allerdings standen in der Sotalol-Gruppe nur noch sechs Untersuchungen für die Auswertung zur Verfügung. Mit Fisher-Exact-Tests wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bei jeder Untersuchung geprüft. Die Analyse ergab jedoch keine Signifikanzen. Der P-Wert war jeweils $p > 0,05$.

V. DISKUSSION

Die hier vorliegende Studie ist die erste prospektiv durchgeführte Untersuchung zur Therapie von frühen Arrhythmien beim der DCM beim Dobermann. Sie hat gezeigt, dass eine Therapie mit Ramipril oder der Kombination von Ramipril und Sotalol die Entwicklung maligner Arrhythmien nicht verhindern oder hinauszögern konnte. Keiner der beiden Therapieansätze hatte signifikante Effekte auf die Anzahl an ventrikulären Extrasystolen, auf deren Maximalgeschwindigkeit oder den Arrhythmie-Grad.

1. Einschlusskriterien

In der vorliegenden Studie wurden nur reinrassig Dobermänner ohne deutliche Veränderungen im Herzultraschall und mit bestimmten Holter-Ergebnissen eingeschlossen. Zu den Kriterien im Holter zählten mehr als 300 VES/24 Stunden in einer oder mehr als 50 VES/24 Stunden in jeweils zwei Untersuchungen. Insgesamt mussten weniger als 10.000 VES in 24 Stunden, weniger als 50 Couplets oder Triplets und keine VTACs oder R auf T-Phänomene zu detektieren sein. Als Grenzwerte für den Ultraschall wurden $EDV \leq 105 \text{ ml/m}^2$ und $ESV \leq 60 \text{ ml/m}^2$ gewählt. Diese Grenzwerte lagen 5 ml systolisch und 10 ml diastolisch über den veröffentlichten Simpson-Werten (WESS et al., 2010b). Die Spanne zwischen den veröffentlichten Grenzwerten und den hier gewählten Werten wurde als Graubereich definiert. Erst wenn die Messungen oberhalb dieses Graubereiches lagen, wurden sie als eindeutig abnorm bewertet und auch als therapiebedürftig angesehen. Es ging hier also primär um die Indikation einer zusätzlichen Therapie und nicht um die Diagnosestellung. Die Holterkriterien wurden, soweit möglich, aus der Literatur abgeleitet. Mehr als 50 oder 100 VES/24 Stunden wird in den meisten Studien als diagnostisch für eine okkulte DCM beim Dobermann angesehen (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; KRAUS et al., 2009). Wir haben uns dabei an einer neueren prospektiven Studie orientiert, in der sich über 50 VES/ 24 Stunden in zwei Untersuchungen als bestes diagnostisches Kriterium erwiesen hat (GERAGHTY, 2011). Es gibt keine Veröffentlichungen über die Bedeutung der Anzahl an einzelnen VES oder

komplexeren Arrhythmien. Bei Boxern wird häufig eine Therapie ab 500 oder 1000 VES/24 Stunden begonnen (MEURS et al., 2002; MEURS & SPIER, 2009). Beim Dobermann wird von Kittleson empfohlen ab Lown-Grad 4, also bei Couplets, Triplets, VTACs und R auf T-Phänomenen zu therapieren (KITTLESON, 1998b). In Studien von Calvert und Mitarbeiter wurde gezeigt, dass Dobermänner, die am Sekundentod sterben, meist über 10.000 VES/24 Stunden und VTACs aufweisen (CALVERT et al., 1997b; CALVERT & BROWN, 2004). In der vorliegenden Studie wurden nur Hunde mit weniger als 10.000 VES/24 Stunden, ohne VTACs und R auf T-Phänomene eingeschlossen. Couplets und Triplets durften in der vorliegenden Studie nicht mehr als 50/24 Stunden vorhanden sein. Ein Grenzwert für die Anzahl wurde bisher nicht näher untersucht und wurde bewusst so gewählt, um den Einfluss einer Therapie, sowie das prognostische Potential des Parameters zu untersuchen. Die Anzahl von Couplets und Triplets war meist weit unter 50/24 Stunden, da bei größeren Anzahlen meist auch andere Malignitätskriterien erfüllt waren und der Hund nicht eingeschlossen wurde. Somit wäre eventuell auch ein niedriger Grenzwert ausreichend gewesen. Die Geschwindigkeit der VES durfte nicht mehr als 300/min betragen. Zur Geschwindigkeit von einzelnen VES gibt es in der Literatur keine Angaben. Sie wurde in dieser Untersuchung bei 300/min festgelegt um ebenfalls einen Therapieeffekt und das Potential als prognostischer Faktor zu überprüfen. Da kein signifikanter Unterschied bei Geschwindigkeiten unter 300/min in Bezug auf das Erreichen der Endpunkte herauszufinden war, war dieser Wert nicht zu hoch angesetzt und könnte deshalb auch weiter verwendet werden. Ob eine höhere Geschwindigkeit andere Ergebnisse liefern würden, müsste in weiteren Studien, speziell zum Thema Maximalgeschwindigkeit, untersucht werden.

2. Randomisierung

Die Analyse der physiologischen Parameter ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Altersbereich lag zwischen einem und zwölf Jahren und das durchschnittliche Alter lag zwischen sechs und sieben Jahren. Dieses Ergebnis entsprach der Altersverteilung anderer Studien beim Dobermann im okkulten Stadium. Der Mittelwert lag dabei eher im unteren

Bereich, was dafür spricht, dass es sich in dieser Studie um eine sehr frühe Krankheitsphase handelte (CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; CALVERT & BROWN, 2004). Die Verteilung des Gewichtes war homogen, was bei Tieren der gleichen Rasse und im gleichen Krankheitsstadium zu erwarten war. Der Anteil von männlichen und weiblichen Hunden war nicht in allen Gruppen gleich. Insgesamt waren 24 weibliche und nur 16 männliche Dobermänner in der Studienpopulation. Dies stand im Gegensatz zu anderen Studien, in denen oftmals mehr männliche Tiere eingeschlossen wurden (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998; CALVERT & BROWN, 2004). Erklären ließen sich unsere Ergebnisse mit einer Studie von Wess und Mitarbeiter aus dem Jahr 2010. Diese konnte zeigen, dass weibliche Tiere einen langsameren Krankheitsverlauf mit VES als einziger Auffälligkeit über längere Zeit haben und männliche Tiere früher im Verlauf der DCM Echoveränderungen entwickeln (WESS et al., 2010d). Hunde mit dem klassischen Bild einer DCM waren von dieser Studie ausgeschlossen, weshalb wahrscheinlich auch aus diesem Grund weniger Rüden in der Studie waren, da männliche Tiere früher Echoveränderungen haben.

Bei der Untersuchung der Arrhythmie-Parameter VES-Anzahl, V-Max und Arrhythmie-Grad ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies sprach für eine gelungene Randomisierung. Die Anzahl an VES in 24 Stunden wies eine Spanne von 53 und 7600/24 Stunden auf. Der Mittelwert lag zwischen 1001 in der Kontrollgruppe und 1579 in der Ramipril & Sotalol-Gruppe und damit um ein vielfaches niedriger als in anderen Studien mit okkult kranken Dobermännern. Diese hatten Mittelwerte von über 10.000 oder sogar über 20.000 VES/24 Stunden (CALVERT et al., 1997b; CALVERT & BROWN, 2004). Diese Werte betonten noch einmal, dass die Population in dieser Studie sich in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung befand. Die mittlere und mediane Maximalgeschwindigkeit war in allen drei Gruppen ähnlich. Auch die Wertebereiche wichen kaum voneinander ab. Bei den Arrhythmie-Graden waren 36 % der Tiere in der Ramipril & Sotalol-Gruppe Grad III zuzuordnen. In der Ramipril-Gruppe waren es 46 % und in der Kontrollgruppe sogar 50 %. Der Unterschied war nicht signifikant, bedeutet jedoch, dass zu Beginn mehr Tiere in der Kontrollgruppe komplexe Arrhythmien hatten.

3. Verteilung der Endpunkte

Der Endpunkt „maligne Arrhythmien/Synkopen“ wurde in allen Gruppen jeweils fünfmal erreicht. Wobei prozentual gesehen ein höherer Anteil der Rüden maligne Arrhythmien entwickelte. Wess und Mitarbeiter konnten zeigen, dass bei Rüden die Krankheit schneller fortschreitet und sich früher CHF entwickelt (WESS et al., 2010d). Calvert und Mitarbeiter fanden heraus, dass Hündinnen älter sind, wenn sie CHF entwickeln, aber kein Altersunterschied bei Hunden, die am Sekudentod sterben besteht (CALVERT et al., 1997b). In einem Artikel von O’Grady und O’Sullivan berichteten diese über ihren persönlichen Eindruck, dass mehr weibliche Tiere am Sekudentod sterben (O’GRADY & O’SULLIVAN, 2004). Demnach wäre eher ein höherer Anteil von malignen Arrhythmien bei der weiblichen Population zu erwarten gewesen. Allerdings kann die langsamere Progression bei Hündinnen dazu geführt haben, dass erst in einem späteren Lebensalter maligne Arrhythmien entwickelt und diese Hunde nicht lange genug beobachtet wurden, oder die Arrhythmien verlaufen generell benigner bei weiblichen Tieren. Eine ähnliche Tendenz der Geschlechtsverteilung bestand auch bei den Sekudentod-Häufigkeiten. So sind drei Rüden und nur eine Hündin am Sekudentod gestorben. Allerdings wurde nicht untersucht, ob das Ereignis „Sekudentod“ bei manchen Tieren eventuell später im Krankheitsverlauf aufgetreten ist. Es handelt sich nur um eine sehr kleine Anzahl von Tieren, dennoch widerspricht das Geschlechterverhältnis der Aussage von O’Grady und O’Sullivan zumindest in der frühen Krankheitsphase. Auffällig bei diesem Endpunkt war, dass jeweils zwei Tiere in der Kontrollgruppe und der Ramipril-Gruppe am Sekudentod gestorben sind, keines jedoch in der Ramipril & Sotalol-Gruppe. Ein Dobermann der Ramipril-Gruppe ist jedoch erst zehn Monate nach der letzten Kontrolluntersuchung dem Sekudentod erlegen, sodass die Entwicklung maligner Arrhythmien in der Zwischenzeit nicht ausgeschlossen werden konnte. Der Unterschied zur Ramipril & Sotalol-Gruppe war auch bei Einschluss dieses fraglichen Falles nicht statistisch signifikant. Es begründet dennoch den Verdacht, dass die Kombination Ramipril & Sotalol den Sekudentod in der frühen Krankheitsphase verhindern oder hinauszögern kann. Allerdings muss dies erst in größeren Studien bewiesen werden. Der Einfluss von Antiarrhythmika wurde in diesem frühen Stadium der DCM beim Dobermann noch nie untersucht. Bei einem Fallreport mit 19 Dobermännern mit hochgradigen

