

**Outcome und prognostische Faktoren beim Dobermann mit  
dilatativer Kardiomyopathie im kongestiven Herzversagen**

von Alexandra Christine Seuß

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

**Outcome und prognostische Faktoren beim Dobermann mit  
dilatativer Kardiomyopathie im kongestiven Herzversagen**

von Alexandra Christine Seuß

aus München

München 2016

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

Lehrstuhl: Medizinische Kleintierklinik

Arbeit angefertigt unter Leitung von: Priv.-Doz. 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:** Univ.-Prof. Dr. Lutz S. Göhring

Tag der Promotion: 06. Februar 2016

Meinen Eltern

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann .....</b>	<b>3</b>
1.1.	Prävalenz .....	3
1.2.	Ätiologie.....	4
1.3.	Pathophysiologie und Krankheitsverlauf .....	4
1.4.	Diagnosestellung .....	6
1.4.1.	Anamnese und Allgemeinuntersuchung.....	6
1.4.2.	Echokardiographie .....	6
1.4.3.	Kurzzeit- und 24-Stunden-EKG.....	7
1.4.4.	Röntgen .....	8
1.4.5.	Biomarker.....	8
1.5.	Arrhythmien .....	9
1.6.	Therapeutische Möglichkeiten .....	10
1.6.1.	Pimobendan.....	10
1.6.2.	ACE-Hemmer.....	11
1.6.3.	Antiarrhythmika .....	11
1.6.4.	Diuretika.....	12
1.7.	Outcome im Herzversagen .....	12
1.8.	Pathologie.....	12
<b>2.</b>	<b>Kongestives Herzversagen bei der dilatativen Kardiomyopathie .....</b>	<b>13</b>
2.1.	Linksherzversagen.....	14
2.2.	Rechtsherzversagen.....	15
2.3.	Prioritäten des Herzkreislaufsystems .....	15
2.4.	Pathophysiologie und akute Kompensation .....	15
2.5.	Kompensation durch chronische Volumenüberladung .....	16
<b>3.</b>	<b>Prognostische Faktoren bei der dilatativen Kardiomyopathie des Hundes.....</b>	<b>17</b>
3.1.	Herzversagen.....	18
3.2.	Echoparameter.....	18
3.2.1.	Parameter der linksventrikulären Größe und systolischen Funktion .....	19

---

3.2.2.	Parameter der diastolischen Funktion .....	19
3.3.	EKG-Parameter .....	20
3.3.1.	Vorhofflimmern .....	20
3.3.2.	Ventrikuläre Arrhythmien .....	21
3.3.3.	QRS-Breite .....	21
3.3.4.	Vasovagaler Tonusindex .....	21
3.4.	Signalement .....	22
3.5.	Parameter aus der Anamnese .....	23
3.6.	Parameter aus der Allgemeinuntersuchung .....	23
3.7.	Parameter aus der Blutuntersuchung .....	24
<b>4.</b>	<b>Prognostische Faktoren im Herzversagen beim Menschen.....</b>	<b>24</b>
4.1.	EKG-Parameter .....	24
4.2.	Echoparameter.....	26
4.3.	Parameter aus der Blutuntersuchung.....	27
4.4.	Sonstige Parameter .....	28
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>29</b>
<b>1.</b>	<b>Patienten.....</b>	<b>29</b>
1.1.	Einschlusskriterien .....	29
1.2.	Ausschlusskriterien .....	29
<b>2.</b>	<b>Untersuchungen.....</b>	<b>29</b>
2.1.	Signalement und Anamnese .....	30
2.2.	Klinische Untersuchung .....	30
2.3.	Elektrokardiographie .....	30
2.3.1.	Kurzzeit-Elektrokardiographie.....	31
2.3.2.	Langzeit-Elektrokardiographie.....	31
2.4.	Echokardiographie .....	32
2.4.1.	Zweidimensionale Echokardiographie und M-Mode.....	32
2.4.2.	Blutflussdoppler .....	33
2.4.3.	Simpson-Scheibchensummationsmethode .....	33
2.5.	Thoraxröntgen .....	34
<b>3.</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>35</b>
3.1.	Vorbehandlungen .....	35
3.2.	Behandlung des kongestiven Herzversagens .....	35

---

3.2.1.	Stabilisierung akuter Symptome .....	35
3.2.2.	Dauertherapie des kongestiven Herzversagens .....	36
3.3.	Pimobendan .....	36
3.4.	ACE-Hemmer .....	36
3.5.	Antiarrhythmika .....	36
3.5.1.	Antiarrhythmika bei Vorhofflimmern .....	37
3.5.2.	Antiarrhythmika bei ventrikulären Rhythmusstörungen .....	37
3.6.	Follow-up .....	37
3.7.	Outcome .....	38
<b>4.</b>	<b>Statistische Datenanalyse.....</b>	<b>38</b>
4.1.	Deskriptive Analyse von Daten aus Signalement, Allgemein- und weiterführender Untersuchung und Todesursachen .....	38
4.2.	Überlebenszeitanalysen .....	39
4.3.	Cox-Regressions-Modell.....	39
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>41</b>
<b>1.</b>	<b>Studienpopulation .....</b>	<b>41</b>
<b>2.</b>	<b>Vorbehandlungen und Folgebehandlungen.....</b>	<b>42</b>
<b>3.</b>	<b>Signalement.....</b>	<b>43</b>
3.1.	Geschlechterverteilung.....	43
3.2.	Alter.....	43
<b>4.</b>	<b>Untersuchungen.....</b>	<b>43</b>
4.1.	Symptome und Einteilung in CHIEF-Klassifikation .....	44
4.2.	Ergebnisse der Anamnese - Synkopen .....	44
4.3.	Ergebnisse der Allgemeinuntersuchung.....	44
4.4.	Kurzzeit-EKG.....	45
4.5.	Langzeit-EKG .....	45
4.6.	Echokardiographie .....	46
<b>5.</b>	<b>Follow-up-Untersuchungen .....</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b>Todesursachen .....</b>	<b>48</b>
6.1.	Todesursachen aller Hunde .....	48
6.2.	Todesursachen getrennt nach Geschlechtern .....	49
<b>7.</b>	<b>Überlebenszeit.....</b>	<b>49</b>



---

<b>8.</b>	<b>Prognostische Faktoren .....</b>	<b>51</b>
8.1.	Verteilung der Variablen in der Hundepopulation .....	51
8.2.	Auswertung nach Kaplan-Meier .....	53
8.3.	Cox-Regression .....	53
<b>9.</b>	<b>Vergleich der Ergebnisse mit einer Studie von CALVERT et al.....</b>	<b>55</b>
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>58</b>
<b>1.</b>	<b>Studienpopulation .....</b>	<b>58</b>
<b>2.</b>	<b>Signalement.....</b>	<b>58</b>
<b>3.</b>	<b>Allgemeinuntersuchung.....</b>	<b>59</b>
<b>4.</b>	<b>Echokardiographie.....</b>	<b>61</b>
<b>5.</b>	<b>Todesursachen .....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Überlebenszeit.....</b>	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>Prognostische Faktoren .....</b>	<b>64</b>
7.1.	Alter.....	65
7.2.	EDVI .....	66
7.3.	Bilaterales CHF .....	67
7.4.	Synkopen.....	67
7.5.	VES im Kurzzeit-EKG.....	68
7.6.	Vorhofflimmern, LA/Ao und Geschlecht .....	69
<b>8.</b>	<b>Vergleich mit einer Studie von CALVERT et al. (1997) .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>72</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>74</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>76</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>78</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>101</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>108</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym	ESVI	Auf Körperoberfläche normalisiertes ESV
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon	FM	Flüssigkeitsbewegung
ADH	Antidiuretisches Hormon (Vasopressin)	FS	Verkürzungsfraktion (fractional shortening)
AIC	Akaiikes Informationskriterium	HCT	Hydrochlorothiazid
ANP	Atriales natriuretisches Peptid	Holter	24-Stunden-(Langzeit)-EKG
Ao	Aorta	HR	Hazard ratio
ATP	Adenosintriphosphat	ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
AV- Klappen	Atrioventrikularklappen	K	Filtrationskoeffizient
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid	KFZ	Kapilläre Füllungszeit
CHF	Kongestives Herzversagen	kg	Kilogramm
CHIEF	Canine Heart Failure International Expert Forum	LA	Linkes Atrium
cTnI	Kardiales Troponin I	LA/Ao	Verhältnis linkes Atrium zu Aortaquerschnitt
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	LVIDd	Enddiastolischer linksventri- kulärer Innendurchmesser
EDV	Enddiastolisches Volumen	LVIDs	Endsystolischer linksventri- kulärer Innendurchmesser
EDVI	Auf Körperoberfläche normalisiertes EDV	m <sup>2</sup>	Quadratmeter
EF	Ejektionsfraktion	mg	Milligramm
EPSS	E-point to septal separation	min	Minute
ESV	Endsystolisches Volumen	ml	Milliliter
EKG	Elektrokardiographie	mm	Millimeter
		M-Mode	Motion-Mode
		ms	Millisekunde
		ng	Nanogramm

---

NT-pro-BNP	N-terminales B-Typ Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
Pc	Kapillärer hydrostatischer Druck
PDA	Persistierender ductus arteriosus Botalli
Pi	Hydrostatischer Druck der Interstitialflüssigkeit
$\pi$ c	Kapillärer kolloidosmotischer Druck
$\pi$ i	Kapillärer Druck der Interstitialflüssigkeit
PKD4-Gen	Pyrovat-Dehydrogenase-Kinase Isoenzym 4-Gen
pmol	Pikomol
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SSSM	Simpson-Scheibchen-Summationsmethode
ST2	Toll-like-Rezeptor 2
VES	Ventrikuläre Extrasystole
Vtach	Ventrikuläre Tachykardie
z. B.	Zum Beispiel

## I. EINLEITUNG

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste erworbene Herzerkrankung bei großen Hunden und Riesenrassen (TIDHOLM et al., 2001). Dobermänner, bei denen ein autosomal-dominanter Erbgang angenommen wird, sind mit einer kumulativen Prävalenz von 58,2 % besonders häufig betroffen (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010d).

Das Fortschreiten der DCM ist beim Dobermann durch drei charakteristische Stadien gekennzeichnet. Auf ein subklinisches Stadium folgt die sogenannte okkulte Phase der Erkrankung. In diesem Stadium gibt es echokardiographisch und/oder elektrokardiographisch erfassbare Veränderungen, Symptome des kongestiven Herzversagens (CHF) fehlen jedoch noch. Die letzte Phase der DCM, das overte Stadium, ist gekennzeichnet von Symptomen von linksseitigem oder bilateralem CHF. (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Hunde, welche dieses Stadium erreichen, sterben in der Regel am Sekudentod oder an (rezidivierendem) CHF (CALVERT et al., 1997b). Ursache des Sekudentods bei der DCM des Dobermanns sind ventrikuläre Tachyarrhythmien, die in Kammerflimmern übergehen (CALVERT et al., 1997a).

Im Vergleich zu anderen Rassen haben Dobermänner mit CHF aufgrund von DCM eine besonders schlechte Prognose. Mediane Überlebenszeiten von nur 14 – 50 Tagen werden berichtet (CALVERT et al., 1997b; LUIS FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008). Wird der pumpkraftsteigernde Wirkstoff Pimobendan verabreicht, so können die Überlebenszeiten zumindest auf mediane Werte von 130,5 – 329 Tagen ansteigen (LUIS FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008).

Nur wenige Studien haben sich bisher mit den prognostischen Parametern bei DCM beim Hund beschäftigt. Verschiedene Faktoren wurden dabei auf ihren prognostischen Wert hin untersucht. So identifizierte eine Studie das Vorliegen von Vorhofflimmern sowie bilateralem Herzversagen als negativ prognostisch für die Überlebenszeit von Dobermännern im Herzversagen (CALVERT et al., 1997b). Prognostische Faktoren aus anderen Studien waren z. B. Parameter der linksventrikulären Funktion, das Alter oder das Vorliegen von ventrikulären Extrasystolen (VES) (TIDHOLM et al., 1997; MARTIN et al., 2010).

---

Die Ermittlung der Faktoren, welche einen frühzeitigen Tod voraussagen können, würde es ermöglichen, Dobermänner mit einem höheren Risiko zu sterben zu identifizieren. Diese Tiere könnten dann von einem intensiveren Monitoring mit häufigeren Kontrolluntersuchungen profitieren. Außerdem würde sich dadurch die Möglichkeit bieten, dem Besitzer eine objektivere Einschätzung der Prognose seines Tieres zu geben.

In der vorliegenden Studie sollen Signalement und Outcome bei Dobermännern mit CHF in der Folge einer DCM beschrieben werden. Außerdem sollen eine Reihe von Faktoren auf ihren prognostischen Wert für die Überlebenszeit hin untersucht werden.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

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

Die DCM ist gekennzeichnet durch eine myokardiale Pumpschwäche mit konsekutiver Dilatation einer oder beider Ventrikel (WHO/ISFC, 1980; RICHARDSON et al., 1996). Bei der DCM wird generell unterschieden zwischen primärer (idiopathischer) und sekundärer DCM. Die genaue Ätiologie der primären DCM ist per Definition ungewiss und nicht die Folge anderer systemischer oder kardialer Krankheiten, wohingegen die sekundäre DCM ihrer jeweiligen Ätiologie nach benannt wird als medikamenten- oder toxininduzierte, genetische, infiltrative, ischämische, metabolische, ernährungsbedingte oder entzündliche Kardiomyopathie (SISSON et al., 1999). In der Regel sind von der DCM in der Tiermedizin mittelgroße bis große Hunde betroffen. Eine Rasseprädisposition ist neben dem Dobermann unter anderem auch bei Doggen, Irischen Wolfshunden, Englischen Cocker Spaniels, Neufundländern, Airdale Terriern, Boxern und dem Portugiesischen Wasserhund beschrieben (TIDHOLM & JÖNSSON, 1997; SISSON et al., 1999).

#### **1.1. Prävalenz**

Die Prävalenz der DCM beim Dobermann in Europa liegt bei 58,2 % (WESS et al., 2010d). Studien aus Kanada und den Vereinigten Staaten verzeichneten ähnliche Werte zwischen 45 – 63 % (HAZLETT et al., 1983; O'GRADY & HORNE, 1995, 1998; CALVERT et al., 2000b). Die Geschlechterverteilung bei der DCM beim Dobermann ist gleich, jedoch neigen Hündinnen eher dazu, ventrikuläre Arrhythmien zu entwickeln bevor eine myokardiale Dysfunktion echokardiographisch evident wird, wohingegen sich bei Rüden früher eine systolische Dysfunktion entwickelt, die echokardiographisch erkennbar ist (WESS et al., 2010d). Somit haben Rüden auch ein höheres Risiko, das Stadium des CHF zu erreichen. Ältere Studien gingen meist von einer Geschlechterprädisposition aus, wonach Rüden ein höheres Risiko zuerkannt wurde, an DCM zu erkranken (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983; CALVERT & BROWN, 1986; MONNET et al., 1995; CALVERT et al., 1997b; TIDHOLM et al., 1997). Die meisten Neuerkrankungen werden bei Dobermännern im Alter von sechs bis acht Jahren dokumentiert (WESS et al., 2010d). Das mittlere und mediane Alter der

Tiere mit beginnendem CHF liegt in den meisten Studien bei circa 7 Jahren (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b).

### 1.2. Ätiologie

Die DCM beim Dobermann ist genetisch bedingt und folgt einem autosomal dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz (MEURS et al., 2007). Eine Reihe von Genen wurde bereits erfolglos auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung von DCM beim Dobermann getestet, darunter Gene für Desmin, Delta-Sarkoglykan, Phospholamban, Aktin, Troponin C, Lamin A/C, Cystein-und-Glyzin-reiches-Protein-3, kardiales Troponin T und  $\beta$ -Myosin (MEURS et al., 2001; STABEJ et al., 2004; STABEJ et al., 2005a; STABEJ et al., 2005b; MEURS et al., 2008). Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2012 postulierte einen Zusammenhang zwischen einem Defekt im Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase Isoenzym 4-Gen (PKD4-Gen) auf Chromosom 14 und der DCM beim Dobermann. Die PKD spielt eine Rolle im kardialen Energiemetabolismus (MEURS et al., 2012). Eine europäische genomweite Assoziationsstudie fand bei ungefähr der Hälfte der erkrankten Dobermänner einen Zusammenhang zu Chromosom 5, nicht aber zu Chromosom 14. Die DCM folgt damit keinem einfachen monogenetischen Erbgang (MAUSBERG et al., 2011). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass der Defekt im PKD4-Gen in einer europäischen Kohorte von Dobermännern keine Rolle bei der Entstehung von DCM spielte und auch nicht spezifisch war für Dobermänner, sondern bei verschiedenen anderen Rassen nachweisbar war (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). Derzeit gibt es daher noch keinen Gentest auf DCM beim Dobermann auf dem europäischen Markt und die genaue Ätiologie der DCM beim Dobermann bleibt weiterhin ungeklärt. Ein oft diskutierter ätiologischer Zusammenhang zwischen Hypothyreose und DCM konnte durch eine aktuelle Studie nicht belegt werden (BEIER et al., 2014).

### 1.3. Pathophysiologie und Krankheitsverlauf

Die Ursache der idiopathischen DCM ist per Definition unbekannt. Verschiedene Studien lassen jedoch die Vermutung zu, dass die bei der DCM beobachtete Pumpschwäche in Verbindung steht mit einer Veränderung der für die Energiebereitstellung verantwortlichen Vorgänge in der Herzmuskelzelle. Eine Arbeitsgruppe um LOPES et al. (2006) untersuchte die Expression

mitochondrialer Proteine bei Hunden mit DCM und stellte Veränderungen des Expressionsmusters bei solchen Proteinen fest, die Prozesse der oxidativen Phosphorylierung betrafen (LOPES et al., 2006). Auch frühere Studien haben bereits gezeigt, dass bei Dobermännern mit DCM die Myoglobin-Konzentration sowie die Adenosintriphosphat-Produktion (ATP-Produktion) in den Herzmuskelzellen verringert sind und dass diese Befunde in starker Korrelation zur Herzleistung stehen (MCCUTCHEON et al., 1992; O'BRIEN et al., 1992). Als Folge der Verringerung des Herzauswurfs werden Mechanismen und/oder Botenstoffe aktiviert, die diese kompensieren und eine entsprechende Herzleistung aufrechterhalten sollen. Darunter fallen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Endothelin, Katecholamine und Vasopressin (BORGARELLI et al., 2001). Unter dem Einfluss dieser neurohumoralen und endokrinen Faktoren finden Umbauvorgänge am Herzen statt. So führt die Aktivierung des RAAS über eine Natrium- und Wasserretention zu einer Volumenüberladung des Herzens (exzentrische Hypertrophie) (TAN et al., 1991; LUMBERS, 1999). Ist das individuelle Maximum der Herzvergrößerung erreicht, führt eine weitere Erhöhung der Vorlast zum CHF (zur Pathophysiologie des Herzversagens siehe auch Punkt 2 „Kongestives Herzversagen bei der dilatativen Kardiomyopathie“).

Klinisch kann der Verlauf der DCM beim Dobermann in drei charakteristische Phasen eingeteilt werden. In Stadium I erscheint das Herz noch echokardiographisch und elektrokardiographisch normal und es gibt derzeit noch keine Möglichkeit, die Erkrankung in diesem Stadium nachzuweisen. Stadium II ist das sogenannte okkulte Stadium. Beim Dobermann hat es typischerweise eine Dauer von mehr als zwei bis drei Jahren. In diesem Stadium gibt es bereits echokardiographisch erfassbare morphologische Veränderungen des Herzmuskels und/oder elektrokardiographische Auffälligkeiten, jedoch bemerkt der Besitzer noch nichts von der Erkrankung seines Hundes. 25 – 30 % der betroffenen Hunde sterben in dieser Phase der DCM am Sekudentod, verursacht durch ventrikuläre Tachykardie (Vtach) mit daraus resultierendem Kammerflimmern. Stadium III ist schließlich die overte Phase der DCM. Jetzt zeigt der Hund eindeutige klinische Symptome des CHF. (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).



#### 1.4. **Diagnosestellung**

Der Goldstandard für die Diagnosestellung bei der DCM des Dobermanns ist derzeit eine Kombination aus einer echokardiographischen Untersuchung und einer 24-Stunden-Elektrokardiographie (EKG). Weitere Parameter aus Allgemeinuntersuchung, Röntgen und Blutuntersuchung können zusätzliche Informationen liefern, zum Beispiel im Hinblick auf das Stadium der Erkrankung (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001b).

##### 1.4.1. **Anamnese und Allgemeinuntersuchung**

Vorberichtliche Auffälligkeiten bei betroffenen Hunden im overten Stadium ihrer Erkrankung umfassen Synkopen oder episodische Schwächeanfälle, Gewichtsverlust, Inappetenz, Leistungsinsuffizienz, Tachypnoe, Dyspnoe, Husten oder Umfangsvermehrung des Abdomen. In der klinischen Untersuchung können Anzeichen von CHF auffallen wie Tachypnoe, Dyspnoe, Husten oder Aszites, darüber hinaus ein schwacher Puls oder Pulsdefizit bei gleichzeitig bestehenden Arrhythmien. Die Schleimhäute können blass sein, die kapilläre Füllungszeit (KFZ) verzögert. Bei Auskultation des Lungenfelds können verschärfte Lungengeräusche und Crackles zu hören sein. Bereits im okkulten Stadium können ein Herznebengeräusch oder ein Galopprrhythmus auffallen. Auch Vorhofflimmern oder ventrikuläre Arrhythmien fallen in der Auskultation als Unregelmäßigkeiten im Herzschlag mitunter bereits im okkulten Stadium auf und veranlassen den Untersucher zur Anfertigung eines EKGs, um Art und Schweregrad der jeweiligen Rhythmusstörung einschätzen zu können (CALVERT et al., 1982; MONNET et al., 1995; TIDHOLM & JÖNSSON, 1997; MARTIN et al., 2009).

##### 1.4.2. **Echokardiographie**

Die morphologische Veränderung des Herzmuskels besteht bei der DCM in einer linksventrikulären Vergrößerung der Kammerdimensionen in der Systole, später auch in der Diastole. Der aktuelle Goldstandard für die Diagnose dieser Kammervergrößerungen ist die Anwendung der Simpson-Scheibchen-Summationsmethode (SSSM) (WESS et al., 2010a). Eine Studie aus dem Jahr 2010 konnte eine eindeutige Überlegenheit dieser Methode zeigen gegenüber dem bis dahin üblichen Motion-Mode-(M-Mode-)Verfahren zur Diagnostik der DCM beim Dobermann. Zudem wurden Referenzwerte für den Dobermann etabliert.

Als eindeutig abnorm gelten ein auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen (EDVI) von  $> 95 \text{ ml/m}^2$  und ein auf die Körperoberfläche normalisiertes endsystolisches Volumen von  $> 55 \text{ ml/m}^2$  (WESS et al., 2010a). Zuvor bediente man sich jahrelang des M-Modus zur Diagnose von systolisch und diastolisch vergrößerten Kammerdimensionen (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Unterschiedliche Referenzwerte sind verfügbar: ein enddiastolischer Durchmesser (LVIDd) von  $\leq 47 \text{ mm}$  und ein endsystolischer Durchmesser (LVIDs) von  $\leq 38 \text{ mm}$  galten lange als normal (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & BROWN, 2004). Als eindeutig verändert wurden ein LVIDd von  $\geq 49 \text{ mm}$  (O'GRADY & HORNE, 1998; O'GRADY et al., 2008) und ein LVIDs von  $\geq 40 \text{ mm}$  gewertet (CALVERT & BROWN, 2004). Eine neuere Studie von WESS et al. (2010) wertet einen LVIDd von  $\geq 48 \text{ mm}$  beim Rüden beziehungsweise  $\geq 46 \text{ mm}$  bei der Hündin sowie einen LVIDs  $\geq 36 \text{ mm}$  bei beiden Geschlechtern als anormal (WESS et al., 2010b). Weitere Messungen wie E-point to septal separation (EPSS) oder Gewebedopplerverfahren können zur Sicherung der Diagnose beitragen (SIMAK et al., 2011; HOLLER & WESS, 2014).

#### 1.4.3. **Kurzzeit- und 24-Stunden-EKG**

Im EKG können Vorhofflimmern oder VES bis hin zu Vtachs gesehen werden (MONNET et al., 1995). Aufgrund des bisweilen nur sporadischen Auftretens von Arrhythmien können diese oft erst mit einem 24-Stunden-EKG diagnostiziert werden (CALVERT & BROWN, 1986). Eine Studie aus dem Jahr 2010 beschäftigte sich mit der Aussagekraft eines 5-Minuten-EKGs, also eines in der Tierarztpraxis angefertigten Kurzzeit-EKGs, in Bezug auf seine Fähigkeit, die Gesamtzahl an VES in 24 Stunden vorherzusagen. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VES während des 5-Minuten-EKGs mit dem Auftreten von mehr als 100 VES in 24 Stunden bei einer gleichzeitig durchgeführten Holter-EKG-Untersuchung. Die Sensitivität des Kurzzeit-EKGs mit mindestens einer Extrasystole lag bei 64,2 %, die Spezifität bei 96,7 %. Daraus kann gefolgert werden, dass ein Kurzzeit-EKG als Screening Test nicht ausreicht, im Falle des Auftretens von mindestens einer VES im Kurzzeit-EKG jedoch dringend weitere Diagnostik durchgeführt werden sollte, da das Vorliegen einer Kardiomyopathie in diesem Falle recht wahrscheinlich ist (WESS et al., 2010c).

#### 1.4.4. Röntgen

Röntgenaufnahmen des Brustkorbs dienen dazu, die Größe des Herzens zu evaluieren und ein eventuell bestehendes CHF nachzuweisen. Im okkulten Stadium einer DCM beim Dobermann kann der Röntgenbefund unauffällig sein, wenn noch keine starke Vergrößerung der Herzsilhouette stattgefunden hat oder wenn lediglich ventrikuläre Rhythmusstörungen ohne morphologische Veränderungen des Herzmuskels vorliegen. Der typische Röntgenbefund einer DCM im okkulten Stadium mit morphologischen Veränderungen des Myokards ist eine linksseitige oder generalisierte Kardiomegalie. Ein beginnendes Lungenödem kann eine perihiläre bronchiale Lungenzeichnung verursachen, bei einem stärker ausgeprägten Lungenödem finden sich typischerweise die Aerobronchogramme einer alveolären Lungenzeichnung in zum Teil ausgedehnten Bereichen des Lungenfelds. Weitere Hinweise auf ein bevorstehendes oder bereits bestehendes Lungenödem können ein stark vergrößertes linkes Atrium (LA) und gestaute Lungenvenen sein. Liegt biventrikuläres CHF vor, so können Anzeichen eines Pleuralergusses gefunden werden, zudem eine gestaute Vena cava caudalis und bei Aufnahmen des Bauchraums auch eine gestaute Leber und Aszites (CALVERT et al., 1982; MONNET et al., 1995; SISSON et al., 1999).

#### 1.4.5. Biomarker

Im Zusammenhang mit der Erforschung von Bedeutung und diagnostischen Anwendungsmöglichkeiten von Biomarkern lag das Hauptaugenmerk in den bisherigen Studien zur DCM auf den beiden Biomarkern kardiales Troponin I (cTnI) und N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Protein (NT-pro-BNP) (WESS et al., 2010e; WESS et al., 2011; SINGLETARY et al., 2012).

CTnI ist ein sensitiver und spezifischer Marker für die Verletzung myokardialen Gewebes und kann beim Hund dazu benutzt werden, den Grad der zellulären Zerstörung zu quantifizieren (OYAMA & SISSON, 2004; SPRATT et al., 2005). In einer Studie bei Dobermännern mit DCM war es in allen Stadien der Erkrankung signifikant höher als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Ein cut-off-Wert von mehr als 0,22 ng/ml war mit einer Sensitivität von 79,5 % und einer Spezifität von 84,4 % dazu geeignet, alle Formen der DCM zu erkennen. Selbst eine Gruppe von Hunden, die zum Studienzeitpunkt noch keine in EKG oder Ultraschall nachweisbaren kardialen Veränderungen hatten, jedoch in den folgenden 1,5 Jahren an der DCM erkrankten, hatten bereits einen signifikant

erhöhten cTnI-Wert. Da die Sensitivität dennoch zu gering war, kann die cTnI-Messung nicht den bisherigen diagnostischen Goldstandard mit Kombination aus Echokardiographie und Langzeit-EKG ersetzen. Es wurde jedoch angeraten, bei einem erhöhten cTnI-Wert die Intervalle der Vorsorgeuntersuchungen zu verkürzen (WESS et al., 2010e).

NT-pro-BNP ist ein Spaltprodukt des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP), welches bei Dehnung der Myozyten – das heißt bei Volumenüberladung des Herzens – ins Blut freigesetzt wird (GOETZE, 2004). Es gibt signifikante Unterschiede im NT-pro-BNP zwischen herzgesunden Dobermännern, Dobermännern mit okkulter und Dobermännern mit overter DCM. Ein cut-off-Wert von mehr als 400 pmol/l konnte mit einer Sensitivität von 81,1 % und einer Spezifität von 75,0 % alle Formen der DCM erkennen. Ein cut-off-Wert von mehr als 550 pmol/l war mit einer Sensitivität von 78,6 % und einer Spezifität von 90,4 % dazu in der Lage, die echokardiographisch auffällige Form der DCM zu entdecken (WESS et al., 2011). Eine andere Studie zeigte, dass die Kombination einer Langzeit-EKG-Untersuchung mit einem NT-pro-BNP-cut-off-Wert von über 457 pmol/l eine okkulte DCM beim Dobermann mit einer Sensitivität von 94,5 % und einer Spezifität von 87,8 % aufdecken konnte. Obwohl auch diese Kombination den Goldstandard nicht ersetzen kann, so bietet sie eventuell dennoch eine kostengünstige Möglichkeit, um im Rahmen einer Erstuntersuchung diejenigen Hunde herauszufiltern, die weiterer Diagnostik mittels Herzultraschall bedürfen (SINGLETERARY et al., 2012).

