

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

Angefertigt unter der Leitung von: Privatdozent Dr. Gerhard Wess

**Evaluation eines ultrasensitiven Troponin-I
Assays als Screening-Test und zur
Unterscheidung verschiedener Schweregrade
der feline hypertrophen Kardiomyopathie**

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

von
Anja Alexandra Roos
aus Esslingen am Neckar

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: Priv.-Doz. Dr. Wollanke

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Die feline hypertrophe Kardiomyopathie	2
1.1.	Prävalenz	2
1.2.	Ätiologie.....	2
1.3.	Pathologie.....	3
1.4.	Histopathologie	4
1.5.	Pathophysiologie	4
1.6.	Klinische Präsentation.....	6
1.7.	Diagnostische Möglichkeiten.....	6
1.7.1.	Auskultation	7
1.7.2.	Elektrokardiographie.....	7
1.7.3.	Radiographie	7
1.7.4.	Echokardiographie	8
1.7.5.	Kardiale Biomarker	10
2.	Troponin.....	10
2.1.	Aufbau und Funktion des Troponinkomplex	10
2.2.	Isoformen der Troponine.....	12
2.3.	Freisetzung	13
2.4.	Zirkulation	14
2.5.	Elimination	17
2.6.	Troponin und Kardiomyopathien	17
2.7.	Interspezies-Sequenzhomologie.....	18
2.8.	Nachweis zirkulierender kardialer Troponine	18
2.8.1.	Probenmaterial	18
2.8.2.	Stabilität	19
2.8.3.	Troponin-Assays	19
2.8.4.	Interferenzen.....	21
2.9.	Verwendung von Troponin	21
2.9.1.	Humanmedizin	22
2.9.2.	Veterinärmedizin	23
2.9.2.1.	Kardiales Troponin beim Hund.....	25

2.9.2.2.	Kardiales Troponin bei der Katze	27
III.	MATERIAL UND METHODEN	30
1.	Studienpopulation	30
2.	Einschlusskriterien.....	30
3.	Ausschlusskriterien	31
4.	Untersuchungen am Tier.....	31
4.1.	Signalement und Anamnese	31
4.2.	Allgemeine klinische Untersuchung	31
4.3.	Kardiovaskuläre Untersuchung	31
4.4.	Echokardiographie	32
4.5.	Blutdruckmessung und Schilddrüsenwerte	34
4.6.	Elektrokardiogramm.....	34
5.	Bestimmung des kardialen Troponin I.....	35
5.1.	Blutprobenentnahme, Verarbeitung und Lagerung.....	35
5.2.	Advia Cenatur® TnI-Ultra	35
6.	Statistische Auswertung.....	36
6.1.	Einflussfaktoren	36
6.2.	Vergleich verschiedener HCM-Schweregrade.....	37
6.3.	Berechnung verschiedener Cut-off-Werte	37
6.4.	Korrelation mit echokardiographischen Parametern.....	37
IV.	ERGEBNISSE	38
1.	Patientengut	38
2.	Ultrasensitives cTnI.....	41
2.1.	Einflussfaktoren	41
2.1.1.	Einfluss des Alters auf die cTnI-Konzentration	41
2.1.2.	Einfluss des Geschlechts auf die cTnI-Konzentration	42
2.2.	Vergleich einzelner Krankheitsstadien.....	44
2.3.	Cut-off-Werte	48
2.4.	Korrelation mit echokardiographischen Parametern.....	51
V.	DISKUSSION	56
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	75

VII.	SUMMARY.....	77
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	79
IX.	ANHANG	116
X.	DANKSAGUNG	117

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	A-Welle, spätdiastolische Mitralklappen Einflussgeschwindigkeit
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AK	Antikörper
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
Ao	Durchmesser der Aortenwurzel
ARVC	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy = Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AS	Aminosäure
AT	Aortenthrombose
AUC	Area Under the Curve
BSA	Body Surface Area
Ca ²⁺	Kalzium
CHF	Congestive Heart Failure = Kongestives Herzversagen
CK-MB	Myokardtyp der Kreatinkinase
CL	Chemilumineszenz
cm	Zentimeter
cTn	Kardiales Troponin
cTnC	Kardiales Troponin C
cTnI	Kardiales Troponin I
cTnT	Kardiales Troponin T
CW	Continuous Wave
Da	Dalton
DCM	Dilated Cardiomyopathy = Dilatative Kardiomyopathie
DRVOTO	Dynamic Right Ventricular Outflow Tract Obstruction
DT	Deceleration Time = Dezelerationszeit

E	E-Welle, frühdiastolische Mitralklappen Flussgeschwindigkeit
E/A	Verhältnis der Flussgeschwindigkeiten von E- und A-Welle
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
EF	Ejektions Fraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F-Aktin	Fibrinöses Aktin
FS	Fractional Shortening = Verkürzungsfaktion
g	Gramm
G-Aktin	Globuläres Aktin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggr.	Geringgradig
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy = Hypertrophe Kardiomyopathie
hgr.	Hochgradig
IVSd	Interventrikuläres Septum, diastolisch
IVSs	Interventrikuläres Septum, systolisch
IVRT	Isovolumetric Relaxation Time = Isovolumetrische Relaxationszeit
kDA	Kilodalton
kg	Kilogramm
LA	Linkes Atrium
LA/Ao	Verhältnis der Durchmesser von linkem Atrium und Aorta
LVFWd	Linksventrikuläre freie Wand, diastolisch
LVFWs	Linksventrikuläre freie Wand, systolisch
LVIDd	Linksventrikulärer innerer Durchmesser, diastolisch
LVIDs	Linksventrikulärer innerer Durchmesser, systolisch
m ²	Quadratmeter
ME	Mitralklappenendokardiose
mgr.	Mittelgradig

MHz	Megaherz
MI	Mitralklappeninsuffizienz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	Motion-Mode
mmol/l	Millimol pro Liter
m/s	Meter pro Sekunde
MYBPC	Cardiac Myosin Binding Protein C
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
mV	Millivolt
NT-proBNP	N-terminales B-Typ Natriuretisches Peptid
p	Signifikanzniveau
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
PE	Perikarderguss
PH	Pulmonale Hypertension
PS	Pulmonalstenose
PW	Pulsed Wave = gepulster Spektraldoppler
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
ROC	Receiver Operator Characteristic Kurven
SAM	Systolic Anterior Motion
SAS	Subaortenstenose
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPSS®	Statistical Package for the Social Science
T4	Thyroxin
Tn	Troponin
TnC	Troponin C

TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
vs.	Versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z.B.	Zum Beispiel
%	Prozent
<	Kleiner
>	Größer
=	Gleich
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
2D	Zweidimensional

I. EINLEITUNG

Die feline hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die häufigste Herzerkrankung bei der Katze (FERASIN et al., 2003; RIESEN et al., 2007a). Sie ist in frühen Stadien klinisch schwer zu diagnostizieren, da die für Hunde typischen Anzeichen einer Herzerkrankung wie Husten oder Leistungsschwäche meistens fehlen oder für den Besitzer nur schwer feststellbar sind. Herzgeräusche und Arrhythmien sind nicht immer vorhanden (RUSH et al., 2002; FERASIN et al., 2003; COTE et al., 2004; PAIGE et al., 2009; WAGNER et al., 2010). Viele der betroffenen Katzen bleiben daher bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen (CHF), einer Aortenthrombose (AT) oder dem Sekudentod klinisch unauffällig (KITTLESON, 2005). Die weiteren diagnostischen Möglichkeiten wie Herzultraschall und Röntgen erfordern eine hochwertige technische Ausstattung sowie das Vorhandensein von Spezialisten für die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse. Insbesondere das Röntgen ist bei milden Formen oft nicht eindeutig (BONAGURA, 2000; MARON et al., 2006). Daher besteht Bedarf an genauen und einfach durchzuführenden Screening Tests für die HCM. Konventionelle Troponin I Assays (cTnI) erwiesen sich als nicht sensitiv genug, um als Screening Tests bei Katzen mit Kardiomyopathien eingesetzt zu werden. Neuere cTnI-Tests weisen eine deutlich gesteigerte Sensitivität auf. Ziel dieser Studie war es deshalb, einen neuen ultrasensitiven Test als Screening Test und bei verschiedenen HCM-Schweregraden zu evaluieren.

In der vorliegenden Studie wurden die cTnI-Serumkonzentrationen bei verschiedenen HCM-Schweregraden, HCM verdächtigen und herzgesunden Katzen ermittelt. Ein Ziel dieser Arbeit war das Erstellen von Cut-off-Werten zur Differenzierung herzgesunder und von einer HCM betroffener Katzen. Es wurde untersucht, ob mittels einer cTnI-Messung die Diagnosestellung einer HCM bereits in frühen Krankheitsstadien möglich ist und asymptomatische Tiere auf diese Weise vor der Entwicklung klinischer Symptome erkannt werden können. Als weitere Aspekte wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die cTnI-Konzentration evaluiert und die Korrelation verschiedener Echoparameter mit einem cTnI-Anstieg untersucht.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die feline hypertrophe Kardiomyopathie

Die HCM ist die häufigste Herzerkrankung bei der Katze (LIU et al., 1975; FERASIN et al., 2003; RIESEN et al., 2007a). Sie ist gekennzeichnet durch einen hypertrophierten linken Ventrikel und eine normale bis verkleinerte linksventrikuläre Kammer in Abwesenheit anderer kardialer oder systemischer Erkrankungen wie eine Aortenstenose oder eine systemische Hypertension, die mit einer Hypertrophie einhergehen können (MARON et al., 2006).

1.1. Prävalenz

Mit etwa 58 – 68 % der feline Kardiomyopathie-Fälle ist die HCM die häufigste Herzerkrankung bei der Katze (FERASIN et al., 2003; RIESEN et al., 2007a). Anhand von 4933 *post mortem* Untersuchungen stellten LIU und Mitarbeiter (1983) eine Insidenz der HCM von 5,2 % fest. Am Veterinary Teaching Hospital der Universität von Davis, Kalifornien wurde zwischen 1986 und 1996 bei 249 Katzen eine moderate bis schwere HCM und zwischen 1995 und 2005 in 580 weiteren Fällen eine HCM diagnostiziert (KITTLESON, 2005). Echokardiographische Untersuchungen bei asymptomatischen Katzen ergaben in 8 – 16 % der Fälle eine HCM (RIESEN et al., 2007b; PAIGE et al., 2009; GRANSTROM et al., 2011). Während bei FERASIN und Mitarbeitern (2003) gleich viele männliche und weibliche Katzen von einer HCM betroffen waren, zeigte sich in anderen Studien eine Dominanz seitens der männlichen Tiere (TILLEY, 1975; TILLEY et al., 1977; ATKINS et al., 1992; RIESEN et al., 2007a, 2007b; GRANSTROM et al., 2011)

1.2. Ätiologie

Die humane HCM stellt mit einer Prävalenz von 0,2 % die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung des Menschen dar und ist in 60 – 90 % der Fälle mit einem autosomal dominanten Erbgang familiär bedingt (MARON et al., 1984; MARON et al., 1995; OLSON et al., 2000; MURPHY & STARLING, 2005). Des Weiteren werden sporadisch auftretende *de novo* Mutationen als Auslöser einer HCM betrachtet (MARON et al., 1984; OLSON et al., 2000). Mehr als 450 Mutationen in 20 Genen die für Sarkomer- und Myofilamentproteine kodieren

wurden bisher bei Patienten mit einer HCM nachgewiesen. (ALCALAI et al., 2008; KEREN et al., 2008). VAN DRIEST und Mitarbeiter (2005) beobachteten bei der familiären HCM die häufigsten Mutationen im Myosin Binding Protein C 3 Gen (MYBPC3), sie lagen in 14 – 26 % der Fälle vor.

1999 wurde erstmals bei einer Maine Coon Kolonie ein autosomal dominanter Erbgang der HCM mit einer vollständigen Penetranz nachgewiesen (KITTLESON et al., 1999). Bei der American Shorthair Katze und einer Perserkolonie waren ebenfalls autosomal dominante Erbgänge zu beobachten (MARIN, 1994; MEURS, 1997). KRAUS und Mitarbeiter (1999) konnten desweiteren ein familiäres Auftreten der HCM bei einem Wurf nicht reinrassiger Katzen feststellen. Bei der Maine Coon und Ragdoll wurden separate Spontanmutationen im MYBPC3 Gen nachgewiesen (A31P und R820W), die mit der Entwicklung einer HCM in Verbindung gebracht werden (MEURS et al., 2005; MEURS et al., 2007). Bei der Maine Coon wurde im MYBPC3 Gen neben der A31P-Mutation eine weitere Mutation (A74T) festgestellt (NYBERG et al., 2007). In zwei Studien waren 34 und 41,5 % der untersuchten Maine Coon Träger der A31P-Mutation während mit Ausnahme jeweils einer Ragdoll, British Kurzhaar, und Sibirischen Katze keine weitere der getesteten Rassen dieselbe Mutation aufwies (FRIES et al., 2008; MARY et al., 2010). Aktuelle Studien zeigten, dass eine Mutation im MYBPC3 Gen und damit ein positives Ergebnis des A31P SNP oder des A74T SNP Tests keine echokardiographischen Veränderungen oder die Entwicklung einer HCM vorhersagen kann. Ein negatives Testergebnis schließt das Vorliegen oder die Entwicklung einer HCM nicht aus (MARY et al., 2010; WEISS et al., 2010b).

1.3. Pathologie

Die HCM ist eine idiopathische myokardiale Erkrankung, die durch eine Zunahme der Herzmasse in Verbindung mit einem hypertrophierten, nicht dilatierten linken Ventrikel gekennzeichnet ist (MARON et al., 2006). Das absolute und relative Herzgewicht von Katzen mit einer HCM ist im Vergleich zu gesunden Tieren deutlich erhöht. Während ein auf das Körpergewicht normalisiertes Herzgewicht von $4,8 \pm 1,2$ g/kg als normal angesehen wird, liegt das Verhältnis bei an HCM erkrankten Katzen zwischen 6,0 g/kg und 10,6 g/kg (LIU et al., 1981; LIU et al., 1993; FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999). Eine Papillarmuskelhypertrophie stellt die häufigste Veränderung dar

(KITTLESON et al., 1999; ADIN & DILEY-POSTON, 2007). Bei der symmetrischen Form der HCM sind die linksventrikuläre freie Wand und das Septum gleichmäßig von der Hypertrophie betroffen. Oft liegt jedoch auch die asymmetrische Form vor. Hierbei ist das interventrikuläre Septum oder die freie Wand stärker von einer Verdickung betroffen (TILLEY et al., 1977; LIU et al., 1993; PETERSON et al., 1993; FOX et al., 1995). Abhängig vom Schweregrad der Hypertrophie kann es zu Veränderungen des linken Atriums kommen. Während bei mild bis moderat betroffenen Katzen der linke Vorhof meist normale Dimensionen aufweist, kommt es mit zunehmendem Schweregrad der linksventrikulären Hypertrophie auch zu einer Größenzunahme des linken Atriums (LA) (KITTLESON et al., 1999).

1.4. Histopathologie

Histopathologisch können die Veränderungen am Herzmuskel stark variieren. Bei Katzen mit einer HCM sind, ebenso wie beim Menschen, abnorme intramurale Koronararterien mit verdickten Wänden und eingeengtem Lumen (small vessel disease) nachweisbar. Weitere histologische Veränderungen stellen interstitielle Fibrosen und Ersatzfibrosen dar (LIU et al., 1993; FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999). In der Humanmedizin liegt bei 90 % der Patienten eine mindestens 5 % des interventrikulären Septums betreffende Fehlanordnung der Myozyten vor. Bei der felinen HCM konnten diese Ausmaße nur in 30 % der Fälle beobachtet werden. Bei beiden Spezies ist jedoch dasselbe Muster der Myozytenanordnung zu erkennen. Hierbei sind die Muskelzellen oder auch breite Faserbündel senkrecht und schräg zueinander angeordnet und weichen auf diese Weise von einem normalen parallelen Verlauf ab (MARON & ROBERTS, 1979; MARON et al., 1979; LIU et al., 1981; LIU et al., 1993; KITTLESON et al., 1999)

1.5. Pathophysiologie

Die für eine HCM charakteristische Hypertrophie führt zu einer vermehrten Steifheit des linken Ventrikels und einer damit verbundenen diastolischen Dysfunktion (BRIGHT et al., 1999; GAVAGHAN et al., 1999; KITTLESON, 2005). Als Folge der gestörten linksventrikulären Relaxation steigt der diastolische intraventrikuläre Füllungsdruck an, woraus eine Vergrößerung des LA und die Entwicklung von CHF resultieren können (TILLEY et al., 1977; HIROTA et al., 1982; KITTLESON, 2005). Ein hochgradig vergrößertes LA mit

einem Thrombus ist in Abbildung 1 dargestellt.

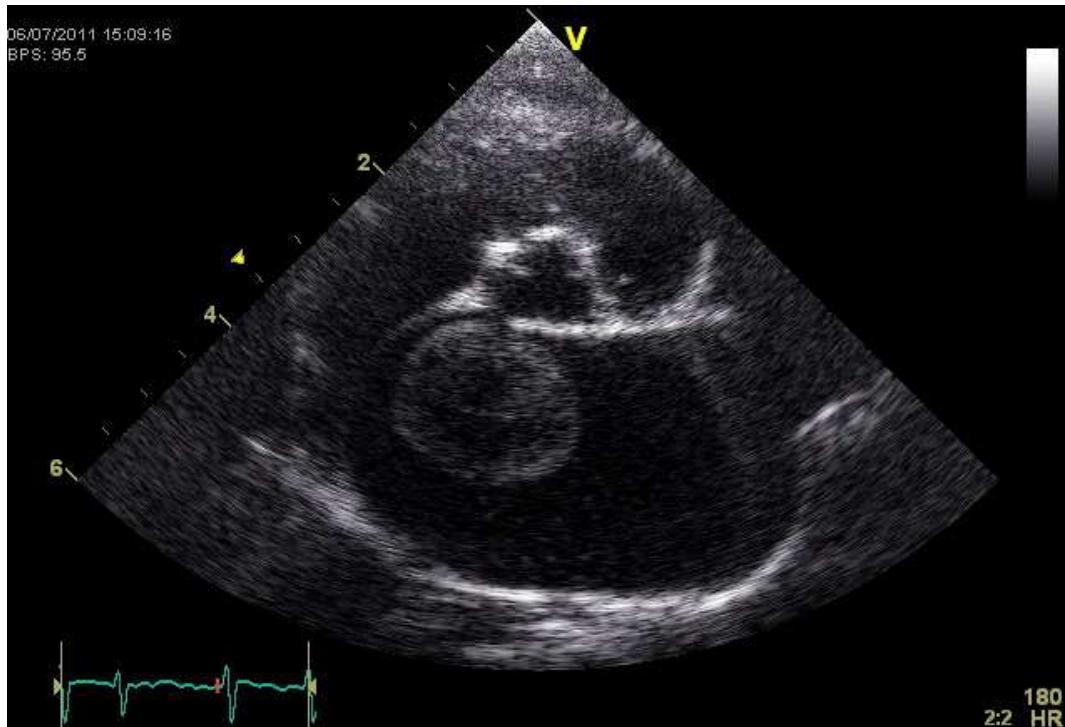


Abbildung 1: Echokardiographische Darstellung eines hochgradig vergrößerten linken Atriums mit einem Thrombus bei einer hochgradigen dekompensierten HCM (Kurzachse auf Höhe der Herzbasis).

Die Hypertrophie führt zusätzlich über eine Reduktion des Kammerlumens zu einem Abfall der Nachlast und zu einem verminderteren endsystolischen Volumen (HIROTA et al., 1982). Neben der diastolischen Dysfunktion konnte mittels Gewebedoppleraufnahmen bereits in frühen Stadien der HCM auch eine gestörte systolischen Funktion nachgewiesen werden (CARLOS SAMPEDRANO et al., 2006; KOFFAS et al., 2006; KOFFAS et al., 2008; WESS et al., 2010a). Bei Katzen mit einer HCM wird häufig eine dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, verursacht durch ein systolic anterior motion der Mitralklappe (SAM), beobachtet. Eine Papillarmuskelhypertrophie oder Malformation des Mitralklappenapparates führt hierbei zum Kontakt oder einer Annäherung des anterioren Mitralklappensegels an das interventrikuläre Septum. Eine Hypertrophie des Septums kann zur dynamischen Obstruktion beitragen (FOX et al., 1995; LEVINE et al., 1995; KITTELESON et al., 1999; SCHOBER & TODD, 2010). Folgen eines SAM sind die Behinderung der ventrikulären Entleerung und die Zunahme des systolischen Druckgradienten über dem linksventrikulären Ausflusstrakt (FOX et al., 1995; ABBOTT, 2010). Ein SAM

der Mitralklappe ist meist mit einer Mitralklappeninsuffizienz verbunden (FOX et al., 1995; LEVINE et al., 1995). Außerdem konnten im Verlauf einer HCM erhöhte Renin- und Aldosteronwerte festgestellt werden, die auf die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) hinweisen (KITTLESON, 1998; TAUGNER, 2001). Das im RAAS freigesetzte Angiotensin II zeigt neben einer vasokonstriktorischen Wirkung auch topische Effekte auf das Myokard (WILKE et al., 1996; TAUGNER, 2001).

1.6. Klinische Präsentation

Bis zu 55 % der von einer HCM betroffenen Katzen sind asymptomatisch. Der erste Verdacht auf das Vorliegen einer Herzerkrankung ergibt sich in diesen Fällen oft aufgrund auskultatorischer Auffälligkeiten wie Herzgeräuschen, Arrhythmien oder einem Galopprhythmus bei Routineuntersuchungen (ATKINS et al., 1992; RUSH et al., 2002; PAIGE et al., 2009; PAYNE et al., 2010). Im Verlauf der Erkrankung werden die betroffenen Katzen häufig mit den klinischen Symptomen eines CHF vorgestellt. Die Patienten zeigen dabei aufgrund eines Lungenödems und/oder eines Pleuraergusses hauptsächlich Dyspnoe und Tachypnoe bis hin zur Orthopnoe. Im Gegensatz zu Hunden husten Katzen im CHF nur selten (ATKINS et al., 1992; FOX et al., 1995; RUSH et al., 2002; FERASIN et al., 2003; PAYNE et al., 2010). Thrombosen stellen einen weiteren häufigen Vorstellungsgrund dar. Sie äußern sich durch eine akut einsetzende Parese oder Paralyse der betroffenen Gliedmaßen sowie durch Schmerzen. Ein fehlender Puls und kalte Extremitäten sind weitere Auffälligkeiten. Die Aufzweigung der Femoralarterien ist dabei die am häufigsten von Thromben betroffene Körperregion. Es werden jedoch auch Thrombosen in der *arteria subcalvia* beobachtet. (TILLEY et al., 1977; LIU & TILLEY, 1980; ATKINS et al., 1992; FOX et al., 1995; RUSH et al., 2002; KITTLESON, 2005). Manche der betroffenen Katzen zeigen Synkopen oder sterben am Sekundentod, oft ohne die klinischen Zeichen eines Herzversagens entwickelt zu haben (FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999; RUSH et al., 2002).

1.7. Diagnostische Möglichkeiten

Bislang stellt die Ultraschalluntersuchung das Mittel der Wahl zur nichtinvasiven Diagnosestellung der HCM und zur Unterscheidung der verschiedenen Kardiomyopathien dar (BONAGURA, 2000; MARON et al., 2006). In den

folgenden Abschnitten soll zusätzlich zur Echokardiographie auf weitere kardiologische Untersuchungsmöglichkeiten eingegangen werden.

1.7.1. Auskultation

Auskultatorische Befunde bei einer HCM sind Arrhythmien, Herzgeräusche und/oder das Auftreten eines Galopprhythmus (ATKINS et al., 1992; RUSH et al., 2002). Die Ursachen für systolische Herzgeräusche bei Katzen sind meist ein SAM in Verbindung mit einer HCM oder eine benigne dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstrakts-Obstruktion (DRVOTO) (RISHNIW & THOMAS, 2002; PAIGE et al., 2009). Herzgeräusche sind bei Katzen weit verbreitet. Die Prävalenz beträgt je nach Studie zwischen 15,5 und 34 %. In Abhängigkeit der verwendeten Kriterien liegt bei 18 – 62 % dieser Tiere eine HCM vor (COTE et al., 2004; WAGNER et al., 2010; NAKAMURA et al., 2011). Besonders in Fällen mit milder bis moderater Hypertrophie zeigen Katzen häufig keine auskultatorischen Auffälligkeiten (KITTLESON, 2005). In einer Studie von RUSH und Mitarbeitern (2002) waren 22 % der von einer HCM betroffenen Katzen bei der Auskultation unauffällig.

1.7.2. Elektrokardiographie

Bei Katzen mit einer HCM können im Elektrokardiogramm (EKG) verschiedene unspezifische Veränderungen auftreten. Zwischen 20 und 43 % der Patienten zeigen jedoch keine Auffälligkeiten. Als häufigste Überleitungsstörung wird der linksanteriore Faszikelblock beobachtet. Häufige Rhythmusstörungen sind ventrikuläre Extrasystolen und supraventrikuläre Tachykardien. Als morphologische Veränderung tritt meist eine Hypervoltage der R-Welle auf ($> 0,9$ mV), die auf eine linksventrikuläre Vergrößerung hinweist (TILLEY et al., 1977; FERASIN et al., 2003; RIESEN et al., 2007a).

1.7.3. Radiographie

Aufgrund unspezifischer Veränderungen der Herzsilhouette bei den verschiedenen feline Kardiomyopathien stellen Röntgenaufnahmen einen nur wenig sensitiven Test für die HCM, insbesondere in frühen Krankheitsstadien dar. Röntgenaufnahmen des Thorax sind hilfreich bei der Diagnosestellung sowie der Beurteilung einer adäquaten Therapie bei CHF. Die häufigsten radiologischen Veränderungen im kongestiven Linksherzversagen sind eine Vergrößerung des LA sowie interstitielle und/oder alveoläre Lungenzeichnungen aufgrund von

Lungenödemen. Diese sind bei Katzen oft ungleichmäßig und verstreut oder treten mit einer fokalen Lokalisation auf. Pleuraergüsse können zusätzlich oder solitär vorliegen (TILLEY et al., 1977; MOISE et al., 1986; RUSH et al., 2002; FERASIN et al., 2003; RIESEN et al., 2007a).

1.7.4. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das Mittel der Wahl zur Unterscheidung der verschiedenen felinen Kardiomyopathien und Diagnose der HCM (FERASIN et al., 2003; MARON et al., 2006). Als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer HCM wird eine end-diastolische Wanddicke des interventrikulären Septums (IVSd) und/oder der linksventrikulären freien Wand (LVFWd) von ≥ 6 mm betrachtet (FOX et al., 1995). Wanddicken von $< 5,5$ mm wurden bisher als normal eingestuft. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie deuten an, dass die linksventrikuläre Wanddicke einer gesunden Katze maximal 5,0 mm beträgt (KITTLESON, 1998; GUNDLER et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2011). Die HCM zeigt echokardiographisch ein sehr heterogenes Bild, abhängig von Schwere und Lokalisation der Myokardverdickung. Die Hypertrophie kann als symmetrische oder asymmetrische Form vorliegen und das Myokard global oder lediglich fokal betreffen (LIU et al., 1993; FOX et al., 1995). Eine Papillarmuskelhypertrophie kann der einzige Indikator für eine HCM sein und zu einer endsystolischen Kammerobliteration führen (KOBASHI et al., 1998; KITTLESON et al., 1999; ADIN & DILEY-POSTON, 2007).

Die Messungen der Kammer- und Wanddimensionen sollten im zweidimensionalen (2D) Bild erfolgen, da im Motion-Mode (M-Mode) eine fokale oder regionale Hypertrophie verpasst werden kann. Bei Messungen im M-Mode besteht außerdem die Gefahr durch eine falsche Positionierung des Cursors über dem Papillarmuskel die Myokarddicke zu überschätzen. Auch False Tendons können im M-Mode schwer erkennbar sein (BONAGURA, 2000; WAGNER et al., 2011).

Das Vorliegen eines SAM der Mitralklappe ist teilweise bereits im 2D Bild oder in der M-Mode Einstellung zu erkennen. Mit einer Farbdoppleruntersuchung können, wie in Abbildung 2 erkennbar, ein Turbulenzjet in der Aorta sowie meist auch ein Insuffizienzjet der Mitralklappe dargestellt werden. Beide Farbjets sind dabei selben Ursprungs. Der Druckgradient über dieser dynamischen

Subaortenstenose wird mittels Spektraldoppler ermittelt. (FOX et al., 1995; BONAGURA, 2000; KITTESON, 2005).

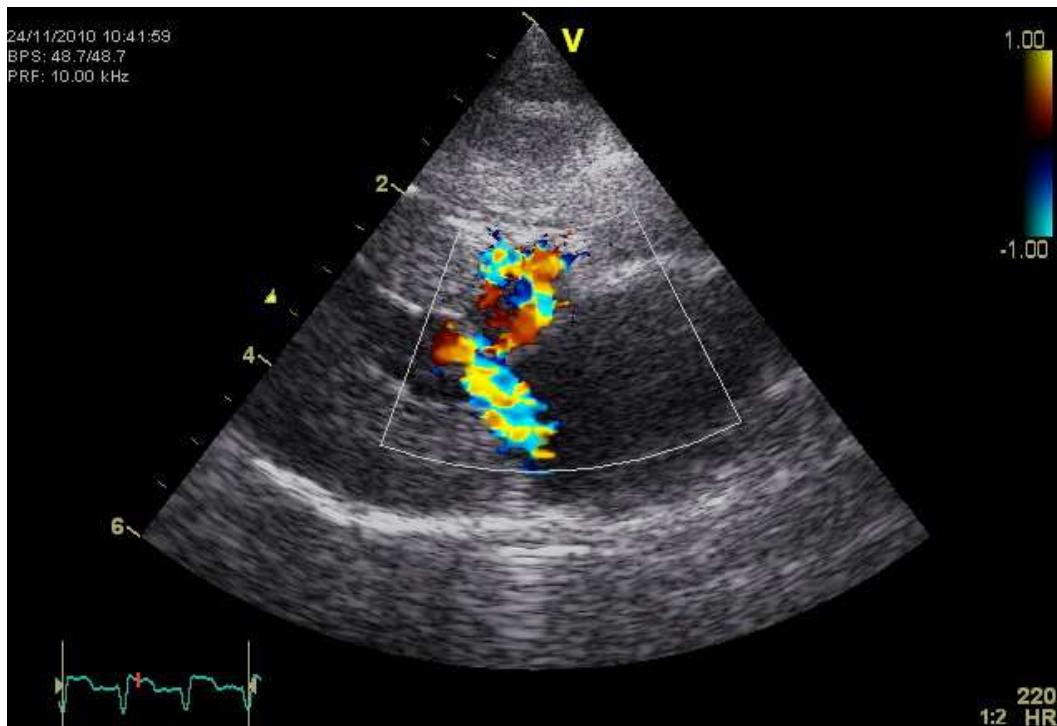


Abbildung 2: Farbdoppleraufnahme eines Systolic Anterior Motion (SAM) der Mitralklappe in der rechts-parasternalen Längsachse.