Arrhythmien wurde gezeigt, dass eine antiarrhythmische Therapie den Sekudentod nicht verhindern, aber um durchschnittlich 172 Tage hinauszögern konnte. Als Medikamente kamen diverse Antiarrhythmika der Klassen I bis III zum Einsatz. Sotalol wurde jedoch nicht verwendet (CALVERT & BROWN, 2004). In der Humanmedizin waren die Ergebnisse von antiarrhythmischer Therapie zur primären Prävention des Sekudentodes eher enttäuschend. Beim Menschen ist ein implantierbarer Defibrillator Therapie der Wahl (ECHT et al., 1991; SINGH et al., 1995; WALDO et al., 1996; CAIRNS et al., 1997; JULIAN et al., 1997; BUXTON et al., 1999; MOSS, 2003; BARDY et al., 2005). In einer prospektiven Studie beim Boxer wurde eine signifikante Reduktion der VES-Anzahl und der Komplexität der Arrhythmien mit Sotalol oder der Kombination Mexiletin-Atenolol nachgewiesen. Zusätzlich wurde die Häufigkeit von Synkopen in der Gesamtpopulation mit antiarrhythmischer Therapie reduziert, nicht jedoch in den einzelnen Behandlungsgruppen (MEURS et al., 2002). Da Synkopen aufgrund von ventrikulären Tachykardien einen abgebrochenen Sekudentod darstellen, lässt das Ergebnis der Boxerstudie eine Reduktion des Sekudentodes durch Antiarrhythmika vermuten. Damit wurde auch der Verdacht auf eine Verzögerung oder verminderte Häufigkeit des Sekudentodes, der sich aus der Endpunktverteilung dieser Studie ableiten lässt, unterstützt.

Die restliche Population musste aus unterschiedlichen Gründen zensiert werden. Fünf Tiere hatten zum Studienende noch keinen Endpunkt erreicht, wobei vier dieser Hunde der Ramipril & Sotalol-Gruppe zuzuordnen waren. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die mediane Überlebenszeit in dieser Gruppe deutlich länger war. Außerdem war die Anzahl an Tieren, welche in die Studie eingeschlossen wurden, in den letzten Jahren deutlich höher. Per Zufall wurden die Plätze für die Ramipril & Sotalol-Gruppe vermehrt erst weiter unten auf der Randomisierungsliste verteilt. Drei Hunde entwickelten therapiebedürftige Echoveränderungen bevor ein Endpunkt erreicht wurde. Zwei davon in der Kontrollgruppe und einer in der Ramipril-Gruppe. In einer Studie von O'Grady und Mitarbeiter lebten Dobermänner deutlich länger ohne Symptome von CHF, wenn sie mit ACE-Inhibitoren therapiert wurden. Ein großer Teil der therapierten Tiere wurde außerdem mit Sotalol oder einem β -Blocker behandelt (O'GRADY et al., 2009). Die Anzahl an Hunden, die in unserer Studie Echoveränderungen entwickelt haben, ist sehr gering und der Unterschied zwischen den Gruppen nicht

statistisch signifikant. Um eine bessere Aussagekraft über die Auswirkung der Therapie auf die morphologischen Veränderungen zu machen, müsste die Population bis zum Stadium des CHF weiter beobachtet werden. Bei einem Fall wurde die Therapie während der Studienzeit geändert, dies blieb jedoch ein Einzelfall. Fünf Tiere aus jeder Gruppe sind aufgrund nicht-kardial bedingter Ursachen gestorben oder euthanasiert worden. Dies entsprach einem Anteil von 13 %, was vergleichbar mit der bereits erwähnten Studie von O'Grady und Mitarbeiter ist. Darin lag der Anteil der extra-kardialen Todesfälle bei 18 % (O'GRADY et al., 2009). Bei vier Hunden aus der Kontrollgruppe fehlte jeweils ein Follow-Up. Dass nur Besitzer von Hunden aus der Gruppe ohne Therapie nicht mehr zu erreichen waren, sich nicht mehr gemeldet haben oder nicht mehr an der Studie teilnehmen wollten, war besonders auffällig. Es wäre möglich, dass eine Therapie die Besitzer dazu veranlasst ihre Tiere zur Kontrolle vorzustellen. Durch die Medikamentengabe ist ihnen eher bewusst, dass ihr Hund krank ist und eine regelmäßige Kontrolle wichtig ist. Dieses Problem kann durch die Gabe von Placebo umgangen werden. In Studien, in denen alle Tiere Medikamente oder Placebo verabreicht bekamen, waren die Fälle ohne Follow-Up sehr selten (CALVERT et al., 1996b; MEURS et al., 2002; HAGGSTROM et al., 2008; KRAUS et al., 2009; O'GRADY et al., 2009).

4. Prognostische Faktoren

Beim Vergleich zwischen Hunden, die am Sekudentod gestorben sind und der restlichen Population ergaben sich Unterschiede bei bestimmten Parametern. Da die Sekudentodgruppe nur aus drei Tieren bestand, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse limitiert. Sie können jedoch Ideen für neue Studien liefern, welche diese Unterschiede näher untersuchen. Der erste Unterschied bestand im Alter der Tiere. Dobermänner, die am Sekudentod gestorben sind, waren mit neun Jahren im Mittel um 2,6 Jahre und mit acht Jahren im Median um ein Jahr älter. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant und spiegelte Ergebnisse anderer Studien wieder. In vergleichbaren Studien waren Hunde, die am Sekudentod gestorben sind, im Mittel 8 – 8,4 Jahre alt (CALVERT et al., 1997b; CALVERT & BROWN, 2004).

Die Analyse der VES-Anzahl ergab eine statistisch signifikant höhere Anzahl an

VES in der Untersuchung vor dem Sekudentod als bei den Untersuchungen in der Restpopulation (Median: 2881 versus 232 VES). Trotzdem hatten einige wenige Tiere, welche nicht am Sekudentod gestorben sind, eine VES-Anzahl im Bereich der Sekudentod-Gruppe. Dies bedeutet, dass auch bei mehreren Tausend VES in 24 Stunden der betroffene Dobermann nicht unbedingt am Sekudentod sterben wird. Das Risiko für dieses Ereignis ist unseren Ergebnissen nach jedoch höher einzuschätzen. In der Humanmedizin konnte schon sehr früh ein Zusammenhang zwischen der VES-Anzahl und dem Sekudentod festgestellt werden (KOTLER et al., 1973; FOLLANSBEE et al., 1980; TEMESY-ARMOS et al., 1988). Jedoch ist die Anzahl an VES sehr variabel, sodass dieser Parameter nicht für die Risikoeinschätzung geeignet ist. Zudem können auch herzgesunde Menschen z. B. durch Stress oder Alkohol induziert, eine sehr hohe Anzahl an VES aufweisen (FISHMAN et al., 2010; OLGIN & ZIPES, 2011). In der Tiermedizin konnte bisher keine signifikante Assoziation zwischen VES-Anzahl und Sekudentod nachgewiesen werden (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b). Empfehlungen in der Literatur geben an, dass ab einer Anzahl von 6000 – 8000 VES/24 Stunden mit zusätzlichen Couplets oder Triplets das Risiko für den Sekudentod vorhanden ist und deshalb eine antiarrhythmische Therapie indiziert ist (CALVERT & MEURS, 2009). Die meisten Autoren gehen jedoch nicht auf die Anzahl an VES ein (KITTLESON, 1998b; MOISE, 1999; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS, 2005).

Bei der Maximalgeschwindigkeit der VES konnte kein markanter Unterschied zwischen den Hunden mit und ohne Sekudentod als Endpunkt festgestellt werden. Mittelwert und Median waren in der Sekudentod-Gruppe geringfügig höher. Dies war nicht statistisch signifikant. Auch die Standardabweichungen überlappten sich großzügig, was dafür spricht, dass der Parameter V-Max nicht als prognostischer Faktor für die Vorhersage des Sekudentodes geeignet ist. Der Maximalwert in der Nicht-Sekudentod-Gruppe lag bei 300/min. Dies zeigt, dass auch Geschwindigkeiten im Bereich von 300/min nicht unbedingt ein hohes Risiko bedeuten.

Die Überprüfung der Arrhythmie-Grade ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es fiel jedoch auf, dass alle drei Tiere der Sekudentod-Gruppe in der Untersuchung bevor sie gestorben sind, Arrhythmien vom Grad III hatten. In der anderen Gruppe dagegen ergaben 61% der Untersuchungen Grad III. Dieses

Ergebnis bestätigte die Analysen anderer Studien. Calvert und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Tiere, welche am Sekudentod gestorben sind, Couplets, Triplets und nichtanhaltende Tachykardien hatten, diese Arrhythmie-Formen jedoch auch bei Hunden auftraten, die nicht am Sekudentod gestorben sind (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998). Dies macht das Auftreten von Couplets und Triplets als alleinigen prognostischen Faktor für den Sekudentod ungeeignet. Ob die Anzahl dieser Arrhythmie-Form eine prognostische Aussagekraft hat, wurde bisher nicht untersucht. In dieser Studie lag die Anzahl bei maximal fünf Couplets oder Triplets. In der Humanmedizin gelten Couplets und Triplets sowie R auf T-Phänomene, Bigemini und Salven als unspezifische Faktoren, da sie z. B. bei 50 % der Patienten mit Kammerflimmern gar nicht zu detektieren sind und nur 50 % der Patienten mit diesen komplexen Arrhythmien überhaupt Kammerflimmern entwickeln (OLGIN & ZIPES, 2011).