### 1.5. Arrhythmien

Elektrokardiographische Abnormalitäten bei der DCM beinhalten ventrikuläre Tachyarrhythmien und Vorhofflimmern. Während bei den meisten Hunderassen Vorhofflimmern die häufigste mit DCM einhergehende Arrhythmie darstellt, ist bei Dobermännern das Auftreten von VES und Vtachs typisch (CALVERT et al., 1982; TIDHOLM & JÖNSSON, 1997; MARTIN et al., 2009). Diese haben in der Regel linksventrikulären Ursprung, sodass der Hauptausschlag der EKG-Kurve negativ in den Ableitungen I, II, III, aVF, V<sub>2</sub> und V<sub>4</sub> ist (CALVERT et al., 1982). Die in bisherigen Studien berichtete Prävalenz für ventrikuläre Tachyarrhythmien liegt beim Dobermann mit DCM bei 40 – 85 % (CALVERT et al., 1982; SISSON et al., 1999). 37,0 % der Dobermänner mit DCM weisen lediglich ventrikuläre Arrhythmien ohne echokardiographisch erfassbare Veränderungen des

Herzmuskels als einziges Symptom ihrer DCM auf (WESS et al., 2010d). 20 – 30 % der Dobermänner im overten Stadium der DCM weisen Vorhofflimmern auf (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b). Paroxysmale Vtachs können schon vor Einsetzen des Herzversagens zu Schwächeanfällen oder Synkopen führen (CALVERT et al., 1982). Außerdem können anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien, welche in Kammerflimmern übergehen, zum Sekudentod führen. Der Sekudentod kann in diesem Zusammenhang definiert werden als plötzlicher Bewusstseinsverlust mit Todesfolge innerhalb von wenigen Minuten (CALVERT & BROWN, 2004).

### 1.6. **Therapeutische Möglichkeiten**

Bei den Behandlungsoptionen der DCM muss man unterscheiden zwischen Studien, die Behandlungen DCM erkrankter Hunde während der okkulten Phase untersuchten und solchen, die sich mit der Behandlung der Tiere in der overten Phase beschäftigt haben. Zum Einsatz kommen dabei – neben Diuretika in der overten Phase – Pimobendan, Angiotensin-konvertierendes-Enzym (ACE)-Hemmer und eine Reihe von Antiarrhythmika.

#### 1.6.1. **Pimobendan**

Pimobendan ist ein Phosphodiesterase-III-Hemmer und Calcium-Sensitizer, verbindet also positiv inotrope Effekte mit Arterio- und Venodilatation, weswegen es auch als Inodilator bezeichnet wird (FUENTES, 2004). Der positive Effekt von Pimobendan konnte sowohl für das okkulte als auch für das overte Stadium der DCM bestätigt werden. Im okkulten Stadium kann es die Zeit bis zum Einsetzen von Symptomen oder Sekudentod signifikant verlängern. So wurde in einer Studie (PROTECT-Studie) dieser Endpunkt mit Plazebo im Median bereits nach 441 Tagen erreicht, mit Pimobendan erst nach 718 Tagen; die selbe Studie stellte auch fest, dass Pimobendan beim Dobermann nicht zu einer Zunahme von ventrikulären Rhythmusstörungen führt und dass sich LVIDd und LVIDs mit Pimobendan deutlich verringerten (SUMMERFIELD et al., 2012). Damit ist Pimobendan das einzige Medikament, von dem eindeutig bewiesen werden konnte, dass sein Einsatz bereits in der okkulten Phase einer Herzerkrankung beim Hund einen deutlichen Vorteil erbringt. Zwei weitere Studien konnten nachweisen, dass Pimobendan auch im overten Stadium einer DCM die Überlebenszeit der betroffenen Dobermänner verlängern kann. So lag die mediane

Überlebenszeit bei 14 Tagen mit Plazebo und 130,5 Tagen mit Pimobendan in der einen Studie (O'GRADY et al., 2008) und bei 50 Tagen in der Plazebogruppe versus 329 Tagen in der Pimobendangruppe in der anderen Studie (LUIS FUENTES et al., 2002). Obwohl beide Studien relativ wenige Tiere einschlossen (16 bzw. 10 Dobermänner), gilt der Einsatz von Pimobendan im CHF bei DCM seither als unverzichtbar.

### 1.6.2. ACE-Hemmer

Als ACE-Hemmer wird eine Gruppe von Medikamenten bezeichnet, die das Angiotensin konvertierende Enzym hemmen. Sie können beim Dobermann bereits in der okkulten Phase zum Einsatz kommen und möglicherweise den Beginn des CHF deutlich hinauszögern, wie eine retrospektive Studie nahelegt (O'GRADY et al., 2009). Spätestens in der overten Phase sollten ACE-Hemmer unbedingt zum Einsatz kommen (COVE STUDY GROUP, 1995; IMPROVE STUDY GROUP, 1995; ETTINGER et al., 1998; BENCH STUDY GROUP, 1999).

### 1.6.3. Antiarrhythmika

Ziel des Einsatzes von Antiarrhythmika beim Menschen ist eine Reduktion der Häufigkeit der VES in 24 Stunden um mindestens 83 % (MORGANROTH et al., 1978). Beim Hund werden Arrhythmien als gefährlich eingeschätzt, wenn sie zu Beeinträchtigungen der Hämodynamik führen oder in letale Rhythmen übergehen können (MOISE, 1999). Für die Behandlung stehen eine Reihe von Antiarrhythmika zur Auswahl, die durch das Vaughan-Williams-Schema einklassifiziert werden können (MUIR et al., 1999). Über den Einsatz von Antiarrhythmika bei der DCM beim Dobermann gibt es nur wenig evidenzbasierte Literatur und somit fehlen eindeutige Therapieempfehlungen bisher. Eine retrospektive Studie von CALVERT und BROWN (2004), die 19 Dobermänner mit Vtachs, Synkopen und nachfolgendem Sekudentod einschloss, konnte jedoch beweisen, dass der Einsatz von Antiarrhythmika durchaus geeignet war, den Sekudentod bei dieser Hunderasse zu verzögern. Zum Einsatz kamen hier initial Tocainid oder Mexiletin, bei Verschlechterung des Befundes wurden zum Teil Procainamid, Quinidin und Amiodaron oder einer der  $\beta$ -Blocker Propranolol, Metoprolol oder Atenolol hinzugefügt (CALVERT & BROWN, 2004). Eine andere Studie zeigte eine 70%ige Reduktion von ventrikulären Arrhythmien bei 80 % der Dobermänner der Studienpopulation durch den Einsatz von Tocainid.

Nebenwirkungen können aus dem proarrhythmogenen Potential der Antiarrhythmika und einer möglichen negativen Inotropie entstehen (CALVERT et al., 1996a). Notfallmedikament der Wahl ist intravenös verabreichtes Lidocain um Vtachs zu behandeln (MUIR et al., 1999). Zur oralen Therapie chronischer ventrikulärer Rhythmusstörungen können dann Mexiletin, Sotalol oder Amiodaron eingesetzt werden. Die Behandlung von Vorhofflimmern hat eine Reduktion der Herzfrequenz auf 140 – 160 Schläge pro Minute zum Ziel, da eine Konversion in einen Sinusrhythmus beim Hund zumeist nicht erreicht werden kann. Wenn mit Digoxin allein keine ausreichende Herzfrequenzsenkung erzielt werden kann, so können zusätzlich ein  $\beta$ -Blocker, Sotalol oder Diltiazem zum Einsatz kommen (SISSON et al., 1999). Digoxin sollte nur bei Vorhofflimmern ohne vermehrte ventrikuläre Arrhythmien Anwendung finden, da es bestehende ventrikuläre Arrhythmien verstärken kann (CALVERT et al., 1982).

#### 1.6.4. Diuretika

Das erste Ziel bei der Stabilisierung von akutem CHF ist die Beseitigung der Stauungserscheinungen durch ausreichende Diurese. Das Schleifendiuretikum Furosemid ist hier Medikament der ersten Wahl. Falls die Wirkung von Furosemid alleine unzureichend ist, können weitere Diuretika hinzugefügt werden, um eine sequentielle Nephronblockade zu erwirken. Das Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid (HCT) sowie das kaliumsparende Diuretikum Spironolacton können hierfür eingesetzt werden (KITTLESON, 1998b).

#### 1.7. Outcome im Herzversagen

Ist einmal das Stadium des CHF erreicht, so ist die Überlebenszeit bei Dobermännern mit DCM kürzer als bei anderen Rassen (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; DOMANJKO-PETRIČ et al., 2002). Für die mittlere und mediane Überlebenszeit wurden in einer Studie von CALVERT et al. aus dem Jahr 1997 9,65 bzw. 6,5 Wochen ermittelt. Nach acht Wochen waren 64 % der Hunde verstorben, nur 8 % überlebten 6 Monate oder länger. In der selben Studie wurden als Todesursachen im CHF Sekudentod mit 20 % und rezidivierendes CHF mit 77,3 % angegeben (CALVERT et al., 1997b).

#### 1.8. Pathologie

In Abhängigkeit von Ausprägungsform und Krankheitsstadium kann

makroskopisch in der pathologischen Untersuchung eine Veränderung der Kammerdimensionen des Herzens bei DCM wahrgenommen werden. So können der linke oder beide Ventrikel dilatiert sein und eine mehr oder weniger ausgeprägte Verdünnung des Kammermyokards aufweisen (CALVERT et al., 1982; TIDHOLM & JÖNSSON, 2005). Außerdem können einer oder beide Vorhöfe erweitert sein (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983). Auch ist das Gewicht eines solchen Herzens höher als das eines gesunden Hundes gleicher Größe (TIDHOLM & JÖNSSON, 1996). Des Weiteren können bei Tieren im overtten Stadium der DCM auch Anzeichen einer Kongestion wahrgenommen werden, wie zum Beispiel ein Lungenödem, gestaute Lebervenen, Aszites oder ein Thoraxerguss (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983). Histopathologische Veränderungen sind beim Dobermann größtenteils auf die linke Herzhälfte beschränkt (EVERETT et al., 1999). Generell unterscheidet man bei der DCM zwei Formen der Myokarddegeneration: eine Form, die durch verdünnte, wellige Muskelfasern gekennzeichnet ist und die fettige Degeneration (TIDHOLM & JÖNSSON, 2005). Beide Ausprägungen kommen beim Dobermann vor, die fettige Degeneration ist jedoch typisch für die DCM bei Dobermännern und Boxern (VOLLMAR et al., 2003; TIDHOLM & JÖNSSON, 2005). Auch lassen sich myokardiale Fibrose, Ersatz von Myozyten durch Kollagen, Fettinfiltration, Degeneration und/oder Vakuolisierung der Myozyten und Hyperplasie der Intima oder Media von intramyokardialen Arterien nachweisen (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983; EVERETT et al., 1999). Anzeichen einer Entzündung fehlen in der Regel (CALVERT et al., 1997a; EVERETT et al., 1999).

## **2. Kongestives Herzversagen bei der dilatativen Kardiomyopathie**

CHF ist ein klinisches Syndrom, welches von einer Herzerkrankung verursacht wird. Diese Herzerkrankung hat ihren Endpunkt in systolischer und/oder diastolischer kardialer Dysfunktion, welche so schwerwiegend ist, dass sie die Kompensationsmechanismen des kardiovaskulären Systems überwältigen kann (KITTLESON, 1998a). Die dadurch entstehenden klinischen Symptome haben ihre Ursache in Kongestion und Ödembildung (Rückwärtsherzversagen) oder sind Folge einer verminderten peripheren Durchblutung (Vorwärtsherzversagen)



(BURCH & RAY, 1951). Unterscheiden sollte man dabei Herzversagen von Myokardversagen. Letzteres beschreibt einen Zustand, bei dem systolische und/oder diastolische Dysfunktion besteht. Klinische Symptome fehlen jedoch in der Regel noch (KITTLESON, 1998a; COLUCCI & BRAUNWALD, 2001).

### 2.1. Linksherzversagen

Symptome des Linksherzversagens sind Tachypnoe, Orthopnoe, Dyspnoe und Husten in Folge eines Lungenödems (KITTLESON, 1998a). Ein erhöhter diastolischer Druck im linken Ventrikel und/oder erhöhte systolische und diastolische Drücke im LA stauen sich dabei bis in die Lungenkapillaren zurück und führen dadurch zu einer Erhöhung des kapillären hydrostatischen Drucks (VISSCHER et al., 1956).

Gemäß Starlings Gesetz der Ödembildung oder Ultrafiltration tritt Flüssigkeit aus den Kapillaren ins Lungeninterstitium und in die Alveolen aus, wenn der kapilläre hydrostatische Druck erhöht ist. Dieses Gesetz besagt, dass die Bewegungen einer Flüssigkeit über eine Membran hinweg abhängig sind von den hydrostatischen und onkotischen Druckverhältnissen auf beiden Seiten der Membran sowie von der Membranbeschaffenheit. In der Formel:

$$FM \text{ (Fluid motion)} = K(P_c + \pi_i - P_i - \pi_c)$$

steht  $K$  für den Filtrationskoeffizient (welcher für verschiedene Gewebe unterschiedlich ist),  $P_c$  für den kapillären hydrostatischen Druck,  $\pi_i$  für den kolloidosmotischen Druck der Interstitialflüssigkeit,  $P_i$  für den hydrostatischen Druck der Interstitialflüssigkeit und  $\pi_c$  für den kapillären kolloidosmotischen Druck (STARLING, 1896). Im Normalfall sind sowohl der hydrostatische als auch der kolloidosmotische Druck, welcher hauptsächlich von der Albuminkonzentration abhängt, in den Kapillaren höher als im Interstitium. Aufgrund von Unterschieden im Intra- und Extravasalraum besteht ein Nettofluss von den Gefäßen ins Interstitium (PAPPENHEIMER & SOTO-RIVERA, 1948). Zur Drainage dieser überschüssigen Flüssigkeit aus dem Gewebe stehen die Lymphgefäße zur Verfügung. Das Lymphgefäßsystem hat eine gewisse Reservekapazität, so dass geringe Anstiege des  $P_c$  kompensiert werden können, vor allem, wenn dieser Anstieg langsam und allmählich erfolgt (UHLEY et al., 1962).

## 2.2. **Rechtsherzversagen**

Beim Rechtsherzversagen sind die Drücke im zum rechten Herzen hinführenden Gefäßsystem und im rechten Atrium erhöht. Damit staut sich das Blut in den Körperkreislauf zurück und es können Aszites und Pleuralerguss entstehen (MELLINS et al., 1970). Aszites tritt dann auf, wenn der Druck in den Lebersinusoiden erhöht ist und die Flüssigkeit von der Oberfläche der Leberkapsel in den Peritonealraum fließt. Im Abdomenultraschall fallen daher gestaute Lebervenen auf. Auch die Jugularvenen können im Rechtsherzversagen sichtbar gestaut sein (KITTLESON, 1998a).

## 2.3. **Prioritäten des Herzkreislaufsystems**

Das kardiovaskuläre System hat drei Funktionen: erstens die Aufrechterhaltung eines normalen systemischen Blutdrucks, zweitens die Aufrechterhaltung einer normalen Gewebepfusion und drittens die Aufrechterhaltung normaler systemischer und venöser Kapillardrücke. Im CHF können nicht mehr all diese Funktionen aufrechterhalten werden und so fallen sie nacheinander aus, beginnend mit der für den Körper unwichtigsten, nämlich der Aufrechterhaltung normaler Kapillardrücke. Daher sind die ersten Symptome eines CHF eine Kongestion, Ödembildung und Ansammlung freier Flüssigkeit. Erst danach kommt es zum Versagen einer normalen Gewebepfusion und damit zu Symptomen von Vorwärtsherzversagen wie Leistungsinsuffizienz und Schwäche. Der Erfüllung der jeweils wichtigeren Aufgabe wird absolute Priorität zuteil, selbst wenn das negative Auswirkungen auf die untergeordneten Funktionen hat. So wird beispielsweise das Blutvolumen erhöht, um den systemischen Blutdruck im Normalbereich zu halten und eine normale Gewebepfusion zu den wichtigen Gefäßbetten in Niere, Gehirn und Herz zu gewährleisten, auch wenn dadurch ein bestehendes Ödem verschlimmert wird (KITTLESON, 1998a).

## 2.4. **Pathophysiologie und akute Kompensation**

Sinkt die Pumpleistung des Herzens bei einer beginnenden DCM so hat dies einen Blutdruckabfall und eine Verschlechterung der Gewebepfusion zur Folge. Diesem Missstand wird über die Konstriktion systemischer Arteriolen kurzfristig Abhilfe geschaffen. Eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Norepinephrin, Angiotensin II, Vasopressin (ADH) und Endothelin sowie eine Erhöhung des Sympathikotonus führen dabei zur Vasokonstriktion (RIEGGER et

al., 1984; CREAGER et al., 1986; MARGULIES et al., 1990). Der erhöhte Sympathikotonus und die Erhöhung der zirkulierenden Katecholamine verbessern außerdem die Kontraktilität, indem  $\beta_1$ -Rezeptoren stimuliert werden (WARE et al., 1990). Auch die Herzfrequenz wird erhöht (KATZ, 1990). Durch diese Mechanismen erreichen Schlagvolumen und Blutdruck wieder Normalwerte. Nach 24 bis 72 Stunden werden die  $\beta$ -Rezeptoren jedoch heruntergeregelt, um das Herz vor chronischer Katecholaminstimulation zu schützen (BRISTOW, 1984; BÖHM et al., 1988). Langfristig müssen also andere Kompensationsmechanismen gefunden werden. Dies geschieht über eine Erhöhung des EDV durch Plasmaexpansion, was auf Dauer zu einer exzentrischen Hypertrophie führt (COLUCCI & BRAUNWALD, 2001).

### 2.5. **Kompensation durch chronische Volumenüberladung**

Volumenüberladung ist der Hauptkompensationsmechanismus bei der DCM. Das RAAS ist dabei der wichtigste Faktor zur Natrium- und Wasserretention im CHF (GOLDSMITH et al., 1983). Renin wird als Antwort auf einen verminderten kardialen Auswurf aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere ausgeschüttet. Verschiedene Mechanismen führen zur Ausschüttung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat: sympathische Stimulation von  $\beta$ -Rezeptoren, Dehnungsrezeptoren in der Media der afferenten renalen Arteriolen oder auch ein Abfall der Natrium- oder Chloridkonzentration in der Macula densa des distalen Tubulus (DAVIS & FREEMAN, 1976; FRANCIS, 1989). Darüber hinaus beeinflussen viele humorale Faktoren die Renin-Ausschüttung (z. B. Natrium und Kalium, Angiotensin II oder Vasopressin) (GOLDSMITH et al., 1983).

Renin konvertiert in der Folge Angiotensinogen, ein Polypeptid, welches in der Leber hergestellt wird, zu Angiotensin I (SKEGGS et al., 1954; MORRIS et al., 1979). Ein Converting Enzyme, welches vor allem in den Endothelzellen der Lunge gefunden wird, bewirkt dann eine Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II (BAKHLE, 1968; NG & VANE, 1968). Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor und stimuliert Durstgefühl und Aldosteron-Ausschüttung (PEACH, 1977).

Angiotensin II, Plasma-Kalium-Konzentration und zu einem geringeren Grade auch Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) kontrollieren die Aldosteron-Sekretion (PEACH, 1977). Aldosteron ist ein primärer Mediator im RAAS-

System. Seine Hauptaufgabe ist es, die Natrium-Absorption und Kalium-Sekretion im distalen Tubulus zu fördern (GARG et al., 1981; MUJAIS et al., 1985; FUJII et al., 1990). Zusätzlich zu Effekten auf die Salz- und Wasserretention in der Niere haben Angiotensin II und Aldosteron vermutlich auch den Effekt, dass sie den Appetit auf Salz anregen (SAKAI et al., 1986). Diese Mechanismen dienen dazu, über eine Erhöhung des Blutvolumens und eine Vasokonstriktion einen normalen Blutdruck aufrechtzuerhalten.

Neben dem RAAS spielt auch ADH bei der Plasmavolumenerhöhung eine Rolle (PRUSZCZYNSKI et al., 1984). Es unterstützt die Wasserretention in der Niere und stimuliert das Durstgefühl, außerdem trägt es zur Vasokonstriktion bei (OGHLAKIAN & KLAPHOLZ, 2009).

Zusätzlich zu den bekannten Faktoren könnte es noch eine Vielzahl weiterer Faktoren geben, die zur Volumenexpansion beitragen (AGOSTONI et al., 1994).

Zusammenfassend kann man sagen, dass beim CHF renale Retention von Natrium und Wasser, Durststimulation und Anregung des Appetits auf Salz sowie systemische Vasokonstriktion eine Erhöhung der kardialen diastolischen Drücke verursachen. Diese Erhöhung der Vorlast dehnt das Myokard und ermöglicht es ihm so kurzfristig über den Frank-Starling-Mechanismus eine stärkere Kontraktionskraft zu entwickeln (PATTERSON & STARLING, 1914; KONHILAS et al., 2002). Darüber hinaus führt die Erhöhung der Vorlast längerfristig zu einer exzentrischen Hypertrophie, durch welche über Erhöhung des EDV eine Erhöhung des Schlagvolumens erreicht werden kann. Ab einem gewissen Punkt ist das Limit der kardialen Vergrößerung erreicht. Die Mechanismen der Volumenüberladung sind dennoch weiterhin aktiv, so dass der diastolische Druck im Ventrikel ansteigt. Da in der Diastole die Mitralklappen geöffnet sind, herrschen die gleichen Drücke auch im LA bis hin zu den Pulmonalkapillaren. Die Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren führt schließlich zum Lungenödem (KATZ, 1990; KITTLESON, 1998a; COLUCCI & BRAUNWALD, 2001).

### **3. Prognostische Faktoren bei der dilatativen Kardiomyopathie des Hundes**

Eine begrenzte Anzahl von Studien existiert in der Tiermedizin zu prognostischen

Faktoren bei der DCM des Hundes. Manche dieser Studien haben neben Tieren im CHF auch Tiere im okkulten Stadium der DCM eingeschlossen, was die Vergleichbarkeit der Studien untereinander erschwert. Auch sind in den meisten Studien verschiedene Hunderassen eingeschlossen, nur wenige sind auf die Rasse Dobermann beschränkt.

### 3.1. **Herzversagen**

Links- oder Rechtsherzversagen war bereits in einigen Studien von prognostischem Wert. So waren in einer Studie von TIDHOLM et al. (1997), die 189 Hunde verschiedener Rassen im Herzversagen einschloss, nach dem Alter der Hunde das Vorliegen von Dyspnoe und Aszites die beiden aussagekräftigsten Parameter zur Prognose der Überlebenszeit (TIDHOLM et al., 1997). In einer Studie von BORGARELLI et al. (2006) mit unterschiedlichen Hunderassen und verschiedenen DCM-Stadien war Dyspnoe nicht prognostisch, wohl aber das Vorhandensein von Aszites und die Höhe der Herzversagensklasse des International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC, siehe Anhang, Tabelle 1), in die ein Hund eingestuft wurde (BORGARELLI et al., 2006). In einer Untersuchung von MARTIN et al. (2010) über 367 klinische Fälle von DCM-kranken Hunden verschiedener Rassen war unter anderen Faktoren das Vorliegen eines radiographisch erfassbaren Lungenödems ungünstig für die Prognose (MARTIN et al., 2010). CALVERT et al. (1997) untersuchten 66 Dobermänner im CHF und zeigten, dass in ihrer Studienpopulation die Hunde mit bilateralem CHF signifikant früher starben als diejenigen, die lediglich Linksherzversagen aufwiesen (CALVERT et al., 1997b). In einer Studie von MONNET et al. (1995), die 37 Hunde verschiedener Rassen einschloss, waren Pleuralerguss und Lungenödem unabhängige prognostische Indikatoren. Jedoch waren in dieser Studie Hunde verschiedener Stadien einer DCM-Erkrankung eingeschlossen (MONNET et al., 1995).

### 3.2. **Echoparameter**

Eine Reihe von Echoparametern wurde bereits auf ihren prognostischen Wert hinsichtlich der Überlebenszeit von Hunden mit DCM untersucht. Dabei kann man unterscheiden zwischen Parametern der linksventrikulären Größe und systolischen Funktion und Parametern, die Aufschluss über die diastolische Funktion des Herzens geben.

### 3.2.1. **Parameter der linksventrikulären Größe und systolischen Funktion**

Einige Studien ergaben für Parameter der linksventrikulären Größe und systolischen Funktion eine relativ gute prognostische Aussagekraft. So ist bei MARTIN et al. (2010) der LVIDs-Index im multivariaten Modell der beste prognostische Parameter. Auf univariater Ebene besaß in dieser Studie auch die Verkürzungsfraktion (FS) prognostische Aussagekraft (MARTIN et al., 2010). O'SULLIVAN et al. (2007), die die diastolische Funktion bei insgesamt 30 Dobermännern in verschiedenen DCM-Stadien untersuchten, stellten eine 15%ige Erhöhung des Risikos zu sterben fest mit einer Vergrößerung des LVIDd um einen Millimeter und sogar eine 24%ige Erhöhung des Risikos für jede Vergrößerung des LVIDs um einen Millimeter im overten Stadium (O'SULLIVAN et al., 2007). BORGARELLI et al. (2006) belegten die Nützlichkeit von ESVI (gemessen mit der Teichholz-Methode) und der Ejektionsfraktion (EF) für den Fall, dass kein Mitraleinflussprofil mit adäquater Bildqualität gewonnen werden kann. So gelten laut dieser Studie ein ESVI von mehr als 140 ml/m<sup>2</sup> sowie eine EF von weniger als 25 % als negativ prognostisch, wohingegen weder EPSS noch das EDVI (gemessen mit der Teichholz-Methode) statistische Signifikanz erreichten (BORGARELLI et al., 2006). Bei MONNET et al. (1995) war die linksventrikuläre Verdickungsfraktion ein Parameter, der negativ mit der Überlebenszeit assoziiert war. In dieser Studie waren jedoch, wie oben bereits erwähnt, Hunde verschiedener Stadien eingeschlossen (MONNET et al., 1995). Andere Studien konnten keine prognostische Aussagekraft der meisten von ihnen untersuchten Parameter der linksventrikulären Größe und systolischen Funktion nachweisen (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997).

### 3.2.2. **Parameter der diastolischen Funktion**

In der Studie von BORGARELLI et al. (2006) war das Mitraleinflussprofil – unterteilt in restriktives und nicht-restriktives Füllungsmuster – der wichtigste prognostische Faktor im Hinblick auf die Überlebenszeit von Hunden mit DCM. Ein restriktives Füllungsmuster war mit einer deutlichen Verkürzung der Überlebenszeit assoziiert: die mediane Überlebenszeit der Hunde mit restriktivem Füllungsmuster lag bei 114 Tagen, wohingegen nur ein Hund aus der Gruppe mit nicht-restriktivem Füllungsmuster innerhalb der Studienzeit verstarb. Jedoch wurden in diese Studie auch asymptotische Hunde eingeschlossen und keiner dieser Hunde im okkulten Stadium wies ein restriktives Füllungsmuster auf,

wohingegen die meisten symptomatischen Hunde dieses Füllungsmuster zeigten. Wenn das Mitraleinflussprofil nicht in adäquater Qualität aufgezeichnet werden konnte, identifizierte diese Studie die oben bereits erwähnten Faktoren „ISACHC-Herzversagensklasse“, „Aszites“, „ESVI“ und „EF“ als nützliche prognostische Parameter (BORGARELLI et al., 2006). Die Studie von O’SULLIVAN et al. (2007) verglich drei Gruppen von Dobermännern (je zehn gesunde, zehn Tiere mit okkulten DCM und zehn Tiere mit overter DCM) miteinander im Hinblick auf diastolische Funktionsparameter wie Mitraleinflussprofil, isovolumetrische Relaxationszeit, Pulmonalvenenflussprofil, Propagationsgeschwindigkeit und Mitralanulus-Geschwindigkeiten. In der overten Gruppe war keiner der diastolischen Parameter prognostisch für die Überlebenszeit. Lediglich Alter und wie oben bereits erwähnt LVIDd und LVIDs konnten einen Hinweis auf die Überlebenszeit geben. In der okkulten Gruppe war eine kurze Dezelerationszeit der E-Welle prognostisch für das Einsetzen von CHF oder den Sekudentod (O’SULLIVAN et al., 2007).

### 3.3. EKG-Parameter

Parameter im Lang- oder Kurzzeit-EKG, die in früheren Studien Gegenstand der Untersuchung zur Prognose der Überlebenszeit waren, sind Rhythmusabweichungen wie Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien. Auch die QRS-Breite und der vasovagale Tonusindex wurden bereits untersucht.