Die HCM wird hauptsächlich als eine diastolische Funktionsstörung betrachtet (BRIGHT et al., 1999; GAVAGHAN et al., 1999). Mittels gepulstem Spektraldoppler (PW-Doppler) kann über transmitrale Einflussprofile und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) die diastolische Funktion ermittelt werden. Einflussfaktoren der PW-Dopplermessung sind Herzfrequenz, Dopplerwinkel sowie eine Vor-und Nachlastabhängigkeit (APPLETON et al., 1988a, 1988b; OH et al., 1997; BRIGHT et al., 1999). Gewebedoppleraufnahmen stellen eine neuere Methode zur Beurteilung der diastolischen und systolischen Funktion dar. Im Vergleich zu Spektraldoppleraufnahmen weisen sie eine reduzierte Vorlastabhängigkeit auf (GAVAGHAN et al., 1999; YALCIN et al., 2002; KOFFAS et al., 2006). Eine zunehmende diastolische Dysfunktion resultiert in einer Vorhofvergrößerung, weshalb das LA den Schweregrad der Erkrankung reflektiert. Bei Katzen mit einer HCM ist daher das LA im Vergleich zu herzgesunden Tieren meist vergrößert, kann aber auch bei einer hochgradigen Hypertrophie normale Dimensionen aufweisen. Als normale Vorhofgröße wird ein Verhältnis von LA zur Aorta (Ao) auf Höhe der Herzbasis (LA/Ao) von < 1,5

angesehen (KITTLESON et al., 1999; ABBOTT & MACLEAN, 2006; MAERZ, 2006; CAMPBELL & KITTLESON, 2007). In mehreren Studien konnte mittels Gewebedoppleraufnahmen trotz einer normalen Verkürzungs- (FS%) und Ejektionsfraktion (EF%) eine systolische Dysfunktion nachgewiesen werden. Die systolische Funktionsstörung kann schon in frühen Stadien der HCM vorliegen (GAVAGHAN et al., 1999; HO et al., 2002; KOFFAS et al., 2006; WESS et al., 2010a).

1.7.5. Kardiale Biomarker

Erhöhte Werte von B-Typ natriuretischen Peptiden (BNP) und N-terminalen B-Typ natriuretischen Peptiden (NT-proBNP) waren bei Katzen mit Herzerkrankungen, die mit oder ohne CHF Herzversagen vorgestellt wurden nachweisbar (CONNOLLY et al., 2003; HSU et al., 2009; WESS et al., 2011). In einer Studie von WESS und Mitarbeitern (2011) korrelierten die NT-proBNP Werte mit dem HCM-Schweregrad. Die Messung von NT-proBNP zeigte sich desweiteren als nützlicher Test zur Unterscheidung von CHF und nicht kardial bedingter Dyspnoe (WESS, 2008; CONNOLLY et al., 2009; FOX et al., 2009). Auf die Verwendung von kardialen Troponinen (cTn) soll in den folgenden Abschnitten eingegangen werden.

2. Troponin

Der Troponinkomplex besteht aus den drei Untereinheiten Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT) (EBASHI, 1972). Die Troponinkomplexe sind an der Kontraktion und Relaxation der quergestreiften Muskulatur beteiligt (FARAH & REINACH, 1995).

2.1. Aufbau und Funktion des Troponinkomplex

Troponine (Tn) sind myofibrilläre Proteine, die in der quergestreiften Muskulatur vorkommen. Wie in Abbildung 3 dargestellt, ist das Tn zusammen mit Tropomyosin auf dem Aktinfilament lokalisiert und notwendig für die Kalzium-medierte Regulation skelettaler und kardialer Muskelkontraktionen (EBASHI & KODAMA, 1965; EBASHI et al., 1968; TAKEDA et al., 2003). Das in Form einer Doppelhelix aufgebaute Aktinfilament besteht aus globulären Aktinmolekülen (G-Aktin), die perlschnurartig angeordnet sind und das fibrinöse Aktin (F-Aktin) bilden. Die Tropomyosinmoleküle, bestehend aus zwei α -

helikalen Ketten, liegen entlang des F-Aktins, wobei sich jedes Tropomyosinmolekül über sieben Aktinmoleküle erstreckt. Hintereinander liegende Tropomyosinmoleküle interagieren über Kopf-an-Schwanz-Verbindungen und bilden lange Tropomyosinfilamente (TSAO et al., 1951; OOI et al., 1962; EBASHI et al., 1969; PHILLIPS et al., 1979; PHILLIPS, 1986; PHILLIPS et al., 1986; GORDON et al., 2000). Den Aktinfilamenten liegen im Abstand von jeweils etwa 38 Nanometern (nm) Tn-Moleküle an (OTSUKI et al., 1967). Bei Tn handelt es sich nicht um einzelne Peptide, sondern um Komplexe, die jeweils aus den drei Untereinheiten TnC, TnI und TnT bestehen. Jede Untereinheit besitzt spezifische Funktionen und Eigenschaften: TnC ist die Ca^{2+} bindende Einheit, TnI die inhibierende Komponente und TnT dient der Bindung an Tropomyosin (HARTSHORNE & MUELLER, 1968; SCHAUB & PERRY, 1969; GREASER & GERGELY, 1971; EBASHI, 1972).

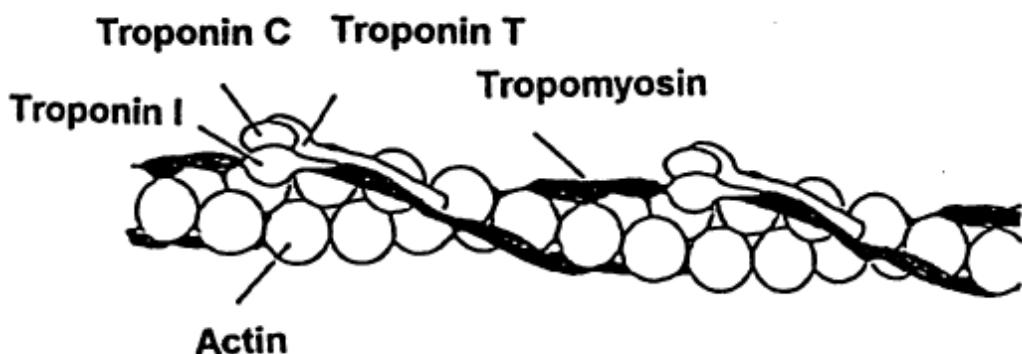


Abbildung 3: Darstellung eines Aktinfilaments der quergestreiften Muskulatur mit Tropomyosin und Troponinkomplexen bestehend aus Troponin I, Troponin C und Troponin T (ADAMCOVA & PELOUCH, 1999).

Mittels Chymotrypsin konnte TnT in die zwei Subfragmente TnT1 und TnT2 gespalten werden (OHTSUKI, 1979). Es wurde nachgewiesen, dass neben der Tropomyosin bindenden Eigenschaft von TnT1 die Fähigkeit der Interaktion von TnT2 mit Tropomyosin sowie mit TnI und TnC besteht (TANOKURA et al., 1982; TANOKURA et al., 1983). In Abwesenheit von Ca^{2+} ist TnI fest mit dem Aktin-Tropomyosin Komplex verbunden und blockiert den für eine Muskelkontraktion erforderlichen Aktin-Myosin Kontakt (BREMEL & WEBER, 1972; HITCHCOCK, 1973; HITCHCOCK et al., 1973; POTTER & GERGELY, 1974). Die Einleitung der Muskelkontraktion erfolgt durch die Bindung von Ca^{2+} an TnC. Dabei erfährt TnC eine Konformationsänderung was eine Änderung der

Interaktion zwischen TnC und TnI auslöst. Es kommt zur Dissoziation des TnI von Aktin (POTTER & GERGELY, 1975; TAO et al., 1989; TAO et al., 1990). Mit zunehmender Ca^{2+} Konzentration wird eine Lageveränderung des Troponin-Tropomyosinkomplexes induziert, wodurch die sterische Blockade der Aktin-Myosin Verbindung aufgehoben wird. Die auf diese Weise ermöglichte Interaktion von Myosin und Aktin resultiert in einer Muskelkontraktion (STONE et al., 1998; FILATOV et al., 1999; XU et al., 1999)

2.2. Isoformen der Troponine

Es existieren mehrere Isoformen von TnI, TnT und TnC, deren jeweiliges Vorkommen vom Muskeltyp abhängig ist (CUMMINS & PERRY, 1978; DHOOT et al., 1978; DHOOT & PERRY, 1979). Von TnI wurden drei Isoformen nachgewiesen, die jeweils Produkte separater Gene sind. Sie kommen in der schnellen und der langsamen Skelettmuskulatur sowie in der Herzmuskelkultur vor (SYSKA et al., 1974; CUMMINS & PERRY, 1978; WILKINSON & GRAND, 1978). Die Isoformen der schnellen und langsamen Muskulatur besitzen ein Molekulargewicht von 19800 Dalton (Da) und weisen beim Kaninchen eine Sequenzheterogenität von 40 % auf (WILKINSON & GRAND, 1978; CUMMINS et al., 1987). Kardiales TnI (cTnI) als Isoform der Herzmuskelkultur besitzt einen ähnlichen Grad an Sequenzheterogenität im Vergleich zu den skelettalen Isoformen, weist aber zusätzlich am N-Terminalem Ende einen Anhang von etwa 30 (27-33) Aminosäuren auf (LESZYK et al., 1988; VALLINS et al., 1990). Das Molekulargewicht von cTnI beträgt 22500 Da. Die Sequenzunterschiede von cTnI zu den anderen Isoformen sowie das N-Terminale Ende machten die Entwicklung spezifischer monoklonaler Antikörper (AK) und damit die Herstellung herzzspezifischer TnI-Assays möglich (CUMMINS et al., 1987; LARUE et al., 1992; PERRY, 1999; BABUIN & JAFFE, 2005). Im humanen Myokard wird während der fetalen Entwicklung bis einige Monate nach der Geburt neben cTnI hauptsächlich TnI der langsamen Muskulatur gebildet. Im Verlauf der Entwicklung wird die Produktion von TnI im Myokard reduziert während die von cTnI zunimmt. Ab dem neunten Lebensmonat ist dann im gesunden und kranken Myokard ausschließlich cTnI nachweisbar (BHAVSAR et al., 1991; HUNKELER et al., 1991; SASSE et al., 1993). Ähnliche Vorgänge konnten im Rattenherz beobachtet werden (MURPHY et al., 1991). Eine Expression von cTnI bei einer Schädigung der Skelettmuskulatur konnte nicht

beobachtet werden (CUMMINS et al., 1987).

Von TnT (37000 Da) existieren ebenfalls mehrere Isoformen. Sie kommen in der langsamen- und der schnellen Skelettmuskulatur sowie in der Herzmuskulatur vor. Im humanen Myokard werden vier Isoformen kardialen TnTs (cTnT₁₋₄) gebildet. Hiervon sind drei Isoformen während der fetalen Entwicklung nachweisbar, während eine für das adulte Herz charakteristisch ist (CUMMINS & PERRY, 1978; ANDERSON et al., 1995). Im Gegensatz zu TnI wurde eine Reexpression embryonaler Formen von cTnT im Herzversagen beobachtet (ANDERSON et al., 1991; ANDERSON et al., 1995). In der fetalen Skelettmuskulatur wird in geringen Mengen cTnT gebildet, welches während des perinatalen Zeitraumes reduziert wird (ANDERSON et al., 1991). In einer Studie von BODOR und Mitarbeitern (1997) war cTnT nicht nur bei Muskelschädigungen sondern auch in gesunder Muskulatur (Diaphragma) nachweisbar.

TnC liegt in zwei Isoformen vor. Das Vorkommen der aus 160 Aminosäuren bestehenden Isoform sTnC (18100 Da) ist auf die schnelle Skelettmuskulatur beschränkt, während die zweite Isoform cTnC (161 Aminosäuren) sowohl in der kardialen als auch in der langsamen Muskulatur nachgewiesen werden konnte. Die kardiale Spezifität und der diagnostische Nutzen von cTnC bei Herzerkrankungen sind daher reduziert (DHOOT et al., 1979; WILKINSON, 1980; PARMACEK et al., 1990; SCHREIER et al., 1990).

2.3. Freisetzung

CTn unterliegt einer intrazellulären Kompartimentierung. Der größte Anteil liegt dabei in gebundener Form als Tn-Tropomyosinkomplex im kontraktilen Apparat der Myofibrillen vor. Daneben ist ein kleinerer Anteil von ungebundenem cTn im Zytosol gelöst. Der Anteil im Zytosol beträgt etwa 6 – 8 % des totalen cTnT und 2 – 4 % des totalen cTnI (KATUS et al., 1991a; ADAMS et al., 1994; MAIR et al., 1996). Die Kompartimentierung ist für die Geschwindigkeit, mit der cTn bei einer myokardialen Zellschädigung freigesetzt wird, von großer Bedeutung. Bei den ungebundenen Proteinen im Zytosol genügt für die Freisetzung eine Schädigung der Zellmembran, was zu einem akuten Anstieg von cTn im Blut führt. Das Vorkommen von ursprünglich strukturell gebundenen regulatorischen Proteinen im Blut setzt hingegen eine geschädigte Plasmamembran sowie eine Dissoziation

der intrazellulären Strukturen voraus. Aufgrund von Abbau und einer langsameren Freisetzung des gebundenen cTn kommt es im weiteren Verlauf einer myokardialen Zellschädigung zu einem Persistieren erhöhter Werte (KATUS et al., 1991a; JAFFE et al., 1996; BLEIER et al., 1998; MAIR, 1999). Dauerhaft erhöhte cTnI Konzentrationen lassen daher einen irreversiblen und anhaltenden Myozytenschaden vermuten (O'BRIEN et al., 2006). Der Anstieg von cTn im Serum entspricht dessen Abnahme im myokardialen Gewebe (RICCHIUTI et al., 1998b). Ob eine Freisetzung von cTn nur bei irreversiblen, oder auch bei reversiblen Zellschäden erfolgen kann, wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von CARLSON und Mitarbeitern (2002) wurden unter einem Dobutamin-Stresstest bei gesunden Probanden keine cTn-Anstiege beobachtet. Andere Untersuchungen stellten cTnI-Freisetzungen auch bei reversiblen Ischämien fest (FENG et al., 1998; WU & FORD, 1999). Als Ursache wird die Freisetzung von cTn aus dem zytosolischen Pool der reversibel beschädigten Myozytenmembran betrachtet (RIFAI et al., 1999; NEUMAYR et al., 2001).

2.4. Zirkulation

Bei akuten Myokardinfarkten sind innerhalb von vier bis sechs Stunden nach Eintritt der Zellschädigung erhöhte cTnI-Werte im Blut nachweisbar. Diese steigen in den darauffolgenden Stunden an und erreichen nach etwa 16 – 18, teilweise bereits nach elf Stunden, ihre Spitzewerte. Erhöhtes cTnI persistiert nach einem Infarkt etwa sechs bis neun Tage (CUMMINS et al., 1987; BODOR et al., 1992; LARUE et al., 1993). Der Kurvenverlauf der cTnI Plasma Konzentration kann sich monophasisch oder biphasisch darstellen (CUMMINS et al., 1987; LARUE et al., 1993). Eine erhöhte Serumkonzentration von cTnT infolge eines akuten Myokardinfarktes kann bereits nach drei Stunden nachgewiesen werden und mehr als zwölf Tage andauern. Somit besteht trotz einer kurzen Halbwertszeit von zwei Stunden ein weites diagnostisches Fenster. CTnT zeigt bei einem biphasischen Verlauf einen zweiten Peak nach etwa vier Tagen (KATUS et al., 1989; KATUS et al., 1991b). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentrationen von cTnT und cTnI mit dem Ausmaß eines Infarktes korrelieren und damit Rückschlüsse auf die Infarktgröße möglich sind (OMURA et al., 1993; WAGNER et al., 1993; TANAKA et al., 1997; RICCHIUTI et al., 1998b; REMPPIS et al., 2000). Eine Untersuchung am Hundemodell ergab eine starke Korrelation von cTnT und der

Infarktgröße 96 Stunden nach dem Einsetzen einer myokardialen Ischämie (REMPPI et al., 2000).

Mit zunehmender Ischämie wurde eine vermehrte Degradierung von cTnI festgestellt (MCDONOUGH et al., 1999). Eine Ischämie wird von der Freisetzung zytosolischer Proteasen wie z.B. Calpain aus Lysosomen begleitet. Da cTnI eine hohe proteolytische Anfälligkeit aufweist, wird angenommen, dass eine Nekrose die substantielle Degradierung von cTnI induziert. (KATRUKHA et al., 1998; VAN EYK et al., 1998; MCDONOUGH et al., 1999). Neben TnI stellt auch TnT das Substrat für Calpain dar, während TnC resistent erscheint (DI LISA et al., 1995). Abhängig von verschiedenen Faktoren wie der vergangenen Zeit seit Beginn der Myokardschädigung, der Infarktgröße oder der Reperfusionsrate, können im Blut verschiedene Quantitäten an intaktem cTnI und proteolytischen Fragmenten zirkulieren. CTnI und die Fragmente können in freier Form, oder als Komplexe mit anderen Tn-Komponenten auftreten (KATRUKHA et al., 1998; MCDONOUGH et al., 1999; LABUGGER et al., 2000). Es konnten cTnI-Fragmente mit einem Molekulargewicht von 18 und 14 kDa nachgewiesen werden (MORJANA, 1998). Auch eine massive Degradierung von intaktem cTnT zu einem Produkt mit einem Molekulargewicht von etwa 26 kDa wurde beobachtet (LABUGGER et al., 2000). Der größte Anteil des bei einem akuten Myokardinfarkt freigesetzten cTnI liegt in Form von Komplexen, hauptsächlich in Verbindung mit cTnC vor. Freies cTnI, binäre Komplexe aus cTnI und cTnT oder ternäre Verbindungen von cTnI, cTnT und cTnC konnten nur in geringen Mengen nachgewiesen werden. Das Verhältnis zwischen totalem und freiem cTnI im Serum war dabei patientenabhängig (KATRUKHA et al., 1997; WU et al., 1998; GIULIANI et al., 1999; LABUGGER et al., 2000). In Abbildung 4 sind die die verschiedenen freigesetzten cTn-Formen dargestellt.

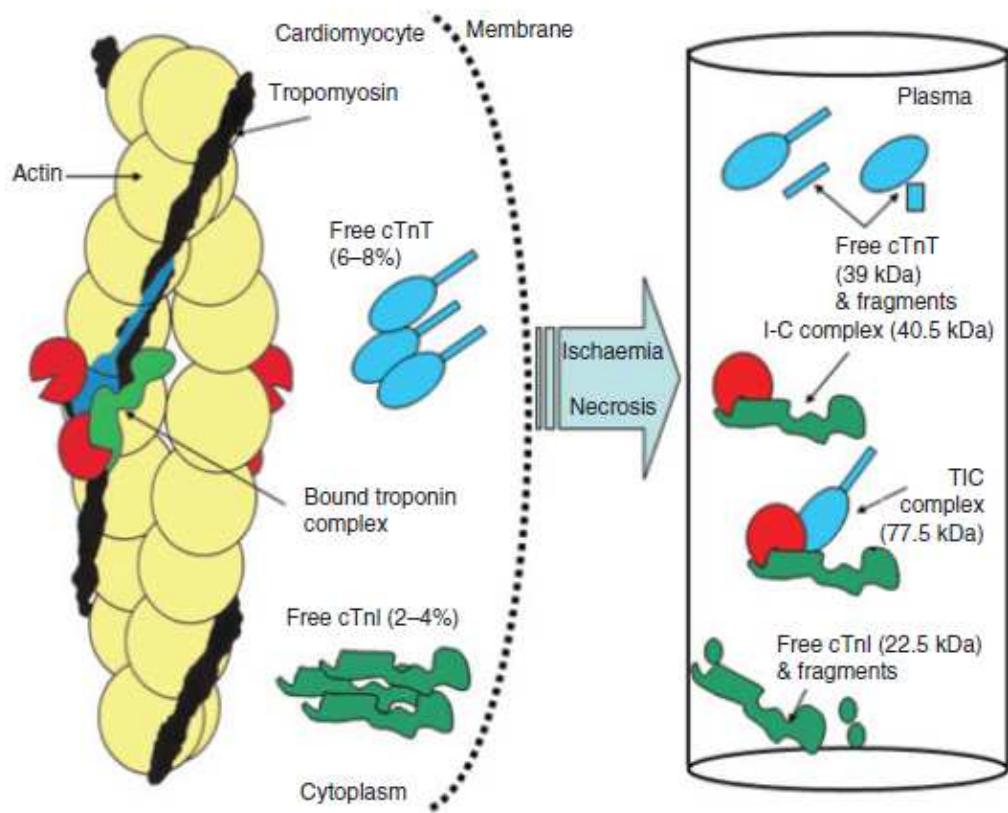


Abbildung 4: Darstellung des am Aktinfilament der Kardiomyozyten lokalisierten Troponinkomplex (bestehend aus cTnT, cTnI und cTnC), des freien Troponins im Zytoplasma und der Troponin-Formen die nach einer Ischämie oder Nekrose in der Zirkulation vorkommen. CTnT = kardiales Troponin T, cTnI = kardiales Troponin I, cTnC = kardiales Troponin C) (GAZE & COLLINSON, 2008).

Veränderungen der Proteinkonformation durch Phosphorylierung des cTnI reduzieren die proteolytische Sensitivität und damit die Anfälligkeit für eine Ischämie induzierte Degradierung (DI LISA et al., 1995; MCDONOUGH et al., 1999). Die Region zwischen den Aminosäuren 30 und 110 (Core Region) weist die höchste proteolytische Stabilität auf. Dies wird teilweise auf die Interaktion mit TnC zurückgeführt, welche die zentrale Region vor Proteolyse schützt (KATRUKHA et al., 1998). Die N-und C-terminalen Regionen des cTnI sind hingegen anfällig für eine Spaltung durch Proteasen (KATRUKHA et al., 1998; MORJANA, 1998; MCDONOUGH et al., 1999).

Weitere Faktoren, die das Erscheinen von cTn im Blut beeinflussen, sind der lokale Blut-und Lymphfluss sowie die Clearance. Auch das Molekulargewicht hat einen Einfluss auf die Verteilung von cTn. Während bei größeren Molekülen wie

Tn die Verteilung mit einer langsameren Geschwindigkeit erfolgt, können kleinere Moleküle schneller und in größerem Ausmaß direkt über das mikrovaskuläre Endothel in das vaskuläre System eintreten. Allerdings scheint diese Beobachtung für das Erscheinungsmuster von cTn nach einem Myokardinfarkt von geringerer Bedeutung zu sein (MAIR, 1999; LIPPI et al., 2009).

2.5. Elimination

Der exakte Mechanismus für die Elimination von Tn ist weitgehend unbekannt. Es wird angenommen, dass ein Abbau in Organen mit einer hohen metabolischen Rate wie der Leber, dem Pankreas und dem retikuloendothelialen System erfolgt (MAIR, 1999; LIPPI et al., 2009). Eine Ausscheidung von freiem und gebundenen TnT über die Niere erscheint aufgrund seiner Molekülgröße (37 – 77 kDa) unwahrscheinlich (FREDA et al., 2002). Aktuelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass cTnT durch die Fraktionierung in kleinere Moleküle (8 – 25 kDa) renal ausgeschieden werden kann. Dies würde eine Erklärung für erhöhte cTnT-Serumkonzentrationen bei Patienten mit Nierenversagen darstellen (DIRIS et al., 2004).

2.6. Troponin und Kardiomyopathien

Genetische Analysen stellten einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Kardiomyopathien und Mutationen in Genen für myofibrilläre-und zytoskelettale Proteine fest (THIERFELDER et al., 1994; KIMURA et al., 1997; NIIMURA et al., 2002; VENKATRAMAN et al., 2003; YUMOTO et al., 2005). Es wurden bereits mehrere cTnI-und cTnT Gendefekte bei der humanen HCM nachgewiesen, die ein heterogenes klinisches Bild und ein variables Outcome aufweisen. Einige der Mutationen waren mit einer hohen Insidenz des plötzlichen Herztodes und einer schlechten Prognose trotz teilweise nur milder oder subklinischer Hypertrophie verbunden (WATKINS et al., 1995; MOOLMAN et al., 1997; KOKADO et al., 2000; TORRICELLI et al., 2003). In einigen HCM-Fällen traten bei Mutationen im cTnI-und cTnT Gen systolische Dysfunktionen mit der Progression zu DCM ähnlichen Veränderungen auf (KOKADO et al., 2000; FUJINO et al., 2001). Der Einfluss von Mutationen auf die in der Diagnostik verwendeten Immunoassays ist zum momentanen Zeitpunkt unbekannt (LIPPI et al., 2009).

2.7. Interspezies-Sequenzhomologie

Die Klonierung und Sequenzierung kaniner und feliner cTnI-Gene und deren Vergleich mit anderen Säugetierspezies ergab eine starke Homologie. Kanines und felines cTnI wiesen dabei sowohl auf Ebene der Nukleotide als auch in der Aminosäuresequenz den stärksten Homologie Grad auf (94,9 und 96,2 %). Zwischen dem Menschen und der Katze waren dies 90,0 und 92,4 %. Bei Hunden und Menschen betrug die Übereinstimmung 91,0 und 94,3 %. Die Nukleotid-Sequenzierung des kaninen cTnI ergab im Vergleich zur humanen Sequenz eine zusätzliche Aminosäure (Ala^{25}). Diese wurde ebenfalls bei Mäusen und Ratten detektiert und war auch beim feline cTnI vorhanden, jedoch ohne $\text{Glu}^4/\text{Gly}^4$ (RISHNIW et al., 2004). Bei Hunden, Katzen, Menschen, Mäusen und Ratten wurde eine große Übereinstimmung in der Region des cTnI nachgewiesen, welche meist für die AK-Produktion verwendet wird (Core Region). In dieser Zielregion sind Hunde und Katzen identisch, sie unterschieden sich vom Menschen lediglich in einer von 83 Aminosäuren. (COLLINSON et al., 2001; RISHNIW et al., 2004). Bisher bestätigten verschiedene Untersuchungen die Verwendbarkeit humaner cTn-Assays zur Detektion von cTnI und cTnT bei vielen Säugetierspezies, einschließlich bei Katzen. CTn erwiesen sich hier ebenfalls als spezifische und sensitive Marker für eine Myokardschädigung (O'BRIEN et al., 1997; FREDERICKS et al., 2001; O'BRIEN et al., 2006; APPLE et al., 2008b).

2.8. Nachweis zirkulierender kardialer Troponine

Die Unterschiede der Aminosäuresequenzen zwischen skelettalem und kardialem TnT und TnI ermöglichen die Herstellung spezifischer AK für die Detektion von cTn (LARUE et al., 1992; MULLER-BARDORFF et al., 1997). Während cTnT-Assays nur von einem Hersteller produziert werden (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) existieren mehr als zehn verschiedene, kommerziell erhältliche cTnI-Assays. Die Assays unterscheiden sich hinsichtlich ihres Aufbaus und/oder der verwendeten Detektionstechnik.

2.8.1. Probenmaterial

Für die meisten kommerziell erhältlichen cTn-Assays wird Serum oder heparinisiertes Plasma als Probenmaterial verwendet. Auch heparinisiertes oder mit Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA) versetztes Vollblut wird für Analysen direkt am Patienten eingesetzt. In heparinisiertem Plasma wurde im Vergleich zu

Serum weniger cTnI und cTnT nachgewiesen. Die cTn-Konzentration nimmt dabei mit steigender Heparin-Konzentration ab (GERHARDT et al., 2000). VAN DE KERKHOF und Mitarbeiter (2008a) konnten unter der Verwendung des ADVIA Centaur TnI-Ultra Assays eine gute Korrelation der gemessenen cTnI-Werte zwischen heparinisiertem Plasma und Serum beobachten. Der Unterschied zwischen den medianen Konzentrationen war jedoch signifikant.

2.8.2. Stabilität

Bei einer Lagerungsdauer von fünf Tagen bei 4 °C konnte eine progressive Abnahme der cTnI-Serumkonzentration um 18 %, 17 % und 15 % festgestellt werden. Dabei handelte es sich um Kontrollproben mit hohen, mittleren und niedrigen cTnI-Konzentrationen. Bei einer Lagerungstemperatur von -20 °C erwies sich das Kontrollmaterial als stabiler, wies jedoch nach fünf Tagen eine Reduktion um 6 % auf. Eine Lagerung bei -80 °C verursachte keine Konzentrationsänderungen (O'BRIEN et al., 2006). CTnT erwies sich bei -70 °C und zwölf Monaten Lagerungsdauer als stabil. Nach 24 Monaten kam es zu einer signifikanten Reduktion der cTnT-Konzentration (BASIT et al., 2007).

2.8.3. Troponin-Assays

Im Jahr 2000 wurde in der Humanmedizin ein Konsensusdokument der European Society of Cardiology (ESC) und des American College of Cardiology (ACC) veröffentlicht, in dem die Bestimmung von cTn als labordiagnostischer Goldstandard zur Diagnose eines Myokardinfarktes genannt wird. Ein erhöhter Wert für cTn wurde als eine Messung, die das 99. Perzentile einer gesunden Kontrollgruppe überschreitet, definiert. Zusätzlich wurde eine Präzision der Messwerte mit einem Variationskoeffizienten von zehn Prozent oder weniger im Bereich des 99. Perzentils gefordert (ALPERT et al., 2000). Diese Anforderungen wurden in aktuellen Richtlinien bestätigt (THYGESEN et al., 2007). Es sind zahlreiche kommerzielle Assays mehrerer Generationen für den Nachweis von cTnI verfügbar. Aufgrund einer fehlenden Standardisierung variieren die Assays bei den verwendeten Ziel-Aminosäuren und Indikatormolekülen, dem Einsatz mono- oder polyklonaler Antikörper (AK) sowie in der Detektionstechnik. Die Detektion kann mittels Spektrometrie, Fluoreszenz, Chemilumineszenz oder elektrochemischen Methoden erfolgen (TATE, 2008). Mehrere Studien zeigen, dass ermittelte cTnI Werte nicht direkt zwischen verschiedenen Assays verglichen

werden können. Bei teilweise guten Korrelationen der Tn-Konzentrationen zwischen den Analysegeräten werden Unterschiede bei den absoluten Ergebnissen beobachtet (WU et al., 1998; TATE et al., 1999; DASGUPTA et al., 2000; ADIN et al., 2006). Die Variation der Referenzwerte zwischen den Assays wird auf Unterschiede in der AK-Spezifität für freies und komplexgebundenes cTnI und auf die Verwendung von AK, die mit instabilen Epitopen reagieren, welche rasch entfernt oder während der Proteolyse beschädigt werden, zurückgeführt (KATRUKHA et al., 1998; WU et al., 1998; MOCKEL et al., 2000). Zum Veröffentlichungszeitpunkt der ESC/ACC Richtlinien konnten die genannten Empfehlungen nicht erfüllt werden (PANTEGHINI et al., 2004). Mit der Entwicklung von neuen Generationen hochsensitiver Tn-Assays wurden die Sensitivität und Präzision weiter verbessert. Die ultrasensitiven Assays sind heute in der Lage ein vielfach niedrigeres cTnI als konventionelle Assays nachzuweisen (WU, 2006; JAFFE, 2011) So konnte die Sensitivität des in dieser Arbeit verwendeten Advia-Centaur TnI-Ultra® (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Deerfield, Illinois und New York) im Vergleich zum ADVIA-Centaur cTnI® der ersten Generation unter anderem durch die Verwendung von zwei anstatt einem Capture-AK um das Fünffache erhöht und die Präzision um das Zehnfache gesteigert werden (FOOHEY et al., 2006). Durch diese Modifikationen konnte den Anforderungen der ESC/ACC Richtlinien entsprochen werden (APPLE et al., 2008a; VAN DE KERKHOF et al., 2008b). Assays für die Detektion von cTnT werden ausschließlich von einem Hersteller produziert. Im ersten kommerziell erhältlichen cTnT Immunoassay war lediglich der Capture-AK vollständig herzspezifisch, nicht jedoch der Signal-AK. Es konnte daher in einigen Fällen eine Kreuzreakтивität mit skelettalem TnT festgestellt werden (KATUS et al., 1989; KATUS et al., 1992). In immunhistochemischen und molekularen Studien konnte gezeigt werden, dass in cTnT-Assays der zweiten und dritten Generation unter Verwendung von zwei monoklonalen, herzspezifischen AK lediglich Tn myokardialen Ursprungs nachweisen und keine Kreuzreaktionen mit skelettalem TnT, im Gegensatz zu Assays der ersten Generation, auftreten (MULLER-BARDORFF et al., 1997; RICCHIUTI et al., 1998a; HALLERMAYER et al., 1999). Ultrasensitive cTn-Assays zeigten sich durch ihre Detektionsfähigkeit niedrigerer Konzentrationen gegenüber konventionellen Assays bei der Evaluierung früher Stadien eines MI als nützlich. Es konnten zusätzlich anhand der ultrasensitiven Assays weitere diagnostische und prognostische Informationen

gewonnen werden (VENGE et al., 2003; KELLER et al., 2009; REICHLIN et al., 2009; MOHAMMED & JANUZZI, 2010). Mit der Entwicklung sensitiverer Assays wurde zirkulierendes cTn teilweise auch bei gesunden Menschen nachweisbar (VENGE et al., 2003).