Die bisher besten prognostischen Faktoren für den Sekudentod sind anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Synkopen (CALVERT et al., 1997b; CALVERT & BROWN, 2004). Dieser Faktor konnte in dieser Studie nicht untersucht werden, da diese Hunde als dringend therapiebedürftig angesehen und deshalb in der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden. Da die erste Synkope in vielen Fällen nicht überlebt wird, ist es wichtig Parameter zur Risikoeinschätzung zu finden, die ein früheres therapeutisches Eingreifen ermöglichen (CALVERT et al., 1997b). Eine reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion, sowie die Induzierbarkeit von VTACs während elektrophysiologischer Studien zählen in der Humanmedizin zu den besten prognostischen Faktoren für den Sekudentod. Ebenfalls mit einem höheren Risiko verbundene Faktoren sind spontane ventrikuläre Arrhythmien, Spätpotentialen im hochauflösenden EKG, QT-Intervall Verlängerungen, T-Wellen Alternans, ein verlängerter QRS-Komplex und Herzfrequenz-Turbulenzen. Allerdings sind diese Parameter nicht besonders verlässlich (OLGIN & ZIPES, 2011). Eine Studie von Calvert und Mitarbeiter hat den Zusammenhang zwischen Spätpotentialen im hochauflösenden EKG und dem Sekudentodrisiko untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen Spätpotentialen und Sekudentod besteht, jedoch ein negatives Ergebnis den Sekudentod nicht ausschließt (CALVERT et al., 1998). In der frühen Phase der DCM beim Dobermann sind oftmals noch keine echokardiographischen Veränderungen zu finden und elektrophysiologische Studien werden beim Tier

nicht routinemäßig durchgeführt. Die Beobachtung von Calvert und Meurs, dass lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien beim Dobermann erst ab moderat reduzierter linksventrikulärer Funktion auftreten, konnte in unserer Studie nicht nachvollzogen werden (CALVERT & BROWN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Auch bei erhaltener Myokardfunktion besteht das Risiko für den Sekudentod. Deshalb wäre es wünschenswert, dass weitere Studien über prognostische Faktoren folgen.

5. Zeitlicher Verlauf

Im Vergleich aller Gruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit, bis die Malignität der Arrhythmien zunimmt, gefunden werden. Im ersten Jahr verhielten sich die Ereignisverläufe in allen Gruppen ähnlich. Im weiteren Verlauf jedoch wich die Ramipril & Sotalol-Gruppe zunehmend von der Ramipril-Gruppe und der Kontrollgruppe ab. Die Dobermänner mit Ramipril & Sotalol-Therapie zeigten also eine verzögerte Progression der Krankheit. Dieser Unterschied zeigt sich auch in der medianen Zeit. Mit 870 Tagen in der Ramipril & Sotalol-Gruppe war diese deutlich länger als die mediane Zeit von 420 Tagen in der Ramipril-Gruppe und 466 Tagen in der Kontrollgruppe. Zusätzlich wurden die Therapie-Gruppen noch einzeln mit der Kontrollgruppe verglichen, um den Einfluss von Ramipril und Sotalol getrennt zu untersuchen.

Die Ramipril-Gruppe wich nicht signifikant von der Kontrollgruppe ab. Die Kurven zeigen einen vergleichbaren Verlauf. Dies bedeutet, dass Ramipril in der frühen Krankheitsphase die Progression der Rhythmusstörungen und damit die Progression der Krankheit in unserer Studie nicht hinauszögern konnte. In der retrospektiven Studie von O'Grady und Mitarbeiter wurde gezeigt, dass ACE-Inhibitoren die okkulte Phase der DCM beim Dobermann signifikant verlängern konnte. Die Zeit in dieser retrospektiven Studie mit 91 Dobermännern lag im Median bei 425 Tagen und bei 339 Tagen ohne ACE-Inhibitor. Für ein zweites Einschlusskriterium ergab sich eine mediane Zeit von 454 Tagen mit und 356 Tagen ohne ACE-Inhibitor. ACE-Inhibitoren hatten keinen Effekt auf die Art des Endpunktes, also ob CHF oder Sekudentod eher eintrafen (O'GRADY et al., 2009). Mit 420 Tagen in der Ramipril-Gruppe waren die Ergebnisse der beiden Studien zwar ähnlich, ein Vergleich der beiden Studien ist jedoch problematisch.

O'Grady hat in seiner Studie Dobermänner eingeschlossen, die okkulte Echoveränderungen hatten, und diese verfolgt, bis sie Symptome von Herzversagen entwickelt haben. Holteruntersuchungen wurden nicht durchgeführt, sodass Anzahl und Malignität der VES in dieser Studie nicht angegeben wurden. Einige Tiere hatten zusätzlich eine antiarrhythmische Therapie, was bei der Auswertung jedoch nicht berücksichtigt wurde. Unsere Studienpopulation dagegen befand sich in einem noch früheren Stadium der Krankheit. Zudem waren die Endpunkte nicht gleich definiert und Hunde mit Echoveränderungen wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Um vergleichende Ergebnisse zu erlangen, müssten die Tiere aus unserer Studie weiterverfolgt werden, bis sie CHF entwickeln. Weitere Studien haben den Effekt von ACE-Inhibitoren im okkulten Stadium von Herzerkrankungen untersucht, jedoch hauptsächlich bei Hunden mit ME. Die Ergebnisse waren kontrovers. Pouchelon und Mitarbeiter konnten in einer retrospektiven Studie eine signifikant längere asymptotische Zeit nachweisen, der prospektive SVEP-Trial konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen und die VETPROOF-Studie zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss von ACE-Inhibitoren auf das asymptotische Stadium (KVART et al., 2002; ATKINS et al., 2007; POUCHELON et al., 2008). In der Humanmedizin haben Studien mit ACE-Inhibitoren bei linksventrikulärer Dysfunktion positive Effekte gezeigt, konnten also die Progression der Krankheit verzögern (CONSENSUS, 1987; COHN et al., 1991; SOLVD, 1991, 1992). Unseren Ergebnissen nach, kann der Einsatz von ACE-Inhibitoren in der frühen Krankheitsphase der DCM beim Dobermann, also bevor sich eine systolische Dysfunktion entwickelt, die Progression der Krankheit in Bezug auf Rhythmusstörungen nicht hinauszögern und ist daher nicht zu diesem Therapieziel indiziert.

Im Vergleich zwischen Tieren, die mit Sotalol therapiert wurden und Tieren, die keine Sotalol-Therapie bekommen haben, ergab sich im Log-Rank Test kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Progression der Arrhythmien. Im Median ist die Zeit, wie schon im Vergleich aller Gruppen erwähnt, mit 870 Tagen mehr als doppelt so lange wie ohne Sotalol (420 Tage). In der Kaplan-Maier-Graphik wurde deutlich, dass sich der Unterschied erst nach ungefähr einem Jahr bemerkbar gemacht hat. Vergleichbare Studien gibt es nur sehr wenige und keine untersuchte den Einfluss von Antiarrhythmika in der frühen Phase der

DCM beim Dobermann. In einer Studie von Calvert und Brown wurden Dobermänner mit Synkopen und malignen, ventrikulären Tachykardien beobachtet. Eine antiarrhythmische Therapie konnte den Sekudentod nicht verhindern, jedoch signifikant hinauszögern (CALVERT & BROWN, 2004). Sotalol wurde nicht als Therapeutikum eingesetzt und da es sich um Tiere mit schweren Rhythmusstörungen handelte, ist ein Vergleich mit unserer Studie schwierig. In der Studie über ACE-Inhibitoren im okkulten Stadium bei der DCM beim Dobermann von O'Grady und Mitarbeiter wurden 28 % der Hunde zusätzlich zu Benazepril mit Antiarrhythmika behandelt. Ungefähr die Hälfte davon mit Sotalol. In der Kontrollgruppe waren es dagegen nur 3 %. Hunde in der Benazepril-Gruppe hatten signifikant länger keine Synkopen oder Symptome von CHF. Der Einfluss von antiarrhythmischer Therapie wurde jedoch nicht untersucht (O'GRADY et al., 2009). Da die Unterschiede in dieser Studie keine statistische Signifikanz erreicht haben, ist nicht auszuschließen, dass es sich um eine zufällige Verteilung handelt. Dass Sotalol in Kombination mit Ramipril die Entwicklung maligner Arrhythmien verhindert, ist nicht der Fall, wie die Verteilung der Endpunkte deutlich machte. Da allerdings eine Tendenz zur verzögerten Progression des frühen Krankheitsstadiums mit der Kombinationstherapie Ramipril und Sotalol besteht und zusätzlich weniger Sekudentode mit dieser Therapie auftraten, waren möglicherweise auch die Fallzahlen zu klein um, statistisch signifikante Unterschiede festzustellen. Deshalb sollte die Studie fortgesetzt werden.

6. Therapieeffekte

Die Analyse der Therapieeffekte über drei Untersuchungen der beiden Therapie-Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sowohl Ramipril alleine, als auch die Kombination mit Sotalol bewirkte keine markante Änderung in der VES-Anzahl, der V-Max oder dem Arrhythmie-Grad.