#### 3.3.1. Vorhofflimmern

Eine deutliche Verkürzung der Überlebenszeit bei Dobermännern mit Vorhofflimmern konnten CALVERT et al. (1997) in einer Studie mit 66 Tieren im CHF aufzeigen (CALVERT et al., 1997b). In der Studie von BORGARELLI et al. (2006) war bei Hunden ohne Vorhofflimmern eine Tendenz zu einer längeren Überlebenszeit zu erkennen, jedoch war diese Beobachtung nicht statistisch signifikant (BORGARELLI et al., 2006). Bei TIDHOLM et al. (1997) waren weder Vorhofflimmern noch ventrikuläre Arrhythmien von prognostischem Wert (TIDHOLM et al., 1997). Auch MARTIN et al. (2010) konnten keinen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einem früheren Versterben der Patienten in der multivariaten Analyse nachweisen. Auf univariater Ebene war das Vorliegen von Vorhofflimmern in dieser Studie positiv mit der Überlebenszeit korreliert (MARTIN et al., 2010). Bei MONNET et al. (1995) tauchte

Vorhofflimmern ebenfalls nicht als signifikant prognostischer Parameter auf (MONNET et al., 1995).

### 3.3.2. **Ventrikuläre Arrhythmien**

Das Vorhandensein von ventrikulären Arrhythmien war sowohl in der Studie von MONNET et al. (1995) als auch in der Studie von MARTIN et al. (2010) negativ prognostisch für die Überlebenszeit (MONNET et al., 1995; MARTIN et al., 2010). Auch eine Studie zur Wirksamkeit von Pimobendan im okkulten Stadium stellte fest, dass das Vorhandensein von ventrikulären Arrhythmien im Kurzzeit-EKG ein negativ prognostischer Indikator ist (SUMMERFIELD et al., 2012). Eine Studie von CALVERT et al. aus dem Jahre 1997 untersuchte unter anderem mögliche Zusammenhänge zwischen bestimmten Ausprägungen ventrikulärer Arrhythmien und dem Auftreten von Sekudentod. Es konnte festgestellt werden, dass Hunde mit Vtachs, die länger als 30 Sekunden anhielten, ein erhöhtes Risiko für den Sekudentod hatten. Überlebenszeiten wurden in dieser Studie nicht untersucht (CALVERT et al., 1997a). SINGLETARY et al. (2012) stellten fest, dass die Überlebenszeit von Dobermännern mit mehr als 50 VPCs im Holter-EKG mit 469 Tagen im Median signifikant kürzer war als bei Dobermännern mit weniger als 50 VPCs (1743 Tage im Median) (SINGLETARY et al., 2012).

### 3.3.3. **QRS-Breite**

Basierend auf der Erkenntnis einiger humanmedizinischer Studien über einen Zusammenhang zwischen QRS-Breite im Oberflächen-EKG und Sterblichkeit bei DCM stellte eine Studie von PEDRO et al. aus dem Jahr 2011 einen ebensolchen Zusammenhang bei Hunden mit DCM fest. So hatten Hunde mit einer QRS-Dauer von weniger als 60 ms eine mediane Überlebenszeit von 25 Wochen, bei Hunden mit einer QRS-Dauer von 60 ms oder mehr lag die mediane Überlebenszeit bei nur 13 Wochen. Als kontinuierliche Variable betrachtet lag die Hazard Ratio (HR) bei 1,015 für jede Erhöhung der QRS-Dauer um eine ms. Dobermänner hatten darüber hinaus in dieser Studie ein deutlich höheres Risiko zu sterben als andere Rassen (PEDRO et al., 2011).

### 3.3.4. **Vasovagaler Tonusindex**

Der vasovagale Tonusindex ist eine von mehreren Möglichkeiten, die Herzfrequenzvariabilität eines Individuums im Kurzzeit-EKG zu erfassen. Die zugrundeliegende Annahme zur prognostischen Aussagekraft dieses Wertes ist,



dass bei weiter fortgeschrittener Erkrankung durch eine stärkere Aktivierung des Sympathikus, Deaktivierung des Parasympathikus und reduzierte Barorezeptor-Funktion ein Rückgang in der Variabilität der Herzfrequenz beobachtet werden kann (ECKBERG et al., 1971; PORTER et al., 1990). Eine ganze Reihe von Parametern der Herzfrequenzvariabilität in einer Studie von MINORS und O'GRADY waren nicht in der Lage, den Beginn des okkulten Stadiums der DCM beim Dobermann vorherzusagen (MINORS & O'GRADY, 1997). Ebenso wenig konnte die Analyse der Herzfrequenzvariabilität bei CALVERT und WALL zusätzliche Informationen über den Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion oder das Risiko eines bevorstehenden Sekudentodes liefern (CALVERT & WALL, 2001a). Im Gegensatz dazu war der vasovagale Tonusindex in einer Studie von PEREIRA et al. (2008) dazu geeignet, in einer Studienpopulation von Hunden mit klinischer DCM verschiedene ISACHC-Klassen zu unterscheiden. Darüber hinaus war die Überlebenszeit bei Tieren mit einem vasovagalen Tonusindex von unter 7,59 signifikant erniedrigt (PEREIRA et al., 2008).

#### 3.4. **Signalement**

Es gilt als allgemein bekannt, dass die Rasse Dobermann im Vergleich zu anderen Rassen eine kürzere Überlebenszeit bei DCM im finalen Stadium des CHF aufweist (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). So hatte die Rasse auch als einzige andere Variable neben der QRS-Dauer in oben genannter Studie von PEDRO et al. (2011) einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Die HR für die Rasse Dobermann lag bei 1,8. Geschlecht, Alter oder Gewicht hatten keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (PEDRO et al., 2011). Die Studie von TIDHOLM et al. (1997) über 189 Hunde mit DCM konnte jedoch keinen Einfluss der Rasse auf die Überlebenszeit feststellen (TIDHOLM et al., 1997).

Unterschiedliche Feststellungen wurden getroffen bezüglich der prognostischen Aussagekraft des Alters eines Hundes bei Vorstellung aufgrund von DCM. TIDHOLM et al. (1997) identifizierten den Parameter „Alter bei Beginn der klinischen Symptome“ als die Variable mit dem signifikantesten Einfluss auf die Überlebenszeit, wobei ein Alter von weniger als fünf Jahren mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet war (TIDHOLM et al., 1997). Ebenso war in der Studie von O'SULLIVAN et al. (2007) ein jüngeres Alter mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert (O'SULLIVAN et al., 2007). Andere Studien

konnten keinen Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit feststellen (BORGARELLI et al., 2006) oder ein höheres Alter war mit einer kürzeren Überlebenszeit korreliert (MARTIN et al., 2010).

Wenngleich in den meisten Studien zur Prognose DCM-kranker Hunde im CHF Rüden deutlich überrepräsentiert sind, so steht dennoch in der Regel das Geschlecht eines Hundes nicht in Beziehung zu seiner Überlebenszeit (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997; TIDHOLM, 2006; MARTIN et al., 2010).

### 3.5. Parameter aus der Anamnese

Wenige Parameter aus der Anamnese wurden bisher im Hinblick auf ihren prognostischen Wert untersucht. Während CALVERT et al. (1997) postulierten, dass das Auftreten von Synkopen verbunden ist mit einem erhöhten Risiko am baldigen Sekundentod zu versterben, konnten MONNET et al. (1995) und TIDHOLM et al. (1997) keine prognostische Aussagekraft des Auftretens von Synkopen beweisen (MONNET et al., 1995; CALVERT et al., 1997a; TIDHOLM et al., 1997). Synkopen, Husten und Schwäche waren bei MARTIN et al. (2010) negativ prognostisch, jedoch lediglich auf univariater Ebene. Im finalen multivariaten Modell erschienen diese Parameter nicht mehr (MARTIN et al., 2010). Gewichtsverlust war negativ prognostisch in der Studie von MONNET et al. (1995), andere Parameter der Anamnese, die zwar untersucht wurden, aber keinen Zusammenhang mit einer verkürzten Überlebenszeit aufwiesen, waren Leistungsinsuffizienz, Inappetenz, Polydypsie, Husten und Hecheln (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997).

### 3.6. Parameter aus der Allgemeinuntersuchung

Neben den oben genannten und zumeist durch die Allgemeinuntersuchung ebenfalls erfassbaren Symptome des CHF gaben dauerhaft blasse Schleimhäute, verzögerte KFZ und das Vorhandensein eines Galopprrhythmus in einer Studie von CALVERT et al. (1982) einen Hinweis auf eine Verkürzung der Überlebenszeit, ohne dass dies jedoch mit einer statistischen Untersuchung bewiesen wurde (CALVERT et al., 1982). Ein schwacher Puls war in der Studie von MARTIN et al. (2010) auf univariater Ebene negativ prognostisch, tauchte aber später im multivariaten Modell nicht mehr auf. Die Herzfrequenz war in dieser Studie ebenfalls von keinem prognostischen Wert (MARTIN et al., 2010).

### 3.7. **Parameter aus der Blutuntersuchung**

Parameter aus der Blutuntersuchung, die bisher auf ihren prognostischen Wert hin untersucht wurden, sind vor allem die Biomarker cTnI und NT-pro-BNP. Eine Studie von FONFARA et al. (2010) untersuchte Hunde mit verschiedenen Herzerkrankungen und verschiedenen cTnI-Konzentrationen und stellte fest, dass eine Erhöhung der cTnI-Konzentration im Blut auf ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine kürzere Überlebenszeit hindeutet. CTnI-Konzentrationen von mehr als 1,0 ng/ml und eine beständige Erhöhung des cTnI waren Indikatoren einer schlechteren Prognose (FONFARA et al., 2010). Ähnliches konnte auch schon von OYAMA und SISSON (2004) nachgewiesen werden: hier war die Überlebenszeit von DCM-kranken Hunden mit einer cTnI-Konzentration von mehr als 0,2 ng/ml mit 112 Tagen im Median signifikant kürzer als bei Patienten mit einer cTnI-Konzentration von weniger als 0,2 ng/ml (mediane Überlebenszeit dieser Gruppe: 357 Tage) (OYAMA & SISSON, 2004). Auch NT-pro-BNP besitzt prognostischen Wert: eine Studie von SINGLETARY et al. (2012) zeigte, dass DCM-krankte Dobermänner mit einer NT-pro-BNP-Konzentration von mehr als 900 pmol/l deutlich kürzer lebten (mediane Überlebenszeit: 284 Tage) als Patienten mit einer NT-pro-BNP-Konzentration von unter 900 pmol/l (mediane Überlebenszeit: 1743 Tage) (SINGLETARY et al., 2012).

## 4. **Prognostische Faktoren im Herzversagen beim Menschen**

In der Humanmedizin wurde bereits eine Vielzahl von Parametern auf ihren prognostischen Wert im CHF hin untersucht. Bei der DCM ist dabei von besonderer Bedeutung, prognostische Faktoren, Modelle und Punktesysteme zu entwickeln, anhand derer die geeignete Therapie (wie beispielsweise kardiale Resynchronisationstherapie oder Implantation eines Defibrillators) beziehungsweise die Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Herztransplantation abgeschätzt werden kann (TORRE-AMIONE et al., 1996; ALBA et al., 2013; ESCHALIER et al., 2015).

### 4.1. **EKG-Parameter**

Sehr häufig wurden QRS-Dauer und -Morphologie hinsichtlich prognostischer Eigenschaften untersucht. Eine Verlängerung der QRS-Dauer auf  $\geq 120$  ms tritt bei 14 – 27 % der Patienten im Herzversagen auf (KASHANI & BAROLD,

2005). Ein Linksschenkelblock tritt dabei häufiger auf als ein Rechtsschenkelblock (BALDASSERONI et al., 2002; BALDASSERONI et al., 2003). Schenkelblöcke führen zu asynchroner Erregung der Ventrikel und damit zu einer Störung im Ablauf der kardialen Kontraktion, was besonders im Herzversagen fatal ist (AKGUN et al., 2014). Eine Verlängerung der QRS-Dauer geht mit einer Reduktion der EF einher (SHENKMAN et al., 2002). In den meisten Studien war daher eine Verlängerung der Dauer des QRS-Komplexes mit einer schlechteren Prognose im Herzversagen vergesellschaftet (XIAO et al., 1996; BALDASSERONI et al., 2002; MCCULLOUGH et al., 2005; HUVELLE et al., 2010). In einer Studie stiegen die Sterblichkeitsraten sogar kontinuierlich mit zunehmender Verzögerung der Erregungsüberleitung und diese Erregungsverzögerung galt als der prognostisch aussagekräftigste EKG-Parameter bei Patienten im CHF (SHAMIM et al., 1999).

Ein geteilter QRS-Komplex ist bei 23 – 75 % der Patienten mit idiopathischer DCM und schmalen QRS-Komplexen vorhanden. Er ist assoziiert mit Arrhythmien und kardialer Asynchronität, konnte jedoch in den meisten Studien zu idiopathischer DCM nicht mit erhöhter Mortalität in Zusammenhang gebracht werden. Dies kann auch daran liegen, dass die Studienpatienten häufig einen implantierten Defibrillator besaßen (DAS et al., 2010; BASARAN et al., 2011; SHA et al., 2011; AKGUN et al., 2014).

Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität ist ein weiterer negativ prognostischer Parameter. Er ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und kann bisweilen sogar den Sekudentod vorhersagen (TSUJI et al., 1996; SZABÓ et al., 1997; BILCHICK et al., 2002). Trotz der Vielzahl der Studien, welche den Nutzen dieses Parameters belegen, ist er bisher nicht in die routinemäßige klinische Risikoeinschätzung eingegangen (XHYHERI et al., 2012).

Die Prävalenz von Vorhofflimmern beim Menschen im Herzversagen ist abhängig vom Schweregrad des Herzversagens und tritt mit einer Spannbreite von  $\leq 5$  % bei Patienten in NYHA-Klasse I und bis zu 50 % bei Patienten in der höchsten NYHA-Herzversagensklasse (NYHA-Klasse IV) auf (SWEDBERG et al., 1988; DRIES et al., 1998). Beide Krankheitszustände – CHF und Vorhofflimmern – bedingen sich über komplexe Wechselwirkungen gegenseitig (MAISEL & STEVENSON, 2003). Der erhöhte atriale Druck im Herzversagen führt zu einer Dehnung der Vorhofswand und prädisponiert zu Vorhofflimmern, indem er atriale

Refraktäreigenschaften verändert sowie Automtizitäten fördert (SOLTI et al., 1989; VAN DEN BERG et al., 1997; TOMASELLI & MARBÁN, 1999). Neurohumorale Veränderungen in der Folge von Herzversagen, darunter die Aktivierung des RAAS, können über Veränderungen und Fibrosierungen der extrazellulären Matrix Vorhofflimmern ebenfalls begünstigen (LI et al., 1999; LI et al., 2001). Im Gegenzug wiederum fördert Vorhofflimmern das Voranschreiten von CHF: der Verlust der atrioventrikulären Synchronität hat eine Verschlechterung der diastolischen Füllung, ein reduziertes Schlagvolumen, einen erhöhten atrialen Druck und eine etwa 20-%ige Reduktion des kardialen Auswurfs zur Folge (NAITO et al., 1983; VAN DEN BERG et al., 1997; DRIES et al., 1998). Die negativen Effekte von Vorhofflimmern wirken sich jedoch hauptsächlich über den Mechanismus der tachykardieinduzierten Pumpschwäche aus (FENELON et al., 1996; SHINBANE et al., 1997). Aufgrund dieser Zusammenhänge konnte eine Reihe von Studien den negativ prognostischen Charakter von Vorhofflimmern bei Patienten im CHF nachweisen (UNVERFERTH et al., 1984; HOFMANN et al., 1988; MIDDLEKAUFF et al., 1991; BENJAMIN et al., 1998; DRIES et al., 1998; MATHEW et al., 2000; WANG et al., 2003; SWEDBERG et al., 2005; OLSSON et al., 2006).

Patienten mit idiopathischer DCM haben sehr häufig ventrikuläre Rhythmusstörungen (HUANG et al., 1983; UNVERFERTH et al., 1984). Ihr Auftreten konnte mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden (WILSON et al., 1983; MEINERTZ et al., 1984; HOLMES et al., 1985). Einige Studien konnten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten bestimmter ventrikulärer Arrhythmien und dem kardialen Sekudentod nachweisen (MEINERTZ et al., 1984; KRON et al., 1988). Nicht in allen Studien waren ventrikuläre Arrhythmien jedoch prognostisch für den Sekudentod (HUANG et al., 1983; TAMBURRO & WILBER, 1992).

#### 4.2. **Echoparameter**

Unter den Parametern aus der Herzultraschalluntersuchung gilt die EF als am aussagekräftigsten für die Prognose der Überlebenszeit (FRUHWALD et al., 1994; DUJARDIN et al., 1998). Eine EF von weniger als 20 % ist daher auch eine Indikation für eine Herztransplantation bei Patienten mit refraktärem CHF (KEOGH et al., 1988; MANCINI & LIETZ, 2010). Das zusätzliche Vorliegen von rechtsventrikulärer Dilatation verschlechtert die Prognose ebenfalls (SUN et

al., 1997). Weitere negativ prognostische Parameter aus der Herzultraschalluntersuchung sind ein reduzierter kardialer Index (Quotient aus Herzminutenvolumen und Körperoberfläche) oder der Tei-Index (Summe isovolumetrischer Kontraktions- und Relaxationszeit dividiert durch die Ejektionszeit) (HOFMANN et al., 1988; DUJARDIN et al., 1998).

#### 4.3. Parameter aus der Blutuntersuchung

Einer der meistuntersuchten Biomarker der Blutuntersuchung ist beim Menschen das BNP bzw. sein aminoterminales Fragment, das NT-pro-BNP (GOPAL & SAM, 2013). Beides dient der Diagnosesicherung für CHF bei Patienten, welche mit Symptomen akuter Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellig werden (MAISEL et al., 2002; JANUZZI et al., 2005). Darüber hinaus kann der Biomarker bei dieser Patientengruppe auch Informationen zur Prognose liefern (HARRISON et al., 2002). Veränderungen des Biomarkers über die Zeit sind assoziiert mit entsprechenden Veränderungen der Prognose: eine verbesserte Prognose ist anzunehmen, wenn die BNP-Werte im Blut sinken (ANAND et al., 2003). Diesen Umstand kann man sich bereits im Rahmen der NT-pro-BNP-geleiteten Therapie erfolgreich zunutze machen (JANUZZI et al., 2011).

Die kardialen Troponine I und T spielen beim Menschen vor allem in der Diagnostik und Prognostik von myokardialen Infarkten (Ischämien) eine Rolle (THYGESEN et al., 2007). Im Vergleich zur ischämischen DCM sind die Konzentrationen der Troponine bei der idiopathischen DCM im Blut deutlich niedriger, dennoch besitzen sie auch bei der idiopathischen DCM informativen Wert bezüglich der Einschätzung der Prognose (HORWICH et al., 2003; LATINI et al., 2007).

Eine Vielzahl weiterer Biomarker aus dem Blut besitzt prognostischen Wert. Bereits untersucht wurden zum Beispiel atriales natriuretisches Peptid (ANP), Myeloperoxidase als Indikator für oxidativen Stress, löslicher toll-like-Rezeptor 2 (ST2), C-reaktives Protein als Indikator für Entzündungsreaktionen und diverse Neurohormone, welche in der Pathophysiologie des CHF eine Rolle spielen (Norepinephrin, Renin, Aldosteron, Angiotensin II, ADH) (GOPAL & SAM, 2013). Obwohl viele der Biomarker einzeln auf ihren prognostischen Wert untersucht wurden, gibt es bereits Hinweise, dass ein ganzheitliches Herangehen mit der Betrachtung von mehreren Biomarkern gleichzeitig deutliche Vorteile in

der Bewertung der Prognose erbringen kann (KY et al., 2012).

#### 4.4. **Sonstige Parameter**

Die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung ist ein weiterer bedeutender prognostischer Parameter, welcher ebenfalls zur Entscheidung über eine mögliche Herztransplantation herangezogen wird (LIKOFF et al., 1987; SAXON et al., 1993; MANCINI & LIETZ, 2010). Auch das Auftreten eines S3-Galopprrhythmus ist ungünstig für die Überlebenszeit (UNVERFERTH et al., 1984; LIKOFF et al., 1987). Das Vorliegen von Fibrosierungen in zentralen Wandabschnitten ist negativ prognostisch und kann den Sekudentod beziehungsweise Vtachs vorhersagen (ASSOMULL et al., 2006). Auch das Brustkorb-Herz-Verhältnis beim Thoraxröntgen ist neben dem Alter der Patienten in einer anderen Studie von prognostischem Wert (FUSTER et al., 1981). Erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke oder auch erhöhte pulmonare kapillare Wedge-Drücke sind bisweilen ebenfalls mit der Überlebenszeit korreliert (FRANCIOSA et al., 1983; STEVENSON et al., 1990; FRUHWALD et al., 1994).

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

#### **1. Patienten**

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden im Rahmen einer prospektiven Longitudinalstudie an der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München zwischen Juni 2005 und Januar 2015 vorgestellt. Es handelte sich bei ihnen um Hunde, die phänotypisch der Rasse „Dobermann“ entsprechen mussten. 47 Dobermänner wurden in die Studie eingeschlossen.

##### **1.1. Einschlusskriterien**

Die Patienten mussten sich im overten Stadium einer DCM befinden. Die ersten Symptome ihres CHF durften nicht länger als vier Wochen zurückliegen. Beim CHF wurde unilaterales Herzversagen (beim alleinigen Vorliegen eines Lungenödems) von bilateralem Herzversagen (beim zusätzlichen Vorliegen von Thoraxerguss/Aszites) unterschieden. Die Diagnose DCM wurde anhand des Herzultraschalls in Verbindung mit einem Kurz- und – wenn möglich – zusätzlich einem Langzeit-EKG gestellt.

##### **1.2. Ausschlusskriterien**

Dobermänner wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie im Herzultraschall eine weitere schwere kardiale Erkrankung aufwiesen, welche den Verlauf der DCM verändern kann. Dies war z. B. der Fall, wenn der Herzultraschall Hinweise auf degenerative Klappenveränderungen ergab oder eine angeborene Herzerkrankung vorlag. Zudem wurden Hunde ausgeschlossen, wenn zusätzlich zur DCM eine schwere systemische Erkrankung vorlag, die ebenfalls unbestimmten Einfluss auf den Verlauf der Herzerkrankung nehmen kann, entweder direkt oder über Medikamente, welche aufgrund der systemischen Erkrankung verabreicht werden mussten (z. B. Cortison).

#### **2. Untersuchungen**

Neben einer Anamnese und einer Allgemeinuntersuchung wurden bei jedem Dobermann ein Herzultraschall und ein Kurzzeit-EKG durchgeführt. Je nach klinischem Zustand des Patienten wurden darüber hinaus ein Langzeit-EKG und



ein Röntgenbild des Thorax angefertigt.

### 2.1. **Signalement und Anamnese**

Jeder Hund wurde adspektorisch auf die phänotypischen Rassemerkmale hin überprüft um ihn der Rasse Dobermann zuordnen zu können. Falls Stammbäume vorlagen, so wurden diese für eine zusätzliche Bestätigung herangezogen. Bei jedem Hund wurde eine vollständige Anamnese erhoben. Gewicht sowie Daten zu Signalement (Alter und Geschlecht) wurden aufgenommen. Die Besitzer wurden insbesondere gefragt, ob der Hund in der Vergangenheit eine oder mehrere Synkopen gezeigt hatte. Eine Synkope wurde dabei als kurzzeitiger Bewusstseinsverlust definiert, der in der Regel ohne prä- und postiktale Auffälligkeiten auftritt. Informationen zu eventuellen Vorbehandlungen und deren Erfolg wurden aufgezeichnet.

### 2.2. **Klinische Untersuchung**

Bei jedem Hund wurde eine Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Bei Dobermännern, deren Symptomatik eine stationäre Aufnahme erforderte, wurde die Allgemeinuntersuchung regelmäßig wiederholt. Besonderer Wert wurde dabei auf die Bestimmung der Atemfrequenz und des Atemtyps (z. B. verstärkt abdominal) gelegt, sowie auf die Komponenten der kardiovaskulären Untersuchung (Auskultation des Herzens bei gleichzeitiger Palpation des Pulses an der Oberschenkelinnenseite, Auskultation der Lunge, kapilläre Füllungszeit der Schleimhäute (KFZ), Beurteilung der Schleimhautfarbe sowie Beurteilung der Jugularvenen). Das Abdomen wurde palpirt und auf mögliche Undulationen geachtet, um Hinweise auf das Vorliegen eines Aszites zu erhalten.

### 2.3. **Elektrokardiographie**

Zur Erhebung und Einschätzung supraventrikulärer (vor allem Vorhofflimmern) und ventrikulärer Arrhythmien wurde bei jedem Patienten ein Kurzzeit-EKG angefertigt. Sofern es der klinische Zustand des jeweiligen Patienten zuließ, wurde bei der initialen Untersuchung auch ein Langzeit-EKG durchgeführt. Falls aufgrund schwerer Atemnot und des damit verbundenen Stresses für den Patienten das Anbringen eines Langzeit-EKGs initial kontraindiziert war, so wurde es nach Möglichkeit bei den folgenden Follow-up-Untersuchungen nachgeholt. Das Langzeit-EKG ging aufgrund des inkompletten Datensatzes nicht in die statistische Auswertung ein, diente jedoch der optimalen Gewährleistung einer

fortwährenden Therapieanpassung über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg sowie der Sicherung der Diagnose DCM.

### 2.3.1. **Kurzzeit-Elektrokardiographie**

Bei jedem Dobermann wurde entweder sofort oder spätestens nach seiner vorläufigen Stabilisierung ein Kurzzeit-EKG in rechter Seitenlage durchgeführt. Zur Durchführung des EKGs stand das Gerät Cardiovit® AT-10 der Firma Schiller Medizintechnik GmbH (Ottobrunn, Deutschland) zur Verfügung. Es erfolgte ein Ausdruck der drei Standardableitungen nach Einthofen (I, II und III) und Goldberger (aVR, aVL, aVF) sowie einer Brustwandableitung in Höhe des Herzspitzenstoßes. Das Kurzzeit-EKG blieb über einen Zeitraum von ca. fünf Minuten am Tier. In diesem Zeitraum auftauchende VES wurden vermerkt.

### 2.3.2. **Langzeit-Elektrokardiographie**

Zur Anfertigung der Langzeit-EKGs wurden die Geräte Custo Flash® 200 und 220 (Custo tera, Arcon Systems GmbH, Starnberg, Deutschland) oder das Gerät Amedtec ECGpro® (Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Deutschland) verwendet. Um einen guten Hautkontakt der Klebeelektroden zu gewährleisten, wurden die entsprechenden Hautareale an der linken und rechten Brustwand zunächst rasiert und mit 70-prozentigem Alkohol entfettet. Die Klebeelektroden wurden dann ca. eine Hand Breite hinter den Schulterblättern untereinander angeklebt, wobei zwei Elektroden an der linken Brustwand und drei an der rechten Brustwand fixiert wurden. Die mit dem Holtergerät verbundenen Elektroden wurden anschließend zur zusätzlichen Fixierung mit Klebeband abgeklebt sowie mit einer Weste geschützt und das Holtergerät nach dem Starten in einer Tasche auf dem Rücken des Tieres befestigt. Die Besitzer wurden angewiesen, dem Hund einen normalen Tagesablauf zu ermöglichen. Im Falle des Auftretens von synkopalen oder präsynkopalen Episoden sollte der Besitzer die Uhrzeit notieren, damit bei der späteren EKG-Auswertung nachvollzogen werden konnte, ob der Episode eine kardiale Ursache zugrunde lag. Nach Ablauf von 24 Stunden schalteten die Geräte die Aufzeichnung selbstständig ab. Zur offline-Auswertung des Datenmaterials wurden die entsprechenden Softwareprogramme herangezogen (Custo Tera oder Amedtec). Da die Zuordnung und Erkennung der jeweiligen Rhythmusstörungen durch die automatischen Analyseprogramme nur unzureichend erfolgte, fand abschließend immer eine manuelle Überprüfung des Datenmaterials statt.

## 2.4. Echokardiographie

Ein Herzultraschall wurde bei jedem Hund entweder sofort oder nach der Stabilisierung seiner akuten klinischen Symptome durchgeführt. Dabei wurde das Gerät Vivid® 7 Dimension der Firma General Electric Medical Systems (Waukesha, WI, USA) eingesetzt. Ein 2,0/4,3 Megahertz-Ultraschallkopf wurde verwendet. Die vorgegebenen Ultraschalleinstellungen wurden gegebenenfalls feinjustiert (Fokusposition, Tiefeneinstellung, Gain), um eine optimale Bildqualität zu erreichen. Die Dobermänner wurden in rechter und linker Seitenlage ohne Sedation auf einem dafür vorgesehenen Ultraschalltisch echokardiographisch untersucht. Die entsprechenden Hautareale mit Kontakt zur Ultraschallsonde wurden zuvor mit 70-prozentigem Alkohol entfettet. Ausreichend Ultraschallgel wurde verwendet, um eine gute Ankopplung zu erreichen. Auf Rasur der Hautstellen wurde verzichtet. Ein zeitgleich mitlaufendes einkanaliges EKG wurde am Tier befestigt. Von jedem Tier wurde eine vollständige echokardiographische Untersuchung gemäß den Richtlinien des Echokardiographie-Komitees des American College of Veterinary Internal Medicine durchgeführt (THOMAS et al., 1993).