2.8.4. Interferenzen

Es sind verschiedene Faktoren beschrieben, die mit cTnI-Assays interferieren und auf diese Weise zu unerwünschten, falsch-positiven Messergebnissen führen können. Hierzu gehören heterophile AK, Rheumafaktoren und Fibringerinnung (ROBERTS et al., 1997; FITZMAURICE et al., 1998; KRAHN et al., 1999). Des Weiteren konnten Interferenzen bei Hämolyse, bei einer erhöhten alkalischen Phosphatase und bei der Bildung von Immunkomplexen festgestellt werden (DASGUPTA et al., 2001; PLEBANI et al., 2002; HAWKINS, 2003).

2.9. Verwendung von Troponin

Die Bestimmung der Kreatininkinase (CK) sowie des Isoenzyms CK-MB wurde lange Zeit als diagnostischer Goldstandard für eine myokardiale Nekrose eingesetzt. Das Fehlen einer adäquaten Sensitivität und Spezifität indizierten die Suche nach geeigneteren Markern für eine Myokardschädigung (ROBERTS & KLEIMAN, 1994; ANTMAN et al., 1996). CTn wurde auf seine Einsatzmöglichkeit in der human- und veterinärmedizinischen Diagnostik hin untersucht und erwies sich als sensitiver und spezifischer Biomarker myokardialer Schädigungen (O'BRIEN et al., 2006; O'BRIEN, 2008; WELLS & SLEEPER, 2008). Heute wird in der Humanmedizin die Analyse von cTnI als Goldstandard für die nicht-invasive Diagnosestellung eines Myokardschadens betrachtet (ALPERT et al., 2000; THYGESEN et al., 2007). Die Verwendung von cTn in der Veterinärmedizin sowie in vorklinischen toxikologischen Versuchen nimmt stetig zu. Anhand von cTnT und cTnI kann das Vorliegen eines Myokardschadens identifiziert werden, nicht jedoch die spezifische Ursache der Schädigung. Erhöhte cTnI-Konzentrationen sind neben kardialen auch bei verschiedenen primär nicht-kardialen Erkrankungen nachweisbar (BOSWOOD, 2009; SERRA et al., 2010). Auf die Verwendung von cTn in der Human und Veterinärmedizin soll in den folgenden Abschnitten näher eingegangen werden.

2.9.1. Humanmedizin

Das Vorhandensein von zirkulierendem cTn stellt einen Indikator für myokardiale Schäden dar. CTn wird daher in der Humanmedizin zur Risikostratifizierung bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (AKS) empfohlen (MORROW et al., 2007; THYGESEN et al., 2007). Verschiedene Studien zeigten einen engen Zusammenhang zwischen erhöhten Tn-Konzentrationen und dem Vorliegen, der Komplexität und der Schwere einer epikardialen Koronararterienerkrankung sowie mit einer herabgesetzten myokardialen Perfusion (HAMM et al., 1999; WONG et al., 2002). Tn dient des Weiteren zur Optimierung des Patientenmanagements. So konnte der klinische Nutzen eines frühen invasiven Eingriffs auch bei Patienten mit nur gering erhöhten Tn-Werten demonstriert werden. Umgekehrt war bei Patienten ohne erhöhte Tn-Konzentration eine frühe Angiographie und Revaskularisierung nicht mit einem erkennbaren Vorteil verbunden (MORROW et al., 2001). Mehrere Studien untersuchten den prognostischen Nutzen von cTnI bei einem AKS. Erhöhtes cTnI war mit einem schlechteren Outcome gegenüber Patienten ohne nachweisbares cTnI verbunden (KONTOS et al., 2004; EGGERS et al., 2007; KELLER et al., 2009). Mittels eines ultrasensitiven cTnT-Assays konnte gezeigt werden, dass nachweisbare Mengen an cTnT bei stabiler Koronararterienerkrankung mit einer höheren Inzidenz an Herzversagen und kardiovaskulären Todesursachen verbunden sind (OMLAND et al., 2009). Der MISSION Trial zeigte Peak cTnT Level als gute Schätzgrößen für das Ausmaß eines Infarktes und die Vorhersage der linksventrakulären Funktion (HASSAN et al., 2009). Erhöhtes cTn wurde bei Patienten mit ischämisch sowie nichtischämisch bedingtem CHF nachgewiesen (MISSOV et al., 1997; LA VECCHIA et al., 2000; HORWICH et al., 2003; LATINI et al., 2007). Es wurde auch hier, insbesondere unter der Verwendung ultrasensitiver Assay, eine prognostische Aussagekraft, festgestellt (LATINI et al., 2007; TSUTAMOTO et al., 2010). Über das Muster eines cTn Anstieges können des Weiteren Hinweise auf einen Reinfarkt gewonnen werden (FALAHATI et al., 1999; APPLE & MURAKAMI, 2005). Eine normale cTnI-Konzentration zehn Stunden nach Beginn von Dyspnoe schloss einen akuten Herzinfarkt mit großer Sicherheit als Ursache aus (HARRISON & AMUNDSON, 2005). Abhängig von den verwendeten Assays konnten signifikante cTnI Unterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der ethnischen Herkunft festgestellt werden. Männer wiesen höhere cTnI-Werte als Frauen auf. Des Weiteren konnten cTnI-Anstiege mit

zunehmendem Lebensalter nachgewiesen werden (VENGE et al., 2003; APPLE & MURAKAMI, 2004; CLERICO et al., 2008). Bei instabiler *Angina Pectoris* waren bei Männern ebenfalls höhere cTnI- und cTnT-Werte gegenüber Frauen nachweisbar (WIVIOTT et al., 2004). Neben Erkrankungen kardialer Genese wurden erhöhte cTnI-Werte auch bei systemischen Erkrankungen nachgewiesen. In der Tabelle 1 sind die Ursachen erhöhter cTnI-Konzentrationen kardialen und nicht-kardialen Ursprungs aufgeführt.

Tabelle 1: Darstellung von kardial und nicht-kardial bedingten cTnI-Konzentrationsanstiegen beim Menschen (BABUIN & JAFFE, 2005; WELLS & SLEEPER, 2008).

Kardiale Ursachen	Nicht-kardiale Ursachen
Ischämische Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, unstabile Angina)	Stumpfes Thoraxtrauma
Trauma (Kontusion, Biopsie, operative Herzeingriffe)	Hypertension/Hypotension
Elektrische Kardioversion, Schrittmacher, implantierbarer kardioverter Defibrillator	Sepsis
Kongestives Herzversagen	Rhabdomyolyse mit myokardialer Schädigung
Hypertrophe Kardiomyopathie	Extreme Anstrengung/ Körperliche Entkräftigung
Herzrhythmusstörungen	Nierenversagen
Koronarer Vasospasmus	Medikamente/Toxine (z.B. Doxorubicin, Kokain, Schlangenbiss)
Entzündliche Erkrankungen (z.B. Myokarditis, Perikarditis)	Akute neurologische Erkrankungen
Infiltrative Erkrankungen des Myokards (z.B. Sarkoidose, Amyloidose)	Lungenerkrankungen, pulmonale Embolie
Herztransplantation	Hypothyreose
Perkutane koronare Intervention ohne Komplikationen	Verbrennung (> 30 % Körperoberfläche)
Herztransplantation	Nichtkardiale Operationen
Aortenklappenerkrankung	

2.9.2. Veterinärmedizin

Es besteht in der Veterinärmedizin ein zunehmendes Interesse an cTn. Die Einsatzmöglichkeit als diagnostisches und prognostisches Mittel, für

toxikologische Studien oder als Modell für die Humanmedizin, wurde bei unterschiedlichen Tierarten und verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen untersucht (SCHOBER et al., 1999; HERNDON et al., 2002; SCHWARZWALD et al., 2003; VARGA et al., 2009). Es wurden erhöhte cTn-Konzentrationen bei verschiedenen kardialen und primär nicht-kardialen Erkrankungen nachgewiesen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht kardialer und nicht-kardialer Ursachen erhöhter cTn-Konzentrationen bei Hund und Katze (WELLS & SLEEPER, 2008; PROSEK & ETTINGER, 2010; SERRA et al., 2010)

Kardiale Ursachen	Nicht-kardiale Ursachen
Modelle für Myokardinfarkt	Magendrehung
Kongestives Herzversagen	Toxine/Medikamente (z.B. Doxorubicin)
Dilatative Kardiomyopathie	Babesiose
Hypertrophe Kardiomyopathie	Ehrlichiose
Mitralklappenerkrankung	Feline Hyperthyreose
Perikarderguss	Niereninsuffizienz
AV-Block Grad III	Stumpfes Thoraxtrauma
Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	Sepsis
Subaortstenose	Pyometra
Myokarditis	Lungenerkrankungen/nichtkardiale Dyspnoe
	Hypoxie
	Neoplasie
	Hyperthermie
	Epilepsie
	Anstrengung
	Thromboembolien
	Unkontrollierter Hyper-/Hypoadrenokortizismus
	Anämie
	Pankreatitis

2.9.2.1. Kardiales Troponin beim Hund

Bei herzgesunden Hunden ist cTn nicht oder nur in geringen Konzentrationen in der Zirkulation nachweisbar (SCHOBER et al., 1999; SLEEPER et al., 2001; TARDUCCI et al., 2004; SPRATT et al., 2005). Bei Hunden mit Kardiomyopathien, Mitralklappenerkrankungen oder Subaortenstenosen waren höhere mediane cTnI-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren nachweisbar (OYAMA & SISSON, 2004; BAUMWART et al., 2007; OYAMA et al., 2007; LJUNGVALL et al., 2010; WESS et al., 2010c). Es wurden Korrelationen von cTnI mit zunehmendem LA/Ao, LVIDd, LVIDs und bei Subaortenstenosen zusätzlich mit LVFWd und LVFWs festgestellt (OYAMA & SISSON, 2004; SPRATT et al., 2005; LJUNGVALL et al., 2010). Weitere Korrelationen lagen auch zwischen zunehmendem Alter und der cTnI-Konzentration vor (OYAMA & SISSON, 2004; SAUNDERS et al., 2009; LJUNGVALL et al., 2010; WESS et al., 2010c). Einflüsse der Herzfrequenz auf cTnI wurden ebenfalls beobachtet (SAUNDERS et al., 2009; LJUNGVALL et al., 2010). Hunde mit den klinischen Anzeichen eines CHF wiesen die höchsten cTnI-Werte auf, während sich die Patientengruppe mit einer angeborenen, stabilen Herzerkrankung (Persistierender Ductus Arteriosus Botalli, Aorten-oder Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt) gegenüberüber der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschied (SPRATT et al., 2005). Bei der Mitralendokardiose wurden höhere cTnI-Konzentrationen mit zunehmendem Schweregrad nachgewiesen (LJUNGVALL et al., 2010). Das cTnI von Hunden mit einer DCM im okkulten Stadium zeigte sich statistisch signifikant höher als in der gesunden Kontrollgruppe (OYAMA et al., 2007). In einer Studie von WESS und Mitarbeitern (2010c) waren die cTnI-Konzentrationen in allen Stadien der DCM beim Dobermann signifikant höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Erhöhtes cTnI wurde auch bei Dobermännern nachgewiesen, die zum Untersuchungszeitpunkt unauffällig waren, jedoch innerhalb der darauffolgenden eineinhalb Jahre an einer DCM erkrankten sowie bei Tieren, die ausschließlich Rhythmusstörungen aufwiesen. Bei Boxern mit einer ARVC (Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie) war eine signifikante Korrelation von cTnI mit Anzahl und Schweregrad ventrikulärer Extrasystolen erkennbar (BAUMWART et al., 2007). Beim Vorliegen einer Pulmonalstenose waren erhöhte cTnI-Werte bei 30,4 % der Hunde prä- und bei 87,5 % post Ballonvalvuloplastie nachweisbar. Es wurde zwischen dem basalen cTnI und dem

Druckgradienten über der Pulmonalklappe eine signifikante Korrelation beobachtet (SAUNDERS et al., 2009).

Stark erhöhtes cTnI wurde auch in Verbindung mit einer Myokarditis festgestellt (CHURCH et al., 2007). Beim Vorliegen eines Perikarderguss waren ebenfalls höhere cTnI-Konzentrationen im Serum nachweisbar als bei gesunden Hunden. Diese Beobachtung war mit cTnT nicht möglich. Bei Hämangiosarkomen lagen höhere cTnI-Werte vor als bei einer idiopathischen oder anderen Ergussursache (SHAW et al., 2004; CHUN et al., 2010). Die Konzentrationen von cTnI im Plasma und im Perikarderguss korrelierten signifikant (LINDE et al., 2006). Für die Unterscheidung zwischen kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe erschien cTnI im Vergleich zu NT-proANP-und BNP als wenig aussagekräftig. Zwischen beiden Dyspnoe-Gruppen lagen keine cTnI-Konzentrationsunterschiede vor (PROSEK et al., 2007). Es konnte wie beim Menschen auch bei Hunden eine prognostische Aussagekraft von cTnI festgestellt werden. Erhöhte Konzentrationen und in Folgeuntersuchungen persistent hohe Werte waren bei Herzerkrankungen mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden (OYAMA & SISSON, 2004; FONFARA et al., 2010).

Erhöhtes cTn war auch bei primär nicht kardial bedingten Erkrankungen nachweisbar. Bei Magendrehungen konnte cTnI bei 87 % und cTnT bei 51 % der untersuchten Hunde detektiert werden. Es wurde dabei ein Zusammenhang zwischen den cTn-Konzentrationen und EKG Veränderungen sowie dem Outcome beobachtet (SCHOBER et al., 2002). Erhöhtes cTnI wurde auch beim Vorliegen einer kaninen Pyometra nachgewiesen (HAGMAN et al., 2007; PELANDER et al., 2008). Bei verschiedenen Infektionskrankheiten wurden ebenfalls höhere cTn-Konzentrationen als bei gesunden Vergleichshunden gemessen. Hierzu gehörten die kanine Ehrlichiose, Leishmaniose und Babesiose (LOBETTI et al., 2002; DINIZ et al., 2008; SILVESTRINI et al., 2010). Die Serum cTnI-Konzentration zeigte sich bei prä- und postkapillärer pulmonärer Hypertension signifikant höher gegenüber gesunden Tieren. Es wurde eine moderate Korrelation von cTnI mit dem kalkulierten systolischen Pulmonalarteriendruck ermittelt (GUGLIELMINI et al., 2010). Eine Studie mit Hunden im Nierenversagen die keine klinischen Hinweise auf eine kardiovaskuläre oder eine andere systemische Erkrankung aufwiesen, ergab bei 66 % der untersuchten Tiere erhöhte cTnI-Werte (SHARKEY et al., 2009). Diese

Ergebnisse ähneln denen einer Studie von PORCIELLO und Mitarbeitern (2008). Hier wurden bei 71 % der Hunde mit azotämischem Nierenversagen und bei 70 % der Hunde mit einer schweren systemischen Erkrankung, die verwendeten cTnI-Referenzwerte von < 0,09 ng/ml überschritten. Eine Korrelation von cTnI und dem Grad der Azotämie konnte nicht nachgewiesen werden (SLEEPER et al., 2001; PORCIELLO et al., 2008).

Die Verwendung von cTnI zeigte bei stumpfen Thoraxtraumen eine höhere Sensitivität bei der Detektion myokardialer Veränderungen als cTnT und CK-MB (SCHOBER et al., 1999; BURGENER et al., 2006). CTnT lag bei herzgesunden Hunden, asymptomatischer DCM sowie bei unbehandelten Neoplasien unterhalb der Nachweisgrenze (0,05 ng/ml). Es war teilweise bei Hunden mit skelettalem Muskelschaden aufgrund eines Traumas nachweisbar (DEFRANCESCO et al., 2002).

2.9.2.2. Kardiales Troponin bei der Katze

Aufgrund einer fehlenden Standardisierung wurden zur Bestimmung der cTn-Konzentrationen bei der Katze, ebenso wie beim Hund, verschiedene Assays aus der Humanmedizin eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit wurde der ADVIA Centaur®-TnI-Ultra verwendet. Eine aktuelle Studie evaluierte die Anwendung dieses hochsensitiven Assays bei Hunden, Katzen, Pferden, Kühen, Ratten und Kaninchen. Unter Verwendung des ADVIA Centaur®-TnI-Ultra konnten cTnI-Konzentrationsanstiege aufgrund kardialer sowie anderer Erkrankungen, die nicht primär das kardiovaskuläre System betreffen, bei allen sechs Spezies nachgewiesen werden. Gesunde Hunde, Katzen und Kühe wiesen Werte von $\leq 0,052 \mu\text{g/L}$ auf (SERRA et al., 2010). In vorausgegangenen Studien war unter Verwendung von cTn-Assays der ersten und zweiten Generation cTnI bei herzgesunden Katzen nicht oder nur bei wenigen Tieren nachweisbar. Die unteren Nachweisgrenzen lagen bei 0,2 bzw. 0,03 ng/ml (SLEEPER et al., 2001; HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003).

Bisher durchgeführte Untersuchungen zu cTnI bei der feline HCM ergaben in der Kardiomyopathie-Gruppe signifikant höhere cTnI-Konzentrationen als in der gesunden Kontrollgruppe (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003). In der Studie von CONNOLLY und Mitarbeitern (2003) konnte ein Cut-off-Wert von < 0,2 ng/ml herzgesunde von HCM-kranken Katzen mit einer Sensitivität von

87 % und einer Spezifität 84 % differenzieren. Dieser Cut-off-Wert entspricht der unteren Nachweisgrenze. In einer weiteren Studie wurde das Unterscheidungspotential von cTnI zwischen herzgesunden Katzen und moderaten bis hochgradigen HCM-Fällen untersucht. Hier ergab ein Plasma cTnI-Wert von $\geq 0,157$ ng/ml eine Sensitivität und Spezifität von 85 und 97 %. (HERNDON et al., 2002). Bezuglich der cTnI-Konzentrationen bei Katzen mit und ohne CHF existieren verschiedene Untersuchungsergebnisse. Während bei CONNOLLY und Mitarbeitern (2003) keine Unterschiede feststellbar waren, wurden bei HERNDON und Mitarbeitern (2002) im akuten CHF signifikant höhere cTnI-Werte gegenüber asymptotischen Katzen und Katzen mit einem vorangegangenen CHF nachgewiesen. Bei Katzen mit einem vorangegangenen CHF und asymptotischen Katzen bestanden hingegen keine Unterschiede. Zwischen den cTnI-Konzentrationen von HCM-Katzen mit oder ohne einem zusätzlichen SAM lagen ebenfalls keine Unterschiede vor (CONNOLLY et al., 2003). Die höchsten cTnI-Werte wurden bei thromboembolischen Geschehen mit einer zugrunde liegenden HCM gemessen (HERNDON et al., 2002).

Bei der Untersuchung von Einflussfaktoren auf die cTnI-Konzentration konnte eine schwache positive Korrelation zwischen LVFWd und cTnI ermittelt werden. Kein Zusammenhang bestand hingegen zwischen dem Biomarker und weiteren Echoparametern wie IVSd, La/Ao, LVIDd und LVIDs (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003). Das Alter übte auf die cTnI-Konzentrationen ebenfalls keinen Einfluss aus (CONNOLLY et al., 2009). Eine schwache Korrelation wurde zwischen cTnI und der Harnstoff-sowie Kreatininkonzentration beobachtet (CONNOLLY et al., 2009; SMITH, 2009).

Verschiedene Studien untersuchten die Möglichkeit mittels der cTnI-Konzentration im Serum oder Plasma zwischen kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe zu unterscheiden. Die cTnI-Werte der Katzen mit Dyspnoe aufgrund eines CHF waren signifikant höher als in der Gruppe der nicht-kardial bedingten Dyspnoe (HERNDON et al., 2008; CONNOLLY et al., 2009). In beiden Studien wurde jedoch eine weite Überlappung der cTnI-Werte zwischen den Dyspnoe-Gruppen beobachtet. Eine Plasma-Konzentration von $\geq 0,2$ ng/ml wies eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 58 % zur Diagnose einer Dyspnoe durch CHF auf. Eine Änderung des Cut-off-Wertes auf $> 1,42$ ng/ml erhöhte die Spezifität auf 100 %, reduzierte jedoch die Sensitivität auf 66 %. Die

Hinzunahme einer dritten Gruppe, bestehend aus Katzen mit einer subklinischen Herzerkrankung, ergab Plasma cTnI-Konzentrationen welche die Werte der kardialen und der nicht-kardialen Dyspnoe Gruppe überspannten (HERNDON et al., 2008).

Eine Studie untersuchte Serum cTnI-Konzentrationen bei hyperthyreoten Katzen vor und nach einer Radiojod-Therapie. Vor der Therapie war cTnI bei 50 % der Tiere nachweisbar (untere Nachweisgrenze 0,2 ng/ml). Katzen mit einem messbaren cTnI wiesen auch höhere T4-Konzentrationen im Vergleich zu denen mit nicht nachweisbarem cTnI auf. Nach der Behandlung war cTnI noch bei etwa 17 % der Katzen messbar (CONNOLLY et al., 2005). In derselben Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der cTnI-Konzentration und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) festgestellt. Im azotämischen Nierenversagen lagen bei 71 % der Tiere die cTnI-Plasmakonzentrationen über den für das verwendete Analysegerät publizierten Referenzwerten (< 0,16 ng/ml). Wie beim Hund war auch bei der Katze keine Korrelation zwischen dem Grad der Azotämie und cTnI festzustellen (SLEEPER et al., 2001; PORCIELLO et al., 2008). Die cTnI-Konzentrationen im Nierenversagen bei hypertensiven Hunden und Katzen unterschieden sich nicht von denen der Normotensiven.

Eine Untersuchung von cTnI und cTnT bei Katzen mit stumpfen Thoraxtraumen ergab bei 93 % der betroffenen Tiere einen hochsignifikanten posttraumatischen cTnI-Anstieg innerhalb von 12 – 24 Stunden und einen signifikanten Abfall nach 60 – 72 Stunden. Das posttraumatische cTnT lag nur bei wenigen Katzen oberhalb des Cut-off-Wertes. CTnT-Höchstwerte wurden teilweise erst drei Tage post Trauma gemessen. In der Kontrollgruppe war cTnI nicht und cTnT nur bei wenigen Katzen nachweisbar (untere Nachweisgrenze 0,5 ng/ml und 0,01 ng/ml). CTnI zeigte eine höhere diagnostische Sensitivität im Vergleich zu cTnT und CK-MB. Es konnte keine Korrelation zwischen EKG-Veränderungen und der cTnI-Konzentration festgestellt werden (KIRBACH, 2000).

Erhöhte cTnI-Konzentrationen bei der Katze wurden desweiteren bei moderater bis hochgradiger Anämie, Neoplasien und Dyspnoe verschiedener nichtkardialer Genese festgestellt. Als weitere systemische Ursachen, die zu einer cTnI-Zunahme im Blut führen, werden außerdem Lebererkrankungen, intestinale Erkrankungen, Fieber und Gewichtsverlust genannt (SERRA et al., 2010).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Studienpopulation

Bei den untersuchten Katzen handelte es sich neben privaten Tieren von Studenten und Mitarbeitern überwiegend um Patienten, die in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Zwischen Juni 2009 und Januar 2011 wurden insgesamt 166 Katzen untersucht. Hiervon waren 87 Katzen herzgesund und 60 Katzen an HCM in verschiedenen Schweregraden erkrankt. 15 Katzen wurden als equivokal eingestuft und vier mit AT vorgestellt. Das Alter der untersuchten Tiere variierte zwischen vier Monaten und 19,5 Jahren. Die Studienpopulation setzte sich aus 81 weiblichen und 85 männlichen Katzen zusammen. Die am häufigsten vertretenen Rassen waren Europäisch Kurzhaar (50 Katzen), Maine Coon (40 Katzen), Britisch Kurzhaar (35 Katzen) und Norwegische Waldkatze (25 Katzen).

Tabelle 3: Rasseverteilung der gesamten Studienpopulation.

Anzahl der Katzen	Rasse
50	Europäisch Kurzhaar
40	Maine Coon
35	Britisch Kurzhaar
25	Norwegische Waldkatze
5	Perser
3	Sibirische Waldkatze
8	Andere

2. Einschlusskriterien

Für einen Studieneinschluss war bei allen Katzen das Vorhandensein einer allgemeinen klinischen, einer eingehenden kardiologischen sowie einer echokardiographischen Untersuchung erforderlich. Um sekundäre Ursachen einer Hypertrophie oder verdickter Papillarmuskeln auszuschließen, waren eine Blutdruckmessung sowie die Bestimmung des Schilddrüsenwertes Thyroxin (T4) notwendig. Zusätzlich mussten zum Ausschluss einer Nierenerkrankung bei jeder Katze die aktuellen Werte von Harnstoff und Kreatinin vorliegen.

3. Ausschlusskriterien

Zum Studienausschluss führten Erkrankungen, die eine sekundäre Hypertrophie bedingen. Hierzu gehörten eine systemische Hypertension, eine Hyperthyreose oder eine Aortenstenose. Des Weiteren wurden alle Tiere ausgeschlossen, welche von einer anderen kardialen Erkrankung als einer HCM betroffen waren. Katzen mit einer Nierenerkrankung waren ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen.

4. Untersuchungen am Tier

Bei allen Katzen wurden das Signalement und die Anamnese aufgenommen. Alle Tiere erhielten eine eingehende klinische und kardiovaskuläre Untersuchung einschließlich eines Herzultraschalls. Zum Ausschluss einer sekundären Hypertrophie aufgrund einer Hypertension oder Hyperthyreose wurde eine Blutdruckmessung und die Bestimmung von T4 durchgeführt. Traten bei der kardiovaskulären Untersuchung oder im mitlaufenden EKG des Herzultraschalls Rhythmusstörungen auf, wurde zusätzlich ein Kurzzeit-EKG angefertigt. Zum Ausschluss einer Nierenerkrankung erfolgte bei jeder Katze die Bestimmung der Harnstoff- und Kreatininwerte aus dem Blutserum. Harnstoffwerte zwischen 5,0 – 11,3 mmol/l und Kreatinin bis zu 169 µmol/l wurden als normal betrachtet.

4.1. Signalement und Anamnese

Von jedem Patienten wurde die Rasse, das Alter sowie das Geschlecht aufgenommen und das aktuelle Gewicht ermittelt. Die Patientenbesitzer wurden nach dem Vorstellungsgrund sowie nach bereits erfolgter kardialer Therapie z.B. mit Diuretika oder ACE-Inhibitoren gefragt. Bereits bekannte kardiale oder respiratorische Symptome wie Synkopen oder Dyspnoe wurden dokumentiert.

4.2. Allgemeine klinische Untersuchung

Jede Katze wurde einer allgemeinen Untersuchung unterzogen. Diese umfasste neben der Beurteilung der Schleimhautfarbe und der kapillären Füllungszeit, die Auskultation der Lunge und des Herzens sowie die Palpation von Abdomen und peripheren Lymphknoten. Zusätzlich wurde bei allen Katzen die Schilddrüsenregion durchtastet.

4.3. Kardiovaskuläre Untersuchung

Bei der kardiovaskulären Untersuchung erfolgte eine ausführliche Auskultation

des Herzens. Es wurde dabei auf die Herzfrequenz, die Intensität der Herztöne, den Herzrhythmus sowie auf Herzgeräusche geachtet. Die Beurteilung des Pulses erfolgte durch die Palpation der *Arteria femoralis* bei gleichzeitiger Auskultation des Herzens. Lag bei der Herzauskultation oder der Palpation des Pulses eine Arrhythmie vor, wurde ein Kurzzeit-EKG angefertigt.

4.4. Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung wurde bei allen Studienpatienten mit dem Gerät Vivid 7® der Firma General Electric Medical Systems (Horten, Norwegen) unter Verwendung einer 5,5 – 7,0 MHz Sektorschallsonde durchgeführt. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte an der unsedierten Katze jeweils in rechter und linker Seitenlage auf einem Plexiglastisch mit gepolsterter Auflage. Während des gesamten Ultraschalls wurde ein einkanaliges EKG (Ableitung II) abgeleitet. Der Herzultraschall beinhaltete zweidimensionale Standardebenen, Blutflussdoppleraufnahmen sowie Farbgewebedoppleraufnahmen. Alle Aufnahmen wurden für eine spätere Analyse digital gespeichert.

Bei jeder Katze wurden Standardschnittebenen aufgenommen (THOMAS et al., 1993). Es handelte sich hierbei um Aufnahmen der rechtsparasternalen Längsachse und Kurzachse sowie um das links apikale und links kraniale Sichtfenster. Die Messungen erfolgten im zweidimensionalen Bild in der Längs- oder Kurzachse. Es wurden IVSd und LVFWd sowie die systolische Wanddicke des Septums (IVSs) und der freien Wand (LVFWs) an der jeweils dicksten Stelle gemessen. Außerdem wurde der enddiastolische Durchmesser (LVIDd) sowie der systolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVIDs) bestimmt. Jeder Parameter wurde mindestens dreimal gemessen und daraus der Mittelwert bestimmt. Außerdem wurden die Durchmesser von LA und Ao auf Höhe der Herzbasis gemessen und daraus LA/Ao berechnet. Die Diagnose HCM wurde beim Vorliegen einer generalisierten oder fokalen enddiastolischen Wanddicke von über 6 mm und/oder einer Papillarmuskelhypertrophie gestellt, wenn sekundäre Ursachen für eine Hypertrophie ausgeschlossen werden konnten. Die Beurteilung der Papillarmuskeln erfolgte subjektiv durch den Untersucher. Katzen mit einer Wanddicke im Bereich zwischen 5,0 mm und 6,0 mm oder einem moderat hypertrophierten Papillarmuskel wurden als grenzwertig oder „equivokal“ angesehen (GUNDLER et al., 2008). Bei Wanddicken bis 5,0 mm

und einem LA/Ao bis 1,5 wurden die Katzen der herzgesunden Kontrollgruppe zugeordnet. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung in verschiedene Schweregrade der HCM (HÄGGSTRÖM et al., 2011; WESS et al., 2011). Hierfür wurden die dicksten Wandstärken für IVSd und LVPWd im zweidimensionalen Längs- oder Kurzachsenbild in der Enddiastole verwendet. Eine milde oder geringgradige HCM lag bei Messwerten von 6,0 mm bis 6,5 mm und einem LA/Ao von unter 1,5 vor. Bei Werten von 6,5 mm bis 7,0 mm und LA/Ao unter 1,8 bzw. 6,0 mm bis 6,5 mm und LA/Ao 1,5 bis 1,8 wurde die HCM als moderat oder mittelgradig beurteilt. Wanddicken über 7,0 mm galten als hochgradiger Befund, ebenso wie Messwerte über 6,0 mm zusammen mit LA/Ao über 1,8 (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung in die verschiedenen Schweregrade der HCM (HÄGGSTRÖM et al., 2011; WESS et al., 2011). LVFWd = linksventrikuläre freie Wand in der Diastole, IVSd = interventrikuläres Septum in der Diastole, LA/Ao = Verhältnis linkes Atrium zur Aorta.

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

Mittels Farbdopplerechokardiographie wurden die Atrioventrikular- und Semilunarklappen auf Turbulenzen, verursacht durch Insuffizienzen und/ oder Stenosen untersucht. Mit dem Einsatz des kontinuierlichen- (CW-) sowie des

gepulsten Spektraldopplers (PW-Doppler) wurden die Blutflussgeschwindigkeiten über den Klappen gemessen und mit dem PW-Doppler die Einflussprofile über der Mitral- und Trikuspidalklappe dargestellt. Flussgeschwindigkeiten < 2,2 m/s über der Pulmonal- und Aortenklappe wurden als physiologisch angesehen. Mittels gleichzeitiger Farbdoppleraufnahmen der Mitral- und Aortenklappe in der rechtsparasternalen Längsachse oder dem linksapikalen Fünfkammerblick, wurde auf das Vorliegen eines SAM untersucht. Die Aortenflussgeschwindigkeit sowie das Flussprofil in der Aorta wurden unter Verwendung des CW-Dopplers ermittelt.