Bei der VES-Anzahl konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Die einzige Auffälligkeit im Verlauf waren die großen Schwankungen in der Ramipril & Sotalol-Gruppe, da in der zweiten Untersuchung der Median mehr anstieg als in den anderen Gruppen und anschließend deutlich absank. Eine der

möglichen Erklärungen war ein proarrhythmischer Effekt von Sotalol, welcher sich in der ersten Kontrolluntersuchung bemerkbar gemacht hat. Die zweite Erklärung liegt im progressiven Charakter der DCM beim Dobermann. Durch das Fortschreiten der Erkrankung ist es schwierig Therapieeffekte zu bewerten, da nicht sicher gesagt werden kann, ob die Veränderung durch die Krankheit oder durch die Therapie ausgelöst wurde. Da die VES-Anzahl großen Schwankungen unterliegt, wurde zusätzlich untersucht wie viele Tiere eine Reduktion oder Zunahme der Anzahl um mehr als 85 % hatten. Diese Analyse zeigte, dass alle drei Gruppen ungefähr gleich viele Tiere mit Zunahmen der VES-Anzahl aufwiesen. In der Antiarrhythmika-Studie beim Boxer, in der ebenfalls der Therapieeffekt untersucht wurde, konnte Sotalol beim Boxer die Anzahl an VES signifikant reduzieren. Die gleichen Ergebnisse lieferte Atenolol kombiniert mit Mexiletin. Unter Sotalol-Therapie entwickelte einer von 16 Hunden eine Zunahme der VES-Anzahl um mehr als 85 %, wobei neun Tiere eine Reduktion um mehr als 85 % zeigten (MEURS et al., 2002). In einer wissenschaftlichen Arbeit über zwölf juvenile Deutsche Schäferhunde wurden die Effekte von Sotalol und Mexiletin jeweils alleine oder in Kombination getestet. Sotalol als Monotherapie führte zu mehr ventrikulären, nicht-anhaltenden Tachykardien und konnte die VES-Anzahl nicht signifikant reduzieren. Die Kombination aus beiden Medikamenten führte jedoch zur signifikanten Reduktion aller ventrikulären Arrhythmien (GELZER et al., 2010). Beim Mensch konnte Sotalol im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika besser das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien reduzieren, allerdings ist der implantierbare Defibrillator Therapie der Wahl bei der Sekundentod-Prophylaxe (MASON, 1993; AVID, 1997). Andere humanmedizinische Studien zeigten eine signifikante Reduktion ventrikulärer Arrhythmien nach Therapie mit ACE-Inhibitoren. Auch konnte eine Reduktion der Todesrate und der Sekundentode bei Infarktpatienten mit ACE-Inhibitor-Therapie nachgewiesen werden (AIRE, 1993; KOBER et al., 1995; DULAK et al., 2009). Die Ergebnisse vergleichbarer Studien beim Mensch und Tier konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden. Weder Ramipril noch Ramipril & Sotalol senkten signifikant die Anzahl an VES oder wiesen Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. Sowohl der Boxer als auch der Deutsche Schäferhund zeigen einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf auf, was den Vergleich sicherlich erschwert. Zudem war unsere Studienpopulation in einem sehr frühen Krankheitsstadium und es konnte deshalb keine Aussage darüber getroffen

werden, ob diese Therapie in weiter fortgeschrittenen Stadien effektiver ist. Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Dosis von Sotalol. In der Boxerstudie wurde eine Dosis von 1,5 – 3,5 mg/kg verwendet und in der Schäferhundstudie 2,5 mg/kg (MEURS et al., 2002; GELZER et al., 2010). In unserer Studie betrug die Dosis 1 – 1,5 mg/kg und war somit im unteren Bereich oder sogar niedriger als in den Vergleichsstudien. Empfehlungen aus neuerer Literatur liegen bei 0,2 – 1,3 mg/kg (ETTINGER, 2009b) und in älteren Quellen bei 0,5 – 2 mg/kg (MOISE, 1999). Dies kann auch eine Rolle bei den unterschiedlichen Ergebnissen gespielt haben. In der frühen Arrhythmie-Phase ist nach unseren Ergebnissen eine Sotalol-Therapie im Dosisbereich von 1 – 1,5 mg/kg zur Reduktion der VES-Anzahl nicht effektiv.

Weiter wurde die Maximalgeschwindigkeit der VES beobachtet, dabei konnten wiederum keine signifikanten Therapieeffekte festgestellt werden. In den Folgeuntersuchungen war jedoch in der Ramipril & Sotalol-Gruppe ein Trend zu geringeren Geschwindigkeiten zu erkennen, welcher in den anderen beiden Gruppen nicht vorhanden war. Dieser könnte zwar zufällig sein, könnte jedoch auch durch die Wirkung von Sotalol erklärt werden. Sotalol verlängert die Refraktärphase des Aktionspotentials und verhindert somit eine schnelle Repolarisation (z. B. durch einen ektope ventrikulären Fokus). In der Arrhythmie-Studie beim Boxer von Meurs und Mitarbeiter konnte mit Sotalol-Therapie eine signifikante Reduktion der maximalen Herzfrequenz gezeigt werden. Die Geschwindigkeit der VES wurde dabei nicht explizit angegeben (MEURS et al., 2002). In humanmedizinischen Studien wurde ebenfalls nicht auf die Maximalgeschwindigkeit der VES eingegangen, jedoch wird das Auftreten von gefährlichen ventrikulären Arrhythmien meist mit sehr hohen Geschwindigkeiten assoziiert. Eine Reduktion dieser gefährlichen Rhythmusstörungen konnte mit Sotalol und ACE-Inhibitoren unabhängig voneinander erreicht werden (AIRE, 1993; MASON, 1993; KOBER et al., 1995; DULAK et al., 2009). Welche Rolle die Geschwindigkeit von einzelnen VES beim Hund spielt, wird in der Literatur bislang nicht beantwortet. Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine Geschwindigkeit bis zu 300/min wahrscheinlich keine Risikoerhöhung für den Sekudentod in der frühen Krankheitsphase bedeutete. Durch die Therapie mit Ramipril und Ramipril & Sotalol konnte keine signifikante Minderung der Geschwindigkeit beobachtet werden. Dennoch besteht

ein Trend in der Ramipril & Sotalol-Gruppe zur Reduktion der V-Max. Dass dieser eine prognostische Bedeutung hat und somit ein sinnvolles Kriterium bei der Beurteilung von Therapieeffekten ist, konnte mit den Ergebnissen dieser Studie nicht bestätigt werden.

Zuletzt wurden die Arrhythmie-Grade untersucht. Ein statistisch signifikanter Effekt einer Therapie auf die Komplexität der Arrhythmien konnte nicht nachgewiesen werden. Wie bereits bei der VES-Anzahl diskutiert, ist ein Therapieeffekt schwierig zu beurteilen, da es sich um eine fortschreitende Erkrankung handelt. Zusätzlich unterliegen die Ergebnisse der Holter-Untersuchung Schwankungen. In der ähnlich aufgebauten Studie von Meurs und Mitarbeiter konnte beim Boxer unter Sotalol- und Mexiletin & Atenolol-Therapie der Arrhythmie-Grad statistisch signifikant gesenkt werden (MEURS et al., 2002). Gelzer und Mitarbeiter konnten beim Deutschen Schäferhund mit Mexiletin & Sotalol-Therapie eine Reduktion an ventrikulären Couplets nachweisen. Sotalol alleine dagegen wirkte sich negativ auf das Vorkommen von komplexen Arrhythmien aus, da es zu mehr ventrikulären nicht-anhaltenden Tachykardien führte (GELZER et al., 2010). Die bereits erwähnten Studien beim Mensch mit Antiarrhythmika und ACE-Inhibitoren zeigten eine Reduktion gefährlicher Arrhythmien, was somit auch eine Minderung der Komplexität vermuten lässt (AIRE, 1993; KOBER et al., 1995; AVID, 1997; DULAK et al., 2009). Unsere Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen von vergleichbaren Studien nicht überein. Dies kann daran liegen, dass es sich um eine andere Rasse mit einem unterschiedlichen Krankheitsverlauf handelt. Außerdem kann die frühe Krankheitsphase mit nur milden Arrhythmien eine Rolle gespielt haben. Möglicherweise besteht ein Therapieeffekt in einer späteren Krankheitsphase. Dies kann mit den Ergebnissen unserer Studie nicht beurteilt werden. Im frühen Arrhythmie stadium besteht laut dieser Untersuchung für die Therapie mit Ramipril oder Ramipril & Sotalol zur Reduktion von komplexen Arrhythmien keine eindeutige Indikation. Allerdings waren die Fallzahlen der Studie gering und da einige Tendenzen bei anderen Parametern für die Ramipril & Sotalol-Gruppe bestehen, ist es sinnvoll, auch den Arrhythmie-Grad mit größeren Studien weiter zu untersuchen.

7. Limitationen

Die Limitationen dieser Studie waren zum einen die geringe Anzahl von Hunden in den einzelnen Gruppen. Mit größeren Fallzahlen könnten vor allem kleinere Unterschiede bei den untersuchten Parametern eher nachgewiesen werden. Es gab keine Gruppe, die nur das Antiarrhythmikum Sotalol verabreicht bekommen hat. Somit war es schwieriger die Wirkung von Sotalol alleine zu beurteilen. Da jedoch zusätzlich Hunde nur mit Ramipril therapiert wurden, konnte die Rolle von Ramipril in der Kombinationstherapie relativ gut abgeschätzt werden. Eine weitere Limitation der Studie war, dass nicht von allen Hunden drei Untersuchungen für die Analyse zur Verfügung standen. Dies ist jedoch problematisch bei Tieren von Privatpersonen, da manche Besitzer aus unterschiedlichen Gründen die Kontrolltermine nicht exakt einhalten konnten und einige Hunde hatten bereits zu einem früheren Zeitpunkt einen Endpunkt erreicht.

8. Ausblick

In dieser Studie wurde erstmals das frühe Arrhythmie-Stadium der DCM beim Dobermann genauer untersucht und mögliche Effekte einer Therapie auf die Progression der Krankheit analysiert. Es wurden Auswirkungen auf den Sekudentod und die Zunahme an Malignität der Arrhythmien, sowie die Zeit bis die Krankheit fortschreitet beobachtet. Außerdem wurde die Wirkung des ACE-Inhibitors Ramipril und die Kombination Ramipril und Sotalol auf die frühen Rhythmusstörungen bewertet.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Therapie in dieser frühen Krankheitsphase mit Ramipril alleine oder mit Sotalol kombiniert keine Auswirkung auf die Zeit bis zur Progression oder die Anzahl und Komplexität der Arrhythmien hat und somit nicht indiziert ist. Eventuell kann Sotalol das Sekudentodrisiko senken, jedoch erreichten die Fallzahlen in dieser Studie nicht aus, um statistische Signifikanz zu erreichen. Die Betrachtung der Tiere, die am Sekudentod gestorben sind, ergab eine signifikant höhere Anzahl an VES im Vergleich zur restlichen Population.