### 2.4.1. Zweidimensionale Echokardiographie und M-Mode

Im zweidimensionalen Graubild wurden Kontraktilität, Form und Größe des Herzens und der einzelnen Kammern subjektiv eingeschätzt sowie alle darstellbaren Strukturen beurteilt. Bei der Begutachtung der Mitralklappen wurde insbesondere darauf geachtet, ob diese sich als feine dünne Strukturen darstellten oder knotig verdickt erschienen. Im rechtsparasternalen Herzbasisblick wurde das Verhältnis des Durchmessers des LA zum Aortenquerschnitt (LA/Ao) in drei unterschiedlichen Herzzyklen bestimmt. Gemessen wurde jeweils in der frühen Diastole, sobald sich die Aortenklappe geschlossen hatte. Ausgehend von der konvexen Kurvatur des Atriums wurde eine Linie zur Aorta (Ao) hin gezogen. Eine zweite Linie in der Verlängerung der ersten durchmaß die Ao. Diese beiden Linien wurden ins Verhältnis gesetzt und ergaben den Wert LA/Ao wie bei Hansson et al. (2002) beschrieben (HANSSON et al., 2002).

M-Mode-Aufnahmen wurden aus der rechtsparasternalen Längsachse sowie der rechtsparasternalen Kurzachse angefertigt. Die Messungen aus dem M-Mode gingen jedoch nicht in die statistische Auswertung ein, da als Goldstandard zur Diagnose der DCM mittlerweile die Scheibchen-Summationsmethode nach

Simpson angesehen wird.

Im 2D-Ultraschallbild wurden ferner ein möglicher Thoraxerguss oder Aszites diagnostiziert. Zur Diagnose eines Thoraxergusses wurden zusätzlich – falls vorhanden – Röntgenbilder des Thorax herangezogen.

#### 2.4.2. **Blutflussdoppler**

Farbdoppler wurde eingesetzt, um die Semilunarklappen und Atrioventrikularklappen (AV-Klappen) auf Undichtigkeiten und Stenosen hin zu überprüfen. Undichtigkeiten der AV-Klappen können beim erwachsenen Tier durch degenerative oder entzündliche Prozesse der Klappen entstehen oder sekundär durch eine Volumenüberladung (exzentrische Hypertrophie) bedingt sein. Hunde, welche exzentrische Jets in Kombination mit Verdickungen der Mitralklappen aufwiesen, wurden nicht in die Studie aufgenommen unter der Annahme, dass bei ihnen, bedingt durch eine primäre Mitralklappenendokardiose, eine sekundäre Myokardschwäche entstanden sein kann. Hunde, welche eine Undichtigkeit der Mitralklappe mit einem zentralen Jet bei gleichzeitig dünnen, unauffälligen Mitralklappensegeln zeigten, wurden in der Studie belassen unter der Annahme, dass bei ihnen die exzentrische Hypertrophie in Folge der DCM zu einer Weitung des Mitralklappenannulus geführt hat und damit zur Unfähigkeit der Mitralklappensegel, den Ventrikel gegen den Vorhof vollständig abzudichten.

Der Farbdoppler diene außerdem dem Ausschluss von angeborenen Defekten, wie z. B. Septumsdefekten, persistierendem Ductus arteriosus Botalli (PDA) oder Aorten-/Pulmonalstenosen.

Zusätzlich zum Farbdoppler lieferte der Spektraldoppler über die Messung von Blutflussgeschwindigkeiten in der Pulmonalarterie und der Aorta die Möglichkeit, angeborene Erkrankungen auszuschließen und Mitraleinflussprofile zu generieren.

#### 2.4.3. **Simpson-Scheibchensummationsmethode**

Zur Bestimmung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Volumina wurde die SSSM verwendet. Dazu wurden Aufnahmen der rechtsparasternalen Längsachse und des linksapikalen Vierkammerblicks gespeichert. Offline wurden jeweils drei Messungen in drei verschiedenen Herzzyklen von jeder Seite durchgeführt und deren durchschnittlicher Wert festgehalten. In die statistische Analyse ging jeweils der größere der beiden Werte der linksapikalen und

rechtsparasternalen Anschallebenen ein.

Zur Ermittlung des ESV wurden Ultraschallbilder zum Zeitpunkt der maximalen Kontraktion des Herzmuskels am Ende der Systole kurz vor Öffnung der Mitralklappe verwendet. Zur Ermittlung des EDV wurden Bilder herangezogen zum Zeitpunkt der maximalen Ausdehnung des Herzmuskels am Ende der Diastole unmittelbar nach dem Schluss der Mitralklappen, welcher den Beginn der Systole einleitet. Im mitlaufenden EKG konnte dieser Zeitpunkt als Beginn des QRS-Komplexes identifiziert werden. Jede Messung erfolgte softwaregestützt, indem das Endokard des linken Ventrikels beginnend und endend am Mitralklappenannulus mit einer Markierungslinie umfahren wurde. Die Software fügte automatisch eine Verbindungslinie ein zwischen septalem und gegenüberliegendem Rand des Mitralklappenannulus. Ausgehend vom Mittelpunkt dieser Linie wurde eine letzte Linie gesetzt, welche am Apex endete, um die Längsausdehnung des Ventrikels zu erfassen. Die Berechnung des linksventrikulären Volumens erfolgte dann automatisch über die Zerlegung des Ventrikels in einzelne Scheibchen. Deren Volumen konnte wiederum mithilfe der mathematischen Formel zur Berechnung des Volumens eines Zylinders durch die Software berechnet werden. Die Summation der einzelnen Scheibchen-Volumina ergab dann das linksventrikuläre Volumen.

Die so ermittelten enddiastolischen und endsystolischen absoluten Volumina wurden jeweils auf die Körperoberfläche normalisiert. Die Diagnose DCM wurde gestellt, wenn entweder das ESVI größer als  $55 \text{ ml/m}^2$  war und/oder das EDVI größer als  $95 \text{ ml/m}^2$ .

## 2.5. Thoraxröntgen

Zur Absicherung der Diagnose eines Lungenödems wurde ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen angefertigt (lateral rechtsanliegend sowie ventrodorsal oder dorsoventral). Typische Befunde waren eine hochgradig vergrößerte, kugelige Herzsilhouette, ein vergrößertes LA, erweiterte Pulmonalgefäße und eine alveoläre Lungenzeichnung, typischerweise beginnend im Bereich des Lungenhilus. Auf die Anfertigung eines Röntgenbildes wurde in Einzelfällen verzichtet, wenn entweder bereits ein Röntgenbild vom Haustierarzt in ausreichender Qualität vorlag oder wenn der Patient nach Vorstellung beim Haustierarzt bereits durch die Gabe von Diuretika soweit stabilisiert worden war,

dass aktuell keine klinischen Symptome eines CHF zu erkennen waren. Falls der Patient aufgrund von hochgradigen klinischen Symptomen bei seiner Vorstellung zu instabil erschien, wurde ebenfalls auf die Anfertigung eines Röntgenbildes des Thorax verzichtet zugunsten einer schnellst- und bestmöglichen therapeutischen Versorgung des Tieres. In Fällen, in denen kein Röntgenbild angefertigt werden konnte, wurde die Diagnose eines Lungenödems rückwirkend gestellt, indem der therapeutische Erfolg einer Behandlung mit Diuretika evaluiert wurde.

### **3. Therapie**

Grundpfeiler der Behandlung waren Diuretika, Pimobendan, ACE-Hemmer und Antiarrhythmika.

#### **3.1. Vorbehandlungen**

Die Patienten der vorliegenden Studie durften bei einem anderen Tierarzt durch Vorbehandlung stabilisiert worden sein. Vorbehandlungen des CHF umfassten diuretische Medikationen mit Furosemid sowie in Einzelfällen Spironolaktone bzw. Torasemid. In vielen Fällen wurden bereits Pimobendan sowie ein ACE-Hemmer verabreicht. Bisweilen war auch eine antiarrhythmische Therapie mit Digoxin, Sotalol, Mexiletin oder Diltiazem eingeleitet worden. Vereinzelt wurden Hunde mit Antibiotika und Cortison vorbehandelt.

#### **3.2. Behandlung des kongestiven Herzversagens**

Ein Teil der Patienten musste aufgrund hochgradiger Symptome eines CHF zunächst stationär aufgenommen und stabilisiert werden. Der andere Teil konnte aufgrund bereits erfolgter Stabilisierung durch einen anderen Tierarzt mit ambulanter Therapie nach Hause entlassen werden.

##### **3.2.1. Stabilisierung akuter Symptome**

Hunde mit klinischen Anzeichen schwerer Atemnot wurden umgehend mit Sauerstoff versorgt (Sauerstoffsonde oder Sauerstoffbox). Alle Hunde wurden mit Diuretika behandelt. Der erste Furosemidbolus wurde häufig intramuskulär verabreicht, wenn noch kein Venenzugang vorhanden war. Falls ein Thoraxerguss oder Aszites vorlag, wurde so bald als möglich eine Thorakozentese bzw. Abdominozentese durchgeführt. Ein Venenzugang wurde gelegt, so dass die Furosemid-Boli intravenös verabreicht werden konnten. Die Patienten wurden klinisch intensiv durch regelmäßige Allgemeinuntersuchungen überwacht.

Mindestens halbstündig wurde anfangs die Atemfrequenz erfasst. Nach der Höhe der Atemfrequenz und deren Verlauf über die Zeit hinweg richteten sich Anzahl und Dosierung der Furosemid-Boli. Falls die Gabe von Furosemid in Form von Boli keine ausreichende Senkung der Atemfrequenz bewirkte, wurde auf eine Furosemid-Dauertropfinfusion umgestellt. Nach Möglichkeit wurden die Tiere noch in der Klinik auf orale Medikation umgestellt.

### 3.2.2. **Dauertherapie des kongestiven Herzversagens**

Diuretikum der ersten Wahl war auch hier Furosemid, welches in einer Dosierung von 1 – 5 mg/kg bis zu dreimal täglich verabreicht wurde. Nach Entlassung des Patienten konnte die orale Furosemiddosis meist über engen telefonischen Kontakt mit dem Besitzer wieder vorsichtig und schrittweise reduziert werden. Maßgeblich dabei war das strikte Monitoring der Ruheatemfrequenz durch den Besitzer daheim. Die Ruheatemfrequenz sollte dabei 45 Atemzüge in der Minute nicht dauerhaft überschreiten. In Einzelfällen, insbesondere beim Vorliegen von Aszites, wurde zusätzlich zu Furosemid Spironolacton verabreicht. In Fällen, in denen mit Furosemid (gegebenenfalls in Kombination mit Spironolacton) allein keine ausreichende Diurese (mehr) erreicht werden konnte, wurde zusätzlich HCT hinzugefügt mit dem Ziel einer sequentiellen Nephronblockade. Bei allen Tieren wurden regelmäßig Nierenwerte und Elektrolyte (insbesondere Kalium) im Blut bestimmt, um mögliche negative Auswirkungen der Diurese erkennen zu können. Bei zu niedrigem Kaliumspiegel wurde Kalium oral in Pulverform substituiert.

### 3.3. **Pimobendan**

Alle Hunde wurden parallel zur entwässernden Medikation mit Pimobendan behandelt in einer Dosierung von 0.42 – 0.62 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei bis drei Gaben.

### 3.4. **ACE-Hemmer**

Nach Stabilisierung der akuten Symptome des CHF erhielten die Dobermänner zusätzlich den ACE-Hemmer Ramipril.

### 3.5. **Antiarrhythmika**

Je nach Ergebnis der Kurz- bzw. Langzeit-EKGs wurden verschiedene Antiarrhythmika eingesetzt. Man kann dabei unterscheiden zwischen der Behandlung von Vorhofflimmern und der Behandlung von ventrikulären

Rhythmusstörungen.

### 3.5.1. **Antiarrhythmika bei Vorhofflimmern**

Ziel der Medikation bei Vorhofflimmern war eine Senkung der durchschnittlichen Herzfrequenz auf 140 – 160 Schläge in der Minute, evaluiert mittels 24-Stunden-EKG. Medikament der ersten Wahl bei Patienten mit Vorhofflimmern war Digoxin. Der Digoxinspiegel im Blut wurde dann regelmäßig (das erste Mal zehn Tage nach Beginn der Digitalisierung) sechs bis acht Stunden nach Tabletteneingabe überprüft. Bei Tieren mit zu hohem Digoxinspiegel im Blut oder bei Tieren, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auffielen, wurde die Digoxindosis entsprechend reduziert oder ausgesetzt und Digoxin durch ein anderes Antiarrhythmikum (Sotalol) ersetzt. In Fällen, in denen Digoxin allein keine ausreichende Frequenzreduzierung erzielen konnte, wurde Sotalol hinzugefügt. Bei Tieren, welche zusätzlich zum Vorhofflimmern ventrikuläre Rhythmusstörungen aufwiesen wurde Sotalol der Vorzug vor Digoxin gegeben, da Digoxin ggf. bestehende ventrikuläre Rhythmusstörungen verschlimmern kann. Wiederholte Holter-Untersuchungen ermöglichten regelmäßige Evaluierungen des Erfolges der Frequenzkontrolle und ggf. Anpassungen der antiarrhythmischen Medikation.

### 3.5.2. **Antiarrhythmika bei ventrikulären Rhythmusstörungen**

Hunde, welche im Kurz- und/oder Langzeit-EKG ventrikuläre Rhythmusstörungen aufwiesen, wurden mit Hilfe eines Randomisierungssystems, welches die Schwere ihrer jeweiligen Rhythmusstörungen berücksichtigte, in verschiedene Therapiegruppen eingeteilt. Antiarrhythmische Medikamente, die dabei zum Einsatz kamen, waren: Sotalol Hydrochlorid, Mexiletin, Amiodaron Hydrochlorid oder Kombinationen aus diesen Medikamenten. Die Dosis sowie die Auswahl oder Kombinationen der antiarrhythmischen Medikation wurden fortlaufend an neue Holterbefunde angepasst. Bei Hunden, welche Amiodaron erhielten, wurden regelmäßig die Leberwerte ermittelt. Amiodaron wurde abgesetzt und durch andere Antiarrhythmika ersetzt falls sich die Leberwerte unter Behandlung über den oberen Referenzwert hinaus erhöhten. Die jeweilige Medikation wurde bei der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

### 3.6. **Follow-up**

Follow-ups der Patienten wurden in regelmäßigen Abständen von einer Woche bis



ca. drei Monaten angestrebt. Jedes Mal wurde eine vollständige Anamnese erhoben, eine vollständige klinische sowie echokardiographische Untersuchung durchgeführt und ein Kurz- und gegebenenfalls Langzeit-EKG angefertigt. Im Falle erneuter Symptome eines CHF wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt. Falls nötig wurden eine Thorakozentese und/oder Abdominozentese durchgeführt. Anhand der in jeder Untersuchung erhobenen Befunde aus Herzultraschall und EKG sowie der Berichte des Besitzers über die Atemfrequenz des Hundes zu Hause in Ruhe oder eventuelle synkopale Episoden, wurde die diuretische und antiarrhythmische Therapie jeweils neu angepasst. Die Befunde der Follow-up-Untersuchungen gingen nicht in die Auswertung der vorliegenden Studie ein. 20 Hunde wurden nach ihrer Erstvorstellung im Herzversagen nicht wieder vorgestellt. Gründe dafür waren ein frühzeitiger Tod der Hunde oder mangelnde Besitzer-Compliance.

### 3.7. Outcome

Todestag und Todesumstände wurden telefonisch oder per E-mail erfragt und für jeden Hund vermerkt. Als „Sekudentod“ wurde gewertet, wenn der Patient ohne vorausgehende klinische Symptome des CHF plötzlich und unvorhergesehen verstarb oder vom Besitzer tot aufgefunden wurde. Als „Tod durch CHF“ gingen diejenigen Fälle ein, bei denen der Besitzer von massiven Symptomen des CHF in den Stunden unmittelbar vor dem Tod des Tieres berichtete. Als dritte kardiale Todesart wurde „Euthanasie aufgrund von CHF“ vermerkt.

## 4. Statistische Datenanalyse

Für die statistische und graphische Auswertung der Daten wurden zwei kommerzielle Statistikprogramme benutzt (SPSS<sup>®</sup> (Statistical Package for the Social Science) Version 18 für Windows sowie R<sup>®</sup>, Version 3.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

### 4.1. Deskriptive Analyse von Daten aus Signalement, Allgemein- und weiterführender Untersuchung und Todesursachen

Zur Auswertung von Daten aus Signalement, Allgemein- und weiterführender Untersuchung wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Das Geschlechterverhältnis wurde angegeben und das Alter der Hunde bei Vorstellung im Herzversagen berechnet. Mittleres und medianes Alter wurde für Rüden und

Hündinnen gemeinsam und auch getrennt ermittelt. Daten aus der Allgemein- und weiterführenden Untersuchung wurden angegeben. Der prozentuale Anteil der Todesursachen „Sekudentod“, „Euthanasie aufgrund rezidivierenden CHF“, „Tod durch CHF“, „nicht-kardial“ sowie „Todesursache unklar/nicht bestimmbar“ wurde berechnet und die Todesursachen auch getrennt nach Geschlechtern angegeben.

#### 4.2. Überlebenszeitanalysen

Die Überlebenszeit wurde im Mittel und im Median bestimmt und eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Die Überlebenszeit wurde dabei in Tagen gezählt beginnend mit dem Tag der Erstvorstellung im CHF in der Medizinischen Kleintierklinik. Die Daten von Dobermännern, welche an nicht-kardialen oder unbekanntem Ursachen verstarben, wurden in der Auswertung der Überlebenszeit zensiert. Die dichotomen Variablen wurden darüber hinaus auf univariater Ebene mittels Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rank-Test ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit einer Studie von CALVERT et al. aus dem Jahre 1997 verglichen (CALVERT et al., 1997b).

#### 4.3. Cox-Regressions-Modell

Für die multivariate Datenanalyse wurde ein Cox Proportional Hazard Modell berechnet. Eine schrittweise Selektion unter Verwendung von Akaikes Informationskriterium (AIC) wurde durchgeführt. Die schrittweise Selektion ist eine Kombination aus Vorwärts- und Rückwärtsselektion. AIC erlaubt den optimalen Kompromiss zwischen Modellgenauigkeit und Einfachheit des Modells. Das Modell mit dem kleinsten AIC wurde bevorzugt. Da nach der Variablenselektion nicht mehr von einer korrekten Verteilung der Schätzfunktion ausgegangen werden kann, wurde auf die Angabe von p-Werten im multivariaten Modell verzichtet. Variablen, die für die multivariate Datenanalyse zur Auswahl stehen sollten, waren: das Geschlecht, das Alter der Hunde am Tag der Erstvorstellung im Herzversagen, EDVI, ESVI, LA/Ao, das vorberichtliche Vorhandensein von einer oder mehreren Synkopen, bilaterales CHF, Vorhofflimmern und das Vorhandensein von einer oder mehreren VES im Kurzzeit-EKG. Diese Variablen wurden aus mehreren Gründen ausgewählt: sie sind relativ einfach und mit zuverlässiger Reproduzierbarkeit ermittelbar, sie wurden zum Teil bereits in früheren Studien als prognostische Parameter für die

Überlebenszeit identifiziert und es handelt sich bei ihnen um Parameter, von denen ausgegangen werden kann, dass sie womöglich einen Effekt auf das Sterberisiko haben können. Um mögliche Korrelationen der Variablen untereinander zu ermitteln wurde die Pearsons Korrelation angewandt. Dabei wurde eine hohe Korrelation der Variablen EDVI und ESVI festgestellt ( $r = 0,95$ ). Darüber hinaus gab es negative Korrelationen der Variable Alter mit diesen beiden Variablen (EDVI und Alter:  $r = - 0,551$ ; ESVI und Alter:  $r = - 0,579$ ). Nachdem folglich die Korrelation von ESVI mit dem Alter etwas höher war als die Korrelation von EDVI mit demselben Parameter, wurde der Parameter EDVI ausgewählt, wenngleich diese beiden Korrelationen nicht bedeutend waren. Die Proportionalitätsannahme wurde auf der Basis von skalierten Schoenfeld Residuen bestätigt. Hazard Ratios (HR) wurden berechnet.

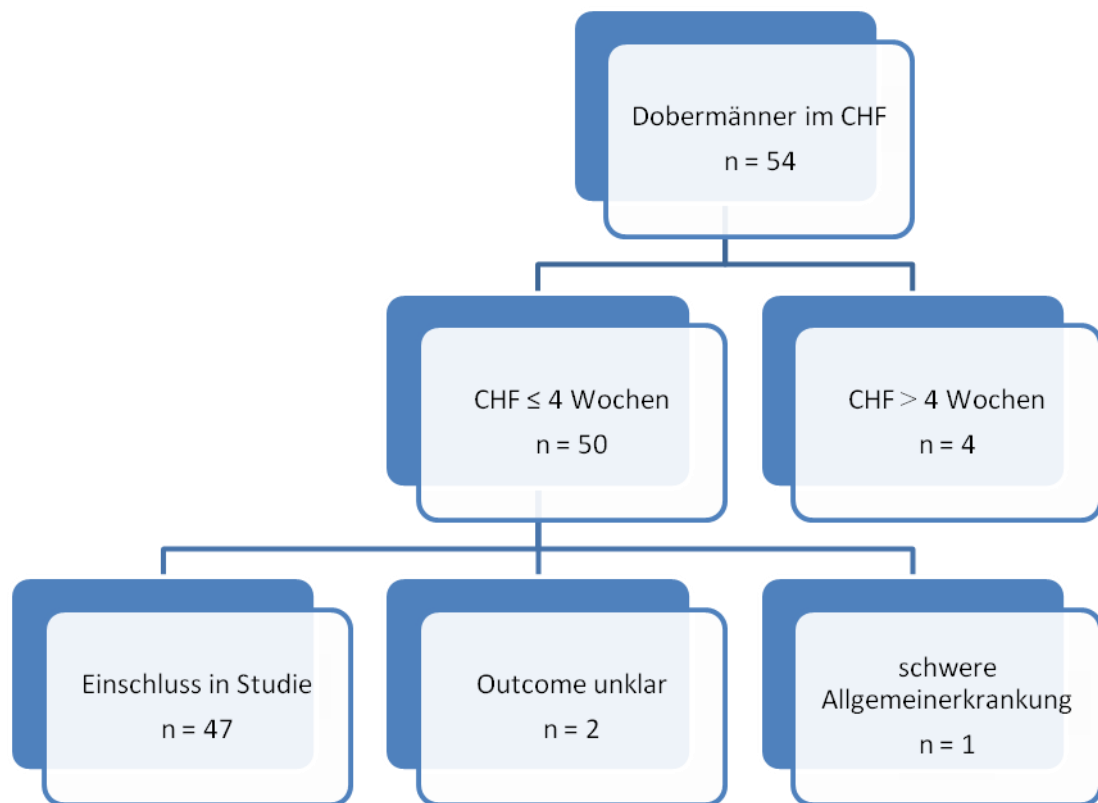
## **IV. ERGEBNISSE**

### **1. Studienpopulation**

Insgesamt wurden im Zeitraum von Juni 2005 bis Februar 2015 54 Dobermänner mit CHF am kardiologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik München vorgestellt. Vier davon konnten nicht in die vorliegende Studie eingehen, da bei ihnen das Auftreten der ersten Symptome des CHF bereits länger als vier Wochen zurücklag. Ein weiterer Hund musste ausgeschlossen werden, da bei ihm zusätzlich zu seiner Herzerkrankung eine akute lymphatische Leukämie diagnostiziert wurde. Aufgrund dieser Erkrankung erhielt er eine dauerhafte Cortison-Therapie, deren mögliche Auswirkungen auf den Verlauf der Herzerkrankung unbestimmbar waren. Zwei weitere Hunde waren jeweils nur einmal im CHF vorgestellt worden. Der weitere Verlauf ihrer Krankheit einschließlich des Todestages sowie der Todesursache blieb unklar und konnte auch telefonisch nicht mehr erfragt werden.

Somit verblieben 47 Hunde in der Studienpopulation, welche seit längstens vier Wochen Symptome des CHF aufwiesen und bei denen es durch Anamnese und Allgemeinuntersuchung keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von weiteren schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen gab. Weitere Herzerkrankungen neben der DCM konnten durch den Herzultraschall ausgeschlossen werden. Einen Überblick über die Studienpopulation bietet Abbildung 1.

Das mittlere Gewicht der 47 Dobermänner betrug 36,5 kg (Median: 35,6 kg; Minimum: 24,5 kg; Maximum: 48,0 kg).



**Abbildung 1:** Überblick über die Studienpopulation. Zeitraum der Vorstellung der 54 Dobermänner: Juni 2005 – Februar 2015 (CHF = kongestives Herzversagen).

## 2. Vorbehandlungen und Folgebehandlungen

Die Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome, welche auf eine kardiale Dekompensation hinweisen (Atemnot, Husten), bis zur Erstvorstellung des Patienten an der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik der LMU durfte vier Wochen nicht überschreiten.

Elf der 47 Hunde (23,4 %) waren bereits vor der Untersuchung im Herzversagen zu mindestens einer Untersuchung am kardiologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik München vorgestellt worden. Die restlichen 36 Hunde (76,6 %) waren noch nie zuvor dort in Behandlung gewesen. 34 der 47 Hunde (72,3 %) waren bereits seit Einsetzen der Symptome des CHF bei einem anderen Tierarzt mit Diuretika vorbehandelt worden (33 davon mit Furosemid und ein Hund mit Torasemid; zwei Hunde erhielten zusätzlich Spironolacton). Weitere Vorbehandlungen bei allen 47 Hunden umfassten Pimobendan (34 Hunde), ACE-

Hemmer (16 Hunde), Antiarrhythmika (13 Hunde), Antibiose (fünf Hunde), sowie kurzzeitige Gaben von Cortison (drei Hunde).

Nach ihrem ersten Besuch an der Medizinischen Kleintierklinik erhielten alle 47 Hunde Furosemid, Pimobendan und – sofern die Stabilisierung der akuten Symptome überlebt wurde – einen ACE-Hemmer. Zusätzlich erhielten 33 der 47 Hunde eine antiarrhythmische Therapie (neun davon bekamen nur Digoxin, die anderen 24 Hunde erhielten Digoxin, Sotalol Hydrochlorid, Mexiletin, Amiodaron Hydrochlorid oder Kombinationen aus diesen Medikamenten). Weitere sechs Hunde wurden bei einem der Folgebesuche an der Medizinischen Kleintierklinik mit Antiarrhythmika antherapiert. Die Auswahl der Antiarrhythmika richtete sich dabei nach den klinischen Befunden sowie einem Randomisierungssystem und wurde im weiteren Verlauf bei den Hunden, welche zu Folgeuntersuchungen erschienen, fortwährend angepasst. Die antiarrhythmische Therapie ging aufgrund ihrer Inhomogenität und der fortwährenden Anpassung nicht in die statistische Auswertung ein.

### **3. Signalement**

Geschlecht und Alter wurden von jedem Hund erfasst und mit Methoden der deskriptiven Statistik ausgewertet. Das Alter wurde zudem getrennt nach Geschlechtern angegeben.

#### **3.1. Geschlechterverteilung**

Von den 47 Hunden waren 34 männlich (72,3 %) und 13 weiblich (27,7 %).

#### **3.2. Alter**

Das mittlere und mediane Alter aller Hunde war 7,4 und 7,2 Jahre (Minimum: 1,3 Jahre; Maximum: 12,8 Jahre). Das mittlere und mediane Alter der Rüden war 7,3 und 7,2 Jahre (Minimum: 1,3 Jahre; Maximum: 12,8 Jahre), das der Hündinnen 7,6 und 7,2 Jahre (Minimum: 3,8 Jahre; Maximum: 10,8 Jahre).

### **4. Untersuchungen**

Die Hunde wurden ihren Symptomen entsprechend nach der Klassifikation des Canine Heart Failure International Expert Forum (CHIEF-Klassifikation, siehe Anhang, Tabelle 2) eingeteilt. Die Ergebnisse der Allgemeinuntersuchung werden im Folgenden ausgeführt, ebenso Ergebnisse weiterführender Untersuchungen.

#### 4.1. **Symptome und Einteilung in CHIEF-Klassifikation**

16 Dobermänner (34,0 %) waren bei Vorstellung am kardiologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik stabil (CHIEF-Klassifikation C1). Zwölf Hunde (25,5 %) mussten stationär aufgenommen werden (CHIEF-Klassifikation C3), 19 (40,4 %) zeigten Symptome des CHF wie erhöhte Atemfrequenz oder Thoraxerguss/Aszites, konnten jedoch mit ambulanter Behandlung nach Hause entlassen werden (CHIEF-Klassifikation C2).

#### 4.2. **Ergebnisse der Anamnese – Synkopen**

Bei fünf der 47 Hunde (10,6 %) berichteten die Besitzer von vorausgegangenen Synkopen. Davon hatten drei Hunde jeweils eine Synkope vor der Erstvorstellung, ein Hund drei Synkopen und bei einem weiteren Hund waren fünf Synkopen aufgefallen. Bei weiteren vier Tieren berichteten die Besitzer in einer der Follow-up-Untersuchungen vom Neuauftreten von Synkopen. Diese nach der Erstvorstellung im CHF aufgetretenen Synkopen gingen nicht in die Auswertung ein.