4.5. Blutdruckmessung und Schilddrüsenwerte

Beim Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie oder bei verdickten Papillarmuskeln fand zum Ausschluss einer systemischen Hypertension eine Blutdruckmessung statt. Hierfür wurde das Gerät MDS® der Firma S + B medVET GmbH (Babenhausen, Deutschland) verwendet. Die Messung erfolgte in Seitenlage mit Platzierung der Blutdruckmanschette an der Schwanzwurzel. Um genaue Messergebnisse zu erhalten wurde darauf geachtet, dass die Messung auf Höhe der Herzebene stattfand und die Tiere ruhig lagen. Der Amplitudenverlauf wurde visuell am Computer verfolgt. Es erfolgten jeweils fünf Messungen, wobei die erste Messung der Kalibrierung diente und verworfen wurde. Aus den übrigen Messungen wurde im Anschluss der Durchschnitt ermittelt. Werte unter 160 mmHg wurden als normoton betrachtet. Des Weiteren wurde der Schilddrüsenwert T4 bestimmt um eine Hyperthyreose als Ursache für eine sekundäre Hypertrophie ausschließen zu können. Die T4 Untersuchung erfolgte durch Idexx Laboratories (Ludwigsburg, Deutschland) unter Verwendung des von Idexx empfohlenen Referenzbereiches von 1,25 – 4,5 µg/dl.

4.6. Elektrokardiogramm

Bestand auskultatorisch der Verdacht auf eine Arrhythmie, oder waren während der Herzultraschalluntersuchung Rhythmusstörungen erkennbar, wurde ein Elektrokardiogramm mit dem Gerät Cardiovit® der Firma Schiller (Ottobrunn, Deutschland) angefertigt. Die Lagerung erfolgte in rechter Seitenlage. Es wurden die bipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven, die unipolaren Ableitungen nach Goldberger sowie die Brustwandableitung V1 aufgezeichnet. Es wurden die Herzfrequenz, die mittlere Herzachse und der Herzrhythmus

bestimmt.

5. Bestimmung des kardialen Troponin I

Die Messung von cTnI erfolgte aus Serumproben mittels eines ultrasensitiven Testverfahrens aus der Humanmedizin (TnI-Ultra). Die TnI-Ultra Messungen wurden von IDEXX-Laboratories unter Verwendung des ADVIA-Cenatur® Systems entsprechend der Herstellerangaben durchgeführt.

5.1. Blutprobenentnahme, Verarbeitung und Lagerung

Es wurde allen Katzen venöses Blut mit einer sterilen Einwegkanüle (Sterikan 0,9 x 40 mm, Firma Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aus der *Vena jugularis*, der *Vena cephalica* oder der *Vena femoralis* entnommen. Das Blut wurde in ein Serumröhrchen (Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) gegeben und nach ausreichender Gerinnung bei 25 °C und 4000 Umdrehungen pro Minute über 5 Minuten zentrifugiert. Aus dem gewonnenen Serum erfolgte die Bestimmung der Nierenwerte Kreatinin und Harnstoff sowie Fallabhängig eine T4 Untersuchung. Das verbliebene Serum wurde in Polystyrol-Röhrchen überführt und unverzüglich bei -80 °C bis zum Probenvorschlag tiefgefroren (O'BRIEN et al., 2006). Die Lagerungszeit der Proben bei -80 °C betrug abhängig vom Datum der Blutentnahme maximal 20 Monate. Der Versand der Serumproben zu IDEXX erfolgte auf Trockeneis.

5.2. Advia Cenatur® TnI-Ultra

Bei dem Advia Centaur® TnI-Ultra handelt es sich um einen drei-Seiten-Sandwich-Immunoassay, der mit direkter Chemilumineszenz arbeitet. Der Assay beinhaltet einen polyklonalen Ziege-Anti-TnI-AK, der mit einem Acridiniumester markiert ist und als Detektions-AK fungiert. Zwei monoklonale biotinylierte Maus-Anti-TnI-AK dienen als Capture AK. Als Festphasenreagenz werden magnetische Latexpartikel verwendet, welche mit Streptavidin konjugiert sind. Eine weitere Reagenz dient der Reduktion nichtspezifischer Bindungen. Die monoklonalen Capture-AK erkennen die Aminosäuresequenzen 87 – 91 und 41 – 49, die in der stabilen Region des cTnI Moleküls lokalisiert sind. Der Signal-AK bindet an die Aminosäuresequenzen 27 – 39. Ist in einer Probe cTnI vorhanden, entsteht durch die Bindung mit den in dem Reagenz enthaltenen AK ein Immunkomplex (Antigen-AK-Komplex). Das im Immunkomplex beinhaltete

Biotin bindet nun an die mit Streptavidin gekennzeichneten magnetischen Partikel. Die Chemielumineszenz wird in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen und ist direkt proportional zur Konzentration des in der Probe enthaltenen cTnI. (FAN et al., 2009; SERRA et al., 2010). Für die Analyse wird ein Probenvolumen von 100 µl benötigt. Das Detektionslimit wird vom Hersteller mit 0,006 ng/ml und die maximale Nachweisgrenze mit 50 µg/L angegeben. Serumproben mit höherem cTnI Gehalt erfordern eine Verdünnung (CASALS et al., 2007; PAYNE, 2007). Die funktionelle Sensitivität des Advia Centaur® TnI-Ultra wird mit 0,017 ng/ml angegeben. Das 99. Perzentil einer gesunden Referenzpopulation (Mensch) beträgt 0,04 ng/ml mit einem Variationskoeffizienten von 10 % bei 0,03 ng/ml (FOOHEY et al., 2006).

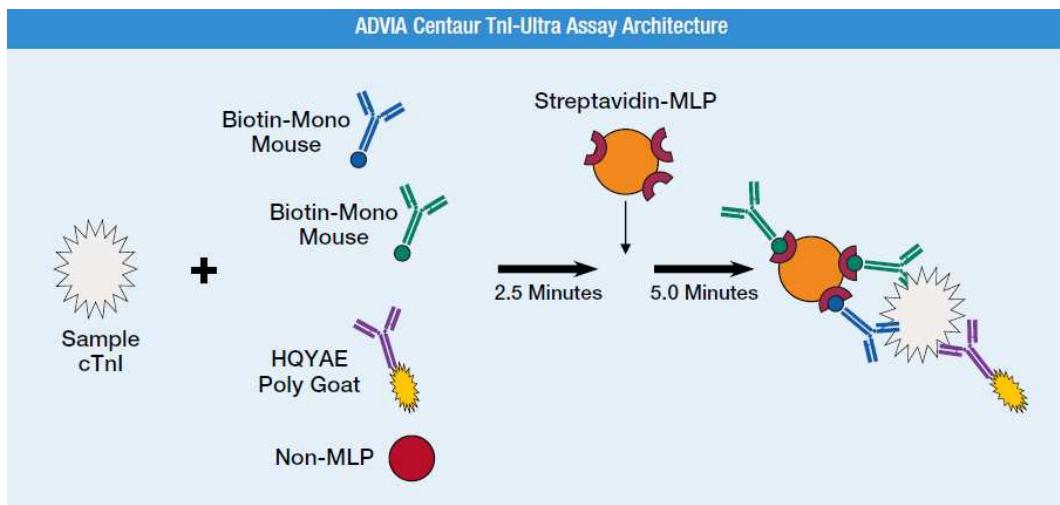


Abbildung 5: Funktionsweise der im ADVIA Centaur TnI-Ultra® verwendeten Antikörper (PAYNE, 2007).

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® (Statistical Package for the Social Science) 18.0 für Windows und MedCalc® Statistical Software Version 11.5. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Aufgrund einer fehlenden Normalverteilung in der untersuchten Population erfolgte die statistische Auswertung unter Verwendung nichtparametrischer Tests.

6.1. Einflussfaktoren

Es wurde der Einfluss von Alter und Gewicht auf die cTnI-Konzentration innerhalb der herzgesunden Gruppe untersucht. Die Analyse wurde jeweils mit einer linearen unabhängigen Regression durchgeführt und mittels Scatterplot

dargestellt. Um Unterschiede der cTnI-Konzentrationen zwischen den Geschlechtern festzustellen, wurden Gruppenvergleiche mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

6.2. Vergleich verschiedener HCM-Schweregrade

Anhand des nichtparametrischen Kruskal-Wallis Test wurden die medianen cTnI-Konzentrationen der verschiedenen Gruppen bestimmt. Zur Ermittlung von Gruppenunterschieden erfolgte im Anschluss der Vergleich mit einem Mann-Whitney-U-Test.

6.3. Berechnung verschiedener Cut-off-Werte

Um den diagnostischen Nutzen und das Unterscheidungspotential von cTnI bei den verschiedenen Schweregraden der HCM zu ermitteln, wurden mit Hilfe des statistischen Programmes MedCalc®, Receiver Operator Characteristic (ROC) Kurven erstellt und die Fläche unter den Kurven (area under the curve = AUC) berechnet. Es wurde die Sensitivität und Spezifität verschiedener Cut-off-Werte untersucht. Bei den HCM-Katzen handelte es sich um Katzen im geringgradigen, mittelgradigen und hochgradigen Krankheitsstadium. Die AT-Gruppe wurde aufgrund ihrer übermäßig hohen mittleren cTnI-Konzentration und der kleinen Gruppengröße ($n = 4$) nicht in diese Untersuchung einbezogen, um die Sensitivität und Spezifität der Cut-off-Werte nicht zu beeinflussen.

6.4. Korrelation mit echokardiographischen Parametern

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen verschiedenen Echoparametern und der cTnI-Konzentration wurden lineare Regressionsanalysen und Scatterplots sowie Korrelationskoeffizienten nach Spearman eingesetzt. Zu den untersuchten Parametern gehörten LVFWd, IVSd, LA/Ao, LVIDd und LVIDs. Die Katzen aus der AT-Gruppe waren von der Analyse ausgeschlossen.

IV. ERGEBNISSE

1. Patientengut

Es wurden bei 166 Katzen die cTnI Serumkonzentrationen gemessen. Die untersuchte Population setzte sich aus 87 herzgesunden Kontrolltieren, 60 an HCM erkrankten Katzen, 15 HCM verdächtigen Tieren und vier Katzen mit AT zusammen. Die gesamte Studienpopulation wurde auf die Verteilung von Alter, Geschlecht, Gewicht und BSA untersucht. Die Gruppenzusammensetzung sowie die Alters-und Geschlechtsverteilung sind in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Darstellung der Verteilung von Alter (in Monaten) und Geschlecht der Studienpopulation in den verschiedenen Gruppen. (HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie, HG = herzgesund, equiv = equivokal, ggr = geringgradig, mgr = mittelgradig, hgr = hochgradig, AT = Aortenthrombose, Min = Minimum, Max = Maximum)

		HG	HCM equiv	HCM ggr	HCM mgr	HCM hgr	AT
Insgesamt		87	15	16	10	34	4
Alter in Monaten	Min	4	17	6	4	7	13
	Max	161	161	234	171	212	82
	Mean	49	62	102	109	93	56
	Median	33	40	119	138	76	65
Geschlecht	Weibl.	65	6	5	2	2	1
	Männl.	22	9	11	8	32	3

Das Alter der untersuchten Tiere variierte zwischen vier und 234 Monaten. Die Katzen in der herzgesunden Kontrollgruppe (Median 33 Monate) waren signifikant jünger als die von einer HCM betroffenen Tiere (Median 104,5 Monate, $p = 0,001$). Zwischen den verschiedenen HCM-Gruppen bestanden keine signifikanten Altersunterschiede ($p = 0,718$). Die Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung der herzgesunden und HCM kranken Katzen.

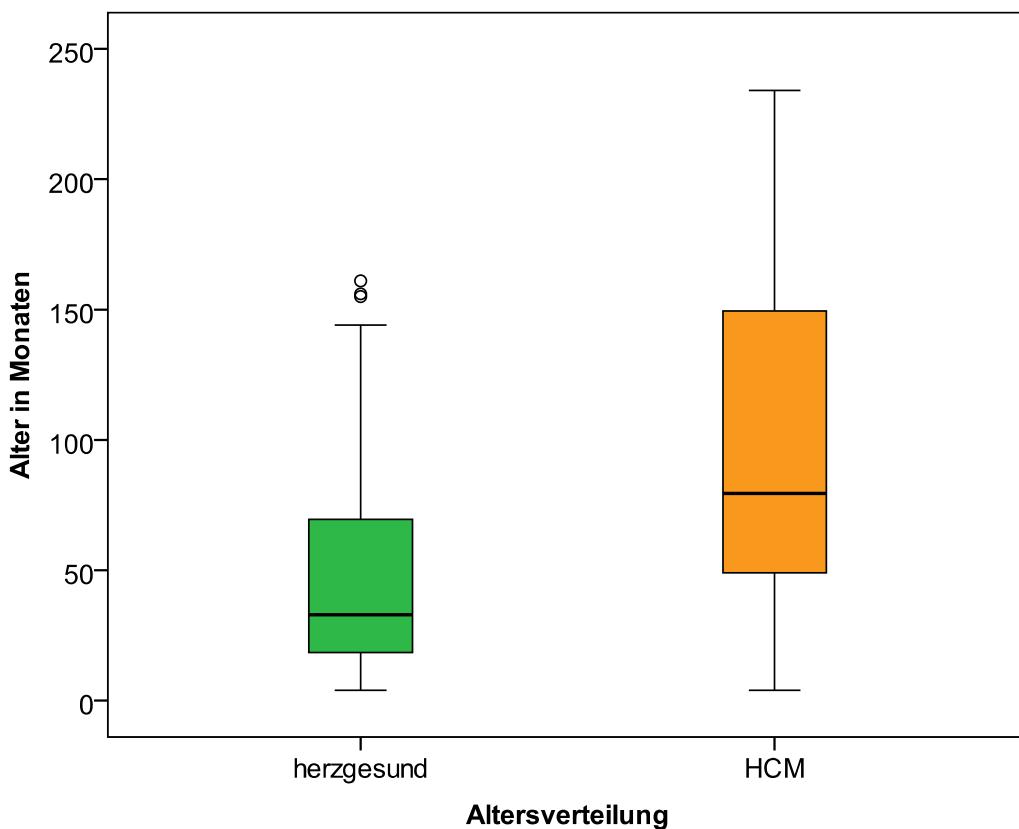


Abbildung 6: Darstellung der Altersverteilung herzgesunder und an HCM erkrankter Katzen in der untersuchten Population

In der herzgesunden Gruppe waren die weiblichen Tiere mit 74,7 % deutlich überrepräsentiert. Die equivokale Gruppe setzte sich aus 40 % weiblichen und 60 % männlichen Katzen zusammen. In den verschiedenen HCM-Gruppen zeigte sich ebenfalls ein Übergewicht seitens der männlichen Tiere. In der geringgradigen Gruppe befanden sich 31,3 % weibliche und 68,7 % männliche Tiere. Bei den mittelgradig betroffenen Tieren waren 20 % weiblich und 80 % männlich. Ein deutliches Übergewicht seitens der männlichen Katzen mit 94,1 % war auch in der hochgradigen Gruppe zu beobachten. In der AT-Gruppe befanden sich drei männliche und eine weibliche Katze. In der Abbildung 7 wird die Geschlechtsverteilung zwischen herzgesunden und HCM kranken Katzen dargestellt.

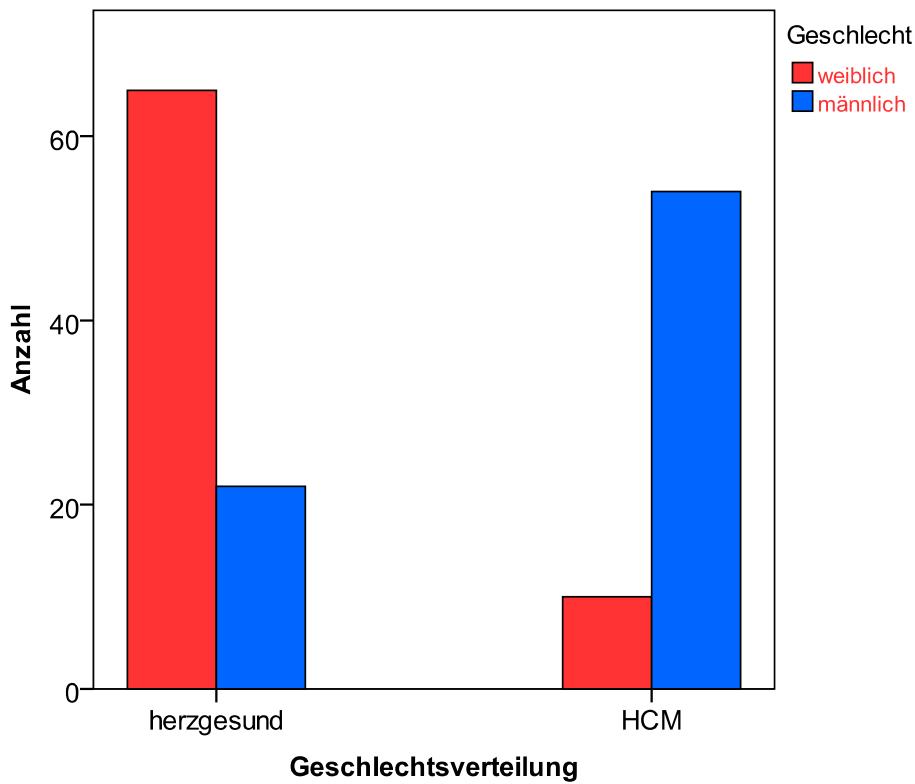


Abbildung 7: Darstellung der Geschlechtsverteilung in der herzgesunden Gruppe und den an HCM erkrankten Katzen.

Das Gewicht der Katzen lag zwischen 2,4 kg und 8,5 kg. Es konnten keine Unterschiede in der Gewichtsverteilung zwischen den herzgesunden und den equivokalen sowie den an HCM erkrankten Katzen festgestellt werden ($p = 0,066$).

2. Ultrasensitives cTnI

Bei 24 Katzen lagen die cTnI-Konzentrationen unterhalb der vom Hersteller angegebenen Nachweisgrenze von 0,006 ng/ml. In diesen Fällen wurde für die statistische Auswertung ein cTnI-Wert von 0,006 ng/ml verwendet. Von diesen 24 Tieren waren 21 Katzen als herzgesund, eine als equivokal und zwei als geringgradig von einer HCM betroffen eingestuft.

2.1. Einflussfaktoren

In der herzgesunden Kontrollgruppe wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, Gewicht und BSA auf die cTnI-Konzentration untersucht. Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss von Gewicht ($p = 0,111$) und BSA ($p = 0,094$) auf die cTnI-Konzentration festgestellt werden.

2.1.1. Einfluss des Alters auf die cTnI-Konzentration

Das Streudiagramm in Abbildung 8 stellt den Zusammenhang zwischen der cTnI-Konzentration in ng/ml und dem Alter der herzgesunden Katzen in Jahren dar. Es war mit zunehmendem Alter ein leichter cTnI-Anstieg zu erkennen. Es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,189$). Um eine deutlichere Darstellung zu erreichen, wurde ein Ausreißer ($cTnI = 0,336$ ng/ml) nicht in das Streudiagramm einbezogen.

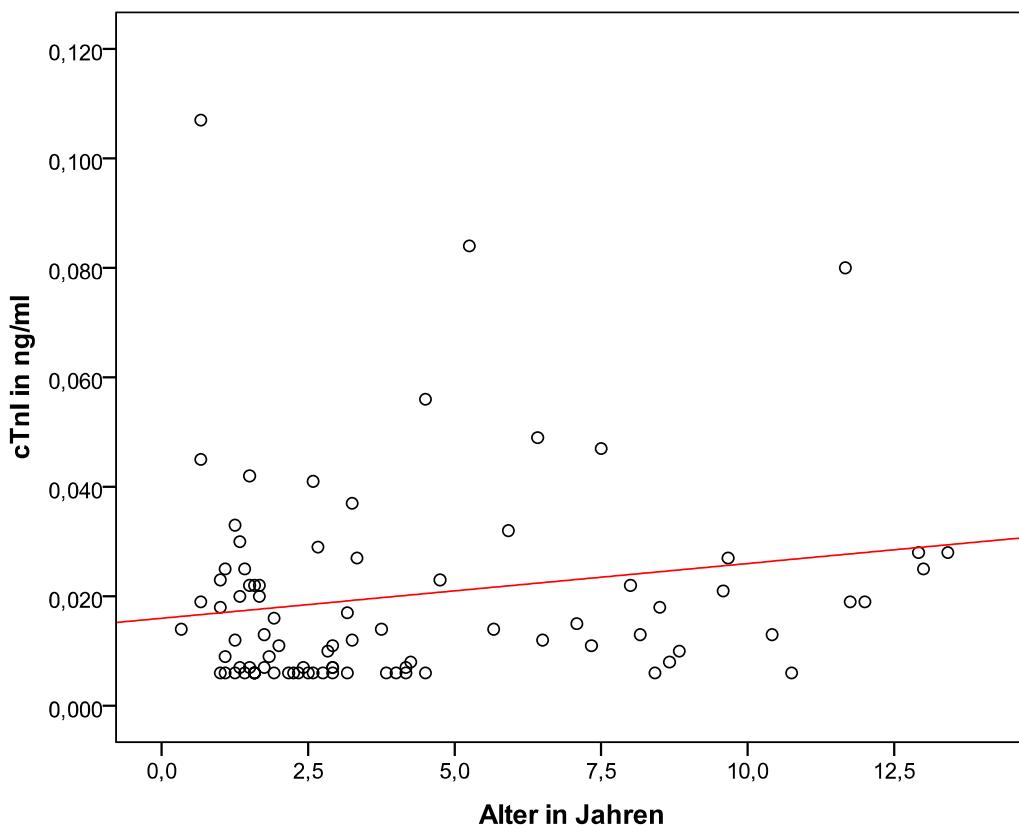


Abbildung 8: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der Katzen in der herzgesunden Kontrollgruppe im Hinblick auf das Alter und die cTnI-Konzentration.

2.1.2. Einfluss des Geschlechts auf die cTnI-Konzentration

Die Untersuchung des Geschlechtseinflusses auf die cTnI-Konzentration gesunder Katzen ergab ein statistisch signifikant höheres medianes cTnI bei männlichen Tieren im Vergleich zu den weiblichen ($p = 0,021$).

Kastrierte Tiere zeigten zudem höhere cTnI-Werte als unkastrierte. Bei den weiblichen Katzen erwiesen sich die cTnI-Konzentrationsunterschiede zwischen kastrierten und intakten Katzen als statistisch signifikant ($p = 0,033$). Bei kastrierten und intakten Katern erreichten die Unterschiede der cTnI-Konzentrationen keine Signifikanz ($p = 0,281$). In den Abbildungen 9 und 10 sind die medianen cTnI-Konzentrationen der beiden Geschlechter und der verschiedenen Reproduktionsstadien anhand von Boxplot-Diagrammen dargestellt.

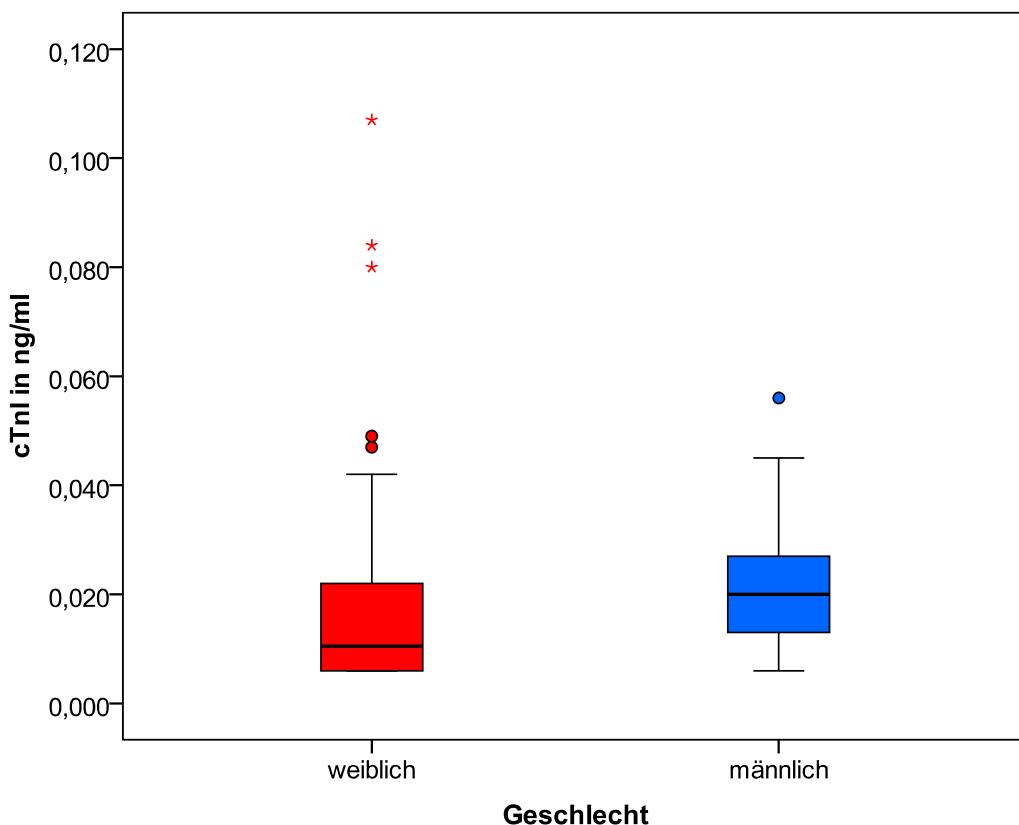


Abbildung 9: Darstellung der mittleren cTnI-Konzentration weiblicher und männlicher Katzen der gesamten herzgesunden Kontrollgruppe. Der cTnI-Konzentrationsunterschied zwischen den Geschlechtern ist statistisch signifikant ($p = 0,021$).

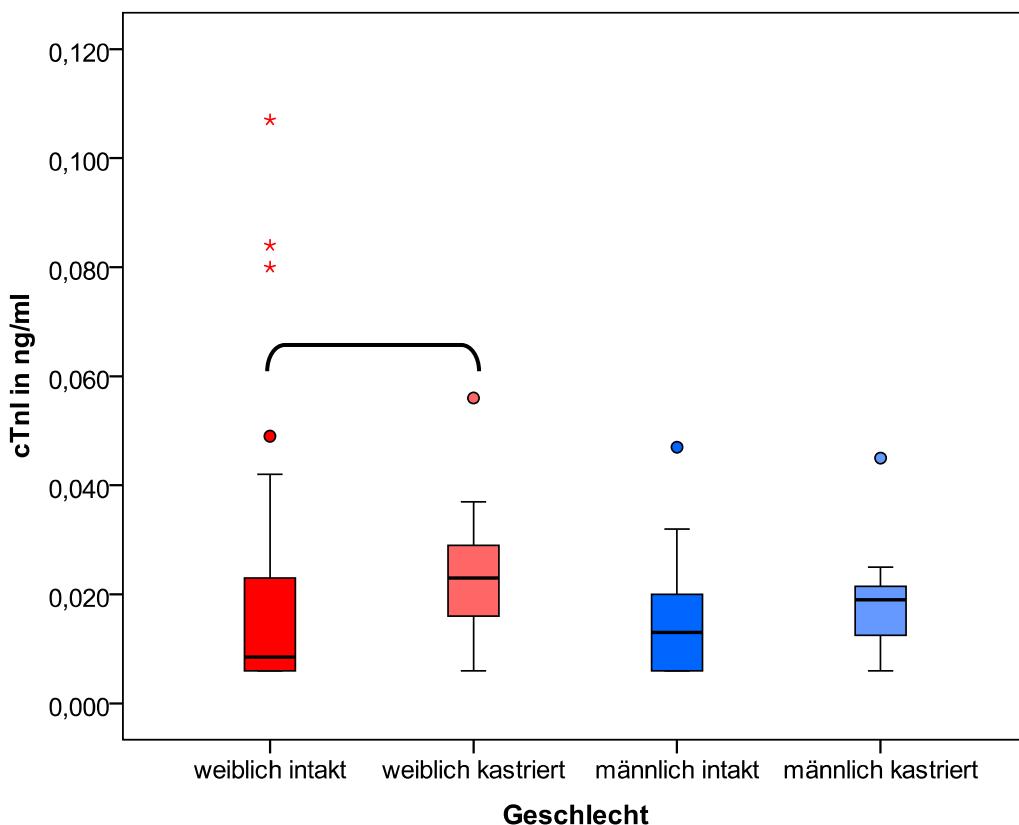


Abbildung 10: Darstellung der mittleren cTnI-Konzentrationen kastrierter und intakter Katzen und Kater der gesamten herzgesunden Kontrollgruppe. Die Klammer stellt einen statistisch signifikanten Konzentrationsunterschied dar ($p = 0,033$).

2.2. Vergleich einzelner Krankheitsstadien

Es wurden die cTnI-Konzentrationen in den verschiedenen HCM Gruppen (geringgradig, mittelgradig, hochgradig), bei equivokalen, herzgesunden sowie Katzen mit AT ermittelt. In der Tabelle 6 sind die verschiedenen Gruppen mit dem Mean (Mittelwert), Median, Minimum, Maximum sowie der Standardabweichung und dem Standardfehler angegeben. Die mediane cTnI-Konzentration ist bei den herzgesunden Katzen am niedrigsten (0,013 ng/ml) und steigt mit zunehmendem HCM-Schweregrad an. In der AT-Gruppe wurden die höchsten cTnI-Konzentrationen gemessen.

Tabelle 6: Darstellung der cTnI-Konzentrationen bei herzgesunden Katzen und den verschiedenen HCM-Schweregraden. (Mean = Mittelwert, Min = Minimum, Max = Maximum, Std = Standardabweichung, Stf = Standardfehler, AT = Aortenthrombose)

In ng/ml	Mean	Median	Min	Max	Std	Stf
Herzgesund	0,023	0,013	0,006	0,336	0,038	0,004
Equivokal	0,032	0,022	0,006	0,114	0,029	0,008
Geringgradig	0,391	0,100	0,006	2,146	0,623	0,156
Mittelgradig	0,465	0,174	0,062	2,893	0,861	0,272
Hochgradig	2,406	0,760	0,057	20,335	4,075	0,699
AT	7,338	6,413	3,893	3,681	12,847	1,946

Die Untersuchung auf statistische Signifikanzen zwischen den genannten Gruppen erfolgte aufgrund einer fehlenden Normalverteilung mittels Kruskal-Wallis-Test ($p = 0,0001$). Die verschiedenen Gruppen wurden im Anschluss untereinander jeweils mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Die cTnI-Konzentration der herzgesunden Kontrollgruppe war mit einem Median von 0,013 ng/ml gegenüber der equivokalen (0,022 ng/ml, $p = 0,02$), der geringgradigen (0,100 ng/ml, $p = 0,0001$), der mittelgradigen (0,174 ng/ml, $p = 0,0001$), der hochgradigen (0,760 ng/ml, $p = 0,0001$) sowie der AT-Gruppe (6,413 ng/ml, $p = 0,0001$) signifikant niedriger.

Weitere signifikante Unterschiede traten im Vergleich der übrigen Gruppen miteinander auf. Lediglich der Vergleich zwischen den gering- und mittelgradig betroffenen Katzen ergab in der untersuchten Population keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,26$). Das Boxplot Diagramm in Abbildung 11 zeigt den Vergleich der herzgesunden Gruppe mit den verschiedenen HCM-Schweregraden sowie der AT-Gruppe. In Abbildung 12 sind die herzgesunde und die equivokale Gruppe dargestellt.