Diese Studie kann bei der Entscheidung in der frühen Phase der DCM beim Dobermann noch keine Therapie zu starten hilfreich sein. Zudem kann im

Hinblick auf die Besitzerkommunikation ausgesagt werden, dass bereits in dieser Phase ein Sekudentod-Risiko besteht. Ob eine Therapie mit den verwendeten Medikamenten in einer späteren Krankheitsphase einen positiven Effekt erzielen kann, bleibt zu untersuchen. Um eine sicherere Aussage über die Auswirkungen auf den Sekudentod zu treffen, sollte dieser Aspekt mit größeren Fallzahlen überprüft werden. Weiter geben die Ergebnisse Anhaltspunkte für Studien über prognostische Faktoren. In wieweit die Anzahl an VES als prognostischer Faktor alleine oder gemeinsam mit anderen Kriterien Potential zur Einschätzung des Sekudentodrisikos hat, sollte näher untersucht werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der Dobermann Pinscher ist eine der am häufigsten betroffenen Rassen der Dilatativen Kardiomyopathie. Die Krankheit wird autosomal dominant vererbt und verläuft in drei Phasen. In der ersten Phase befindet sich der Schaden nur auf zellulärer Ebene und kann deshalb nicht diagnostiziert werden. In der zweiten Phase, auch okkultes Stadium genannt, entwickeln sich ventrikuläre Arrhythmien oder Echoveränderungen oder beides. Echoveränderungen bestehen hauptsächlich aus einer systolischen Dysfunktion und einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Das betroffene Tier zeigt jedoch keine Symptome. Die dritte Phase ist durch klinische Symptome wie Synkopen, Leitungsschwäche und Atemnot aufgrund von kongestivem Herzversagens gekennzeichnet.

Das okkulte Stadium beginnt meist mit Rhythmusstörungen, welche mit zunehmender Progression der Krankheit an Malignität zunehmen und zum Sekudentod führen können. Für die Therapie im okkulten Stadium gibt es keine wissenschaftlich fundierten Richtlinien. Weder die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für einen Therapiestart, noch die Frage welche Therapie effektiv ist, wurden bis jetzt mittels prospektiver Studien geklärt. Ziel dieser Studie **„Prospektive, randomisierte Studie zum Effekt von Ramipril alleine oder in Kombination mit Sotalol auf die Progression von frühen Rhythmusstörungen bei der Dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann“** war es daher, die Effektivität einer Therapie im frühen Arrhythmiestadium der DCM beim Dobermann zu untersuchen.

Die Studienpopulation setzte sich aus 39 Dobermännern zusammen. Alle Hunde waren echokardiographisch unauffällig und zeigten im 24-Stunden-EKG in zwei Untersuchungen jeweils mehr als 50 oder in einer Untersuchung über 300 ventrikuläre Extrasystolen. Die Tiere wurden randomisiert entweder der Kontrollgruppe, der Ramipril-Gruppe oder der Ramipril & Sotalol-Gruppe zugeteilt und möglichst alle drei Monate kontrolliert. Arrhythmien galten als maligne ab einer Geschwindigkeit von über 300/min, bei mehr als 50 Couplets oder Triplets und wenn Salven, ventrikuläre Tachykardien oder R auf T-Phänomene auftraten. Maligne Arrhythmien galten als Ausschlusskriterium und als Endpunkt. Zusätzlich waren Sekudentod oder Synkopen Endpunkte der

Studie.

Die mediane Zeit bis die Malignität der Arrhythmien zunahm lag bei 870 Tagen in der Rampril & Sotalol-Gruppe und war damit deutlich länger als bei Hunden der Ramipril-Gruppe mit 420 Tagen und der Kontrollgruppe mit 466 Tagen. Dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

Jeweils zwei Dobermänner in der Ramipril-Gruppe und der Kontrollgruppe erreichten den Endpunkt „Sekudentod“. In der Ramipril & Sotalol-Gruppe dagegen ist kein Hund am Sekudentod gestorben. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Er gibt jedoch Anlass zur Vermutung, dass die Kombination aus Ramipril und Sotalol den Sekudentod verhindern oder hinauszögern kann.

Die Untersuchungen unmittelbar vor dem Sekudentod wurden mit den restlichen Untersuchungen verglichen, um Hinweise auf prognostische Faktoren zu erhalten. Die Analyse zeigte eine signifikant höhere Anzahl an ventrikulären Extrasystolen in der Sekudentod-Gruppe. Allerdings hatten auch einige Hunde, die nicht am Sekudentod gestorben sind, eine hohe VES-Anzahl, weshalb die Anzahl als alleiniger prognostischer Faktor nicht geeignet ist. Die Maximalgeschwindigkeit der VES oder der Arrhythmie-Grad haben sich nicht signifikant unterschieden.

Weiter wurde die Auswirkung einer Therapie auf VES-Anzahl, Maximalgeschwindigkeit und Arrhythmie-Grad über drei Untersuchungen betrachtet. Es konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass auch im frühen Arrhythmie-Stadium der DCM beim Dobermann das Risiko für den Sekudentod besteht. Eine Therapie mit Ramipril alleine oder kombiniert mit Sotalol hatte jedoch keine statistisch signifikanten Effekte auf das Fortschreiten der Arrhythmien, das Outcome oder bestimmte Arrhythmie-Parameter. Ob ein positiver Effekt von Sotalol auf das Outcome besteht, sollte in weiteren prospektiven Studien und mit größeren Fallzahlen untersucht werden.

VII. SUMMARY

The Doberman Pinscher is one of the most common breed affected by dilated cardiomyopathy. The disease is inherited in an autosomal dominant fashion and progresses over several stages. The first stage is a disturbance at the cellular level of the myocardium, which is not detectable by routine diagnostic methods. During the second stage, also known as the occult stage, patients develop ventricular arrhythmias or echocardiographic abnormalities or both. Echocardiographic changes consist mainly of a systolic dysfunction and an eccentric hypertrophy of the left ventricle. The affected animal however does not show any clinical signs. The third stage is represented by syncope and symptoms of congestive heart failure.

There are no evidence based therapy guidelines for the occult stage. Neither the question for the right time to initiate a therapy, nor the question about which therapy is effective has yet been answered by prospective studies. The objective of this study **“Prospective randomized study to evaluate the effects of Ramipril alone or in combination with Sotalol on the progression of early rhythm disturbances in dilated cardiomyopathy of Doberman Pinschers”** was to investigate therapy effects in the early arrhythmic stage of DCM in Dobermans Pinschers.

The study population consisted of 39 Doberman Pinschers. All dogs were echocardiographically healthy. However, to meet the enrollment criteria they had to show over 50 ventricular premature complexes (VPC) respectively in two Holter examinations, or over 300 VPCs in one Holter examination. The patients were assigned randomly to the control group, the Ramipril group or the Ramipril & Sotalol group and then reexamined every three months. Arrhythmias were classified malignant when they were faster than 300/min, when over 50 couplets/triplets, salvos, ventricular tachycardias or R on T-Phenomena occurred. Malignant Arrhythmias were an exclusion criteria and an endpoint. Other study endpoints were sudden cardiac death and syncope.

The median time until progression of the arrhythmias was 870 days for the Ramipril & Sotalol group. Therefore, it was clearly longer than among dogs within the Ramipril group with 420 days and the control group with 466 days.

However this difference did not reach statistic significance.

Two Dobermans within the Ramipril group and within the control group respectively reached the endpoint “sudden cardiac death”. In comparison, none of the dogs within the Ramipril & Sotalol group died suddenly. This difference also was not significant, but does give a reason to the assumption that Sotalol can delay or prevent sudden cardiac death.

Examinations prior to the event “sudden death” were compared to other examinations to get ideas of prognostic factors. The analysis showed a significantly higher amount of VPCs in examinations that were followed by sudden death. However, some of the dogs which did not die also showed many VPCs which makes the VPC number not useful as an exclusive prognostic factor. The maximal velocity and arrhythmia grad did not differ significantly.

Furthermore therapy effects on VPC number, maximal velocity of the VPCs and arrhythmia grad over three follow-up examinations were evaluated. Again, there were not any statistically significant changes over time or differences among groups.

The results of this study show that even in the early arrhythmic stage of DCM in Doberman Pinschers there is a risk of sudden cardiac death. Therapy with Ramipril alone or in combination with Sotalol did not have any significant effects on arrhythmia progression, outcome or certain arrhythmia parameters. To investigate further, if Sotalol has a positive effect on the outcome more prospective studies with lager populations should be undertaken.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

AIRE S. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.

Antzelevitch C. Basic mechanisms of reentrant arrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 1-7.

Atkins CE, Keene BW, Brown WA, Coats JR, Crawford MA, DeFrancesco TC, Edwards NJ, Fox PR, Lehmkuhl LB, Luethy MW, Meurs KM, Petrie JP, Pipers FS, Rosenthal SL, Sidley JA, Straus JH. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 1061-9.

AVID. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.

Avila MD, Morgan JP, Yan X. Genetically modified mouse models used for studying the role of the AT2 receptor in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 141039.

Baloi PA (2003) Konventionelle und moderne Methoden der Echokardiografie zur Erweiterung und Verbesserung der Frühdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. In: *Tiermedizin. Ludwig-Maximilians-Universität, München*. 110

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*

2005; 352: 225-37.

Barlucchi L, Leri A, Dostal DE, Fiordaliso F, Tada H, Hintze TH, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P. Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is upregulated with heart failure. *Circ Res* 2001; 88: 298-304.

BENCH. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1: 7-18.

Berberi EJ, Steinberg JS (2000) *A Practical Guide to the Use of the High-Resolution Electrocardiogram*. Futura Publishing Co Inc., U.S., New York. 1-6

Bigger JT, Jr., Weld FM. Shortcomings of the Lown grading system for observational or experimental studies in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1980; 100: 1081-8.

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.

Bulmer BJ. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Vasodilators. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2009: 1216-23.

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.

Buxton AE, Ellison KE, Lorvidhaya P, Ziv O. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillators implantation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55: 450-5.

Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-82.

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

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

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

Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ. Efficacy and toxicity of tocainide for the treatment of ventricular tachyarrhythmias in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1996b; 10: 235-40.

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

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

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

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

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

Calvert CA, Meurs KM. CVT update: Doberman Pinscher occult cardiomyopathy. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Bonagura JD, Kirk RW, eds. Philadelphia: Saunders 2000: 756-60.