#### 4.3. **Ergebnisse der Allgemeinuntersuchung**

Die Pulsqualität war normal bei 25 Hunden (53,2 %), schwach bei 19 (40,4 %) und nicht fühlbar bei zwei Patienten (4,3 %). Bei einem Hund (2,1 %) lag keine Information zur Pulsqualität vor. Die Schleimhäute waren physiologisch gefärbt bei 40 Hunden (85,1 %), blass bei fünf (10,6 %), hyperämisch bei einem (2,1 %) und zyanotisch bei einem weiteren Hund (2,1 %). Die kapilläre Füllungszeit (KFZ) war bei 40 Hunden (85,1 %) normal, bei sechs (12,8 %) verzögert (> 2 Sekunden) und bei einem Hund (2,1 %) fehlten Vermerke darüber.

Bei 14 Hunden (29,8 %) konnte kein Herzgeräusch auskultiert werden. Zehn Hunde (21,3 %) hatten ein Herzgeräusch Grad II, 21 Hunde (44,7 %) ein Herzgeräusch Grad III, ein Hund (2,1 %) ein Herzgeräusch Grad IV und bei einem Hund (2,1 %) fehlten Angaben zu einem möglichen Herzgeräusch. Eine Übersicht über die Einteilung der Intensitäten der Herzgeräusche ist im Anhang in Tabelle 3 zu finden.

Die mittlere Atemfrequenz aller Hunde betrug 46/min (Median: 40/min; Minimum: 20/min; Maximum: 100/min). Bei elf Hunden (23,4 %) konnte keine Atemfrequenz ermittelt werden, da sie hechelten, bei drei Hunden (6,4 %) war die Atemfrequenz nicht dokumentiert.

Die Herzfrequenz wurde auskultatorisch bestimmt. Im Mittel lag sie bei 147/min (Median: 138/min; Minimum: 70/min; Maximum: 260/min). Bei zwei Hunden (4,3 %) fehlten Angaben zur auskultatorisch bestimmten Herzfrequenz.

Die mittlere Körpertemperatur aller Hunde lag bei 38,5°C (Median: 38,5°C; Minimum: 37,5°C; Maximum: 39,5°C).

#### 4.4. **Kurzzeit-EKG**

28 Hunde (59,6 %) zeigten im Kurzzeit-EKG mindestens eine VES, bei vier Hunden (8,5 %) lag eine Vtach vor.

15 Hunde (31,9 %) hatten Vorhofflimmern.

Fünf Hunde (10,6 %) zeigten sowohl Vorhofflimmern als auch mindestens eine VES.

Die durchschnittliche Herzfrequenz aller Hunde lag bei 166/min (Median: 150/min; Minimum: 80/min; Maximum: 270/min). Die durchschnittliche Herzfrequenz der Hunde mit Sinusrhythmus lag bei 144/min (Median: 140/min; Minimum: 80/min; Maximum: 240/min). Die Hunde mit Vorhofflimmern wiesen mit durchschnittlich 213/min (Median: 220/min; Minimum: 130/min; Maximum: 270/min) eine höhere Herzfrequenz auf.

Die durchschnittliche Herzfrequenz der 14 Hunde in CHIEF-Klasse C1 ohne Vorhofflimmern (16 Hunde in C1, davon ausgenommen zwei Hunde im Vorhofflimmern) lag auskultatorisch bei 113/min (Median: 112/min; Minimum: 84/min; Maximum: 156/min) und im Kurzzeit-EKG bei 138/min (Median: 140/min; Minimum: 80/min; Maximum: 170/min).

Die durchschnittliche Herzfrequenz der 18 Hunde in den CHIEF-Klassen C2 und C3 ohne Vorhofflimmern (insgesamt 31 Hunde, davon ausgenommen 13 Hunde mit Vorhofflimmern) lag auskultatorisch bei 133/min (Median: 122/min; Minimum: 70/min; Maximum: 260/min) und im Kurzzeit-EKG bei 149/min (Median 140/min; Minimum: 110/min; Maximum: 240/min).

#### 4.5. **Langzeit-EKG**

Bei 37 von 47 Hunden (78,7 %) lag eine Holteruntersuchung vom ersten Tag ihrer Vorstellung im CHF an der Medizinischen Kleintierklinik vor. Bei drei Hunden (6,4 %) wurde eine Holteruntersuchung im Verlauf der Follow-up-



Untersuchungen nachgeholt, sieben Hunde (14,9 %) erhielten zu keinem Zeitpunkt eine Untersuchung mittels 24-Stunden-EKG. Gründe hierfür waren mangelhafte Besitzer-Compliance oder frühzeitiges Versterben der Hunde, zum Beispiel bei Hunden, welche initial zu instabil für eine Untersuchung mit 24-Stunden-EKG waren und welche dann im weiteren Verlauf vor der geplanten Holteruntersuchung verstarben.

Nur drei der 37 Hunde (8,1 %) hatten weniger als 50 VES in 24 Stunden, vier Hunde (10,8 %) hatten zwischen 50 und 100 VES in 24 Stunden, alle übrigen Hunde (81,1 %) hatten mehr als 100 VES in der Zeit der Holteruntersuchung. Im Mittel hatten die 37 Hunde 9387 VES in 24 Stunden (Median: 505 VES/24 Stunden; Minimum: 19 VES/24 Stunden; Maximum: 200000 VES/24 Stunden). Die durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit dieser VES betrug 297/min (Minimum: 203/min; Maximum: 428/min). Die durchschnittliche Herzfrequenz der 10 Hunde mit Vorhofflimmern, bei denen am Tag der Erstvorstellung im CHF eine Holteruntersuchung durchgeführt wurde, betrug 182/min (Minimum: 144/min; Maximum: 249/min).

#### 4.6. **Echokardiographie**

Bei allen 47 Hunden wurde eine Echokardiographie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im CHF am kardiologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik München durchgeführt. Bei allen Patienten konnte eine weit fortgeschrittene DCM diagnostiziert werden.

Die Messergebnisse für EDVI und ESVI der rechtsparasternalen Untersuchung unterschieden sich in der Regel um weniger als 10 % von denen aus der linksparasternalen Untersuchung. Nur bei neun Hunden lag der Unterschied bei der EDVI-Messung zwischen 10 und 15 %. Bei der ESVI-Messung lag der Unterschied in acht Fällen über 10 %, in drei Fällen davon über 15 %.

Die wichtigsten Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Mittelwerte, Messbereiche und Standardabweichungen von verschiedenen Echoparametern in der Hundepopulation ( $n = 47$ ), SD = Standardabweichung, ESVI = auf die Körperoberfläche normalisiertes endsystolisches Volumen, EDVI = auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen, EF = Ejektionsfraktion, FS = Verkürzungsfraktion, LA/Ao = Verhältnis des linken Atriums zum Aortenquerschnitt.

Parameter	Mittelwert	Messbereich	SD
ESVI rechtsparasternal (ml/m <sup>2</sup> )	123,7	60,6 – 217,9	40,26
EDVI rechtsparasternal (ml/m <sup>2</sup> )	166,6	99,2 – 289,0	46,22
EF rechtsparasternal (in %)	26,3	5,79 – 48,0	8,83
ESVI linksapikal (ml/m <sup>2</sup> )	122,0	60,6 – 240,1	42,10
EDVI linksapikal (ml/m <sup>2</sup> )	166,5	86,0 – 324,4	51,28
EF linksapikal (in %)	27,1	12,7 – 45,4	8,46
FS (in %)	12,7	2,4 – 26,5	5,89
LA/Ao	2,3	1,6 – 2,9	0,38

## 5. Follow-up-Untersuchungen

27 Hunde (57,4 %) wurden zu mindestens einer Follow-up-Untersuchung an der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt. Die Zeit bis zur ersten Follow-up-Untersuchung betrug im Mittel 1,7 Monate (Median: 1,0 Monat; Minimum: 0,1 Monate; Maximum: 9,5 Monate). 20 Hunde (42,6 %) wurden nicht wieder vorgestellt. Von diesen 20 Hunden starben vier Hunde noch am Tag der Erstvorstellung im CHF. Weitere sechs Hunde starben innerhalb von zwei Wochen und acht Hunde lebten länger als vier Wochen. Ursachen, warum diese Hunde nicht wieder vorgestellt wurden, wurden nicht dezidiert erfragt. Jedoch war die Vermeidung des Stresses für den herzkranken Hund durch die lange Anreise ein im mündlichen Gespräch am Telefon bisweilen genannter Grund.

Vier der Hunde, welche initial keine Anzeichen von bilateralem CHF aufgewiesen hatten, zeigten bei einer der Follow-up-Untersuchungen auch Symptome des

Rechtsherzversagens, wobei zwei von ihnen Thoraxerguss und weitere zwei Aszites entwickelt hatten. Drei andere Hunde wiesen bei einer der Follow-up-Untersuchungen Vorhofflimmern auf.

Die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchungen gingen nicht in die statistische Auswertung der möglichen prognostischen Faktoren ein.

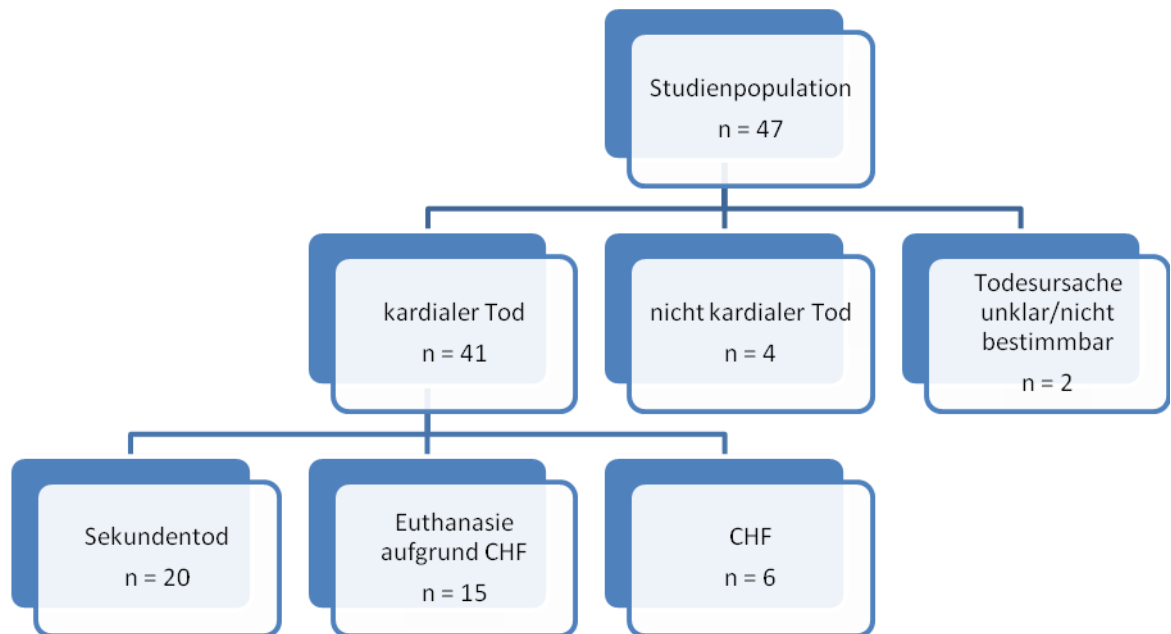
## **6. Todesursachen**

Die Todesursachen wurden für alle Hunde sowie getrennt nach Geschlechtern angegeben.

### **6.1. Todesursachen aller Hunde**

Der größte Anteil der Dobermänner, nämlich 41 von 47 (87,3 %), verstarb an kardialen Ursachen. Diese waren Sekudentod bei 20 Hunden (42,6 %), Euthanasie aufgrund von CHF bei 15 Hunden (31,9 %) sowie (rezidivierendes) CHF bei sechs Hunden (12,8 %).

Vier Hunde (8,5 %) wurden aufgrund anderer Ursachen eingeschläfert, bei zwei weiteren Hunden (4,3%) war die Todesursache unklar bzw. konnte nicht mehr mit Sicherheit bestimmt werden. Diese sechs Hunde mussten in der weiteren statistischen Analyse zensiert werden. Einen Überblick über die Todesursachen der 47 Dobermänner bietet Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Überblick über die Todesursachen der 47 Dobermänner. Die Hunde, die eines nicht kardialen Todes starben oder bei denen die Todesursache unklar/nicht bestimmbar war, wurden bei der Auswertung der Überlebenszeit sowie der prognostischen Faktoren zensiert (CHF = kongestives Herzversagen).

## 6.2. Todesursachen getrennt nach Geschlechtern

Von den 34 Rüden starben 16 (47,1 %) am Sekundentod, zehn (29,4 %) wurden aufgrund ihres CHF eingeschläfert, drei (8,8 %) erlagen den Symptomen ihres (rezidivierenden) CHF, drei (8,8 %) starben an anderen nicht-kardialen Ursachen und bei zwei Rüden (5,9 %) konnte die Todesursache nicht mehr bestimmt werden.

Von den 13 Hündinnen starben vier (30,8 %) am Sekundentod, fünf (38,5 %) wurden aufgrund (rezidivierenden) CHF eingeschläfert, drei (23,1 %) erlagen den Symptomen ihres CHF und nur eine Hündin (7,7 %) wurde aufgrund einer nicht kardialen Ursache eingeschläfert.

## 7. Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde ab dem Tag der Erstvorstellung im CHF an der Medizinischen Kleintierklinik gemessen, unabhängig davon, wie lange die Hunde

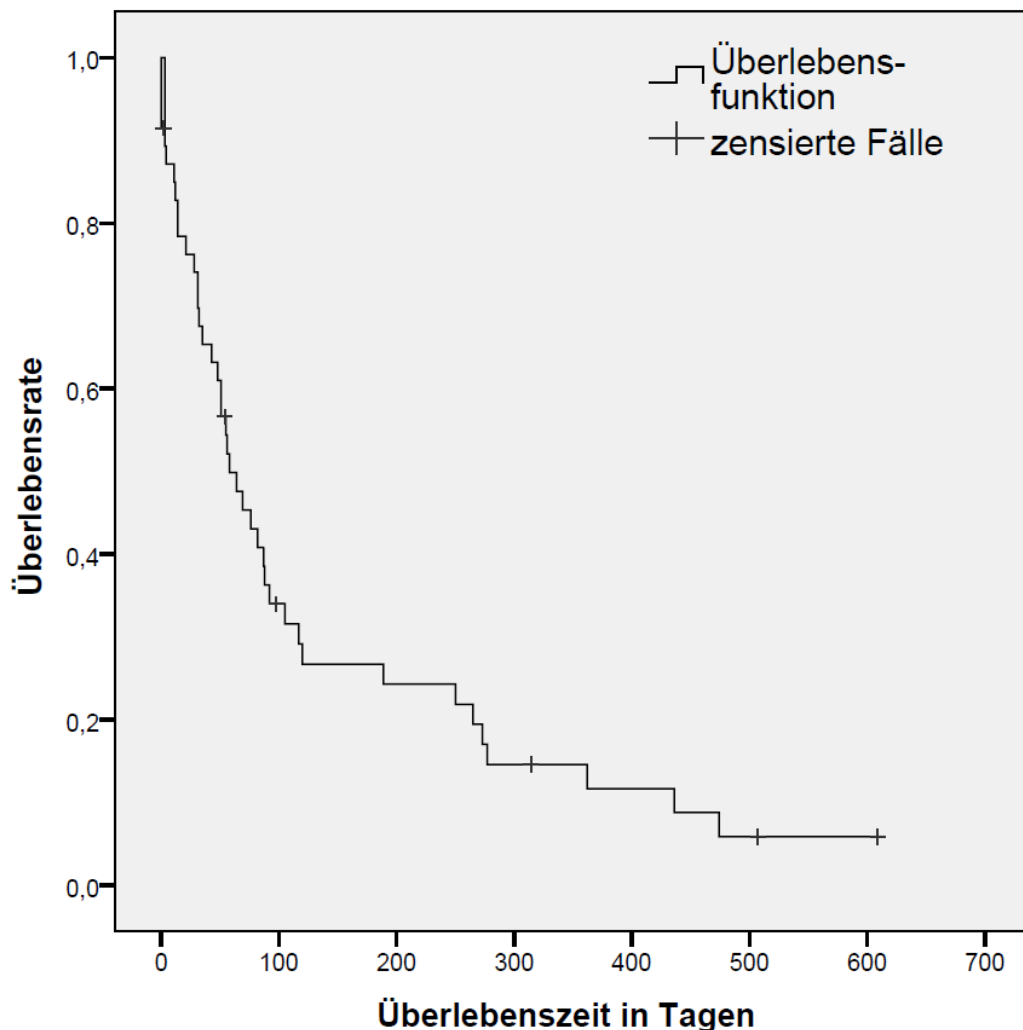
zuvor schon Symptome des CHF gezeigt hatten (solange es nicht länger als vier Wochen war, denn das war ein Ausschlussgrund).

Die mittlere und mediane Überlebenszeit lag bei 137 und 58 Tagen (Minimum: 0 Tage; Maximum: 474 Tage). Zwei Hunde lebten länger als 474 Tage (nämlich 507 und 609 Tage), wurden aber beide in der statistischen Auswertung der Überlebenszeit zensiert, da sie eines nicht-kardialen Todes starben.

Zwei der vier Hunde mit Vtach im initialen Kurzzeit-EKG starben am Tag der Erstvorstellung im CHF, ein Hund überlebte elf Tage, ein weiterer 88 Tage.

Die mittlere und mediane Überlebenszeit der Hunde, die am Sekudentod verstarben lag bei 88 und 53 Tagen. Hunde, die entweder aufgrund ihres CHF euthanasiert wurden oder von selbst an ihrem CHF verstarben, überlebten im Mittel 107 und im Median 56 Tage.

Es wurde eine Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier erstellt. Diese ist in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Kurve von 47 Dobermännern im CHF aufgrund von DCM. Hunde, die eines nicht kardialen Todes starben ( $n = 4$ ) oder bei denen die Todesursache unklar/nicht bestimmbar war ( $n = 2$ ), wurden zensiert. Die x-Achse zeigt die Überlebenszeit in Tagen, die y-Achse die Überlebensrate.

## 8. Prognostische Faktoren

Auf ihren prognostischen Wert im CHF hin wurden die dichotomen Variablen Geschlecht, Synkopen, bilaterales CHF, Vorhofflimmern und VES im Kurzzeit-EKG sowie die kontinuierlichen Variablen EDVI, LA/Ao und Alter untersucht.

### 8.1. Verteilung der Variablen in der Hundepopulation

Tabelle 2 zeigt Häufigkeit und Verteilung der dichotomen Variablen in der Hundepopulation ( $n = 47$ ).

**Tabelle 2:** Häufigkeit und Verteilung der dichotomen Variablen in der Hundepopulation (n = 47), CHF = kongestives Herzversagen, VES = ventrikuläre Extrasystole.

Variable		Anzahl (%) betroffener Hunde
Geschlecht	männlich	34 (72,3 %)
	weiblich	13 (27,7 %)
Vorberichtlich Synkopen	ja	5 (10,6 %)
	nein	42 (89,4 %)
Bilaterales CHF	ja	8 (17,0 %)
	nein	39 (83,0 %)
Vorhofflimmern	ja	15 (31,9 %)
	nein	32 (68,1 %)
Mindestens eine VES im Kurzzeit-EKG	ja	28 (59,6 %)
	nein	19 (40,4 %)

Tabelle 3 zeigt Mittelwerte, Messbereiche und Standardabweichungen der kontinuierlichen Variablen in der Hundepopulation ( $n = 47$ ). Für ESVI und EDVI ist der jeweils größere der beiden Werte der linksapikalen und rechtsparasternalen Anschallebene eingegangen.

**Tabelle 3:** Mittelwerte, Messbereiche und Standardabweichungen der kontinuierlichen Variablen in der Hundepopulation ( $n = 47$ ), SD = Standardabweichung, ESVI = auf die Körperoberfläche normalisiertes endsystolisches Volumen, EDVI = auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen, LA/Ao = Verhältnis des linken Atriums zum Aortenquerschnitt.

Parameter	Mittelwert	Messbereich	SD
ESVI (ml/m <sup>2</sup> )	126,9	60,7 – 240,1	42,74
EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	171,0	99,2 – 324,4	50,16
LA/Ao	2,3	1,6 – 2,9	0,38
Alter (in Jahren)	7,4	1,3 – 12,8	2,43

### 8.2. Auswertung nach Kaplan-Meier

Die dichotomen Variablen Geschlecht, Synkopen, bilaterales CHF, Vorhofflimmern und VES im Kurzzeit-EKG wurden mit einer Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve und zugehörigem Log-Rank-Test auf ihren prognostischen Wert auf univariater Ebene hin untersucht. Keine der Variablen erlangte statistische Signifikanz auf univariatem Niveau. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven und p-Werte sind in den Abbildungen 5 – 9 im Anhang dargestellt.

### 8.3. Cox-Regression

Für die multivariate Datenanalyse wurde ein Cox Proportional Hazard Modell mit schrittweiser AIC-Selektion durchgeführt. Eine Pearsons Korrelation ergab eine hohe Korrelation der Variablen EDVI und ESVI ( $r = 0,95$ ) und zusätzlich eine etwas höhere negative Korrelation zwischen ESVI und dem Alter ( $r = - 0,579$ ) als zwischen EDVI und dem Alter ( $r = - 0,551$ ). Demnach standen für die multivariate Auswertung dann folgende Variablen zur Verfügung: das Geschlecht, das Alter der Hunde am Tag der Erstvorstellung im Herzversagen, EDVI, LA/Ao, das vorberichtliche Vorhandensein von einer oder mehrerer Synkopen, bilaterales



Herzversagen, Vorhofflimmern und das Vorhandensein von einer oder mehrerer VES im Kurzzeit-EKG.

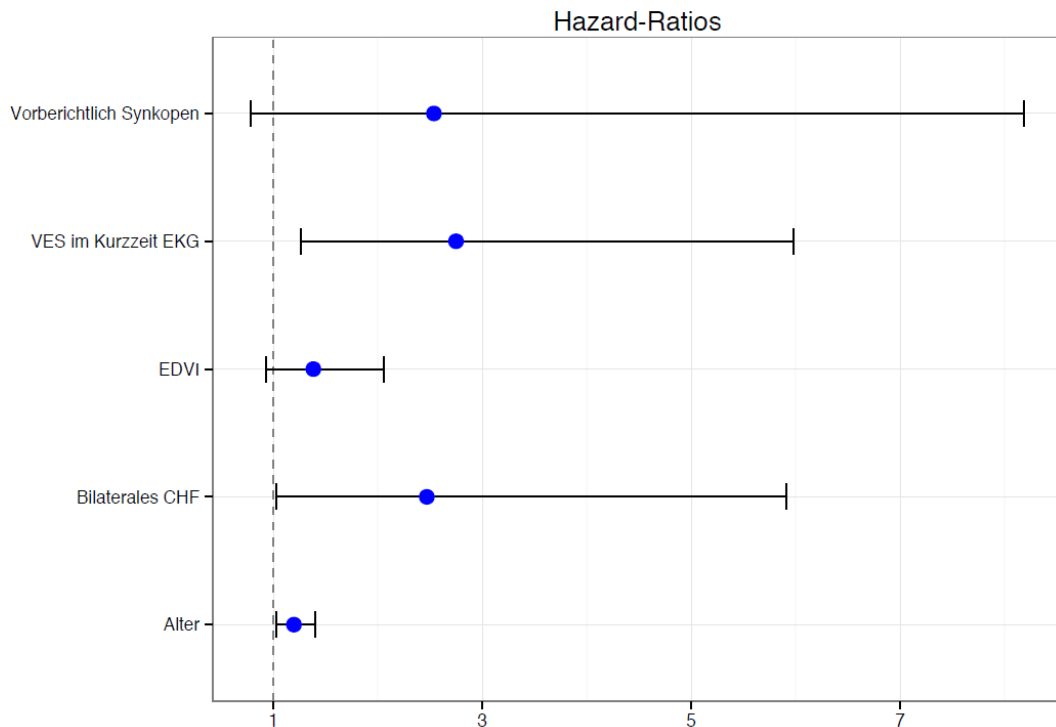
Tabelle 4 zeigt die HR der fünf Variablen, die in der multivariaten Datenanalyse prognostisch für die Überlebenszeit waren. Bei den kontinuierlichen Variablen Alter und EDVI ist jeweils der Effekt auf die HR bei Änderung der Variable um eine Einheit dargestellt. Die Variablen LA/Ao, Geschlecht sowie Vorhofflimmern hatten keinen Effekt auf die Überlebenszeit.

**Tabelle 4:** Hazard ratios und 95 %-Konfidenzintervalle der fünf Variablen des finalen Modells, HR = Hazard ratio, CI = Konfidenzintervall, EDVI = auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen, CHF = kongestives Herzversagen.

Variable	HR	CI
Alter (in Jahren)	1,2	1,02 – 1,40
EDVI (ml/m <sup>2</sup> )	1,01	1,00 – 1,01
Bilaterales CHF	2,5	1,03 – 5,91
Vorberichtlich Synkopen	2,5	0,79 – 8,18
Mindestens eine VES im Kurzzeit-EKG	2,7	1,26 – 5,98

Wird eine Änderung der Variable EDVI um 50 Einheiten (50 ml/ml<sup>2</sup>) angenommen, so beträgt die HR 1,4, bei einer Änderung um 100 Einheiten (100 ml/ml<sup>2</sup>) liegt die HR bei 1,9. Betrachtet man einen Altersunterschied von fünf Jahren so steigt die HR auf 2,4 für die Variable Alter.

Abbildung 4 zeigt eine Graphik der HR der fünf Variablen. Für die Variable EDVI ist hier eine Änderung um 50 ml/ml<sup>2</sup> angenommen.



**Abbildung 4:** Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervalle der fünf Variablen des finalen Modells. Der Effekt der Variable EDVI ist für jeweils 50 Einheiten (50 ml/ml<sup>2</sup>) dargestellt (VES = ventrikuläre Extrasystolen, EDVI = auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen, CHF = kongestives Herzversagen).

## 9. Vergleich der Ergebnisse mit einer Studie von CALVERT et al. (1997)

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden mit einer Studie von CALVERT et al. aus dem Jahre 1997 verglichen (CALVERT et al., 1997b). Dabei handelt es sich um die bisher größte Studie zu Signalement, Überleben und prognostischen Faktoren bei Dobermännern mit CHF aufgrund von DCM. Die Ergebnisse des Vergleichs der beiden Studien sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5:** Vergleich der vorliegenden Studie mit einer Studie von CALVERT et al. aus dem Jahr 1997 mit 66 Dobermännern im CHF aufgrund von DCM, CHF = kongestives Herzversagen, DCM = dilatative Kardiomyopathie.

		Vorliegende Studie	CALVERT et al. (CALVERT et al., 1997b)
Studienpopulation		n = 47	n = 66
Geschlecht	männlich	34 (72,3 %)	55 (83,3 %)
	weiblich	13 (27,7 %)	11 (16,7 %)
Alter in Jahren	median	7,2	7,5
	Mittel	7,4	7,6
Anzahl und Prozentsatz der Hunde mit:	Vorhofflimmern	15/47 (31,9 %)	20/66 (30,3 %)
	Bilateralem CHF	8/47 (17,0 %)	16/66 (24,2 %)
	Vorhofflimmern und bilateralem CHF	6/47 (12,8 %)	10/66 (15,2 %)
Überlebenszeit in Wochen	median	8,3	6,5
	Mittel	19,6	9,65
Todesursachen	Sekudentod	20/47 (42,6 %)	13/66 (19,7 %)
	Euthanasie aufgrund CHF	15/47 (31,9 %)	30/66 (45,5 %)
	CHF	6/47 (12,8 %)	21/66 (31,8 %)
	nicht kardial/unbekannt	6/47 (12,8 %)	2/66 (3,0 %)

Todesrate nach	2 Wochen	11/47 (23,4 %)	17/66 (25,8 %)
	4 Wochen	13/47 (27,7 %)	26/66 (39,4 %)
	8 Wochen	24/47 (51,1 %)	42/66 (63,6 %)
	6 Monaten	36/47 (76,6 %)	61/66 (92,4 %)
	1 Jahr	43/47 (91,5 %)	64/66 (97,0 %)
Vorhofflimmern prognostisch in Kaplan-Meier	nein	ja	
Bilaterales CHF prognostisch in Kaplan-Meier	nein	ja	
Faktoren mit Einfluss auf die Überlebenszeit aus dem multivariaten Modell	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• EDVI</li> <li>• Bilaterales CHF</li> <li>• Vorberichtlich Synkopen</li> <li>• Mindestens eine VES im Kurzzeit-EKG</li> </ul>	Multivariate Auswertung nicht durchgeführt	

## **V. DISKUSSION**

### **1. Studienpopulation**

Die Patientenpopulation der vorliegenden Studie umfasste Dobermänner, welche seit längstens vier Wochen Symptome eines CHF aufgrund einer DCM aufwiesen. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Hunde bereits durch einen anderen Tierarzt mit entsprechender Medikation stabilisiert worden waren oder mit akuten Symptomen ohne jegliche Vorbehandlung an der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt wurden. So waren 34 der 47 Hunde (72,3 %) bereits bei einem anderen Tierarzt in Behandlung gewesen. All diese Hunde waren mit Diuretika behandelt worden. Ein Teil der Hunde erhielt darüber hinaus bereits eine Medikation mit Pimobendan, einem ACE-Hemmer oder Antiarrhythmika. 16 Hunde (34,0 %) waren durch diese Medikation bei Vorstellung an der Medizinischen Kleintierklinik bereits erfolgreich stabilisiert worden (CHIEF-Klassifikation C1). Wichtig für den Einschluss in die Studie war jedoch, dass die ersten Symptome des CHF nicht länger als vier Wochen zurückliegen durften. Die statistische Auswertung beschränkte sich auf die Erstuntersuchung an der Medizinischen Kleintierklinik. Ziel war es zu ermitteln, welche Faktoren bei genau dieser Untersuchung Hinweise auf die Prognose der Überlebenszeit geben konnten. Der zeitliche weitere Verlauf der Erkrankung – und damit die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchungen – sollte daher nicht in die statistische Auswertung einbezogen werden. Die Untersuchung des prognostischen Wertes von im weiteren Verlauf der Erkrankung neu auftauchenden Faktoren, könnte in zukünftigen Studien weitere Einblicke erbringen und eine genauere Prognose zu jedem beliebigen Zeitpunkt im CHF ermöglichen.

