

**Prospektive, randomisierte Evaluation der Therapie  
maligner ventrikulärer Arrhythmien beim Dobermann**

von Nadine Kasüske

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

München

**Prospektive, randomisierte Evaluation der Therapie  
maligner ventrikulärer Arrhythmien beim Dobermann**

von Nadine Kasüske

aus Stuttgart

München 2015

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

Lehrstuhl: Medizinische Kleintierklinik

Arbeit angefertigt unter Leitung von Privatdozent Dr. Gerhard Wess

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

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

**Korreferent/en:** Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Tag der Promotion: 18. Juli 2015

*Meiner Mama*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.</b>	<b>Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann .....</b>	<b>2</b>
1.1.	Prävalenz und Ätiologie der Krankheit .....	2
1.2.	Krankheitsverlauf und diagnostische Möglichkeiten .....	3
<b>2.</b>	<b>Ventrikuläre Arrhythmien .....</b>	<b>6</b>
2.1.	Mechanismen der kardialen Arrhythmien .....	6
2.1.1.	Kreisende Erregung (Reentry-Mechanismus) .....	6
2.1.2.	Abnormale Automatie .....	7
2.1.3.	Getriggerte Aktivität .....	8
2.1.4.	Ventrikuläre Tachykardie .....	9
2.1.5.	Kammerflimmern .....	9
2.1.6.	Sekudentod .....	10
2.2.	Diagnostische Möglichkeiten .....	10
2.2.1.	Kurzzeit-Elektrokardiogramm .....	10
2.2.2.	Langzeit-Elektrokardiogramm .....	11
2.3.	Therapeutische Möglichkeiten .....	13
<b>3.</b>	<b>Antiarrhythmika .....</b>	<b>13</b>
3.1.	Das Aktionspotential .....	16
3.2.	Gruppeneinteilung der Antiarrhythmika .....	17
3.3.	Wirkmechanismen .....	17
3.3.1.	Klasse I Antiarrhythmika .....	17
3.3.2.	Klasse II Antiarrhythmika .....	19
3.3.3.	Klasse III Antiarrhythmika .....	19
3.3.4.	Klasse IV Antiarrhythmika .....	21
3.4.	Mexiletin .....	22
3.5.	Sotalol .....	24
3.6.	Amiodaron .....	26
3.7.	Antiarrhythmika und automatischer implantierbarer Kardio-Defibrillator	29
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>30</b>
<b>1.</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>30</b>

---

<b>2.</b>	<b>Untersuchungen.....</b>	<b>30</b>
2.1.	Anamnese .....	30
2.2.	Klinische Untersuchung .....	31
2.3.	Kardiovaskuläre Untersuchung .....	31
2.4.	Echokardiographische Untersuchung.....	31
2.4.1.	Zweidimensionale- und Motion-Mode-Echokardiographie.....	32
2.4.2.	Doppler-Echokardiographie .....	33
2.4.3.	Simpson-Scheibchensummationsmethode .....	34
2.5.	Elektrokardiographische Untersuchung .....	35
<b>3.</b>	<b>Einschlusskriterien.....</b>	<b>36</b>
<b>4.</b>	<b>Ausschlusskriterien .....</b>	<b>37</b>
<b>5.</b>	<b>Endpunkte.....</b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>Therapiegruppen.....</b>	<b>38</b>
6.1.	Sotalol und Mexiletin .....	39
6.2.	Amiodaron.....	39
6.3.	Pimobendan .....	39
6.4.	Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren.....	40
6.5.	Diuretika.....	40
<b>7.</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>40</b>
7.1.	Überprüfung der Randomisierung.....	40
7.2.	Verteilung der Endpunkte .....	40
7.3.	Zeit bis all cause mortality, Zeit bis zum Sekudentod oder Therapieversagen, Zeit bis kardiale Ursache .....	41
7.4.	Sekudentod .....	41
7.5.	Effekte auf die Anzahl, Malignität und Geschwindigkeiten der Arrhythmien .....	41
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>42</b>
<b>1.</b>	<b>Gesamtpopulation .....</b>	<b>42</b>
<b>2.</b>	<b>Überprüfung der Randomisierung.....</b>	<b>42</b>
<b>3.</b>	<b>Verteilung der Aufnahmekriterien.....</b>	<b>45</b>
<b>4.</b>	<b>Verteilung der Endpunkte.....</b>	<b>46</b>
4.1.	Definierte Endpunkte .....	46

---

<b>5.</b>	<b>Zeitlicher Verlauf bis zum Erreichen der Endpunkte.....</b>	<b>49</b>
5.1.	Vergleich der Gruppen mit Endpunkt all cause mortality.....	49
5.2.	Vergleich der Gruppen mit den Endpunkten Sekudentod und Therapieversagen .....	51
5.3.	Vergleich der Gruppen mit jeweils einem der beiden Endpunkte .....	53
5.4.	Vergleich der Gruppen mit den Endpunkten kardiale Ursachen.....	55
<b>6.</b>	<b>Sekudentod .....</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>Effekte auf die Anzahl, Malignität und Geschwindigkeiten der Arrhythmien .....</b>	<b>58</b>
7.1.	Effekte auf die Anzahl an ventrikulären Extrasystolen.....	58
7.2.	Effekte auf die maximale Geschwindigkeit der ventrikulären Extrasystolen .....	62
7.3.	Effekte auf die Malignität der ventrikulären Extrasystolen .....	64
<b>8.</b>	<b>Nebenwirkungen .....</b>	<b>66</b>
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>68</b>
1.	Einschlusskriterien.....	68
2.	Randomisierung .....	69
3.	Verteilung der Endpunkte.....	71
4.	Prognostische Faktoren .....	74
5.	Zeitlicher Verlauf .....	76
6.	Therapieeffekte.....	78
7.	Limitationen.....	81
8.	Ausblick.....	82
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>83</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>85</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>87</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>103</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>112</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

2-D	zweidimensional
300/min	300 Herzschläge pro Minute
Abb.	Abbildung
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
Ao	Durchmesser der Aorta
AP	Aktionspotential
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV	Atrioventrikular
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
cAMP	cyklisches Adenosin Monophosphat
cTnI	Kardiales Troponin-I
CW	Continuous-Wave-Doppler
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DoCM	Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
Holter	24-Stunden-EKG
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
IVSd	Durchmesser des interventrikulären Septums in der Diastole
IVSs	Durchmesser des interventrikulären Septums in der Systole
KFZ	Kapilläre Füllungszeit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LA	Durchmesser des linken Atriums
LA/Ao	Verhältnis von linkem Atrium zur Aorta
LVIDd	linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole
LVIDs	linksventrikulärer Innendurchmesser in der Systole
LVPWd	Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand in der Diastole
LVPWs	Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand in der Systole
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
msec	Millisekunde
M-Mode	Motion-Mode
NT-proBNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
PW	Pulsed-Wave-Doppler
RP	Ruhemembranpotential
sec	Sekunde
SSSM	Simpson-Scheibchensumimationsmethode
VES	ventrikuläre Extrasystole
VES-Anzahl	Anzahl ventrikulärer Extrasystolen in 24 Stunden
V-Max	Maximale Geschwindigkeit der ventrikulären Extrasystolen
VES/24 Stunden	ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden
VTac	ventrikuläre Tachykardie
VTacs	ventrikuläre Tachykardien

## I. EINLEITUNG

Bisher gibt es keine eindeutigen Studien zur antiarrhythmischen Dauertherapie bei der Dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann (DoCM) oder bei den familiär bedingten ventrikulären Arrhythmien des Deutschen Schäferhundes und des Boxers. In einer ersten retrospektiven Studie wurde der Einsatz verschiedener Antiarrhythmika bei Dobermännern mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien evaluiert. Dabei wurden die Natriumkanal-Blocker (Mexiletin, Procainamid, Quinidin und Tocainid), Beta-Blocker (Atenolol) und Kaliumkanal-Blocker (Amiodaron), teilweise auch in Kombination miteinander eingesetzt (CALVERT & BROWN, 2004). Die Ergebnisse sprachen nicht eindeutig für eines dieser Medikamente. Dennoch konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Antiarrhythmika den plötzlichen Herztod durchschnittlich um 78 bis 345 Tage verzögern kann. Im Gegensatz sterben nicht behandelte Hunde mit ventrikulären Extrasystolen (VES) innerhalb von drei bis 38 Tagen am plötzlichen Herztod (CALVERT & BROWN, 2004). In einer anderen Studie wurden vier verschiedene Antiarrhythmika (Atenolol, Procainamide, Sotalol, Mexiletin zusammen mit Atenolol) bei Boxern mit familiär bedingten ventrikulären Arrhythmien miteinander verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass vor allem die Therapie mit Sotalol und Mexiletin zusammen mit Atenolol eine signifikante Reduzierung der VES bewirkten (MEURS et al., 2002). Des Weiteren gibt es noch eine Studie über den Einsatz von Mexiletin und Sotalol als Kombinationstherapie bzw. Mexiletin und Sotalol als Monotherapie bei Deutschen Schäferhunden mit familiär bedingten ventrikulären Arrhythmien. Auch hier konnte gezeigt werden, dass durch die Kombinationstherapie Mexiletin und Sotalol zumindest die Anzahl der VES signifikant reduziert werden konnte (GELZER et al., 2010).

Das Ziel dieser prospektiven, randomisierten Studie war es, den Einfluss einer Therapie mit Sotalol & Mexiletin oder Amiodaron auf eine Verlängerung der Überlebenszeit ausgewählter Dobermann-Pinscher zu untersuchen. Dreiundvierzig Dobermännern mit schweren Rhythmusstörungen, die auch für eine DoCM typische Echoveränderungen haben konnten, wurden prospektiv und randomisiert einer der beiden Therapiegruppen zugeteilt und in regelmäßigen Abständen kontrolliert.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann**

Vor allem mittelgroße und große Hunderassen sind von der Dilatatativen Kardiomyopathie (DCM) betroffen. Häufig treten bei Dobermännern als erste Veränderung ventrikuläre Rhythmusstörungen auf, die zu oder vor morphologischen Veränderungen am Herz vorkommen können. Diese Rhythmusstörungen sind eine der häufigsten Todesursachen der betroffenen Dobermänner, da diese zu Kammerflimmern führen können und die Patienten am plötzlichen Herztod versterben. Auch kongestives Herzversagen ist eine häufige Todesursache (CALVERT et al., 1982; TIDHOLM & JONSSON, 1997; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2010a).

#### **1.1. Prävalenz und Ätiologie der Krankheit**

In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass 58 % der Dobermänner in Europa von der DCM betroffen sind (WESS et al., 2010b). Auch Studien in Nordamerika zeigten eine Häufigkeit von Dobermännern mit einer DCM von 45 % bis 63 % (HAZLETT et al., 1983; O'GRADY, 1998; CALVERT & MEURS, 2000). Die DoCM ist eine familiäre Erkrankung mit autosomal dominantem Erbgang. Wie beim Menschen versucht man auch beim Dobermann das ursächliche Gen zu lokalisieren. Bisher wurde beim Mensch 24 autosomale Gene identifiziert (FATKIN & GRAHAM, 2002). Die Suche nach einer Mutation im kardialen Aktin-Gen, welches beim Menschen bei familiär bedingter DCM häufig verändert ist, blieb beim Tier bisher erfolglos (MEURS et al., 2007). Eine erst kürzlich veröffentlichte europäische Studie zeigte, dass circa 50 % aller betroffenen Dobermänner auf dem Chromosom 5 eine Mutation aufgewiesen haben (MAUSBERG et al., 2011).

Auch wenn die häufigste Ursache der DCM beim Dobermann familiär bedingt ist, sollten seltener auftretende Ursachen wie Taurin- und Carnitinmangel, metabolische und immunologische, infektiöse oder aber auch durch Tachykardien, Medikamente oder Toxine induzierte sekundäre Myokardschäden ausgeschlossen werden können (ATWELL & KELLY, 1980; DAVIES, 1984; SCHULTHEISS & BOLTE, 1985; ATKINS, 1991; KITTLESON et al., 1997; FASCETTI et al.,

2003).

## **1.2. Krankheitsverlauf und diagnostische Möglichkeiten**

Man kann den Krankheitsverlauf in drei Phasen einteilen. Das subklinische, das okkulte und das klinische Stadium. Im subklinischen Stadium gibt es keine klinischen Anzeichen für eine Herzerkrankung. Das Herz stellt sich morphologisch und elektrokardiographisch unauffällig dar. Das okkulte Stadium ist aus der Sicht der Besitzer unauffällig. Obwohl die Hunde in diesem Stadium morphologische und/oder elektrokardiographische Veränderungen haben, zeigen sie keine Symptome. Aufgrund der ventrikulären Rhythmusstörungen sterben etwa 30 % der Hunde in dieser Phase am plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 2000b). Häufig ist das erste Symptom in dieser Phase eine Synkope, welche die Hunde meist nicht Überleben. Auch in der dritten Phase sterben über ein Drittel der Hunde am plötzlichen Herztod. In dieser dritten Phase befinden sich die Hunde in der Regel im kongestiven Herzversagen mit den damit verbundenen klinischen Symptomen. Befinden sich die Tiere in dieser Phase, versterben die meisten an den Folgen des kongestiven Herzversagen (CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Neben dem Holter-Elektrokardiogramm (Holter-EKG) und der konventionellen Echokardiographie werden auch sogenannte Herzbiomarker getestet. Des Weiteren werden zusätzliche internistische Tests durchgeführt um andere Krankheiten ausschließen zu können. Eine eingehende kardiovaskuläre Untersuchung ist dringend notwendig. Hier können schon erste Hinweise auf eine Erkrankung entdeckt werden. Auskultatorisch sind systolische Herzgeräusche, Arrhythmien oder auch Tachykardien feststellbar. Eine reduzierte Pulsqualität oder sogar ein Pulsdefizit aufgrund der schlechten Auswurfleistung sind möglich. Befinden sich die Patienten schon im dekompenzierten Stadium der Herzerkrankung, fallen blasse Schleimhäute, eine verzögerte kapilläre Rückfüllzeit (KFZ) und häufig auch Schwäche auf. Sobald die Tiere ein kongestives Linksherzversagen entwickeln, sind in der Regel Dys- oder Tachypnoe und Husten vorhanden. Die Lungenauskultation könnte dann knisternde Lungengeräusche aufweisen. Der Verdacht des kongestiven Herzversagens kann durch eine röntgenologische Untersuchung bestätigt werden. Hier stellt sich das Herz dann meistens schon vergrößert dar. Je nachdem ob es sich um ein Links- oder Rechtsherzversagen handelt, sind gestaute

Pulmonalvenen und eine alveoläre Lungenzeichnung oder Pleuralerguss und Aszites sichtbar. Befinden sich die Tiere im kongestiven Rechtsherzversagen können Aszites, Pleuralerguss oder gestaute Jugularvenen vorhanden sein (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986). Bekommt man bei der Auskultation schon den Verdacht des Vorhandenseins von Rhythmusstörungen, sind diese mit großer Wahrscheinlichkeit schon im Kurzzeit-EKG detektierbar. Dieses sagt aber nur sehr wenig über das weitere Vorkommen während des ganzen Tages aus und es sollte in jedem Fall ein Holter-EKG folgen (WESS et al., 2010a). Das Holter-EKG ist beim diagnostizieren des okkulten Stadiums der DoCM Methode der Wahl (CALVERT & WALL, 2001).

Das Holter ist eine kontinuierliche Aufnahme der Herzarbeit über einen längeren Zeitraum. In der Regel werden 24 Stunden aufgezeichnet. Die aktuellen digitalen Geräte erlauben den Aufenthalt in der gewohnten Umgebung und können die Herzarbeit bei für den Patienten üblichen Tagesablauf aufzeichnen. So bekommt man einen guten Überblick über die Ruhe- wie auch die Aktivitätsphase des Patienten (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & MEURS, 2009).

Häufig stellen VES die ersten Anzeichen der Erkrankung in der okkulten Phase dar. Bisher galten mehr als 50 VES in 24 Stunden schon als diagnostisch (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Eine neuere Studie aber besagt, dass über 50 VES in zwei Untersuchungen innerhalb eines Jahres ein besseres Diagnosekriterium ist (GERAGHTY, 2011). Nach dem Auftreten von VES kommt es in der Regel nach ein bis zwei Jahre zu sichtbaren Veränderungen im Herzultraschall. Die zu Beginn eher milden VES verschlimmern sich in den meisten Fällen bei Fortschreiten der Erkrankung. Die Gefahr von ventrikulären Tachykardien steigt mit dem zusätzlichen Auftreten morphologischer Veränderungen (CALVERT & MEURS, 2009). Zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion, der Morphologie des Myokards und zur Diagnose der DoCM können verschiedene echokardiographische Messungen in verschiedenen Schnittebenen durchgeführt werden. Bisher wurde meist die konventionelle linksventrikuläre Diametermessung mittels Motion-Mode (M-Mode) verwendet. Hierbei können die Diameter der Ventrikel, wie auch die Dicke der Kammerwände in der Diastole und in der Systole gemessen werden (CALVERT & BROWN, 1986; DUKES-MCEWAN et al., 2003; O'GRADY &

O'SULLIVAN, 2004).

Durch eine Studie wurden Referenzwerte für die Volumenbestimmung mit der biplanen Simpson-Scheibchensummationsmethode (SSSM), berechnet nach der modifizierten Simpsonregel, erstellt. Hier konnten Grenzwerte von  $> 95 \text{ ml/m}^2$  für das enddiastolische Volumen und von  $> 55 \text{ ml/m}^2$  für das endsystolische Volumen erstellt werden (WESS et al., 2010c). Die SSSM ist die in der Humanmedizin am häufigsten verwendete und empfohlene Methode zur zweidimensionalen echokardiographischen Volumenmessung des linken Ventrikels (LANG et al., 2006). Biomarker sind biologische Substanzen die bei kardialen Stress oder bei Myozytenschädigung freigesetzt werden. Im Vordergrund steht im Moment die Evaluierung der Biomarker als diagnostisches Mittel zur Früherkennung von Kardiomyopathien. Das kardiale Troponin I (cTnI) ist ein Marker der eine myokardiale Schädigung anzeigt. Die Plasma cTnI-Werte sind bei einer offensichtlichen Herzerkrankung meist stark erhöht (SCHOBER, 2005). Speziell beim Dobermann konnte gezeigt werden, dass eine Plasmakonzentration von über  $0,22 \text{ ng/ml}$  ein Hinweis auf eine beginnende Kardiomyopathie sein kann. Bei Dobermännern mit Werten über  $0,22 \text{ ng/ml}$  im Plasma sollten deswegen kardiologische Untersuchungen bzw. auch Kontrollen in kürzeren Abständen erfolgen (WESS et al., 2010d). Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) ist die aktive Form des Hormons und entsteht nach Abspaltung eines N-terminalen Abschnitt (NT-proBNP). Das Hormon wird bei Dehnung der Ventrikel von den Myozyten gebildet und sezerniert. Physiologisch trägt es zur Regulierung des Blutdrucks und des Salz- und Wassergleichgewichts bei. Es konnte festgestellt werden, dass sich das NT-proBNP auf Grund seiner längeren Halbwertszeit im Plasma besser zur Messung eignet (SCHOBER, 2005). Bei Dobermännern die an einer DCM erkrankt sind, ist das NT-proBNP erhöht und kann somit als ein weiteres diagnostisches Mittel angesehen werden (OYAMA et al., 2007; WESS et al., 2011).

Im histologischen Bild können sich durch Kollagen oder Fettzellen, die das Myokard ersetzen, multifokale oder interstitielle Fibrosen und myokardiale Atrophien oder Degenerationen darstellen. Hierbei spricht man vom fettig infiltrativ-degenerativen Typ. Des Weiteren sieht man multifokale Myocytolyse und myokardiale Nekrosen. Seltener liegt das Bild von verdünnt gewellten Myozyten vor. Auch liegen in der Regel keine Entzündungszellen vor. Jedoch

wurden in manchen Studien Hinweise auf einen chronisch entzündlichen Prozess gefunden (EVERETT et al., 1999; TIDHOLM & JONSSON, 2005).

## **2. Ventrikuläre Arrhythmien**

Eine nützliche und praktikable Einteilung von Arrhythmien ist nach ihrem Ursprung. Ventrikuläre Arrhythmien entstehen demnach im Ventrikel und sind in ihrer Morphologie breit und bizarr. VES sind frühzeitige Depolarisationen, erzeugt durch einen im ventrikulären Gewebe liegenden ektopischen Herd. Sobald drei oder mehr VES in schneller Reihenfolge vorkommen, bleibt den Ventrikeln zu wenig Zeit um sich ausreichend zu füllen, so dass die Herzauswurfleistung sinkt und das Risiko einer Ischämie des Myokards steigt. Durch die Störung der ventrikulären Erregbarkeit kommt es zu schweren hämodynamischen Einschränkungen und klinischen Auswirkungen. Eine große Gefahr besteht darin, dass es bei schnellen VES zu Kammerflimmern kommen kann, wo die reguläre Pumpkraft des Herzens endet und dies in der Regel zum plötzlichen Herztod führt, außer ein starker externer elektrischer Stromstoß mit einem Defibrillator wird angewandt (OPIE, 2003).

### **2.1. Mechanismen der kardialen Arrhythmien**

Ventrikuläre Arrhythmien können verschiedene Gründe und Mechanismen haben (ETTINGER, 2009). Es wird angenommen, dass die meisten Herzrhythmusstörungen auf einem der folgenden Mechanismen basieren. Hier unterscheidet man zwischen der kreisenden Erregung (Reentry-Mechanismus), der abnormen Automatie und der getriggerten Aktivität. Sie resultieren aus einer Störung der kardialen Reizleitung, der kardialen Reizbildung oder aus einer Kombination beider (HOFFMAN & ROSEN, 1981; MUIR, 1991; WOLF & BERUL, 2008).

#### **2.1.1. Kreisende Erregung (Reentry-Mechanismus)**

Reentry-Mechanismen werden durch verlangsamte Leitung und Leitungsblöcke, mit einer Refraktärzeit die normal lang oder kürzer als normal ist, im Gewebe ausgelöst und aufrechterhalten (KITTLESON, 1998d).

Ventrikuläre Reentry-Mechanismen entwickeln sich wann immer eine elektrische Inhomogenität im Myokard vorliegt. Durch einen myokardialen Schaden kommt es zu einer Beeinträchtigung der Zellmembran. Hier liegt häufig eine fokale

ionische und metabolische Abnormalität in Form von einer Blockierung der schnellen Einwärtskanäle vor. Dies bedingt einen langsameren Ioneneinstrom und dadurch eine langsamere Erregung der Zelle (CRANEFIELD & HOFFMAN, 1971; CRANEFIELD, 1977; KITTLESON, 1998d). Es kommt zu einem Anstieg des Ruhepotentials und dadurch zu einer langsameren Depolarisation. Durch diese verlangsamte Reizleitung hat das umgebende Gewebe genug Zeit für die Repolarisation und kann bereits wieder einen neuen Reiz aufnehmen. Findet der elektrische Impuls nun unter diesen pathologischen Bedingungen wieder erregbares Gewebe vor und liegt dem neuen Reiz eine abnorme Depolarisationswelle zugrunde, entsteht eine verfrühte Depolarisation welche sich im Elektrokardiogramm (EKG) als eine Extrasystole darstellt. Diese kann vereinzelt auftreten oder einen Reentry-Mechanismus starten und dadurch verschiedene Arten von Tachyarrhythmien verursachen (WIT et al., 1972; WIT & CRANEFIELD, 1978; HOFFMAN & ROSEN, 1981; KITTLESON, 1998d; DANGMAN, 1999; ANTZELEVITCH, 2001). Fokales Narbengewebe scheint die Basis eines Reentry-Mechanismus zu sein. Es gibt verschiedene Theorien um die langsame Leitung in einem ischämischen Gewebe zu erklären. Man sieht einen Zusammenhang des Effekts der lokalisierten Hyperkaliämie und der partiellen Depolarisation. Des Weiteren kann es durch den Anstieg des Gehalts an zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) im Gewebe zu einer Entwicklung einer langsamen Antwort in vollständig depolarisiertem Gewebe kommen. Zudem können noch restliche Aktivitäten der schnellen Kanäle vorhanden sein, was erklären könnte, warum manche, offensichtlich langsamen Antworten sensitive auf Inhibitoren der schnellen Kanäle reagieren. Auch ein gestörter Fett- und Kalziummetabolismus kann direkt das AP beeinflussen (FOGOROS, 2007d).

### **2.1.2. Abnormale Automatie**

Die Automatie ist eine wichtige Eigenschaft des normalen elektrischen Systems am Herzen. Die reguläre Schrittmacherfunktion des Herzens beruht auf der Fähigkeit der spontanen Reizbildung (Automatie) mittels spontaner diastolischer Depolarisation (Hoffman & Rosen, 1981). Unter manchen Umständen kann eine abnorme Automatie vorkommen. Durch eine abnorme Beschleunigung und Steigung der diastolischen Depolarisation in den Schrittmacherzellen kommt es zu einer gesteigerten Automatie. Hier werden Zellen, die normalerweise nicht autonom sind, in solche umgewandelt und physiologisch autonome Zellen mit

einer normalerweise langsamen Frequenz (Purkinje-Fasern) bekommen dadurch eine schnellere Frequenz (FOGOROS, 2007d). Eine Arrhythmie kann durch einen abnormen Fokus in geschädigten Myokardzellen entstehen, sobald die Sinusknotenrate unter die Fokusrate sinkt oder die Fokusrate über die Sinusknotenrate steigt. Dieser Fokus kann in den Atrien, im AV-Knoten oder in den Ventrikeln entstehen und führt je nach Lokalisation zu einer atrialen, junctionalen oder ventrikulären Tachykardie (KITTLESON, 1998d; DANGMAN, 1999; FOGOROS, 2007d).

Durch Katecholamine wird der Einstrom von Natrium- und Kalziumionen verstärkt. Die Veränderungen der transmembranösen Ionenströme führen zu einer Abnahme der Leitfähigkeit für Kalium und dadurch zu einem Heraufsetzen des RPs. Es werden Werte von -40 bis -60 Millivolt (mV), statt den üblichen physiologischen Werten von -70 bis -90 mV erreicht. Durch einen langsamen Einstrom von Natrium- und Kalziumionen kann es zu einer spontanen Depolarisation kommen (LE MARC et al., 1985; BINAH & ROSEN, 1992).

### **2.1.3. Getriggerte Aktivität**

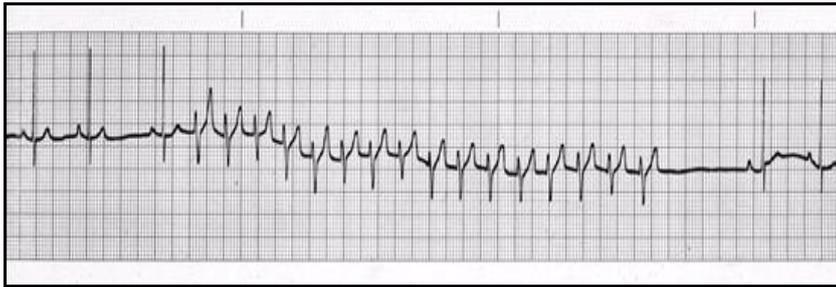
Ein abnormer Fluss von positiven Ionen in kardialen Zellen ist der Grund einer getriggerten Aktivität. Dieser Ionenfluss produziert eine abnorme Welle in der späten Phase 3 oder in der frühen Phase 4 des Aktionspotentials (AP). Diese Welle nennt man Nachdepolarisation. Ist diese Nachdepolarisation ausreichend hoch, werden die spannungsabhängigen Natriumkanäle getriggert und es kann dadurch ein neues AP ausgelöst werden. Dieser Pathomechanismus ist streng an ein vorhergehendes AP gekoppelt (HOFFMAN & ROSEN, 1981).

Man kann zwischen einer frühen und einer späten Nachdepolarisation unterscheiden. Durch die frühe Nachdepolarisation wird die Repolarisation des APs unterbrochen. Bei Auftreten der späten Nachdepolarisation ist die Repolarisation beendet oder fast beendet. Der genaue Mechanismus der frühen Nachdepolarisationen ist noch weitgehend unklar. Ein gesteigerter Kalziumeinstrom während der Diastole kann zu der Entstehung einer späten Nachdepolarisation führen. Der gesteigerte Kalziumeinstrom führt zu einer erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration und dadurch zu einer Aktivitätssteigerung der Natrium-Kalzium-Pumpe. Die erhöhte Kalziumkonzentration scheint dabei der primäre Auslöser zu sein (EL-SHERIF et

al., 1983; BINAH & ROSEN, 1992).

#### 2.1.4. Ventrikuläre Tachykardie

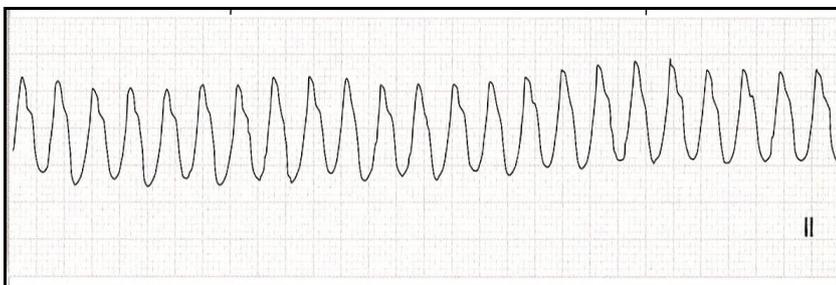
Als VTac wird eine Serie von drei oder mehr ventrikulärer Extrasystolen mit hohen Geschwindigkeiten bezeichnet. Diese können kontinuierlich oder intermittierend auftreten und bei einer hämodynamischen Beeinflussung auf den Rhythmus zu Schwäche und Synkopen führen (KITTLESON, 1998a; CÔTE, 2009).



**Abbildung 1:** Im Bild ist eine monomorphe ventrikuläre Tachykardie dargestellt, die beim vierten Komplex beginnt und 16 Schläge lang ist (25 mm/sek) (KITTLESON, 1998a).

#### 2.1.5. Kammerflimmern

Kammerflimmern ist eine komplette Desynchronisation der ventrikulären elektrischen Aktivität. Es kommt zu einem Kreislaufkollaps und einem Kreislaufstillstand. Innerhalb weniger Minuten kommt es zum Tod. Im EKG zeigt sich Kammerflimmern als ungleichmäßige, musterlose Wellen mit verschiedener Morphologie, Amplitude und Frequenz. Kammerflimmern wird häufig durch R auf T-Phänomene, VTacs und Kammerflattern ausgelöst (KITTLESON, 1998a; CÔTE, 2009).



**Abbildung 2:** Das Bild zeigt Kammerflimmern (25 mm/sek) (KITTLESON, 1998a) (mm = Millimeter, sec = Sekunde)

### **2.1.6. Sekudentod**

Ein abgebrochener Sekudentod ist ein Wiedererlangen des Bewusstseins nach einer Episode des Bewusstseinsverlusts (CALVERT et al., 1996). Meist ist der Sekudentod eine Folge einer ventrikulären Tachyarrhythmie, welche in Kammerflimmern übergehen kann und somit eine komplette Desynchronisation der elektrischen Aktivität auslöst. Dies führt zu einem Kreislaufkollaps und anschließend zum rasch eintretenden Tod (CÔTE, 2009).

Nicht nur bei Tachyarrhythmien, auch bei Bradyarrhythmien vermutet man, dass sie zum Sekudentod führen können (KITTLESON, 1998c; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

## **2.2. Diagnostische Möglichkeiten**

Das EKG ist in der kardialen Diagnostik unentbehrlich. Über drei Extremitätenableitungen I, II und III nach Einthoven und die drei Ableitungen aVr, aVL und aVF nach Goldberg, sowie die Brustwandableitungen V1 bis V6 nach Wilson ist es möglich die elektrische Herzaktivität aufzuzeichnen und zu analysieren (FYE, 1994). Auch in der Tiermedizin finden das Kurzzeit- und das Langzeit-EKG Anwendung (TILLEY, 1989).

### **2.2.1. Kurzzeit-Elektrokardiogramm**

Im Kurzzeit-EKG kann man erste Hinweise auf eine Erkrankung oder auf eine Störung des Reiz-Leitungssystems bekommen. Die Morphologie der Komplexe wird hier näher betrachtet. So sind Veränderungen in der Form der einzelnen Wellen, sowie deren Intervalle zueinander feststellbar. Die Auskunft über die Herzfrequenz, den Rhythmus und die Herzlage erfolgt über das Kurzzeit-EKG. Da aber nur kurze Perioden des Herzrhythmus erfasst werden können, werden intermittierend auftretende Herzrhythmusstörungen eventuell nicht entdeckt. Das Kurzzeit-EKG dient somit eher der Bestimmung der Herzfrequenz, des Herzrhythmus, der Lage des Herzens und der Beurteilung der vorhandenen Komplexe. Auch können Geschwindigkeiten von eventuell auftretenden ventrikulären Rhythmusstörungen genau bestimmt werden. Ein Langzeit-EKG ergänzt und komplimentiert das Kurzzeit-EKG (TILLEY, 1989; MILLER et al., 1999a). Das Kurzzeit-EKG ist nicht ausreichend um eine DCM im okkulten Stadium sicher zu diagnostizieren (WESS et al., 2010a).