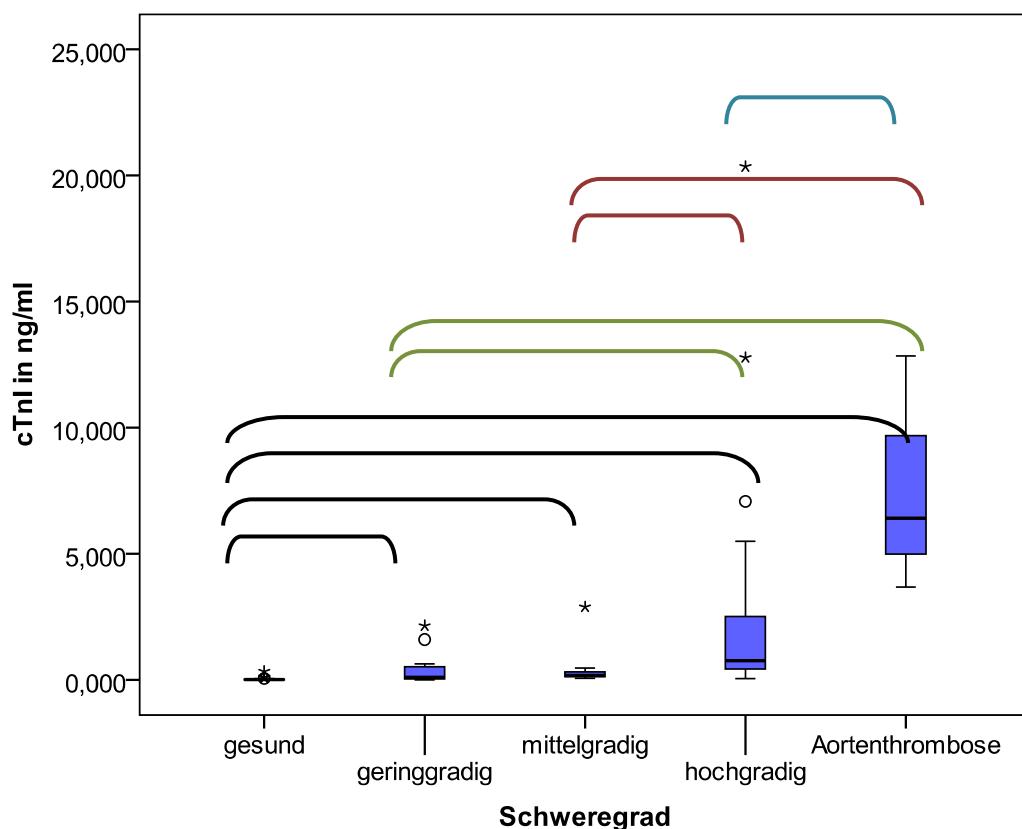


Abbildung 11: Boxplot Diagramm zur Darstellung der medianen cTnI-Konzentrationen bei herzgesunden Katzen, den verschiedenen Schweregraden der HCM und bei Aortenthrombose. Die Klammern stellen statistisch signifikante Unterschiede dar.

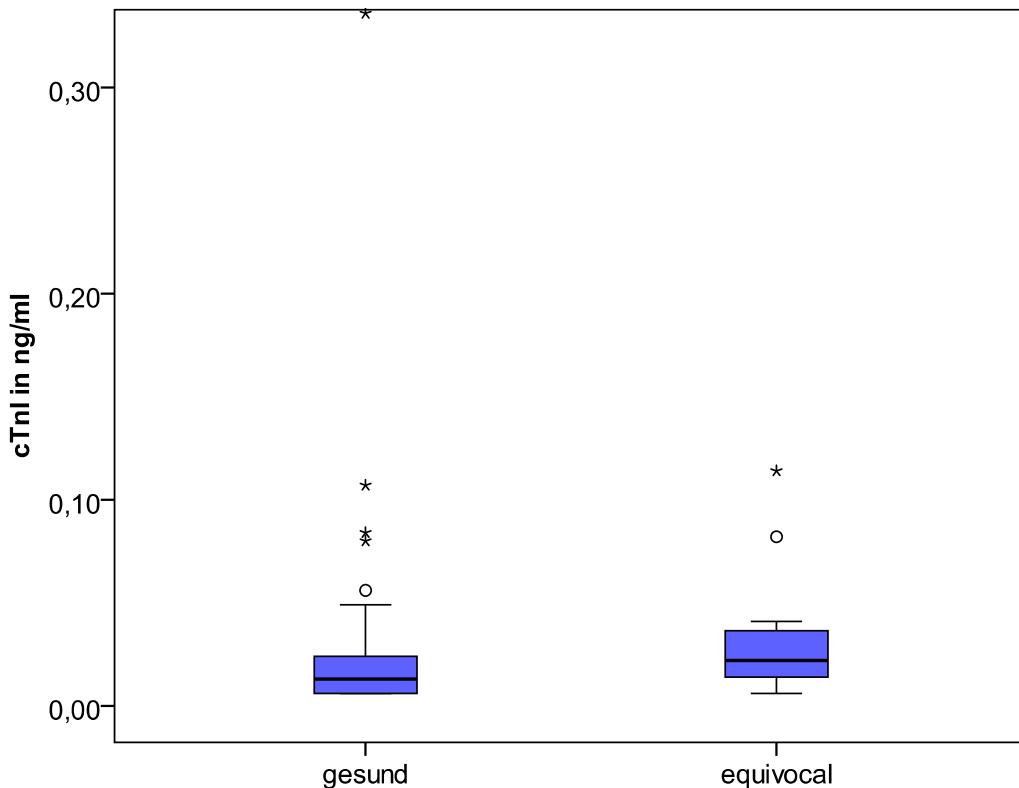


Abbildung 12: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der medianen cTnI-Konzentrationen herzgesunder und equivokaler Katzen. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,02$)

Die weitere Unterteilung des hochgradigen Stadiums in kompensiert, zum Untersuchungszeitpunkt dekompensiert und unter Therapie kompensiert, ergab im Gruppenvergleich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,04$). Die cTnI-Konzentrationen waren im kompensierten Stadium mit einem Mittelwert von 0,517 ng/ml niedriger als bei Katzen mit einer dekompensierten (5,895 ng/ml) oder unter Therapie kompensierte HCM (1,150 ng/ml).

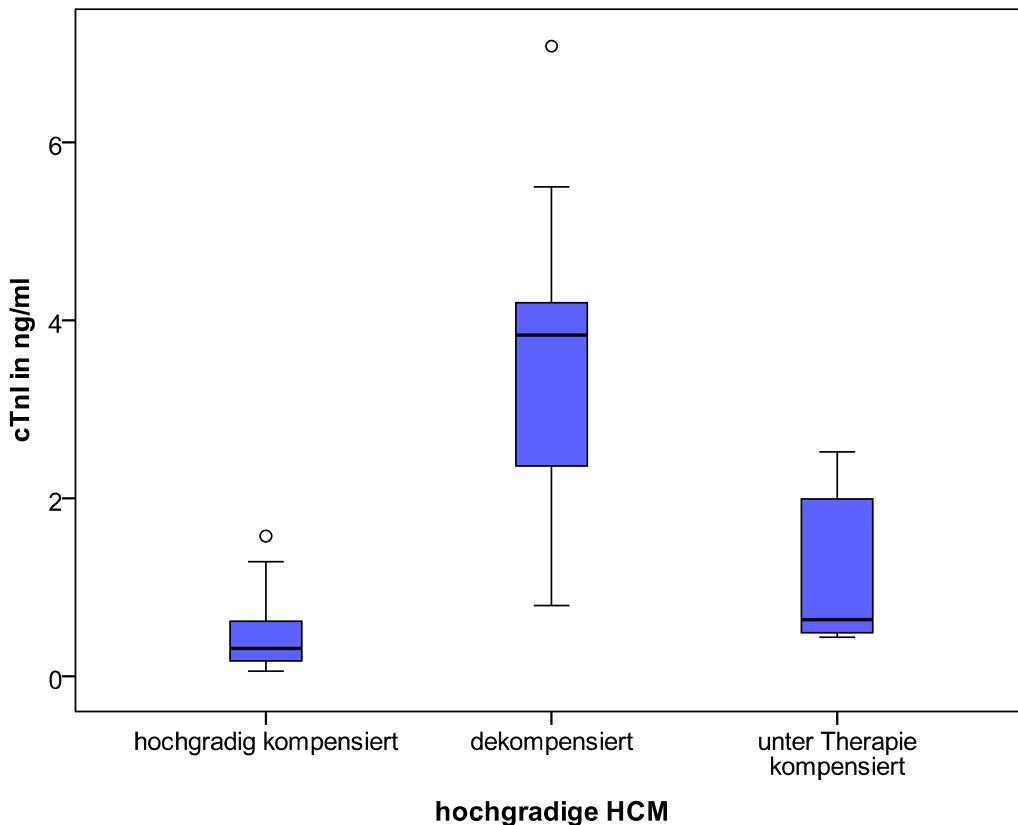


Abbildung 13: Darstellung der mittleren cTnI-Konzentrationen bei einer Unterteilung der hochgradigen HCM-Gruppe in kompensierte, zum Untersuchungszeitpunkt dekompensierte und unter Therapie kompensierte Katzen. Die cTnI-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen sind statistisch signifikant ($p = 0,04$).

2.3. Cut-off-Werte

Die Cut-off-Werte sowie deren Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von herzgesunden und an HCM erkrankten Katzen wurden anhand von ROC-Kurven und der AUC berechnet. Ein Cut-off-Wert von $> 0,06$ ng/ml ergab mit 91,7 und 95,4 % die beste Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen herzgesunden Katzen und Katzen mit einer HCM jeden Stadiums. Die AUC

betrug 0,95 (Abbildung 14 und 15). Unter Verwendung dieses Cut-off-Wertes waren von den insgesamt 87 herzgesunden Katzen drei Tiere falsch positiv (3,5 %). Vier der 60 HCM-Katzen wurden bei diesem Cut-off-Wert verpasst (6,7 %). Bei den falsch-negativen Fällen handelte es sich um Katzen, die von einer geringgradigen HCM betroffen waren.

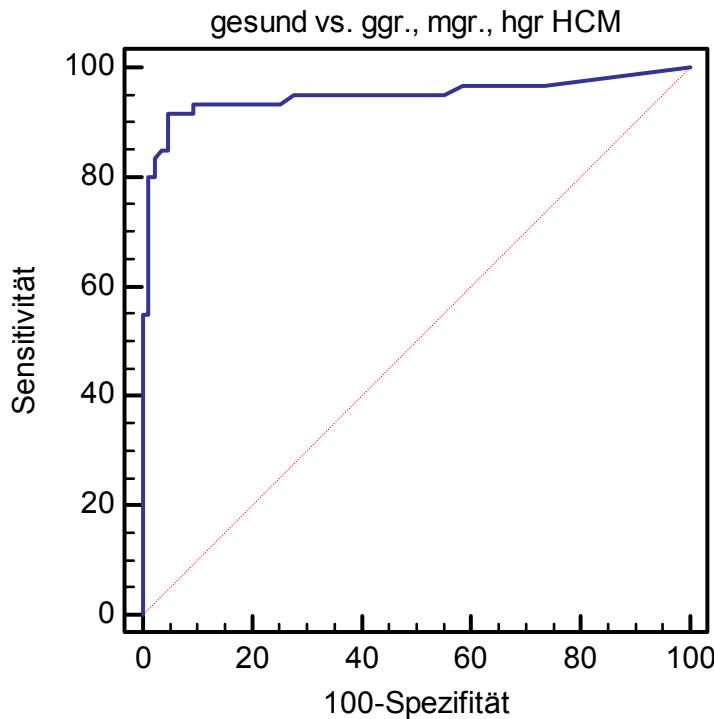


Abbildung 14: ROC-Kurve zur Differenzierung der gesunden Katzen und Katzen mit einer HCM jeden Stadiums ohne equivokal und Aortenthrombose. AUC = 0,95 (ggr = geringgradig, mgr = mittelgradig, hgr = hochgradig)

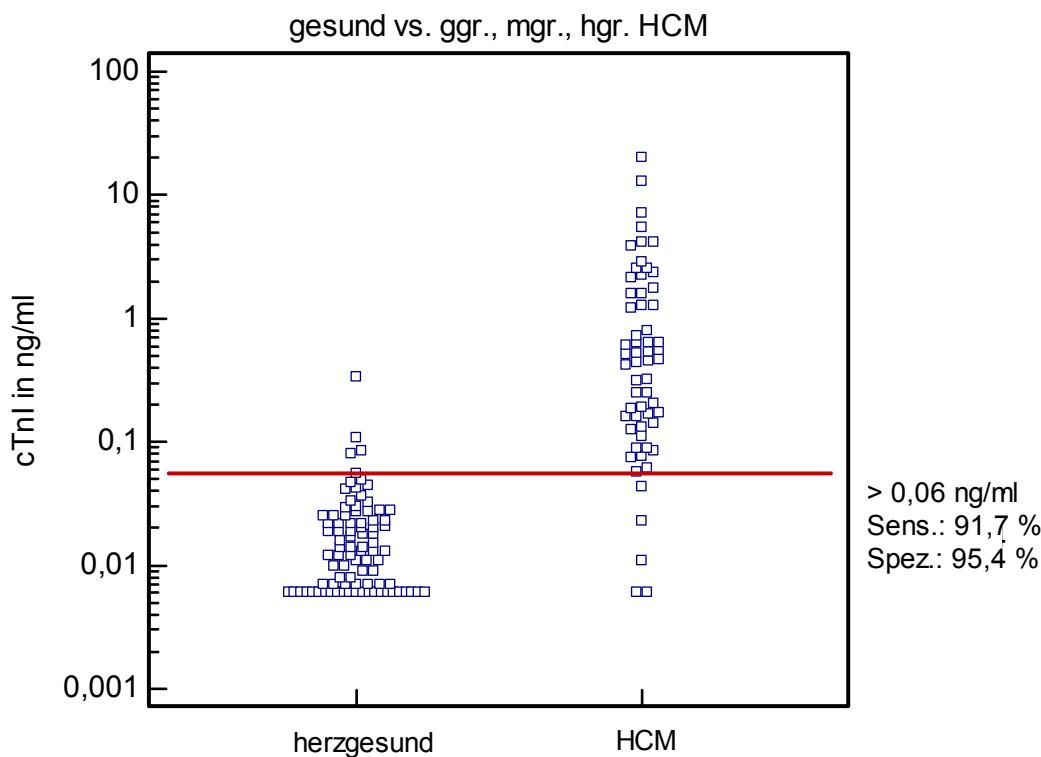


Abbildung 15: Dot-Diagramm zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von gesunden Katzen und allen HCM-Katzen ohne die Equivokale- und Aortenthrombose Gruppe bei einem Cut-off-Wert von > 0,06 ng/ml. (ggr = geringgradig, mgr = mittelgradig, hgr = hochgradig)

Der von MedCalc® berechnete optimale Cut-off-Wert zur Unterscheidung herzgesunder und asymptomatischer HCM Katzen ergab ebenfalls > 0,06 ng/ml. Die Sensitivität und Spezifität dieses Cut-off-Wertes betrugen hier 87,8 und 95,4 %. Die ROC-Kurve wies eine AUC von 0,93 auf.

Anhand des Cut-off-Wertes von > 0,06 ng/ml konnten Katzen mit einer hochgradigen asymptomatischen HCM mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 95,4 % von herzgesunden unterschieden werden. Somit wurde in der vorliegenden Population bei dieser cTnI-Konzentration keine Katze mit einer hochgradigen HCM verpasst. Drei Katzen wurden bei cTnI > 0,06 ng/ml als fasch-positiv beurteilt. Die AUC betrug 0,99 (Abbildung 16).

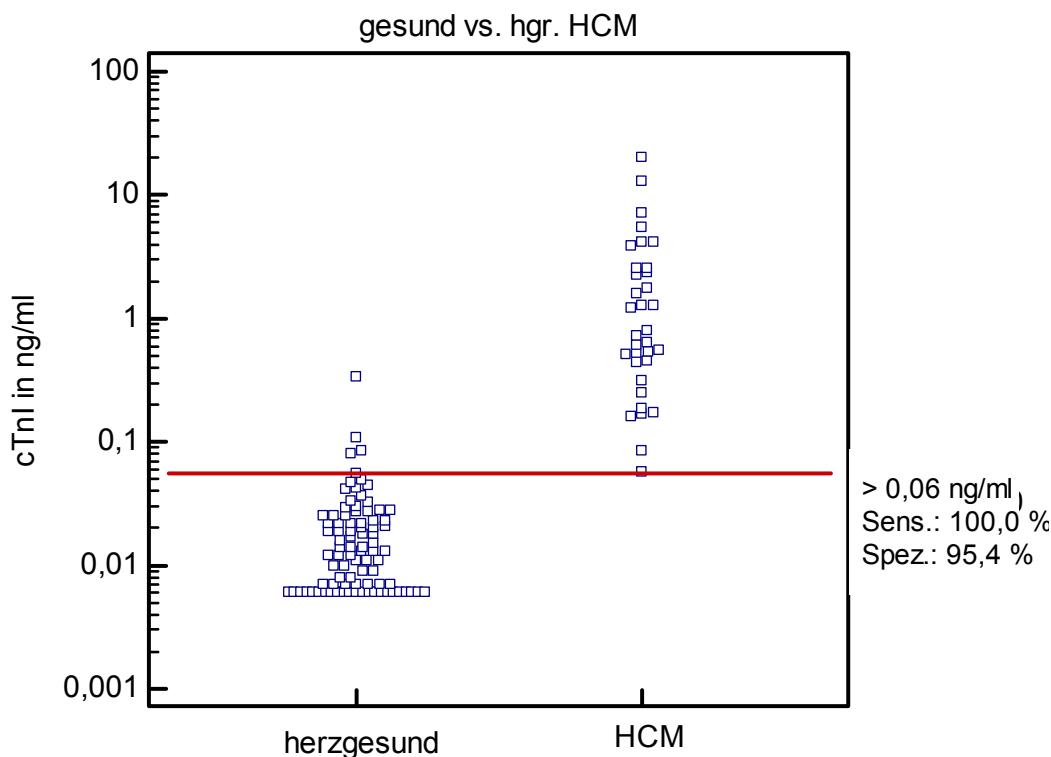


Abbildung 16: Dot-Diagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung der gesunden Katzen und Katzen mit einer hochgradig kompensierte HCM bei einem Cut-off-Wert von > 0,06 ng/ml.

2.4. Korrelation mit echokardiographischen Parametern

Es wurden LVFWd, IVSd, LA/Ao sowie LVIDd und LVIDs hinsichtlich einer Korrelation mit cTnI untersucht. Für LVFWd zeigte sich eine statistisch signifikante, relevante Korrelation ($p = 0,0001$). Bei IVSd und LA/Ao konnten ebenfalls statistisch signifikante, jedoch schwache Korrelationen festgestellt werden ($p = 0,0001$). Schwache, aber signifikante negative Korrelationen lagen bei LVIDd und LVIDs vor ($p = 0,003$ und $p = 0,007$). In Tabelle 7 sind die Korrelations- und Determinationskoeffizienten dargestellt. Tabelle 8 zeigt die Messergebnisse von LFVWd, IVSd und LA/Ao der verschiedenen untersuchten Gruppen. Die Abbildungen 17 bis 19 zeigen die Streudiagramme von LVFWd, IVSd und LA/Ao in Bezug zur cTnI-Konzentration.

Tabelle 7: Darstellung der Korrelations- und Determinationskoeffizienten der verschiedenen Echoparameter (LA/Ao = Verhältnis der Aorta zu linkem Atrium, IVSd = Septum in der Diastole, LVFWd = linksventrikuläre freie Wand in der Diastole, LVIDd = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole)

	Korrelationskoeffizient nach Spearmann	Determinationskoeffizient r^2
LVFWd	0,693	0,151
IVSd	0,439	0,112
LA/Ao	0,516	0,198
LVIDd	- 0,360	0,053
LVIDs	- 0,412	0,045

Tabelle 8: Darstellung von LVFWd, IVSd, LA/Ao in den verschiedenen untersuchten Stadien. Angaben von LVFWd und IVSd in mm. (LVFWd = linksventrikuläre freie Wand in der Diastole, IVSd = interventrikuläres Septum in der Diastole, LA/Ao = Verhältnis linkes Atrium zur Aorta)

		HG	Equi	ggr HCM	mgr HCM	hgr HCM	AT
LVFWd	Min	2,50	3,80	4,62	4,60	6,09	7,05
	Max	5,00	5,58	6,35	6,85	11,51	8,45
	Mean.	4,33	5,07	5,44	6,03	8,24	7,75
	Median	4,39	5,17	5,29	6,23	8,39	7,74
IVSd	Min	2,50	4,46	3,70	4,07	3,73	8,89
	Max	5,00	5,80	6,42	7,00	11,12	7,42
	Mean.	4,38	5,14	5,85	6,05	6,36	6,55
	Median	4,36	5,10	6,07	6,49	6,45	6,44
LA/Ao	Min	1,01	1,14	1,06	1,32	1,20	1,53
	Max	1,50	1,49	1,49	1,71	3,06	2,65
	Mean.	1,28	1,28	1,30	1,48	1,93	2,34
	Median	1,29	1,28	1,30	1,47	1,90	2,60

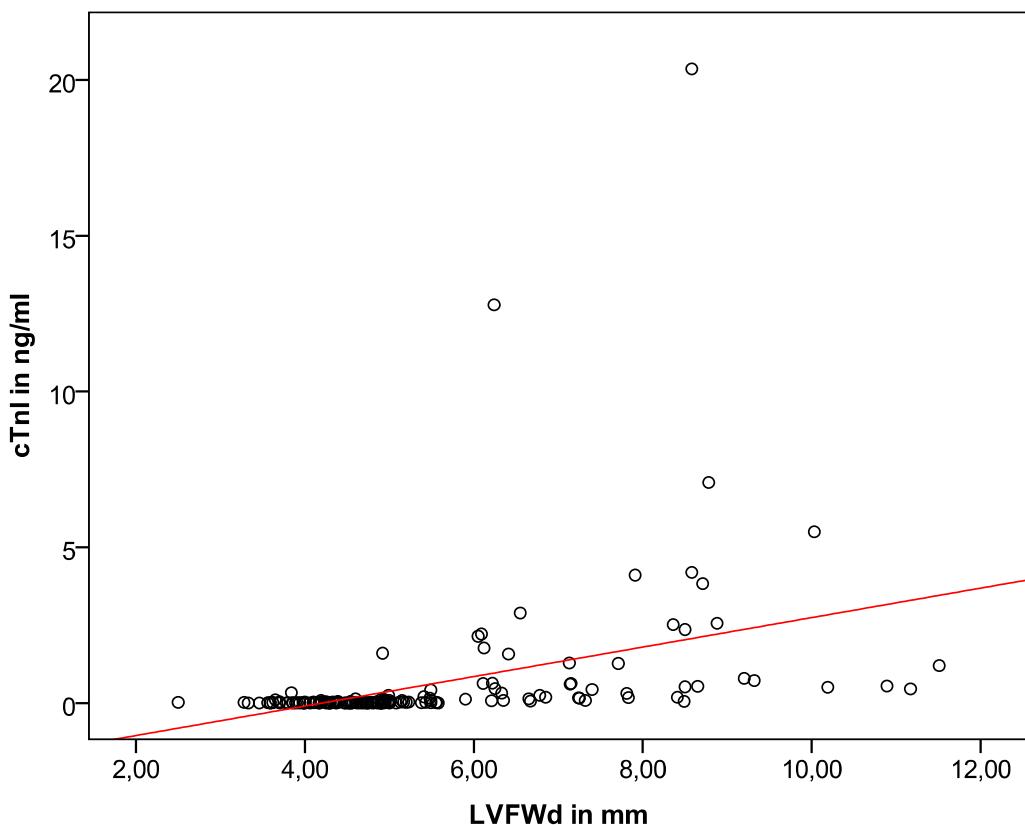


Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von cTnI-Konzentrationen und LVFWd bei allen Katzen (LVFWd = linksventrikuläre freie Wand in der Diastole, cTnI = kardiales Troponin I).

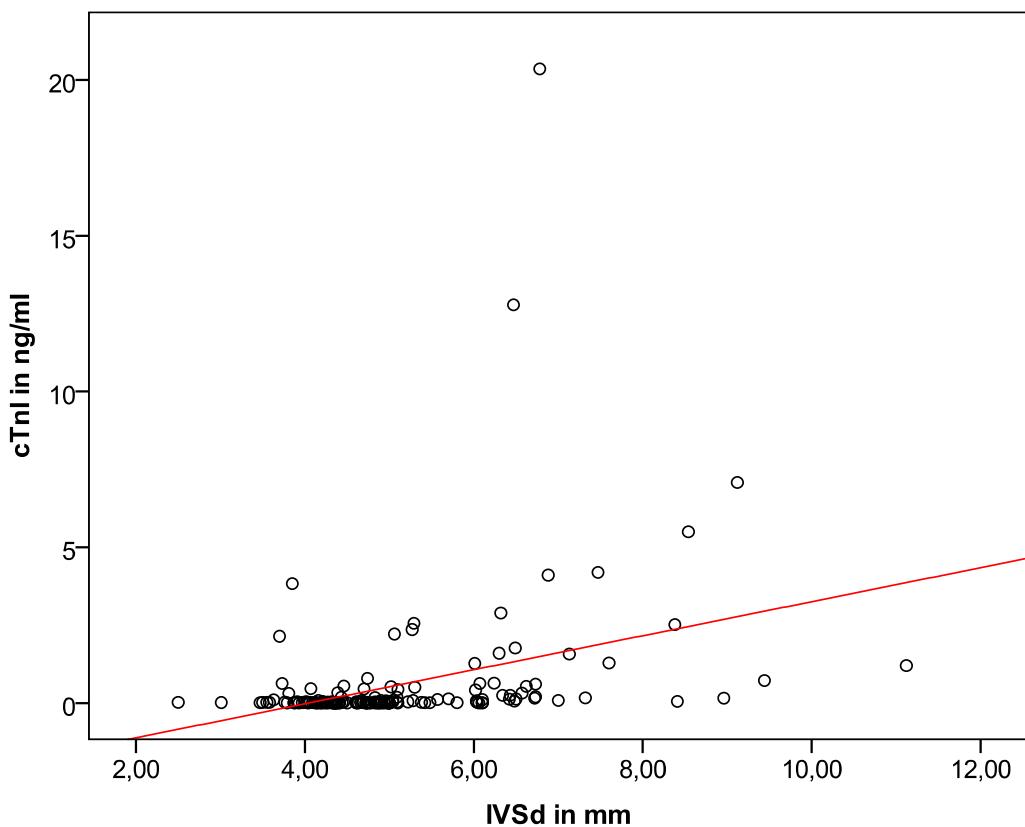


Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von cTnI-Konzentrationen und IVSd bei allen Katzen, ohne die Aortenthrombose-Gruppe (IVSd = Interventrikuläres Septum in der Diastole, cTnI = kardiales Troponin I, mm = Millimeter).

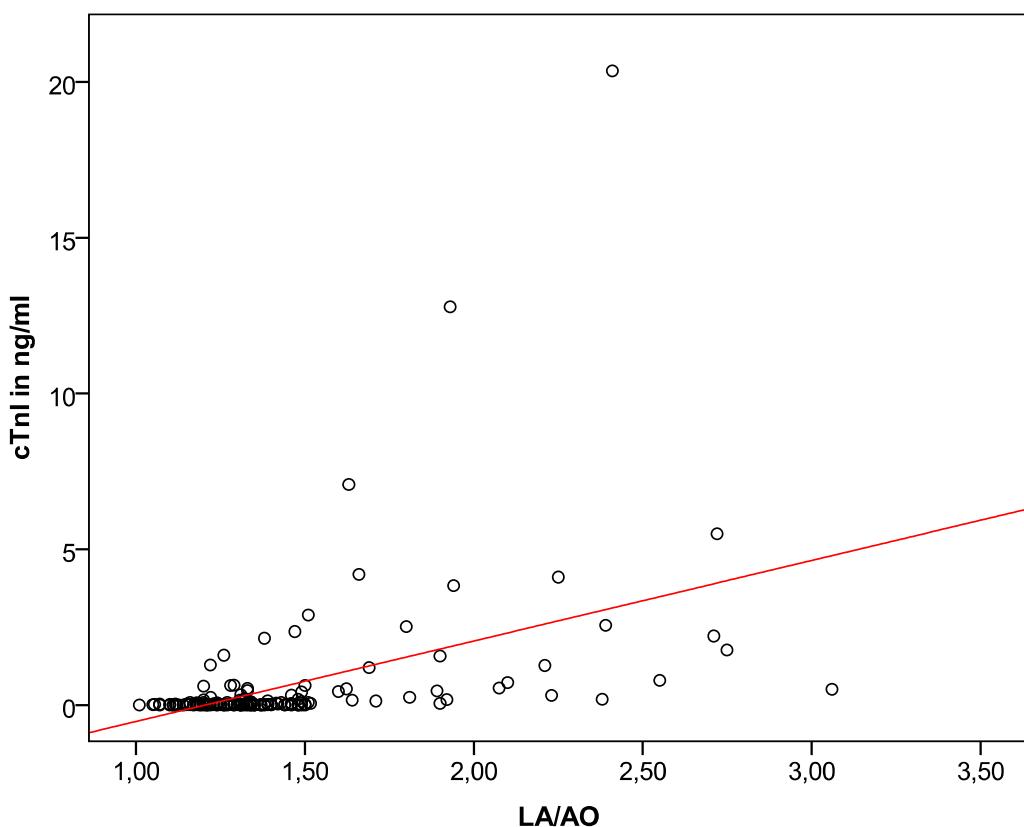


Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von cTnI-Konzentrationen und LA/Ao bei allen Katzen, ohne die Aortenthrombose-Gruppe (LA/Ao = Verhältnis linkes Atrium zur Aorta, cTnI = kardiales Troponin I).

V. DISKUSSION

Die vorliegende Studie ist nach unserer Kenntnis die erste Arbeit, welche cTnI-Konzentrationen bei verschiedenen HCM-Schweregraden anhand einer größeren Studienpopulation untersuchte. Es ist außerdem die erste Arbeit, in der eine Stadieneinteilung neben der Wanddicke auch nach der Größe des linken Atriums erfolgte und zusätzlich Wanddicken über 5 mm als equivokal betrachtet wurden. Es zeigten sich signifikante cTnI-Konzentrationsunterschiede zwischen der herzgesunden Kontrollgruppe und den verschiedenen HCM-Schweregraden, einschließlich der equivokalen Gruppe. Zwischen den verschiedenen HCM-Gruppen lagen ebenfalls signifikante Konzentrationsunterschiede vor. Lediglich zwischen der gering- und mittelgradigen Gruppe war kein Unterschied feststellbar. Die vorliegende Studie konnte außerdem zeigen, dass die Messung von cTnI als Screening-Test zur Früherkennung der HCM geeignet ist. Des Weiteren wurden verschiedene Einflussfaktoren auf cTnI untersucht. Während das Gewicht und das Alter keinen signifikanten Einfluss ausübten, waren deutliche Unterschiede der cTnI-Konzentrationen zwischen den Geschlechtern feststellbar. Die Echoparameter LVFWd, IVSd und LA/Ao wiesen signifikante positive Korrelationen mit ansteigendem cTnI auf. Signifikante negative Korrelationen wurden bei den Parametern LVIDd und LVIDs beobachtet.