### **2. Signalement**

Das mittlere und mediane Alter der Hunde im CHF deckte sich mit den Ergebnissen früherer Studien. So lag das mittlere Alter beim Dobermann im CHF in dieser Studie bei 7,4 Jahren, das mediane Alter bei 7,2 Jahren. Frühere Studien berichteten mittlere Lebensalter von 6,7 – 7,9 Jahren beim Dobermann im CHF (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; DOMANJKO-PETRIČ et al., 2002; O’SULLIVAN et al., 2007). Unterschiede im Alter zwischen Rüden und

Hündinnen existierten in der vorliegenden Studie nicht. Auch bei CALVERT et al. (1997) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Lebensalter zwischen Rüden und Hündinnen nachgewiesen werden (CALVERT et al., 1997b).

In den meisten früheren Studien, die Dobermänner im CHF einschlossen, wurden deutlich mehr Rüden als Hündinnen im CHF vorgestellt (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997b). Auch in der vorliegenden Studie war dies der Fall. Aufgrund dieser ungleichen Verteilung des Geschlechterverhältnisses im CHF war lange Zeit vermutet worden, dass bei Rüden eine Prädisposition für die DCM besteht. Eine neuere Studie von WESS et al. (2010) konnte jedoch zeigen, dass beim Dobermann die beiden Geschlechter gleich häufig von DCM betroffen sind. Lediglich die Ausprägung der Erkrankung unterscheidet sich bei den Geschlechtern: während bei Rüden häufiger echokardiographisch erfassbare Veränderungen im Sinne einer Pumpschwäche des Myokards vorliegen, überwiegen bei Hündinnen die Herzrhythmusstörungen (WESS et al., 2010d). Diese Tatsache kann erklären, warum letztlich auch mehr Rüden im Herzversagen vorgestellt werden als Hündinnen. Da bei früheren Studien Holteruntersuchungen oft fehlten, wurde die DCM bei Hunden, bei denen lediglich Rhythmusstörungen vorlagen, häufig nicht erkannt. Außerdem waren die Dobermann-Besitzer für das Problem der DCM in dieser Rasse vermutlich noch nicht genug sensibilisiert, um ihre Hunde für regelmäßige Screening-Untersuchungen vorzustellen. Da Rhythmusstörungen oft nicht zu Symptomen führen – und wenn dann häufig gleich zum Sekundentod (CALVERT et al., 2000a) – wurden Hunde mit Rhythmusstörungen seltener vorgestellt als Hunde mit evidenten Symptomen des CHF. Unter letzteren waren Rüden tatsächlich häufiger vertreten als Hündinnen.

### **3. Allgemeinuntersuchung**

Besonderer Schwerpunkt wurde bei der Allgemeinuntersuchung auf die kardiovaskulären Komponenten sowie die Bestimmung der Atemfrequenz gelegt. Faktoren aus der Allgemeinuntersuchung wurden in früheren Studien nur selten untersucht und waren meist auch nicht von prognostischem Wert. Daher wurde in der vorliegenden Studie darauf verzichtet, sie in die statistische Auswertung der prognostischen Faktoren einzubeziehen. Sie wurden aber angegeben, um ein möglichst vollständiges Bild der Studienpopulation zu vermitteln.

Die Parameter Pulsqualität, Schleimhautfarbe und KFZ waren bei den meisten Hunden nicht pathologisch verändert. So wiesen 53,2 % der Dobermänner eine normale Pulsqualität auf, bei 40,4 % war der Puls schwach und nur bei zwei Patienten (4,3 %) nicht fühlbar. Die Schleimhäute waren bei 85,1 % der Hunde physiologisch gefärbt. Nur bei 10,6 % der Dobermänner waren sie blass, und bei jeweils einem Hund (je 2,1 %) hyperämisch und zyanotisch. Die KFZ war bei 85,1 % der Patienten physiologisch und nur bei 12,8 % verzögert. Auch in vergleichbaren Studien zeigten die meisten Patienten im CHF physiologische Werte dieser Parameter (CALVERT et al., 1982; TIDHOLM & JÖNSSON, 1997; MARTIN et al., 2010). Dies liegt zum einen daran, dass ein Teil der Patienten bei Vorstellung bereits stabil war. Zum anderen ist es der Prioritätenvergabe des Herzkreislaufsystems geschuldet, dass Symptome des Vorwärtsherzversagens erst sehr spät im Verlauf des CHF auftreten. Funktionen wie ein normaler Blutdruck und die Gewebepfusion werden so lange wie möglich aufrechterhalten, auch wenn sich dadurch die Kongestionssymptome des CHF verschlimmern (KITTLESON, 1998a).

Bei 70,2 % der Hunde konnte ein Herzgeräusch auskultiert werden. Dies ist ein relativ großer Prozentsatz. In früheren Studien wurden Herzgeräusche bei lediglich 13,2 – 40,5 % der Studienteilnehmer festgestellt (CALVERT et al., 1982; MONNET et al., 1995; TIDHOLM & JÖNSSON, 1997; MARTIN et al., 2010). Bei BORGARELLI et al. (2006) hatten 78 % der Hunde mit restriktivem Mitraleinflussprofil ein Herzgeräusch – diese befanden sich jedoch nicht alle im CHF (BORGARELLI et al., 2006).

Die mittlere Herzfrequenz aller Hunde lag auskultatorisch bei 147 Schlägen pro Minute und im Kurzzeit-EKG bei 166 Schlägen pro Minute. Hunde mit Vorhofflimmern wiesen im Kurzzeit-EKG mit durchschnittlich 213 Schlägen pro Minute eine deutlich höhere Herzfrequenz auf als Patienten im Sinusrhythmus (durchschnittliche Herzfrequenz: 144 Schläge pro Minute). In der Literatur werden bei Hunden mit CHF aufgrund von DCM mittlere Herzfrequenzen von 128 bis 200 Schlägen pro Minute berichtet (TIDHOLM & JÖNSSON, 1997; O'SULLIVAN et al., 2007; MARTIN et al., 2009). Der Anteil an Hunden mit Vorhofflimmern, welche die durchschnittliche Herzfrequenz anheben, unterscheidet sich dabei in den Studien.

Die durchschnittliche Herzfrequenz der Hunde ohne Vorhofflimmern in CHIEF-

Klasse C1 lag in der vorliegenden Studie im Kurzzeit-EKG bei 138 Schlägen pro Minute. Demgegenüber stand eine durchschnittliche Herzfrequenz von 149 Schlägen pro Minute bei Hunden ohne Vorhofflimmern in den CHIEF-Klassen C2 und C3. Hunde in den CHIEF-Klassen C2 und C3 zeigen aktuell Symptome eines CHF, während Hunde in der CHIEF-Klasse C1 unter diuretischer Therapie aktuell frei von Symptomen sind. Der relativ geringe Unterschied in den durchschnittlichen Herzfrequenzen zwischen stabilen Hunden und Hunden mit aktuellen Symptomen eines CHF mag überraschen. Ein möglicher Grund für die eher niedrige durchschnittliche Herzfrequenz bei Hunden der CHIEF-Klassen C2 und C3 könnte in einer Verzerrung durch den Einsatz von Antiarrhythmika bestehen. Sechs der 18 Hunde ohne Vorhofflimmern aus den Klassen C2 und C3 standen zum Untersuchungszeitpunkt unter antiarrhythmischer Therapie. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass einige der Hunde aus CHIEF-Klasse C2 nur geringe Symptome des CHF aufwiesen.

Die übrigen Befunde decken sich mit den zu erwartenden Befunden bei Hunden im CHF. So lag die mittlere Atemfrequenz bei 46 Atemzügen pro Minute und war damit eindeutig erhöht. Die Körpertemperatur der meisten Studienpatienten lag im Normalbereich. Dies ist der häufigste Befund für die Körpertemperatur bei Patienten im CHF.

#### **4. Echokardiographie**

Die Befunde der echokardiographischen Untersuchung zeigten das Bild einer DCM bei allen Hunden. Das rechtsparasternale ESVI lag im Mittel bei 123,7 ml/m<sup>2</sup>, das rechtsparasternale EDVI bei 166,6 ml/m<sup>2</sup>. Einschlusskriterien waren ein ESVI von größer als 55 ml/m<sup>2</sup> sowie ein EDVI von größer als 95 ml/m<sup>2</sup>. Die Werte aus der linksapikalen Untersuchung waren mit einem mittleren ESVI von 122,0 ml/m<sup>2</sup> und einem mittleren EDVI von 166,5 ml/m<sup>2</sup> sehr ähnlich. In die statistische Auswertung der prognostischen Faktoren ging der jeweils größere Wert für das EDVI aus der rechtsparasternalen und linksapikalen Untersuchung ein. Die EF lag rechtsparasternal im Mittel bei 26,3 %, linksparasternal bei 27,1 %. Die FS lag bei 12,7 % im Durchschnitt, das LA/Ao bei 2,3.

#### **5. Todesursachen**

Wie bereits bei CALVERT et al. (1997) gezeigt, starben die meisten



Dobermänner eines kardialen Todes, wobei in der vorliegenden Studie 42,6 % am Sekudentod und 44,7 % im Zusammenhang mit ihrem CHF starben. Letztere wurden entweder aufgrund von CHF euthanasiert oder verstarben an den Folgen ihres CHF. Vergleicht man die Todesursachen der beiden Geschlechter so starben tendenziell etwas mehr Hündinnen in Zusammenhang mit ihrem CHF und mehr Rüden am Sekudentod. Dies steht im Gegensatz zu einer Beobachtung von O'GRADY und O'SULLIVAN (2004), die vermuteten, dass Hündinnen im Stadium des CHF eher zum Sekudentod neigten als Rüden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Bei CALVERT et al. (1997) erlitten 19,7 % der Dobermänner den Sekudentod und 77,3 % starben aufgrund von CHF (CALVERT et al., 1997b).

Mit 42,6 % ist die Todesursache „Sekudentod“ in der vorliegenden Studie sehr häufig. Ein möglicher Grund könnte darin liegen, dass alle Dobermänner bedingt durch das Stadium des CHF stark vergrößerte Herzen aufwiesen. In der Humanmedizin ist eine EF von kleiner oder gleich 30 % ein entscheidender Parameter für die Prognose des Sekudentodes (GRIMM et al., 2003; CHUGH, 2010). Auch unveröffentlichte Daten einer Studie von WESS et al., welche Hunde in verschiedenen Stadien einer DCM einschloss, weisen darauf hin, dass ein großes Herz (dargestellt durch ein vergrößertes EDVI) den besten Parameter zur Vorhersage des Sekudentodes darstellt. In der vorliegenden Studie hatten alle Hunde ein stark erhöhtes EDVI. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Parameter zum hohen Prozentsatz der Hunde mit Sekudentod geführt hat, wenn man voraussetzt, dass die Ergebnisse der Studie von WESS et al. auf die Grundgesamtheit der Dobermänner in der vorliegenden Studie übertragbar sind. Aufgrund der kleinen Studienpopulation von nur 47 Dobermännern konnte in der vorliegenden Studie leider keine statistische Auswertung vorgenommen werden zur Aussagekraft der untersuchten Parameter bezüglich der Prognose der Todesart.

Besitzer von DCM-kranken Dobermännern sollten auf die möglichen Outcomes „Sekudentod“ und „Tod durch CHF“ hingewiesen werden und dafür sensibilisiert werden, dass auch mit optimaler Behandlung die Krankheit voranschreitet und es zu einem oder mehreren Rezidiven des CHF kommen kann, obwohl kontinuierlich Diuretika verabreicht werden.

## 6. Überlebenszeit

Die Überlebenszeiten bei Dobermännern im CHF aufgrund von DCM sind in den meisten Studien kurz. In der Regel werden mediane Überlebenszeiten von 14 – 50 Tagen berichtet (CALVERT et al., 1997b; DOMANJKO-PETRIČ et al., 2002; LUIS FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008). Zwei Studien konnten jedoch zeigen, dass die Verabreichung von Pimobendan diese Zeiten auf bis zu 130,5 – 329 Tage erhöhen kann (LUIS FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008).

Auch in der vorliegenden Studie war die mediane Überlebenszeit mit 58 Tagen eher kurz. Dies ist bemerkenswert angesichts der Tatsache, dass jeder Hund in der vorliegenden Studie mit Pimobendan in einer üblichen Dosierung von 0,42 – 0,62 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei bis drei Dosen behandelt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Grundvoraussetzungen der Population der vorliegenden Studie im Hinblick auf unbekannte, nicht untersuchte Parameter nachteilig von den Populationen der beiden Pimobendan-Studien unterschieden. Eine andere mögliche Erklärung für die kurzen Überlebenszeiten in der vorliegenden Studie könnte in der Tatsache begründet liegen, dass ein großer Teil der Hunde nicht wieder vorgestellt wurde. 20 der 47 Hunde erhielten keine weitere Untersuchung am kardiologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik. Ein Teil dieser 20 Hunde verstarb sehr bald nach der Vorstellung an der Medizinischen Kleintierklinik. Vier Hunde starben am Tag der Vorstellung, sechs weitere innerhalb von zwei Wochen und nur acht der 20 Dobermänner, die nur einmalig vorgestellt worden waren, überlebten länger als vier Wochen. Ein positiver Effekt der Medikamentierung kann in einem kurzen Zeitraum von wenigen Stunden bis Tagen nicht unbedingt vorausgesetzt werden. Bei denen, welche länger überlebten, wurden die Gründe, warum diese Tiere nicht wieder vorgestellt wurden, nicht dezidiert erfragt. Jedoch nannten einige Besitzer telefonisch die weite Anfahrt zur Medizinischen Kleintierklinik und den damit verbundenen Stress für den Hund als Grund. Nachdem die Nähe und Erreichbarkeit des Tierarztes für den Besitzer eines herzkranken Hund von elementarer Bedeutung ist, wurden diese Hunde dann gegebenenfalls eher einem einfacher erreichbaren Tierarzt vorgestellt. Möglicherweise tendierten einige dieser Tierärzte bei einer Verschlechterung des Patienten eher zu einer Euthanasie anstatt eine forcierte Diurese oder Optimierung der antiarrhythmischen Therapie

zu versuchen und verkürzten somit die Überlebenszeit des Patienten. Letztlich besteht auch die Möglichkeit, dass zumindest bei einigen wenigen Hunden eine zweite, systemische, unerkannte Erkrankung zu einer Verkürzung der Überlebenszeit geführt hat, wengleich gründliche Allgemeinuntersuchungen durchgeführt wurden, um andere schwerwiegende Erkrankungen weitestgehend ausschließen zu können.

Ein Unterschied in der Überlebenszeit von Hunden, die am Sekudentod verstarben (mediane Überlebenszeit: 53 Tage) und Hunden, die im Zusammenhang mit ihrem CHF verstarben (mediane Überlebenszeit: 56 Tage), konnte in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Wengleich CALVERT und BROWN beweisen konnten, dass der Einsatz von Antiarrhythmika durchaus geeignet ist, den Sekudentod bei Dobermännern zu verzögern, fehlen eindeutige Therapieempfehlungen bisher (CALVERT & BROWN, 2004). Auch in einer Studie von WESS et al. (2015), die eine Amiodaron-Therapie mit einer Kombinationstherapie aus Sotalol und Mexiletin verglich, konnte kein Unterschied in der Überlebenszeit der beiden Dobermanngruppen festgestellt werden (KASÜSKE, 2015). In der vorliegenden Studie kamen bei insgesamt 39 der 47 Hunde im Behandlungsverlauf Antiarrhythmika (Digoxin, Sotalol Hydrochlorid, Mexiletin, Amiodaron Hydrochlorid oder Kombinationen aus diesen Medikamenten) zum Einsatz. Möglicherweise könnte mit Hilfe zukünftiger Studien und Erkenntnisse ein gezielterer Einsatz von Antiarrhythmika den Sekudentod weiter hinauszögern oder sogar verhindern und damit die Überlebenszeiten erhöhen.

## **7. Prognostische Faktoren**

Verschiedene Faktoren wurden auf ihren prognostischen Wert hin untersucht. Die Auswahl der Faktoren erfolgte dabei unter folgenden Gesichtspunkten: Ein Effekt auf die Überlebenszeit erschien unter logischen Erwägungen möglich. Die Messungen der untersuchten Parameter mussten einfach durchführbar und gut reproduzierbar sein. Zum Teil wurden die Faktoren ausgewählt, da frühere Studien ihre Nützlichkeit als prognostische Marker postuliert hatten.

Ausgewählt wurden letztlich die dichotomen Faktoren Geschlecht, vorberichtetes Vorhandensein von einer oder mehrerer Synkopen, bilaterales Herzversagen, Vorhofflimmern und das Vorhandensein von einer oder mehrerer

VES im Kurzzeit-EKG sowie die kontinuierlichen Faktoren Alter, EDVI, ESVI und LA/Ao. Von den beiden Faktoren EDVI und ESVI wurde in der weiteren Folge nur EDVI weiterverwendet, da eine Pearsons Korrelation eine starke positive Korrelation dieser beiden Werte ergab. Die dichotomen Faktoren wurden mit einer Kaplan-Meier-Kurve und dem Log-Rank-Test untersucht. Hierbei konnte jedoch bei keinem der Faktoren eine prognostische Auswirkung auf die Überlebenszeit festgestellt werden. Im multivariaten Cox Proportional Hazard Modell mit schrittweiser AIC-Selektion wurden letztlich die Faktoren Alter, EDVI, bilaterales CHF, Synkopen und VES im Kurzzeit-EKG als prognostisch für die Überlebenszeit identifiziert.

Die multivariate Auswertung ist in der Lage, den potentiellen Einfluss mehrerer Variablen auf einmal zu untersuchen und dabei jeweils auf den Einfluss der anderen Kovariablen zu kontrollieren. Damit ist sie der univariaten Auswertung überlegen. Wenn verschiedene Einflussgrößen gleichzeitig einen Effekt auf die Zielgröße aufweisen können univariate Betrachtungen leicht zu Fehlschlüssen führen. Dennoch wurden univariate Auswertungen nach Kaplan-Meier für einen visuellen Einblick in die Daten sowie um den Vergleich zu einer Studie von CALVERT et al. aus dem Jahr 1997 zu ermöglichen durchgeführt.

### 7.1. **Alter**

Eine Hazard Ratio von 1,2 wurde für das Alter festgestellt. Dies ist im Widerspruch zu zwei früheren Studien: bei TIDHOLM et al. (1997) war ein Alter unter fünf Jahren mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert (TIDHOLM et al., 1997). Auch bei O'SULLIVAN et al. (2007) war ein niedrigeres Lebensalter negativ prognostisch (O'SULLIVAN et al., 2007). Eine andere Studie von BORGARELLI et al. (2006) fand keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Überlebenszeit (BORGARELLI et al., 2006), während bei MARTIN et al. (2010), ähnlich wie in der vorliegenden Studie, ein höheres Alter negativ prognostisch war (MARTIN et al., 2010). Bei der Interpretation der Hazard Ratio muss berücksichtigt werden, dass eine Hazard Ratio immer für eine Veränderung des zugehörigen Parameters um eine Einheit angegeben wird. Für einen ein Jahr älteren Hund liegt also das Risiko zu sterben bei dem 1,2-fachen. Nimmt man einen Unterschied von z. B. fünf Jahren an, so kann auch die entsprechende Hazard Ratio dafür berechnet werden. Diese liegt dann in der vorliegenden Studie bei 2,4, das heißt für einen zehnjährigen Hund ist das Risiko zu sterben 2,4-fach

höher als für einen fünfjährigen Hund. Dies könnte daran liegen, dass mit zunehmendem Lebensalter die DCM schneller voranschreitet, sobald einmal das overte Stadium erreicht wurde. Natürlich könnten auch hier sekundäre, systemische Erkrankungen, die bei einem älteren Hund eben wahrscheinlicher sind als bei einem jüngeren, zu einer Verkürzung der Überlebenszeit geführt haben. Eventuell wurden aber auch Hunde in der vorliegenden Studie zu einem früheren Zeitpunkt euthanasiert, wenn sie sowieso schon ein fortgeschrittenes Lebensalter aufwiesen.

## 7.2. EDVI

Wie bereits in früheren Studien festgestellt, war auch in der vorliegenden Studie ein Parameter der linksventrikulären Größe prognostisch für die Überlebenszeit. Eine Vergrößerung des EDVI um einen Milliliter war mit einer Erhöhung des Sterberisikos um das 1,01-fache verbunden. Ein Unterschied im EDVI von einem Milliliter besitzt keine klinische Relevanz, daher wurden für diesen Parameter – ähnlich wie beim Alter – auch Hazard Ratios für größere Unterschiede im EDVI berechnet. So steigt die Hazard Ratio bei einem angenommenen Unterschied von 50 ml/m<sup>2</sup> auf 1,4, bei einem Unterschied von 100 ml/m<sup>2</sup> auf 1,9.

Bei O'SULLIVAN et al. (2007) stieg das Risiko zu sterben mit einer Vergrößerung von LVIDd oder LVIDs (O'SULLIVAN et al., 2007). Bei BORGARELLI et al. (2006) waren ein ESVI von mehr als 140 ml/m<sup>2</sup> sowie eine EF von weniger als 25 %, ausgewertet auf univariater Ebene mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Test, negativ für die Überlebenszeit (BORGARELLI et al., 2006). MARTIN et al. (2010) identifizierten den auf das Körpergewicht normalisierten LVIDs im multivariaten Modell als besten prognostischen Parameter (MARTIN et al., 2010).

Im Gegensatz zu den früheren Studien wurde in der vorliegenden Studie zum ersten Mal das mit der SSSM bestimmte Ventrikelvolumen untersucht – BORGARELLI et al. (2006) hatten sich der Teichholz-Methode zur Bestimmung des Ventrikelvolumens bedient (BORGARELLI et al., 2006).

Eine Vergrößerung des EDVI ist Ausdruck einer stärkeren Volumenüberladung des linken Ventrikels und damit eines höheren Füllungsdrucks. Da sich bei der DCM aufgrund der Aktivierung des RAAS die Kammerdimensionen des linken Ventrikels stetig vergrößern (KITTLESON, 1998a), überrascht eine prognostische

Bedeutung des EDVI nicht. Der Effekt des EDVI auf die Überlebenszeit erscheint dennoch vergleichsweise gering. Jedoch muss in Betracht gezogen werden, dass alle Hunde der vorliegenden Studie ohnehin schon große Werte für EDVI aufwiesen bedingt durch die Tatsache, dass sich alle Hunde im CHF befanden. In einer solchen Studienpopulation treten keine so großen Varianzen im EDVI auf wie beispielsweise in einer Studienpopulation, die alle Stadien einer DCM und auch gesunde Hunde einschließt. Dadurch könnte sich der Effekt des EDVI verringern im Gegensatz zu einer Studienpopulation, die auch Dobermänner in anderen Stadien einschließt. Eine angenommene Änderung des Ventrikelvolumens um 50 oder gar 100 ml/m<sup>2</sup> im Beispiel ist relativ hoch angesetzt bei einem Hund mit ohnehin schon stark vergrößertem Herzen, illustriert jedoch sehr deutlich den Umstand, dass die HR ansteigt mit einem vergrößerten Unterschied des Parameters.

### 7.3. **Bilaterales CHF**

Bilaterales CHF lag bei 17,0 % der Dobermänner vor. Sein Vorhandensein führte zu einem 2,5-fach erhöhten Sterberisiko. Sowohl bei TIDHOLM et al. (1997) als auch bei BORGARELLI et al. (2006) war das Vorliegen von Aszites ebenfalls negativ prognostisch (TIDHOLM et al., 1997; BORGARELLI et al., 2006). Auch bei MONNET et al. (1995) war ein Pleuralerguss mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert. Diese Studie schloss jedoch nicht nur Hunde im overtten Stadium einer DCM-Erkrankung ein (MONNET et al., 1995). Besonders eindrucksvoll bewiesen CALVERT et al. (1997) die negativ prognostische Aussagekraft von bilateralem CHF, wobei jedoch auf univariater Ebene mit der Kaplan-Meier-Kurve und dem Log-Rank-Test gearbeitet wurde (CALVERT et al., 1997b). Bilaterales CHF könnte Ausdruck eines besonders weit fortgeschrittenen Myokardversagens sein und daher zu einem erhöhten Sterberisiko führen.

### 7.4. **Synkopen**

Hatte ein Hund eine oder mehrere Synkopen erlitten vor der Vorstellung im CHF, so lag die Hazard Ratio bei 2,5 für diesen Parameter. Synkopen bei an DCM erkrankten Dobermännern sind die Folge schwerer Rhythmusstörungen (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1996b; CALVERT et al., 2000a). Möglicherweise repräsentieren Dobermänner mit Synkopen daher eine

Untergruppe mit weiter fortgeschrittener DCM. CALVERT et al. (1997) beobachteten, dass das Auftreten von Synkopen in der Regel mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. So wurde festgestellt, dass viele Patienten während der ersten Synkope verstarben und spätestens die zweite nicht überlebten (CALVERT et al., 1997a). In der vorliegenden Studie hatte ein Hund vorberichtlich drei und ein weiterer sogar fünf Synkopen. Interessant ist außerdem, dass von den fünf Hunden mit vorausgehenden Synkopen letztlich nur einer am Sekudentod verstarb. Zwei von ihnen wurden aufgrund von CHF euthanasiert, einer verstarb an seinem CHF und bei einem weiteren war die Todesursache unklar. Synkopen führten damit zu einem erhöhten Sterberisiko, jedoch konnte in der vorliegenden Studie keine Tendenz für die Todesart des Sekudentods beobachtet werden. Selbstverständlich muss bei der Interpretation dieses Faktors die kleine Anzahl der Tiere mit vorberichtlichen Synkopen berücksichtigt werden. Eine statistische Auswertung der Auswirkung bestimmter Faktoren auf die Todesart war zudem aufgrund der dafür zu kleinen Studienpopulation von 47 Patienten nicht möglich.

#### 7.5. VES im Kurzzeit-EKG

Eine oder mehrere VES im Kurzzeit-EKG führten zu einer 2,7-fach erhöhten Hazard Ratio. 59,6 % der Hunde zeigten mindestens eine VES, bei vier Hunden (8,5 % der Studienpopulation) lag sogar eine Vtach vor (von diesen starben zwei Hunde noch am Tag der Vorstellung). Ein Kurzzeit-EKG ist eine wenig kostenintensive, einfach durchführbare Diagnostikmaßnahme und sollte darüber hinaus sowieso bei jedem Dobermann mit DCM aufgrund des erhöhten Risikos für Rhythmusstörungen bei dieser Rasse vorgenommen werden. Eine Studie von WESS et al. (2010) konnte zeigen, dass das Auftreten von mindestens einer VES in fünf Minuten hoch spezifisch für das Vorliegen von DCM beim Dobermann ist und daher weiterführende Diagnostik erfordert (WESS et al., 2010c). In ähnlicher Weise scheint das Auftreten von VES im CHF beim Dobermann von prognostischem Wert zu sein. Auch MONNET et al. (1995) und MARTIN et al. (2010) bewiesen die Aussagekraft von ventrikulären Arrhythmien für die Überlebenszeit (MONNET et al., 1995; MARTIN et al., 2010). Auch im okkulten Stadium der DCM sind VES von prognostischem Wert. In der PROTECT-Studie von SUMMERFIELD et al. (2012) zur Wirksamkeit von Pimobendan im okkulten Stadium waren ventrikuläre Arrhythmien im Kurzzeit-EKG ein negativ

prognostischer Indikator (SUMMERFIELD et al., 2012). Ebenso konnten SINGLETARY et al. (2012) zeigen, dass mehr als 50 VES im Holter eine signifikant kürzere Überlebenszeit bedeuteten (SINGLETARY et al., 2012). In einer Studie von CALVERT et al. (1997), in der jedoch keine Überlebenszeiten evaluiert wurden, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für den Sekundentod bei Hunden mit ventrikulären Tachykardien, die länger als 30 Sekunden anhielten (CALVERT et al., 1997a).

Selbstverständlich kann ein Kurzzeit-EKG eine Holter-Untersuchung beim Dobermann aufgrund seiner mangelnden Sensitivität nicht ersetzen (WESS et al., 2010c). Da jedoch nur bei 78,7 % der Patienten am Tag der Erstvorstellung eine Holter-Untersuchung durchgeführt wurde, konnte dieser Parameter nicht evaluiert werden. Es zeigte sich jedoch, dass ein Großteil der Dobermänner (nämlich 81,1 % der 37 Hunde mit Holter-Untersuchung) über 100 VES in diesem initialen Holter aufwiesen. Im Stadium des CHF sind also ventrikuläre Rhythmusstörungen sehr häufig.