### 2.2.2. Langzeit-Elektrokardiogramm

Das Langzeit-EKG oder auch Holter-EKG zählt zum heutigen Goldstandard in der Diagnostik von Arrhythmien (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & WALL, 2001).

Die kurze Aufzeichnungsphase während des Kurzzeit-EKG limitiert dessen Nutzen in der Diagnostik der Rhythmusstörungen, daher wurde das Langzeit-EKG entwickelt. Nun war es möglich eine kontinuierliche Aufnahme über 24 Stunden zu erhalten und den Herzzyklus über 24 Stunden beurteilen zu können (HOLTER, 1961). Durch die Weiterentwicklung gibt es heutzutage kleine und leichte digitale Geräte, die man ohne weiteres während der gesamten Aufnahme am Körper tragen kann. Es ermöglicht dem Patienten sich ohne Einschränkung in seiner gewohnten Umgebung aufzuhalten und frei zu bewegen. Die Elektrokardiographie erfasst so Ruhe- und Aktivitätsphasen (KENNEDY, 1992; MOISE & DEFRANCESCO, 1995; CRAWFORD et al., 1999; HANAS et al., 2009). Die Daten werden bei den digitalen Geräten auf Chipkarten gespeichert. Die Konfiguration des Computer Software Programms erfolgt vor der Auswertung, wodurch eine exakte Auswertung möglich ist (PETRIE, 2005).

Heutzutage werden die Rekorder mit drei Ableitungen bevorzugt. Diese erlauben durch mehrere zur Verfügung stehende Kanäle auch bei Ausfall eines Kanals die Auswertung. Auch werden dadurch die Aufnahmequalität und die Interpretation der elektrokardiographischen Aufzeichnung verbessert. Auf eine sichere Befestigung des Rekorders am Tier, die sichere Applikation der Elektroden und die Verknüpfung der Elektroden mit dem Rekorder ist zu achten (MOISE & DEFRANCESCO, 1995; PETRIE, 2005).

Das Holter-EKG gehört neben dem Kurzzeit-EKG zu einem nicht invasiven kardiologischen Untersuchungsverfahren in der Humanmedizin. Es können damit Arrhythmien quantifiziert, Arrhythmie-assoziierte Symptome erfasst und die Herzfrequenz und Rhythmusstörungen in Relation zur Aktivität bestimmt werden (BRANDES & BETHGE, 2008). Die Erkennung asymptomatischer Arrhythmien stellt auch einen wichtigen Punkt dar. Die Überprüfung der Effektivität einer antiarrhythmischen Therapie und der Funktion eines implantierten Herzschrittmachers erfolgt darüber (BLEIFER et al., 1974; MASON, 1993; BRANDES & BETHGE, 2008).

Auch in der Tiermedizin hat das Holter-EKG an Wichtigkeit gewonnen. Nicht nur beim Hund, auch bei Katzen, Affen und Pferden wird es eingesetzt. Die Indikation gleicht weitgehend der in der Humanmedizin (RAEKALLIO, 1992; ULLOA et al., 1995; MILLER et al., 1999b; PETRIE, 2005; HANAS et al., 2009). Vor allem dient es in der Diagnose von subklinischen, okkulten Erkrankungen wie der DoCM oder der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) beim Boxer (MOISE & DEFRANCESCO, 1995). Ein Holter-EKG deckt weit mehr Arrhythmien auf als ein Kurzzeit-EKG. Studien in denen an verschiedenen Hunderassen ein Holter-EKG angewendet wurde zeigten, dass ein Holter-EKG eine höhere Sensitivität hat, was die Identifikation von Arrhythmien betrifft als ein Kurzzeit-EKG (MARINO et al., 1994; MOISE et al., 1997; MILLER et al., 1999b). Weiterhin können vorhandene Arrhythmien auch quantitativ und nach ihrem Schweregrad beurteilt werden. Dies ist vor allem bei Patienten mit Kardiomyopathien, speziell bei Boxern und Dobermännern, ein wichtiger Punkt und stellt eine Entscheidungshilfe bei der Therapie dar (CALVERT & MEURS, 2009). Die Effektivität einer antiarrhythmischen Therapie kann durch ein Holter-EKG überprüft und gegebenenfalls angepasst werden (CALVERT et al., 1996; MEURS, 2002). Hierbei ist aber zu beachten, dass eine gewisse Varianz in der Anzahl der ventrikulären Rhythmusstörungen auftreten kann (RAEDER et al., 1988). Durch die Variabilität in der Häufigkeit der VES ist eine gewisse prozentuale Reduktion der VES unter Therapie erforderlich. Um die Reduktion der VES aufgrund der Variabilität ausschließen und sie einer effektiven Therapie zuschreiben zu können, sollte eine Reduktion der ventrikulären Rhythmusstörungen von mindestens 65 – 90 % angestrebt werden (MORGANROTH et al., 1978; RAEDER et al., 1988).

Das Holter-EKG zählt in der Diagnostik der DoCM neben der Echokardiographie zum Goldstandard. Meist kommen vor den echokardiographischen Auffälligkeiten ventrikuläre Arrhythmien vor. Vor allem im frühen Krankheitsstadium können intermittierende Rhythmusstörungen unentdeckt bleiben. Auch kann die genaue Anzahl der VES in 24-Stunden nur über das Holter-EKG bestimmt werden (CALVERT, 1995; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000a; DUKES-MCEWAN et al., 2003; WESS et al., 2010a).

Da die Software ursprünglich für die Auswertung in der Humanmedizin hergestellt wurde, ist eine manuelle Überprüfung der Auswertung unumgänglich.

Die physiologische respiratorische Sinusarrhythmie beim Hund ist die am häufigsten auftretende Fehlinterpretation. Die Sinusarrhythmie kommt zwar beim Menschen ebenfalls vor, jedoch sind die Variationen der R-R-Intervalle nicht so groß wie beim Hund. Fehler treten ebenfalls in der Analyse bei schnellen, komplexen Arrhythmien und supraventrikulären Ereignissen auf. Auch werden technische Probleme bei der Aufnahme häufig als Fehler bei dem Analyseprozess wahrgenommen (KRUMPL et al., 1989; MOISE & DEFRANCESCO, 1995; ULLOA et al., 1995; MILLER et al., 1999b; PETRIE, 2005; BRANDES & BETHGE, 2008).

### **2.3. Therapeutische Möglichkeiten**

Reentry Arrhythmien werden durch labile elektrische Kreisläufe ausgelöst. Es gibt viele Möglichkeiten diese Kreisläufe zu unterbrechen. Antiarrhythmika sind häufig sehr erfolgreich diese aufzuheben. Antiarrhythmika können diese Kreisläufe mit verschiedenen Möglichkeiten unterbrechen. Sie kreieren einen bidirektionalen Block, verbessern die Leitung oder verkürzen die Refraktärzeit des abnormen Segments bis zu dem Punkt an welchem kein unidirektionaler Block mehr vorhanden ist. Sie verlängern die Refraktärzeit des gesunden Gewebes damit das Gewebe refraktär ist wenn der reentrant Impuls auf dieses Gewebe trifft, beschleunigen die Reizleitung im gesunden Bereich, verlangsamen die Reizleitung in dem Kreislauf so, dass der elektrische Impuls aus dem Sinusknoten den Kreislauf depolarisiert bevor er den Weg vervollständigt hat. Arrhythmien die durch eine abnorme Automatizität entstehen, können auch durch Antiarrhythmika unterbrochen werden. Sie verändern den Membranstrom so, dass die Zellen von sich aus depolarisieren. Des Weiteren können sie die Erregbarkeit der geschädigten Zellen mindern. Arrhythmien die aus einer frühen Nachdepolarisation entstehen können theoretisch durch Medikamente welche die Dauer des APs verkürzen oder die Herzrate beschleunigen unterdrückt werden (FOGOROS, 2007c).

## **3. Antiarrhythmika**

Antiarrhythmika gibt es in zahlreichen Klassen und Unterklassen. Sie werden traditionell in vier Gruppen nach der Vaughn-Williams-Klassifikation, entsprechend ihrer Wirkung auf das AP, eingeteilt (KAMATH & MITTAL, 2008; ETTINGER, 2009).

Ziel einer antiarrhythmischen Therapie ist eine Reduktion der VES um mindestens 75 % und eine Elimination ventrikulärer Tachyarrhythmien, sowie das Beheben von Synkopen und Leistungsschwäche. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs ist die Durchführung mehrerer Holter notwendig (CALVERT, 1995; MEURS et al., 2002).

Die Entscheidung ventrikuläre Arrhythmien zu behandeln sollte nicht nur auf Grund der Häufigkeit oder der Morphologie der VES, sondern auch auf deren funktionellen Effekt auf den Rhythmus basieren (MOISE, 2002).

Zwar gelten bisher schnelle, anhaltende ventrikuläre Tachykardien (VTacs) und synkopale Episoden mit vielen VES beim Dobermann als therapiebedürftig (CALVERT & BROWN, 2004), eine genaue wissenschaftliche Einteilung therapiebedürftiger Arrhythmien liegt aber nicht vor. Beispielsweise wurden VTacs mit Geschwindigkeiten über 200/min, oder über 6000 VES/24-Stunden mit Couplets und Triplets und auch Synkopen mit Arrhythmien als zu Grunde liegende Ursache als therapiebedürftig definiert (CALVERT & MEURS, 2009). MEURS und Mitarbeiter (2002) haben in einer Studie über die antiarrhythmische Therapie von ventrikulären Arrhythmien beim Boxer versucht, die Rhythmusstörungen basierend auf dem Lown-Grading-System sinnvoll an die Tiermedizin anzupassen und in verschiedene Grade einzuteilen. In Grad 1 wurden uniforme, einzelne VES, in Grad 2 Bigemini und Trigemini, in Grad 3 ventrikuläre Couplets und Triplets und in Grad 4 wurden VTacs und R auf T-Phänomene eingeteilt (MEURS et al., 2002). Das Lown-Grading-System kommt aus der Humanmedizin und beschreibt eine Einteilung ventrikulärer Rhythmusstörungen in verschiedene Grade. Hier wurde zunächst in Grad 1 weniger als zehn VES/Stunde, Grad 2 elf oder mehr VES/Stunde, Grad 3 multiforme VES, Grad 4 Couplets und Grad 5 VTacs eingeteilt. Später wurde dann die Einteilung modifiziert. Keine VES ist Grad 0, unter 30 VES/Stunde Grad 1, mehr als eine VES/min oder mehr als 30 VES/Stunde Grad 2, multiforme VES Grad 3, Couplets Grad 4a, Salven Grad 4b und R auf T-Phänomene Grad 5 (LOWN & WOLF, 1971; BIGGER & WELD, 1980).

Hämodynamische Konsequenzen bei kardialen Arrhythmien sind abhängig von acht Faktoren. Zu diesen Faktoren zählen die ventrikuläre Geschwindigkeit, die Dauer des abnormalen Rhythmus, die zeitliche Beziehung zwischen den Atrien und den Ventrikeln, der Ablauf der ventrikulären Aktivierung, inhärente

myokardiale und valvuläre Aktivierung, Störungen der Taktdauer, medikamentelle Therapie und extrakardiale Einflüsse (ETTINGER, 2009).

Die klinische Beurteilung der funktionalen Einschränkung der Arrhythmien erfolgt durch das Vorhandensein klinischer Anzeichen wie Lethargie, Synkopen, Stokes-Adams Anfälle und die Beurteilung der Perfusion während der Arrhythmie durch Bestimmung der Pulsqualität und des Blutdruckes. Die wichtigste Frage in der Veterinärmedizin ist, ab wann man mit der Behandlung beginnen sollte. Da Antiarrhythmika nicht nur antiarrhythmisch, sondern auch proarrhythmisch wirken können, sie des Weiteren auch nicht kardiovaskuläre Nebenwirkungen haben können, sollten nur Patienten mit einem sehr hohen Risiko des plötzlichen Herztodes zu sterben damit therapiert werden (ETTINGER, 2009).

Eine eindeutige Therapieempfehlung gibt es im Moment noch nicht. Auch ist nicht klar welche Kriterien erfüllt sein müssen, damit eine Therapie als erfolgreich angesehen werden kann (SMITH-JR., 2004).

Der plötzliche Herztod ist häufig das erste Symptom bei Dobermännern die von der DoCM betroffen sind. Der durch eine VTac induzierte Kollaps wird in der Regel nicht überlebt. Sollte dieser Kollaps überlebt, aber nicht therapiert werden, sterben die Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten sechs Wochen (CALVERT & MEURS, 2009).

In einem Fallbericht wurde retrospektiv über verschiedene antiarrhythmische Therapieansätze bei 19 Dobermann Pinschern berichtet. Hier erhielten 13 der 19 Hunde zu Beginn entweder Mexiletin oder Tocainamid. Bei Verschlechterung der Rhythmusstörungen wurde zusätzlich zu der bestehenden Therapie entweder Procainamid, Quinidin, Amiodaron oder Atenolol dazu gegeben. Sechs der Hunde erhielten keine antiarrhythmische Therapie (CALVERT & BROWN, 2004).

In dieser Studie war eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit bei den Hunden mit einer antiarrhythmischen Therapie zu sehen, im Vergleich zu denen, die keine Therapie erhielten. Tiere mit Therapie überlebten zwischen 78 und 345 Tagen. Die Tiere ohne Therapie überlebten zwischen drei und 38 Tagen (CALVERT & BROWN, 2004).

Das Ziel dieser Studie war aber nicht die optimale Therapie von ventrikulären

Arrhythmien vorzuschlagen, sondern sollte zeigen, dass eine Therapie mit den in der Tiermedizin üblicherweise angewandten Medikamenten, zumindest temporär eine Reduzierung des Risikos des Sekudentods bewirkt (CALVERT & BROWN, 2004).

Auch die Studie über den Einsatz von verschiedenen Antiarrhythmika bei Boxern mit familiär bedingten ventrikulären Arrhythmien zeigte, dass vor allem die Therapie mit Sotalol und Mexiletin zusammen mit Atenolol eine signifikante Reduzierung der VES bewirkten (MEURS et al., 2002).

In der Studie über den Einsatz von Mexiletin und Sotalol als Kombinationstherapie oder Mexiletin und Sotalol als Monotherapie bei Deutschen Schäferhunden mit familiär bedingten ventrikulären Arrhythmien, wurde die Anzahl VES signifikant durch die Kombinationstherapie Mexiletin und Sotalol reduziert (GELZER et al., 2010).

### **3.1. Das Aktionspotential**

Das AP der Ventrikel besteht aus vier Phasen (0 – 4). Das Ruhemembranpotential (RP) liegt in der Regel zwischen -70 und -85 mV. Ein AP entsteht, sobald ein Reiz zur Depolarisation der Zellen führt. Wird das Schwellenpotential erreicht, öffnen sich spannungsabhängige schnelle Natriumkanäle und erlauben so den Einstrom von Natriumionen in die Zelle (Phase 0). Dadurch wird die Zellmembran an ihrer inneren Oberfläche positiv geladen. Dieser Zustand ist nur von kurzer Dauer, da die Natriumkanäle sich sehr schnell wieder schließen und die Zellen beginnen zu repolarisieren (Phase 1). In der Plateauphase (Phase 2) werden einige Kaliumkanäle geschlossen was zu einer verringerten Kaliumpermeabilität führt. Gleichzeitig werden viele der Kalziumkanäle geöffnet und die Kalziumpermeabilität wird dadurch erhöht. Die Kalziumkonzentration ist extrazellulär höher als intrazellulär und die Kalziumionen strömen durch die Kanäle in das Zytosol. Durch die Kombination aus Reduzierung des Kaliumausstroms und einen vermehrten Kalziumeinstrom, erhält die Zellmembran einen depolarisierten Zustand. Nach etwa 200 Millisekunden (msec) werden die Kaliumkanäle wieder geöffnet und die Kalziumkanäle geschlossen. Dadurch steigt die Kaliumpermeabilität wieder an und im Gegenzug sinkt die Kalziumpermeabilität. Durch das Verlassen von Kalium aus der Zelle und dadurch, dass das Kalzium nicht mehr in die Zelle gelangt, beginnt die

Repolarisation (Phase 3) um wieder das RP zu erreichen (Phase 4). Sobald die Natriumkanäle geschlossen sind, sind sie inaktiviert und können erst einmal nicht wieder geöffnet werden. Solange sie inaktiviert sind, kann kein neues AP ausgelöst werden. Erst nachdem die Zellmembran das RP wieder erreicht hat, sind die Natriumkanäle wieder fähig sich erneut zu öffnen. Während die Natriumkanäle inaktiviert sind, ist die Zelle refraktär. Die Zeit nach Beginn eines APs in welcher kein anderes AP ausgelöst werden kann, ist die absolute Refraktärzeit (HALL & GYTON, 2010).

### **3.2. Gruppeneinteilung der Antiarrhythmika**

Die Einteilung der Antiarrhythmika erfolgt klassischerweise nach der Vaughn-Wiliams-Klassifikation in eine von vier Gruppen entsprechend ihres Effektes auf das AP. Antiarrhythmika sind in verschiedenen Wegen effektiv. Sie verlangsamen Tachykardien, beenden Arrhythmien, machen sie ertragbar oder verhindern deren Beginn. Die Vaughn-Wiliams-Klassifikation basiert nur auf den elektrophysiologischen Effekt der Medikamente auf isoliertes, gesundes kardiales Gewebe, welches sich von dem erkrankten kardialen Gewebe unterscheidet (ETTINGER, 2009).

Nicht alle Medikamente innerhalb einer Klasse haben dieselben physiologischen oder klinischen Eigenschaften. Die Gefahr nur die Vaughn-Wiliams-Klassifikation zu benutzen ist die, dass die meisten Medikamente mehr als eine Wirkung zeigen, und Medikamente die einer Gruppe zugehören, dadurch nicht die gleichen sind (ETTINGER, 2009).

### **3.3. Wirkmechanismen**

Antiarrhythmika haben unterschiedliche Wirkungen auf das AP und können dadurch die elektrische Weiterleitung im Herzen beeinflussen.

#### **3.3.1. Klasse I Antiarrhythmika**

Antiarrhythmika der Klasse I blockieren selektiv die schnellen Natriumkanäle und vermindern dadurch den Natriumeinstrom während der Depolarisation. Das AP an den Purkinjellen wie auch in den Myokardzellen ist abhängig von den schnellen Natriumkanälen. Hier wirken die Antiarrhythmika der Klasse I am besten. Innerhalb der Klasse I gibt es drei Untergruppen. Klasse IA, IB und IC (ETTINGER, 2009). Diese können auf Grund ihrer elektrophysiologischen und

antiarrhythmischen Eigenschaften unterschieden werden (FOGOROS, 2007b).

Eine verminderte Leitungsgeschwindigkeit ist die Manifestation des reduzierten Anstiegs der Phase 0 (KITTLESON, 1998b). Die beste Wirkung erzielen die zu dieser Klasse gehörenden Medikamente an Zellen, welche von den schnellen Natriumkanälen abhängig sind. Zu diesen zählen gesunde wie auch ischämische Purkinjellen und die ventrikulären Myokardzellen. Die meisten Präparate dieser Gruppe verlieren bei Vorhandensein einer Hypokaliämie ihre Wirkung (ETTINGER, 2009).

Die Klasse IA der Antiarrhythmika blockieren die intermediären Natriumkanäle was deutlich die Phase 0 des APs, die Leitung des elektrischen Impulses durch das Herz herabsetzt und die Repolarisation verlangsamt indem die effektive Refraktärzeit verlängert wird (ETTINGER, 2009).

Durch das Herabsetzen der Leitungsgeschwindigkeit und durch die Verlängerung der Refraktärzeit, werden die meist durch ein Reentrymechanismus ausgelösten Rhythmusstörungen unterbrochen. Zu dieser Klasse gehören Medikamente wie Quinidine, Procainamide und Disopyramide (ETTINGER, 2009).

Die Klasse IB der Antiarrhythmika haben die Affinität an inaktive Natriumkanäle zu binden und wirken dabei an erkranktem oder ischämischem Gewebe. Eine minimale Wirkung kann auch am Sinusknoten, am Atrioventrikular-Knoten (AV-Knoten), an atrialen Muskeln und auf die Inotropie beobachtet werden. Beispiele von Medikamenten die zu dieser Klasse gehören sind Lidocain, Phenytoin und Tocainide (ETTINGER, 2009).

Lidocain wird eingesetzt um lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien zu konvertieren. Es wird intravenös verabreicht. Lidocain unterdrückt die Automatizität und die Leitungsgeschwindigkeit. Des Weiteren verlängert es die Refraktärzeit in ischämischen Zellen (ETTINGER, 2009).

Mexiletin gehört auch zu der Klasse IB der Natrium-Kanal-Blocker. Es hemmt die Depolarisation und beschleunigt gleichzeitig die Repolarisation durch Steigerung des Kalium-Einstroms. Zudem wird die diastolische Depolarisation an geschädigten Purkinjefasern abgeschwächt und heterotrope Schrittmacher in ebendiesen werden unterdrückt

Klasse IC Medikamente blockieren die langsamen Natriumkanäle. Sie wirken

deprimierend auf die Phase 0 wie auch auf die Leitungsgeschwindigkeit. Sie haben eine minimale Auswirkung auf die Refraktärzeit und auf die Dauer des APs. Sie sind indiziert bei supraventrikulären und manchen ventrikulären Arrhythmien. In der Humanmedizin sind sie bekannt dafür, in Patienten mit Koronararterienerkrankungen eine proarrhythmische Tendenz zu haben. Sie verringern die Kontraktilität, die Herzauswurfleistung und den systemischen Blutdruck. Flecainide und Propafenone sind Klasse IC Medikamente (ETTINGER, 2009).

### **3.3.2. Klasse II Antiarrhythmika**

Die Klasse II der Antiarrhythmika (beta-Blocker) setzen die elektrophysiologischen und antiarrhythmischen Wirkungen der beta-adrenergischen Sympathikusstimulation herab oder heben diese auf. Das Ausmaß der beta-blockierenden Wirkung ist abhängig des maßgeblichen Grades des Sympathikustonus. Sympathische Stimulationen erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Öffnung von langsamen Kalziumkanälen und erhöhen die Rate der Schrittmacherentladung. Insgesamt wirken die beta-Blocker unterdrückend auf die Neigung der Phase 4 in der Depolarisation und erhöhen minimal den Schwellenwert zur Aktivierung des Sinusknoten und der Zellen im AV-Knoten. Dabei unterdrücken sie die Automatizität. Als Ergebnis der negativ inotropen, chronotropen und dromotropen Wirkung der beta-Blocker, ist die Herzauswurfleistung reduziert und ein erhöhter Sauerstoffverbrauch in den Myokardzellen ist gegeben. Ein langsames Einschleichen der Enddosis sollte beim Einsatz der beta-Blocker erfolgen (ETTINGER, 2009; YAN & KOWEY, 2010).

### **3.3.3. Klasse III Antiarrhythmika**

Kalium-Kanal-Blocker zählen zu der Klasse III der Antiarrhythmika. Hierzu gehören die Wirkstoffe Ibutilid, Dofetilid, Bretylium Sotalol und Amiodaron. Sotalol besitzt Eigenschaften der Klassen II und III. Es bindet an beta-1-Rezeptoren und hemmt diese. Dadurch kommt es zu einer herabgesetzten Leistungsfähigkeit der Herzmuskulatur und zu einer Senkung der Herzfrequenz. Außerdem wird durch die Eigenschaft der Klasse III Antiarrhythmika die Dauer des APs und damit die Refraktärzeit an den Purkinjefasern verlängert (KITTLESON, 1998b; CAMM et al., 2001; FOGOROS, 2007a; ETTINGER,

2009).

Die Klasse III Medikamente verlängern gezielt die Dauer des APs und die Refraktärzeit indem sie die Repolarisation der Kaliumkanäle hemmen. Diese Klasse der Antiarrhythmika reduzieren die Möglichkeit des Myokards ein neues AP zu erbringen. Als Ergebnis verlangsamen oder beenden diese Medikamente Tachykardien. Dieser Effekt ist am ausgeprägtesten bei einer hohen Herzfrequenz. Sie sind dafür bekannt den Schwellenwert für Vorhofflimmern oder Kammerflimmern anzuheben. Amiodaron ist in der Humanmedizin das Mittel der Wahl bei vielen supraventrikulären und schweren ventrikulären Tachyarrhythmien (KAMATH & MITTAL, 2008). Amiodaron zählt zwar zu den Kalium-Kanal-Blockern, weist aber Eigenschaften mehrerer Klassen auf und beweist dadurch eine sehr hohe Wirksamkeit. Es besitzt Eigenschaften aller vier Klassen der Antiarrhythmika und kann somit als Breitbandantiarrhythmikum angesehen werden. Anders als viele Antiarrhythmika, konnte Amiodaron nicht mit einer erhöhten Mortalität in den großen klinischen Studien der Humankardiologie in Verbindung gebracht werden. Dennoch sind viele kardiale und nicht kardiale Nebenwirkungen von Amiodaron bekannt. Umso höher die Dosis und umso länger die Gabe des Medikamentes, umso wahrscheinlich ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen. Deswegen wird in der Humanmedizin Amiodaron nicht leichtfertig eingesetzt, sondern häufig erst wenn keine der anderen Medikamente wirksam sind (ZIPES et al., 2006; VAN HERENDAEL & DORIAN, 2010).

Sotalol besitzt zum einem Klasse III (in einer höheren Dosis) und Klasse II (L-Isomer, niedrige Dosis) Eigenschaften. Es wird vermutet, dass Sotalol, anders als andere beta-Blocker, keine negativ inotrope Wirkung hat und somit auch nicht die linksventrikuläre Kontraktilität verringert. Darüber hinaus wird angenommen, dass es sogar schützend gegenüber Proarrhythmien und lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen wirkt. Momentan wird nur das dl-Sotalol, welches die Wirkung der Klasse II und III verbindet, angewandt. D-Sotalol führte zu einer erhöhten Mortalität in der Humanmedizin und wird nicht empfohlen (FOGOROS, 2007d).

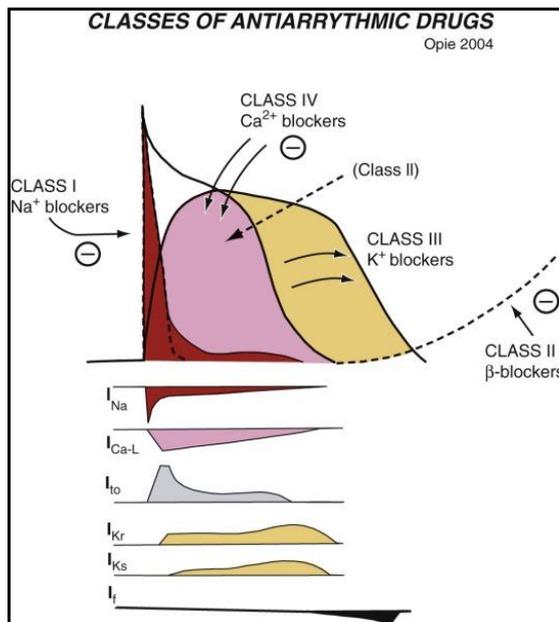
Amiodaron führt zur Relaxation der glatten Muskulatur in den Gefäßen was in eine reduzierte Nachlast resultiert. Das wiederum könnte sich auch günstig auf den Verlauf einer Herzerkrankung auswirken. Zu den berichteten Nebenwirkungen in der Humanmedizin zählen Lebertoxizität, Photosensibilität,

Ablagerungen in der Kornea, Schilddrüsenveränderungen und irreversible Lungenfibrosen. Bei Hunden wurden in Zusammenhang mit der Verabreichung von Amiodaron von Neutropenien und Hepatopathien berichtet. Es gibt bisher in der Veterinärmedizin keine klinischen Berichte über hämodynamische oder elektrophysiologische Effekte die eine proarrhythmische Wirkung zeigen. In der Humanmedizin zählt ein langes QT-Syndrom als proarrhythmische Wirkung zu der gefürchtesten Nebenwirkung (BICER et al., 2002; FOGOROS, 2007d; ETTINGER, 2009).

### **3.3.4. Klasse IV Antiarrhythmika**

Sie sind bekannt als Kalziumkanalblocker. Sie hemmen selektiv die langsamen Einwärtsstrom Kalziumkanäle des L-Typs während des APs.

Kalziumkanalblocker unterbrechen durch eine abnorme Automatizität oder durch einen getriggerten Mechanismus entstehende Rhythmusstörungen und hemmen Reentrymechanismen. Sie verlangsamen die Frequenz des Sinusrhythmus und noch mehr die AV-Überleitung indem sie den Kalziumeinstrom blockieren. Außerdem verringern sie die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, wie auch die Stärke der Kontraktion. Durch die Verringerung der Menge an Kalzium, welches in die Myozyten gelangt, könnte möglicherweise die myokardiale Proteinsynthese reduziert und somit der pathologische Prozess der Hypertrophie vermindert werden. Kalziumkanalblocker sind entweder eingeteilt in die Gruppe der Dihydropyridine (Amlodipin), welche keine Wirkung auf die Überleitung haben sondern nur an den Gefäßen wirken, oder in die Gruppe der Nicht-Dihydropyridine (Verapamil, Diltiazem), die am Sinus- oder am AV-Knoten wirken (ETTINGER, 2009).



**Abbildung 3:** Die vier klassischen Antiarrhythmika-Typen und ihre Wirkung auf das Aktionspotential. In der unteren Hälfte sind die wichtigsten Kanäle an denen die Antiarrhythmika wirken nach dem Sicilian-Gamit-System dargestellt (WORKING-GROUP-ON-ARRHYTHMIAS, 1991) (DIMARCO et al., 2008) (Ca<sub>L</sub> = lang-anhaltendes Calcium, I = Kanal, <sub>f</sub> = einwärts funny Kanal, <sub>Kr</sub> = schnelle Komponente des repolarisierenden Kaliumkanals, <sub>Ks</sub> = langsame Komponente, <sub>Na</sub> = Natrium, <sub>to</sub> = transient auswärts, Ca<sup>2+</sup> = Calcium, Na<sup>+</sup> = Natrium, K<sup>+</sup> = Kalium).

### 3.4. Mexiletin

Mexiletin [1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-aminopropan] ist ein primäres Amin und wurde ursprünglich als ein antikonvulsives Mittel entwickelt. Nach der Entdeckung der kardialen elektrophysiologischen Eigenschaften wurde es klinisch als antiarrhythmisches Mittel eingesetzt (LABBE & TURGEON, 1999). Es zählt zu der Klasse IB der Antiarrhythmika und ist ein Analogon zu Lidocain. Mexiletin kann im Gegensatz zum Lidocain oral verabreicht werden. Die Wirkungsweise ist aber dieselbe wie beim Lidocain. Es ist zu 70 % proteingebunden (FOGOROS, 2007e; ETTINGER, 2009). Es blockiert die spannungsabhängigen, schnellen Natriumkanäle und reduziert die Anzahl der Depolarisationen der ventrikulären kardialen Myozyten. Es besitzt wünschenswerte elektrophysiologische wie auch hämodynamische Eigenschaften für eine Kombination mit anderen antiarrhythmischen Mitteln (LABBE & TURGEON, 1999). Der First-Pass-Effekt in der Leber ist gering. Es wird hier nicht extensiv metabolisiert. Die Absorption erfolgt im Gastrointestinaltrakt und hat eine Bioverfügbarkeit von 85 %. Mexiletin ist eine schwache Base und wird aufgrund dessen vollständig im Magen ionisiert, wodurch die Absorption limitiert ist. Der Großteil wird im Dünndarm absorbiert. Hier ist der pH-Wert höher und es

liegt die nicht ionisierte, lipophile Form vor (LABBE & TURGEON, 1999). Nahezu 80 % werden über den Harn ausgeschieden, ca. 10 % werden in der Leber metabolisiert und über den Kot ausgeschieden (ETTINGER, 2009). Durch einen umfangreichen Stoffumbau unterzieht sich Mexiletin einer stereoselektiven Disposition. Bisher sind elf Metaboliten bekannt. Aber keiner dieser Metaboliten verfügt über eine pharmakologische Aktivität. Hydroxymethyl-Mexiletin, p-Hydroxy-Mexiletin, m-Hydroxy-Mexiletin und N-Hydroxymethyl-Mexiletin sind die am häufigsten vorkommenden Metaboliten (LABBE & TURGEON, 1999). Die Halbwertszeit von Mexiletin beträgt drei bis vier Stunden. Eine Serumkonzentration von 0.5 bis 2 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) ist therapeutisch wirksam. Nach einer oralen Aufnahme ist der Höchstwert der Serumkonzentration nach ein bis vier Stunden erreicht. Die Dosierung beträgt bei Hunden 5 bis 10 mg/kg alle acht Stunden. Wie für Klasse IB typisch, zeigt auch Mexiletin nur selten eine proarrhythmische Wirkung (ETTINGER, 2009).