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

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

Calvert CA, Meurs KM. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier 2009: 800-3.

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.

CONSENSUS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.

Côté E, Ettinger SJ. Electrocardiography and Cardiac Arrhythmias. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders 2005: 1040-76.

Côté E. Electrocardiography and Cardiac Arrhythmias. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders 2009: 1159-87.

COVE. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 243-52.

Cranefield PF, Hoffman BF. Conduction of the cardiac impulse. II. Summation and inhibition. *Circ Res* 1971; 28: 220-33.

Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circ Res* 1977; 41: 415-23.

Dangman KH. Electrophysiologic Mechanisms for Arrhythmias In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*. Philip R F, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999: 291-306.

DiMarco JP, Gersh BJ, Opie LH. Antiarrhythmic Drugs and Strategies. In: *Drugs*

of the Heart, 7 edn. Opie LH, Gersh BJ, eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: 235-92.

Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Haggstrom J. Proposed Guidelines for the Diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 7-19.

Dulak E, Lubinski A, Bissinger A, Przybylski A, Sterlinski M, Filipecki A, Pazdyga A, Zienciuk A, Kempa M, Krolak T, Szwed H, Trusz-Gluza M, Kargul W. Recurrence of ventricular arrhythmias in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: evidence-based predictors. *Kardiol Pol* 2009; 67: 837-44.

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.

Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, Trimboli W, Hanson PD. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1573-7.

Ettinger SJ. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2009a: 1196-201.

Ettinger SJ. Therapy of Arrhythmias. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders

Elsevier 2009b: 1225-35.

Everett RM, McGann J, Wimberly HC, Althoff J. Dilated cardiomyopathy of Doberman pinschers: retrospective histomorphologic evaluation of heart from 32 cases. *Vet Pathol* 1999; 36: 221-7.

Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, Buxton AE, Chen PS, Estes M, Jouven X, Kwong R, Lathrop DA, Mascette AM, Nerbonne JM, O'Rourke B, Page RL, Roden DM, Rosenbaum DS, Sotoodehnia N, Trayanova NA, Zheng ZJ. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010; 122: 2335-48.

Follansbee WP, Michelson EL, Morganroth J. Nonsustained ventricular tachycardia in ambulatory patients: characteristics and association with sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1980; 92: 741-7.

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

Fuentes VL. Inotropes: Inodilators. In: *Textbook of veterinary internal medicine*. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier 2009: 1202-6.

Garcia TB, Miller GT. Ventricular Rhythms. In: *Arrhythmia Recognition: the art of interpretation*, 1 edn. Garcia TB, Miller GT, eds. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers 2004: 353-467.

Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, Hemsley SA, Moise NS. Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: a randomized cross-over study. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 93-106.

Geraghty N (2011) Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. In: Tiermedizin. Ludwig-Maximilians-Universität, München

Greene HL. The CASCADE Study: randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. CASCADE Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 70F-4F.

Haggstrom J, Hansson K, Kwart C, Karlberg BE, Vuolteenaho O, Olsson K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58: 77-82.

Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacevic A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJ, Kwart C, French A, Ronn-Landbo M, Wess G, Eggertsdottir AV, O'Sullivan ML, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFruscia R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1124-35.

Hamlin RL. Pathophysiology of the Failing Heart. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*. Philip R F, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999: 205-15.

Hazlett MJ, Maxie MG, Allen DG, Wilcock BP. A retrospective study of heart disease in doberman pinscher dogs. *Can Vet J* 1983; 24: 205-10.

Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981; 49: 1-15.

Hogan DF, Green HW. Dilated Cardiomyopathy in Dogs. In: *Kirk's Current*

Veterinary Therapy Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2009: 792-7.

IMPROVE S. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 234-42.

Janse MJ. The premature beat. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 89-100.

Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.

Kadar E, Rush JE, Wetmore L, Chan DL. Electrolyte disturbances and cardiac arrhythmias in a dog following pamidronate, calcitonin, and furosemide administration for hypercalcemia of malignancy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 75-81.

Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, Anversa P. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 859-70.

Keene BW, Bonagura JD. Management of Heart Failure in Dogs. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2009: 769-80.

Kitagawa H, Eguchi T, Kitoh K, Ohba Y, Kondo M, Nakano M, Sasaki Y. Plasma concentrations of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, benazepril, and its active metabolite, benazeprilat, after repeated administrations of benazepril in dogs with experimental kidney impairment. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 179-85.

Kittleson MD. Pathophysiology of Heart Failure. In: Small Animal Cardiovascular Medicine. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis, MO: Mosby 1998a: 136-48.

Kittleson MD. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias. In: Small Animal Cardiovascular Medicine, 2 edn. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998b:

Kittleson MD. Electrocardiography. In: Small Animal Cardiovascular Medicine, 2 edn. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998c: 72-94.

Kittleson MD, Kienle RD. Management of Heart Failure. In: Small Animal Cardiovascular Medicine 2edn. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis, Missouri: Mosby 1998:

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.

Koch J, Pedersen HD, Jensen AL, Flagstad A, Poulsen K. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and symptomatic dilated cardiomyopathy. *Res Vet Sci* 1995; 59: 172-5.

Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM, Tominaga S. Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 1973; 47: 959-66.

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

Kvart C, Haggstrom J, Pedersen HD, Hansson K, Eriksson A, Jarvinen AK, Tidholm A, Bsenko K, Ahlgren E, Ilves M, Ablad B, Falk T, Bjerkfas E, Gundler S, Lord P, Wegeland G, Adolfsson E, Corfitzen J. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 80-8.

Lambert DW, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2 and new insights into the renin-angiotensin system. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 781-6.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.

Leri A, Claudio PP, Li Q, Wang X, Reiss K, Wang S, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest* 1998; 101: 1326-42.

Liu Y, Leri A, Li B, Wang X, Cheng W, Kajstura J, Anversa P. Angiotensin II stimulation in vitro induces hypertrophy of normal and postinfarcted ventricular myocytes. *Circ Res* 1998; 82: 1145-59.

Lombard CW (2003) Pimobendan in congestive heart failure. 21st ACVIM Forum. Charlotte, Carolina. 104

Lombard CW, Jons O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 249-61.

Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-42.

Mann DL. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In: Braunwald's HEART DISEASE, 9 edn. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E, eds. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011: 543-77.

Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-8.

Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drogemuller M, Drogemuller C, Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. *PLoS One* 2011; 6: e20042.

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

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001b; 218: 1291-2.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Atkins CE, DeFrancesco TC, Gordon SG, Hamlin RL, Keene BW, Miller MW, Moise NS. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 522-7.

Meurs KM. Primary Myocardial Disease in the Dog. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Elsevier, Saunders 2005: 10771082.

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

Meurs KM, Spier AW. Cardiomyopathy in Boxer Dogs. In: Kirk's Current Veterinary Therapy. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 797-9.

Mevissen M, Kovacevic A. Pharmakologie des Herz-Kreislauf-Systems. In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 3 edn. Frey H-H, Löscher W, eds. Stuttgart: Enke 2009: 175-99.

Meyerburg RJ, Castellanos A. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Braunwald's Heart Disease, 9 edn. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011: 845-84.

Miller MS, Tilley LP, Smith FWKJ, Philip R F. Electrocardiography. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology. Philip R F, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999: 67-105.

Miller TL, Schwartz DS, Nakayama T, Hamlin RL. Effects of acute gastric distention and recovery on tendency for ventricular arrhythmia in dogs. J Vet Intern Med 2000; 14: 436-44.

Moise NS. Diagnosis and Management of Canine Arrhythmias. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology. Philip R F, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999: 331-85.

Moise NS (2002) Chronic Management of Tachyarrhythmias in Dogs. In: OSU Symposium. Ed Moise NS. Waltham, Ohio State University. 10

Moise NS, Gelzer ARM, Kraus MS. Ventricular Arrhythmias in Dogs. In: Kirk's Current Veterinary Therapy Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 727-31.

Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: S96-8.

O'Grady MR, Horne R. Echocardiographic findings in 51 normal Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 202 (abstract).

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

O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 897-904.

O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 977-83.

O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: A 4,5 year follow-up. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 199.

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.

Olgin J, Zipes DP. Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In: Braunwald's Heart Disease, 9 edn. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Philadelphia: Elsevier Saunders 2011: 771-824.

Opie LH, Pfeffer MA. Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme, Angiotensin II Receptor, Aldosterone and Renin. In: Drugs for the Heart, 7 edn. Opie LH, Gersh BJ, eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009: 112-59.

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.

Pedersen HD, Koch J, Poulsen K, Jensen AL, Flagstad A. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 328-31.

Pedro B, Lopez-Alvarez J, Fonfara S, Stephenson H, Dukes-McEwan J. Retrospective evaluation of the use of amiodarone in dogs with arrhythmias (from 2003 to 2010). *J Small Anim Pract* 2012; 53: 19-26.

Pelicano N, da Silva N, Oliveira M, Martins S, Bico P, Rasteiro R. R on T phenomenon. *Rev Port Cardiol* 2002; 21: 905-6.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.

Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V, Tissier R, Serres F, Carlos Sampedrano C, Castaignet M, Lefebvre HP, Chetboul V. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 905-14.

Schober KE. Biochemical Markers of Cardiovascular Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louise: Elsevier Saunders 2005: 940-8.

Schroeder NA. Diuretics. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier 2009: 1212-4.

Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie

BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.

Smith-Jr FWK (2004) Update on Antiarrhythmic Therapy. Western Veterinary Conference Lexington. 34

Snyder PS, Cooke KL, Murphy ST, Shaw NG, Lewis DD, Lanz OI. Electrocardiographic findings in dogs with motor vehicle-related trauma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 55-63.

SOLVD. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.

SOLVD. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.

Spier AW, Meurs KM. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2004a; 224: 538-41.

Spier AW, Meurs KM. Use of signal-averaged electrocardiography in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2004b; 225: 1050-5.

Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95.

Temesy-Armos PN, Medendorp SV, Goldstein S, Landis JR, Leighton RF, Ritter G, Vasu CM, Wolfe RA, Acheson A. Predictive value of ventricular arrhythmias in resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victims. *Eur Heart J* 1988; 9: 625-33.