Die klinische Diagnosestellung einer HCM ist insbesondere in frühen Stadien schwierig. Im Gegensatz zu Hunden, zeigen Katzen nur in seltenen Fällen kardial bedingten Husten. Außerdem ist eine eventuell vorliegende Leistungsschwäche für den Katzenbesitzer häufig nur schwer feststellbar. Katzen werden daher oft erst aufgrund der klinischen Symptome einer Dekompensation oder einer Aortenthrombose als Herzpatienten erkannt. Manche Katzen sterben am Sekundentod ohne jemals Anzeichen einer Herzerkrankung entwickelt zu haben (KITTLESON et al., 1999; RUSH et al., 2002; PAIGE et al., 2009). Auskultatorische Auffälligkeiten bei der HCM sind Arrhythmien und Herzgeräusche. Sie können jedoch lediglich intermittierend auftreten oder auch vollständig fehlen. Besonders in Fällen mit milder bis moderater Hypertrophie zeigen Katzen häufig keine auskultatorischen Auffälligkeiten (RUSH et al., 2002; COTE et al., 2004; KITTLESON, 2005; PAIGE et al., 2009; ABBOTT, 2010). Das Vorliegen einer Herzerkrankung kann daher bei einer alleinigen klinischen

Untersuchung verpasst werden. Desweiteren kann es bei der Katze durch DRVOTO zur Entstehung von Herzgeräuschen, ohne eine zugrunde liegende Herzerkrankung kommen. Anhand der Auskultation ist keine Unterscheidung zwischen einem Herzgeräusch aufgrund einer HCM und einem DRVOTO möglich (RISHNIW & THOMAS, 2002; PAIGE et al., 2009). Röntgenaufnahmen zur Beurteilung des Herzens stellen eine nur wenig sensitive Methode für die Diagnosestellung einer HCM dar. Aufgrund der konzentrischen Hypertrophie bei der HCM liegen, insbesondere in frühen Stadien, meist keine merklichen Veränderungen der Herzsilhouette vor. Erst mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung, kann es zu einer Kardiomegalie mit einem vergrößerten linken Atrium kommen. Lungenödeme und Pleuraergüsse sind die häufigsten Röntgenbefunde im CHF (MOISE et al., 1986; RUSH et al., 2002; RIESEN et al., 2007a). Die Echokardiographie ist momentan der Goldstandard zur Unterscheidung der verschiedenen feline Kardiomyopathien sowie für die Diagnose einer HCM (KITTLESON, 2005). Der Herzultraschall ist jedoch nicht immer verfügbar, erfordert eine gute technische Ausstattung sowie Erfahrung des Untersuchers. Die Messung von Biomarkern im Blut ist daher eine attraktive Möglichkeit für die Erkennung einer Herzerkrankung. Sie ist einfach durchzuführen, minimal invasiv, quantitativ und kostengünstig. Der Einsatz eines sensitiven und spezifischen Biomarkers für die Diagnose einer HCM wäre daher gegenüber den nicht eindeutigen klinischen- oder Röntgenuntersuchungen von Vorteil. Von einer HCM betroffene Katzen könnten frühzeitig, vor der Entwicklung klinischer Symptome, mittels Blutentnahme erkannt und mit einem Herzultraschall weiter abgeklärt werden. Ebenso könnte die Relevanz von Herzgeräuschen besser beurteilt werden. In der Humanmedizin stellt die Messung von cTnI im Blut aufgrund seiner hohen Sensitivität den labordiagnostischen Goldstandard für die Diagnose eines Myokardinfarktes dar. Hier werden bereits geringe Erhöhungen der Blutkonzentration als verdächtig für einen Myokardschaden angesehen und weiterführende Untersuchungen empfohlen (ALPERT et al., 2000). Bei der Katze konnten cTnI-Erhöhungen beim Vorliegen einer HCM festgestellt werden (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003).

Das Vorkommen von cTnI im Körper ist auf das Myokard beschränkt. Eine Freisetzung in die Zirkulation erfolgt durch die Schädigung von Herzmuskelzellen

(ADAMS et al., 1993; O'BRIEN et al., 2006; O'BRIEN, 2008). Aufgrund der Spezifität von cTnI für das myokardiale Gewebe, stellt die Messung von cTnI im Blut einen effektiven Test für die Erkennung eines Myokardschadens dar. Die Menge des freigesetzten cTnIs korreliert dabei mit dem Ausmaß einer Schädigung (RICCHIUTI et al., 1998b; WONG et al., 2002; HASSAN et al., 2009). So können anhand der cTnI-Messung Hinweise auf die Schwere eines Schadens gewonnen werden. Abhängig von dem zugrunde liegenden Herzmuskelschaden kommt es zu einem Persistieren von cTnI im Blut oder einem Abfall nach Erreichen der Peak-Konzentrationen. Aufgrund einer hohen Sensitivität des cTnI können bereits geringe myokardiale Schäden festgestellt werden. Es bestehen jedoch keine Zusammenhänge zwischen der Ätiologie oder Pathogenese einer Herzerkrankung und der cTnI-Freisetzung. Dies bedeutet, anhand der cTnI-Konzentration im Blut kann nur ein Herzmuskelschaden, nicht jedoch seine Ursache festgestellt werden. Es konnten cTnI-Konzentrationsanstiege bei verschiedenen Herzerkrankungen nachgewiesen werden. Hierzu gehören z.B. Kardiomyopathien, wie die HCM, ARVC oder DCM, Erkrankungen der Mitral- und Aortenklappe oder ein Perikarderguss (WELLS & SLEEPER, 2008; SERRA et al., 2010). In dieser Arbeit wurden die cTnI-Serumkonzentrationen bei herzgesunden Katzen und Katzen mit einer HCM untersucht. Die Diagnose einer HCM wurde mittels Echokardiographie gestellt. Dies stellt den Goldstandard zur Diagnose und Unterscheidung von Kardiomyopathien dar (ELLIOTT et al., 2008). Die Untersuchung jeder Katze mittels Herzultraschall ermöglichte es, eine vollständige Abklärung des Herzens durchzuführen. Katzen mit anderen Herzerkrankungen als eine HCM konnten daher erkannt, und von einer Studienteilnahme ausgeschlossen werden. Neben einer kardialen Ursache können jedoch auch verschiedene primär nicht kardiale Erkrankungen zu erhöhten cTnI-Konzentration im Blut führen (Tabellen 1 und 2). So üben z.B. Schilddrüsenhormone bei einer Hyperthyreose direkte Effekte auf das kardiovaskuläre System aus, erhöhen den myokardialen Sauerstoffbedarf und können zu ischämischen Schädigungen führen (KLEIN & OJAMAA, 2001). Eine pulmonale Hypertension verursacht über einen erhöhten Pulmonalarterienwiderstand eine Drucküberlastung des rechten Ventrikels, was zu einer herabgesetzten myokardialen Perfusion und Sauerstoffversorgung führt. Während einer Sepsis konnten linksventrikuläre myokardiale Dysfunktionen festgestellt werden. Auch hier werden Ischämien als Ursache vermutet (VER

ELST et al., 2000). Teilweise sind die zugrunde liegenden Mechanismen, die bei systemischen Erkrankungen zu einer Myokardschädigung führen, noch unbekannt. Man geht davon aus, dass ischämische Prozesse oder eine Erhöhung von Katecholaminen infolge von Stress involviert sind (SERRA et al., 2010). Da cTnI bei ischämischen Schädigungen aus dem Myozyten freigesetzt wird, könnte dies eine Erklärung für einen cTnI-Anstieg bei primär nicht-kardialen Erkrankungen darstellen. Bei den Katzen in dieser Studie wurde eine eingehende klinische Untersuchung vorgenommen um Hinweise auf eine systemische Erkrankung zu gewinnen. Zum Ausschluss von Lungenerkrankungen wurden die Katzen auskultiert. Im Ultraschall wurde auf Veränderungen des rechten Ventrikels und die Einflussprofile über der Trikuspidal- und Pulmonalklappe geachtet um eine pulmonale Hypertension nicht zu verpassen. Bei Katzen mit einer linksventrikulären Hypertrophie wurden zum Ausschluss einer Hyperthyreose der Schilddrüsenwert T4 eingeleitet sowie eine Blutdruckmessung durchgeführt. Des Weiteren mussten die aktuellen Nierenwerte Kreatinin und Harnstoff vorliegen. Es wurde außerdem von jeder Katze eine genaue Anamnese aufgenommen. Die Besitzer wurden nach verabreichten Medikamenten, bekannten Erkrankungen oder möglichen Traumen gefragt. Keine der in der Studienpopulation enthaltenen Katzen zeigte Hinweise einer systemischen Erkrankung. Trotz der sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass eine subklinische systemische Erkrankung zu erhöhten cTnI-Konzentrationen im Blut geführt haben kann.

Zur Bestimmung der cTnI-Konzentration im Serum wurde in dieser Studie der Advia Centaur® TnI-Ultra verwendet. Es handelt sich dabei um einen ultrasensitiven cTnI-Assay aus der Humanmedizin. Untersuchungen ergaben eine hohe cTnI-Interspezieshomologie zwischen Menschen, Hunden und Katzen, welche die Verwendung humaner Assays bei diesen Spezies ermöglicht (COLLINSON et al., 2001; RISHNIW et al., 2004). In mehreren Studien wurde die Einsatzmöglichkeit humaner Tn-Assays bei verschiedenen Säugetierspezies, einschließlich bei der Katze bestätigt (O'BRIEN et al., 1997; SLEEPER et al., 2001; CONNOLLY et al., 2003; O'BRIEN et al., 2006). Eine aktuelle Studie evaluierte den Advia Centaur® TnI-Ultra bei Katzen, Hunden, Pferden, Kühen, Ratten und Kaninchen. Anhand dieses Assay konnten bei allen Spezies cTnI-

Anstiege aufgrund kardialer und primär nicht kardialer Krankheiten gemessen werden. Es zeigte sich eine hohe Präzision bei geringen cTnI-Konzentrationen. In dieser Studie konnten cTnI-Konzentrationen von 0,006 ng/ml als untere Nachweisgrenze nachgewiesen werden (SERRA et al., 2010).

In der vorliegenden Studie wurden die cTnI-Konzentrationen bei herzgesunden und equivokalen Katzen sowie bei verschiedenen HCM-Schweregraden (geringgradig, mittelgradig, hochgradig) und zusätzlich bei Katzen mit AT ermittelt. Die Einteilung der Tiere erfolgte mittels Ultraschall. Aufgrund der Heterogenität der myokardialen Hypertrophie wurden die Wanddicken und Papillarmuskeln im 2D-Bild der rechtsparasternalen Längs- und Kurzachse beurteilt (BONAGURA, 2000; KITTELESON, 2005). Nach dem verwendeten Einteilungsschema nach WESS und Mitarbeitern (2011) erfolgte die Stadienzuteilung nicht wie bislang üblich lediglich durch die maximale Wanddicke von LVFWd und IVSd. Die Größe des linken Atriums fand bei der Einteilung der Katzen in die verschiedenen HCM-Gruppen ebenfalls Beachtung (KITTELESON, 2005). Neben prominenten Papillarmuskeln wurden diastolische Wandstärken bereits ab 5,0 mm als equivokal betrachtet und daher getrennt untersucht (GUNDLER et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2011). Nach dem verwendeten Einteilungsschema wurden manche Tiere die bisher als mild eingestuft waren, nun als mittelgradig beurteilt und einige Katzen die bisher als mittelgradig befundet wurden, der hochgradigen Gruppe zugeteilt. Der Vorteil dieser Einteilung besteht darin, dass auch die Vorhofgröße in die Beurteilung einfließt. Ein vergrößertes linkes Atrium stellt die physiologische Folge einer HCM dar und reflektiert somit den Schweregrad der Erkrankung (KITTELESON, 2005). Durch die Verwendung von 5,0 mm Wanddicke als oberen Referenzwert für herzgesunde Katzen wurden manche Katzen, die bisher als gesund galten, in die equivokale Gruppe eingeteilt. Hierdurch sollte sichergestellt werden, dass ausschließlich herzgesunde Tiere die Kontrollgruppe bilden. Das in dieser Arbeit verwendete Einteilungsschema sollte bei Studienvergleichen berücksichtigt werden. Trotz strenger Ultraschallkriterien konnte nicht ausgeschlossen werden, dass bei den herzgesunden Tieren myokardiale Schäden auf zellulärer Ebene vorlagen, die eventuell zu einer cTnI-Erhöhung geführt haben könnten.

Patientencharakterisierung

Bei der Patientencharakterisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung. Die Katzen der herzgesunden Gruppe waren jünger als die Katzen in der HCM-und der equivokalen Gruppe. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik viele junge Rassekatzen zur Zuchtuntersuchung vorgestellt wurden. Um eine möglichst große Katzenpopulation zu erhalten und die cTnI-Werte auch bei jungen Katzen zu evaluieren, wurden diese Tiere in die Untersuchungen eingeschlossen. Es waren jedoch auch in der HCM-Gruppe einige junge Katzen ab einem Alter von vier Monaten vertreten. Die häufigsten schon früh von einer HCM betroffenen Rassen waren BKH, MC und EKH. Ein früher Krankheitsbeginn bei der BKH und der MC wurde bereits in verschiedenen Studien festgestellt (KITTLESON et al., 1999; GODIKSEN et al., 2011; GRANSTROM et al., 2011). Das Durchschnittsalter der betroffenen Katzen betrug 8,2 Jahre mit einem Minimum von vier Monaten und einem Maximum von 19,5 Jahren. Diese Altersspanne entspricht den Angaben in der Literatur (KITTLESON, 2005).

In verschiedenen Studien waren männliche Tiere häufiger als weibliche von einer HCM betroffen (RUSH et al., 2002; RIESEN et al., 2007b; PAYNE et al., 2010). Dieses Übergewicht seitens der männlichen Katzen lag mit 85 % auch in dieser Arbeit vor. Eine ebenfalls inhomogene Geschlechtsverteilung mit 75 % weiblichen Katzen war in der herzgesunden Gruppe zu beobachten. Das Überwiegen weiblicher gesunder Tiere kann teilweise auf die vermehrte Vorstellung von Katzen vor einem Zuchteinsatz zurückgeführt werden.

Einflussfaktoren

Es wurde der Einfluss des Alters auf die cTnI-Konzentration in der herzgesunden Kontrollgruppe untersucht. In der Population dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der cTnI-Konzentration festgestellt werden. In der graphischen Darstellung mittels Streudiagramm war jedoch ein leichter cTnI-Anstieg mit zunehmendem Alter zu beobachten. In der Literatur existieren nur wenige Informationen über die cTnI-Konzentrationen mit ansteigendem Lebensalter bei der Katze. In einer Studie von CONNOLLY und Mitarbeitern (2009) lag keine Korrelation zwischen beidem vor, während in einer

anderen Studie erhöhte cTnI-Konzentrationen bei alten Katzen beobachtet wurden (SERRA et al., 2010). Bei gesunden Menschen und gesunden Hunden zeigte sich in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen zunehmendem Lebensalter und einem cTnI-Anstieg im Blut (OYAMA & SISSON, 2004; CLERICO et al., 2008; SAUNDERS et al., 2009; LJUNGVALL et al., 2010; WEISS et al., 2010c). Mögliche Ursachen für den cTnI-Anstieg sind physiologische myokardiale Umbauvorgänge. Die Alterungsprozesse des Herzens bei Mensch und Tier werden von einem progressiven Myozytenverlust begleitet, der nach Eintritt in die Geschlechtsreife beginnt. Als Folgen von myokardialer Nekrose und Apoptose konnten im alternden Herzen interstitielle Fibrosen und Ersatzfibrosen nachgewiesen werden (ANVERSA et al., 1986; ANVERSA et al., 1990; OLIVETTI et al., 1991; KAJSTURA et al., 1996). Die genauen Ursachen für den Verlust von Myozyten sind unbekannt. Es wurden jedoch eine Reduktion der Kapillardichte sowie degenerative Veränderungen der Koronargefäße mit zunehmendem Alter festgestellt, die zu einer ischämischen Schädigung führen können (FERRARI et al., 2003; OXENHAM & SHARPE, 2003).

Eine mögliche Erklärung, warum in dieser Studie keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und einem cTnI-Anstieg beobachtet werden konnte, war das mit vier Jahren relativ junge Durchschnittsalter der untersuchten herzgesunden Katzen. Mit der Untersuchung einer älteren herzgesunden Population wäre eventuell ein deutlicherer Einfluss des Alters auf das cTnI erkennbar. Ein ansteigendes cTnI mit zunehmendem Alter könnte einen höheren Cut-off-Wert bei alten Katzen zur Unterscheidung zwischen herzgesunden und HCM-kranken Tieren erforderlich machen. In dieser Studie wurde unter Verwendung aller herzgesunden Katzen ein Cut-off-Wert von 0,06 ng/ml errechnet. Trotz des relativ jungen Durchschnittsalters beinhaltete die herzgesunde Gruppe einige ältere Tiere. Wie in Abbildung 8 zu erkennen ist, befanden sich die cTnI-Konzentrationen bei den Katzen im Alter von über fünf Jahren mit Ausnahme von zwei Tieren unterhalb dieses Cut-off-Wertes. Die Untersuchung einer älteren Population würde den errechneten Cut-off-Wert höchstwahrscheinlich nicht verändern. Das Alter scheint somit nach dieser Studie keinen Einfluss auf den errechneten Cut-off-Wert auszuüben und ist daher für den klinischen Alltag vernachlässigbar. Eine weitere Ursache für den beobachteten Anstieg der cTnI-Konzentration wäre eine Erkrankung auf myokardialer Ebene, deren Diagnose

mittels der Ultraschalluntersuchung nicht möglich war.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der cTnI-Konzentrationen bei herzgesunden Katzen beobachtet werden. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie bei Dobermännern (WEISS et al., 2010c). Es existieren nur wenige Untersuchungen in denen der Einfluss des Gewichtes auf die cTnI-Konzentration ermittelt wurde. Eine Studie aus der Humanmedizin untersuchte den Einfluss von Adipositas auf cTnI nach körperlicher Anstrengung. Die cTnI-Konzentrationen unterschieden sich dabei nicht zwischen dünnen, adipösen und obesem Studienteilnehmern (EIJSVOGELS et al., 2011). In einer weiteren Studie konnte auf cTnT ebenfalls kein Gewichtseinfluss festgestellt werden (DEFILIPPI et al., 2010). Das Körpergewicht scheint somit keinen Einfluss auf die cTnI-Konzentration im Blut auszuüben.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Geschlechtseinfluss auf die cTnI-Konzentration bei herzgesunden Katzen festgestellt. Kater wiesen dabei ein signifikant höheres cTnI als weibliche Tiere auf. Des Weiteren waren innerhalb desselben Geschlechts bei den kastrierten Tieren höhere cTnI-Werte nachweisbar. In der Humanmedizin wurden bei Männern ebenfalls höhere cTnI-Konzentrationen als bei Frauen beobachtet. (WIVIOTT et al., 2004; CLERICO et al., 2008; EGgers et al., 2009). Auch männliche Ratten wiesen ein höheres cTnI als die Weiblichen auf (O'BRIEN et al., 2006; HERMAN et al., 2011). Dies steht entgegen den Ergebnissen zweier Studien bei Hunden, in denen keine Unterschiede beobachtet werden konnten (LAVECCHIO et al., 2009; WEISS et al., 2010c). Es liegen in der Tiermedizin nur wenige Informationen bezüglich möglicher Ursachen für die geschlechtsbedingten cTnI-Konzentrationsunterschiede vor. Studien aus der Humanmedizin konnten bei Männern stärker ausgeprägte apoptotische Prozesse im Myokard im Vergleich zu Frauen feststellen. Auch im Herzversagen unterscheidet sich das Ausmaß des Myozytentodes signifikant zwischen Männern und Frauen. Der Herzmuskel von Frauen scheint zumindest teilweise vor einem nekrotischen und apoptotischen Zelltod geschützt zu sein (OLIVETTI et al., 1995; GUERRA et al., 1999). Männer und Frauen unterscheiden sich des Weiteren hinsichtlich ihres hormonellen Profils. Dem weiblichen Östrogen konnte ein protektiver Effekt auf das Herz nachgewiesen werden. So reduzierte der Östrogenersatz bei postmenopausalen Frauen in einer Studie von NABULSI und Mitarbeitern (1993) das Risiko

kardiovaskulärer Erkrankungen. Ein schwächer ausgeprägter Myozytenverlust bei Frauen und damit auch eine geringere Freisetzung von cTnI als sensitiver Marker für einen Myokardschaden wäre eine mögliche Erklärung für niedrigere cTnI-Konzentrationen beim weiblichen Geschlecht. Als weitere Erklärung für höhere cTnI-Konzentrationen bei männlichen Individuen wurde ein schwereres Herzgewicht diskutiert, welches bei Männern, Katern und männlichen Ratten nachgewiesen wurde (JOSEPH, 1908; OLIVETTI et al., 1995; SALTON et al., 2002; SCHWARZENBERGER et al., 2003; HERMAN et al., 2011). Auch Unterschiede bezüglich der cTnI-Quantität zwischen den Geschlechtern wären eine mögliche Erklärung. Es wurden bereits bei verschiedenen myokardialen Strukturen und funktionellen Proteinen Geschlechtsunterschiede dokumentiert (ROSENKRANZ-WEISS et al., 1994; SCHWARZENBERGER et al., 2003).

Ein kardioprotektiver Einfluss von Östrogenen würde die geringere cTnI-Konzentration bei den in dieser Arbeit untersuchten weiblichen intakten Katzen erklären. Der Anstieg von cTnI nach der Kastration weiblicher Tiere könnte mit der Östrogenreduktion aufgrund des Eingriffes in Verbindung gebracht werden. Da auch bei männlichen Tieren ein cTnI-Anstieg nach der Kastration zu beobachten war, sind wahrscheinlich nicht nur Östrogenkonzentrationen, sondern weitere Faktoren an den Geschlechtsunterschieden beteiligt. Die Ursachen sollten in zukünftigen Studien untersucht werden. Des Weiteren sollten cTnI-Konzentrationen bei Katzen vor und nach einer Kastration bestimmt und daraus der tatsächliche Einfluss des Geschlechtsstatus auf das zirkulierende cTnI ermittelt werden. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob getrennte Cut-off-Werte für weibliche und männliche Tiere sinnvoll sind. In dieser Studie wiesen die Katzen mit einer HCM, mit Ausnahme weniger geringgradiger Fälle, cTnI-Konzentrationen von > 0,06 ng/ml auf. Die herzgesunden Tiere jeden Geschlechts zeigten, mit Ausnahme von drei weiblich intakten Katzen, cTnI-Konzentrationen von < 0,06 ng/ml (Abbildungen 9 und 10). Im klinischen Alltag erscheint daher der Geschlechtseinfluss auf das cTnI gegenüber dem Krankheitseinfluss vernachlässigbar.

CTnI in verschiedenen Schweregraden

Es wurden in dieser Arbeit die cTnI-Konzentrationen von insgesamt 166 Katzen untersucht. Bei 24 der Katzen lag das cTnI unterhalb der Nachweisgrenze von 0,006 ng/ml. Von diesen Tieren waren 21 Katzen als herzgesund, zwei als

geringgradige HCM und eine als equivokal eingestuft.

In bisherigen Studien zu cTnI bei der HCM war der Biomarker bei herzgesunden Katzen nicht, oder nur bei wenigen Tieren nachweisbar (KIRBACH, 2000; SLEEPER et al., 2001; HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003). Diese Studien ergaben cTnI-Konzentrationen herzgesunder Katzen im Bereich von < 0,03 – 0,16 ng/ml mit einem Median von < 0,03 ng/ml (untere Nachweisgrenze) bzw. < 0,2 – 0,25 ng/ml mit einem Median von < 0,2 ng/ml (untere Nachweisgrenze) (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003). In dieser Arbeit lagen die cTnI-Konzentrationen zwischen < 0,006 und 0,336 ng/ml mit einem Median von 0,013 ng/ml. Dies entspricht den Ergebnissen einer aktuellen Studie von SERRA und Mitarbeitern (2010), die bei gesunden Hunden und Katzen Konzentrationen von $0,011 \pm 0,013$ ng/ml mittels des Advia Centaur TnI-Ultra® messen konnten. Für die Unterschiede zu den früheren Studien könnte der Einsatz anderer Assays oder die Verwendung von heparinisiertem Plasma statt dem hier gebrauchten Serum verantwortlich sein. Die bisher verwendeten konventionellen Assays wiesen desweiteren eine geringere Sensitivität im Vergleich zu dem ultrasensitiven Testsystem dieser Arbeit auf. Daher entsprachen die medianen cTnI-Konzentrationen herzgesunder Katzen bisher den unteren Nachweisgrenzen. Ursachen für ein nachweisbares cTnI trotz echokardiographisch unauffälliger Herzen, können verschiedene systemische Erkrankungen darstellen (WELLS & SLEEPER, 2008). Auch ein Zellschaden auf Ebene der Myozyten, welcher mittels Echokardiographie nicht feststellbar war, könnte eine cTnI-Erhöhung bedingen. In der Humanmedizin werden bereits geringe cTnI-Konzentrationsanstiege als diagnostischer und prognostischer Faktor betrachtet (LATINI et al., 2007; MELANSON et al., 2007). Bei der Beurteilung von Studienergebnissen muss jedoch beachtet werden, dass ultrasensitive cTn-Assays den Nachweis immer geringerer zirkulierender cTn-Mengen im Blut ermöglichen. So werden „detektierbare“ Konzentrationen zunehmen und sollten daher von „erhöhten“ Konzentrationen unterschieden werden (TWERENBOLD et al., 2011). CTnI war in dieser Arbeit bei 76 % der als gesund eingestuften Katzen nachweisbar. Die mediane Konzentration lag bei 0,013 ng/ml. Es wäre interessant die Katzen in Zukunft zu verfolgen, um weitere Aufschlüsse über physiologische cTnI-Konzentrationen zu gewinnen.

In der vorliegenden Studie war die mediane cTnI-Konzentration der

Kontrollgruppe signifikant niedriger als in allen HCM-Gruppen. Dies entspricht den Ergebnissen zweier Studien, die ebenfalls einen signifikanten Unterschied des Biomarkers zwischen gesunden Katzen und Katzen mit einer HCM feststellen konnten (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003). Neben dem Unterschied der medianen cTnI-Konzentration zwischen den herzgesunden und an HCM erkrankten Katzen, war in der vorliegenden Studie ein cTnI-Anstieg mit zunehmendem HCM-Schweregrad festzustellen. Die Gruppenvergleiche ergaben statistisch signifikante cTnI-Konzentrationsunterschiede zwischen allen untersuchten Gruppen (gesund, equivokal, geringgradig, mittelgradig, hochgradig, AT). Lediglich zwischen der gering- und mittelgradigen Gruppe konnte kein Unterschied festgestellt werden. Für den mit zunehmendem Schweregrad bedingten Anstieg des cTnIs als Marker für einen Myokardschaden sind verschiedene Ursachen denkbar. Bei Menschen und Katzen mit einer HCM wurden strukturelle Veränderungen der intramuralen Arteriolen festgestellt. Die betroffenen Arteriolen wiesen dabei eine verdickte Gefäßwand mit einer Abnahme des Lumens auf (small vessel disease) (MARON et al., 1986; LIU et al., 1993; SCHWARTZKOPFF et al., 1998). Eine Verkleinerung des Gefäßlumens kann zu einem reduzierten Blutfluss und damit zu einer myokardialen Ischämie führen. Dauert die Ischämie an, sind Zellnekrosen und die Bildung von Bindegewebe die Folge. In histologischen Untersuchungen wurden in Gewebebereichen mit beachtlicher myokardialer Fibrose häufig veränderte Koronararterien beobachtet (MARON et al., 1986; LIU et al., 1993). Es wurde außerdem ein inverser Zusammenhang zwischen dem arteriellen Lumen und dem Hypertrophiegrad festgestellt (KRAMS et al., 1998). Des Weiteren kann eine beeinträchtigte koronare Vasodilatationsfähigkeit für eine myokardiale Ischämie prädisponierend sein (SCHWARTZKOPFF et al., 1998). In verschiedenen Studien konnte weiterhin festgestellt werden, dass bei einer HCM eine reduzierte Dichte der Arteriolen im Verhältnis zur vermehrten Herzmuskelmasse vorliegt. Auch hier wurde eine inverse Beziehung zwischen der Kapillardichte und dem Grad der Hypertrophie beobachtet. Die Zunahme der Herzmuskelmasse in Abwesenheit einer adäquaten Zunahme der Kapillardichte kann in einer Ischämie resultieren (KRAMS et al., 1998; SCHWARTZKOPFF et al., 1998). Eine Untersuchung am Hundemodell mit einer linksventrikulären Hypertrophie und CHF ergab eine beeinträchtigte subendokardiale koronare Funktionsfähigkeit und eine merkliche Zunahme an Kollagen. Es wurde auch hier vermutet, dass die

reduzierte koronare Perfusion bei einer schweren Hypertrophie den Mechanismus für die Myozytennekrose und die Ersatzfibrose darstellt.

Die genannten Prozesse führen zu einer ischämischen Schädigung der Myozyten und des myofibrillären Apparates. Hierdurch können die Freisetzung von cTnI in die Zirkulation sowie die Konzentrationsunterschiede zwischen herzgesunden und an HCM erkrankten Katzen erklärt werden. Wie oben beschrieben, wurden inverse Zusammenhänge zwischen den arteriellen Lumina sowie der Kapillardichte und dem Hypertrophiegrad bei der HCM festgestellt. Dies lässt vermuten, dass mit einer zunehmenden Hypertrophie der fortschreitenden Erkrankung, die ischämische Schädigung der Myozyten und somit auch das cTnI in der Zirkulation zunimmt. Bislang liegen keine weiteren Studien vor, die sich mit den cTnI-Konzentrationen und verschiedenen Schweregraden der HCM befassen. Es waren jedoch bei anderen Spezies hohe cTnI-Konzentrationen mit dem Ausmaß einer ischämischen Herzmuskelschädigung assoziiert. Bei einer experimentellen Koronararterienokklusion am Hundemodell korrelierte die cTnI-Konzentration mit der Infarktgröße (RICCHIUTI et al., 1998b). Hunde mit verschiedenen Kardiomyopathien wiesen bei einer Einteilung nach der ISACHC-Klassifikation in der Klasse II und IIIA signifikant höhere cTnI-Werte auf als die Gruppen IA oder IB (SPRATT et al., 2005). Über die cTnI-Konzentrationen bei der humanen HCM liegen zum momentanen Zeitpunkt keine Veröffentlichungen vor. Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen jedoch Studien aus der Humanmedizin, in denen ebenfalls positive Zusammenhänge zwischen zirkulierendem cTnI und Schweregrad einer Herzerkrankung beobachtet wurden (LA VECCHIA et al., 1997).

Innerhalb der hochgradigen HCM Gruppe wurden im akuten CHF die höchsten cTnI-Werte nachgewiesen. Die cTnI-Konzentrationen von Katzen mit vorausgegangenem CHF, die sich unter Therapie stabil zeigten, waren signifikant niedriger. Katzen, die von einer hochgradigen asymptomatischen HCM betroffen waren, wiesen innerhalb der hochgradigen Gruppe die niedrigsten Werte auf. Auch bei HERNDON und Mitarbeitern (2002) zeigten sich cTnI-Konzentrationsunterschiede zwischen Katzen mit und ohne gegenwärtigem CHF. Diese Beobachtung konnte von CONNOLLY und Mitarbeitern (2003) nicht bestätigt werden. Bei Hunden mit einer zugrunde liegenden Mitralklappenerkrankung, DCM oder einem Perikarderguss waren im CHF

ebenfalls die höchsten cTnI-Konzentrationen nachweisbar (SPRATT et al., 2005). Kommt es im Verlauf einer HCM zur Unfähigkeit des linken Ventrikels ein adäquates Schlagvolumen aufrecht zu erhalten, werden kompensatorische Mechanismen wie das RAAS-System sowie der Sympathikus aktiviert. Die daraus bedingte Wasserretention und Vasokonstriktion wirken sich durch eine weitere Myozytenschädigungen negativ auf den Verlauf der Erkrankung aus und sind an der Entwicklung sowie dem Fortschreiten eines CHF beteiligt (PACKER, 1992; KITTELESON, 1998; TAUGNER, 2001).

Die genannten strukturellen und funktionellen Veränderungen einer fortschreitenden HCM vom asymptomatischen Stadium zur Dekompensation könnten den in der vorliegenden Studie beobachteten cTnI-Anstieg im CHF erklären. In der Humanmedizin korrelierten die cTn-Konzentrationen mit dem Schweregrad eines CHF. Weitere humanmedizinische Studien konnten, wie auch hier, abnehmende cTn-Konzentrationen unter Therapie eines akuten CHF feststellen (LA VECCHIA et al., 1997; DEL CARLO & O'CONNOR, 1999; GOTO et al., 2003). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die Effektivität der kardialen Therapie. Des Weiteren könnte ein Rückgang der cTnI-Konzentration im Blut, wie beim Menschen, einen Hinweis auf den Schweregrad des CHF darstellen (DEL CARLO & O'CONNOR, 1999). In der vorliegenden Studie erfolgte lediglich eine einmalige Blutentnahme. Es wäre interessant, in künftigen Studien die cTnI-Konzentrationen bei Katzen vor, während und nach dem CHF zu verfolgen und auf diese Weise prognostische Informationen zu gewinnen.