In Europa wurde es das erste Mal 1969 als Antiarrhythmikum eingesetzt. Mexiletin kann durch Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit, wie auch durch Einschränkung der Membranansprechbarkeit einen Reentry-Kreislauf unterbrechen. Auch wird die abnormale Automatizität durch Mexiletin unterdrückt. Eine der wichtigsten Eigenschaften von Mexiletin ist das Heraufsetzen der Reizschwelle für das Kammerflimmern (KITTLESON, 1998b). Nebenwirkungen, die auftreten können, sind Übelkeit, Inappetenz und Tremor. Des Weiteren können Sinusbradykardien, Ataxien, Schwindel und Thrombozytopenien auftreten (ETTINGER, 2009; YAN & KOWEY, 2010).

Mexiletin wird zur Behandlung chronischer ventrikulärer Tachyarrhythmien eingesetzt. Calvert berichtete über den effektiven Einsatz von Mexiletin, um bei Dobermännern mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) Tachyarrhythmien zu kontrollieren und den Sekudentod zu verhindern. Obwohl dies nicht in klinischen Studien überprüft wurde, scheint dieser Bericht vielversprechend zu sein (CALVERT & BROWN, 2004).

Einer Gruppe von 49 Boxern, die familär bedingte Arrhythmien aufwiesen, wurde in einer prospektiven, multiphasischen Studie Atenolol, Sotalol, Procainamid oder Mexiletin zusammen mit Atenolol verabreicht (MEURS et al., 2002). Hier konnte gezeigt werden, dass die antiarrhythmische Therapie mit Mexiletin in Kombination mit Atenolol die Häufigkeit der ventrikulären Rhythmusstörungen

reduzierte. Auch wurde die maximale Herzfrequenz herabgesetzt. Die Häufigkeit der auftretenden Synkopen konnte jedoch nicht verringert werden. Mexiletin scheint in Kombination mit einem Klasse IA oder Klasse II Medikament synergistische Eigenschaften zu haben (MEURS et al., 2002).

Auch in einer weiteren, kürzlich veröffentlichten, randomisierten cross-over Studie mit zwölf Schäferhunden, die an familiär bedingten Rhythmusstörungen litten, wurden verschiedene Therapieansätze miteinander verglichen. Die Hunde erhielten jeweils sechs Tage lang Sotalol und Mexiletin als Monotherapie, und sechs Tage Sotalol in Kombination mit Mexiletin. Dazwischen wurde eine Therapiepause von vier bis sieben Tagen eingelegt. Die Kombinationstherapie führte, anders als die jeweilige Monotherapie, zu einer Reduktion der Anzahl VES (GELZER et al., 2010).

### **3.5. Sotalol**

Sotalol ist ein wirksamer, nicht-selektiver beta-Blocker, zählt aber zu den Kaliumkanalblockern. Durch die Blockierung der Kaliumkanäle kommt es zu einer Verlängerung der Dauer des APs. Auch wird die Dauer des APs wie auch die Refraktärzeit im atrialen und ventrikulären Myokard durch die beta-blockierenden Eigenschaften verlängert. Es erhöht außerdem den Schwellenwert zum Auslösen von Kammerflimmern. In der Humanmedizin kommt Sotalol bei verschiedensten Arrhythmien zum Einsatz. Sotalol ist ein Racemat aus seinen Stereoisomeren d- und l-Sotalol. Das d-Isomer hat weniger als 1/50 der beta-blockierenden Eigenschaften wie das l-Isomer. Beide Isomere verlängern die Dauer des APs und die Refraktärzeit. Wie bei jedem beta-Blocker kommt es zur Verringerung der Herzfrequenz. Des Weiteren verlängert es die Refraktärzeit im AV-Knoten und die PR-Strecke auf Grund seiner beta-blockierenden Eigenschaften. Durch die Beeinflussung des Schwellenwerts bei Kammerflimmern erscheint es ein wirksames Medikament zur Verhinderung des Sekudentods zu sein (KITTLESON, 1998b). In einer Tierversuchsreihe mit Hunden hatte Sotalol eine Bioverfügbarkeit von 85 % – 90 %, und konnte schnell absorbiert werden. Weniger als 1 % des Medikaments wurde metabolisiert. Die Elimination erfolgt über die Nieren und steht im linearen Zusammenhang mit der glomerulären Filtrationsrate. Sotalol ist im Plasma bei Hunden nicht proteingebunden und die Halbwertszeit beträgt 4,8 Stunden. Eine Dosierung von 5 mg/kg alle 12 Stunden per os, zeigte bei der Tierversuchsreihe eine Verlängerung

des QT-Intervalls (SCHNELLE & GARRETT, 1973; GOMOLL et al., 1990). Die in einer Tierversuchsreihe angewandte Dosis von Sotalol lag zwischen 2 und 10 mg/kg alle 12 Stunden. In einer weiteren Studie wurde ebenfalls in einer Tierversuchsreihe, in der bei Hunden absichtlich eine Myokardischämie und ein Myokardinfarkt ausgelöst wurden, Sotalol in einer Dosierung von 2 mg/kg und 8 mg/kg intravenös verabreicht. Hier schienen beide Dosierungen vor Kammerflimmern und vor dem plötzlichen Herztod zu schützen. Zudem überlebten in dieser Versuchsreihe 13 von 20 Hunden, welche Sotalol verabreicht bekommen haben, im Gegensatz zu der Placebogruppe, in der nur ein Hund von 15 überlebte (PATTERSON et al., 1984). Auf Grund seiner beta-blockierenden Wirkung wird ihm eine negativ inotrope Wirkung zugeschrieben. In einer Versuchsreihe bei Hunden mit gesunden Herzen und induziertem Myokardinfarkt konnte eine negativ inotrope Wirkung bestätigt werden. An isolierten Herzzellen wiederum war keine negativ inotrope Wirkung festzustellen (KITTLESON, 1998b). In der Humanmedizin wird Sotalol häufig erfolgreich zur Reduzierung der Herzfrequenz bei Tachykardien eingesetzt und erscheint auch wirksam, um den Sekudentod zu verhindern (HOHNLOSER & WOOSLEY, 1994). Nebenwirkungen von Sotalol sind verbunden mit der negativ inotropen Wirkung und seiner Fähigkeit das QT-Intervall zu verlängern. Wie schon erwähnt scheint der negativ inotrope Effekt aber relativ gering zu sein. Als gefährlichste Nebenwirkung wird in der Humanmedizin die Verschlechterung bzw. die Provokation einer neuen Arrhythmie beschrieben. Durch eine übermäßige Verlängerung des QT-Intervalls kann die schwere Arrhythmie „Torsades de Pointes“ provoziert werden (DIMARCO et al., 2008).

Die orale Absorption ist bei Gabe mit dem Futter reduziert. Ein Steady-State wird innerhalb von zwei bis drei Tagen erreicht. Es wird schnell absorbiert und besitzt eine Bioverfügbarkeit von 85 % bis 90 %. Weniger als 1 % wird metabolisiert. Die Elimination erfolgt über die renale Clearance und hängt mit der glomerulären Filtrationsrate zusammen. Ein abruptes Absetzen sollte nach Möglichkeit vermieden werden (ETTINGER, 2009). In der Veterinärmedizin kommt Sotalol häufig bei Boxern mit ventrikulären Tachyarrhythmien und Synkopen zum Einsatz. Hier scheint Sotalol erfolgreich die Rhythmusstörungen unterdrücken zu können (MEURS et al., 2002). In der ersten veterinärmedizinischen Studie, in der Sotalol verwendet wurde, wurden die Boxer mit familiär bedingten Arrhythmien

in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe war asymptotisch, die zweite Gruppe hatte Synkopen und die Hunde in der dritten Gruppe waren im kongestiven Herzversagen (MEURS & SPIER, 2009). Eine Reduzierung der Herzfrequenz und ein AV-Block ersten Grades waren die einzigen auftretenden Nebenwirkungen, obwohl eine proarrhythmische Wirkung des Sotalols bei anderen Hunden mit Kardiomyopathien vermutet wurde. Die Dosis des hier oral verabreichten Sotalols betrug 0,44 bis 2,8 mg/kg zweimal täglich. Das Auftreten von Synkopen konnte durch die Therapie mit Sotalol vermindert werden. In einer zweiten Studie von MEURS und Mitarbeitern (2002) wurden vier verschiedene Therapien bei familiär bedingten Arrhythmien der Boxer miteinander verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass Sotalol in einer Dosis von 0,68 mg/kg bis 1,6 mg/kg zweimal täglich signifikant die Anzahl an ventrikulären Extrasystolen, den Grad der Arrhythmie und maximale und minimale Herzfrequenz reduzieren konnte. Es gab keine signifikante Veränderung im Aufkommen der Synkopen mit Sotalol oder bei einer der drei anderen Therapieansätze (MEURS et al., 2002).

### **3.6. Amiodaron**

Amiodaron ist ein Benzofuran-Derivat. Es ist strukturell verwandt zu Thyroxin und hat einen hohen Jodgehalt. Es wird im Körper zu Desethylamiodaron metabolisiert. Die antiarrhythmische Wirkung von Desethylamiodaron beruht auf der Blockierung der schnellen Natriumkanäle. In einer Tierversuchsreihe konnte eine effektivere Wirkung des Desethylamiodaron auf die Unterdrückung ventrikulärer Rhythmusstörungen im Vergleich zu Amiodaron gezeigt werden (KITTLESON, 1998b). Amiodaron besitzt Eigenschaften aller vier Antiarrhythmika-Klassen. Es blockiert partiell die inaktivierten Natriumkanäle (Effekt der Klasse I), es ist ein nicht kompetitiver beta-Blocker (Klasse II), es blockiert die Kalziumkanäle vom L-Typ (Klasse IV) und blockiert hauptsächlich die Kaliumkanäle (Klasse III). Auf Grund seiner hauptsächlichsten Wirkung, der Blockierung der Kaliumkanäle, wird Amiodaron zur Klasse III der Antiarrhythmika gezählt (FOGOROS, 2007d).

Gegenwertig wird es in der Humanmedizin vor allem bei Patienten angewandt, die durch ventrikuläre Arrhythmien ein erhöhtes Risiko haben am Sekudentod zu sterben. Amiodaron ist ein Breitspektrum-Antiarrhythmikum. Es ist das wirksamste Medikament gegen wiederkehrendes Kammerflimmern oder VTacs in der Humanmedizin. In frühen Studien wurde Amiodaron vor allem bei

ventrikulären Tachyarrhythmien eingesetzt die refraktär gegenüber anderen Antiarrhythmika waren. Bei Patienten mit schwer zu therapierenden Rhythmusstörungen konnte gezeigt werden, dass Amiodaron das Risiko am plötzlichen Herztod zu versterben bis auf die Hälfte gegenüber der üblich angewandten Medikamente reduzierte (CAIRNS et al., 1997).

Heute wird Amiodaron in der Humanmedizin hauptsächlich zur Reduzierung der Anzahl der Schocks bei Patienten mit einem implantierten Kardio-Defibrillator oder bei Patienten welche aus verschiedenen Gründen nicht geeignet sind einen implantierbaren Kardio-Defibrillator (ICD) implantiert zu bekommen eingesetzt (GREENE, 1993; CONNOLLY et al., 2000). Elektrophysiologisch bewirkt Amiodaron als Dauertherapie hauptsächlich die Verlängerung der Refraktärzeit im atrialen und ventrikulären Myokard, wie auch im AV-Knotenübergang ohne das RP zu verändern. Auf Grund seiner Wirkung auf die Refraktärzeit im Myokard, hat Amiodaron eine ausgeprägte antifibrillatorische Wirkung. Folglich ist der klinische Einsatz hauptsächlich um den Sekudentod zu verhindern. Die Neigung in der Phase 4 des APs wird durch Amiodaron in den automatisierten Zellen reduziert. Dies verringert die Sinusfrequenz. Des Weiteren kann Amiodaron Tachyarrhythmien unterdrücken. Die Verlängerung der Refraktärzeit kann zu einer Unterbrechung des Reentry-Kreislaufs führen. Außerdem blockiert Amiodaron nicht kompetitiv alpha- und beta-Rezeptoren und scheint auch eine blockierende Wirkung auf die langsamen Kalziumkanäle zu haben. Zusätzlich hat Amiodaron Natriumkanal blockierende Eigenschaften, was die Leitungsgeschwindigkeit verringert und Reentry-Kreisläufe unterbricht (KITTLESON, 1998b). Nach mehrmaliger Gabe hat es eine lange Halbwertszeit von 3,2 Tagen. Es ist sehr lipophil und sammelt sich bis zu 300 mal mehr im Fettgewebe als im Plasma an. Die lange Halbwertszeit bedeutet, dass es eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt um nach Beginn der Verabreichung einen therapeutisch wirksamen Plasmaspiegel zu erreichen. Ebenso braucht es eine gewisse Zeit nach Absetzen des Medikamentes bis seine Wirkung wieder verschwindet. Auf Grund der langen Zeit bis zum Wirkungseintritt, wird in der Humanmedizin üblicherweise mit einer Ladedosis begonnen. Im Moment ist die Erfahrung mit dem Einsatz von Amiodaron in der Tiermedizin noch gering, aber das Medikament scheint sehr vielversprechend zu sein und wird in Zukunft wohl häufiger eingesetzt werden (KITTLESON, 1998b). Bisher ist eine genaue

wirksame Dosierung bei Hunden nicht bekannt. In der Humanmedizin wurde jahrelang eine zu hohe Dosis verabreicht und erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass auch niedrigere Dosierungen ausreichend wirksam sind. In einer Versuchstierreihe konnte gezeigt werden, dass eine Dosis von 10 mg/kg/Tag den Defibrillationsschwellenwert nach neun Tagen ansteigen lässt (KITTLESON, 1998b).

In der Humanmedizin ist bekannt, dass eine Plasmakonzentration von 1 mg/L in der Regel nicht ausreichend ist. Eine Plasmakonzentration von 2,5 mg/L ist allerdings auch nicht notwendig, da diese mit einem höheren Vorkommen von Nebenwirkungen verbunden ist (ROTMENSCH et al., 1984). Bei Hunden ist bekannt, dass eine Plasmakonzentration von 1,9 mg/L nach der oralen Gabe von 40 mg/kg/Tag für zehn Tage, gefolgt von 30 mg/kg/Tag für vier Tage und 20 mg/kg/Tag für sechs Wochen erreicht werden kann (ABDOLLAH et al., 1990). Mit dieser Dosierung konnten in einer experimentellen Studie induzierte ventrikuläre Tachykardien, wie auch Kammerflimmern bei Hunden mit induziertem Myokardinfarkt verhindert werden (KITTLESON, 1998b). In einem veterinärmedizinisch klinischen Bericht führte eine zweimal tägliche oral verabreichte Dosis von 10 bis 15 mg/kg (20 bis 30 mg/kg/Tag) für sieben Tage, gefolgt von 5 bis 7,5 mg/kg (10 bis 15 mg/kg/Tag) bei einigen Hunden zu einer Besserung der ventrikulären Rhythmusstörungen (CALVERT, 1995). In einer anderen experimentellen Studie wurde gesunden Hunden zweimal täglich für 3,5 Wochen 12 mg/kg Amiodaron oral verabreicht. Anschließend 12 bis 14 mg/kg einmal täglich zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Serumkonzentration (1 bis 2,5 µg). Ein Steady-State konnte aber erst nach elf Wochen Therapie erreicht werden (BICER et al., 2002).

Eine Studie mit 22 Dobermännern mit Rhythmusstörungen und einer präklinischen DCM zeigte, dass Serumkonzentrationen in diesem Bereich keine toxischen Nebenwirkungen hervorbrachten. Hunde mit toxischen Erscheinungen wiesen alle eine höhere Serumkonzentration auf (KRAUS et al., 2009). Dennoch ergaben andere Berichte Nebenwirkungen bei dieser Serumkonzentration und eine niedrigere Dosis sollte somit bevorzugt werden. So ist die Empfehlung 4,5 mg/kg zweimal täglich für eine Woche zu geben und dann auf 2,2 bis 3,8 mg/kg einmal täglich zu reduzieren. Nebenwirkungen durch Amiodaron, wie erhöhte Leberenzyme und gastrointestinale Beschwerden, wurden bei zehn von 22

Dobermännern gesehen. Hunde ohne Nebenwirkungen erhielten circa 200 mg Amiodaron am Tag (KRAUS et al., 2009).

In der humanmedizinischen Literatur wird eine Vielzahl an Nebenwirkungen beschrieben. Dazu zählen neurologische Probleme, gastrointestinale Störungen, Sehstörungen, dermatologische Reaktionen insbesondere Photosensibilität, kardiovaskuläre Reaktionen wie kongestives Herzversagen oder Bradykardien, Leberwertveränderungen, Lungenfibrose und Entzündungen in der Lunge, sowie Hypo- und Hyperthyreose (KITTLESON, 1998b). Zu den Nebenwirkungen von Amiodaron beim Hund zählen vorwiegend die Erhöhung der Leberenzyme wie auch gastrointestinale Störungen (PEDRO et al., 2012). In der Humanmedizin wird weitläufig vermutet, dass die meisten der Organtoxizitäten auf die Iodatome des Amiodarons zurückzuführen sind (FOGOROS, 2007d).

### **3.7. Antiarrhythmika und automatischer implantierbarer Kardio-Defibrillator**

Der ICD ist die Standardbehandlung bei Patienten mit ischämischer und nicht ischämischer Kardiomyopathie mit einem hohen Risiko am Sekundentod zu sterben. Obwohl ein ICD Leben rettet, sind ICD-Schocks emotional und körperlich zehrend. Dennoch zählt der ICD zu der effektivsten Therapie bei tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Die meisten der Patienten erhalten zusätzlich eine unterstützende antiarrhythmische Therapie um wiederkehrende Episoden ventrikulärer Arrhythmien zu verhindern. Antiarrhythmika wie beta-Blocker, Sotalol, Amiodaron und Azimilide sind sehr effektiv in der Reduzierung der Schockbelastung (YAN & KOWEY, 2010; DROOGAN et al., 2011). Jahrzehnte nach seiner Entdeckung wird Amiodaron immer noch als das am effektivsten wirkende Antiarrhythmikum für die Therapie von Tachyarrhythmien angesehen. Zusätzlich reduziert es die Anzahl an notwendigen und nicht notwendigen ICD-Schocks (SOHNS & ZABEL, 2010). Um die Anzahl der notwendigen ICD-Schocks zu reduzieren, können Antiarrhythmika als unterstützende Therapie zusätzlich zu den ICDs eingesetzt werden. Wiederholende ICD-Schocks sind für die betroffenen Patienten unangenehm und reduzieren deren Lebensqualität. Außerdem führt ein häufiger Einsatz zu einer frühen Batterieerschöpfung des Gerätes (KAMATH & MITTAL, 2008). Zum jetzigen Zeitpunkt ist nur die Implantation eines ICD mit einer Verbesserung der Überlebensrate verbunden (KAMATH & MITTAL, 2008).

### **III. MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Patienten**

Es wurden Daten von Dobermännern erhoben, die im Rahmen einer Langzeitstudie zur DCM in der Tierkardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen Juni 2004 und März 2012. In dieser Zeit wurden 43 Dobermänner vorgestellt, die die Kriterien zu dieser Studie erfüllten. Von den vorgestellten Dobermännern waren 19 weiblich und 24 männlich und zwischen ein und zwölf Jahre alt. Insgesamt umfasste die Studie 138 Untersuchungen der 43 Dobermänner. Die Hunde wurden prospektiv und randomisiert in die Studie aufgenommen, und befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme alle im okkulten oder im klinischen Stadium der DCM. Die genaue Einteilung in die zwei verschiedenen Gruppen erfolgte anhand der Untersuchungsergebnisse. Eine Kontrolluntersuchung erfolgte vier Wochen nach Therapiebeginn und dann in der Regel alle drei Monate.

#### **2. Untersuchungen**

Bei jedem Patienten wurden eine eingehende allgemeine und kardiologische Untersuchung durchgeführt. Zudem wurde auf eine eingehende Anamnese Wert gelegt. Die spezielle kardiovaskuläre Untersuchung beinhaltete einen Herzultraschall, ein Kurzzeit-EKG und ein Holter-EKG. Alle Untersuchungen wurden nach Möglichkeit im Abstand von jeweils 3 Monaten wiederholt.

##### **2.1. Anamnese**

Zunächst wurden das Signalement (Alter, Geschlecht), der Impfstatus, Fütterung, Wasseraufnahme und Herkunft des Tieres erfasst. Danach wurde nach Leistungsinsuffizienz, Husten, erhöhte Atemfrequenz, Synkopen oder Schwäche, und nach der Farbe der Schleimhäute und der Zunge bei Belastung gefragt, um etwaige Hinweise auf eine bestehende Herzerkrankung oder auf eine systemische Erkrankung zu bekommen. Auch wurde nach anderen, schon bestehenden Krankheiten und deren eventuellen Therapie gefragt. Des Weiteren wurde von jedem Patienten 20 ml Blut entnommen, welches dann anschließend für verschiedene Tests (canines Troponin I, BNP, Nierenwerte, Leberwerte)

verwendet wurde.

## **2.2. Klinische Untersuchung**

In der klinischen Untersuchung wurde der allgemeine Gesundheitszustand des Hundes erfasst. Hierzu wurde die rektale Körpertemperatur gemessen, die tastbaren Lymphknoten palpiert, das Abdomen palpiert und die Haut auf etwaige Umfangsvermehrungen oder sonstige Veränderungen untersucht.

## **2.3. Kardiovaskuläre Untersuchung**

Bei der kardiovaskulären Untersuchung wurden das Atemmuster und die Atemfrequenz, die Farbe der Schleimhäute wie auch die KFZ beurteilt. Es wurde die arterielle Pulsqualität an der Femoralarterie beurteilt. Die Pulsfrequenz wurde gleichzeitig mit der Herzfrequenz bestimmt um ein eventuelles Vorhandensein eines Pulsdefizites erfassen zu können. Ein Pulsdefizit liegt dann vor, wenn die Herzauswurfleistung nicht ausreicht um eine Pulswelle auszulösen. Des Weiteren wurde auf eine Flüssigkeitsansammlung im Abdomen geachtet und auf eine Stauung der Jugularvenen. Bei der Auskultation des Herzens wurde auf die Regelmäßigkeit des Herzschlages sowie auf Herzgeräusche geachtet.

## **2.4. Echokardiographische Untersuchung**

Die echokardiographische Untersuchung ist eine sehr wichtige Methode zur Beurteilung der Herzfunktion. Hier kann die Kammergröße, Wanddicke, Wandbewegung und Kontraktilität des Herzens beurteilt werden. Die echokardiographische Untersuchung beinhaltet die Motion-Mode- (M-Mode), zweidimensionale (2-D) und Doppler-Echokardiographie.

Die Echokardiographie ist ideal geeignet um am Herzen strukturelle Läsionen zu erkennen und quantitativ kardiale Dimensionen und Funktionen zu beurteilen. Die Echokardiographie erlaubt die Quantifizierung der Kammerdimensionen, der systolischen und diastolischen Leistung und der Klappenfunktion.

Die Untersuchung wurde in rechter und linker Seitenlage und ohne Sedierung durchgeführt. Die Tiere befanden sich für die Untersuchung auf einem speziell hierfür hergestellten Untersuchungstisch. Für einen besseren Kontakt zwischen Haut und Ultraschallkopf wurden 70%iger Alkohol und Ultraschallgel verwendet.

Alle Untersuchungen erfolgten mit dem Gerät Vivid 7 (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) und einem 2,0/3,5 MHz-Schallkopf.

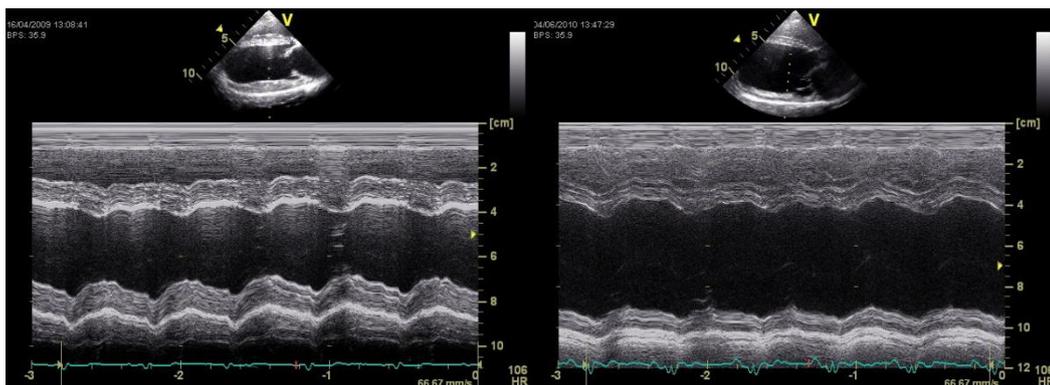
Die Tiere waren während der Untersuchung an ein einkanaliges EKG angeschlossen. Dadurch war es möglich während der Ultraschalluntersuchung schon Hinweise auf eventuell vorhandene Rhythmusstörungen zu bekommen. Auch wurde das EKG dazu benötigt, um mindestens drei Herzzyklen aufnehmen zu können, um im Anschluss dann die notwendigen Messungen, angelehnt an die Empfehlungen des kardiologischen amerikanischen Expertenkomitees des American College of Veterinary Medicine (Thomas et al, 93), daran durchzuführen. Aufgenommen wurden 2-D-Standardbilder, Motion-Mode (M-Mode) und Farbdopplerbilder.

#### **2.4.1. Zweidimensionale- und Motion-Mode-Echokardiographie**

Die 2-D-Echokardiographie ermöglicht eine subjektive Beurteilung kardialer Strukturen, Kammerdimensionen, Wanddicke und Kontraktilität. Von allen wichtigen Schnittebenen (rechtspasternale Längsachse, linksventrikulärer Ausflusstrakt, Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln, Herzbasis mit Darstellung der Pulmonalarterie sowie von links der apikale Vier-, und Fünfkammerblick) wurden Echoloops über drei EKG-Zyklen aufgenommen und gespeichert. Hier konnte subjektiv die Dimensionen und die Kontraktilität des linken Ventrikels beurteilt werden. Des Weiteren wurden die linken und rechten Atrioventrikularklappen, sowie die Aorta in der Längsachse beurteilt. In der Kurzachse wurden Aufnahmen auf Höhe der Papillarmuskeln, der Herzbasis und der Apex erfasst. Auf Höhe der Herzbasis erfolgte die objektive Beurteilung der Größe des linken Atriums (LA). Hierfür wurden die Aorta (Ao) und das LA in der Diastole ausgemessen. Anschließend wurden die Messungen ins Verhältnis gesetzt (LA/Ao). In dieser Schnittebene erfolgte auch die morphologische Beurteilung des rechten Ausflusstrakts. Die Morphologie des linken Ausflusstrakts wurde im linksapikalen Fünfkammerblick erfasst und beurteilt. Im linksapikalen Vierkammerblick erfolgte eine erneute Beurteilung der Kammerdimensionen und der systolischen Funktion.

Bei der M-Mode-Echokardiographie wird ein eindimensionales Bild erzeugt. Hier wird die Herzarbeit auf die Zeit aufgetragen. Durch die sehr hohe Aufzeichnungsrate wird eine sehr genaue Darstellung kardialer Strukturen ermöglicht. Als erstes wurde die M-Mode-Achse im rechtspasternalen Längsschnitt senkrecht zur Längsachse, und parallel zur Mitralklappe positioniert. In der rechtspasternalen Kurzachse erfolgte die Positionierung der M-Mode-

Achse ebenfalls senkrecht durch den linken Ventrikel, auf Höhe der Papillarmuskeln. Die Messungen der M-Mode-Aufnahmen ergaben mehrere Parameter, die zur objektiven Beurteilung des linken Ventrikels genutzt werden konnten. Hierbei wurde der Durchmesser des interventrikulären Septums in der Systole (IVSs) und Diastole (IVSd), der linksventrikuläre Innendurchmesser in der Systole (LVIDs) und der Diastole (LVIDd) und der Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand in der Systole (LVPWs) und der Diastole (LVPWd) bestimmt.



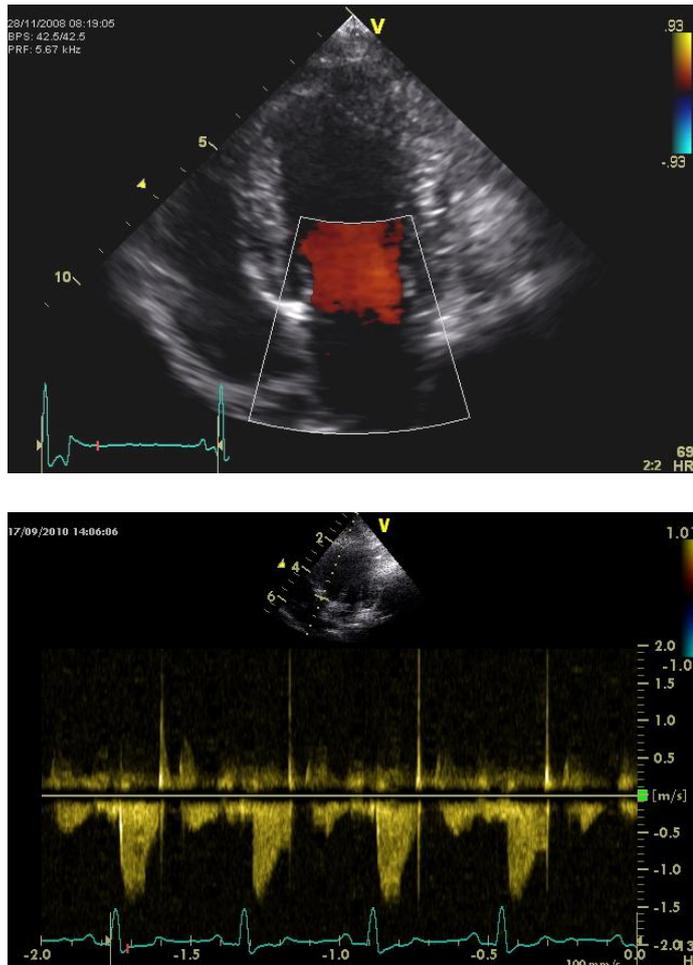
**Abbildung 4:** Darstellung einer M-Mode-Aufnahme bei einem gesunden Dobermann in der rechtsparasternalen Längsachse (links) und bei einem an DCM erkrankten Dobermann (rechts) (M-Mode = Motion-Mode, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

#### 2.4.2. Doppler-Echokardiographie

Es werden verschiedene Dopplerverfahren verwendet. Hierzu zählen zum einen der Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) und der Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) mit denen Geschwindigkeiten des Blutstroms gemessen werden können, und zum anderen der Farbdoppler, mit welchem die Herzklappen auf Insuffizienzen oder Stenosen untersucht werden können.

Beim CW-Doppler werden Geschwindigkeiten über die gesamte Eindringtiefe der Schallwellen gemessen. Es können sehr hohe Geschwindigkeiten gemessen werden. Der CW-Doppler ist gut geeignet um erhöhte Geschwindigkeiten in der Aorta oder in der Pulmonalarterie zu messen.

Der PW-Doppler misst die Geschwindigkeit an einer bestimmten Stelle. Kann aber Geschwindigkeiten nur bis zu einer gewissen Erhöhung erfassen. Mit dem PW-Doppler können normale Blutflussgeschwindigkeiten in der Pulmonalarterie wie auch in der Aorta gemessen und das Mitralklappeneinflussprofil dargestellt werden.