Thomason JD, Kraus MS, Surdyk KK, Fallaw T, Calvert CA. Bradycardia-associated syncope in 7 Boxers with ventricular tachycardia (2002-2005). *J Vet Intern Med* 2008; 22: 931-6.

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.

Tidholm A, Jonsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Vet Pathol* 2005; 42: 1-8.

Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-9A; discussion 10A.

Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7-12.

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 843-9.

Wess G, Maurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 1069-76.

Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med* 2010c; 24: 367-71.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age

groups. *J Vet Intern Med* 2010d; 24: 533-8.

Wess G, Butz V, Mahling M, Hartmann K. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Am J Vet Res* 2011; 72: 642-9.

Wit AL, Cranefield PF, Hoffman BF. Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. II. Single and sustained circus movement in networks of canine and bovine Purkinje fibers. *Circ Res* 1972; 30: 11-22.

Wit AL, Cranefield PF. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias. *Am J Physiol* 1978; 235: H1-17.

Working-Group-on-Arrhythmias. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; 84: 1831-51.

IX. ANHANG

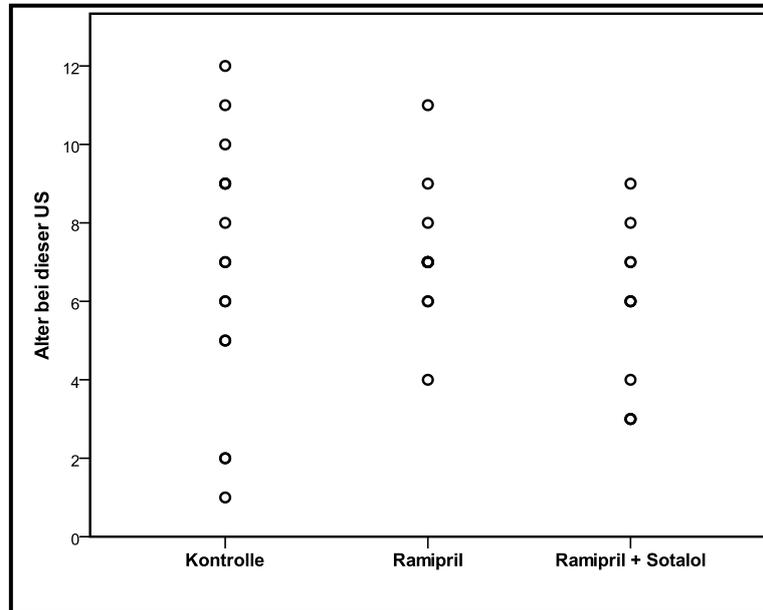


Abbildung 21: Darstellung der Altersverteilung aller eingeschlossenen Hunde bei der Erstuntersuchung. Für jede Gruppe ist eine Säule dargestellt. Jeder Punkt entspricht dabei einem oder mehreren Hunden die dieses Alter hatten.

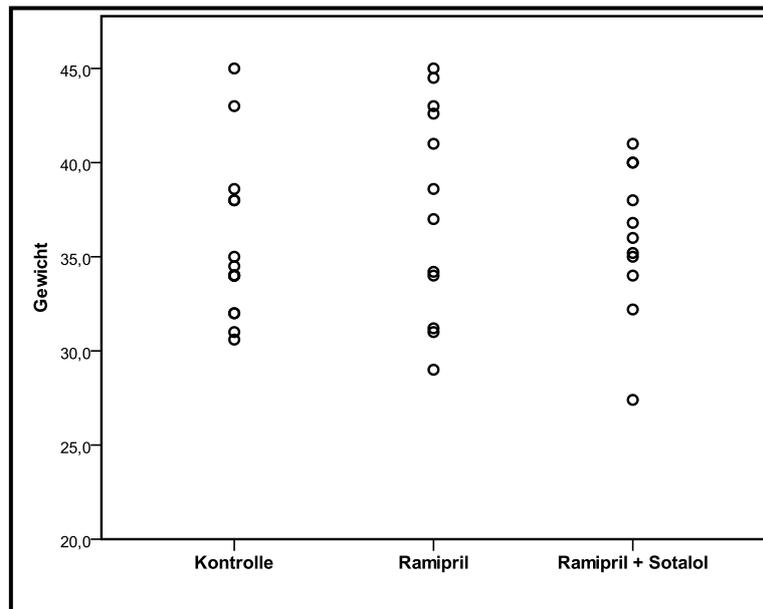


Abbildung 22: Darstellung der Gewichtsverteilung aller eingeschlossenen Hunde bei der Erstuntersuchung. Für jede Gruppe ist eine Säule dargestellt. Jeder Punkt entspricht dabei dem Gewicht eines Hundes.

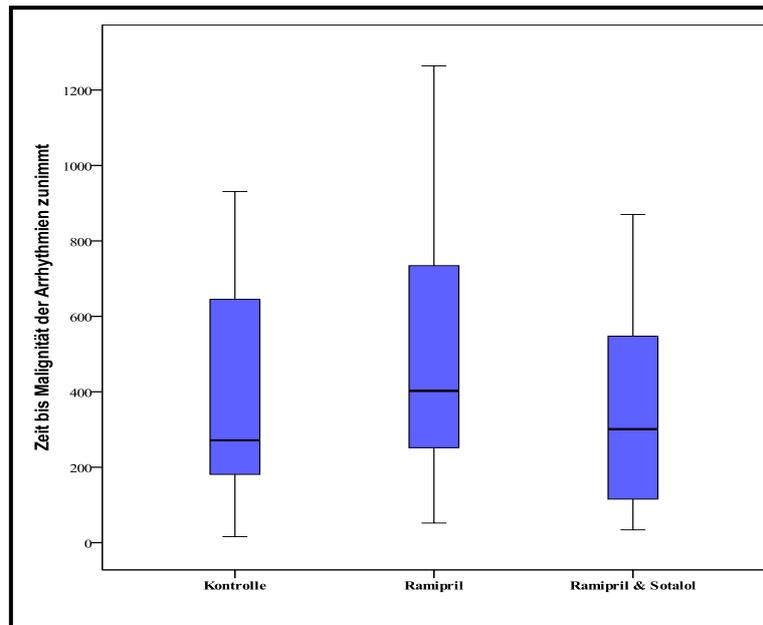


Abbildung 25: Boxplot-Diagramm zum Test auf Normalverteilung der Zeit bis die Malignität der Arrhythmien zunimmt.

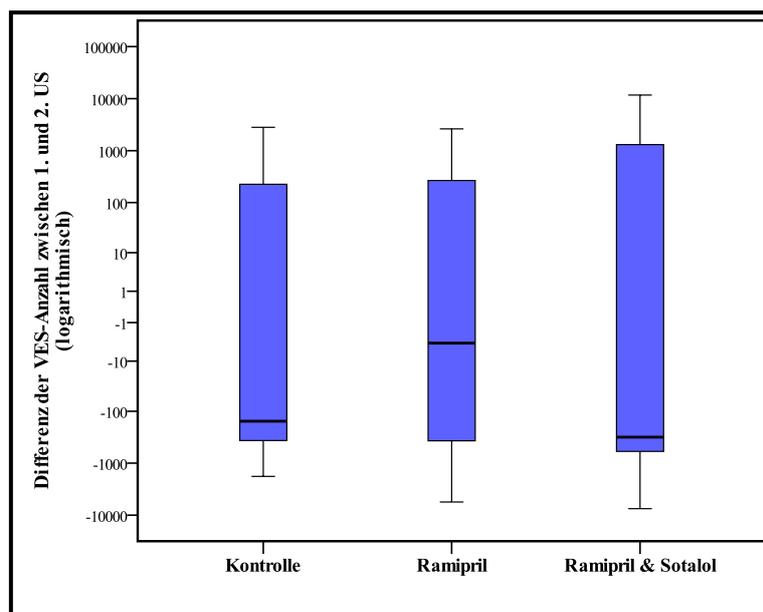


Abbildung 26: Boxplot-Diagramm (logarithmisch) zum Test auf Normalverteilung der Differenz in der VES-Anzahl zwischen der ersten und zweiten Untersuchung; US = Untersuchung

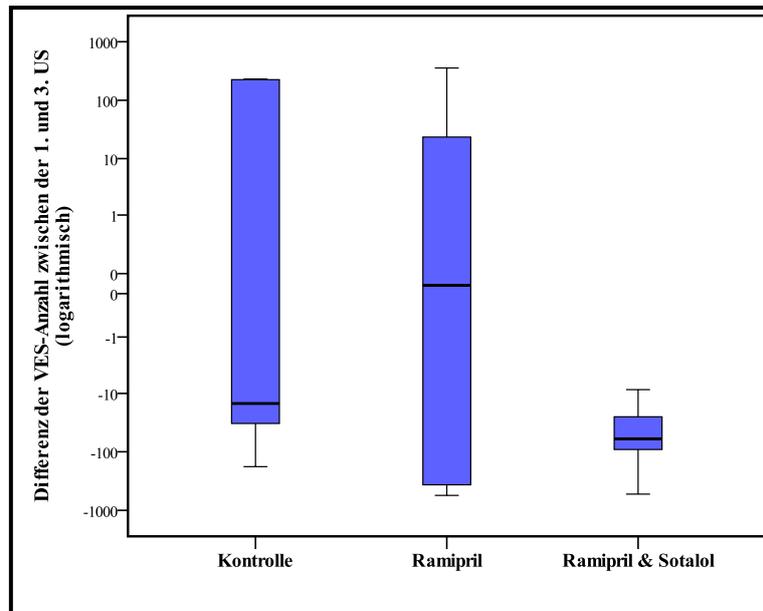


Abbildung 27: Boxplot-Diagramm (logarithmisch) zum Test auf Normalverteilung der Differenz in der VES-Anzahl zwischen der ersten und dritten Untersuchung; US = Untersuchung