In dieser Arbeit lagen signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen der herzgesunden Kontrollgruppe und der equivokalen Gruppe vor. In der equivokalen Gruppe waren Katzen mit prominenten Papillarmuskeln und/oder grenzwertigen Wanddicken eingeschlossen. Eine vermehrte cTnI-Konzentration im Serum könnte darauf hinweisen, dass bereits bei diesen grenzwertigen Tieren mit geringen Ultraschallveränderungen Schäden auf zellulärer Ebene vorlagen. Es sollte in einer Folgeuntersuchung beobachtet werden, ob diese Tiere zukünftig eine HCM entwickeln werden. CTnI wäre somit eine sehr sensitive Möglichkeit der frühzeitigen Diagnostik. Zusätzlich könnten die Ergebnisse eine Bestätigung des hier verwendeten Einteilungsschemas darstellen, nach dem bereits Tiere mit Wanddicken von > 5,0 mm als verdächtig für eine HCM gelten.

Die höchsten cTnI-Konzentrationen wurden bei Katzen mit AT gemessen. Dies entspricht den Beobachtungen von HERNDON und Mitarbeitern (2002). Eine mögliche Erklärung stellt die Freisetzung von skelettalem TnI aufgrund einer ischämischen Schädigung der Skelettmuskulatur und einer Kreuzreaktion mit dem cTnI-Assay dar. Nach Herstellerangaben wurde jedoch in dem hier verwendeten Testsystem eine Kreuzreaktivität von lediglich $< 0,007 \text{ ng/ml}$ beobachtet (PAYNE, 2007). ADAMS und Mitarbeiter (1993) konnten desweiteren keine cTnI-Freisetzung bei akutem oder chronischem Skelettmuskelschaden feststellen, wenn nicht gleichzeitig eine Herzmuskelschädigung vorlag. Bei Katzen mit AT sind häufig die Symptome eines Schocks wie Hypotension, Hypovolämie, Tachykardien oder Tachyarrhythmien feststellbar. Eine reduzierte Sauerstoffversorgung des Myokards mit einer ischämiebedingten cTnI-Freisetzung aufgrund einer verminderten koronaren Perfusion kann die Folge sein (SCHOEMAN, 1999; AGZEW, 2009). Desweiteren liegt der kardial bedingten AT der Katze ein vergrößertes linkes Atrium und somit eine fortgeschrittene Kardiomyopathie zugrunde (KITTLESON, 1998). Wie bereits oben beschrieben wurden steigende cTnI-Konzentrationen mit zunehmendem HCM-Schweregrad beobachtet, wodurch die hohen cTnI-Werte bei der AT ebenfalls erklärt werden könnten.

Cut-Off-Wert

Zur Unterscheidung herzgesunder Katzen von HCM Patienten wurden ROC-Kurven erstellt und verschiedene Cut-off-Werte auf ihre Sensitivität und Spezifität hin untersucht. Der von MedCalc als optimal berechnete Cut-off-Wert ergab eine cTnI-Konzentration im Serum von $> 0,06 \text{ ng/ml}$. Anhand dieses Wertes konnten herzgesunde Katzen von Katzen mit einer geringgradigen, mittelgradigen und hochgradigen HCM mit einer Sensitivität von 91,7 % und einer Spezifität 95,4 % unterschieden werden. Die AUC lag bei 0,95. Es wurden bei diesem Cut-off-Wert nur drei herzgesunde Katzen als falsch-positiv eingestuft. Fünf Katzen mit einer HCM wurden verpasst (falsch negativ). Diese Tiere wiesen alle eine geringgradige HCM auf. Die Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung herzgesunder Tiere von Katzen mit einer mittelgradigen und hochgradigen HCM betragen hier 100 und 95,4 %. Wird bei einer cTnI-Konzentration von $> 0,06 \text{ ng/ml}$ eine weitere kardiologische Abklärung empfohlen, kann eine HCM nach den Ergebnissen dieser Studie rechtzeitig vor-

der Dekompensation erkannt werden.

In der Studie von Herndon und Mitarbeitern (2002) differenzierte ein Cut-off-Wert von $\geq 0,157$ ng/ml die Kontrollgruppe von moderaten bis hochgradigen HCM-Fällen mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 97 %. In einer anderen Studie wies eine cTnI Konzentration von $> 0,2$ ng/ml die Sensitivität und Spezifität von 87 und 84 % zur Differenzierung herzgesunder Katzen von denen mit einer HCM auf (CONNOLLY et al., 2003). Der niedrigere Cut-off-Wert dieser Arbeit im Vergleich zu den vorausgegangenen Studien kann u.a. auf die höhere Sensitivität des verwendeten cTnI-Assays zurückgeführt werden. Während bei HERNDON und CONNOLLY die unteren Nachweisgrenzen bei Konzentrationen von 0,03 und 0,2 ng/ml lagen, waren mittels des hier verwendeten ultrasensitiven Assays bereits cTnI-Konzentrationen ab 0,006 ng/ml nachweisbar. Bei HERNDON und Mitarbeitern erfolgte im Gegensatz zu der vorliegenden Studie nur bei 16 % der Kontrollkatzen ein Ultraschall. Außerdem bestehen große Unterschiede in der Zusammensetzung und Größe der Studienpopulationen zwischen den Studien. Bei HERNDON und Mitarbeitern sind in der Kardiomyopathie-Gruppe nur moderate bis hochgradige HCM-Fälle vertreten, während in der Studie von CONNOLLY und Mitarbeitern und in dieser Arbeit auch Katzen mit einer geringgradigen HCM eingeschlossen waren. Des Weiteren erschwert die fehlende Standardisierung der cTnI-Assays die direkten Studienvergleiche (TATE, 2008).

Korrelation mit Echoparametern

Es wurde die gesamte Studienpopulation auf mögliche Korrelationen zwischen verschiedenen Echoparametern und den cTnI-Konzentrationen untersucht. Bei LVFWd lag eine statistisch signifikante positive Korrelation vor ($p = 0,001$). IVSd und LA/Ao wiesen ebenfalls eine signifikante positive, aber schwache Korrelation mit cTnI auf ($p = 0,001$). Negative signifikante, ebenfalls schwache Korrelationen konnten für LVIDd und LVIDs festgestellt werden. Die beste Korrelation mit der cTnI-Konzentration wies LVFWd mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,693 auf. IVSd und LA/Ao erreichten Werte von 0,493 und 0,516. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint LVFWd den stärksten Einfluss auf die cTnI-Konzentration auszuüben. In den bereits genannten Studien von CONNOLLY und Mitarbeitern (2003) sowie von HERNDON und Mitarbeitern (2002) zeigten sich die stärksten Korrelationen von cTnI mit

Echoparametern ebenfalls für die linksventrikuläre freie Wand. In beiden Studien waren jedoch keine Korrelationen mit weiteren Echoparametern (IVSd, LA/Ao, LVIDd und LVIDs) feststellbar. Bei Hunden mit einer linksventrikulären Hypertrophie aufgrund einer Subaortenstenose konnten ebenfalls moderate Korrelationen von cTnI mit LVFWd und IVSd nachgewiesen werden (OYAMA & SISSON, 2004). Das Fortschreiten einer HCM resultiert in einer zunehmenden Hypertrophie des linken Ventrikels. Mit dem Zunehmen der Wanddicken nimmt das Risiko für die ischämische Schädigung der Myozyten und der anschließenden Zellnekrose mit einer cTnI-Freisetzung zu (KRAMS et al., 1998; SCHWARTZKOPFF et al., 1998). Hierdurch könnten die positiven Korrelationen erklärt werden. Eine mögliche Ursache für die lediglich moderaten Korrelationen könnte das heterogene Bild der HCM darstellen. In manchen Fällen ist nur das Septum, die linksventrikuläre freie Wand oder eine fokale Stelle von der Hypertrophie betroffen, was zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben könnte.

NT-proBNP

Neben cTnI als Marker für einen Myozytenschaden, gibt es weitere im Blut messbare Biomarker, die als Screening-Test für die Diagnose einer Herzerkrankung eingesetzt werden. Hierzu gehören die natriuretischen Peptide. Sie stellen Marker für eine vermehrte Myozytendehnung dar (BRAUNWALD, 2008). BNP wird hauptsächlich von ventrikulären Myozyten aufgrund einer myokardialen Dehnung sowie einer Volumen- und Drucküberladung freigesetzt (HASEGAWA et al., 1993). BNP wird initial als Prohormon produziert (ProBNP). ProBNP wird gespalten und von den Myozyten als aktives BNP und inaktives Ende (NT-proBNP) ins Blut abgegeben. NT-proBNP ist im Vergleich zu BNP weniger anfällig und besitzt eine längere Plasma-Halbwertszeit. NT-proBNP reflektiert dabei die Plasmakonzentration von aktivem BNP (DE LEMOS et al., 2003; SISSON, 2004).

Der Einsatz von NT-proBNP als Screening-Test für die feline HCM wurde in verschiedenen Studien untersucht (HSU et al., 2009; SINGH et al., 2010; WESS et al., 2011). Bei HSU und Mitarbeitern (2009) konnte ein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen herzgesunden und hochgradigen HCM-Fällen festgestellt werden. Zwischen den asymptomatischen Katzen und den herzgesunden Tieren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In einer

Studie mit Maine Coon Katzen erwies sich NT-proBNP inadäquat als Screening-Test für eine milde bis moderate HCM. Teilweise wurden hochgradige HCM Fälle verpasst (SINGH et al., 2010). Eine weitere Studie konnte signifikant höhere NT-proBNP Konzentrationen in der geringgradigen, mittelgradigen und der hochgradigen HCM-Gruppe gegenüber den herzgesunden Katzen zeigen. Zwischen den asymptomatischen Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Die herzgesunde Gruppe wies ein niedrigeres NT-proBNP als die equivokale Gruppe auf, es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Zwischen der NT-proBNP Konzentration und LA/Ao, LVFWd und IVSd wurden signifikante Korrelationen festgestellt. Ein Cut-off-Wert von $> 100 \text{ pmol/L}$ zur Unterscheidung herzgesunder Katzen von denen mit einer HCM jeden Stadiums, wies eine Sensitivität von 92,4 % und Spezifität von 93,3 % auf (WESS et al., 2011). Während in den genannten Studien von HSU und Mitarbeitern sowie SINGH und Mitarbeitern, NT-proBNP lediglich für die Detektion einer schweren HCM nützlich war, konnten in der Studie von WESS und Mitarbeitern erhöhte Plasmakonzentration bei allen Schweregraden der HCM festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Studienergebnissen bei NT-proBNP lagen in dieser Studie signifikante cTnI-Konzentrationsunterschiede zwischen den herzgesunden Tieren und allen Stadien der HCM, einschließlich der equivokalen Gruppe vor. Der signifikante cTnI-Anstieg bereits bei den equivokalen Tieren lässt vermuten, dass cTnI bei myokardialen Veränderungen früher oder in größerer Menge freigesetzt wird, und die Messung von cTnI hiermit sensitiver gegenüber NT-proBNP ist. Ein weiterer Unterschied zeigte sich im Vergleich der verschiedenen Gruppen untereinander. Auch hier konnten signifikante Unterschiede der cTnI-Konzentrationen, mit Ausnahme zwischen der geringgradigen und mittelgradigen Gruppe, festgestellt werden. Während bei NT-proBNP signifikante Korrelationen für LVFWd, IVSd und LA/Ao festgestellt wurden, lagen bei cTnI lediglich für LVFWd signifikante und relevante Korrelationen vor. Dies deutet darauf hin, dass die Messung von NT-proBNP nützlicher für die Detektion morphologischer Veränderungen ist, während cTnI einen Indikator für Schäden auf zellulärer Ebene darstellt. Bei einem Cut-off Wert von $> 0,06 \text{ ng/ml}$ konnten herzgesunde Tiere von denen mit einer HCM jeden Stadiums mit einer Sensitivität von 91,7 % und einer Spezifität von 95,4 % unterschieden werden. Bei diesem Cut-off-Wert wurde keine mittelgradige und hochgradige HCM verpasst.

Die Messung von NT-proBNP stellt einen nützlichen Test für das Screening auf eine HCM dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass cTnI sehr gut als Screening-Test geeignet ist und eventuell Vorteile gegenüber der Messung von NT-proBNP bieten kann. Es wäre interessant in einer weiteren Studie NT-proBNP und cTnI zu messen. So wären direkte Ergebnisvergleiche möglich und es könnte genauer evaluiert werden, welcher der Marker besser für eine frühzeitige Diagnose der HCM geeignet ist. Eventuell könnte die Messung beider Biomarker für ein Screening auf eine HCM sinnvoll sein.

Limitationen

Bei jeder Katze fand eine einmalige Blutentnahme zur Bestimmung der cTnI-Konzentration statt. Es war daher nicht möglich eventuelle Tagesschwankungen und deren möglichen Einfluss auf die Ergebnisse zu untersuchen. Es erfolgte des Weiteren bei keiner der untersuchten Katzen eine histopathologische Untersuchung, weshalb keine Beurteilung des tatsächlichen myokardialen Schadens und der pathologischen Vorgänge möglich war. Der Einfluss verschiedener Medikamente wie Furosemid oder ACE-Hemmer auf die cTnI-Konzentration wurde in dieser Studie ebenfalls nicht evaluiert. Inwiefern Medikamente die cTnI-Konzentration im Blut beeinflussen, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Ausblick

Herzgesunde Katzen wiesen in dieser Studie ein signifikant niedrigeres cTnI als Katzen mit einer HCM jeden Schweregrades auf. Zwischen herzgesunden und equivokalen Katzen konnten ebenfalls signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die cTnI-Konzentrationen im Serum stiegen mit zunehmendem HCM-Schweregrad an. Die Messung von cTnI-Konzentrationen mittels ultrasensitiven Assays im Blut, kann die Echokardiographie zur sicheren Diagnosestellung einer HCM nicht ersetzen. Sie kann jedoch als Screening-Test eingesetzt werden um asymptomatische Katzen mit einer HCM frühzeitig, vor der Entwicklung klinischer Symptome zu erkennen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass dieser Test für einen praktischen Tierarzt ohne Herzultraschall oder für Besitzer mit beschränkten finanziellen Mitteln von Bedeutung ist. Beim Verdacht auf eine Herzerkrankung kann eine cTnI-Messung im Blut erfolgen und entsprechend den Ergebnissen eine weitere Abklärung mittels Herzultraschall empfohlen werden.

Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet besteht bei Katzen mit einer bekannten Rassenprädisposition für eine HCM. Hier könnte mittels regelmäßiger cTnI-Messungen eine gute Überwachung erfolgen. Insbesondere für Züchter ist ein sicherer und einfach durchzuführender Test interessant. Da Zuchttiere schon jung eingesetzt werden sollen, erfolgen die Zuchtuntersuchungen bereits in jungem Alter. Zu diesem Zeitpunkt ist der Herzultraschall häufig unauffällig. Die spätere Entwicklung einer HCM kann jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Gentests erwiesen sich als nicht zuverlässig für die Vorhersage einer HCM. Zuchttiere könnten so, nach einer ersten echokardiographischen Untersuchung, mittels regelmäßiger cTnI-Messungen besser überwacht werden. Da in dieser Studie einige wenige Katzen als falsch negativ beurteilt wurden, sollte eine Zuchtuntersuchung nicht mittels cTnI alleine erfolgen. Eine weitere Möglichkeit für den Einsatz von cTnI wäre die Messung vor Eingriffen in Narkose. Der Vorteil besteht darin, dass eine Katze mit erhöhter cTnI-Konzentration vor der Narkoseeinleitung kardiologisch untersucht, und eine Kardiomyopathie rechtzeitig diagnostiziert werden kann. Somit könnte das Risiko für Narkosezwischenfälle reduziert werden.

Katzen die eine cTnI-Konzentration $> 0,06 \text{ ng/ml}$ aufweisen, sollten eine weitere kardiologische Abklärung mittels Herzultraschall erhalten. Bei diesem Cut-off-Wert wurde in dieser Studie keine Katze mit einer mittelgradigen oder hochgradigen asymptomatischen HCM verpasst. Bei $c\text{TnI} > 0,06 \text{ ng/ml}$ wurden nur 3,4 % der Katzen als falsch positiv und 8,3 % als falsch negativ beurteilt. Die falsch negativen Katzen wiesen lediglich eine geringgradige HCM auf.

Für die Zukunft wäre es interessant zu verfolgen, ob und wie viele der equivakalen Katzen eine HCM entwickeln werden. Außerdem wäre es interessant zu evaluieren, ob die cTnI-Konzentrationen ebenso wie in der Humanmedizin von prognostischem Nutzen sind. In dieser Studie waren lediglich Katzen mit einer HCM eingeschlossen. Es sollten daher in zukünftigen Studien die cTnI-Konzentrationen bei weiteren feline Kardiomyopathien evaluiert und das Unterscheidungspotential von cTnI ermittelt werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die HCM ist die häufigste Herzerkrankung bei der Katze. Sie ist insbesondere in frühen Stadien klinisch schwer zu diagnostizieren, da die für Hunde typischen Anzeichen einer Herzerkrankung wie Husten oder Leistungsschwäche meistens fehlen. Auskultatorische Auffälligkeiten, wie Herzgeräusche oder Arrhythmien sind nicht immer vorhanden. Zum momentanen Zeitpunkt stellt der Herzultraschall den Goldstandard zur Diagnosestellung einer HCM dar. Die Echokardiographie erfordert jedoch eine gute technische Ausstattung sowie Erfahrung des Untersuchers. Es besteht daher der Bedarf an einfach durchzuführenden, sicheren und kostengünstigen Tests für die Diagnose einer HCM. Die Messung des herzspezifischen Biomarkers cTnI im Serum könnte als Screening-Test für die fröhe Diagnosestellung einer HCM von Bedeutung sein.

Ziel dieser Studie war die Ermittlung der cTnI-Konzentrationen bei verschiedenen HCM-Schweregraden und bei herzgesunden Katzen. Es sollte evaluiert werden, ob die Verwendung eines ultrasensitiven cTnI-Assays als Screening-Test für die HCM geeignet ist. Zusätzlich wurde der Einfluss verschiedener Faktoren sowie von Echoparametern auf die cTnI-Konzentration im Serum untersucht.

Insgesamt wurden zwischen 2009 und 2011 bei 166 Katzen die cTnI-Serumkonzentrationen bestimmt. Die Messung des cTnI wurde von IDEXX unter Verwendung des ADVIA Centaur® TnI-Ultra durchgeführt. Von den untersuchten Katzen waren 87 herzgesund und 60 von einer geringgradigen, mittelgradigen oder hochgradigen HCM betroffen. 15 Katzen wurden als equivokal beurteilt und vier Katzen wurden mit AT vorgestellt.

Die herzgesunde Kontrollgruppe wies ein statistisch signifikant niedrigeres cTnI auf als die Katzen mit einer HCM jeden Stadiums. Mit zunehmendem HCM-Schweregrad stieg auch die cTnI-Konzentration an. Es konnten bereits zwischen den herzgesunden und equivokalen Katzen signifikante Konzentrationsunterschiede festgestellt werden. Weitere signifikante Unterschiede traten beim Vergleich der verschiedenen Gruppen untereinander auf. Lediglich zwischen der geringgradigen und mittelgradigen Gruppe war kein Unterschied der medianen cTnI-Konzentrationen feststellbar. Die höchsten cTnI-Werte waren in der Gruppe der AT messbar. In der gesunden Population übten

das Alter, ebenso wie das Gewicht, keinen Einfluss auf die cTnI-Konzentration im Serum aus. Es konnte jedoch in der herzgesunden Gruppe ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der cTnI-Konzentration festgestellt werden. Katzen wiesen hier ein höheres cTnI als Kater auf. Bei kastrierten Tieren war die Konzentration höher als bei unkastrierten. Bei den Echoparametern wurde ein relevanter signifikanter Einfluss von LVFWd auf die cTnI-Konzentration festgestellt. Die weiteren Parameter IVSd, LVIDd, LVIDs und LA/Ao übten einen signifikanten, jedoch schwachen Einfluss aus. Bei einem Cut-off-Wert von $> 0,06$ ng/ml konnten herzgesunde Katzen von Katzen mit einer HCM jeden Stadiums mit einer Sensitivität von 91,7 % und einer Spezifität von 95,4 % unterschieden werden. Bei diesem Cut-off-Wert wurde keine Katze mit einer mittelgradigen oder hochgradigen asymptomatischen HCM verpasst.

Die Messung der cTnI-Serumkonzentration kann den Herzultraschall zur sicheren Diagnosestellung und Bestätigung einer HCM oder zur Beurteilung des Schweregrades nicht ersetzen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch, dass die Messung von cTnI mittels ultrasensitiven Assays hervorragend zum Screening für die HCM geeignet ist und als zusätzlicher Test eingesetzt werden kann. Anhand des hier ermittelten Cut-off-Wertes von $> 0,06$ ng/ml wurden alle asymptomatischen Katzen mit einer mittelgradigen und hochgradigen HCM erkannt. Um eine eventuell vorliegende HCM nicht zu verpassen, sollten daher Katzen mit diesem oder höheren cTnI-Konzentrationen ab einem cTnI Wert von 0,06 ng/ml mittels Ultraschall weiter untersucht werden.

VII. SUMMARY

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common cardiac disease in cats (KITTLESON, 1998). The clinical diagnosis is difficult, especially in the early stages of the disease. Clinical findings such as arrhythmias or heart murmurs are variably present and sometimes difficult to hear. Most of the cats with HCM remain subclinical until sudden death occurs or until there is development of congestive heart failure (CHF). Some cats are presented with symptoms of arterial thromboembolic disease. Echocardiography is the gold-standard to establish a diagnosis, especially in asymptomatic cats. However, echocardiography requires appropriate technical facilities, an experienced investigator and is comparatively expensive. Blood-based testing to detect cardiomyopathy is attractive because of its uncomplicated method of sample collection, its quantitative nature and a possible superior cost-effectiveness in diagnosis of HCM. Measurement of cardiac specific cTnI in serum samples as a screening test could be of importance for early diagnosis of HCM.

The aim of this study was to evaluate cTnI-concentrations in different stages of HCM and in healthy cats. The study also aimed to evaluate cTnI-ultra as a screening test for diagnosis of HCM and to determine an appropriate cut-off value. Additionally, the influence of different factors and echoparameters on cTnI-concentration in serum was tested.

Between 2009 and 2011 cTnI measurements of 166 cats were performed. Serum cTnI was measured using the ADVIA Centaur® TnI-Ultra. The study population included 87 healthy cats and 60 cats with mild, moderate or severe HCM. 15 cats were equivocal and four cats were presented with clinical signs of arterial thromboembolism.

The median concentration of cTnI in the healthy group was significantly lower compared to all other stages of HCM. CTnI concentrations correlated with severity of HCM. There was a significant difference in cTnI concentrations between the healthy group and the equivocal cats. Within all groups there was no significant difference in cTnI concentrations between the mild and moderate HCM stages. The arterial thromboembolic group had the highest cTnI values. There was no relationship between cTnI and age or weight in the healthy

population.

There was a significant correlation in the healthy group between gender and cTnI-concentration. Female cats showed higher cTnI values than male cats. CTnI in neutered animals was higher than in intact cats. While a significant and relevant correlation between LVFWd and cTnI was found, there was a significant, but weak correlation between IVSd, LVIDd, LVIDs, LA/Ao and cTnI. Sensitivity and specificity using a cut-off value of $> 0,06$ ng/ml for detection of HCM was 91,7 % and 95,4 %, respectively. By means of this cut-off value all cats with moderate and compensated severe HCM were detected.

CTnI should not replace echocardiography to diagnose HCM, or to stage the severity of the disease. However, the results of this study show that measurement of cTnI, using an ultrasensitive assay, is an excellent possibility to screen for HCM. CTnI with a cut-off value of $> 0,06$ ng/ml was useful in detecting all asymptomatic cats with moderate to severe HCM. Cats with cTnI $> 0,06$ ng/ml should be examined by echocardiography.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abbott JA, MacLean HN. Two-dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 111-9.

Abbott JA. Feline hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 685-700.

Adamcova M, Pelouch V. Isoforms of troponin in normal and diseased myocardium. *Physiol Res* 1999; 48: 235-47.

Adams JE, 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-6.

Adams JE, 3rd, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994; 40: 1291-5.

Adin DB, Oyama MA, Sleeper MM, Milner RJ. Comparison of canine cardiac troponin I concentrations as determined by 3 analyzers. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1136-42.

Adin DB, Diley-Poston L. Papillary muscle measurements in cats with normal echocardiograms and cats with concentric left ventricular hypertrophy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 737-41.

Agzew Y. Elevated serum cardiac troponin in non-acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32: 15-20.

Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 104-10.

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.

Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pagani ED, Allen PD. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ Res* 1991; 69: 1226-33.

Anderson PA, Greig A, Mark TM, Malouf NN, Oakeley AE, Ungerleider RM, Allen PD, Kay BK. Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart. *Circ Res* 1995; 76: 681-6.

Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.

Anversa P, Hiler B, Ricci R, Guideri G, Olivetti G. Myocyte cell loss and myocyte hypertrophy in the aging rat heart. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1441-8.

Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Meggs LG, Capasso JM. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 1990; 67: 871-85.

Apple FS, Murakami MM. Serum 99th percentile reference cutoffs for seven cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2004; 50: 1477-9.

Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 2005; 51: 460-3.

Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients

presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. Clin Chem 2008a; 54: 723-8.

Apple FS, Murakami MM, Ler R, Walker D, York M. Analytical characteristics of commercial cardiac troponin I and T immunoassays in serum from rats, dogs, and monkeys with induced acute myocardial injury. Clin Chem 2008b; 54: 1982-9.

Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988a; 12: 426-40.

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

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

Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. CMAJ 2005; 173: 1191-202.

Basit M, Bakshi N, Hashem M, Allebban Z, Lawson N, Rosman HS, Maciejko JJ. The effect of freezing and long-term storage on the stability of cardiac troponin T. Am J Clin Pathol 2007; 128: 164-7.

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

Bhavsar PK, Dhoot GK, Cumming DV, Butler-Browne GS, Yacoub MH, Barton PJ. Developmental expression of troponin I isoforms in fetal human heart. FEBS Lett 1991; 292: 5-8.

Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, Mair J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem* 1998; 44: 1912-8.

Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992; 38: 2203-14.

Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 476-84.

Bonagura JD. Feline echocardiography. *J Feline Med Surg* 2000; 2: 147-51.

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

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

Bremel RD, Weber A. Cooperation within actin filament in vertebrate skeletal muscle. *Nat New Biol* 1972; 238: 97-101.

Bright JM, Herrtage ME, Schneider JF. Pulsed Doppler assessment of left ventricular diastolic function in normal and cardiomyopathic cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 285-91.

Burgener IA, Kovacevic A, Mauldin GN, Lombard CW. Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 277-83.

Campbell FE, Kittleson MD. The effect of hydration status on the echocardiographic measurements of normal cats. *J Vet Intern Med* 2007; 21:

1008-15.

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

Carlson RJ, Navone A, McConnell JP, Burritt M, Castle MC, Grill D, Jaffe AS. Effect of myocardial ischemia on cardiac troponin I and T. *Am J Cardiol* 2002; 89: 224-6.

Casals G, Filella X, Bedini JL. Evaluation of a new ultrasensitive assay for cardiac troponin I. *Clin Biochem* 2007; 40: 1406-13.

Chun R, Kelliher HB, Henik RA, Stepien RL. Comparison of plasma cardiac troponin I concentrations among dogs with cardiac hemangiosarcoma, noncardiac hemangiosarcoma, other neoplasms, and pericardial effusion of nonhemangiosarcoma origin. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237: 806-11.

Church WM, Sisson DD, Oyama MA, Zachary JF. Third degree atrioventricular block and sudden death secondary to acute myocarditis in a dog. *J Vet Cardiol* 2007; 9: 53-7.

Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, Prontera C, Zucchelli GC, Emdin M. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 804-8.

Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 423-49.

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

Connolly DJ, Guitian J, Boswood A, Neiger R. Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *J Feline Med Surg* 2005; 7: 289-300.

Connolly DJ, Brodbelt DC, Copeland H, Collins S, Fuentes VL. Assessment of the diagnostic accuracy of circulating cardiac troponin I concentration to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress. *J Vet Cardiol* 2009; 11: 71-8.

Cote E, Manning AM, Emerson D, Laste NJ, Malakoff RL, Harpster NK. Assessment of the prevalence of heart murmurs in overtly healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 384-8.

Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 113: 1333-44.

Cummins P, Perry SV. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem J* 1978; 171: 251-9.

Dasgupta A, Chow L, Nazareno L, Tso G, Datta P. Performance evaluation of a new chemiluminescent cardiac troponin I assay. *J Clin Lab Anal* 2000; 14: 224-9.

Dasgupta A, Chow L, Wells A, Datta P. Effect of elevated concentration of alkaline phosphatase on cardiac troponin I assays. *J Clin Lab Anal* 2001; 15: 175-7.

de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.

deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults.

JAMA 2010; 304: 2494-502.

DeFrancesco TC, Atkins CE, Keene BW, Coats JR, Hauck ML. Prospective clinical evaluation of serum cardiac troponin T in dogs admitted to a veterinary teaching hospital. J Vet Intern Med 2002; 16: 553-7.

Del Carlo CH, O'Connor CM. Cardiac troponins in congestive heart failure. Am Heart J 1999; 138: 646-53.

Dhoot GK, Gell PG, Perry SV. The localization of the different forms of troponin I in skeletal and cardiac muscle cells. Exp Cell Res 1978; 117: 357-70.

Dhoot GK, Perry SV. Distribution of polymorphic forms of troponin components and tropomyosin in skeletal muscle. Nature 1979; 278: 714-8.

Dhoot GK, Frearson N, Perry SV. Polymorphic forms of troponin T and troponin C and their localization in striated muscle cell types. Exp Cell Res 1979; 122: 339-50.

Di Lisa F, De Tullio R, Salamino F, Barbato R, Melloni E, Siliprandi N, Schiaffino S, Pontremoli S. Specific degradation of troponin T and I by m-calpain and its modulation by substrate phosphorylation. Biochem J 1995; 308 (Pt 1): 57-61.

Diniz PP, de Moraes HS, Breitschwerdt EB, Schwartz DS. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with ehrlichiosis. J Vet Intern Med 2008; 22: 1136-43.

Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Diejen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. Circulation 2004; 109: 23-5.

Ebashi S, Kodama A. A new protein factor promoting aggregation of tropomyosin. J Biochem 1965; 58: 107-8.

Ebashi S, Kodama A, Ebashi F. Troponin. I. Preparation and physiological function. *J Biochem* 1968; 64: 465-77.

Ebashi S, Endo M, Otsuki I. Control of muscle contraction. *Q Rev Biophys* 1969; 2: 351-84.

Ebashi S. Separation of troponin into its three components. *J Biochem* 1972; 72: 787-90.

Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation* 2007; 116: 1907-14.

Eggers KM, Jaffe AS, Lind L, Venge P, Lindahl B. Value of cardiac troponin I cutoff concentrations below the 99th percentile for clinical decision-making. *Clin Chem* 2009; 55: 85-92.

Eijsvogels TM, Veltmeijer MT, George K, Hopman MT, Thijssen DH. The impact of obesity on cardiac troponin levels after prolonged exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2011;

Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 270-6.

Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, Apple FS. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 332-7.

Fan A, Cao Z, Li H, Kai M, Lu J. Chemiluminescence platforms in immunoassay and DNA analyses. *Anal Sci* 2009; 25: 587-97.

Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. *FASEB J* 1995; 9: 755-67.

Feng YJ, Chen C, Fallon JT, Lai T, Chen L, Knibbs DR, Waters DD, Wu AH. Comparison of cardiac troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin for detection of acute ischemic myocardial injury in a swine model. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 70-7.