**Abbildung 5:** Darstellung von Doppler-Aufnahmen bei einem gesunden Dobermann im linksapikalen Schallfenster.

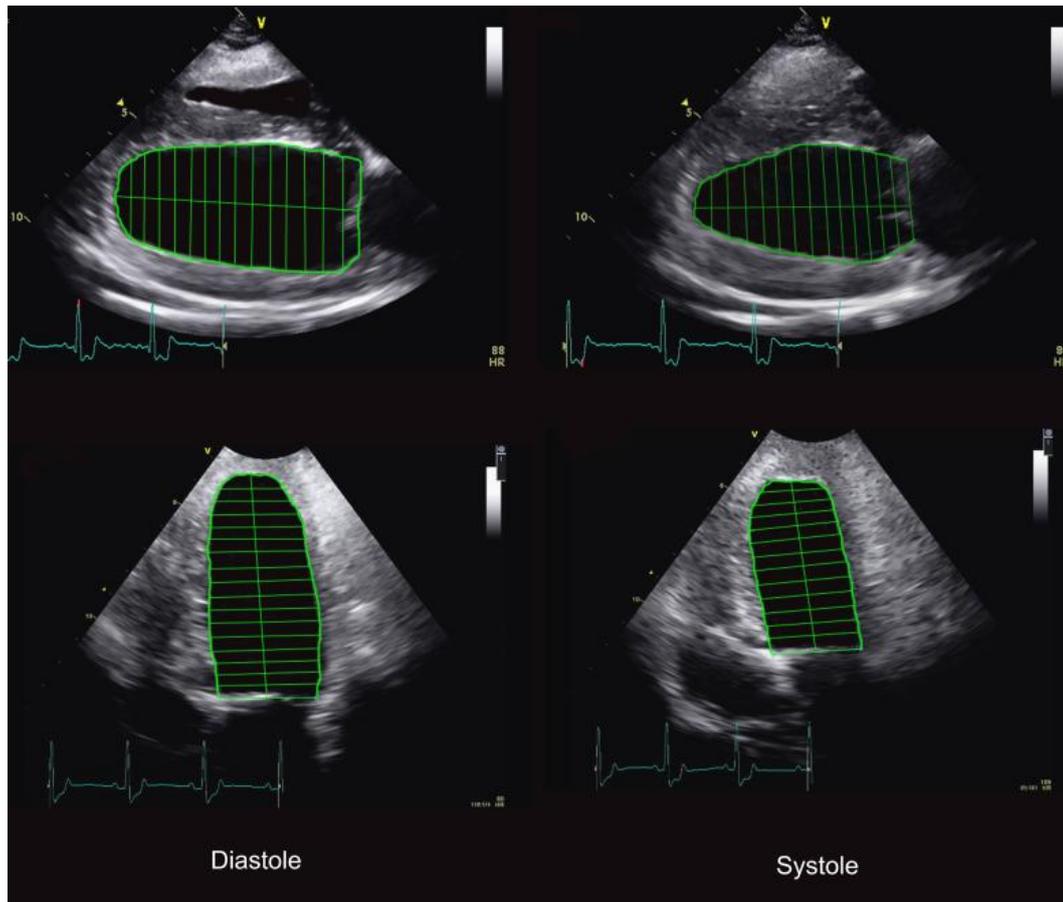
#### 2.4.3. Simpson-Scheibchensummationsmethode

Für die objektive Beurteilung der Herzgröße wurde zusätzlich noch das Volumen des linken Ventrikels im rechtsparasternalen Längsschnitt sowie im linksapikalen Vierkammerblick durch die SSSM erfasst. Die Messung erfolgte an den zuvor gespeicherten Aufnahmen.

Für diese Messung musste der Ventrikel in seiner gesamten Länge und seiner kompletten Größe dargestellt sein. Die Messung erfolgte erst in der Diastole, anschließend dann in der Systole, um das Enddiastolische Volumen (EDV) und das Endsystolische Volumen (ESV) zu erhalten. Für die Messung wurde das Endokard, beginnend am septalen Mitralklappensegelansatz bis zum parietalen Mitralklappensegelansatz, umfahren. Eine Verbindungslinie zwischen Anfangs- und Endpunkt auf Höhe des Mitralklappenannulus wurde vom Programm automatisch gezogen. Zudem wurde eine Verbindungslinie von der ersten Verbindungslinie beginnend, längs durch den Ventrikel bis zur Herzspitze

gezogen.

Mit Hilfe des mitlaufenden EKG wurden die Messungen in der enddiastolischen und endsystolischen Phase durchgeführt. Das Programm teilte dann das Lumen des linken Ventrikels automatisch in senkrecht zur Längsachse stehende Scheibchen ein. Es erfolgte die Berechnung des endgültigen Volumens, welches auf die Körperoberfläche normalisiert wurde, mittels SSSM.



**Abbildung 6:** Graphische Darstellung der Simpson-Methode beim Dobermann. Oben ist die rechtsparasternale Längsachse in der Diastole (links) und der Systole (rechts) zu sehen. Unten ist der linksapikale Vierkammerblick in der Diastole (links) und der Systole (rechts) dargestellt (WESS et al., 2010c).

## 2.5. Elektrokardiographische Untersuchung

Die elektrokardiographische Untersuchung bestand aus einem Kurzzeit-EKG und einem Holter-EKG. Das Kurzzeit-EKG wurde mit dem Gerät Cardiovit AT-10 (Firma Schiller Medizintechnik GmbH, Ottbrunn, Deutschland) angefertigt. Es wurden jeweils die Standartableitungen nach Einthoven und Goldberg und eine Brustwandableitung angefertigt. Ein Momentausschnitt der Ableitung II wurde ausgedruckt um die elektrische Herzachse, wie auch den Herzrhythmus bestimmen zu können. Bei Vorhandensein von ventrikulären oder

supraventrikulären Extrasystolen wurde deren Geschwindigkeit auf dem Ausdruck genau ausgemessen. Die Hunde befanden sich beim Anlegen des EKG in rechter Seitenlage und es wurden vier Alligatorklemmen an jeweils einer Gliedmaße und eine Alligatorklemme auf Höhe des Herzspitzenstoßes angebracht. Für ein Holter-EKG wurden die Geräte Custo Flash 200 und 220 (Custo tera, Arcon Systems GmbH, Starnberg, Deutschland) sowie Amedtec 800 (Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Deutschland) verwendet. Für das Holter-EKG wurden auf beiden Seiten der Brustwand kleine Bezirke ausrasiert (drei auf der rechten Seite und zwei auf der linken Seite) und mit Alkohol entfettet. Anschließend wurden die Elektroden an den jeweiligen Stellen angebracht und mit dem Rekorder verbunden, welcher dann in einer extra hierfür vorgesehenen Weste verstaut wurde. Während der Aufnahme sollten die Hunde einen ganz normalen Tagesablauf haben. Im Idealfall führten die Besitzer zudem eine Art Tagebuch um etwaige Vorkommnisse einem Ereignis zuordnen zu können. Das Holter-EKG wurde anschließend von geschulten Mitarbeitern ausgewertet. Die Analyse erfolgte mit den Softwareprogrammen von Custo Tera (Custo Tera) und von Amedtec (Amedtech).



**Abbildung 7:** Das Bild zeigt die Positionierung der Elektroden an der rechten seitlichen Brustwand. Zwei weitere Elektroden sind auf der linken Seite angebracht.

### 3. Einschlusskriterien

Um zur Langzeitstudie zugelassen zu werden, mussten die Dobermänner phänotypisch reinrassig und älter als zwölf Monate sein. Sie sollten entweder okkult oder aber verdächtig für eine DCM sein. Bei den Tieren durften keine Anzeichen für extrakardiale Krankheiten vorliegen. Auch galten andere Herzerkrankungen

außer der DCM als Ausschlusskriterium. Das Kurzzeit-EKG konnte einen regelmäßigen Sinusrhythmus, eine respiratorische Sinusarrhythmie oder die typischen Veränderungen einer DCM wie Extrasystolen ventrikulären Ursprungs oder Tachykardien zeigen. Im Holter-EKG mussten entweder mehr als 10.000 ventrikuläre Extrasystolen, über 50 Couplets oder Triplets oder Geschwindigkeiten über 300 m/sec in 24 Stunden vorkommen. Synkopen, die vermutlich auf Grund ventrikulärer Rhythmusstörungen vorlagen, zählten auch als Einschlusskriterium. Bei den Patienten konnten sonographisch darstellbare Veränderungen im Sinne einer DCM vorliegen. Anhand der Simpson-Messwerte wurden die Tiere entweder in die Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen, also mit einer systolischen Dysfunktion und Volumenüberladung oder in die Gruppe ohne echokardiographische Veränderungen eingeteilt. Als ein auffälliger Ultraschallbefund wurden EDV-Werte ab 95 ml/m<sup>2</sup> und ESV-Werte ab 55 ml/m<sup>2</sup> angesehen. Lagen Werte von > 105 ml/m<sup>2</sup> für EDV und ESV-Werte von > 60 ml/m<sup>2</sup> vor, galten diese als eindeutig abnormal und die Tiere wurden zusätzlich mit Pimobendan therapiert. Die Auswahl der hier angewendeten Antiarrhythmika (Sotalol zusammen mit Mexiletin oder Amiodaron alleine), erfolgte aufgrund humanmedizinischer oder veterinärmedizinischer Studien, die über einen positiven Einfluss dieser Medikamente auf das Risiko des plötzlichen Herztodes, VTacs wie auch auf die Reduzierung der VES berichteten. Um den Verlauf der Krankheit dokumentieren und beurteilen zu können, wurden die eingruppierten Hunde in regelmäßigen Zeitabständen wieder zur Untersuchung vorgestellt. Bei jeder Untersuchung wurden eine echokardiographische wie auch eine elektrokardiographische Untersuchung durchgeführt.

#### **4. Ausschlusskriterien**

Zu den Ausschlusskriterien zählten Arrhythmien welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder andere signifikante kardiale Erkrankungen.

#### **5. Endpunkte**

Die Studienpopulation konnte folgende Ereignisse als Endpunkte erreichen. Sekundentod, Therapieversagen, kongestives Herzversagen, nicht kardiale Todesursache, Studienaustritt und lebt. Um eine Aussage über die Dauer des Überlebens treffen zu können, wurde die „all cause mortality“ ohne

Therapieversagen als Hauptendpunkt festgelegt. Therapieversagen, Hunde die noch lebten oder aus der Studie ausgetreten sind, wurden hierbei zensiert.

Auch wurden Sekudentod oder Therapieversagen als Endpunkte einzeln betrachtet. Als Therapieversagen wurde eine Verschlechterung, oder ein gleichbleiben der Rhythmusstörungen in den Folgeuntersuchungen im Vergleich zur Einschlussuntersuchung, eine Verschlechterung der Symptome trotz Erhöhung der Anfangsdosis, oder zu starke Nebenwirkungen angesehen. Bei der ersten Kontrolluntersuchung wurde die Therapieeinstellung überprüft um dann ggf. die Dosis der Medikamente anzupassen. Ein Therapieversagen konnte somit entweder erst ab der 2. Kontrolluntersuchung, oder wenn die Höchstdosis aufgrund der hochgradigen Rhythmusstörungen von Beginn an verabreicht wurde und die 1. Kontrolluntersuchung keine ausreichende Verbesserung zeigte, erreicht werden. Eine unzureichende Verbesserung lag vor wenn weiterhin  $> 10.000$  VES/24 h,  $> 50$  Couplets oder Triplets/24 h, Geschwindigkeiten der VES von  $> 300$ /min, oder R auf T-Phänomene detektierbar waren. War dies der Fall, fand ein Therapiewechsel statt und die Hunde erreichten den Endpunkt Therapieversagen. Die Daten von Hunden, die nicht mehr zur Kontrolluntersuchung erschienen, auf Grund nicht kardialer Ursachen oder auf Grund kongestiven Herzversagens gestorben sind oder euthanasiert wurden, oder die sich zum Zeitpunkt der Auswertung noch in der Studie befanden, wurden zensiert. Bei fehlender Kontrolluntersuchung, bei nicht kardial bedingter Todesursache und bei Tod durch kongestives Herzversagen wurde zum Datum der letzten Untersuchung zensiert. Bei Hunden, die sich noch in der Studie befanden, wurde das Datum der Auswertung verwendet.

Als letztes wurden noch kardiale Ursachen als Endpunkte betrachtet. Hier zählten zu den Endpunkten Herzversagen, Sekudentod und Therapieversagen.

## **6. Therapiegruppen**

Die Hunde wurden in einer randomisierten Liste einer der beiden Therapiegruppen zugeteilt. Hier wurde zwischen der Therapie mit Amiodaron alleine, oder Sotalol in Kombination mit Mexiletin unterschieden. Den Patienten durften nur die von der Tierkardiologie München vorgeschriebenen Medikamente verabreicht werden. Die Gabe von Forthyron bei einer bestehenden Schilddrüsenunterfunktion war erlaubt. Die Schilddrüsenwerte mussten

regelmäßig kontrolliert werden.

Die erste Kontrolluntersuchung sollte idealerweise vier Wochen nach Therapiebeginn erfolgen, um die DosisEinstellung kontrollieren und diese bei Bedarf anpassen zu können. Danach erfolgten die Kontrolluntersuchungen alle drei Monate. Eine nicht behandelte Kontrollgruppe war aus ethischen Gründen nicht vorhanden.

### **6.1. Sotalol und Mexiletin**

Sotalol wurde wegen seiner negativ inotropen Wirkung eingeschlichen. Die Dosis wurde sukzessiv über drei Wochen erhöht, bis die Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht (KG) zweimal täglich erreicht war. Sotalol konnte auf 2 mg/kg KG zweimal täglich erhöht werden.

Mexiletin wurde in Kapselform dreimal täglich in einer Dosierung von 5 mg/kg verabreicht. Auf Grund der Darreichungsform von 200 mg Kapseln, konnte Mexiletin nicht erhöht werden, da dies einer Dosierung von 10 mg/kg KG entsprochen hätte.

### **6.2. Amiodaron**

Um einen therapeutischen Serumwirkspiegel zu erreichen, musste Amiodaron mit einer höheren Dosis geladen werden. Nach der Ladedosis, die über zwei Wochen verabreicht wurde, bekamen die Hunde eine Tablette Amiodaron 200 mg einmal täglich. In der ersten Woche wurden zweimal täglich zwei Tabletten Amiodaron 200 mg pro Hund und in der zweiten Woche zweimal täglich eine Tablette Amiodaron 200 mg pro Hund gegeben. Ab der dritten Woche war die Therapiedosis von einer Tablette Amiodaron 200 mg einmal täglich erreicht. Das entsprach ungefähr einer Dosierung von 5 mg/kg KG Amiodaron und konnte bei sich verschlechternden oder bei gleichbleibenden Arrhythmien auf zweimal täglich 5 mg/kg erhöht werden. Bei Hunden die mit Amiodaron therapiert wurden, erfolgte in regelmäßigen Abständen auch eine Kontrolle der Leberwerte.

### **6.3. Pimobendan**

Die Dobermänner der Studienpopulation, die echokardiographisch für die DoCM typische Veränderungen zeigten, bekamen zusätzlich zu den anderen Medikamenten einen oral zu verabreichenden Inodilatator. Dieser wurde zweimal täglich in einer Dosierung von 0,25 mg/kg KG verabreicht.

#### **6.4. Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren**

Jedem Studienteilnehmer wurde zweimal täglich Ramipril in einer Dosierung von 0,125 mg/kg KG oral verabreicht.

#### **6.5. Diuretika**

Sobald sich die Tiere im kongestiven Herzversagen befanden, bekamen sie zusätzlich ein Entwässerungsmedikament. Das in der Veterinärmedizin am häufigsten verwendete und sehr potente Diuretikum ist das Furosemid. Dies zählt zu der Gruppe der Schleifendiuretika. Die Dosierung betrug im Durchschnitt 2 – 4 mg/kg KG zwei- bis dreimal täglich.

### **7. Statistische Auswertung**

Mit dem PASW StatisticR (Predictive Analytics Softwar) 18.0 Programm erfolgte die statistische Auswertung. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Durch explorative Analysen und den Shapiro-Wilk Test oder den Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft, um anschließend entsprechende Tests mit einem nicht-parametrischen bzw. parametrischen Test durchzuführen.

#### **7.1. Überprüfung der Randomisierung**

Es wurden die Arrhythmie-Parameter VES-Anzahl, VES-Morphologie und VES-Geschwindigkeiten und auch physiologische Parameter wie Alter, Gewicht und Geschlecht im Mittel, Median, Minimum und Maximum oder die Häufigkeiten in Tabellen, zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen, aufgeführt. Außerdem wurden die metrischen Variablen mittels Box-Plots explorativ zur graphischen Beurteilung der Verteilung dargestellt. Bei metrischen Variablen, die einer Normalverteilung folgen wurde ein T-Test zur Überprüfung der Unterschiede zwischen den Gruppen, ansonsten ein Mann-Whitney-U-Test angewandt. Der Fisher-Exact-Test kam bei nominalen Variablen zum Einsatz, da nicht alle Häufigkeiten > 5 waren.

#### **7.2. Verteilung der Endpunkte**

In einer Tabelle wurde die Häufigkeit der erreichten Endpunkte als die jeweilige Fallzahl und als Prozent der Gruppe dargestellt. Die zensierten Fälle wurden nochmal separat aufgeführt.

### **7.3. Zeit bis all cause mortality, Zeit bis zum Sekudentod oder Therapieversagen, Zeit bis kardiale Ursache**

Durch eine Kaplan-Maier-Kurve wurde der zeitliche Verlauf dargestellt. Mit einem Log-Rank-Test wurde überprüft, ob zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht. Es wurden beide Gruppen gleichzeitig miteinander verglichen. Die geschätzten Mittel- und Medianwerte wurden mit Standardfehler und Konfidenzintervall soweit eine Berechnung durch das Programm möglich war, in einer Tabelle dargestellt. Des Weiteren wurden Subanalysen durchgeführt, die aber aufgrund der geringen Fallzahlen keine aussagekräftigen Ergebnisse hervorbrachten.

### **7.4. Sekudentod**

Die Tiere in der Gesamtpopulation die am Sekudentod verstorben sind, wurden mit denen die nicht am Sekudentod verstorben sind verglichen. Dafür wurden die Parameter Alter, Anzahl VES, V-Max, Anzahl Couplets, Bigemini/Trigemini und Salven/VTacs näher untersucht.

### **7.5. Effekte auf die Anzahl, Malignität und Geschwindigkeiten der Arrhythmien**

Der Therapieeffekt wurde durch die Parameter VES-Anzahl, VES-Malignität und VES-Geschwindigkeiten überprüft. Es wurde der Verlauf von zwei bzw. drei Untersuchungen betrachtet. Die Medianwerte wurden in Tabellen aufgeführt. Die Differenzwerte zwischen den Untersuchungen dienten zur Überprüfungen der etwaigen Unterschiede.

## **IV. ERGEBNISSE**

### **1. Gesamtpopulation**

Die Dobermänner wurden im Rahmen einer longitudinalen Langzeitstudie zwischen Juni 2004 und März 2012 untersucht. Insgesamt erfüllten 43 Hunde die Einschlusskriterien und konnten in die Studie aufgenommen werden. Die erste Kontrolluntersuchung fand vier Wochen nach Therapiestart statt und weitere Kontrolluntersuchungen erfolgten dann alle drei Monate. Jede Kontrolle beinhaltete eine klinische wie auch eine kardiologische Untersuchung. Somit wurden insgesamt 138 Untersuchungen von 43 Dobermännern ausgewertet. Die Tiere wurden randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt. Die Sotalol & Mexiletin-Gruppe umfasste 19 Tiere und die Amiodaron-Gruppe 24 Tiere. Es wurden 19 weibliche und 24 männliche Tiere eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug sieben Jahre mit einer Spanne von zwei bis zwölf Jahren. Das mittlere Gewicht betrug 37,22 kg mit einer Spanne von 27 – 48 kg. Dreiunddreißig Tiere wiesen neben den Rhythmusstörungen zusätzlich noch für eine DCM typische echokardiographische Veränderungen auf.

### **2. Überprüfung der Randomisierung**

Zunächst wurde die Verteilung der physiologischen Parameter Geschlecht, Gewicht und Alter, wie in Tabelle 1 dargestellt, ermittelt, um einen Überblick über die Randomisierung zu erhalten. Diese Werte wurden vor dem Start mit einer Therapie ermittelt. Die Verteilung der Werte wurde außerdem mit einer explorativen Datenanalyse graphisch beurteilt. Dazu wurden Box-Plots eingesetzt (siehe Anhang: Abb.17 und 18).

**Tabelle 1:** Darstellung der Verteilung von Gewicht, Alter und Geschlecht bezogen auf die beiden Gruppen (kg = Kilogramm, n = Hundeanzahl).

		Medikamente		P-Werte
		Sotalol + Mexiletin n = 19	Amiodaron n = 24	
Gewicht (kg)	Mittelwert	37,2	37,2	0,973
	Median	38,0	36,6	
	Maximum	45,0	48,4	
	Minimum	27,8	28,2	
Alter (Jahren)	Mittelwert	8	7	0,258
	Median	7	7	
	Maximum	12	11	
	Minimum	6	2	
Geschlecht (Anzahl)	weiblich	7	12	0,538
	männlich	12	12	

Im Bezug auf Alter und Gewicht konnten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der Anfangsuntersuchung waren sie homogen verteilt. Die Werte beim Alter waren nicht normalverteilt. Die Box-Plots zeigen, dass die Daten nicht symmetrisch sind. Aus diesem Grund wurde der Mann-Whitney-U-Test, der nichtparametrisch ist, verwendet. Das Gewicht war normalverteilt, hier wurde der T-Test eingesetzt. Die P-Werte betragen  $p = 0,258$  für das Alter und  $p = 0,973$  für das Gewicht. Das heißt die Nullhypothese, dass sich die beiden Gruppen nicht unterscheiden kann anhand der Charakteristika Gewicht und Alter nicht verworfen werden.

Nominelle Unterschiede gab es zwischen den beiden Gruppen bei der Geschlechtsverteilung. Jedoch erreichten diese keine statistische Signifikanz ( $p = 0,538$ ). Unter Verwendung des Fisher-Exact-Test waren 44 % in der Gesamtpopulation weibliche Tiere, und 56 % waren männliche Tiere. In der Amiodarongruppe waren die Geschlechter gleichmäßig verteilt, in der Sotalol & Mexiletin Gruppe befanden sich jedoch weniger weibliche als männliche Tiere.

Zudem wurden einige Holter-Parameter auf Gruppenunterschiede untersucht, die auch bei der Auswertung auf einen möglichen Therapieeffekt von Bedeutung sein könnten. Diese Parameter waren die Maximalgeschwindigkeit der VES (V-Max) sowie jeweils die Anzahl an VES, an Couplets, an Bigemini und Trigemini, an

Salven und VTacs in 24 Stunden, wie in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Darstellung der Verteilung der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen, an Couplets, an Bigemini/Trigemini, an Salven/VTacs in 24 Stunden und der Maximalgeschwindigkeit der VES in beiden Gruppen beim Erstbesuch (n = Hundeanzahl, VES = ventrikuläre Extrasystole, V-Max = Maximalgeschwindigkeit, VTac = ventrikuläre Tachykardie).

		Antiarrhythmika-Gruppen		P-Werte
		Sotalol + Mexiletin n = 19	Amiodaron n = 24	
VES-Anzahl	Mittelwert	3710	8770	0,146
	Median	2240	6318	
	Maximum	13453	48000	
	Minimum	40	67	
V-Max	Mittelwert	271	313	0,013
	Median	271	305	
	Maximum	373	405	
	Minimum	203	210	
Couplets-Anzahl	Mittelwert	247	309	0,845
	Median	70	63	
	Maximum	3049	3000	
	Minimum	0	0	
Bigemini/Trigemini-Anzahl	Mittelwert	161	306	0,710
	Median	30	20	
	Maximum	1400	1921	
	Minimum	0	0	
Salven/VTac-Anzahl	Mittelwert	80	616	0,803
	Median	14	2	
	Maximum	400	5500	
	Minimum	0	0	

Bei der Anzahl der VES, Couplets, Bigemini/Trigemini und Salven/VTacs wurde der P-Wert mit einem Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Dieser lag für die VES bei  $p = 0,146$ , für die Couplets bei  $p = 0,845$ , für die Bigemini/Trigemini bei  $p = 0,710$  und für die Salven/VTacs bei  $p = 0,803$ . Es konnte bei den zuvor genannten Parametern kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Explorativ dargestellt hatten die Parameter, bis auf die Salven/VTacs-Anzahl, eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen. Da die V-Max Werte symmetrisch und annähernd normalverteilt waren, wurde hier ein T-Test durchgeführt. Hier war der P-Wert statistisch signifikant und lag bei  $p = 0,013$ . Als Sensitivitätsanalyse wurde der Test mit dem Mann-Whitney-U-Test wiederholt. Hier war der Unterschied zwischen den Gruppen ebenfalls signifikant

mit einem P-Wert von  $p = 0,006$ . Somit konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bei der maximalen Geschwindigkeit der VES zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

Auch wurden bei den Hunden mit sonographisch darstellbaren Veränderungen im Sinne einer DCM anhand der Simpson-Messwerte (ESV und EDV) etwaige Unterschiede in den beiden Gruppen untersucht.

**Tabelle 3** Darstellung der Verteilung des Endsystolischen Volumen und des Enddiastolischen Volumen in beiden Gruppen mit sonographisch darstellbaren Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie beim Erstbesuch (EDV = Enddiastolisches Volumen, ESV = Endsystolisches Volumen, ml = Milliliter, n = Anzahl Hunde).

		Medikamente		P-Werte
		Sotalol + Mexiletin n = 16	Amiodaron n = 17	
ESV (ml)	Mittelwert	71,9	73,8	0,859
	Median	63,6	65,1	
	Maximum	132,2	165,1	
	Minimum	31,7	38,2	
EDV (ml)	Mittelwert	115,4	118,1	0,832
	Median	111,6	106,9	
	Maximum	179,2	253,3	
	Minimum	66,7	75,9	

Die Werte waren symmetrisch und annähernd normalverteilt, hier wurde mit einem T-Test der P-Wert bestimmt. Dieser war weder für ESV noch für EDV statistisch signifikant (ESV  $p = 0,859$ , EDV  $p = 0,832$ ).

### 3. Verteilung der Aufnahmekriterien

Von der Gesamtpopulation haben 27 Hunde mindestens zwei der Aufnahmekriterien erfüllt. Davon hatten 15 Hunde drei oder mehr der geforderten Ereignisse. Sechzehn Hunde hatten jeweils nur eines der Ereignisse gezeigt. Alle Aufnahmekriterien konnten bei keinem der Hunde detektiert werden. In Tabelle 4 sind die Häufigkeiten der Ereignisse aufgelistet.

**Tabelle 4** Häufigkeiten der Ereignisse der definierten Aufnahmekriterien in der Gesamtpopulation (min = Minute, Std = Stunde, VES = ventrikuläre Extrasystole, V-Max = Maximalgeschwindigkeit, VTacs = ventrikuläre Tachykardien).

Ereignisse	Häufigkeiten
> 10.000 VES/24 Std	9
> 300/min V-Max	13
> 50 Couplets/24 Std	23
> 50 Bigemini/Trigemini/24 Std	18
> 50 Salven/VTac/24 Std	13
Synkope	13

#### 4. Verteilung der Endpunkte

In der Gesamtpopulation wurden drei Untersuchungen mit verschiedenen festgelegten Endpunkten untersucht. Zum einem wurde Sekudentod und Therapieversagen als Endpunkte definiert. Zum anderen zählten zu den festgelegten Endpunkten bei der Untersuchung der all cause mortality, Sekudentod, Herzversagen und nicht kardiale Todesursachen. Die dritte Untersuchung beinhaltete kardiale Todesursachen. Hierzu zählten Sekudentod, Therapieversagen und Herzversagen.

Des Weiteren wurde die Eventrate für Sekudentod und Therapieversagen betrachtet. Diese betrug 48,8 %. Somit haben 51,2 % der Hunde noch keinen der beiden genannten Endpunkte erreicht oder mussten aufgrund anderer, nicht als Endpunkt definierte Ursachen (Sekudentod oder Therapieversagen) die Studie vorzeitig beenden.

##### 4.1. Definierte Endpunkte

Wie häufig die Endpunkte in den beiden Gruppen erreicht wurden, wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

**Tabelle 5:** Darstellung der Häufigkeiten von Erreichen der definierten Endpunkte Therapieversagen oder Sekudentod in beiden Gruppen. Die Zeilengruppe ergibt 100 %.

Endpunkt	Antiarrhythmika-Gruppen			
	Sotalol + Mexiletin		Amiodaron	
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
Therapieversagen	6	50,0	6	50,0
Sekudentod	6	66,7	3	33,3

**Tabelle 6:** Darstellung wie viel Prozent der Gruppe „Therapieversagen“ oder „Sekudentod“ als Endpunkt hatten (n = Anzahl Hunde).

Endpunkt	Antiarrhythmika-Gruppen			
	Sotalol + Mexiletin (n = 19)		Amiodaron (n = 24)	
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
Therapieversagen	6	31,6	6	25,0
Sekudentod	6	31,6	3	12,5

**Tabelle 7:** Darstellung aller Endpunkte für Sotalol + Mexiletin und Amiodaron.

Endpunkt	Antiarrhythmika-Gruppen			
	Sotalol + Mexiletin		Amiodaron	
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
Therapieversagen	6	31,6	6	25,0
Sekudentod	6	31,6	3	12,5
CHF	3	15,8	5	20,8
Tod nicht kardial	2	10,5	7	29,2
Studienaustritt	1	5,3	3	12,5
Lebt	1	5,3		
Gesamtsumme	19	100	24	100

Der erste Endpunkt „Sekudentod“ wurde von neun Tieren erreicht. Davon erreichten sechs Tiere aus der Sotalol & Mexiletingruppe und drei Tiere aus der Amiodarongruppe diesen Endpunkt. Das entsprach 31,6 % in der Sotalol & Mexiletingruppe und 12,5 % in der Amiodarongruppe. Unter den neun Tieren mit Sekudentod war die Häufigkeit der Hündinnen mit diesem Event höher als bei den männlichen Tieren. Von den Tieren mit Sekudentod waren 67 % weiblich und 33 % männlich. Insgesamt erlitten 12,5 % der männlichen Tiere und 31,6 % der weiblichen Tiere einen Sekudentod. Die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen Hündinnen und Rüden wurde separat mit einem Fisher-

Exact-Test bewertet und war mit einem P-Wert von  $p = 0,125$  statistisch nicht signifikant. „Therapieversagen“ als zweiten Endpunkt wurde in beiden Gruppen von zwölf Tieren erreicht. Hier erreichten jeweils sechs Tiere in beiden Gruppen diesen Endpunkt. Das entsprach jeweils 50 % in beiden Gruppen. 29,2 % aller männlichen Tiere und 26,3 % aller weiblichen Tiere hatten das Event Therapieversagen. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtsgruppen festgestellt werden. In der Sotalol & Mexiletingruppe wurden insgesamt sieben Hunde zensiert. Drei Hunde (15,8 %) starben aufgrund kongestiven Herzversagens, zwei (10,5 %) starben aufgrund nicht kardialer Todesursache. Bei einem Hund (5,3 %) fehlte ein Follow-up und ein Hund (5,3 %) war zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. In der Amiodarongruppe wurden insgesamt 15 Hunde zensiert. Hier verstarben fünf Hunde (20,8 %) aufgrund kongestiven Herzversagens und sieben (29 %) aufgrund nicht kardialer Todesursachen. Bei drei Hunden (12,5 %) fehlte ein Follow-up.

Bei all cause mortality wurde Herzversagen von acht Tieren und nicht kardiale Todesursache und Sekudentod je von neun Tieren erreicht. Es erreichten drei Hunde (15,8 %) in der Sotalol & Mexiletingruppe und fünf Hunde (20,8 %) in der Amiodarongruppe den Endpunkt Herzversagen. Den Endpunkt nicht kardiale Todesursache erreichten in der Sotalol & Mexiletingruppe zwei Hunde (10,5 %) und in der Amiodarongruppe sieben Hunde (29,2 %). Sekudentod als Endpunkt wurde von neun Hunden erreicht. Sechs (31,6 %) in der Sotalol & Mexiletingruppe und drei (12,5 %) in der Amiodarongruppe. Zensiert wurden in der Sotalol & Mexiletingruppe acht Hunde. Davon wurden sechs Hunde (31,6 %) aufgrund von Therapieversagen zensiert. Bei einem Hund (5,3 %) fehlte ein Follow-up und ein Hund (5,3 %) war noch am Leben. In der Amiodarongruppe wurden insgesamt neun Hunde zensiert. Auch hier wurden sechs Sekudentod, Herzversagen oder Therapieversagen zählten als Endpunkte der kardialen Ursache. Die Verteilung verhielt sich gleich wie oben angegeben. In dieser Untersuchung wurden in der Sotalol & Mexiletingruppe vier Hunde zensiert. Davon wurden zwei Tiere (10,5 %) aufgrund nicht kardialer Todesursache zensiert. Bei einem Hund (5,3 %) fehlte ein Follow-up, und ein Hund (5,3 %) war zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. In der Amiodarongruppe wurden zehn Hunde zensiert. Sieben Hunde (29 %) aufgrund nicht kardialer Todesursachen. Bei drei Hunden (12,3 %) fehlte ein Follow-up.

Von 43 Hunden waren es je drei Hunde aus beiden Gruppen, bei denen ein Besitzerwechsel stattgefunden hat, es keine Rückmeldung von Seiten des Besitzers gab oder eine Studienteilnahme nicht mehr gewünscht war. Neun Tiere aus beiden Gruppen, mussten aufgrund nicht kardialer Ursachen entweder euthanasiert werden oder sind daran gestorben. Insgesamt acht Tiere aus beiden Gruppen verstarben aufgrund von kongestivem Herzversagen bzw. mussten aufgrund dessen euthanasiert werden. Alle an kongestivem Herzversagen verstorbenen bzw. euthanasierten Hunde, befanden sich in der Gruppe mit den für eine DCM typischen echokardiographischen Veränderungen. Zum Zeitpunkt der Auswertung befand sich nur ein Hund in der Sotalol & Mexiletin-Gruppe der noch am Leben war und auf den kein anderer der Punkte zutraf. In Tabelle 8 sind die Todesursachen bei den Hunden aufgeführt, die an einer nicht kardialen Ursache verstorben sind.