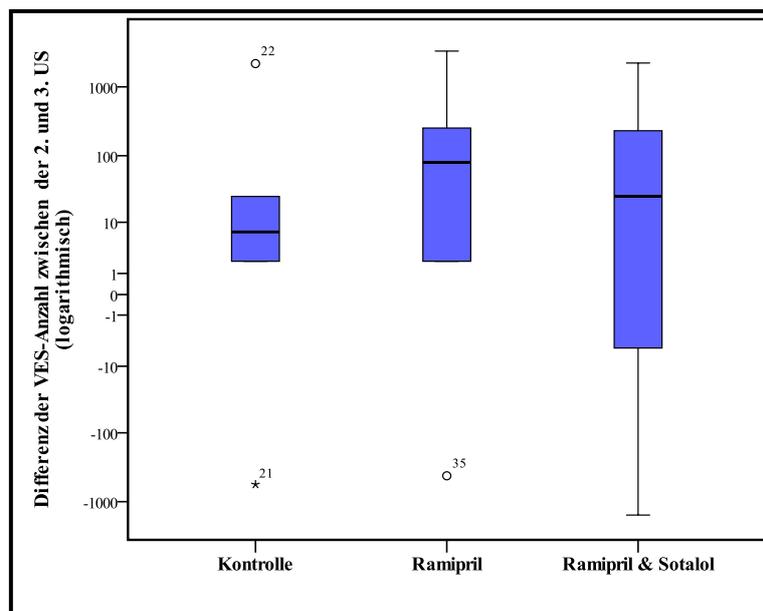


Abbildung 28: Boxplot-Diagramm (logarithmisch) zum Test auf Normalverteilung der Differenz in der VES-Anzahl zwischen der zweiten und dritten Untersuchung; US = Untersuchung

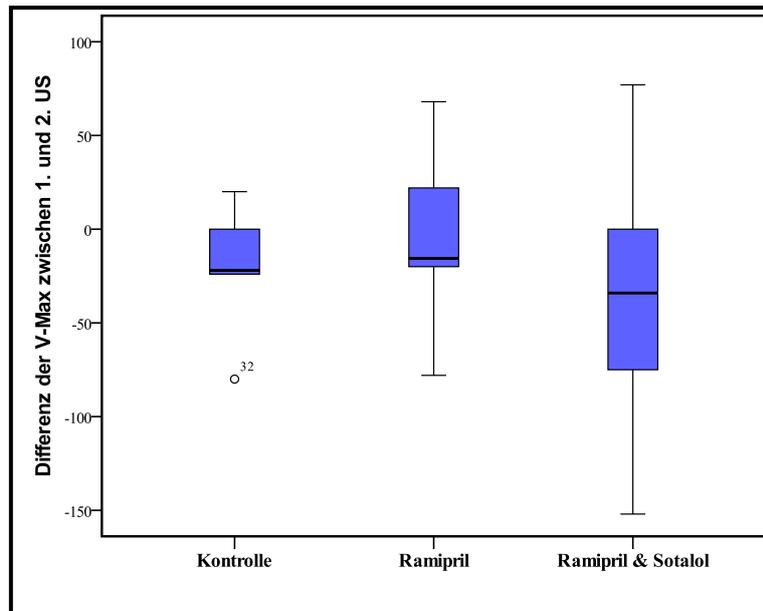


Abbildung 29: Boxplot-Diagramm zum Test auf Normalverteilung der Differenz der V-Max zwischen der ersten und zweiten Untersuchung; US = Untersuchung

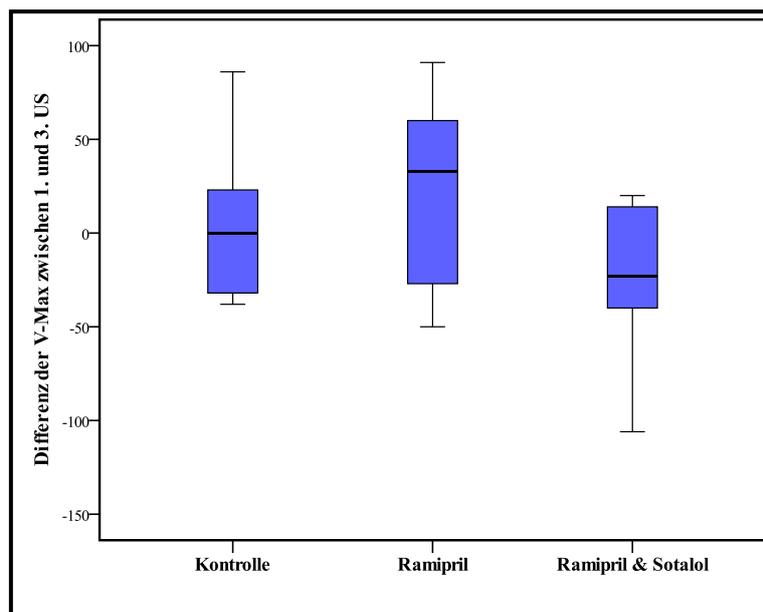


Abbildung 30: Boxplot-Diagramm zum Test auf Normalverteilung der Differenz der V-Max zwischen der ersten und dritten Untersuchung; US = Untersuchung

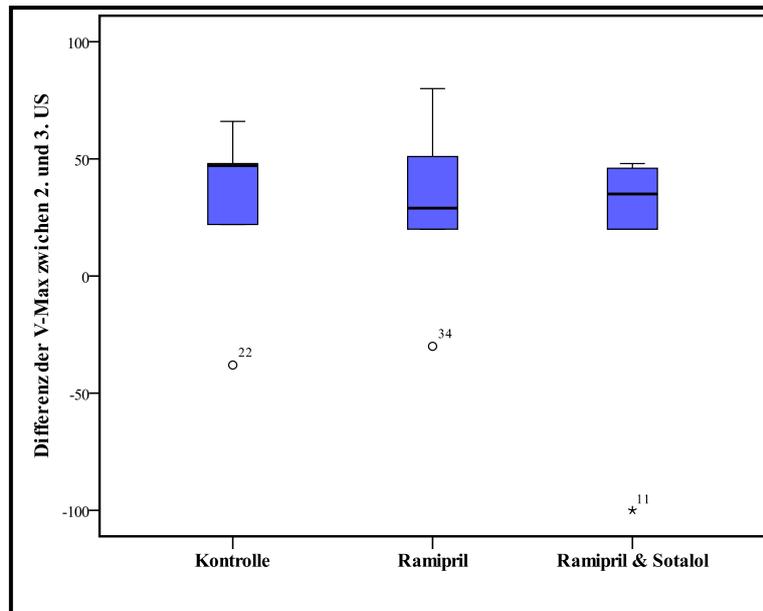


Abbildung 31: Boxplot-Diagramm zum Test auf Normalverteilung der Differenz der V-Max zwischen der zweiten und dritten Untersuchung; US = Untersuchung

Tabelle 12: Darstellung der Differenzen zwischen den Untersuchungen (Mittelwert, Median, Minimum und Maximum) der Parameter VES-Anzahl und V-Max. Es sind jeweils die Differenzen zwischen der ersten und zweiten, der ersten und dritten und der zweiten und dritten Untersuchung abgebildet worden; US = Untersuchung

		Gruppen		
		Kontrolle	Ramipril	Ramipril & Sotalol
VES-Anzahl Differenz 1. US und 2. US	Mittelwert	90,1	-692,4	1203,8
	Median	-156	-4	-317
	Maximum	2814	2625	11718
	Minimum	-1799	-5590	-7503
VES-Anzahl Differenz 1. US und 3. US	Mittelwert	661	664,6	-1219,8
	Median	70	235	-426
	Maximum	3966	6100	-86
	Minimum	-1797	-5564	-5291
VES-Anzahl Differenz 2. US und 3. US	Mittelwert	328,2	1144,4	180
	Median	7	239	25
	Maximum	2170	4621	2212
	Minimum	-563	-422	-1563
V-Max Differenz 1. US und 2. US	Mittelwert	-21,2	14,6	-22
	Median	-22	5,5	-18
	Maximum	20	113	77
	Minimum	-80	-78	-152
V-Max Differenz 1. US und 3. US	Mittelwert	14,4	21,3	-21,7
	Median	2	33	-9
	Maximum	86	91	20
	Minimum	-38	-50	-100
V-Max Differenz 2. US und 3. US	Mittelwert	29	22,7	9,8
	Median	47	23	35
	Maximum	66	80	48
	Minimum	-38	-30	-100

X. DANKSAGUNG

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei:

Privatdozent Dr. Gerhard Wess, meinem Doktorvater, dafür dass er mir dieses spannende Thema anvertraut hat, indem jahrelange Arbeit steckt. Für deine fachliche Unterstützung und deinen freundschaftlichen Beistand, was maßgeblich zum Erfolg dieses Projektes beigetragen hat. Vielen Dank auch für die klinische und wissenschaftliche Ausbildung, die meine berufliche Zukunft sicherlich für immer geprägt hat.

Frau Univ. Prof. Dr. Katrin Hartmann, die die Erstellung dieser Arbeit durch die Bereitstellung des nötigen Arbeitsmaterials erst möglich gemacht hat und mich bei der Anfertigung dieser Arbeit und meiner gesamten Tätigkeit als Doktorandin unterstützt hat.

Herrn Andre Klima vom statistischen Institut, für die Hilfestellung und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Julia und Lisa, die mit unerschöpflicher Geduld und sehr viel Wissen entscheidend an meiner kardiologischen Ausbildung beteiligt waren. Danke für die wissenschaftlichen, aber auch die vielen lustigen Diskussionen und Ratschläge und für eure Freundschaft, die diese Zeit einmalig gemacht hat.

Nadine und Carola, dass ihr nicht nur die besten und liebsten Kollegen wart, sondern auch gute Freunde geworden seid. Vielen lieben Dank, für die unzähligen Gespräche und den Spaß den wir zusammen hatten.

Meinen Eltern, ohne die dieses Studium und diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären. Danke dass ihr immer hinter mir steht, mich unermüdlich unterstützt und immer an mich glaubt.

Meinen Schwestern Sabine und Stephanie, dass ihr immer für mich da seid und

ich mit allen Problemen aber auch mit guten Nachrichten zu euch kommen kann.

Sean, dafür dass du mich immer wieder motiviert hast und es geschafft hast, mich vom Stress abzulenken, wenn es nötig war.

Dem gesamten Kardioteam, vor allem Anja, Johanna, Elli, Alex und Guy für die schöne und lustige Zeit die wir verbracht haben. Dass ich Teil von diesem einmaligen Team sein konnte und dass mir das Arbeiten dank euch immer Freude bereitet hat.