#### 7.6. Vorhofflimmern, LA/Ao und Geschlecht

15 Hunde (31,9 %) der Studienpopulation zeigten Vorhofflimmern. Einigermaßen überraschend ist die Tatsache, dass Vorhofflimmern auf multivariater Ebene im Cox-Modell nicht prognostisch war. Zahlreiche humanmedizinische Studien bewiesen den negativ prognostischen Charakter von Vorhofflimmern (UNVERFERTH et al., 1984; MIDDLEKAUFF et al., 1991; SWEDBERG et al., 2005). Für den tiermedizinischen Bereich war vor allem die Studie von CALVERT et al. aus dem Jahr 1997 von Bedeutung. Hier wurde nachgewiesen, dass Vorhofflimmern auf univariater Ebene (Kaplan-Meier-Kurve) mit einem früheren Tod assoziiert war (CALVERT et al., 1997b). In einer Studie von BORGARELLI et al. (2006) schienen Hunde ohne Vorhofflimmern eine Tendenz zu längeren Überlebenszeiten aufzuweisen. Statistisch signifikant war das Ergebnis jedoch nicht (BORGARELLI et al., 2006). Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und der Überlebenszeit feststellen (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997).

Vorhofflimmern wird durch CHF begünstigt und verschlechtert seinerseits die myokardiale Leistung vor allem über Mechanismen der tachykardieinduzierten Pumpschwäche (MAISEL & STEVENSON, 2003). Durch schnelles ventrikuläres



Pacing kann beim Hund auch experimentell CHF ausgelöst werden (WILSON et al., 1987). Daher ist sorgfältige Frequenzkontrolle das Hauptziel bei der Behandlung von Vorhofflimmern (KITTLESON, 1998c). Die durchschnittliche Herzfrequenz aller Hunde mit Vorhofflimmern im Kurzzeit-EKG lag in der vorliegenden Studie bei 213 Schlägen pro Minute. Dies war deutlich höher als die durchschnittliche Herzfrequenz der Hunde im Sinusrhythmus (144 Schläge pro Minute). Bei zehn Hunden mit Vorhofflimmern wurde am Tag ihrer Erstvorstellung eine Holter-Untersuchung durchgeführt. Hier betrug die Herzfrequenz im Schnitt 182 Schläge pro Minute bei einem Minimum von durchschnittlich 144 und einem Maximum von durchschnittlich 249 Schlägen pro Minute. Zur Frequenzkontrolle wurden in der vorliegenden Studie Digoxin, Sotalol oder eine Kombination von beidem eingesetzt. Angestrebt wurden durchschnittliche Herzfrequenzen von weniger als 140 – 160 Schlägen pro Minute. Regelmäßige Holterkontrollen dienten der fortwährenden Überprüfung des Therapieerfolges und der Möglichkeit zur Therapieoptimierung. Vielleicht war die Frequenzkontrolle bei den Patienten dieser Studie durch all diese Maßnahmen erfolgreich genug, um den Herzmuskel vor weitergehenden Schäden durch das Vorhofflimmern zu bewahren.

Auch die Größe des linken Atriums, evaluiert über die Messung LA/Ao, war im multivariaten Cox-Modell nicht von prognostischem Wert. Dies könnte daran liegen, dass nicht die absolute Größe des linken Atriums entscheidend ist, sondern vielmehr der intraatriale Druck. Auch für das Einsetzen des CHFs ist letztlich der intraatriale Druck von Bedeutung, der sich in die Lungenkapillaren bzw. aus dem rechten Ventrikel in den Körperkreislauf fortpflanzt (KITTLESON, 1998a). Eventuell wäre die Messung des intraatrialen Drucks daher von prognostischem Wert.

Analog zu früheren Studien war das Geschlecht eines Hundes auch in der vorliegenden Studie nicht von prognostischer Bedeutung (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997; TIDHOLM, 2006; MARTIN et al., 2010). Für die Prognose der Überlebenszeit scheint also die Tatsache nicht relevant zu sein, dass Dobermannrüden einen anderen Krankheitsverlauf als Hündinnen aufweisen, indem morphologische Veränderungen des Herzmuskels bei ihnen häufiger auftreten als bei Hündinnen (WESS et al., 2010d).

## 8. Vergleich mit einer Studie von CALVERT et al.

Die Studie von CALVERT et al. aus dem Jahre 1997 wurde zum direkten Vergleich ausgewählt, da sie die größte derartige Studie ist, welche nur Hunde der Rasse Dobermann einschloss, die sich darüber hinaus alle in der overten Phase einer DCM befanden. Viele andere Studien, welche prognostische Kriterien bei DCM untersuchten, umfassten Hunde verschiedener Rassen, oder auch Tiere im okkulten Stadium. Im Unterschied zur vorliegenden Studie, schloss die Studie von CALVERT et al. (1997) nur Dobermänner ein, deren erste Symptome eines CHF nicht länger als zwei Wochen zurücklagen. Medikationen bei CALVERT et al. (1997) bestanden aus Furosemid, Dobutamin, Digoxin, Captopril, Enalapril, Hydralazin, Milrinon, L-Carnitin und Propranolol. In manchen Fällen wurden Nitroglyzerin und Aminophyllin zur akuten Therapie eingesetzt. Der Wirkstoff Pimobendan wurde damals nicht eingesetzt (CALVERT et al., 1997b).

Der Vergleich mit der Studie von CALVERT et al. (1997) ergab Gemeinsamkeiten im Hinblick auf das Signalement der Dobermänner. In beiden Studien lag der Rüdenanteil deutlich über dem der Hündinnen (CALVERT et al.: 83,3 % Rüden; vorliegende Studie: 72,3 % Rüden) und auch das Alter der Hunde bei ihrer Erstvorstellung im CHF war sehr ähnlich (CALVERT et al. (1997): mittleres Alter von 7,6 Jahren; vorliegende Studie: mittleres Alter von 7,4 Jahren). Auch die Parameter der klinischen Untersuchung ähnelten sich: Vorhofflimmern bestand bei CALVERT et al. (1997) bei 30,3 % der Studienpopulation, in der vorliegenden Studie bei 31,9 %. Bilaterales CHF trat bei CALVERT et al. (1997) bei 24,2 % der Patienten auf (15,2 % hatten Vorhofflimmern und bilaterales CHF). In der vorliegenden Studie hatten 17,0 % der Patienten bilaterales CHF (12,8 % hatten sowohl Vorhofflimmern als auch bilaterales CHF).

Die Frequenz der Todesursachen unterschied sich zwischen beiden Studien. So starben in der vorliegenden Studie mehr Hunde am Sekudentod (42,6 % versus 19,7 % bei CALVERT et al. (1997)), dafür weniger in Zusammenhang mit ihrem CHF (insgesamt 44,7 % versus 77,3 % bei CALVERT et al. (1997)).

Die Überlebenszeit ist in beiden Studien kurz, wenngleich in der vorliegenden geringfügig länger. Im Median lag sie bei CALVERT et al. (1997) bei 6,5 Wochen, in der vorliegenden Studie bei 8,3 Wochen (mittlere Überlebenszeit bei CALVERT et al. (1997): 9,65 Wochen; mittlere Überlebenszeit in dieser Studie:

19,6 Wochen). Auch die Todesraten nach zwei Wochen, vier Wochen, acht Wochen, sechs Monaten und einem Jahr sind jeweils bei CALVERT et al. (1997) geringfügig höher als in der vorliegenden Studie. Insgesamt ist die Überlebenszeit in dieser Studie jedoch – wie oben bereits diskutiert – sehr kurz, obwohl im Gegensatz zur Studie von CALVERT et al. (1997) jeder Hund mit Pimobendan therapiert wurde. Möglicherweise ist dies – zumindest teilweise – bedingt durch den höheren Prozentsatz von Hunden mit Sekudentod in der vorliegenden Studie – wenn man voraussetzt, dass Pimobendan auf das Eintreten des Sekudentods keinen Einfluss hat. Ob dies tatsächlich der Fall ist, müssen zukünftige Studien evaluieren. Immerhin lassen unveröffentlichte Daten von WESS und Mitarbeitern vermuten, dass der wichtigste Risikofaktor für den Sekudentod ein vergrößertes Herz ist. In diesem Fall könnte Pimobendan eventuell auf den Sekudentod sogar einen positiven Einfluss haben.

Der größte Unterschied zu der Studie von CALVERT et al. (1997) besteht darin, dass Vorhofflimmern kein prognostischer Marker in der vorliegenden Studie war. CALVERT et al. (1997) bedienten sich lediglich der Kaplan-Meier-Methode zur Auswertung des prognostischen Wertes der beiden Faktoren Vorhofflimmern sowie bilaterales CHF. Auf univariater Ebene mittels Kaplan-Meier-Kurve war keiner der so untersuchten Parameter in der vorliegenden Studie prognostisch. Da in der Cox-Regression der Einfluss mehrerer Variablen auf das Ereignis untersucht wird, könnte es sein, dass eine andere, von CALVERT et al. (1997) nicht untersuchte Variable, die von ihm vermutete Assoziation zwischen Vorhofflimmern und reduzierter Überlebenszeit besser erklären kann. Bilaterales CHF war in der vorliegenden Studie zumindest im Cox-Modell prognostisch (CALVERT et al., 1997b).

## **9. Limitationen**

Die vorliegende Studie hat Limitationen. Eine Vorbehandlung durch einen anderen Tierarzt war kein Ausschlussgrund, solange die ersten Symptome des CHF nicht länger als vier Wochen zurücklagen. Dadurch kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass vor der Behandlung durch den Haustierarzt auch Symptome eines Rechtsherzversagens vorgelegen hatten, die dann bei Erstvorstellung am kardiologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik aufgrund der aktuellen durch den Haustierarzt verordneten diuretischen Therapie

nicht mehr bestanden. Auch erscheint der Zeitraum von vier Wochen, welcher bis zur Erstvorstellung an der Medizinischen Kleintierklinik erlaubt war, relativ lang, vor allem in Anbetracht der kurzen Überlebenszeit im CHF. Diese Zeitspanne konnte jedoch nicht kürzer gewählt werden, da es allein schon aus logistischen Gründen üblicherweise eine Weile dauert, bis die Patienten in einer Überweisungsklinik vorstellig werden.

Die Medikamentierung ging nicht in die statistische Analyse ein. Die Behandlungen unterschieden sich bei den einzelnen Hunden, vor allem in Hinblick auf die antiarrhythmische und die diuretische Therapie. Insbesondere die Dosierung der diuretischen Therapie hängt jedoch nicht nur vom Krankheitsstadium allein ab. Sie wird auch stark beeinflusst von den eher subjektiven Einschätzungen des jeweils behandelnden Tierarztes. Außerdem muss für einen Hund mit akuten Symptomen des CHF zunächst eine vergleichsweise hohe Dosis an Diuretika gewählt werden, die nach erfolgter Stabilisierung in aller Regel vorsichtig wieder reduziert werden kann. Da in die Studie auch Hunde eingeschlossen wurden, die aktuell bereits stabilisiert waren, sind die Dobermänner in Hinblick auf ihre diuretische Therapie am Tag der Erstvorstellung an der Medizinischen Kleintierklinik nicht untereinander vergleichbar. Die antiarrhythmische Therapie wiederum veränderte sich bei einigen Hunden kontinuierlich, da sie immer wieder an aktuelle Holter-Befunde angepasst wurde. Außerdem lebten einige Dobermänner nicht lange genug, um überhaupt einen Effekt der antiarrhythmischen Therapie voraussetzen zu können.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist bei der europäischen Dobermannpopulation mit einer kumulativen Prävalenz von 58,2 % äußerst häufig. Auf eine okkulte Phase mit einer Dauer von zwei bis drei Jahren folgt das overte Stadium, in dem die Hunde Symptome von linksseitigem oder bilateralem kongestivem Herzversagen (CHF) zeigen. Auch wenn bekannt ist, dass Dobermänner im Vergleich zu anderen Hunderassen im Stadium des CHF kürzere Überlebenszeiten aufweisen, existieren dennoch nur wenige Studien zu Outcome und prognostischen Faktoren in diesem Stadium.

Die vorliegende Studie hatte daher zum Ziel, Signalement, Outcome und prognostische Faktoren bei Dobermännern mit CHF aufgrund von DCM zu untersuchen. Eingeschlossen wurden insgesamt 47 Dobermänner im overten Stadium einer DCM. Die ersten Symptome des CHF durften nicht länger als vier Wochen zurückliegen. Bei jedem Hund wurde eine detaillierte Anamnese erhoben sowie eine Allgemeinuntersuchung, eine echokardiographische Untersuchung und ein Kurzzeit-EKG durchgeführt. Ein Langzeit-EKG und ein Thoraxröntgen wurden je nach klinischem Zustand des Patienten und Indikation bei einem Teil der Dobermänner angefertigt.

Daten aus Signalement, Allgemein- und weiterführender Untersuchung sowie die Todesursachen wurden angegeben. Die Überlebenszeit wurde im Mittel und Median bestimmt und eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Auf ihren prognostischen Wert hin wurden die Variablen Geschlecht, Alter, auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen (EDVI), Verhältnis von linkem Atrium zu Aortaquerschnitt (LA/Ao), das vorberichtliche Vorhandensein von Synkopen, bilaterales CHF, Vorhofflimmern und das Vorhandensein von einer oder mehrerer ventrikulärer Extrasystolen (VES) im Kurzzeit-EKG untersucht. Die dichotomen Variablen wurden zunächst mit einer Kaplan-Meier-Kurve und einem Log-Rank-Test untersucht. Für die multivariate Datenanalyse wurde ein Cox Proportional Hazard Modell mit schrittweiser Selektion unter Verwendung von Akaikes Informationskriterium (AIC-Selektion) berechnet.

Das mittlere und mediane Alter aller Hunde betrug 7,4 und 7,2 Jahre. Rüden waren mit 72,3 % deutlich überrepräsentiert. 31,9 % der Hunde zeigte

Vorhofflimmern und 17,0 % bilaterales CHF. Vorberichtliche Synkopen lagen bei 10,6 % der Dobermänner vor. 59,6 % der Studienpopulation wies mindestens eine VES im Kurzzeit-EKG auf. 42,6 % der Dobermänner verstarben im Folgenden am Sekudentod, 31,9 % wurden aufgrund von CHF euthanasiert und weitere 12,8 % erlagen von selbst den Symptomen des CHF.

Die Überlebenszeit war mit 58 Tagen im Median (mittlere Überlebenszeit: 137 Tage) sehr kurz, obwohl alle Hunde mit Pimobendan behandelt wurden. Frühere Studien berichteten von medianen Überlebenszeiten von 130,5 – 329 Tagen im CHF unter Pimobendan-Therapie. Möglicherweise verstarben einige Hunde zu früh, als dass die Therapie Wirkung zeigen konnte oder wurden aufgrund mangelnder Besitzer-Compliance nicht wieder am kardiologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt, so dass die Therapie nicht beständig optimiert werden konnte.

Auf univariater Ebene (Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Test) erreichte keine der dichotomen Variablen statistische Signifikanz für die Prognose der Überlebenszeit. Auf multivariater Ebene erwiesen sich die Variablen Alter, EDVI, bilaterales CHF, vorberichtliche Synkopen und mindestens eine VES im Kurzzeit-EKG als prognostisch für die Überlebenszeit. Für das Alter in Jahren betrug die Hazard ratio 1,2, für EDVI 1,01 (für eine entsprechende Vergrößerung der EDVI um 50 ml/m<sup>2</sup> bzw. 100 ml/m<sup>2</sup> 1,4 bzw. 1,9), für bilaterales CHF 2,5, für vorberichtliche Synkopen ebenfalls 2,5 und für mindestens eine VES im Kurzzeit-EKG 2,7.

Im Gegensatz zur aktuellen Lehrmeinung, welche wesentlich durch eine Studie von CALVERT et al. aus dem Jahre 1997 geprägt wurde, war Vorhofflimmern in der vorliegenden Studie kein negativ prognostischer Faktor. Bilaterales CHF, welches in der Kaplan-Meier-Auswertung bei CALVERT et al. ebenfalls negativ prognostisch war, zeigte in der vorliegenden Studie auf multivariater Ebene Bedeutung für die Überlebenszeit. Weitere negativ prognostische Faktoren der vorliegenden Studie waren Alter, ein größeres EDVI, vorberichtliche Synkopen und das Vorliegen mindestens einer VES im Kurzzeit-EKG.

## VII. SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common acquired cardiac disease in the European Doberman population with a cumulative prevalence of 58.2%. A protracted occult stage with a duration of two or three years is followed by an overt phase, in which the patient shows symptoms of left or bilateral congestive heart failure (CHF). Doberman Pinschers with DCM are known to have a poorer prognosis compared to other breeds once the stadium of CHF is reached. Nevertheless, only few studies exist describing the outcome and prognostic factors in the final overt stage.

This study aimed to describe the signalment and outcome of Doberman Pinschers with CHF due to DCM. Moreover it intended to identify risk factors for a shorter survival time in those dogs. Included were 47 Doberman Pinschers with DCM that had been in CHF for no longer than four weeks. Data from the patients' history and signalment were obtained. Each dog underwent a clinical and an echocardiographic examination. A short-time-ECG was carried out in every patient. In addition, depending on the clinical state and indication, a Holter-ECG and radiographic examination of the thorax were performed in some dogs.

Data from signalment, clinical and further examinations were reported as well as causes of death. The mean and median survival times were calculated. Several factors were examined for their prognostic value: sex, age, left ventricular end-diastolic volume indexed to body surface area (EDVI), left atrial-aortic root ratio (LA/Ao), history of syncopes, bilateral CHF, atrial fibrillation and the presence of at least one ventricular premature complex (VPC) in the short-time-ECG. The dichotomous variables were statistically evaluated using the Kaplan-Meier-Method and the Log-Rank-test. Additionally a multivariate analysis using a Cox Proportional Hazard Model with stepwise selection based on the use of Akaike's information criterion (AIC-selection) was performed.

The mean and median age of all dogs was 7.4 and 7.2 years. Male dogs were overrepresented (72.3%). 31.9% of the dogs showed atrial fibrillation and 17.0% suffered from bilateral CHF. 10.6% had a history of syncopes and 59.6% showed one VPC at least in the short-time-ECG. Cardiac reasons of death were sudden death in 42.6%, death because of recurrent CHF in 12.8% and euthanasia because

of recurrent CHF in another 31.9% of the study population.

Even with pimobendan therapy, survival times in the present study were short (median survival time: 58 days; mean survival time: 137 days). Former studies reported median survival times of up to 130.5–329 days with pimobendan therapy. Maybe some of the dogs in the present study died too early for the therapy to be able to show any benefit. Moreover, another part of the dogs was never presented again to the cardiologic service of the Small Animal Clinic, so that their medication could not be continually optimized.

Using the univariate analysis (Kaplan-Meier-Method and Log-Rank-test) none of the dichotomous variables was prognostic for survival time. Age, EDVI, bilateral CHF, history of syncope and VPCs on short-time-ECG were negative prognostic in the multivariate Cox-Model. Hazard ratios (HR) were as follows: for age 1.2, for EDVI 1.01 (a 50 ml/m<sup>2</sup> or 100 ml/m<sup>2</sup> increase meant HRs of 1.4 and 1.9 respectively), for bilateral CHF 2.5, for history of syncope 2.5 and for one VPC at least in short-time-ECG 2.7.

In contrast to a study of CALVERT et al. (1997), atrial fibrillation was not a negative prognostic factor in the present study. Bilateral CHF, which was negative prognostic in the univariate Kaplan-Meier-analysis of the study of CALVERT et al., was prognostic on the multivariate level in the present study. Other negative prognostic factors of the present study were age, EDVI, history of syncope and the presence of at least one VPC on the short-time-ECG.



## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, Perego G, Schianni M, Sganzerla P, Guazzi MD. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994; 191: 191-9.

Akgun T, Kalkan S, Tigen MK. Variations of QRS morphology in patients with dilated cardiomyopathy; clinical and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 6: 85.

Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, Courvoisier D, Walter SD, Guyatt GH, Ross HJ. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure a systematic review. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 881-9.

Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-83.

Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1977-85.

Bakhle YS. Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extracts of dog lung. *Nature* 1968; 220: 919-21.

Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.

Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, Marchionni N, Marini M, Masotti G, Porcu

M, Maggioni A. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J* 2003; 4: 607-13.

Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, Isiklar I, Cevik C, Gurel E, Dundar C, Pala S, Mahmutyazicioglu K, Basaran O. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography* 2011; 28: 62-8.

Beier P, Reese S, Holler P, Simak J, Tater G, Wess G. The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2014;

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

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.

Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, Nevo E, Berger RD. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002; 90: 24-8.

Böhm M, Beuckelmann D, Brown L, Feiler G, Lorenz B, Näbauer M, Kemkes B, Erdmann E. Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur Heart J* 1988; 9: 844-52.

Borgarelli M, Tarducci A, Tidholm A, Häggström J. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part II: pathophysiology and therapy. *Vet J* 2001; 162: 182-95.

Borgarelli M, Santilli RA, Chiavegato D, D'Agnolo G, Zanatta R, Mannelli A, Tarducci A. Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 104-10.

Bristow M. Myocardial  $\beta$ -adrenergic receptor downregulation in heart failure. *Int J Cardiol* 1984; 5: 648-52.

Burch GE, Ray CT. A consideration of the mechanism of congestive heart failure. *Am Heart J* 1951; 41: 918-46.

Calvert CA, Chapman WL, 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* 1996a; 10: 235-40.

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

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

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

Calvert CA, Wall M. Effect of severity of myocardial failure on heart rate variability in Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001a; 219: 1076-80.

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* 2001b; 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.

Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 318-26.

Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Braunwald E, ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2001: 503-33.

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

Creager MA, Faxon D, Cutler SS, Kohlmann O, Ryan TJ, Gavras H. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 758-65.

Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, Subbarao R, Bhakta D. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010; 7: 74-80.

Davis JO, Freeman RH. Mechanisms regulating renin release. *Physiol Rev* 1976; 56: 1-56.

Domanjko-Petrič A, Stabej P, Zemva A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: survival, causes of death and a pedigree review in a related line. *J Vet Cardiol* 2002; 4: 17-24.

Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.

Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071-6.

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Häggström J. Cardiomyopathy ETfCD. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 7-19.

Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285: 877-83.

Eschalier R, Ploux S, Ritter P, Haïssaguerre M, Ellenbogen KA, Bordachar P. Nonspecific intraventricular conduction delay: Definitions, prognosis, and implications for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1071-9.

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

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.

Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 95-106.

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

Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-6.

Francis GS. The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 118: 642-8.

Fruhwald FM, Dusleag J, Eber B, Fruhwald S, Zweiker R, Klein W. Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy preliminary results.

Angiology 1994; 45: 763-70.

Fuentes VL. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin Small Anim* 2004; 34: 1145-55.

Fujii Y, Takemoto F, Katz AI. Early effects of aldosterone on Na-K-pump in rat cortical collecting tubules. *Am J Physiol* 1990; 259: F40-F5.

Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-31.

Garg LC, Knepper MA, Burg MB. Mineralocorticoid effects on Na-K-ATPase in individual nephron segments. *Am J Physiol* 1981; 240: F536-F44.

Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004; 50: 1503-10.

Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1385-90.

Gopal DM, Sam F. New and emerging biomarkers in left ventricular systolic dysfunction—insight into dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 516-27.

Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108: 2883-91.

Hansson K, Häggström J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 568-75.

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

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.

Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988; 116: 1455-63.

Holler P, Wess G. Sphericity index and E-point-to-septal-separation (EPSS) to diagnose dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 123-9.

Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, Kligfield P. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol* 1985; 55: 146-51.

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

Huang SK, Messer JV, Denes P. Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 507-12.

Huvelle E, Fay R, Alla F, Cohen Solal A, Mebazaa A, Zannad F. Left bundle branch block and mortality in patients with acute heart failure syndrome: a substudy of the EFICA cohort. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 156-63.



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

Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54.

Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, Kim H-N, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1881-9.

Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2183-92.

Kasüske N (2015) Prospektive, randomisierte Evaluation der Therapie maligner ventrikulärer Arrhythmien beim Dobermann. In: *Medizinische Kleintierklinik. Ludwig-Maximiliansuniversität München, München*. 113

Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-10.

Keogh AM, Freund J, Baron DW, Hickie JB. Timing of cardiac transplantation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61: 418-22.

Kittleson MD. Pathophysiology of heart failure. In: *Small animal cardiovascular medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998a: 136-48.

Kittleson MD. Management of heart failure. In: *Small animal cardiovascular medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998b: 149-94.

Kittleson MD. Diagnosis and treatment of arrhythmias (dysrhythmias). In: Small animal cardiovascular medicine. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998c: 449-94.

Konhilas JP, Irving TC, de Tombe PP. Myofilament calcium sensitivity in skinned rat cardiac trabeculae: Role of interfilament spacing. *Circ Res* 2002; 90: 59-65.

Kron J, Hart M, Schual-Berke S, Niles NR, Hosenpud JD, McAnulty JH. Idiopathic dilated cardiomyopathy: role of programmed electrical stimulation and Holter monitoring in predicting those at risk of sudden death. *Chest* 1988; 93: 85-90.

Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AH, Goldberg LR, Jessup M, Cappola TP. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 183-90.

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

Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.

Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-14.

Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-8.

Lopes R, Solter PF, Sisson D, Oyama MA, Prosek R. Characterization of canine mitochondrial protein expression in natural and induced forms of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2006; 67: 963-70.

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

Lumbers ER. Angiotensin and aldosterone. *Regul Pept* 1999; 80: 91-100.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.

Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 2-8.

Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010; 122: 173-83.

Margulies KB, Hildebrand FL, Lerman A, Perrella MA, Burnett JC. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990; 82: 2226-30.

Martin M, Stafford Johnson MJ, Strehlau G, King JN. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 428-36.

Martin MWS, Stafford Johnson MJ, Celona B. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 23-9.

Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, Mc Sherry F, Williford W, Yusuf S. Incidence,

predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000; 118: 914-22.

Mausberg T-B, Wess G, Simak J, Keller LJM, Drögemüller M, Drögemüller 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: 1-6.

McCullough PA, Hassan SA, Pallekonda V, Sandberg KR, Nori DB, Soman SS, Bhatt S, Hudson MP, Weaver WD. Bundle branch block patterns, age, renal dysfunction, and heart failure mortality. *Int J Cardiol* 2005; 102: 303-8.

McCutcheon LJ, Cory CR, Nowack L, Shen H, Mirsalimi SM, Lahucky R, Kovac L, O'Grady MR, Horne R, O'Brien PJ. Respiratory chain defect of myocardial mitochondria in idiopathic dilated cardiomyopathy of Doberman pinscher dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 1529-33.

Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Bechtold H, Stenen U, Pop T, Leitner E-RV, Andresen D, Meyer J. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 902-7.

Mellins RB, Levine OR, Fishman AP. Effect of systemic and pulmonary venous hypertension on pleural and pericardial fluid accumulation. *J Appl Physiol* 1970; 29: 564-9.

Meurs KM, Magnon AL, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl LB, Towbin JA. Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2001; 62: 33-6.

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, Hendrix KP, Norgard M. Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2008; 69: 1050–3.

Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindblad-Toh K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Hum Genet* 2012; 131: 1319–25.

Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40-8.

Minors SL, O’Grady MR. Heart rate variability in the dog: Is it too variable? *Can J Vet Res* 1997; 61: 134-44.

Moise NS. Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B. Saunders 1999: 331-85.

Monnet E, Orton EC, Salman M, Boon J. Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 12-7.

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.

Morris BJ, Iwamoto HS, Reid IA. Localization of angiotensinogen in rat liver by immunocytochemistry. *Endocrinology* 1979; 105: 796-800.

Muir WWI, Sams RA, Moise NS. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B.

Saunders 1999: 307-30.

Mujais SK, Chekal MA, Jones WJ, Hayslett JP, Katz AI. Modulation of renal sodium-potassium-adenosine-triphosphatase by aldosterone. Effect of high physiologic levels on enzyme activity in isolated rat and rabbit tubules. *J Clin Invest* 1985; 76: 170-6.

Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983; 106: 284-91.

NG KKF, Vane JR. Fate of angiotensin I in the circulation. *Nature* 1968; 218: 144-50.

O'Brien PJ, O'Grady MR, McCutcheon LJ, Shen H, Nowack L, Horne R, Mirsalimi SM, Julian RJ, Grima EA, Moe GW, Armstrong PW. Myocardial myoglobin deficiency in various animal models of congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 721-30.

O'Grady MR, Horne R. Outcome of 103 asymptomatic Doberman Pinschers: incidence of dilated cardiomyopathy in a longitudinal study. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 199 (Abstract).

O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: a 4.5 year follow-up. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 199 (Abstract).

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

O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 894-904.

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

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 81-91.

Oghlakian G, Klapholz M. Vasopressin and vasopressin receptor antagonists in heart failure. *Cardiol Rev* 2009; 17: 10-5.

Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997-2004.

Owczarek-Lipska M, Mausberg T-B, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Wess G, Leeb T. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. *Anim Genet* 2013; 44: 239.

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

Pappenheimer JR, Soto-Rivera A. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am J Physiol* 1948; 152: 471-91.

Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol* 1914; 48: 357-79.

Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action.

Physiol Rev 1977; 57: 313-70.

Pedro BM, Alves JV, Cripps PJ, Stafford Johnson MJ, Martin M. Association of QRS duration and survival in dogs with dilated cardiomyopathy: a retrospective study of 266 clinical cases. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 243-9.