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

Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2591-7.

Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina TV, Gusev NB. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Mosc)* 1999; 64: 969-85.

Fitzmaurice TF, Brown C, Rifai N, Wu AH, Yeo KT. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem* 1998; 44: 2212-4.

Fonfara S, Loureiro J, Swift S, James R, Cripps P, Dukes-McEwan J. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. *Vet J* 2010; 184: 334-9.

Foohay L, Neighbor S, Buchmelter T, Bayer Health Care LLC DD, Tarrytown, New York Troponin clinical Applications. Bayer Health Care Diagnostics Division
2006: 1-7.

Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human

disease. *Circulation* 1995; 92: 2645-51.

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

Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2065-71.

Fredericks S, Merton GK, Lerena MJ, Heining P, Carter ND, Holt DW. Cardiac troponins and creatine kinase content of striated muscle in common laboratory animals. *Clin Chim Acta* 2001; 304: 65-74.

Fries R, Heaney AM, Meurs KM. Prevalence of the myosin-binding protein C mutation in Maine Coon cats. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 893-6.

Fujino N, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Yasuda T, Kokado H, Mabuchi H. Cardiac troponin T Arg92Trp mutation and progression from hypertrophic to dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2001; 24: 397-402.

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

Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 349-55.

Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, Haglund S, Muller-Bardorff M, Katus HA. Troponin T and I assays show

decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. Clin Chem 2000; 46: 817-21.

Giuliani I, Bertinchant JP, Granier C, Laprade M, Chocron S, Toubin G, Etievent JP, Larue C, Trinquier S. Determination of cardiac troponin I forms in the blood of patients with acute myocardial infarction and patients receiving crystalloid or cold blood cardioplegia. Clin Chem 1999; 45: 213-22.

Godiksen MT, Granstrom S, Koch J, Christiansen M. Hypertrophic cardiomyopathy in young Maine Coon cats caused by the p.A31P cMyBP-C mutation--the clinical significance of having the mutation. Acta Vet Scand 2011; 53: 7.

Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. Physiol Rev 2000; 80: 853-924.

Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Sato K, Ueda R, Dohi Y. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. Heart 2003; 89: 1303-7.

Granstrom S, Nyberg Godiksen MT, Christiansen M, Pipper CB, Willesen JT, Koch J. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of british shorthair cats in denmark. J Vet Intern Med 2011; 25: 866-71.

Greaser ML, Gergely J. Reconstitution of troponin activity from three protein components. J Biol Chem 1971; 246: 4226-33.

Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Kajstura J, Anversa P. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. Circ Res 1999; 85: 856-66.

Guglielmini C, Civitella C, Diana A, Di Tommaso M, Cipone M, Luciani A.

Serum cardiac troponin I concentration in dogs with precapillary and postcapillary pulmonary hypertension. J Vet Intern Med 2010; 24: 145-52.

Gundler S, Tidholm A, Haggstrom J. Prevalence of myocardial hypertrophy in a population of asymptomatic Swedish Maine coon cats. Acta Vet Scand 2008; 50: 22.

Häggström J, Falk T, Nilsfors L, Oisson U, Dajm A, Kresken JG, Ljungvall I, Höglund K, Tidholm. A. M-Mode Measurement of Left Ventricular Wall Thickness in a Large Population of Screened Cats With or Without Hypertrophic Cardiomyopathy. Proceedings of the ACVIM Conference, Denver 2011: 40.

Hagman R, Lagerstedt AS, Fransson BA, Bergstrom A, Haggstrom J. Cardiac troponin I levels in canine pyometra. Acta Vet Scand 2007; 49: 6.

Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac Troponin T for standardization of third generation Troponin T methods. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 128-31.

Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 1623-9.

Harrison A, Amundson S. Evaluation and management of the acutely dyspneic patient: the role of biomarkers. Am J Emerg Med 2005; 23: 371-8.

Hartshorne DJ, Mueller H. Fractionation of troponin into two distinct proteins. Biochem Biophys Res Commun 1968; 31: 647-53.

Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H, Sasayama S. Ventricular expression of brain

natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1993; 88: 372-80.

Hassan AK, Bergheanu SC, Hasan-Ali H, Liem SS, van der Laarse A, Wolterbeek R, Atsma DE, Schalij MJ, Jukema JW. Usefulness of peak troponin-T to predict infarct size and long-term outcome in patients with first acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2009; 103: 779-84.

Hawkins RC. Hemolysis interference in the ortho-clinical diagnostics vitros ECi cTnI assay. Clin Chem 2003; 49: 1226; discussion 7.

Herman E, Knapton A, Rosen E, Zhang J, Estis J, Agee SJ, Lu QA, Todd JA, Lipshultz SE. Baseline serum cardiac troponin I concentrations in Sprague-Dawley, spontaneous hypertensive, Wistar, Wistar-Kyoto, and Fisher rats as determined with an ultrasensitive immunoassay. Toxicol Pathol 2011; 39: 653-63.

Herndon WE, Kittleson MD, Sanderson K, Drobatz KJ, Clifford CA, Gelzer A, Summerfield NJ, Linde A, Sleeper MM. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2002; 16: 558-64.

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

Hirota Y, Furubayashi K, Kaku K, Shimizu G, Kino M, Kawamura K, Takatsu T. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy: a precise assessment of hemodynamic characteristics and clinical implications. Am J Cardiol 1982; 50: 990-7.

Hitchcock SE. Regulation of muscle contraction. Effect of calcium on the affinity of troponin for actin and tropomyosin. Biochemistry 1973; 12: 2509-13.

Hitchcock SE, Huxley HE, Szent-Gyorgyi AG. Calcium sensitive binding of troponin to actin-tropomyosin: a two-site model for troponin action. *J Mol Biol* 1973; 80: 825-36.

Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, Seidman CE, Solomon SD. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 2992-7.

Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833-8.

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

Hunkeler NM, Kullman J, Murphy AM. Troponin I isoform expression in human heart. *Circ Res* 1991; 69: 1409-14.

Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996; 42: 1770-6.

Jaffe AS. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart* 2011; 97: 940-6.

Joseph DR. The Ratio between the Heart-Weight and Body-Weight in Various Animals. *J Exp Med* 1908; 10: 521-8.

Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R, Li P, Li B, Nitahara JA, Chapnick S, Reiss

K, Olivetti G, Anversa P. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. Am J Physiol 1996; 271: H1215-28.

Katrakha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lovgren T, Severina ME, Pulkki K, Vuopio-Pulkki LM, Gusev NB. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. Clin Chem 1997; 43: 1379-85.

Katrakha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Pettersson K, Lovgren T, Bulargina TV, Trifonov IR, Gratsiansky NA, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM, Gusev NB. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. Clin Chem 1998; 44: 2433-40.

Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J Mol Cell Cardiol 1989; 21: 1349-53.

Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. Am J Cardiol 1991a; 67: 1360-7.

Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. Circulation 1991b; 83: 902-12.

Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. Clin Chem 1992; 38: 386-93.

Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute

myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 361: 868-77.

Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 158-68.

Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, Hiroi S, Sasaoka T, Ohbuchi N, Nakamura T, Koyanagi T, Hwang TH, Choo JA, Chung KS, Hasegawa A, Nagai R, Okazaki O, Nakamura H, Matsuzaki M, Sakamoto T, Toshima H, Koga Y, Imaizumi T, Sasazuki T. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet 1997; 16: 379-82.

Kirbach B. Diagnostik von Herzmuskelschäden bei Katzen mit stumpfen Thoraxtraumen über biochemische Parameter im Blut. Tierarztl Prax 2000; 25-33.

Kittleson MD. Hypertrophic Cardiomyopathy In: Small Animal Kardiovascular Medicine. Textbook, St. Louis, Mosby 1998: 347-63.

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

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

Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344: 501-9.

Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otake Y, Hirota Y, Kawamura K. Solitary papillary muscle hypertrophy as a possible form of hypertrophic cardiomyopathy. Jpn Circ J 1998; 62: 811-6.

Koffas H, Dukes-McEwan J, Corcoran BM, Moran CM, French A, Sboros V,

Simpson K, McDicken WN. Pulsed tissue Doppler imaging in normal cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2006; 20: 65-77.

Koffas H, Dukes-McEwan J, Corcoran BM, Moran CM, French A, Sboros V, Simpson K, Anderson T, McDicken WN. Colour M-mode tissue Doppler imaging in healthy cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Small Anim Pract 2008; 49: 330-8.

Kokado H, Shimizu M, Yoshio H, Ino H, Okeie K, Emoto Y, Matsuyama T, Yamaguchi M, Yasuda T, Fujino N, Ito H, Mabuchi H. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac troponin I gene. Circulation 2000; 102: 663-9.

Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 958-65.

Krahn J, Parry DM, Leroux M, Dalton J. High percentage of false positive cardiac troponin I results in patients with rheumatoid factor. Clin Biochem 1999; 32: 477-80.

Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, ten Cate FJ, Serruys PW. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. Circulation 1998; 97: 230-3.

Kraus MS, Calvert CA, Jacobs GJ. Hypertrophic cardiomyopathy in a litter of five mixed-breed cats. J Am Anim Hosp Assoc 1999; 35: 293-6.

La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, Vincenzi M. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. Am J Cardiol 1997; 80: 88-90.

La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, Ometto R. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 644-52.

Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE. Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 1221-6.

Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C, Le Nguyen D, Pau B. New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides. *Mol Immunol* 1992; 29: 271-8.

Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Leclercq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993; 39: 972-9.

Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-9.

LaVecchio D, Marin LM, Baumwart R, Iazbik MC, Westendorf N, Couto CG. Serum cardiac troponin I concentration in retired racing greyhounds. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 87-90.

Leszyk J, Dumaswala R, Potter JD, Collins JH. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. *Biochemistry* 1988; 27: 2821-7.

Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, Guerrero JL, Cape EG, Yoganathan AP, Weyman AE. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 1995; 91: 1189-95.

Linde A, Summerfield NJ, Sleeper MM, Wright FB, Clifford CA, Melgarejo T, Knight DH. Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion. *J Vet Cardiol* 2006; 8: 19-23.

Lippi G, Targher G, Franchini M, Plebani M. Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1183-94.

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

Liu SK, Tilley LP. Animal models of primary myocardial diseases. *Yale J Biol Med* 1980; 53: 191-211.

Liu SK, Maron BJ, Tilley LP. Feline hypertrophic cardiomyopathy: gross anatomic and quantitative histologic features. *Am J Pathol* 1981; 102: 388-95.

Liu SK. Postmortem examination of the heart. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1983; 13: 379-94.

Liu SK, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs. *Am J Cardiol* 1993; 72: 944-51.

Ljungvall I, Hoglund K, Tidholm A, Olsen LH, Borgarelli M, Venge P, Haggstrom J. Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 153-9.

Lobetti R, Dvir E, Pearson J. Cardiac troponins in canine babesiosis. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 63-8.

Maerz I. Echocardiographic measurement of left atrial dimension in healthy cats

and cats with hypertrophic cardiomyopathy Tierarztl Prax 2006; 34: 331-40.

Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. Clin Chim Acta 1996; 245: 19-38.

Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 1077-84.

Marin L. Left ventricular hypertrophy in a closed colony of Persian cats. J Vet Intern Med abstract 1994; 8: 143.

Maron BJ, Roberts WC. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1979; 59: 689-706.

Maron BJ, Sato N, Roberts WC, Edwards JE, Chandra RS. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum. Comparison of fetuses and infants with and without congenital heart disease and patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1979; 60: 685-96.

Maron BJ, Nichols PF, 3rd, Pickle LW, Wesley YE, Mulvihill JJ. Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1984; 53: 1087-94.

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

Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation 1995; 92: 785-9.

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

Mary J, Chetboul V, Sampedrano CC, Abitbol M, Gouni V, Trehiou-Sechi E, Tissier R, Queney G, Pouchelon JL, Thomas A. Prevalence of the MYBPC3-A31P mutation in a large European feline population and association with hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon breed. J Vet Cardiol 2010; 12: 155-61.

McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. Circ Res 1999; 84: 9-20.

Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. Am J Clin Pathol 2007; 128: 282-6.

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

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

Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, Hendrix KP, Kittleson MD. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. Genomics 2007; 90: 261-4.

Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.

Mockel M, Heller G, Jr., Berg K, Klefisch F, Danne O, Muller C, Stork TV, Frei U, Wu AH. The acute coronary syndrome diagnosis and prognostic evaluation by troponin I is influenced by the test system affinity to different troponin complexes. *Clin Chim Acta* 2000; 293: 139-55.

Mohammed AA, Januzzi JL, Jr. Clinical applications of highly sensitive troponin assays. *Cardiol Rev* 2010; 18: 12-9.

Moise NS, Dietze AE, Mezza LE, Strickland D, Erb HN, Edwards NJ. Echocardiography, electrocardiography, and radiography of cats with dilatation cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperthyroidism. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1476-86.

Moolman JC, Corfield VA, Posen B, Ngumbela K, Seidman C, Brink PA, Watkins H. Sudden death due to troponin T mutations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 549-55.

Morjana NA. Degradation of human cardiac troponin I after myocardial infarction. *Biotechnol Appl Biochem* 1998; 28 (Pt 2): 105-11.

Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405-12.

Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH, Apple FS, Francis G, Tang W. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary

syndromes. Clin Chem 2007; 53: 552-74.

Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, Zehlein J, Katus HA. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. Clin Chem 1997; 43: 458-66.

Murphy AM, Jones L, 2nd, Sims HF, Strauss AW. Molecular cloning of rat cardiac troponin I and analysis of troponin I isoform expression in developing rat heart. Biochemistry 1991; 30: 707-12.

Murphy RT, Starling RC. Genetics and cardiomyopathy: where are we now? Cleve Clin J Med 2005; 72: 465-6, 9-70, 72-3

Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. N Engl J Med 1993; 328: 1069-75.

Nakamura RK, Rishniw M, King MK, Sammarco CD. Prevalence of echocardiographic evidence of cardiac disease in apparently healthy cats with murmurs. J Feline Med Surg 2011; 13: 266-71.

Neumayr G, Gaenzer H, Pfister R, Sturm W, Schwarzacher SP, Eibl G, Mitterbauer G, Hoertnagl H. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. Am J Cardiol 2001; 87: 369-71, A10.

Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soults J, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. Circulation 2002; 105: 446-51.

Nyberg M, Koch J, Christiansen M. Intra-allelic Genetic Heterogeneity of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Maine Coon Cat. HGM 2007 Poster abstract

2007; Poster 199

O'Brien PJ, Landt Y, Ladenson JH. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. Clin Chem 1997; 43: 2333-8.

O'Brien PJ, Smith DE, Knechtel TJ, Marchak MA, Pruimboom-Brees I, Brees DJ, Spratt DP, Archer FJ, Butler P, Potter AN, Provost JP, Richard J, Snyder PA, Reagan WJ. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. Lab Anim 2006; 40: 153-71.

O'Brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. Toxicology 2008; 245: 206-18.

Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 246-70.

Ohtsuki I. Molecular arrangement of troponin-T in the thin filament. J Biochem 1979; 86: 491-7.

Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res 1991; 68: 1560-8.

Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1068-79.

Olson TM, Doan TP, Kishimoto NY, Whitby FG, Ackerman MJ, Fananapazir L. Inherited and de novo mutations in the cardiac actin gene cause hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 1687-94.

Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2538-47.

Omura T, Teragaki M, Tani T, Yamagishi H, Yanagi S, Nishikimi T, Yoshiyama M, Toda I, Akioka K, Takeuchi K, et al. Estimation of infarct size using serum troponin T concentration in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1993; 57: 1062-70.

Ooi T, Mihashi K, Kobayashi H. On the polymerization of tropomyosin. *Arch Biochem Biophys* 1962; 98: 1-11.

Otsuki I, Masaki T, Nonomura Y, Ebashi S. Periodic distribution of troponin along the thin filament. *J Biochem* 1967; 61: 817-9.

Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 427-34.

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

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

Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.

Paige CF, Abbott JA, Elvinger F, Pyle RL. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 1398-403.

Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Ravkilde J, Wu AH. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 327-32.

Parmacek MS, Bengur AR, Vora AJ, Leiden JM. The structure and regulation of expression of the murine fast skeletal troponin C gene. Identification of a developmentally regulated, muscle-specific transcriptional enhancer. *J Biol Chem* 1990; 265: 15970-6.

Payne J, Luis Fuentes V, Boswood A, Connolly D, Koffas H, Brodbelt D. Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005). *J Small Anim Pract* 2010; 51: 540-7.

Payne RC. Antibody Selection Criteria For Cardiac Troponin I Assays. Siemens Medical Solutions Diagnostics 2007: 1-4.

Pelander L, Hagman R, Haggstrom J. Concentrations of cardiac Troponin I before and after ovariohysterectomy in 46 female dogs with pyometra. *Acta Vet Scand* 2008; 50: 35.

Perry SV. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Mol Cell Biochem* 1999; 190: 9-32.

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

Phillips GN, Jr., Lattman EE, Cummins P, Lee KY, Cohen C. Crystal structure and molecular interactions of tropomyosin. *Nature* 1979; 278: 413-7.

Phillips GN, Jr., Fillers JP, Cohen C. Tropomyosin crystal structure and muscle regulation. *J Mol Biol* 1986; 192: 111-31.

Phillips GN, Jr. Construction of an atomic model for tropomyosin and implications for interactions with actin. *J Mol Biol* 1986; 192: 128-31.

Plebani M, Mion M, Altinier S, Girotto MA, Baldo G, Zaninotto M. False-positive troponin I attributed to a macrocomplex. *Clin Chem* 2002; 48: 677-9.

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

Potter JD, Gergely J. Troponin, tropomyosin, and actin interactions in the Ca²⁺ regulation of muscle contraction. *Biochemistry* 1974; 13: 2697-703.

Potter JD, Gergely J. The calcium and magnesium binding sites on troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J Biol Chem* 1975; 250: 4628-33.

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

Prosek R, Ettinger S. Biomarkers of Cardiovascular Disease In: Ettinger & Feldman Textbook of Veterinary Internal Medicine. 2010; 7th edn: 268-85.

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-67.

Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, Greten T, Most P, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology* 2000; 93: 249-53.

Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause

false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. Clin Chem 1998a; 44: 1919-24.

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

Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW, Amberger C. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. Schweiz Arch Tierheilkd 2007a; 149: 65-71.

Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW, Amberger C. Echocardiographic screening of purebred cats: an overview from 2002 to 2005. Schweiz Arch Tierheilkd 2007b; 149: 73-6.

Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. Am J Cardiol 1999; 83: 1085-9.

Rishniw M, Thomas WP. Dynamic right ventricular outflow obstruction: a new cause of systolic murmurs in cats. J Vet Intern Med 2002; 16: 547-52.

Rishniw M, Barr SC, Simpson KW, Winand NJ, Wootton JA. Cloning and sequencing of the canine and feline cardiac troponin I genes. Am J Vet Res 2004; 65: 53-8.

Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a 'new diagnostic mind-set'. Circulation 1994; 89: 872-81.

Roberts WL, Calcote CB, De BK, Holmstrom V, Narlock C, Apple FS. Prevention of analytical false-positive increases of cardiac troponin I on the

Stratus II analyzer. Clin Chem 1997; 43: 860-1.

Rosenkranz-Weiss P, Tomek RJ, Mathew J, Eghbali M. Gender-specific differences in expression of mRNAs for functional and structural proteins in rat ventricular myocardium. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 261-70.

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

Salton CJ, Chuang ML, O'Donnell CJ, Kupka MJ, Larson MG, Kissinger KV, Edelman RR, Levy D, Manning WJ. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1055-60.

Sasse S, Brand NJ, Kyprianou P, Dhoot GK, Wade R, Arai M, Periasamy M, Yacoub MH, Barton PJ. Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure. Circ Res 1993; 72: 932-8.

Saunders AB, Smith BE, Fosgate GT, Suchodolski JS, Steiner JM. Cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations in dogs with severe pulmonic stenosis before and after balloon valvuloplasty. J Vet Cardiol 2009; 11: 9-16.

Schaub MC, Perry SV. The relaxing protein system of striated muscle. Resolution of the troponin complex into inhibitory and calcium ion-sensitizing factors and their relationship to tropomyosin. Biochem J 1969; 115: 993-1004.

Schober K, Todd A. Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. J Vet Cardiol 2010; 12: 1-16.

Schober KE, Kirbach B, Oechtering G. Noninvasive assessment of myocardial

cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. J Vet Cardiol 1999; 1: 17-25.

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

Schoeman JP. Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990-1998). J Feline Med Surg 1999; 1: 221-31.

Schreier T, Kedes L, Gahlmann R. Cloning, structural analysis, and expression of the human slow twitch skeletal muscle/cardiac troponin C gene. J Biol Chem 1990; 265: 21247-53.

Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1089-96.

Schwarzenberger JC, Sun LS, Pesce MA, Heyer EJ, Delphin E, Almeida GM, Wood M. Sex-based differences in serum cardiac troponin I, a specific marker for myocardial injury, after cardiac surgery. Crit Care Med 2003; 31: 689-93.

Schwarzwald CC, Hardy J, Buccellato M. High cardiac troponin I serum concentration in a horse with multiform ventricular tachycardia and myocardial necrosis. J Vet Intern Med 2003; 17: 364-8.

Serra M, Papakonstantinou S, Adamcova M, O'Brien PJ. Veterinary and toxicological applications for the detection of cardiac injury using cardiac troponin. Vet J 2010; 185: 50-7.

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

Shaw SP, Rozanski EA, Rush JE. Cardiac troponins I and T in dogs with pericardial effusion. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 322-4.

Silvestrini P, Piviani M, Alberola J, Rodriguez-Cortes A, Planellas M, Roura X, O'Brian JP, Pastor J. Serum cardiac troponin I concentration in dogs with leishmaniasis. *ACVIM Abstract* 2010: 707.

Singh MK, Cocchiaro MF, Kittleson MD. NT-proBNP measurement fails to reliably identify subclinical hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 942-7.

Sisson DD. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1105-26.

Sleeper MM, Clifford CA, Lester LL. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 501-3.

Smith SGW. A cross sectional study of 140 cats to evaluate the cardiac troponin I assay in the diagnosis and staging of heart disease in general practice. *Abstract ECVIM* 2009: 1332.

Spratt DP, Mellanby RJ, Drury N, Archer J. Cardiac troponin I: evaluation I of a biomarker for the diagnosis of heart disease in the dog. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 139-45.

Stone DB, Timmins PA, Schneider DK, Krylova I, Ramos CH, Reinach FC, Mendelson RA. The effect of regulatory Ca²⁺ on the in situ structures of troponin C and troponin I: a neutron scattering study. *J Mol Biol* 1998; 281: 689-704.

Syska H, Perry SW, Trayer IP. A new method of preparation of troponin I (inhibitory protein) using affinity chromatography. Evidence for three different forms of troponin I in striated muscle. *FEBS Lett* 1974; 40: 253-7.

Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maeda Y. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. *Nature* 2003; 424: 35-41.

Tanaka H, Abe S, Yamashita T, Arima S, Saigo M, Nakao S, Toda H, Nomoto K, Tahara M. Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 433-9.

Tanokura M, Tawada Y, Ohtsuki I. Chymotryptic subfragments of troponin T from rabbit skeletal muscle. I. Determination of the primary structure. *J Biochem* 1982; 91: 1257-65.

Tanokura M, Tawada Y, Ono A, Ohtsuki I. Chymotryptic subfragments of troponin T from rabbit skeletal muscle. Interaction with tropomyosin, troponin I and troponin C. *J Biochem* 1983; 93: 331-7.

Tao T, Gowell E, Strasburg GM, Gergely J, Leavis PC. Ca²⁺ dependence of the distance between Cys-98 of troponin C and Cys-133 of troponin I in the ternary troponin complex. Resonance energy transfer measurements. *Biochemistry* 1989; 28: 5902-8.

Tao T, Gong BJ, Leavis PC. Calcium-induced movement of troponin-I relative to actin in skeletal muscle thin filaments. *Science* 1990; 247: 1339-41.

Tarducci A, Abate O, Borgarelli M, Borrelli A, Zanatta R, Cagnasso A. Serum values of cardiac troponin-T in normal and cardiomyopathic dogs. *Vet Res Commun* 2004; 28 Suppl 1: 385-8.

Tate JR, Heathcote D, Rayfield J, Hickman PE. The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems. *Clin Chim Acta* 1999; 284: 141-9.

Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1489-500.

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

Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, Seidman JG, Seidman CE. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701-12.

Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 247-52.

Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.

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

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

Torricelli F, Girolami F, Olivotto I, Passerini I, Frusconi S, Vargiu D, Richard P, Cecchi F. Prevalence and clinical profile of troponin T mutations among patients with hypertrophic cardiomyopathy in tuscany. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1358-62.

Tsao TC, Bailey K, Adair GS. The size, shape and aggregation of tropomyosin particles. *Biochem J* 1951; 49: 27-36.

Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with

systolic heart failure. Am Heart J 2010; 159: 63-7.

Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Muller C. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? Swiss Med Wkly 2011; 141: w13202.

Vallins WJ, Brand NJ, Dabhade N, Butler-Browne G, Yacoub MH, Barton PJ. Molecular cloning of human cardiac troponin I using polymerase chain reaction. FEBS Lett 1990; 270: 57-61.

van de Kerkhof D, Peters B, Scharnhorst V. Troponin I concentrations in heparinized plasma and serum differ when measured with the Advia Centaur TnI-Ultra assay. Scand J Clin Lab Invest 2008a; 68: 513-5.

van de Kerkhof D, Peters B, Scharnhorst V. Performance of the Advia Centaur second-generation troponin assay TnI-Ultra compared with the first-generation cTnI assay. Ann Clin Biochem 2008b; 45: 316-7.

Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. Mayo Clin Proc 2005; 80: 463-9.

Van Eyk JE, Powers F, Law W, Larue C, Hodges RS, Solaro RJ. Breakdown and release of myofilament proteins during ischemia and ischemia/reperfusion in rat hearts: identification of degradation products and effects on the pCa-force relation. Circ Res 1998; 82: 261-71.

Varga A, Schober KE, Holloman CH, Stromberg PC, Lakritz J, Rings DM. Correlation of serum cardiac troponin I and myocardial damage in cattle with monensin toxicosis. J Vet Intern Med 2009; 23: 1108-16.

Venge P, Johnston N, Lagerqvist B, Wallentin L, Lindahl B. Clinical and analytical performance of the liaison cardiac troponin I assay in unstable coronary artery disease, and the impact of age on the definition of reference limits. A FRISC-II substudy. Clin Chem 2003; 49: 880-6.

Venkatraman G, Harada K, Gomes AV, Kerrick WG, Potter JD. Different functional properties of troponin T mutants that cause dilated cardiomyopathy. *J Biol Chem* 2003; 278: 41670-6.

ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-7.

Wagner AE, Mama KR, Steffey EP, Ferreira TH, Rezende ML. Comparison of the cardiovascular effects of equipotent anesthetic doses of sevoflurane alone and sevoflurane plus an intravenous infusion of lidocaine in horses. *Am J Vet Res* 2011; 72: 452-60.

Wagner I, Mair J, Fridrich L, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac troponin T release in acute myocardial infarction is associated with scintigraphic estimates of myocardial scar. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 537-44.

Wagner T, Fuentes VL, Payne JR, McDermott N, Brodbelt D. Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 171-82.

Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, Spirito P, Matsumori A, Moravec CS, Seidman JG, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-64.

Wells SM, Sleeper M. Cardiac troponins. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008; 18: 235-45.

Wess G. The utility of NT-proBNP to differentiate cardiac and respiratory causes of dyspnea in cats, Abstract. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 707.

Wess G, Sarkar R, Hartmann K. Assessment of left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in various stages of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 1375-82.

Wess G, Schinner C, Weber K, Kuchenhoff H, Hartmann K. Association of A31P and A74T polymorphisms in the myosin binding protein C3 gene and hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon and other breed cats. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 527-32.

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

Wess G, Daisenberger P, Mahling M, Hirschberger J, Hartmann K. Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats. *Vet Clin Pathol* 2011; 40: 237-44.

Wilke A, Funck R, Rupp H, Brilla CG. Effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the cardiac interstitium in heart failure. *Basic Res Cardiol* 1996; 91 Suppl 2: 79-84.

Wilkinson JM, Grand RJ. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature* 1978; 271: 31-5.

Wilkinson JM. Troponin C from rabbit slow skeletal and cardiac muscle is the product of a single gene. *Eur J Biochem* 1980; 103: 179-88.

Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Sabatine MS, Rifai N, Giugliano RP, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Antman EM, Braunwald E. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004; 109: 580-6.

Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D, Robertson DH, Demopoulos LA, DiBattiste P, Cannon CP, Gibson CM. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. Circulation 2002; 106: 202-7.

Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. Clin Chem 1998; 44: 1198-208.

Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? Clin Chim Acta 1999; 284: 161-74.

Wu AH. Cardiac troponin: friend of the cardiac physician, foe to the cardiac patient? Circulation 2006; 114: 1673-5.

Xu C, Craig R, Tobacman L, Horowitz R, Lehman W. Tropomyosin positions in regulated thin filaments revealed by cryoelectron microscopy. Biophys J 1999; 77: 985-92.

Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, Korkmaz ME, Flachskampf F, Garcia M, Thomas JD. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? Heart 2002; 87: 336-9.

Yumoto F, Lu QW, Morimoto S, Tanaka H, Kono N, Nagata K, Ojima T, Takahashi-Yanaga F, Miwa Y, Sasaguri T, Nishita K, Tanokura M, Ohtsuki I. Drastic Ca²⁺ sensitization of myofilament associated with a small structural change in troponin I in inherited restrictive cardiomyopathy. Biochem Biophys Res Commun 2005; 338: 1519-26.

IX. ANHANG

Tabelle 7: ISACHC-Klassifizierung

Stadium	Beschreibung
I	Asymptomatische Tiere
Ia	Im Röntgen keine Vergrößerung des Herzens
Ib	Im Röntgen Vergrößerung des Herzens feststellbar
II	Gering- bis mittelgradige Herzinsuffizienz
III	Hochgradige Herzinsuffizienz
IIIa	Ambulante Therapie der Erkrankung möglich
IIIb	Stationäre Aufnahme zur Stabilisierung notwendig

X. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank geht an

Herrn PD Dr. Gerhard Wess, meinen Doktorvater, für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und seine Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Danke Gerhard, für meine kardiologische Ausbildung, die Förderung sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Frau Univ.-Prof. Dr. Kathrin Hartmann für die Möglichkeit diese Arbeit an der Medizinischen Kleintierklinik zu erstellen.

Frau Dr. Sibylle Thüre und Herrn Dr. Marco Weiss von der Firma IDEXX für die Durchführung der cTnI-Messungen.

Herrn André Klima vom Statistischen Institut für seine geduldige Beratung.

Frau Dr. Lisa Keller und Frau Dr. Julia Simak für ihre Geduld und den großen Anteil an meiner Ausbildung.

„die Kardios“ insbesondere Gerhard, Lisa, Julia, Guy, Johanna, Nadine, Carola, Claudia, Elisabeth, Alexandra und Nina. Ihr habt meine Zeit in der Kardio zu etwas ganz besonderen und unvergesslichen gemacht. Danke für Eure Freundschaft, Unterstützung und die schöne Zeit die wir miteinander hatten.

meine Eltern, Hermann und Birgit Roos. Ihr habt mich immer unterstützt und es mir ermöglicht, meinen Kindheitstraum Tierärztin zu werden, in die Realität umzusetzen. Ihr wart auch in schwierigen Zeiten immer für mich da. Ihr seid die besten Eltern die man sich vorstellen kann. Ohne Euch wäre alles nicht möglich gewesen.

meine Großeltern, Familie Sommer und Familie Oettle: Ihr habt mir stets Rückhalt geboten und mir schon früh die Liebe zu Tieren vermittelt. Mein ganz spezieller Dank gilt meiner Oma Christel, sie hat immer an mich geglaubt und unterstützt wo sie nur konnte.

Jessica Weis und Johanna Wolf, meine Freundinnen und ehemaligen Mitbewohnerinnen. Es war eine sehr schöne Zeit mit Euch, die ich nicht missen möchte.