**Tabelle 8:** Darstellung wie viele Tiere in den beiden Gruppen aufgrund von nicht kardialer Todesursache verstorben sind.

Todesursache	Neoplasie	Sytemische Erkrankungen	Orthopädische Erkrankungen	Unbekannte Ursache
Anzahl der Hunde	4	3	1	1

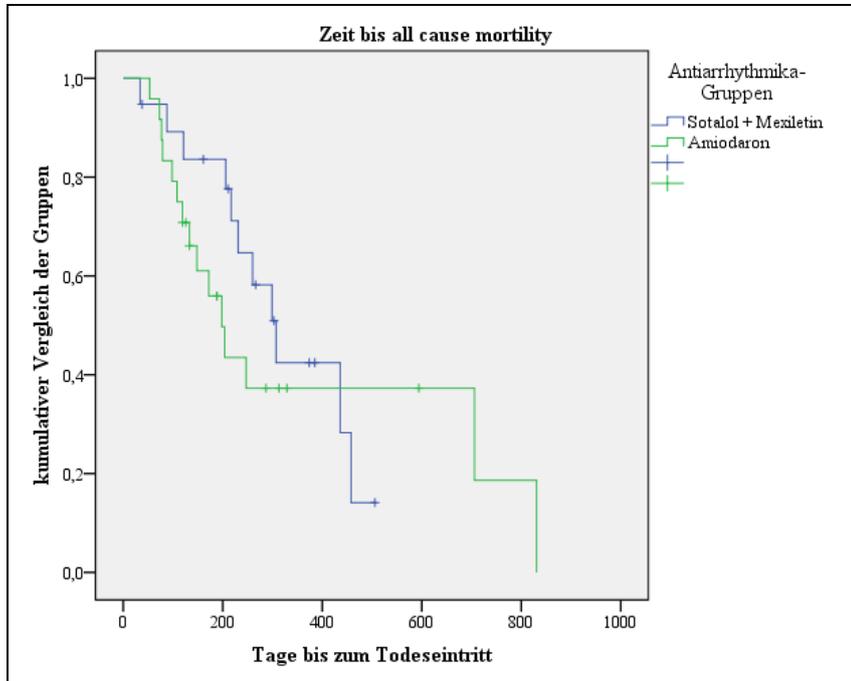
## 5. Zeitlicher Verlauf bis zum Erreichen der Endpunkte

Die beiden Antiarrhythmika-Gruppen wurden miteinander verglichen. Hierfür wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Damit wurde untersucht ob und welchen Einfluss die jeweilige Therapie auf die Überlebenszeit hat. Die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Erreichen von einem der definierten Endpunkte wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt.

### 5.1. Vergleich der Gruppen mit Endpunkt all cause mortality

Die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Erreichen von einem der definierten Endpunkte wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt (Abb. 8). Mit einbezogen wurden Sekudentod, kongestives Herzversagen und nicht kardiale Todesursachen. Nicht mit einbezogen wurden Therapieversagen, Tiere die noch lebten oder aus der Studie ausgetreten sind. Die Graphik zeigt einen sehr ähnlichen Verlauf der Kurven zwischen den beiden Gruppen. Der Zeitverlauf weicht erst leicht voneinander ab, als 60 % der Tiere

den Endpunkt erreichten. Die Kurve lässt vermuten, dass hier keine statistische Signifikanz vorhanden ist. Dies wurde mit einem Log Rank Test überprüft. Der Log-Rank Test ergab einen P-Wert von  $p = 0,535$ . Somit sind die beiden Gruppen als identisch zu betrachten.



**Abbildung 8** Darstellung des zeitlichen Verlaufs von Beginn des Studieneintritts bis zur Beendigung mit Erreichen eines Todesgrundes in einer Kaplan-Meier-Kurve. Die grüne Linie entspricht der Amiodarongruppe, die blaue Linie der Sotalol & Mexiletin Gruppe.

Die mittlere und mediane Zeit der beiden Gruppen und der Gesamtpopulation sind in Tabelle 9 aufgeführt.

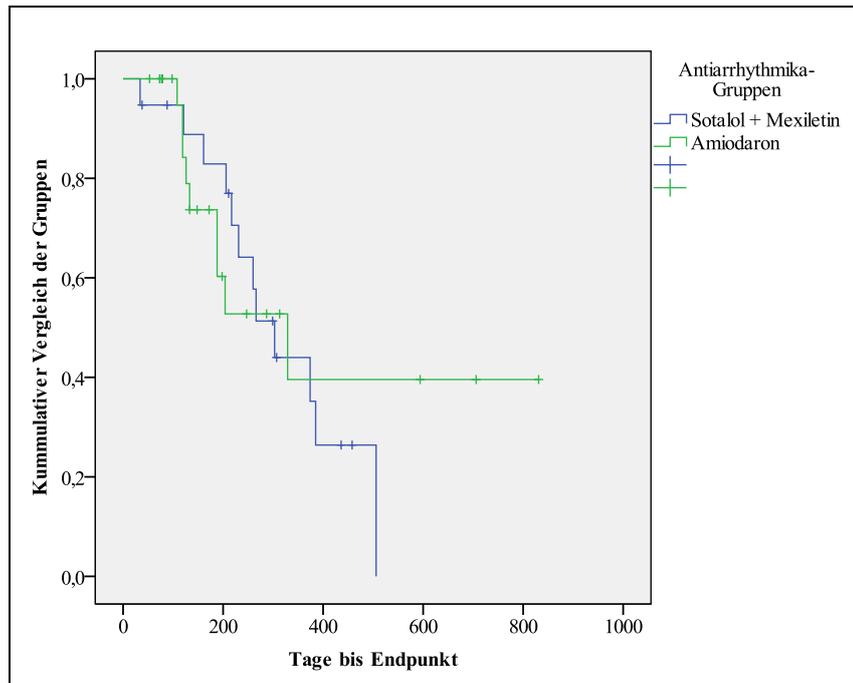
**Tabelle 9:** Mittelwerte und mediane Zeit bis zum Erreichen eines Endpunktes in Tagen. Außerdem wurden Standardfehler und 95 % Konfidenzintervall angegeben. Es wurde entweder auf ganze Tage oder auf eine Stelle hinter dem Komma (Standardfehler) gerundet.

		Antiarrhythmika-Gruppen		Gesamt
		Sotalol + Mexiletin	Amiodaron	
Mittelwert	Mittelwert (geschätzt)	317	375	363
	Standardfehler	36,4	74,4	50,7
	95 % Konfidenzintervall	246 – 389	229 - 521	264 – 463
Median	Mittelwert (geschätzt)	307	198	247
	Standardfehler	39,0	28,6	52,7
	95 % Konfidenzintervall	231 – 384	142 – 254	144 – 350

Die Zeitwerte waren nicht normal verteilt. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Es wurde mit einem Mann-Whitney-U-Test der P-Wert berechnet. Dieser lag bei  $p = 0,134$ . Die mediane Zeit bis zum Todeszeitpunkt lag in der Amiodarongruppe bei 198 Tagen und in der Sotalol & Mexiletin Gruppe bei 307 Tagen.

## 5.2. Vergleich der Gruppen mit den Endpunkten Sekudentod und Therapieversagen

Auch hier wurden beide Antiarrhythmika-Gruppen miteinander verglichen. Hierfür wurde eine separate Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Mit dieser wurde untersucht, ob und welchen Einfluss die jeweilige Therapie auf die Zeit bis zum Sekudentod oder bis zum Therapieversagen hat. Die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Erreichen von einem der beiden definierten Endpunkte, wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt (Abb. 9).



**Abbildung 9:** Darstellung des zeitlichen Verlaufs von Beginn des Studieneintritts bis zur Beendigung mit Erreichen eines definierten Endpunktes in einer Kaplan-Meier-Kurve. Die grüne Linie entspricht der Amiodarongruppe, die blaue Linie der Sotalol & Mexiletin-Gruppe.

Die Fälle die zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung noch lebten, wurden zensuriert. Verstarben die Tiere aufgrund einer nicht kardialen Ursache bzw. aufgrund von kongestivem Herzversagen, wurde der Todestag als Zensurzeitpunkt betrachtet. Wurde die Studie beispielsweise aufgrund eines Besitzerwechsels vorzeitig beendet, wurde die letzte Untersuchung als Zensurzeitpunkt herangezogen. Der Graphik kann man entnehmen, dass der Zeitverlauf bis 60 % der Tiere den Endpunkt erreichten in beiden Gruppen nahezu gleich war. Danach wich die Amiodarongruppe von der Sotalol & Mexiletin-Gruppe ab. Mit einem Log-Rank Test wurde der Unterschied untersucht. Dieser war statistisch nicht signifikant. Der P-Wert lag bei  $p = 0,731$ . Die mittlere und mediane Zeit bis zum Erreichen einer der Endpunkte der beiden Gruppen und der Gesamtpopulation sind in Tabelle 10 aufgeführt.

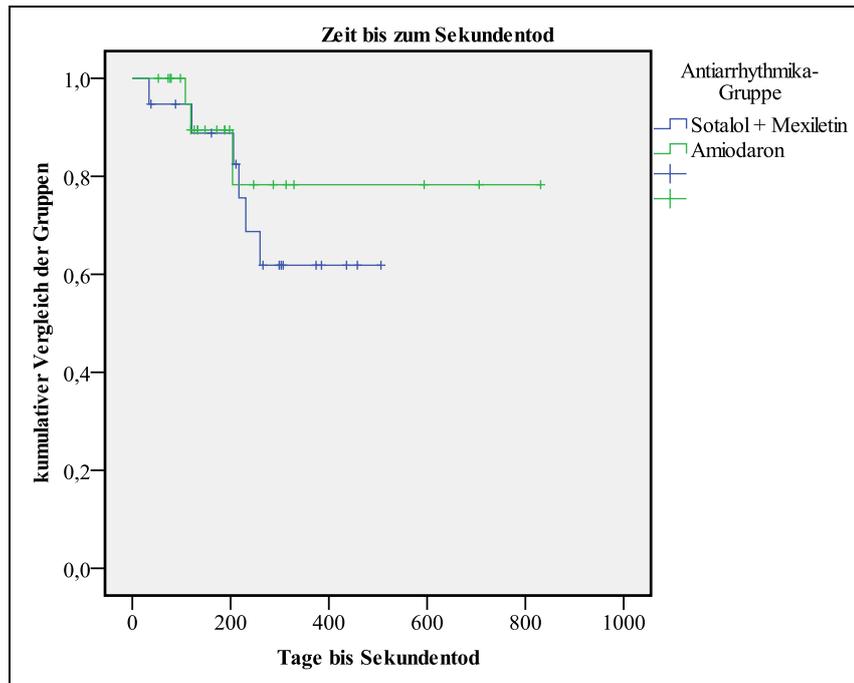
**Tabelle 10:** Mittelwerte und mediane Zeit bis zum Erreichen von einem der beiden Endpunkte in Tagen. Ausserdem wurden Standardfehler und 95 % Konfidenzintervall angegeben. Es wurde entweder auf ganze Tage oder auf eine Stelle hinter dem Komma (Standardfehler) gerundet.

		Antiarrhythmika-Gruppen		Gesamt
		Sotalol + Mexiletin	Amiodaron	
Mittelwert	Mittelwert (geschätzt)	310,12	445	383
	Standardfehler	36,5	89,6	53,5
	95 % Konfidenzintervall	238 – 382	269 - 620	278 – 488
Median	Mittelwert (geschätzt)	303	329	303
	Standardfehler	39,6	100,8	53,8
	95 % Konfidenzintervall	225 – 381	132 – 527	198 – 408

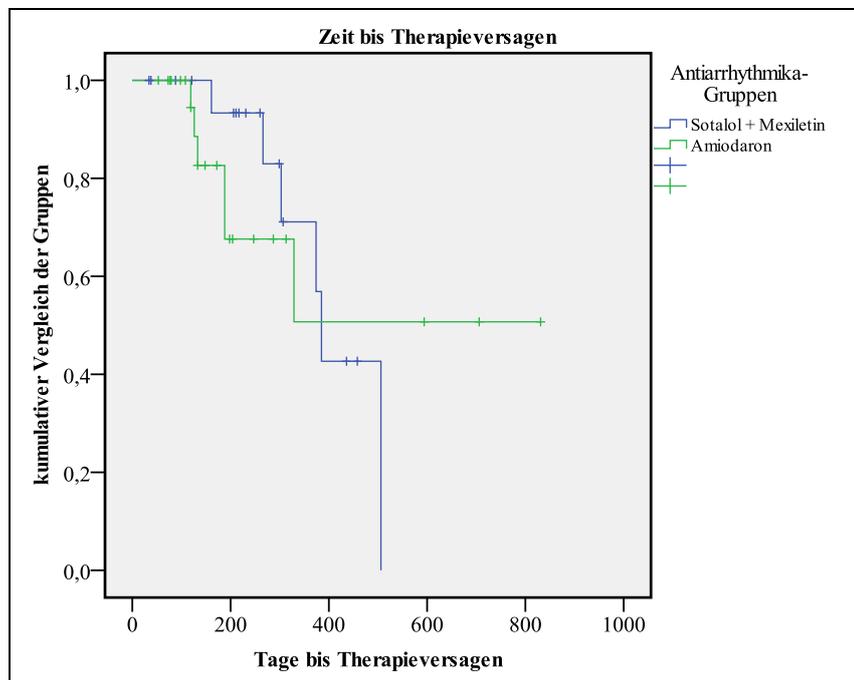
Die mediane Zeit bis zum Erreichen von einem der beiden Endpunkte war in der Amiodarongruppe mit 329 Tagen nur geringgradig länger als in der Sotalol & Mexiletin-Gruppe. Hier lag die mediane Zeit bei 303 Tagen. Die Zeitwerte der beiden Gruppen waren nicht normal verteilt (siehe Anhang: Abb. 19). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Mit einem Mann-Whitney-U-Test wurde der P-Wert berechnet. Dieser lag bei  $p = 0,132$ .

### 5.3. Vergleich der Gruppen mit jeweils einem der beiden Endpunkte

Um den zeitlichen Verlauf der beiden Gruppen bis zum Sekudentod bzw. dem Therapieversagen darzustellen, wurden separate Kaplan-Maier-Kurven für Sekudentod und Therapieversagen angefertigt. Durch die geringen Fallzahlen, konnte aber in beiden Gruppen kein Medianwert angegeben werden. Der Log-Rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den beiden Antiarrhythmika-Gruppen mit dem Endpunkt Sekudentod ( $p = 0,51$ ) und mit dem Endpunkt Therapieversagen ( $p = 0,91$ ). Die graphische Darstellung (Abb. 10 und Abb. 11) zeigt einen ähnlichen Verlauf der Kurven.



**Abbildung 10:** Darstellung des zeitlichen Verlaufs von Beginn des Studieneintritts bis zur Beendigung mit Erreichen eines definierten Endpunktes „Sekudentod“ in einer Kaplan-Meier-Kurve. Die grüne Linie entspricht der Amiodarongruppe, die blaue Linie der Sotalol & Mexiletin Gruppe.

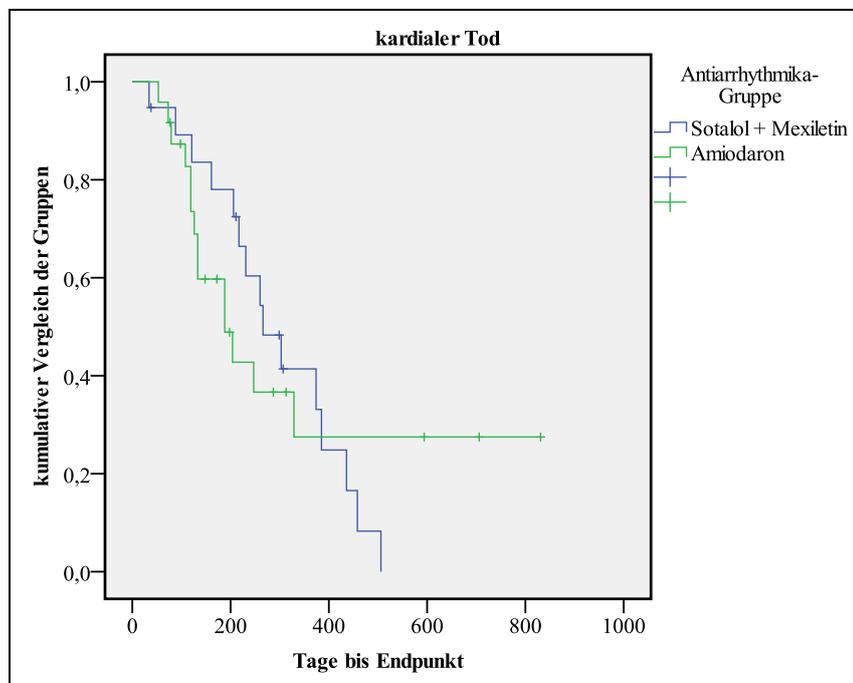


**Abbildung 11:** Darstellung des zeitlichen Verlaufs von Beginn des Studieneintritts bis zur Beendigung mit Erreichen eines definierten Endpunktes „Therapieversagen“ in einer Kaplan-Meier-Kurve. Die grüne Linie entspricht der Amiodarongruppe, die blaue Linie der Sotalol & Mexiletin Gruppe.

Auch hier wurde die Verteilung der Zeitwerte graphisch dargestellt (siehe Anhang: Abb. 20 und 21).

#### 5.4. Vergleich der Gruppen mit den Endpunkten kardiale Ursachen

Hier wurde untersucht, ob und welchen Einfluss die jeweilige Therapie auf die Zeit bis zum Sekudentod, Herzversagen oder Therapieversagen hatte. Die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Erreichen von einem der definierten Endpunkte, wurde graphisch dargestellt und untersucht (Abb. 12). Es wurden die Tiere mit eingeschlossen, die entweder Sekudentod, Herzversagen oder Therapieversagen als Endpunkt hatten. Auch hier zeigt die Graphik, dass der Zeitverlauf bis 70 % der Tiere den Endpunkt erreichten, sehr ähnlich verläuft. Der Log Rank Test zeigte keine statistische Signifikanz. Der P-Wert lag bei  $p = 0,857$ .



**Abbildung 12** Darstellung des zeitlichen Verlaufs von Beginn des Studieneintritts bis zur Beendigung mit Erreichen eines kardialen Grundes in einer Kaplan-Meier-Kurve. Die grüne Linie entspricht der Amiodarongruppe, die blaue Linie der Sotalol & Mexiletin-Gruppe.

Die mittlere und mediane Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes kardiale Ursache ist in Tabelle 11 aufgeführt.

**Tabelle 11:** Mittelwerte und mediane Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes „kardiale Ursache“ in Tagen. Außerdem wurden Standardfehler und 95 % Konfidenzintervall angegeben. Es wurde entweder auf ganze Tage oder auf eine Stelle hinter dem Komma (Standardfehler) gerundet.

		Antiarrhythmika-Gruppen		Gesamt
		Sotalol + Mexiletin	Amiodaron	
Mittelwert	Mittelwert (geschätzt)	292	349	315
	Standardfehler	34,1	73,8	41,4
	95 % Konfidenzintervall	226 – 359	205 - 494	233 – 396
Median	Mittelwert (geschätzt)	266	188	247
	Standardfehler	45,9	46	37,2
	95 % Konfidenzintervall	176 – 356	97,8 – 278,2	174,0 – 320

Die Zeitwerte waren normal verteilt. Es wurde mit einem T-Test der P-Wert berechnet. Dieser war statistisch nicht signifikant und lag bei  $p = 0,155$ . Die mediane Zeit bis zu einem kardialen Endpunkt lag in der Amiodarongruppe bei 188 Tagen und in der Sotalol & Mexiletin Gruppe bei 266 Tagen.

## 6. Sekudentod

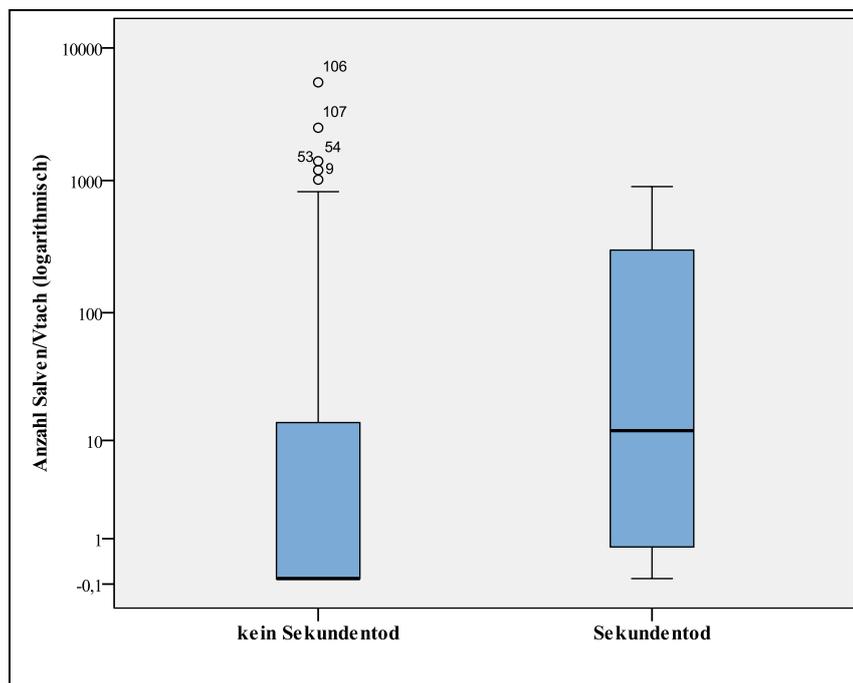
Die Tiere, die in der Gesamtpopulation am Sekudentod gestorben sind, wurden näher betrachtet und mit den nicht am Sekudentod verstorbenen Tieren verglichen. Insgesamt sind 13 Tiere der Gesamtpopulation am Sekudentod gestorben. Davon konnten aber zwei Tiere nicht berücksichtigt werden, da die Kontrolluntersuchung mehr als drei Monate zurück lag, und somit eventuelle Verschlechterungen der Rhythmusstörungen nicht beurteilbar waren. Für die Auswertung der Tiere die am Sekudentod gestorben sind, wurde die letzte Kontrolluntersuchung vor dem Ereignis herangezogen. Bei den anderen Tieren, wurden die ersten drei Untersuchungen, soweit diese vorhanden waren mit berücksichtigt. Die erste Untersuchung wurde für die Altersanalyse herangezogen. Hier wurde jeder Hund nur einmal berücksichtigt.

**Tabelle 12:** Darstellung bestimmter Parameter im Vergleich zwischen Hunden mit und ohne Sekudentod (n = Anzahl der Hunde VES = ventrikuläre Extrasystole, V-Max = Maximalgeschwindigkeit, VTac = ventrikuläre Tachykardie).

		Gruppen	
		Kein Sekudentod	Sekudentod
Alter bei dieser Untersuchung	n	30	11
	Mittelwert	7	8
	Standardabweichung	2	2
	Median	7	7
Holter-VES	n	69	11
	Mittelwert	5794	8079
	Standardabweichung	9343	11188
	Median	1600	7233
Holter-VES-V-Max	n	69	11
	Mittelwert	270	272
	Standardabweichung	62	54
	Median	275	278
Holter-Couplets	n	69	11
	Mittelwert	282	518
	Standardabweichung	950	1093
	Median	7	64
Holter-Bigemini/Trigemini	n	69	11
	Mittelwert	232	345
	Standardabweichung	498	780
	Median	11	16
Holter-Salven/VTac	n	69	11
	Mittelwert	196	196
	Standardabweichung	759	297
	Median	0	12

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Das Alter lag in der Gruppe mit Hunden, die am Sekudentod gestorben sind nur geringfügig höher als in der anderen Gruppe. Der P-Wert lag hier bei  $p = 0,149$ . In der Sekudentodgruppe hatten die Hunde durchschnittlich eine höhere Anzahl an VES als die Hunde die nicht am Sekudentod gestorben sind. Dieser Unterschied war aber mit einem P-Wert von  $p = 0,964$  statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen war die Maximalgeschwindigkeit der VES vergleichbar. Es bestand somit keine statistische Signifikanz ( $p = 0,177$ ). Bei der Anzahl der Couplets, wie auch bei der Anzahl von Bigemini/Trigemini waren Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Hunde in der

Sekudentodgruppe hatten durchschnittlich eine höhere Anzahl an Couplets, wie auch an Bigemini/Trigemini. Dieser war aber mit einem P-Wert von  $p = 0,151$  für die Couplets und einem P-Wert von  $p = 0,904$  für die Bigemini/Trigemini statistisch nicht signifikant. Die Anzahl der Salven/VTacs im Mittelwert waren gleich und es gab keinen signifikanten Unterschied mit  $p = 0,114$  zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test). In Abb. 13 ist dies zusätzlich graphisch dargestellt. Es gab allerdings auch Überschneidungen, d. h. auch Hunde, die nicht am Sekudentod gestorben sind, hatten Werte im Bereich der Sekudentodgruppe, und teilweise Ausreißer.



**Abbildung 13:** Graphische Darstellung der medianen Anzahl von Salven und VTacs zwischen der Sekudentod-Gruppe und der Restpopulation mittels Box-Plots. Wegen der großen Dimensionen wurde das Diagramm logarithmisch dargestellt.

## 7. Effekte auf die Anzahl, Malignität und Geschwindigkeiten der Arrhythmien

Ein möglicher Therapieeffekt wurde durch die Parameter VES-Anzahl, VES-Malignität und VES-Geschwindigkeiten überprüft und näher untersucht. Es wurde der Verlauf von zwei bzw. drei Untersuchungen betrachtet.

### 7.1. Effekte auf die Anzahl an ventrikulären Extrasystolen

Um eine Auswirkung von Amiodaron oder der Kombination von Sotalol und Mexiletin auf die VES-Anzahl zu untersuchen, wurden zum einen statistische

Tests verwendet und zum anderen eine explorative Datenanalyse zur graphischen Darstellung durchgeführt. Da die Verteilung nicht für parametrische Test geeignet war (siehe Anhang: Abb. 22), wurden nicht-parametrische Analysen verwendet.

Die explorative Analyse zeigte in der Amiodarongruppe zwischen den ersten beiden Untersuchungen kein Muster, welches mit einem Therapieeffekt vereinbar wäre, erst die 3. US ergab eine deutliche Reduzierung der Anzahl an VES. Der Verlauf in der Sotalol & Mexiletin Gruppe zeigte eine kontinuierliche Reduzierung der Anzahl an VES. Tabelle 13 zeigt die mediane VES-Anzahl im Verlauf über drei Untersuchungen in den beiden Gruppen.

**Tabelle 13:** Darstellung der medianen ventrikulären Extrasystolen-Anzahl in den einzelnen Gruppen über drei Untersuchungen (US = Untersuchung).

	Gruppen	
	Sotalol + Mexiletin	Amiodaron
	Median	Median
1.US (Eingangsuntersuchung)	2240	6807
2.US (Kontrolluntersuchung)	1287	6737
3.US (Kontrolluntersuchung)	483	1112

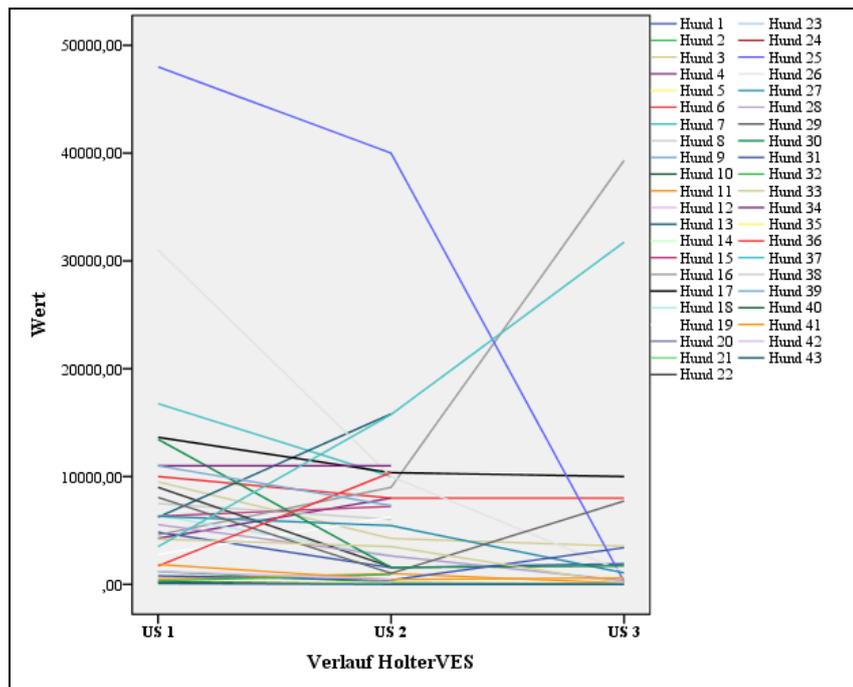
Um zu überprüfen, ob Unterschiede innerhalb der Gruppen im Verlauf über drei Untersuchungen vorhanden waren, wurden jeweils die Differenzen (Tabelle 14) zwischen den Untersuchungen mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Es konnte teilweise zwar eine deutliche Reduzierung der Parameter gesehen werden, dennoch ist in keiner der beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ersten beiden Untersuchungen, der ersten und der dritten Untersuchung und der zweiten und dritten Untersuchung vorhanden. Die P-Werte waren jeweils  $p > 0,05$ . Weiter wurden die Gruppen auf Unterschiede untereinander verglichen. Es wurden die Differenzen zwischen den Untersuchungen berechnet und analysiert (Mann-Whitney-U-Test). Das Ergebnis war auch bei dieser Analyse mit allen P-Werten  $p > 0,05$  nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 14:** Darstellung der Differenzen zwischen den Untersuchungen (Mittelwert, Median, Minimum und Maximum) der Parameter VES-Anzahl, V-Max und VES-Morphologie. Es sind jeweils die Differenzen zwischen der ersten und zweiten, der ersten und dritten und der zweiten und dritten Untersuchung abgebildet worden (US = Untersuchung, VES = ventrikuläre Extrasystole, V-Max = Maximalgeschwindigkeit, VTacs = ventrikuläre Tachykardien).

Parameter		Gruppen	
		Sotalol + Mexiletin	Amiodaron
VES-Anzahl Differenz 1. US und 2. US	Median	719,5	530,5
	Mittelwert	951,75	1703,75
	Maximum	-8666	-12253,00
	Minimum	11891,00	21022,00
VES-Anzahl Differenz 1. US und 3. US	Median	1205,00	2818,00
	Mittelwert	-343,00	6672,60
	Maximum	-34731,00	-28241,00
	Minimum	11746,00	47755,00
VES-Anzahl Differenz 2. US und 3. US	Median	-71,50	192,50
	Mittelwert	-2634,58	3811,00
	Maximum	3416,00	39755,00
	Minimum	-30319,00	-15988,00
V-Max Differenz 1.US und 2. US	Median	50,00	53,5
	Mittelwert	66,68	48,95
	Maximum	-3,00	-42,00
	Minimum	186,00	149,00
V-Max Differenz 1.US und 3. US	Median	52,00	31,00
	Mittelwert	43,83	60,40
	Maximum	-97,00	-13,00
	Minimum	186,00	209,00
V-Max Differenz 2.US und 3. US	Median	-16,00	9,50
	Mittelwert	-32,92	15,30
	Maximum	-120,00	-35,00
	Minimum	17,00	75,00
Anzahl Salven/VTacs Differenz 1. US und 2. US	Median	7,50	1,00
	Mittelwert	-146	288,22
	Maximum	-3671,00	-200,00
	Minimum	400,00	3000,00
Anzahl Salven/VTacs Differenz 1. US und 3. US	Median	7,50	2,00
	Mittelwert	-95,83	762,56
	Maximum	-171,00	,00
	Minimum	399,00	5500,00
Anzahl Salven/VTacs Differenz 2. US und 3. US	Median	,00	,00
	Mittelwert	293,92	287,33
	Maximum	-24,00	-16,00
	Minimum	3500,00	2500,00

Anzahl Couplets Differenz 1. US und 2. US	Median	21	-1,00
	Mittelwert	210,18	-245,26
	Maximum	-210	-4000,00
	Minimum	2549,00	1001,00
Anzahl Couplets Differenz 1. US und 3. US	Median	75,50	78,00
	Mittelwert	65,50	644,67
	Maximum	-3307,00	-117,00
	Minimum	3047,00	3000,00
Anzahl Couplets Differenz 2. US und 3. US	Median	-,50	,00
	Mittelwert	-218,17	922,78
	Maximum	-3127,00	-129,00
	Minimum	498,00	7000,00
Anzahl Bigemini/Trigemini Differenz 1. US und 2. US	Median	0,5	,00
	Mittelwert	94,44	78,89
	Maximum	-511	-709,00
	Minimum	1328,00	1147,00
Anzahl Bigemini/Trigemini Differenz 1. US und 3. US	Median	42,50	42,00
	Mittelwert	-16,83	493,44
	Maximum	-2392,00	,00
	Minimum	1277,00	1920,00
Anzahl Bigemini/Trigemini Differenz 2. US und 3. US	Median	,00	1,00
	Mittelwert	-202,50	363,89
	Maximum	-2432,00	-73,00
	Minimum	110,00	2400,00

In Tabelle 19 und 20 (Anhang: Tab. 19 und 20) sind jeweils die Differenzen in Prozent des Parameters VES-Anzahl zwischen der ersten und zweiten, der ersten und dritten und der zweiten und dritten Untersuchung in der jeweiligen Antiarrhythmikagruppe aufgeführt. Da nicht von allen Hunden Folgeuntersuchungen vorlagen, konnte in diesen Fällen auch keine Angaben über die Differenzen in Prozent des Parameters VES-Anzahl gemacht werden. Bei diesen Hunden wurde die Spalte leer gelassen. Die negativen Prozentangaben bedeuten eine Zunahme, die positiven Prozentangaben eine Reduktion der VES-Anzahl. Abb. 14 zeigt den Verlauf der VES-Anzahl in den Antiarrhythmikagruppen.



**Abbildung 14:** Parallelkoordinatendiagramm über den Verlauf der ventrikulären Extrasystolen-Anzahl. Jede Linie entspricht einem Fall (US = Untersuchung, VES = ventrikuläre Extrasystole).

## 7.2. Effekte auf die maximale Geschwindigkeit der ventrikulären Extrasystolen

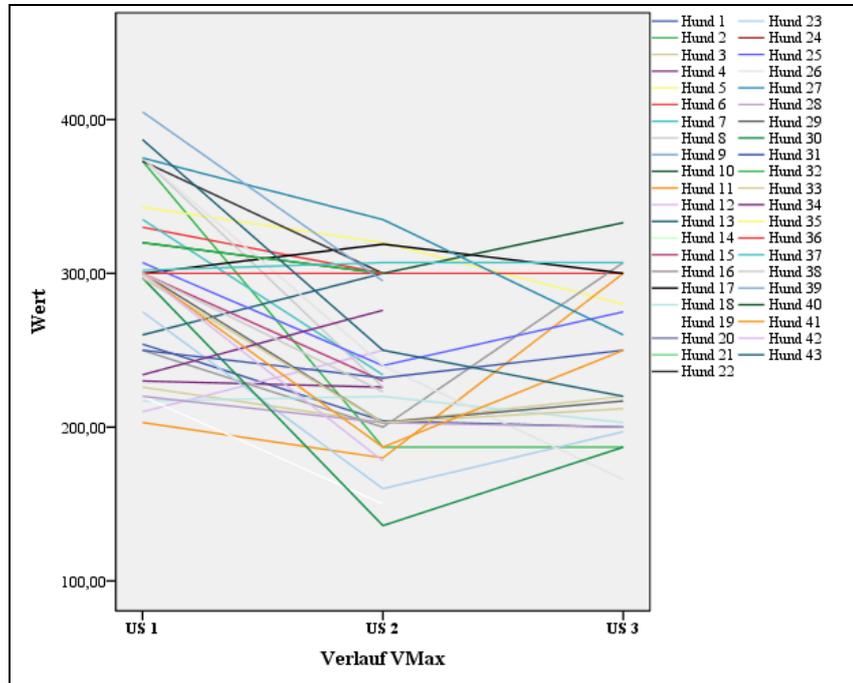
Analog zur VES-Anzahl wurde auch der Parameter V-Max untersucht. Es erfolgte eine explorative Analyse sowie statistische Tests zur Ermittlung der Signifikanz. Da die Werte nicht normalverteilt waren, wurden nicht-parametrische Tests durchgeführt (siehe Anhang: Abb. 25 - 27). In Tabelle 15 sind die jeweiligen medianen V-Max der beiden Gruppen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten aufgeführt.

**Tabelle 15:** Darstellung der medianen V-Max in den beiden Gruppen über drei Untersuchungen. Die Geschwindigkeiten sind als Anzahl/Minute angegeben (US = Untersuchung).

	Gruppen	
	Sotalol + Mexiletin	Amiodaron
	Median	Median
1.US (Eingangsuntersuchung)	271	305
2.US (Kontrolluntersuchung)	203	263
3.US (Kontrolluntersuchung)	208	278

Es konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. In der Sotalol & Mexiletin-Gruppe war die Verringerung der Werte in der zweiten

und dritten Untersuchung im Vergleich zur Amiodarongruppe deutlicher. Die Differenzen (Tabelle 14) zwischen den Untersuchungen wurden mit Hilfe eines Statistischen Tests untersucht. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde auf Normalverteilung kontrolliert, um die Voraussetzung für einen T-Test zu überprüfen. Da die Werte nicht normalverteilt waren, wurde anstatt des T-Test der Mann-Whitney-U-Test angewendet. In keiner der beiden Gruppen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den ersten beiden Untersuchungen, der ersten und der dritten Untersuchung und der zweiten und dritten Untersuchung vorhanden. Die P-Werte waren jeweils  $p > 0,05$ . Die Werte zwischen den beiden Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Dafür wurden wiederum jeweils die Differenzen der Werte verwendet (Tabelle 14). Nur der Wert zwischen 2. und 3. US der beiden Gruppen erreichte einen P-Wert mit statistischer Signifikanz ( $p = 0,03$ ), wobei hier beachtet werden muss, dass die Geschwindigkeit der VES schon vor Therapiebeginn in der Amiodarongruppe höher lag. Ansonsten erreichte keiner der genannten Unterschiede eine statistische Signifikanz. Die P-Werte lagen alle über dem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ . Abb. 15 zeigt den Verlauf der V-Max in den Antiarrhythmikagruppen.



**Abbildung 15:** Parallelkoordinatendiagramm über den Verlauf der V-Max. Jede Linie entspricht einem Fall (US = Untersuchung, V-Max = Maximalgeschwindigkeit).

### 7.3. Effekte auf die Malignität der ventrikulären Extrasystolen

Zur Beurteilung des Schweregrades von ventrikulären Rhythmusstörungen war ein weiterer Parameter die Malignität der Arrhythmien. Da die Verteilung nicht für parametrische Tests geeignet war, wurden nicht-parametrische Analysen verwendet. Die mediane Anzahl von Couplets, Bigemini/Trigemini und Salven bzw. VTacs sind im Verlauf über drei Untersuchungen in den beiden Gruppen in den Tabellen 16, 17 und 18 dargestellt.

**Tabelle 16:** Darstellung der medianen Anzahl an Couplets in den einzelnen Gruppen über drei Untersuchungen (US = Untersuchung).

Untersuchung	Gruppen	
	Sotalol + Mexiletin	Amiodaron
	Median	Median
1.US (Eingangsuntersuchung)	70	86
2.US (Kontrolluntersuchung)	1	42
3.US (Kontrolluntersuchung)	2	6

**Tabelle 17:** Darstellung der medianen Anzahl an Bigemin/Trigemini in den einzelnen Gruppen über drei Untersuchungen (US = Untersuchung).

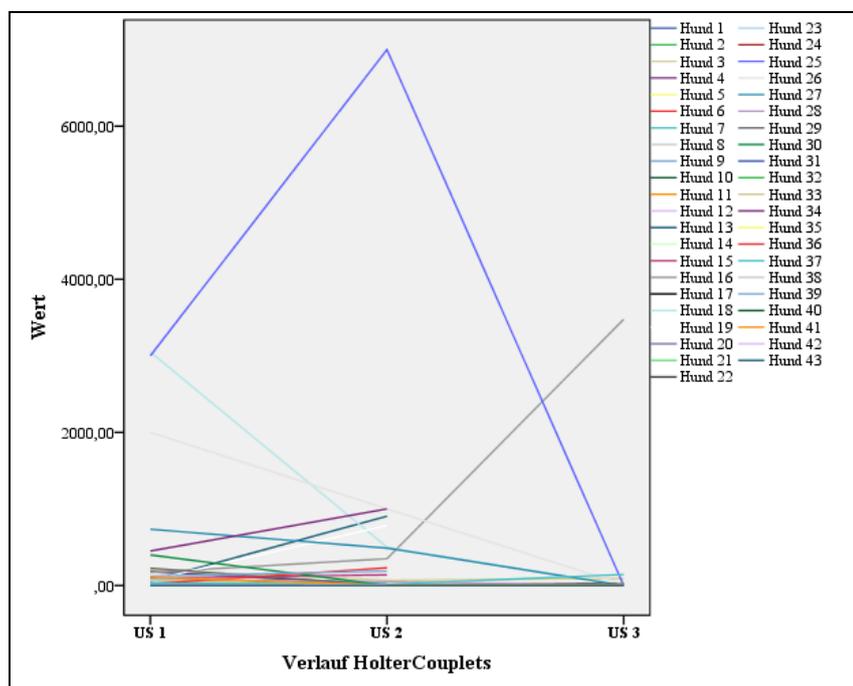
Untersuchung	Gruppen	
	Sotalol + Mexiletin	Amiodaron
	Median	Median
1.US (Eingangsuntersuchung)	30	27
2.US (Kontrolluntersuchung)	11	67
3.US (Kontrolluntersuchung)	0	1

**Tabelle 18:** Darstellung der medianen Anzahl an Salven/ventrikulären Tachykardien in den einzelnen Gruppen über drei Untersuchungen (US = Untersuchung).

Untersuchung	Gruppen	
	Sotalol + Mexiletin	Amiodaron
	Median	Median
1.US (Eingangsuntersuchung)	14	2
2.US (Kontrolluntersuchung)	0	0
3.US (Kontrolluntersuchung)	1	0

In der Sotalol & Mexiletin-Gruppe fiel auf, dass die Werte schon in der zweiten Untersuchung deutlicher niedriger waren als in der ersten Untersuchung. In der Amiodaron-Gruppe sank die Anzahl an Couplets in der 2. US um 50 Prozent, und in der 3. US um fast 90 Prozent. Die Anzahl der Bigemini/Trigemini stieg in der 2. US in dieser Gruppe sogar an. Erst bei der 3. US war eine Erniedrigung vorhanden. Der Verlauf der Salven/VTacs ist in der Amiodaron-Gruppe nicht zu gewichten, da in dieser Gruppe bei der 1. US nur zwei Hunde überhaupt Salven/VTacs hatten.

Auch diese Werte wurden innerhalb der Gruppen und im Gruppenvergleich analysiert. Dafür wurden wiederum jeweils die Differenzen der Werte verwendet (Tabelle 14). Einen Unterschied der statistisch signifikant war, gab es zwischen den beiden Gruppen bei der Anzahl an Couplets zwischen der ersten und zweiten Untersuchung. Der P-Wert lag hier bei  $p = 0,033$ . Sonst erreichte keiner der genannten Unterschiede eine statistische Signifikanz. Die P-Werte lagen über dem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ . Abb. 16 zeigt den Verlauf der Anzahl von Couplets in beiden Antiarrhythmikagruppen.



**Abbildung 16:** Parallelkoordinatendiagramm über den Verlauf der Anzahl von Couplets. Jede Linie entspricht einem Fall, US = Untersuchung.

## 8. Nebenwirkungen

In der Amiodarongruppe hatten von 24 Hunden insgesamt sechs Hunde hochgradige Leberenzym erhöhungen. Davon hatten zwei Tiere noch nicht die ausdosierte Menge an Amiodaron bekommen. Bei einem der Hunde hätte aufgrund der Verschlechterung der Rhythmusstörungen eine Dosiserhöhung durch die Erhöhung der Amiodarongabe von 200 mg einmal täglich auf 200 mg zweimal täglich erfolgen müssen, bei dem anderen lagen bei der einmal täglichen Verabreichung von 200 mg schon hochgradige Leberenzym erhöhungen vor. Bei beiden Hunden wurde hier ein Therapiewechsel notwendig, um einen weiteren Anstieg der Leberenzyme zu vermeiden. Drei der Hunde zeigten unter der ausdosierten Menge Amiodaron eine hochgradige Leberenzym erhöhung und mussten wieder runterdosiert werden. Unter der geringeren Menge Amiodaron kam es bei zwei Tieren allerdings wieder zu einer Steigerung der Rhythmusstörungen und bei einem Tier wurden weiterhin hohe Leberenzymwerte gemessen. Die anderen zwei bekamen die Höchstdosis von Amiodaron und zeigten trotz der ausdosierten Menge des Medikaments weiterhin eine Verschlechterung bzw. ein Gleichbleiben der Rhythmusstörungen. Somit musste wegen den Leberenzym erhöhungen ein Therapiewechsel erfolgen und das Amiodaron letztendlich abgesetzt werden. Sie bekamen anstelle dessen Sotalol in Kombination mit Mexiletin. Bei einem der Hunde normalisierten sich die Leberenzymwerte vollständig, bei den anderen waren die Werte nach Absetzen des Amiodarons noch geringgradig erhöht. Alle Hunde zeigten zum Zeitpunkt der hochgradigen Erhöhung der Leberenzyme typische Symptome einer Hepatopathie in Form von Apathie, Inappetenz und Leistungsinsuffizienz. Bei neun Hunden wurde keine Erhöhung der Leberenzyme registriert. Zwei Hunde hatten nur eine geringgradige Erhöhung ohne dabei Symptome zu zeigen. Ein Hund hatte aufgrund einer chronischen Hepatopathie schon vor Beginn der Therapie erhöhte Leberenzyme, die sich aber unter der Therapie nicht verschlechtert haben. Drei Tiere zeigten schon vor der Therapie eine geringgradige Erhöhung der Leberenzyme, da diese aber konstant geblieben sind, konnte das Amiodaron problemlos weitergegeben werden. Von sechs Hunden lagen uns keine Messungen der Leberwerte vor. In der Sotalol & Mexiletin Gruppe zeigten drei von 19 Tieren gastrointestinale Nebenwirkungen aufgrund des Mexiletins. Durch die Gabe von Mexiletin zusammen mit dem Futter, besserten sich die

---

gastrointestinalen Probleme schnell wieder. Die sechs Hunde die in dieser Gruppe als Endpunkt Therapieversagen erreichten, zeigten alle unter der ausdosierten Sotalolmenge von 2 mg/kg zweimal täglich eine ungenügende Verbesserung der Rhythmusstörungen. Im Gegensatz zur Amiodarongruppe erreichte hier kein Hund Therapieversagen aufgrund nicht kardialer Nebenwirkungen.

## **V. DISKUSSION**

Diese Studie ist die erste prospektive Studie, die den Therapieeffekt zweier unterschiedlicher Therapieansätze bei malignen Arrhythmien der DCM beim Dobermann untersucht. Die Studie hat gezeigt, dass eine Therapie mit einem Antiarrhythmikum eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu der in der Literatur angegebenen Überlebenszeit ohne eine antiarrhythmische Therapie bewirkt. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen auf die Länge der Überlebenszeit der Hunde. Auch wenn keiner der beiden Therapieansätze einen signifikanten Effekt auf die Anzahl an ventrikulären Extrasystolen, auf deren Maximalgeschwindigkeit oder auf die Morphologie hatte, konnte dennoch durch die Therapie die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen, wie auch die Maximalgeschwindigkeit deutlich reduziert werden.

### **1. Einschlusskriterien**

Es wurden nur reinrassige Dobermänner mit bestimmten Kriterien im Holter-EKG in die Studie eingeschlossen. Zu diesen Kriterien zählten entweder mehr als 10.000 ventrikuläre Extrasystolen, über 50 Couplets oder Triplets, Geschwindigkeiten über 300 m/sec in 24 Stunden oder Synkopen aufgrund ventrikulärer Rhythmusstörungen. Soweit es möglich war, wurden die Holterkriterien aus der Literatur abgeleitet. Bisher gibt es weder in der Tiermedizin noch in der Humanmedizin Veröffentlichungen über die Bedeutung der Anzahl an einzelnen VES oder komplexeren Arrhythmien. In der Humanmedizin wird versucht anhand der Klinik und der elektrokardiographischen Untersuchung eine Einteilung vorzunehmen. Zudem wird in der Humanmedizin das Lown-Grading-System eingesetzt, um die Schwere und die damit notwendig werdende Therapie einzuschätzen. Vorwiegend anhaltende Tachykardien (> 30 VES in Folge) und schwere Rhythmusstörungen wie Torsade de Pointe werden als risikoreich angesehen (ZIPES et al., 2006). In der Tiermedizin wird ein Therapiebeginn bei Boxern meist ab 500 oder 1000 VES/24 Stunden empfohlen (MEURS et al., 2002; MEURS & SPIER, 2009). Anhand des Lown-Grading-System der Humanmedizin empfiehlt Kittleson beim Dobermann ab Lown-Grad 4, also bei Couplets, Triplets, VTacs und R auf T-Phänomenen mit der Therapie

zu beginnen (KITTLESON, 1998a). CALVERT und Mitarbeiter konnte in einer Studie zeigen, dass Dobermänner die am Sekudentod sterben, meist über 10.000 VES/24 Stunden und VTacs hatten (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Auch gibt es zu den Geschwindigkeiten der VES keine genauen Angaben in der Literatur. In der vorliegenden Studie wurde versucht anhand der Literatur Malignitätskriterien festzulegen, die unserer Meinung nach für die Schwere der Erkrankung dieser Hunde sprachen. Auch ist nicht bekannt ob die Anzahl alleine unbedingt etwas über die Malignität aussagen muss. Beispielsweise kann ein beschleunigter idioventrikulärer Rhythmus mit 10.000 langsamen VES als weniger kritisch eingestuft werden als 500 sehr schnelle VES mit R auf T-Phänomen. Somit wurden Hunde eingeschlossen, die entweder eines oder mehrere der festgelegten Holterkriterien erfüllten. Werte für die Anzahl, Geschwindigkeiten oder auch für die Morphologie der VES ab wann mit einer Therapie begonnen werden sollte, wurden bisher nicht näher untersucht und wurden bewusst so gewählt, um den Einfluss einer Therapie auf das Überleben, sowie die Effektivität auf verschiedene Parameter zu untersuchen.

In der Humanmedizin wird auch ein Myokardschaden mit in die Beurteilung einbezogen. Meist werden die Patienten mit einer zugrundeliegenden Kardiomyopathie als kritischer eingestuft. In der Tiermedizin wird ebenfalls vermutet, dass ein messbar vergrößertes Herz Einfluss auf das Risiko des Sekudentodes hat. Alle Hunde, die in dieser Studie am Sekudentod gestorben sind, hatten einen fraglichen oder abnormen Ultraschallbefund. Als eindeutig abnormer Ultraschallbefund wurden Werte für EDV  $> 105 \text{ ml/m}^2$  und ESV  $> 60 \text{ ml/m}^2$  aufgrund der zuletzt veröffentlichten Simpson-Werte gewählt (WESS et al., 2010c). Anhand der Simpson-Messwerte wurden die Tiere entweder in die Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen oder in die Gruppe ohne echokardiographischen Veränderungen eingeteilt.

## **2. Randomisierung**

Zwischen den beiden Gruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede durch die Analyse der physiologischen Parameter festgestellt werden. Es gab zwar Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der Geschlechtsverteilung, welche aber keine statistische Signifikanz erreichten. Insgesamt waren 24 männliche Tiere und 19 weibliche Tiere in der Studie. Dies

stand im Einklang zu anderen Studien, in denen auch mehr männliche Tiere eingeschlossen wurden (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998; CALVERT & BROWN, 2004).

Das Alter lag zwischen zwei und zwölf Jahren und das mittlere Alter lag bei sieben Jahren. Dieses Ergebnis entsprach der Altersverteilung anderer Studien beim Dobermann im okkulten oder klinischen Stadium (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b). Das Gewicht war homogen verteilt, was bei Tieren der gleichen Rasse zu erwarten war.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Untersuchung der Arrhythmie-Parameter VES-Anzahl und VES-Morphologie zwischen den beiden Gruppen. Die Anzahl an VES in 24 Stunden wies eine Spanne von 40 und 48000/24 Stunden auf. Der Mittelwert lag zwischen 3710 in der Sotalol & Mexiletingruppe und 8770 in der Amiodarongruppe und somit unter dem Mittelwert anderer Studien, in denen die Dobermänner sich im okkulten oder klinischen Krankheitsstadium befanden. In diesen Studien lagen die Mittelwerte bei über 10.000 und über 20.000 VES/24 Stunden (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Dadurch, dass unsere Population aber mehrere Kriterien erfüllen konnte, waren sie durch den geringeren Mittelwert im Vergleich zu früheren Studien nicht weniger gefährdet am Sekudentod zu versterben. Einen statistisch signifikanten Unterschied gab es bei dem Arrhythmie-Parameter V-Max. Hier lag die V-Max in der Amiodarongruppe höher als in der Sotalol & Mexiletingruppe. Die maximale Geschwindigkeit der VES wies eine Spanne von 271 m/sec und 313 m/sec auf. In der Literatur gibt es keine Angaben zur Geschwindigkeit der einzelnen VES. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Geschwindigkeiten unter 300 m/sec keinen signifikanten Einfluss auf den Sekudentod hatten (GLATZMEIER, 2012). Auch wenn keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden waren, war dennoch die Amiodarongruppe trotz Randomisierung tendenziell in manchen Bereichen etwas schlechter gestellt als die Sotalol & Mexiletingruppe. In der Amiodarongruppe lag der Median der VES-Anzahl wie auch die V-Max höher als in der Sotalol & Mexiletingruppe. Da es bisher keine Angaben zur Anzahl und Geschwindigkeit gibt, wir aber vermuten, dass diese Kriterien einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit am Sekudentod zu sterben haben, könnte es einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben.

### 3. Verteilung der Endpunkte

Der Endpunkt „Sekudentod“ wurde in den Gruppen neun Mal erreicht. Insgesamt verstarben in der Sotalol & Mexiletingruppe deutlich mehr Hunde am Sekudentod als in der Amiodarongruppe. Prozentual gesehen waren es in der Sotalol & Mexiletingruppe 31,6 % und in der Amiodarongruppe 12,5 % (sechs von 19 Hunden in der Sotalol & Mexiletingruppe, drei von 24 Hunden in der Amiodarongruppe). Es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, was an der kleinen Gruppengröße liegen könnte. Interessant ist, dass die Amiodarongruppe eine deutlich höhere Anzahl an VES hatte und auch eine höhere maximale Geschwindigkeit der VES aufwies, auch wenn dies nicht statistisch signifikant war und es deshalb zu erwarten gewesen wäre, dass durch die schlechtere Ausgangssituation in dieser Gruppe mehr Hunde am Sekudentod sterben als in der Sotalol & Mexiletingruppe. Im Vergleich der beiden Endpunkte „Sekudentod“ und „Therapieversagen“ konnte gezeigt werden, dass die Hunde in beiden Gruppen annähernd gleich lang überlebten. Hier lag der Mittelwert in der Amiodarongruppe bei 329 Tagen und in der Sotalol & Mexiletingruppe bei 303 Tagen. Die Überlebenszeit bis zum Sekudentod liegt damit im Vergleich mit der Aussage in einem Fallreport von CALVERT und BROWN (2004) deutlich höher (CALVERT & BROWN, 2004). Hier überlebten die Dobermänner die mit einem Antiarrhythmikum therapiert wurden durchschnittlich 172 Tage. Die Hunde, die keine Therapie erhielten, überlebten im Vergleich nur bis zu 38 Tage, was eine deutlich kürzere Überlebenszeit darstellt zu denen, die ein Medikament verabreicht bekommen haben. Bisher wurde der Einfluss verschiedener Antiarrhythmika im fortgeschrittenen Stadium der DCM beim Dobermann noch nie prospektiv untersucht. In dem bereits erwähnten Fallreport mit 19 Dobermännern mit hochgradigen Arrhythmien kamen Medikamente aus diversen Antiarrhythmikagruppen (Klassen I bis III) zum Einsatz (CALVERT & BROWN, 2004). In diesem Fallbericht wurden aber nicht alle Hunde therapiert. Sechs der 19 Hunde erhielten trotz hochgradiger Arrhythmien keine Therapie. Dieser Fallbericht konnte dadurch zeigen, dass die Überlebenszeit bis zum Sekudentod ohne Therapie erheblich kürzer ist als mit Therapie. Die Zeitspanne bis zum Sekudentod lag hier bei drei bis 38 Tagen. Auch wenn es sich in diesem Fallbericht nur um eine historische Kontrolle handelt, rechtfertigt dieser aber

dennoch, keinen der Hunde nicht zu therapieren. Deshalb war eine Kontrollgruppe aus ethischen Gründen nicht vertretbar und es kann somit keine Aussage über die Überlebenszeit bis zum Sekudentod ohne antiarrhythmische Therapie getroffen werden. Zumindest im Vergleich zu der historischen Kontrolle waren die Überlebenszeiten der Hunde bis zum Sekudentod mit antiarrhythmischer Therapie in dieser Studie deutlich länger. In der Humanmedizin hat sich die antiarrhythmische Therapie zur primären Prävention des Sekudentodes nicht etabliert. Hier ist ein implantierbarer Defibrillator Therapie der Wahl (ECHT et al., 1991; SINGH et al., 1995; WALDO et al., 1996; CAIRNS et al., 1997; JULIAN et al., 1997; BUXTON et al., 1999; MOSS, 2003; BARDY et al., 2005). Eine signifikante Reduktion der VES-Anzahl und der Komplexität der Arrhythmien mit Sotalol oder der Kombination Mexiletin-Atenolol wurde in einer prospektiven Studie beim Boxer nachgewiesen. Auch die Häufigkeit von Synkopen in der Gesamtpopulation wurde durch eine antiarrhythmische Therapie reduziert (MEURS et al., 2002). Da eine Synkope aufgrund von ventrikulären Tachykardien auftreten kann, lässt das Ergebnis der Boxerstudie eine Reduktion ventrikulärer Tachykardien und somit eine Reduzierung der Gefahr des Sekudentodes durch Antiarrhythmika vermuten.

Es erreichte ein prozentual höherer Anteil der Hündinnen den Endpunkt „Sekudentod“. In einem Artikel von O'GRADY und O'SULLIVAN (2004) wurde berichtet, dass deren persönlicher Eindruck ist, dass mehr weibliche Tiere am Sekudentod sterben (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Und obwohl in der Sotalol & Mexiletin-Gruppe weniger weibliche als männliche Tiere eingeschlossen wurden, verstarben dennoch mehr Hunde in dieser Gruppe am Sekudentod. Was für das Medikament Amiodaron sprechen könnte, da in der Literatur vermutet wird, dass die Hündinnen häufiger am Sekudentod versterben als die Rüden und in unserer Studie von den sechs Hunden die in der Sotalol & Mexiletin-Gruppe am Sekudentod gestorben sind, drei Rüden waren (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Alle drei Hunde in der Amiodaron-Gruppe waren Hündinnen, was wieder mit dem persönlichen Eindruck von O'GRADY und O'SULLIVAN (2004) zu vereinbaren ist, dass mehr weibliche Tiere am Sekudentod sterben. In einer Studie von WESS und Mitarbeitern (2010) konnte gezeigt werden, dass bei männlichen Tieren wesentlich früher Echoveränderungen auftreten als bei den weiblichen Tieren, was vermuten lässt, dass die männlichen Tiere eher am CHF

versterben (WESS et al., 2010b). Allerdings lassen unveröffentlichte Daten von WESS und Mitarbeitern vermuten, dass einer der entscheidendsten Faktoren am Sekudentod zu sterben ein vergrößertes Herz ist.

Der Endpunkt „Therapieversagen“ wurde in beiden Gruppen jeweils sechsmal erreicht. Auffällig bei diesem Endpunkt war, dass in der Amiodarongruppe alle sechs Hunde dieses Event aufgrund hochgradig erhöhter Leberenzymhöhung erreichten. Die Leberenzymhöhung wird auch in der Humanmedizin als häufige und schwerwiegende Nebenwirkung des Medikamentes beschrieben (KITTLESON, 1998b). Somit ist nur schwer eine Aussage darüber zu treffen, ob Amiodaron ohne die schwerwiegende Nebenwirkung der Leberenzymhöhung und den damit einhergehenden Symptome wie Anorexie, Apathie, Vomitus, die hochgradigen Arrhythmien ausreichend reduzieren würde, so dass ein noch besserer Therapieerfolg zu verzeichnen gewesen wäre. In der Sotalol & MexiletinGruppe gab es keine Nebenwirkungen, wodurch die Medikamente hätten abgesetzt werden müssen. Hier wurde das Event bei allen sechs Hunden aufgrund unzureichender Reduktion oder Verschlechterung der Arrhythmien erreicht und es wurde ein Therapiewechsel durchgeführt. Wie in der bereits beschriebenen Studie von MEURS (2002) wird eine Reduktion von  $> 75\%$  der Arrhythmien als Therapieerfolg verzeichnet (MEURS, 2002).

Insgesamt erreichten fünf Tiere in der Amiodarongruppe und drei Tiere in der Sotalol & MexiletinGruppe den Endpunkt Herzversagen. Davon waren insgesamt sechs (75 %) der Hunde männlich und zwei (25 %) der Hunde weiblich. In einer Studie von WESS und Mitarbeitern (2010) konnte gezeigt werden, dass bei Rüden der Krankheitsverlauf progressiver ist, und diese schon früher an Herzversagen versterben als Hündinnen (WESS et al., 2010b). Somit könnte man vermuten, dass Rüden schon am CHF versterben bevor sich schwere Rhythmusstörungen entwickeln, die evtl. zum Sekudentod führen würden. Dass mehr Hunde in der Amiodarongruppe am Herzversagen gestorben sind, könnte für das Medikament sprechen. Möglicherweise hat Amiodaron den Sekudentod weiter hinausgezögert, so dass die Hunde eher Herzversagen erreicht haben bevor sie am Sekudentod sterben konnten.

Insgesamt war ein Hund zum Studienende noch am Leben und neun Tiere sind aufgrund nicht kardial bedingter Ursachen gestorben oder euthanasiert worden und wurden zensiert. Der Anteil nicht kardialer Todesursachen entsprach 20 %.

Die häufigsten nicht kardiale Todesursachen waren Euthanasie aufgrund einer Neoplasie oder einer systemischen Erkrankung bspw. einer Niereninsuffizienz. Von den neun Hunden befanden sich sieben Hunde in der Amiodarongruppe und zwei Hunde in der Sotalol & MexiletinGruppe. Dies lässt auch hier vermuten, dass Amiodaron möglicherweise das wirksamere Medikament sein könnte. Alle nicht kardialen Todesursachen konnten in keinen Zusammenhang mit der DoCM gebracht werden. Bei neun von 43 Tieren in einer Population mit hochgradigen Arrhythmien ist der hohe Anteil an nicht kardialen Todesfällen erstaunlich. Es wäre zu erwarten, dass ein geringerer Teil der Patienten an nicht kardialen Ursachen verstirbt. Der prozentuale Anteil war aber vergleichbar mit einer Studie von O'GRADY(2009). In dieser lag der Anteil nicht kardialer Todesursachen bei 18 % (O'GRADY et al., 2009).

Bei einem Hund aus der Amiodarongruppe und bei drei Hunden aus der Sotalol & MexiletinGruppe fehlte ein Follow-up. Da viele Patientenbesitzer nicht in der näheren Umgebung gewohnt haben, wäre es möglich, dass eine Kontrolluntersuchung in den von uns vorgegebenen Zeitabschnitten für diese zu viel Aufwand und Zeit benötigt hätte und sie sich deswegen dazu entschlossen haben, nicht weiter an der Studie teilzunehmen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die Patienten meist keine Symptome zeigen und den Besitzern oft nicht klar ist, dass nur eine zu schnelle VES zum Sekudentod führen und die Ermittlung einer adäquaten Therapie für diese Rasse lebensverlängernd sein kann.

#### **4. Prognostische Faktoren**

Bisher zählten zu den aussagekräftigsten prognostischen Faktoren für den Sekudentod anhaltende ventrikuläre Tachykardien und Synkopen (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Dieser Faktor konnte in dieser Studie nicht untersucht werden, da nur einzelne Hunde im Holter-EKG Salven oder Synkopen zeigten. In vielen Fällen wird die erste Synkope nicht überlebt. Somit ist es wichtig Parameter zur Risikoeinschätzung zu finden, die ein adäquates therapeutisches Eingreifen ermöglichen (CALVERT et al., 1997a). In der Humanmedizin zählen eine reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion, sowie die Induzierbarkeit von VTacs während elektrophysiologischer Studien zu den besten prognostischen Faktoren für den Sekudentod. Zu weniger verlässlichen Parametern, welche aber mit einem höheren Risiko verbunden sind,

zählen Spätpotentiale im hochauflösenden EKG, QT-Intervall Verlängerungen, T-Wellen Alternans, ein verlängerter QRS-Komplex, spontane ventrikuläre Arrhythmien, wie auch Herzfrequenz-Turbulenzen (OLGIN & ZIPES, 2011). Ein Zusammenhang zwischen Spätpotentialen im hochauflösenden EKG und dem Sekudentodrisiko wurde in einer Studie von CALVERT und Mitarbeitern (1998) untersucht. Es konnte hier ein Zusammenhang zwischen Spätpotentialen und Sekudentod gezeigt werden, jedoch schließt ein negatives Ergebnis den Sekudentod nicht aus (CALVERT et al., 1998). Routinemäßig werden elektrophysiologische Studien beim Tier nicht durchgeführt.

Ein Vergleich zwischen den Hunden, die am Sekudentod gestorben sind und denen, die nicht am Sekudentod gestorben sind, wies in verschiedenen Parametern Unterschiede auf, die statistisch jedoch nicht signifikant waren. Die Aussagekraft dieser Untersuchung war durch die kleine Gruppengröße der am Sekudentod verstorbenen Hunde eingeschränkt. In der Sekudentodgruppe hatten die Hunde durchschnittlich eine höhere Anzahl an VES als die Hunde, die nicht am Sekudentod gestorben sind (Median: 7233 versus 1600 VES). Allerdings gab es auch Überschneidungen, d. h. auch Hunde, die nicht am Sekudentod gestorben sind, hatten Werte im Bereich der Sekudentodgruppe. Allein durch die VES-Anzahl ist es schwer das Risiko für den Sekudentod einzuschätzen, da Dobermänner mit vielen Tausend VES in 24 Stunden nicht unbedingt am Sekudentod sterben müssen. Es wird vermutet, dass zu der Anzahl auch die Geschwindigkeit der VES eine Rolle spielt. So ist davon auszugehen, dass mehrere Tausend VES die eine langsame Geschwindigkeit aufweisen, weniger gefährlich sind, als wenige VES mit sehr hohen Geschwindigkeiten. Zwar wurde in der Humanmedizin schon sehr früh ein Zusammenhang zwischen VES-Anzahl und dem Sekudentod gesehen, jedoch ist dieser Parameter durch seine Varianz zur Risikoeinschätzung ungeeignet (KOTLER et al., 1973; FOLLANSBEE et al., 1980; TEMESY-ARMOS et al., 1988). Auch in der Tiermedizin konnte bisher nicht gezeigt werden, dass die VES-Anzahl einen signifikanten Einfluss auf den Sekudentod hat (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000b). Dennoch wird in der Literatur angegeben, ab einer Anzahl von 6000 – 8000 VES/24 Stunden, sowie bei Vorkommen von Couplets oder Triplets mit einer antiarrhythmischen Therapie zu beginnen (CALVERT & MEURS, 2009). Häufig wird aber gar nicht auf die Anzahl der VES in der Literatur eingegangen

(KITTLESON, 1998a; DANGMAN, 1999; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS, 2005).

Die Maximalgeschwindigkeit war in beiden Gruppen vergleichbar. Median und Mittelwert waren annähernd gleich. Die Anzahl der Couplets, wie auch die Anzahl von Bigemini/Trigemini ließen Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Hunde in der Sekudentodgruppe hatten durchschnittlich eine höhere Anzahl an Couplets (Median: 64 versus sieben Couplets/24 Std), wie auch an Bigemini/Trigemini (Median: 16 versus eins Bigemini/Trigemini/24 Std). Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis bestätigte die Aussagen anderer Studien von CALVERT und Mitarbeitern (1997, 1998). Sie konnten zeigen, dass Couplets, Triplets und nichtanhaltende Tachykardien bei Hunden, die am Sekudentod gestorben sind, vorkamen. Leider traten sie auch bei den Hunden auf, welche nicht am Sekudentod verstorben sind (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998). Somit können Couplets als alleinigen prognostischen Faktor nicht betrachtet werden. Auch zählen Couplets, Triplets, R auf T-Phänomene, Bigemini und Salven in der Humanmedizin zu den unspezifischen Faktoren für die Einschätzung des Sekudentodes (OLGIN & ZIPES, 2011).

Dobermänner, die nicht am Sekudentod gestorben sind und solche, die am Sekudentod gestorben sind, waren ungefähr gleich alt. Das Alter lag in der Sekudentodgruppe nur geringfügig höher als in der Gruppe, die nicht am Sekudentod gestorben sind. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant. Mit einem Mittelwert von acht Jahren und einem Median von sieben Jahren der am Sekudentod gestorbenen Hunden, entsprach das dem angegebenen Alter von Hunden, die in vergleichbaren Studien am Sekudentod gestorben sind (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004).

## **5. Zeitlicher Verlauf**

Im Vergleich der beiden Antiarrhythmika-Gruppen miteinander wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt. Zuerst wurden Sekudentod, kongestives Herzversagen und nicht kardiale Todesursachen in die Beurteilung mit einbezogen. Die Kurven zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf der beiden Gruppen. Im Median ist die Zeit bis zum

Todeszeitpunkt in der Amiodarongruppe mit 198 Tagen aber fast 100 Tage kürzer als in der Sotalol & Mexiletingruppe mit 307 Tagen. In der Kaplan-Maier-Graphik wichen die Kurven erst leicht voneinander ab, als schon 60 % der Population einen Endpunkt erreicht hatten. Dadurch könnte durch ein bis zwei Hunde, die zu diesem Zeitpunkt noch lebten, als Ausreißer die Überlebenszeit in der einen Gruppe etwas verlängert worden sein.

Der Vergleich der beiden Gruppen, in den nur Sekudentod und Therapieversagen mit einbezogen wurden, zeigte eine fast annähernd gleiche Überlebenszeit. Die mediane Zeit bis zum Erreichen von einem der beiden Endpunkte lag in der Amiodarongruppe bei 329 Tagen in der Sotalol & Mexiletingruppe bei 303 Tagen.

Außerdem wurde die Überlebenszeit bis zum Sekudentod, Herzversagen oder Therapieversagen zwischen den beiden Gruppen untersucht. In diesem Vergleich war die mediane Zeit in der Amiodarongruppe mit 188 Tagen wieder fast 100 Tage kürzer als in der Sotalol & Mexiletingruppe mit 266 Tagen.

Die Ergebnisse sind mit der Studie von Calvert und Brown vereinbar, auch wenn in unserer Studie andere Medikamente verwendet wurden. In der Studie von CALVERT und BROWN (2004) konnte auch gezeigt werden, dass Dobermänner mit Synkopen und malignen, ventrikulären Tachykardien durch eine antiarrhythmische Therapie deutlich länger leben, als die Dobermänner die in dieser Studie keine Therapie erhielten. Die mediane Überlebenszeit mit Therapie lag bei 172 Tagen, ohne Therapie bei 38 Tagen. Auch wenn der Sekudentod durch eine antiarrhythmische Therapie nicht verhindert werden kann, kann er durch eine antiarrhythmische Therapie hinausgezögert werden (CALVERT & BROWN, 2004).

Eine statistische Signifikanz wurde in den Unterschieden zwischen den zwei Gruppen nicht erreicht, auch wenn die Hunde in der Sotalol & Mexiletingruppe in zwei Vergleichen fast 100 Tage länger lebten. Damit fiel die Überlebenszeit auch länger aus als bei CALVERT und BROWN (2004). Diese Tendenz klingt vielversprechend für die Therapie der DoCM. Womöglich waren die Fallzahlen zu klein um statistisch signifikante Unterschiede feststellen zu können und die Studie sollte mit größeren Fallzahlen weitergeführt werden.

Um den zeitlichen Verlauf der beiden Gruppen bis zum Sekudentod bzw. dem

Therapieversagen darzustellen, wurden separate Kaplan-Maier-Kurven für Sekudentod und Therapieversagen angefertigt. Durch die geringen Fallzahlen, konnte aber in beiden Gruppen kein Medianwert angegeben werden. Der Log-Rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den beiden Antiarrhythmika-Gruppen mit dem Endpunkt Sekudentod.

## **6. Therapieeffekte**

Weder auf die VES-Anzahl, die V-Max noch auf die Morphologie der Arrhythmien bewirkte eine der beiden Therapieansätze deutliche Veränderungen. Es konnte kein signifikanter Unterschied bei der Analyse über drei Untersuchungen der beiden Therapiegruppen festgestellt werden.

Bei der VES-Anzahl war eine Auffälligkeit, dass erst zwischen der 1. US und der 3. US ein deutliches absinken der VES-Anzahl zu verzeichnen war. In beiden Gruppen wäre zum einen ein nicht ausreichender Serumspiegel eine Erklärung für ein geringes absinken der VES-Anzahl. Amiodaron muss mit einer höheren Dosis geladen und Sotalol mit einer niedrigeren Dosis eingeschlichen werden. Somit könnte in beiden Gruppen bei der ersten Kontrolluntersuchung noch kein ausreichender Serumspiegel für einen Therapieeffekt vorhanden gewesen sein. In der Sotalol & Mexiletin-Gruppe wäre ein proarrhythmischer Effekt des Sotalols, eine weitere mögliche Erklärung für das geringe Absinken zwischen der 1. und der 2. US. Der progressive Charakter der DoCM wäre eine andere Erklärung für eine Verschlechterung der Arrhythmien trotz Therapie. Mögliche Therapieeffekte sind durch das Fortschreiten der Krankheit schwierig zu bewerten und um Schlussfolgerungen daraus zu ziehen. Da nicht eindeutig gesagt werden kann, ob die Veränderungen daran gelegen sind, dass die Medikamente nicht wirksam waren oder durch die Erkrankung selbst hervorgerufen wurden. Auch in der Antiarrhythmika-Studie beim Boxer wurde der Therapieeffekt untersucht. Sotalol konnte beim Boxer die Anzahl an VES signifikant reduzieren. Auch Atenolol zusammen mit Mexiletin bewirkte eine signifikante Reduktion der VES-Anzahl. Nur ein Hund von 16 Hunden entwickelte eine Zunahme an VES um mehr als 85 % (MEURS et al., 2002). In einer Arbeit über zwölf juvenile Deutsche Schäferhunde wurden die Effekte von Sotalol und Mexiletin jeweils alleine oder in Kombination getestet. Mit Sotalol als Monotherapie hatten die Tiere weiterhin sehr viele ventrikuläre, nicht-anhaltende Tachykardien und die VES-Anzahl

konnte nicht signifikant reduziert werden. Zur signifikanten Reduktion der ventrikulären Arrhythmien führte jedoch die Kombination aus beiden Medikamenten (GELZER et al., 2010). Das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien konnte beim Mensch durch Sotalol im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika besser reduziert werden, zur Sekudentod-Prophylaxe ist jedoch der implantierbare Defibrillator Therapie der Wahl (MASON, 1993; AVID, 1997). Unterschiede im Krankheitsverlauf weisen sowohl der Boxer als auch der Deutsche Schäferhund auf, was den Vergleich somit erschwert. Die verwendete Dosis von Sotalol in der Studie ist ein weiterer Diskussionspunkt. Die Dosis in der Boxerstudie reichte von 1,5 – 3,5 mg/kg, in der Schäferhundstudie lag sie bei 2,5 mg/kg (MEURS et al., 2002; GELZER et al., 2010). In unserer Studie betrug die Dosis 1 – 2 mg/kg und war somit teilweise niedriger als in den Vergleichsstudien. Aus Angaben neuerer Literatur liegen die Empfehlungen der Dosis bei 0,2 – 1,3 mg/kg (ETTINGER, 2009) und aus älteren Angaben bei 0,5 – 2 mg/kg (MOISE, 1999).

Bei der Maximalgeschwindigkeit gab es eine Reduktion im Median um 50 m/sec. Auch wenn diese Reduktion keinen signifikanten Therapieeffekt darstellte, ist eine Reduktion um 50 m/sec doch eine sehr positive Entwicklung unter Therapie. Hier fiel vor allem in der Sotalol & Mexiletingruppe eine deutliche Reduktion der Geschwindigkeit auf. Der Unterschied der beiden Gruppen zwischen der 2. US und 3. US war auch statistisch signifikant. Dieser könnte durch die Wirkung von Sotalol erklärt werden, welches durch die Verlängerung der Refraktärphase des Aktionspotentials eine schnelle Repolarisation verhindert. In der Amiodarongruppe wurden vor Therapiebeginn schnellere Geschwindigkeiten der VES als in der Sotalol & Mexiletingruppe detektiert, weswegen diese Gruppe möglicherweise eine höhere Malignität der Arrhythmien aufwies. In einer Studie über Arrhythmien beim Boxer von MEURS und Mitarbeitern wurde durch die Therapie mit Sotalol eine signifikante Reduktion der maximalen Herzfrequenz detektiert. Eine explizite Angabe der Geschwindigkeit der VES wurde dabei nicht aufgeführt (MEURS et al., 2002). Humanmedizinische Studien erwähnen ebenfalls nicht die Maximalgeschwindigkeit der VES. Das Auftreten von malignen ventrikulären Arrhythmien wird aber häufig mit sehr hohen Geschwindigkeiten assoziiert. Welche Rolle die Geschwindigkeit von einzelnen VES beim Hund spielt, wird in der Literatur bislang nicht beantwortet.

Wie bereits bei der VES-Anzahl erwähnt, ist es schwierig bei einer fortschreitenden Erkrankung einen Therapieeffekt zu beurteilen. So auch bei dem Effekt der Therapie auf die Komplexität und Malignität der Arrhythmien.

Beim Deutschen Schäferhund konnten GELZER und Mitarbeiter (2010) eine Verringerung der ventrikulären Couplets durch die Therapiekombination von Sotalol & Mexiletin nachweisen. Sotalol als Monotherapie wiederum zeigte ein vermehrtes Auftreten von ventrikulären nicht-anhaltenden Tachykardien (GELZER et al., 2010).

In der Sotalol & Mexiletin-Gruppe wurde die Anzahl an Couplets schon bis zur 1. Kontrolluntersuchung markant reduziert. Auch hier war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant. Eine auffällige Reduktion war in der Amiodaron-Gruppe erst in der 2. Kontrolluntersuchung zu sehen. Da die Anzahl größeren Schwankungen unterliegen kann, könnte der Unterschied zwischen den Therapiegruppen auch damit zu erklären sein.

Häufige Nebenwirkungen sind in der Gruppe die mit Sotalol & Mexiletin therapiert wurden nicht offensichtlich gewesen. Eine Auffälligkeit in dieser Gruppe war, dass bei manchen Tieren die VES-Anzahl zunahm, was wiederum auf einen proarrhythmischen Effekt des Sotalols hinweisen könnte. In der Literatur sind Nebenwirkungen von Sotalol mit einer negativ inotropen Wirkung und mit der Fähigkeit das QT-Intervall zu verlängern beschrieben. Jedoch scheint der negativ inotrope Effekt aber relativ gering zu sein. Als gefährlichste Nebenwirkung zählt in der Humanmedizin die Verschlechterung bzw. die Provokation einer neuen Arrhythmie. Durch eine übermäßige Verlängerung des QT-Intervalls kann die schwere Arrhythmie „Torsades de Pointes“ provoziert werden (DIMARCO et al., 2008). Manche Tiere in dieser Gruppe zeigten Inappetenz oder Übelkeit. Diese Nebenwirkungen sind in der Literatur im Zusammenhang mit der Gabe von Mexiletin beschrieben. Es können Übelkeit, Inappetenz und Tremor auftreten. Des Weiteren sind Sinusbradykardien, Ataxien, Schwindel und Thrombozytopenien beschrieben, was aber nicht mit unseren Beobachtungen übereinstimmt (ETTINGER, 2009; YAN & KOWEY, 2010). Die Nebenwirkungen in der Amiodaron-Gruppe traten sehr viel häufiger auf. Hier musste bei sechs Tieren die Therapie mit Amiodaron wegen hochgradigen Leberenzym erhöhungen abgebrochen werden. Alle sechs Hunde hatten als Endpunkt „Therapieversagen“ aufgrund der schlechten Leberwerte. In der

Literatur werden Nebenwirkungen beim Hund die Erhöhung der Leberenzyme wie auch gastrointestinale Störungen beschrieben (PEDRO et al., 2012). Bei Hunden wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung von Amiodaron von Neutropenien und Hepatopathien berichtet (KRAUS et al., 2009). Es gibt bisher in der Veterinärmedizin keine klinischen Berichte über hämodynamische oder elektrophysiologische Effekte die eine proarrhythmische Wirkung zeigen. Was mit unserer Studie übereinstimmt. In der Humanmedizin wird ein langes QT-Syndrom als proarrhythmische Wirkung häufig gesehen (BICER et al., 2002; FOGOROS, 2007d; ETTINGER, 2009). Auch dies konnte in dieser Studie nicht detektiert werden. Des Weiteren beschreibt die humanmedizinische Literatur bei Amiodaron neurologische Probleme, gastrointestinale Störungen, Sehstörungen, dermatologische Reaktionen insbesondere Photosensibilität, kardiovaskuläre Reaktionen wie kongestives Herzversagen oder Bradykardien, Leberwertveränderungen, Lungenfibrose und Entzündungen in der Lunge, sowie Hypo- und Hyperthyreose (KITTLESON, 1998b). Da die Nebenwirkungen von Amiodaron schwerwiegender und auch häufiger aufgetreten sind als die Nebenwirkungen von Sotalol & Mexiletin, sollte der Einsatz von Amiodaron gut abgewogen werden. Auch wenn es in dieser Studie den Anschein macht das wirkungsvollere Medikament im Bezug auf den Sekudentod zu sein.

## **7. Limitationen**

Zu den Limitationen dieser Studie zählten, dass es keine Kontrollgruppe gab und dass die Anzahl der Hunde relativ gering für bestimmte Kriterien war. Vor allem die prognostischen Kriterien würden durch größere Fallzahlen genauer werden. Dadurch, dass es keine Gruppe ohne Therapie gab, konnte der Vergleich mit und ohne Therapie nicht stattfinden. Somit konnte eine Aussage über die Zeit bis zum Sekudentod ohne Therapie nur durch Angaben in der Literatur gemacht werden. Da es sich aber bei den Hunden um Tiere handelte, die sich in Privatbesitz befanden, musste aus ethischen Gründen auf eine Kontrollgruppe ohne Therapie verzichtet werden. Keinem Besitzer wäre zu erklären gewesen, warum ausgerechnet ihr Hund keine Therapie erhalten sollte, die möglicherweise lebensverlängernd sein könnte.

Dass die zu untersuchenden Hunde Tiere von Privatpersonen waren, war auch ein Grund warum die regelmäßigen Kontrollen nicht immer exakt eingehalten

wurden. Somit waren nicht von allen Hunden die drei für die Analyse notwendigen Untersuchungen vorhanden. Auch gab es Hunde die vor der 3. Untersuchung schon einen der beiden Endpunkt erreicht hatten.

## **8. Ausblick**

In dieser Studie wurden erstmals prospektiv zwei verschiedene Therapieansätze bei schweren Arrhythmien der DCM beim Dobermann genauer untersucht und mögliche Effekte einer Therapie auf die Zeit eines bestimmten Endpunktes analysiert. Es wurden Auswirkungen auf den Sekudentod sowie die Zeit bis zum Erreichen eines Endpunktes beobachtet. Die Ergebnisse dieser und auch anderer Studien sprechen dafür, dass eine Therapie lebensverlängernd ist.

Welches der verwendeten Medikamente einen Vorteil auf das Hinauszögern des Sekudentodes tatsächlich hat, muss in Studien mit größeren Fallzahlen untersucht werden. Auch Kriterien wie die Anzahl, die Geschwindigkeit oder die Morphologie der VES sollten weiter untersucht werden, um herauszufinden ob sie zur Einschätzung des Sekudentodrisikos beitragen können. Eine sicherere Aussage über die Auswirkungen auf die Zeit bis zum Sekudentod zu treffen, gestaltet sich schwierig, da es aus ethischen Gründen keine Kontrollgruppe geben kann.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Dobermann Kardiomyopathie handelt es sich um eine Herzmuskelerkrankung mit einer genetischen Ursache. Sie führt zu ventrikulären Arrhythmien oder einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels verbunden mit einer systolischen Dysfunktion oder einer Kombination aus beidem. Die Rhythmusstörungen verlaufen in der Regel progressiv, so dass sie an Malignität zunehmen und zum Sekudentod führen können. Bisher gibt es weder Studien die den idealen Therapiebeginn noch das effektivste Medikament zur antiarrhythmischen Therapie bei der Dobermann Kardiomyopathie untersucht haben. Ziel der Studie „**Prospektive, randomisierte Evaluation der Therapie maligner ventrikulärer Arrhythmien beim Dobermann**“ war es daher, die Effektivität zweier unterschiedlicher Therapieansätze bei malignen Arrhythmien der Dobermann Kardiomyopathie zu untersuchen.

In die Studie wurden 43 Dobermänner, die sich alle im okkulten oder im klinischen Stadium der Dobermann Kardiomyopathie befanden, aufgenommen. Sie zeigten im Holter-EKG entweder mehr als 10.000 ventrikuläre Extrasystolen, über 50 Couplets oder Triplets oder Geschwindigkeiten über 300/min. Manche Hunde zeigten auch Synkopen aufgrund ventrikulärer Rhythmusstörungen, oder hatten sonographisch darstellbare Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie. Den Hunden wurde randomisiert eine Dauertherapie mit Amiodaron oder einer Kombination aus Sotalol und Mexiletin verabreicht. Eine Therapiekontrolle fand alle drei Monate statt.

Sekudentod und Therapieversagen waren als Endpunkte der Studie definiert. Als Therapieversagen wurde eine Verschlechterung oder ein gleichbleiben der Rhythmusstörungen in der Folgeuntersuchung, im Vergleich zur Einschlußuntersuchung, oder eine Verschlechterung der Symptome, teilweise trotz Erhöhung der Anfangsdosis, angesehen. Die mediane Zeit bis zum Sekudentod oder bis zum Therapieversagen lag bei 329 Tagen in der Amiodarongruppe und bei 303 Tagen in der Sotalol & Mexiletin Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der Amiodarongruppe (n = 24) erreichten den Endpunkt „Sekudentod“ drei Hunde und sechs Hunde erreichten den Endpunkt „Therapieversagen“. In der Sotalol & Mexiletin Gruppe (n = 19)

erreichten sechs Hunde den Endpunkt „Sekudentod“ und sechs Hunde den Endpunkt „Therapieversagen“.

Zudem wurde eine „all cause mortality“ Auswertung erhoben. Die mediane Überlebenszeit bis zur all cause mortality betrug in der Amiodarongruppe 198 Tage und in der Sotalol & Mexiletingruppe 307 Tage. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der Amiodarongruppe starben sieben Hunde an nicht kardialen Todesursachen, drei Hunde am Sekudentod und fünf Tiere am CHF. In der Sotalol & Mexiletingruppe starben nur zwei Hunde an nicht kardialen Todesursachen, sechs Hunde am Sekudentod und drei Hunde am CHF.

Des Weiteren wurden nur kardiale Ursachen als Endpunkte betrachtet. Dazu zählten Sekudentod, Herzversagen und Therapieversagen. Die mediane Überlebenszeit lag in der Amiodarongruppe bei 188 Tagen und in der Sotalol & Mexiletingruppe bei 266 Tagen, ohne statistisch signifikanten Unterschied. Es starben in der Amiodarongruppe drei Hunde am Sekudentod, fünf Hunde am Herzversagen und sechs Hunde erreichten als Endpunkt Therapieversagen. In der Sotalol & Mexiletingruppe starben sechs Hunde am Sekudentod und drei Hunde an Herzversagen. Hier erreichten sechs Hunde den Endpunkt Therapieversagen.

Um Hinweise auf die Auswirkung der Therapie zu erhalten, wurden die Untersuchungen bei den Tieren, die am Sekudentod gestorben sind mit den Untersuchungen der Tiere die nicht am Sekudentod gestorben sind verglichen. Weder die Anzahl, noch die Maximalgeschwindigkeit oder die Morphologie der ventrikulären Extrasystolen haben sich statistisch signifikant unterschieden.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten keinen eindeutigen Vorteil von einem der beiden Therapieansätze auf die Überlebenszeit zeigen. Dennoch sind die Überlebenszeiten in beiden Gruppen länger als die in der Literatur angegebenen drei bis 38 Tage ohne Therapie, daher kann ein therapeutischer Effekt vermutet werden. Die niedrige Eventrate dieser Studie spricht allgemein aber für den Einsatz einer antiarrhythmischen Therapie bei malignen Rhythmusstörungen. Ob doch ein Vorteil von einem der beiden Therapieansätze auf das Überleben besteht, sollte in weiteren prospektiven Studien und mit größeren Fallzahlen untersucht werden.

## VII. SUMMARY

Dilated cardiomyopathy of Doberman Pinschers is a disease of the myocardial muscle due to a suspected genetic cause. It leads to ventricular arrhythmias, or an eccentric left ventricular hypertrophy associated with a systolic dysfunction, or a combination of both. These arrhythmias often progress in severity and can cause sudden cardiac death. So far no studies are published evaluating either the ideal time point to start a treatment or which drug is the most effective for antiarrhythmic treatment of dilated cardiomyopathy of Dobermans. The aim of the study **“Prospective, randomized evaluation of the treatment of malignant ventricular arrhythmias in Doberman Pinschers”** was to investigate the efficacy of two different therapies on malignant arrhythmias in Dobermans with cardiomyopathy.

The study population consisted of 43 Doberman Pinschers. All dogs were in the occult or clinical stage of the disease. Using Holter examinations they exhibited over 10,000 ventricular premature complexes (VPC), and/or over 50 couplets/triplets, and/or VPCs that were faster than 300/min on a beat to beat calculation. Some of the dogs showed syncope due to ventricular arrhythmias, or had echocardiographically changes consistent with dilated cardiomyopathy. The dogs received according to a randomization list a chronic treatment with amiodarone, or a combination of sotalol and mexiletine. Follow-up examinations including Holter and echocardiographic studies were carried out every three months.

“Sudden cardiac death” and “treatment failure” were endpoints of the study. Treatment failure was defined as a worsening of the arrhythmias or if the arrhythmias remained constant during the follow-up examination in comparison to the initial examination, or a worsening of symptoms, in some cases despite an increase of the initial drug dosage. The median time to the endpoint sudden cardiac death or treatment failure was 329 days in the amiodarone group, and 303 days in the sotalol and mexiletine group. This difference between the two groups was not statistically significant. In the amiodarone group (n = 24), three dogs reached the endpoint sudden cardiac death and six dogs reached the endpoint treatment failure. In the sotalol and mexiletine group (n = 19), six dogs reached

the endpoint sudden cardiac death and six dogs reached the endpoint treatment failure.

In addition, the “all-cause mortality” was evaluated. The median survival time to all-cause mortality was 198 days in the amiodarone group, and 307 days in the sotalol and mexiletine group. There was no statistical significant difference between the two groups. In the amiodarone group, seven dogs died due to non-cardiac causes, three dogs died due to sudden cardiac death, and five dogs due to congestive heart failure (CHF). In the sotalol and mexiletine group, only two dogs died due to non-cardiac causes, six dogs died due to sudden cardiac death, and three dogs due to CHF.

Additionally, “cardiac endpoints” were evaluated. Cardiac endpoints included sudden cardiac death, CHF, and treatment failure. The median survival time was 188 days in the amiodarone group, and 266 days in the sotalol and mexiletine group. There was no statistical significant difference between the groups. In the amiodarone group, three dogs died suddenly, five dogs due to CHF, and six dogs reached the endpoint treatment failure. Within the sotalol and mexiletine group, six dogs died a sudden cardiac death and three dogs due to CHF. Six dogs reached the endpoint treatment failure.

To evaluate the effect of the therapy, the examinations from all dogs which died suddenly were compared to all dogs which didn't died due to sudden cardiac death. Neither the quantity nor the maximum speed, or morphology of the ventricular premature complexes was significantly different.

The results of this study couldn't show an advantage on survival time from one treatment regimen over the other. However, the survival times in general are higher than the reported survival times of three to 38 days without therapy from other studies, therefore a therapeutic effect can be assumed. The low event rate from this study suggests the general use of antiarrhythmic drugs in malignant arrhythmias. Additional prospective studies with higher case numbers are recommended to validate the effect of the two different treatment regimens on survival.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abdollah H, Brien JF, Brennan FJ. Antiarrhythmic effect of chronic oral amiodarone treatment in dogs with myocardial infarction and reproducibly inducible sustained ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 799-807.

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

Atkins CE. The role of noncardiac disease in the development and precipitation of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21: 1035-80.

Atwell RB, Kelly WR. Canine parvovirus: a cause of chronic myocardial fibrosis and adolescent congestive heart failure. *J Small Anim Pract* 1980; 21: 609-20.

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

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37.

Bicer S, Nakayama T, Hamlin RL. Effects of chronic oral amiodarone on left ventricular function, ECGs, serum chemistries, and exercise tolerance in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 247-54.

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

Binah O, Rosen MR. Mechanisms of ventricular arrhythmias. *Circulation* 1992; 85: 125-31.

Bleifer SB, Bleifer DJ, Hansmann DR, Sheppard JJ, Harold HL. Diagnosis of occult arrhythmias by Holter electrocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 16: 569-99.

Brandes A, Bethge KP. [Long term electrocardiography (Holter monitoring)]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008; 19: 107-29.

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

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

Calvert C. Diagnosis and Management of Ventricular Tachyarrhythmias in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy. In: Kirk's Current Veterinary Therapy. Kirk RW, Bonagura JD, eds. St. Louis: Saunders 1995: 799-806.

Calvert C, Meurs KM. CVT update: Dobermann Pinscher occult Cardiomyopathy. In: Kirk's Current Veterinary Therapy, 8th edn. Bonagura JD, Kirk RW, eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2000: 756-60.

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

Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in

Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 598-602.

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

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

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

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

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

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

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

Calvert CA, Wall M. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated

cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 782-4.

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

Camm AJ, Al-Saady NM, Opie LH. Antiarrhythmic Agents. In: *Drugs for the Heart*, 5th edn. Opie LH, Gersh BJ, eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2001: 244-57.

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

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

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

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

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, Jr., Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TH, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 912-48.

Dangman KH. Electrophysiologic Mechanisms for Arrhythmias. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology. Fox PR, Sisson DD, Moise SN, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999: 291-306.

Davies MJ. The cardiomyopathies: a review of terminology, pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1984; 8: 363-93.

DiMarco JP, Gersh BJ, Opie LH. Antiarrhythmic Drugs and Strategies. In: *Drugs of the Heart*, 7 edn. Opie LH, Gersh BJ, eds. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008: 235-92.

Droogan C, Patel C, Yan GX, Kowey PR. Role of antiarrhythmic drugs: frequent implantable cardioverter-defibrillator shocks, risk of proarrhythmia, and new drug therapy. *Heart Fail Clin* 2011; 7: 195-205, viii.

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

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

El-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, Mehra R. Triggered ventricular rhythms in 1-day-old myocardial infarction in the dog. *Circ Res* 1983; 52: 566-79.

Ettinger SJ. Therapy of Arrhythmias. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2009: 1225-35.

Everett RM, McGann J, Wimberly HC, Althoff J. Dilated cardiomyopathy of Doberman pinschers: retrospective histomorphologic evaluation of heart from 32

cases. *Vet Pathol* 1999; 36: 221-7.

Fascetti AJ, Reed JR, Rogers QR, Backus RC. Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases (1997-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1137-41.

Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002; 82: 945-80.

Fogoros RN. Antiarrhythmic Drugs. In: *Antiarrhythmic Drugs A Practical Guide*. Fogoros RN, ed. Massachusetts: Blackwell Futura 2007a: 86-101.

Fogoros RN. Antiarrhythmic Drugs. In: *Antiarrhythmic Drugs A Practical Guide*. Fogoros RN, ed. Massachusetts: Blackwell Futura 2007b: 55.

Fogoros RN. Antiarrhythmic Drugs. In: *Antiarrhythmic Drugs A Practical Guide*. Fogoros RN, ed. Massachusetts: Blackwell Futura 2007c: 36-8.

Fogoros RN. Antiarrhythmic Drugs. In: *Antiarrhythmic Drugs A Practical Guide*. Fogoros RN, ed. Massachusetts: Blackwell Futura 2007d: 3-35.

Fogoros RN. Antiarrhythmic Drugs. In: *Antiarrhythmic Drugs A Practical Guide*. Fogoros RN, ed. Massachusetts: Blackwell Futura 2007e: 63-8.

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

Fye WB. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography. *Am J Cardiol* 1994; 73: 937-49.

Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, Hemsley SA, Moise NS. Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in

German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: a randomized cross-over study. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 93-106.

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

Glatzmeier C (2012) Prospektive, randomisierte Studie zum Effekt von Ramipril alleine oder in Kombination mit Sotalol auf die Progression von frühen Rhythmusstörungen bei der Dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. In: *Veterinärmedizin. Ludwig-Maximilian-Universität, München*

Gomoll AW, Lekich RF, Bartek MJ, Comereski CR, Antonaccio MJ. Comparability of the electrophysiologic responses and plasma and myocardial tissue concentrations of sotalol and its d stereoisomer in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 204-11.

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

Hall JE, Gyton AC. Textbook of Medical Physiology. In: *Cardiac Muscle; The Heart as a Pump and Function of the Heart Valves*, 12th edn. Hall JE, Gyton AC, eds. Philadelphia: Saunders 2010: 101-4.

Hanas S, Tidholm A, Egenvall A, Holst BS. Twenty-four hour Holter monitoring of unsedated healthy cats in the home environment. *J Vet Cardiol* 2009; 11: 17-22.

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

Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res*

1981; 49: 1-15.

Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* 1994; 331: 31-8.

Holter NJ. New method for heart studies. *Science* 1961; 134: 1214-20.

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

Kamath GS, Mittal S. The role of antiarrhythmic drug therapy for the prevention of sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 439-48.

Kennedy HL. Ambulatory (Holter) electrocardiography technology. *Cardiol Clin* 1992; 10: 341-59.

Kittleson M, B K, PD P, CG L. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. *Vet Intern Med* 1997: 204-11.

Kittleson MD. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias (Dysrhythmias). In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1 edn. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998a: 449-92.

Kittleson MD (1998b) Drugs Used in Treatment of Cardiac Arrhythmias - Drugs Used to Treat Tachyarrhythmias - Part 1-6. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 2 edn. edn. Eds Kittleson MD, Kienle RD. Mosby, St.Louise. 502-21

Kittleson MD. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias (Dysrhythmias). In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 2 edn. edn. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St.Louis: Mosby 1998c: 449-60.

Kittleson MD (1998d) Drugs Used in Treatment of Cardiac Arrhythmias - Drugs Used in Treatment of Cardiac Arrhythmias. In: Small Animal Cardiovascular Medicine, 2 edn. edn. Eds Kittleson MD, Kienle RD. Mosby, St. Louise. 502

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

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

Krumpl G, Todt H, Schunder-Tatzber S, Raberger G. Holter monitoring in conscious dogs. Assessment of arrhythmias occurring in the late reperfusion phase after coronary occlusion. *J Pharmacol Methods* 1989; 22: 93-102.

Labbe L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexiletine. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 361-84.

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

Le Marc H, Dangman KH, Danilo P, Jr., Rosen MR. An evaluation of automaticity and triggered activity in the canine heart one to four days after myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 1224-36.

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

Marino DJ, Matthiesen DT, Fox PR, Lesser MB, Stamoulis ME. Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: a prospective study. *Vet Surg* 1994;

23: 101-6.

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

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

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

Meurs KM (2002) Ventricular Arrhythmias: When to treat and Which Drugs. Western Veterinary Conference. Columbus, Ohio

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

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

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

Miller MS, Tilley LP, Smith FWK, Fox PR. Electrocardiography. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*. Fox PR, ed. St. Louis: W. B. Saunders 1999a: 67-

105.

Miller RH, Lehmkuhl LB, Bonagura JD, Beall MJ. Retrospective analysis of the clinical utility of ambulatory electrocardiographic (Holter) recordings in syncopal dogs: 44 cases (1991-1995). *J Vet Intern Med* 1999b; 13: 111-22.

Moise NS, Defrancesco T. Twenty-Four-Hour Ambulatory Electrocardiography. In: Kirk's Current Veterinary Therapy, 12 th ed edn. Bonagura JD, Kirk RW, eds. St. Louis: Saunders 1995: 792-9.

Moise NS, Gilmour RF, Jr., Riccio ML, Flahive WF, Jr. Diagnosis of inherited ventricular tachycardia in German shepherd dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 403-10.

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

Moise SN (2002) Chronic management of tachyarrhythmias in the dog. The 26th annual Waltham/OSU Symposium: Small Animal Cardiology. Ohio State University. 1-10

Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB. Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 1978; 58: 408-14.

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

Muir WW, 3rd. Antiarrhythmic drugs. Treatment of cardiac arrhythmias. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21: 957-87.

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

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

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

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

Opie LH. Electricity Out of Control: Arrhythmias. In: Heartphysiology, From Cell to Circulation, 4th edn. Opie LH, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003: 599-609.

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.

Patterson E, Lynch JJ, Lucchesi BR. Antiarrhythmic and antifibrillatory actions of the beta adrenergic receptor antagonist, dl-sotalol. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 519-26.

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

Petrie JP. Practical application of holter monitoring in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2005; 20: 173-81.

Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podrid PJ, Lampert S, Lown B. Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients

with malignant ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 656-61.

Raekallio M. Long term ECG recording with Holter monitoring in clinically healthy horses. *Acta Vet Scand* 1992; 33: 71-5.

Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, Shoshani D, Spielman SR, Greenspon AJ, Greenspan AM, Vlasses PH, Horowitz LN. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 1984; 101: 462-9.

Schnelle K, Garrett ER. Pharmacokinetics of the  $\beta$ -adrenergic blocker sotalolol in dogs. *J Pharm Sci* 1973; 62: 362-75.

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

Schultheiss HP, Bolte HD. Immunological analysis of auto-antibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 603-17.

Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzari D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.

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

Sohns C, Zabel M. [Current role of amiodarone in antiarrhythmic therapy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2010; 21: 239-43.

Temesy-Armos PN, Medendorp SV, Goldstein S, Landis JR, Leighton RF, Ritter

G, Vasu CM, Wolfe RA, Acheson A. Predictive value of ventricular arrhythmias in resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victims. *Eur Heart J* 1988; 9: 625-33.

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

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

Tilley LP (1989) *EKG bei Hund und Katze: Grundlagen, Auswertung und Therapie*, 2 nd edn. Schlütersche Verlag Hannover, Philadelphia. 13-21

Ulloa HM, Houston BJ, Altrogge DM. Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of beagles. *Am J Vet Res* 1995; 56: 275-81.

Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 465-72.

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

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

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 533-8.

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

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

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

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

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

Wolf CM, Berul CI. Molecular mechanisms of inherited arrhythmias. *Curr Genomics* 2008; 9: 160-8.

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

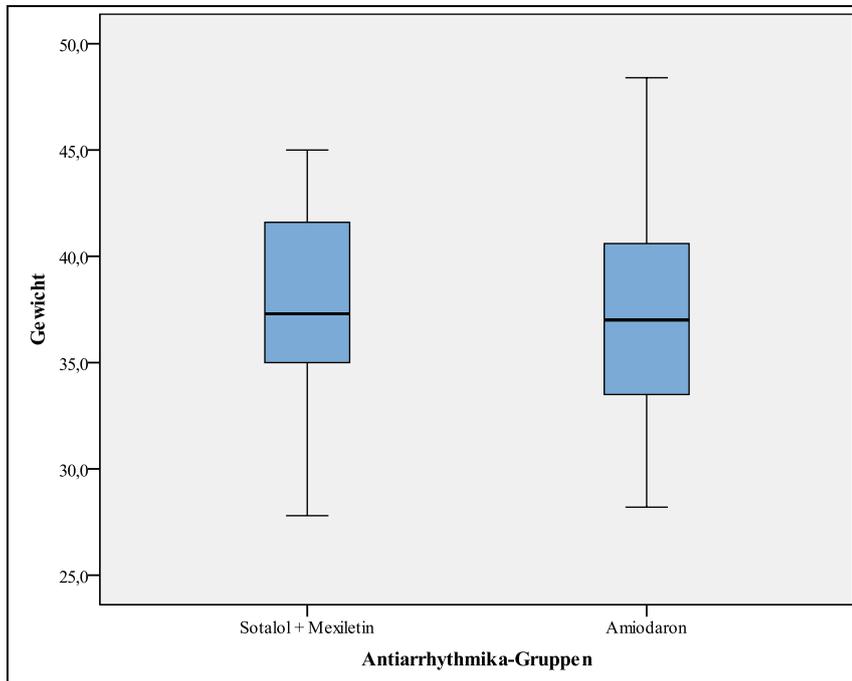
Yan GX, Kowey PR (2010) Management of Cardiac Arrhythmias, 2nd edn. Humana Press, New York City. 243-56

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B,

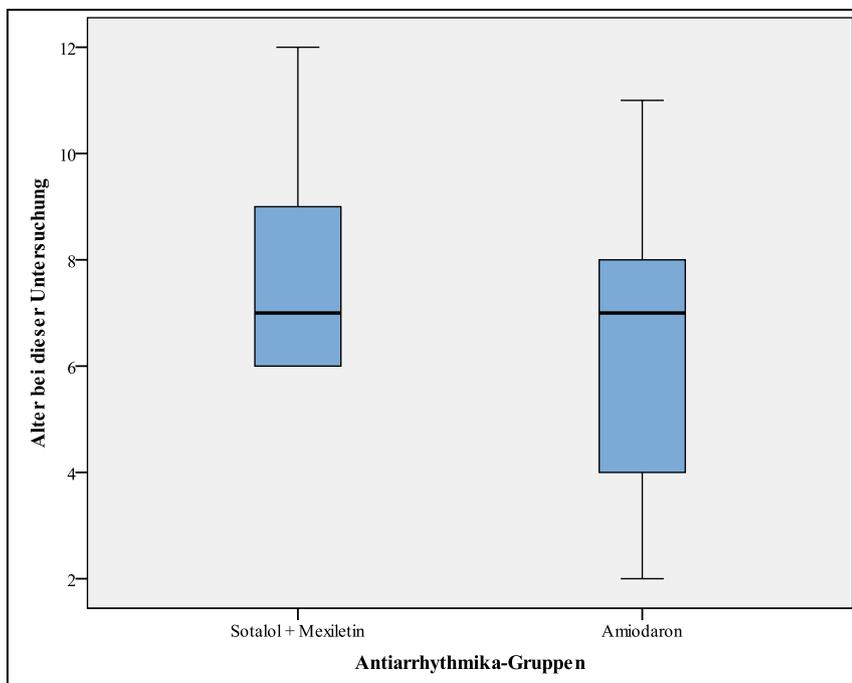
---

Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-346.

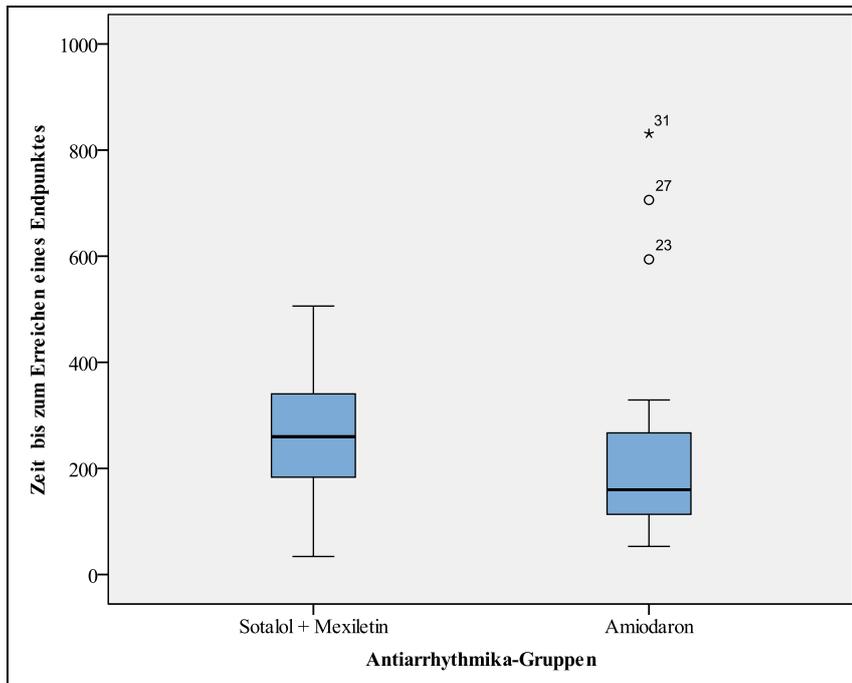
## IX. ANHANG



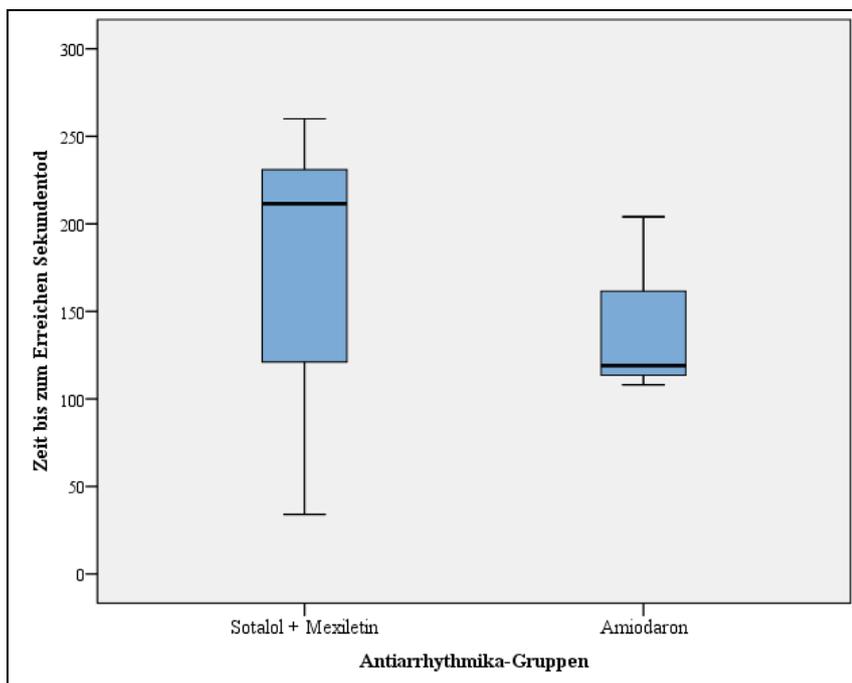
**Abbildung 17:** Darstellung der Gewichtsverteilung aller eingeschlossenen Hunde bei der Erstuntersuchung (kg = Kilogramm).



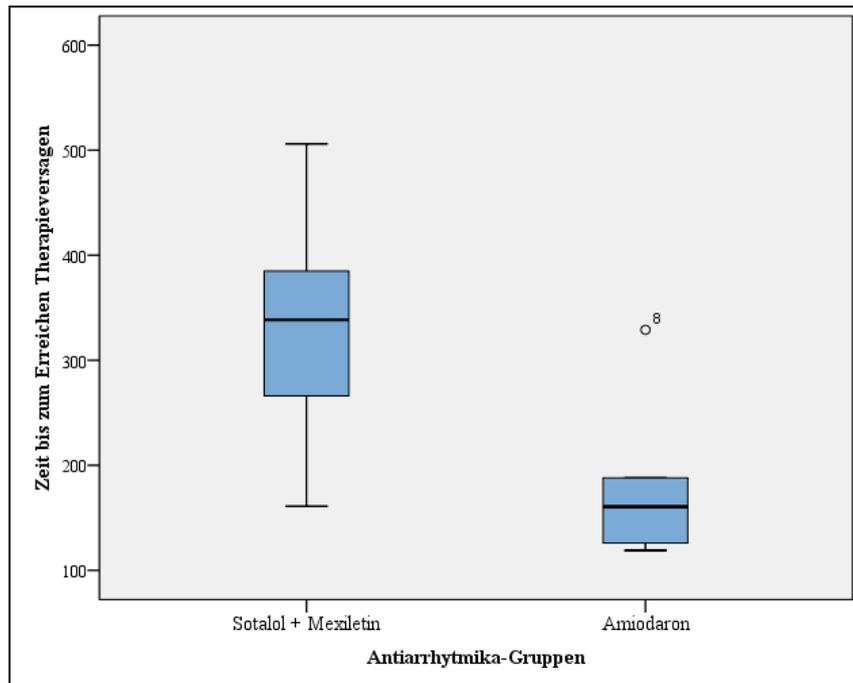
**Abbildung 18:** Darstellung der Altersverteilung aller eingeschlossenen Hunde bei der Erstuntersuchung



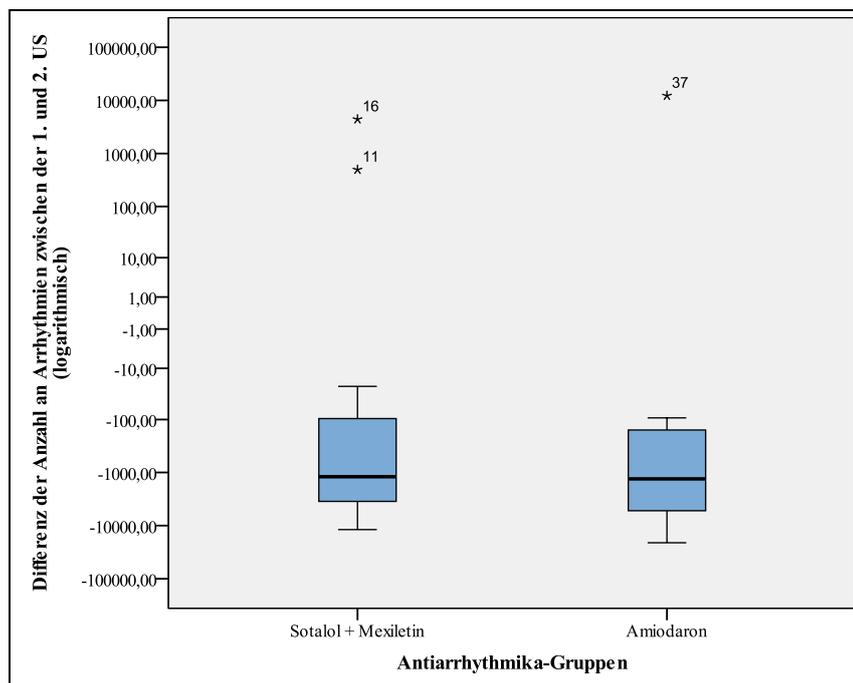
**Abbildung 19:** Darstellung der Verteilung der Zeitwerte bis zum Erreichen eines Endpunktes mittels Box-Plot-Diagramm.



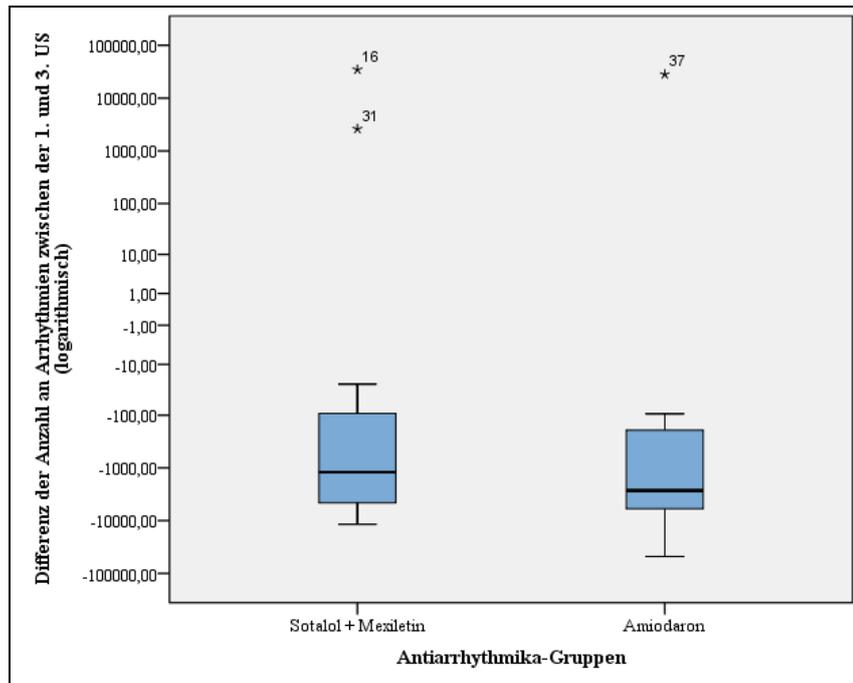
**Abbildung 20:** Mittels Boxplot-Diagramm wird die Verteilung der Zeit bis zum Erreichen des Sekudentods dargestellt.



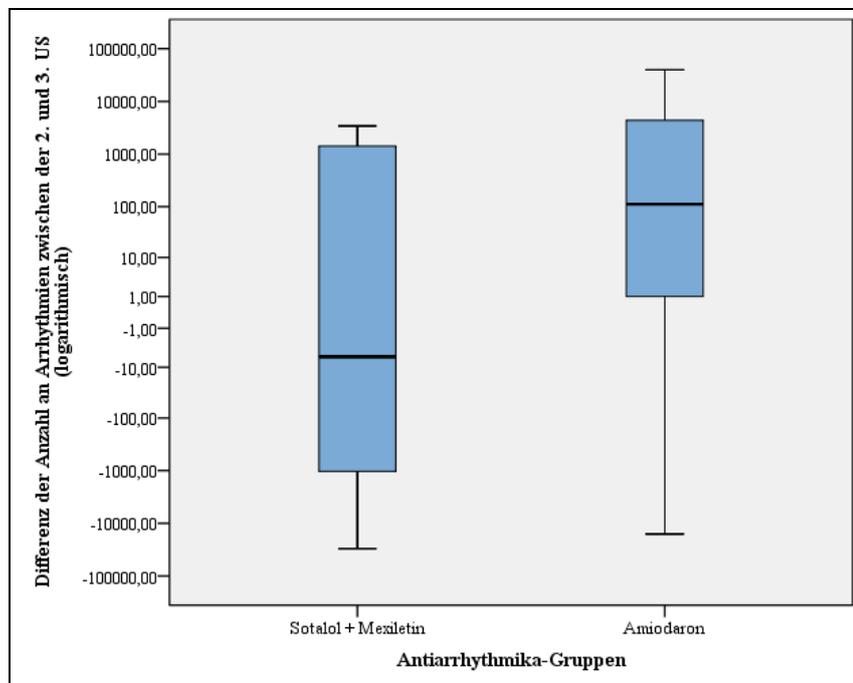
**Abbildung 21:** Mittels Box-Plot-Diagramm wird die Verteilung der Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes Therapieversagen dargestellt.



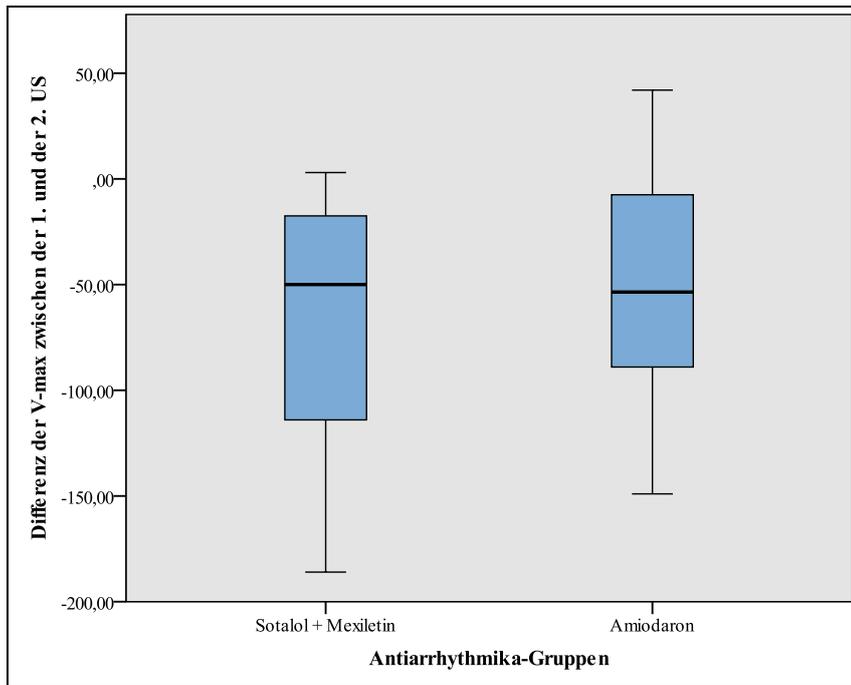
**Abbildung 22:** Box-Plot-Diagramm (logarithmisch) Darstellung der Verteilung der Differenz in der ventrikulären Extrasystolen-Anzahl zwischen der ersten und zweiten Untersuchung (US = Untersuchung, VES = ventrikuläre Extrasystole)



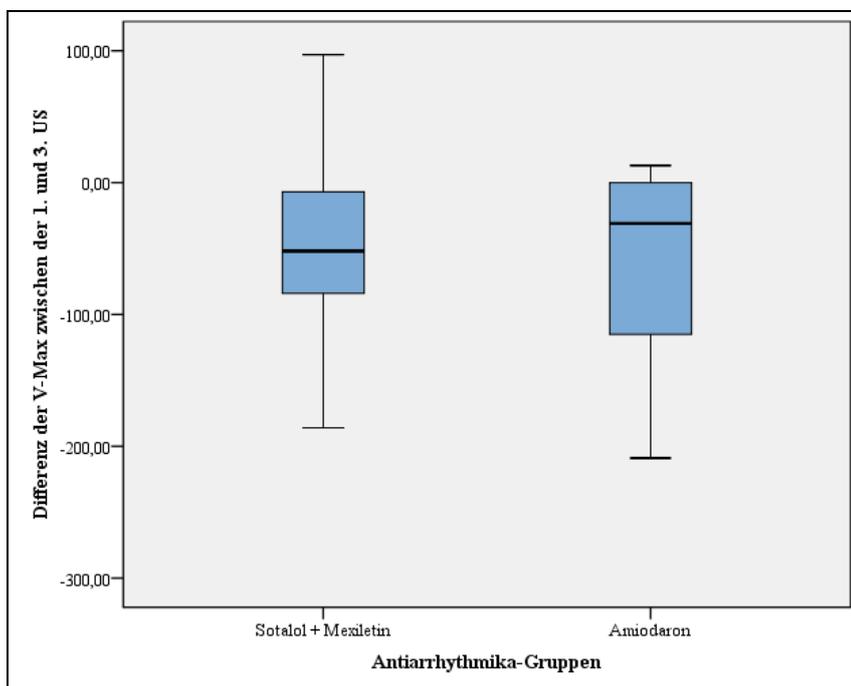
**Abbildung 23:** Mittels Box-Plot-Diagramm (logarithmisch) wird die Verteilung der Differenz in der ventrikulären Extrasystolen -Anzahl zwischen der ersten und der dritten Untersuchung dargestellt (US = Untersuchung, VES = ventrikuläre Extrasystole).



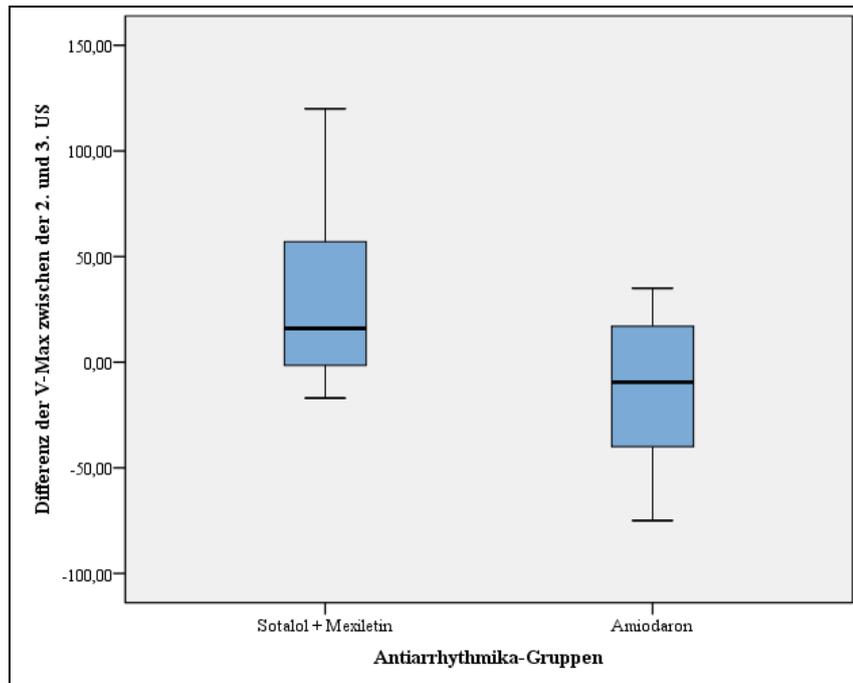
**Abbildung 24:** Mittels Box-Plot-Diagramm (logarithmisch) wird die Verteilung der Differenz in der ventrikulären Extrasystolen-Anzahl zwischen der zweiten und der dritten Untersuchung dargestellt (US = Untersuchung, VES = ventrikuläre Extrasystole).



**Abbildung 25:** Verteilung der Differenz der V-Max zwischen der ersten und zweiten Untersuchung, dargestellt mittels Box-Plot-Diagramm (US = Untersuchung)



**Abbildung 26:** Verteilung der Differenz der V-Max zwischen der ersten und dritten Untersuchung, dargestellt mittels Box-Plot-Diagramm (US = Untersuchung)



**Abbildung 27:** Verteilung der Differenz der V-Max zwischen der zweiten und dritten Untersuchung, dargestellt mittels Box-Plot-Diagramm (US = Untersuchung)

**Tabelle 19:** Darstellung der Differenzen in Prozent zwischen den Untersuchungen des Parameters VES-Anzahl in der Sotalol + Mexiletin-Gruppe. Es sind jeweils die Differenzen zwischen der ersten und zweiten, der ersten und dritten und der zweiten und dritten Untersuchung abgebildet (US = Untersuchung, VES = ventrikuläre Extrasystole, negative Zahlen = Zunahme der VES-Anzahl, positive Zahlen = Reduktion der VES-Anzahl).

Sotalol + Mexiletin			
Fallzahl	VES-Anzahl Differenz in % 1. US und 2. US	VES-Anzahl Differenz in % 1. US und 3. US	VES-Anzahl Differenz in % 2. US und 3. US
1	67	60	-18
2	87	98	85
3	-46	-	-
4	-49	78	89
5	-	-	-

6	-49	-88	-77
7	58	95	89
8	-	-	-
9	57	63	12
10	52	93	86
11	87	4	-86
12	88	87	-8
13	49	-76	-88
14	-65	-	-
15	16	98	98
16	-84	-	-
17	-	-	-
18	75	67	-26
19	61	-	-

**Tabelle 20:** Darstellung der Differenzen in Prozent zwischen den Untersuchungen des Parameters VES-Anzahl in der Amiodarongruppe. Es sind jeweils die Differenzen zwischen der ersten und zweiten, der ersten und dritten und der zweiten und dritten Untersuchung abgebildet (US = Untersuchung, VES = ventrikuläre Extrasystole, negative Zahlen = Zunahme der VES-Anzahl, positive Zahlen = Reduktion der VES-Anzahl).

Amiodaron			
Fallzahl	VES-Anzahl Differenz in % 1. US und 2. US	VES-Anzahl Differenz in % 1. US und 3. US	VES-Anzahl Differenz in % 2. US und 3. US
1	55	62	17
2	54	66	26
3	25	25	0
4	40	-	-
5	20	-	-
6	-	-	-
7	86	92	44
8	96	-	-
9	-60	-	-
10	-12	-	-
11	24	26	4
12	-58	-	-
13	-	-	-
14	67	96	88
15	-	-	-

16	16	99	93
17	67	96	88
18	13	83	80
19	0	-	-
20	-	-	-
21	-77	-88	-5
22	-14	-	-
23	33	-	-
24	93	94	1

## **X. DANKSAGUNG**

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei

Meinem Doktorvater, Privatdozent Dr. Gerhard Wess, dafür dass er mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand, und sein Beistand auf einer sehr freundschaftlichen Basis erfolgte. Ich danke Dir für die tolle klinische Ausbildung und auch für die fachliche Unterstützung, wie auch für Deine Geduld mit mir. Die Zeit der Ausbildung hat mein Leben beruflich wie auch privat positiv bereichert.

Frau Univ. Prof. Katrin Hartmann, die durch die Bereitstellung der nötigen Arbeitsmaterialien und Räumlichkeiten die Erstellung dieser Arbeit erst ermöglicht und mich bei meiner gesamten Tätigkeit als Doktorandin unterstützt hat.

Herrn Andreas Bender vom statistischen Institut für die Hilfestellung und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Lisa und Julia für ihre Selbstverständlichkeit all ihr Wissen und Können an mich weiterzugeben und mit Ratschlägen und Informationen meine kardiologische Ausbildung zu fördern. Danke euch für die tolle Teambildung und für den freundschaftlichen Umgang. Nicht zu vergessen Lisas und meine Laufgruppe die bei jedem Wind und Wetter und zur jeder Jahreszeit bestand hatte.

Carola und Claudia, solch tolle Kolleginnen werde ich wohl nie wieder erleben dürfen. Das Arbeiten mit euch war mehr als harmonisch. Es war organisiert, sich gegenseitig unterstützend und helfend wann immer es notwendig war. Und natürlich darüber hinaus hat sich eine großartige Freundschaft zwischen uns dreien entwickelt.

Julia, du hast mich in den letzten Zügen der Doktorarbeit sehr unterstützt. Vielen Dank! Während unserer gemeinsamen Zeit in der Tierklinik Ismaning bist du mir wirklich sehr ans Herz gewachsen.

Markus, du hattest immer gute Tipps und Ratschläge für mich. Danke für deine Hilfsbereitschaft.

Vanessa, du hast mir oft seelischen Beistand gegeben. Du bist wirklich in allen Lebenslagen für mich da.

Meinen Eltern, insbesondere meiner Mama, ohne die mir dieses Studium wie auch diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre. Danke dafür und danke, dass Du immer hinter mir stehst und mir das Gefühl gibst bisher alles richtig gemacht zu haben.

Meinem Bruder, weil es toll ist einen großen Bruder zu haben.

Allen, die mich unterstützt haben.