Pereira YM, Woolley R, Culshaw G, French A, Martin MWS. The vasovagal tonus index as a prognostic indicator in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 587-92.

Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J Clin Invest* 1990; 85: 1362-71.

Pruszczyński W, Vahanian A, Ardaillou R, Acar J. Role of antidiuretic hormone in impaired water excretion of patients with congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 599-605.

Richardson P, McKenna WJ, Bristow M. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies *Circulation* 1996; 93: 841-2.

Riegger GAJ, Liebau G, Holzschuh M, Witkowski D, Steilner H, Kochsiek K. Role of the renin-angiotensin system in the development of congestive heart failure in the dog as assessed by chronic converting-enzyme blockade. *Am J Cardiol* 1984; 53: 614-8.

Sakai RR, Nicolaidis S, Epstein AN. Salt appetite is suppressed by interference with angiotensin II and aldosterone. *Am J Physiol* 1986; 251: R762-R8.

Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, Stevenson LW. Predicting death from progressive heart failure secondary to



ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 62-5.

Sha J, Zhang S, Tang M, Chen K, Zhao X, Wang F. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16: 270-5.

Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJ. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70: 171-8.

Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002; 122: 528-34.

Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 709-15.

Simak J, Keller L, Killich M, Hartmann K, Wess G. Color-coded longitudinal interventricular septal tissue velocity imaging, strain and strain rate in healthy Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 1-11.

Singletary GE, Morris NA, O'Sullivan ML, Gordon SG, Oyama MA. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1330-6.

Sisson DD, O'Grady MR, Calvert CA. Myocardial diseases of dogs. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B. Saunders 1999: 581-619.

Skeggs LT, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertensin. *J Exp Med* 1954; 99: 275-82.

Solti F, Vecsey T, Kekesi V, Juhasz-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 882-6.

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

Stabej P, Imholz S, Versteeg SA, Zijlstra C, Stokhof AA, Domanjko-Petrič A, Leegwater PAJ, van Oost BA. Characterization of the canine desmin (DES) gene and evaluation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in the Dobermann. *Gene* 2004; 340: 241-9.

Stabej P, Leegwater PAJ, Imholz S, Versteeg SA, Zijlstra C, Stokhof AA, Domanjko-Petrič A, van Oost BA. The canine sarcoglycan delta gene: BAC clone contig assembly, chromosome assignment and interrogation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in Dobermann dogs. *Cytogenet Genome Res* 2005a; 111: 140-6.

Stabej P, Leegwater PAJ, Stokhof AA, Domanjko-Petrič A, van Oost BA. Evaluation of the phospholamban gene in purebred large-breed dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2005b; 66: 432-6.

Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312-26.

Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, Kobashigawa J, Walden J. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction  $\leq$  20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348-54.

Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Smith S, Patteson M, French A, Culshaw G, Braz-Ruivo L, Estrada A, O'Sullivan ML, Loureiro J, Willis R, Watson P. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers

with preclinical dilated cardiomyopathy (The PROTECT Study). *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1337-49.

Sun JP, James KB, Yang XS, Solankhi N, Shah MS, Arheart KL, Thomas JD, Stewart WJ. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1583-7.

Swedberg K, Kjeksus J, Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988; 62: 60A-6A.

Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303-8.

Szabó BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 978-80.

Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1035-45.

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

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

Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173-95.

Tidholm A, Jönsson L. Dilated cardiomyopathy in the Newfoundland: a study of 37 cases (1983 - 1994). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 465-70.

Tidholm A, Svensson H, Sylvén C. Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 364-8.

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

Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J* 2001; 162: 92-107.

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

Tidholm A. Survival in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure treated with digoxin, furosemide and propranolol: a retrospective study of 62 dogs. *J Vet Cardiol* 2006; 8: 41-7.

Tomaselli GF, Marbán E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 270-83.

Torre-Amione G, Kapadia S, Short D, Young JB. Evolving concepts regarding selection of patients for cardiac transplantation: assessing risks and benefits. *Chest* 1996; 109: 223-32.

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.

Uhley HN, Leeds SE, Sampson JJ, Friedman M. Role of pulmonary lymphatics in chronic pulmonary edema. *Circ Res* 1962; 11: 966-70.

Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Feters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-52.

Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns H, Van Gelder IC, Gosselink A, Lie KI. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart* 1997; 77: 309-13.

Visscher MB, Haddy FJ, Stephens G. The physiology and pharmacology of lung edema. *Pharmacol Rev* 1956; 8: 389-434.

Vollmar A, Fox PR, Meurs KM, Liu S. Dilated cardiomyopathy in juvenile Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 23-7.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-5.

Ware WA, Lund DD, Subieta AR, Schmid PG. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 1475-81.

Wess G, Maeurer 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* 2010a; 24: 1069-76.

Wess G, Mäurer J, Simak J, Hartmann K. Comparison of new reference values of biplane Simpson rule and new M-mode reference values to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with DCM. *American College*

of Veterinary Internal Medicine Forum 2010. Anaheim, California, USA 2010b: 156-7.

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

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

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010e; 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.

WHO/ISFC. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.

Wilson J, Douglas P, Hickey W, Lanocce V, Ferraro N, Muhammad A, Reichek N. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation* 1987; 75: 857-67.

Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MSJ, Ferraro N, Horowitz LN, Reichek N, Josephson ME. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 403-10.

Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis* 2012; 55: 321-31.

Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 53: 163-70.

## IX. ANHANG

**Tabelle 6:** Einteilung des Schweregrads des CHF nach der International Small Animal Cardiac Health Council's Klassifikation (ISACHC-Klassifikation)

Stadium	Beschreibung
I	Asymptomatische Tiere
IA	Im Röntgen ist keine Vergrößerung des Herzens erkennbar
IB	Im Röntgen stellt sich das Herz vergrößert dar
II	Gering- bis mittelgradige Herzinsuffizienz
III	Hochgradige Herzinsuffizienz
IIIA	Ambulante Therapie der Erkrankung möglich
IIIB	Stationäre Aufnahme zur Stabilisierung notwendig

**Tabelle 7:** Einteilung des Schweregrads des CHF nach der Canine Heart Failure International Expert Forum Klassifikation (CHIEF-Klassifikation)

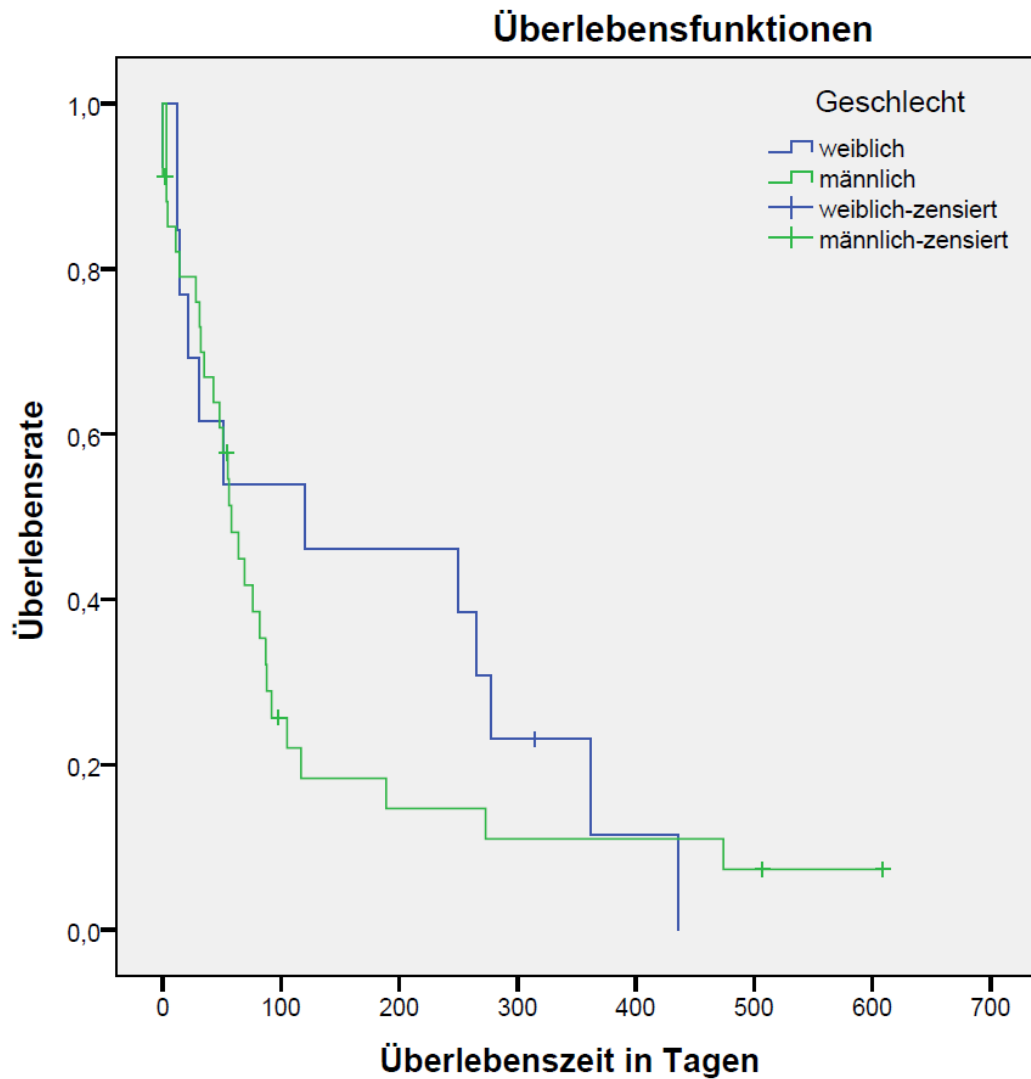
Stadium	Beschreibung
Stadium A	Risiko, eine Herzerkrankung zu entwickeln (z. B. genetische Prädisposition, wie beim Dackel oder Dobermann)
Stadium B	Stadium B1 Dokumentierte Herzerkrankung ohne Herzvergrößerung
	Stadium B2 Dokumentierte Herzerkrankung mit Herzvergrößerung
Stadium C	Stadium C1 Vorangegangene klinische Symptome einer Herzinsuffizienz; aktuell unter Therapie keine Symptome (stabile Herzinsuffizienz)



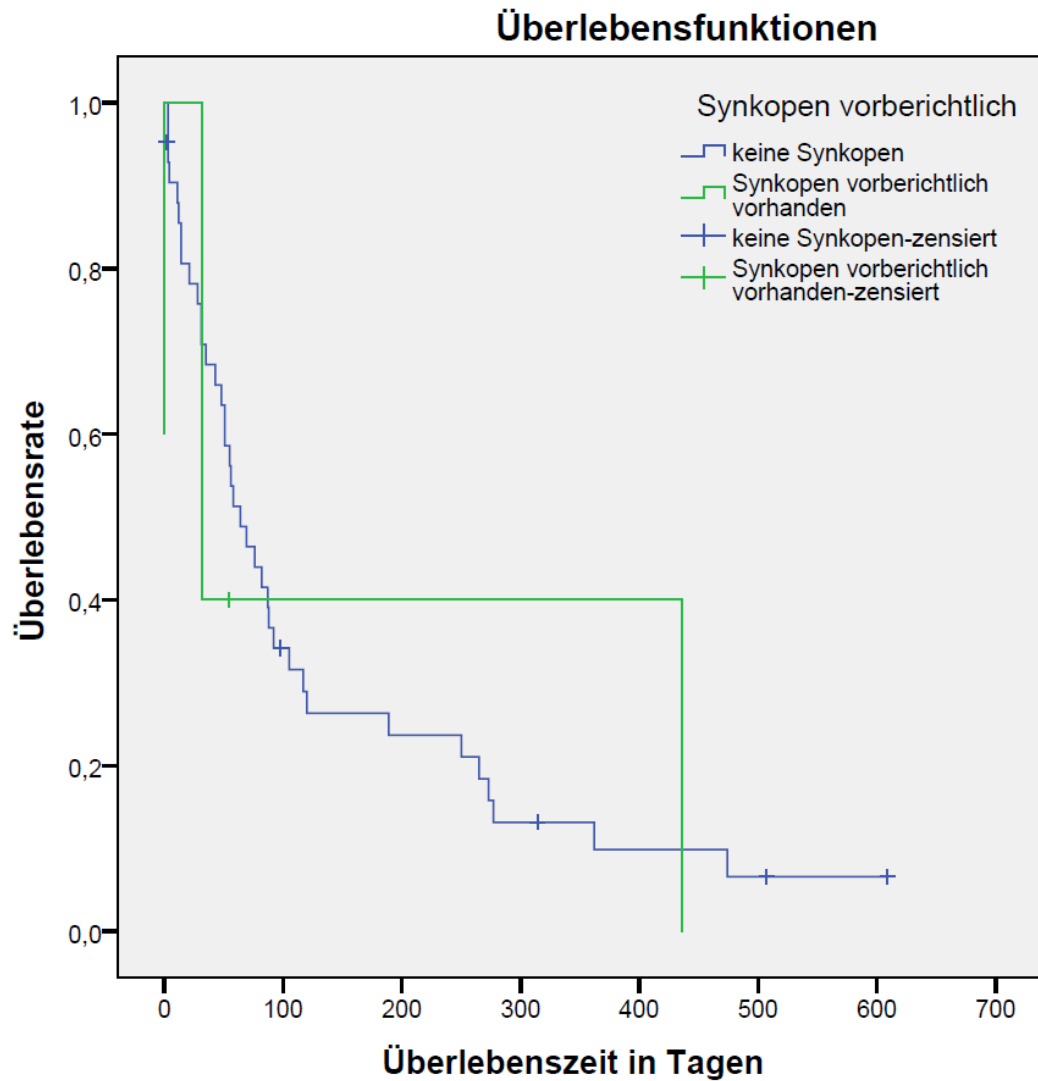
	Stadium C2	Geringe bis moderate Symptome einer Herzinsuffizienz
	Stadium C3	Hochgradige lebensbedrohliche Symptome einer Herzinsuffizienz
Stadium D		Therapieresistente Herzinsuffizienz

**Tabelle 8:** Einteilung der Intensität der Herzgeräusche

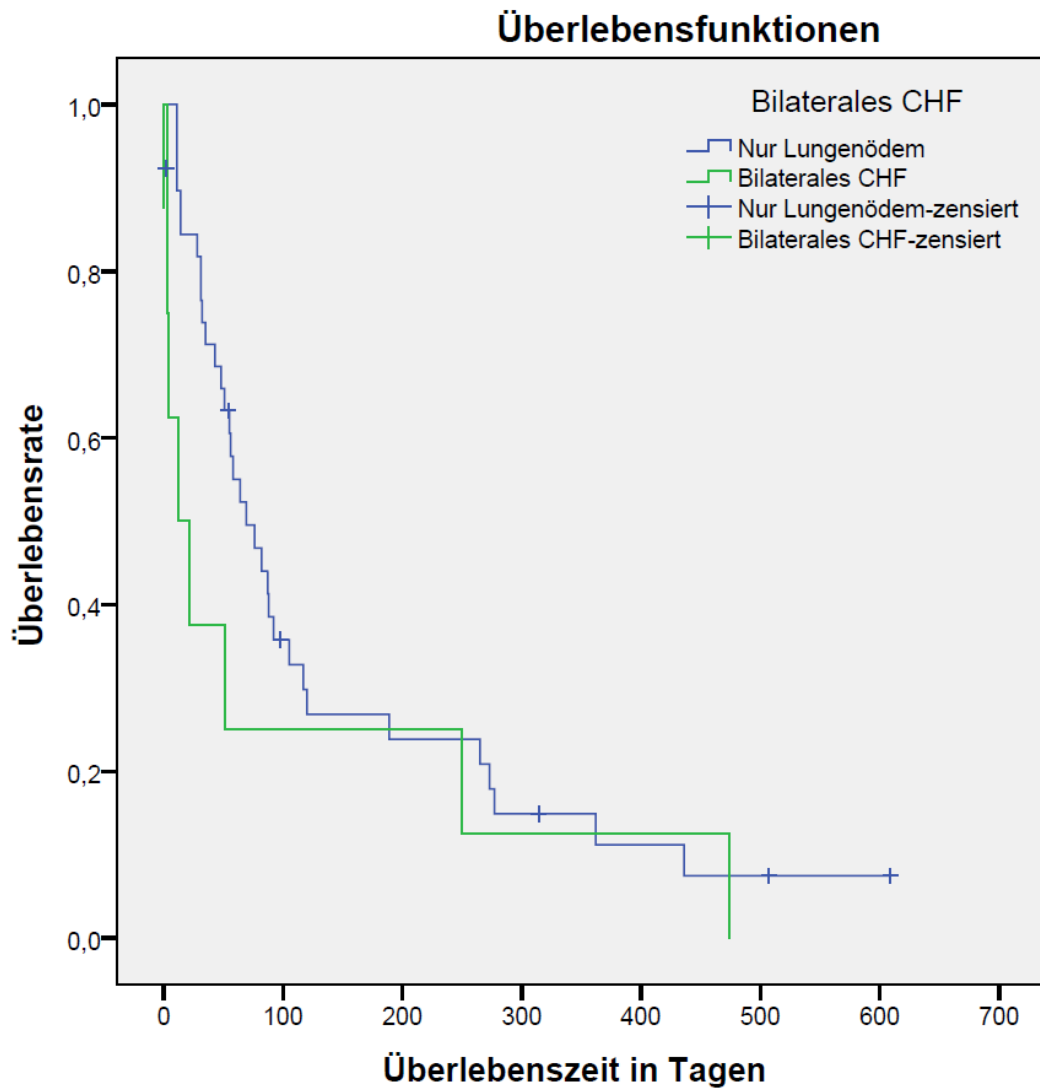
<b>Herzgeräusch: Intensität</b>	<b>Beschreibung</b>
Grad 1 (I)	Sehr leise, nur in einem ruhigen Raum nach einiger Zeit zu hören
Grad 2 (II)	Leise, aber sofort zu hören
Grad 3 (III)	Moderate Lautstärke
Grad 4 (IV)	Lautes Geräusch, aber ohne Thrill
Grad 5 (V)	Sehr lautes Geräusch, mit der Hand kann das Geräusch gefühlt werden (Thrill)
Grad 6 (VI)	Extrem laut, hörbar ohne Kontakt mit der Thoraxwand



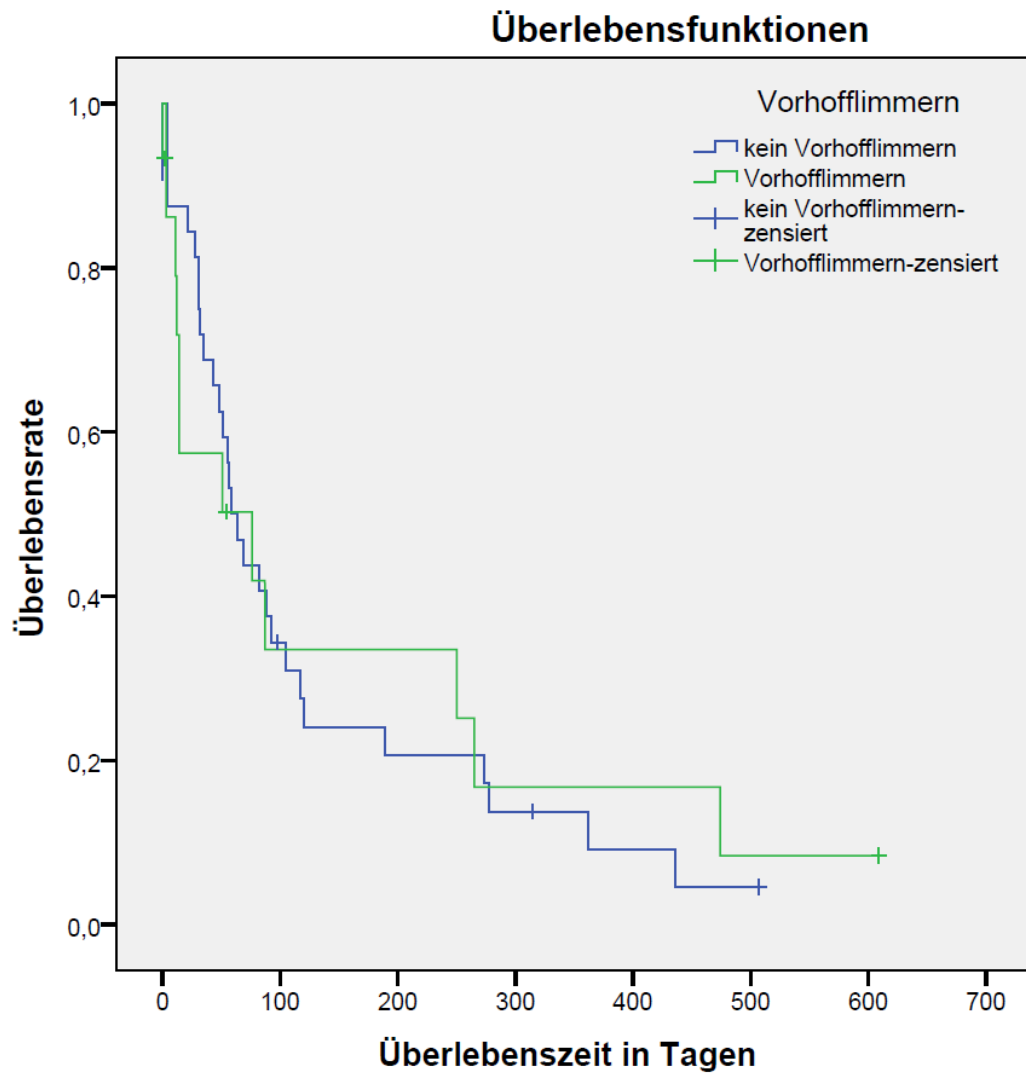
**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurven von 34 Rüden und 13 Hündinnen im CHF aufgrund von DCM. Die x-Achse zeigt die Überlebenszeit in Tagen, die y-Achse die Überlebensrate. Hunde, die eines nicht kardialen Todes starben ( $n = 4$ ) oder bei denen die Todesursache unklar/nicht bestimmbar war ( $n = 2$ ), wurden zensiert. Log-Rank-Test:  $p = 0,476$ .



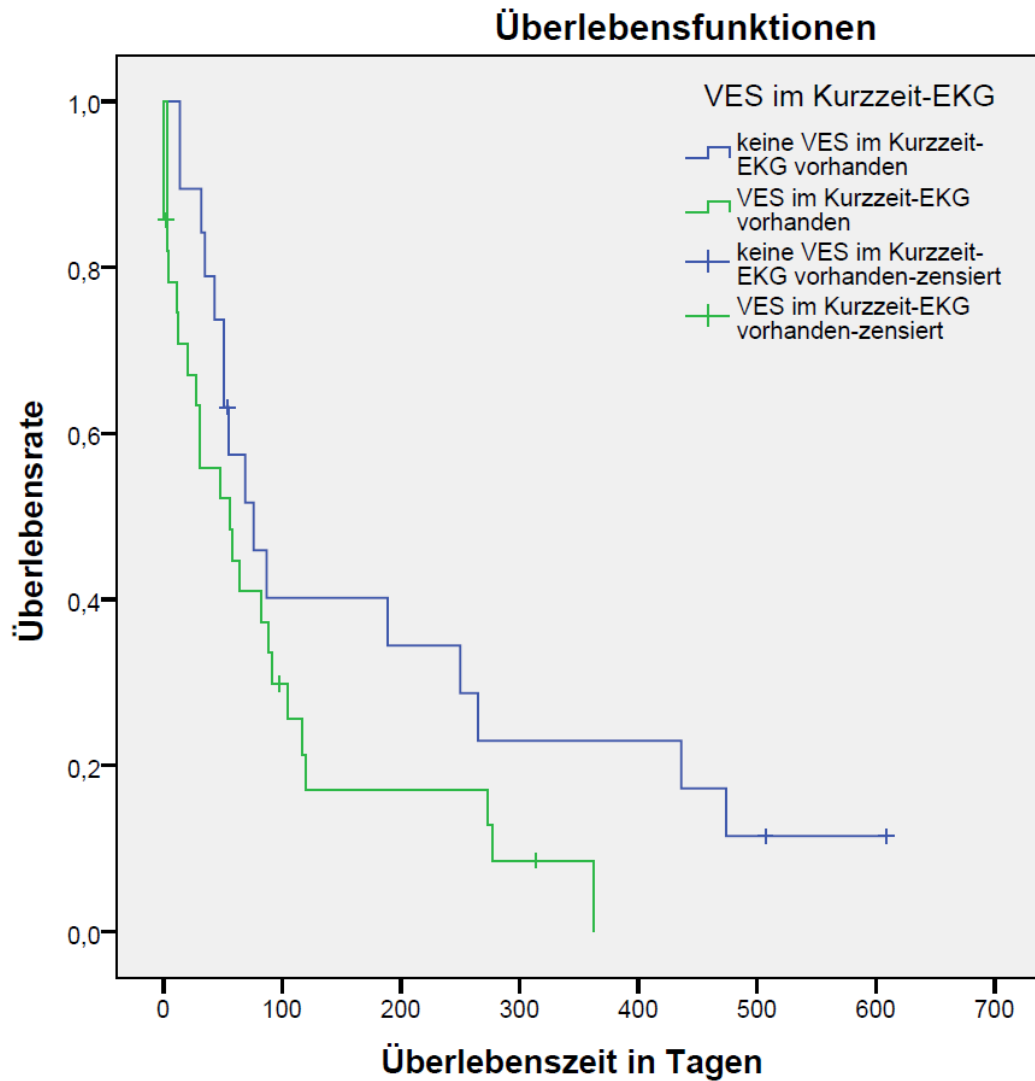
**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurven von 5 Dobermännern mit und 42 Dobermännern ohne vorberichtliche Synkopen im CHF aufgrund von DCM. Die x-Achse zeigt die Überlebenszeit in Tagen, die y-Achse die Überlebensrate. Hunde, die eines nicht kardialen Todes starben ( $n = 4$ ) oder bei denen die Todesursache unklar/nicht bestimmbar war ( $n = 2$ ), wurden zensiert. Log-Rank-Test:  $p = 0,735$ .



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurven von 8 Dobermännern mit bilateralem CHF und 39 Dobermännern mit unilateralem CHF (Lungenödem) aufgrund von DCM. Die x-Achse zeigt die Überlebenszeit in Tagen, die y-Achse die Überlebensrate. Hunde, die eines nicht kardialen Todes starben ( $n = 4$ ) oder bei denen die Todesursache unklar/nicht bestimmbar war ( $n = 2$ ), wurden zensiert. Log-Rank-Test:  $p = 0,231$ .



**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurven von 15 Dobermännern mit Vorhofflimmern und 32 Dobermännern ohne Vorhofflimmern im CHF aufgrund von DCM. Die x-Achse zeigt die Überlebenszeit in Tagen, die y-Achse die Überlebensrate. Hunde, die eines nicht kardialen Todes starben ( $n = 4$ ) oder bei denen die Todesursache unklar/nicht bestimmbar war ( $n = 2$ ), wurden zensiert. Log-Rank-Test:  $p = 0,919$ .



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurven von 28 Dobermännern mit mindestens einer VES im Kurzzeit-EKG und 19 Dobermännern ohne VES im Kurzzeit-EKG im CHF aufgrund von DCM. Die x-Achse zeigt die Überlebenszeit in Tagen, die y-Achse die Überlebensrate. Hunde, die eines nicht kardialen Todes starben ( $n = 4$ ) oder bei denen die Todesursache unklar/nicht bestimmbar war ( $n = 2$ ), wurden zensiert. Log-Rank-Test:  $p = 0,093$  (VES = ventrikuläre Extrasystole).

## **X. DANKSAGUNG**

Abschließend möchte ich mich bei einer Reihe von Personen bedanken, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit von unschätzbarem Wert waren.

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess bedanken für die fortwährende Unterstützung, Motivation und fachlichen Ratschläge. Durch ihn haben wir Jung-Kardiologen eine exzellente kardiologische Ausbildung erhalten. Vielen Dank für die Möglichkeit, tief in die Welt der Tierkardiologie einsteigen zu dürfen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Univ.-Prof. Dr. Kathrin Hartmann, durch die ich erst die Möglichkeit erhalten habe, ein Teil des Kardio-Teams zu werden und diese Dissertation anzufertigen.

Danke Herrn Klima, Herrn Rügamer sowie Herrn Günther für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und ihre endlose Geduld und kompetente Beratung in allen Statistik-Angelegenheiten.

Herzlichen Dank an das gesamte Kardio-Team. Ihr habt zwei wunderbare Jahre mit so viel Leben gefüllt, dass ich sie auf keinen Fall missen möchte. Danke an unsere "Alten" Patty, Juli, Conny und Nadine, die uns so gewissenhaft in die klinische Tätigkeit und griechischen Restaurants eingearbeitet haben. Danke an meine Mitstreiterinnen Maria, Livi und Lena für die unzähligen lustigen Momente und die gegenseitige Unterstützung. Danke an Maria für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Danke an die Residents, unsere "Nachfolger" und alle Befüller der SchokoLade.

Vielen Dank an all meine Freunde und meine Cousine, die maßgeblich an meiner Freizeitgestaltung mitgewirkt haben und sich immer wieder geduldig angehört haben, wie außerordentlich anspruchsvoll und nervenzehrend die Anfertigung einer Dissertation doch ist.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Eltern, welche mich mit finanzieller und natürlich auch moralischer Unterstützung durch die Zeit meiner Doktorarbeit und all die Jahre zuvor getragen haben. Danke an meinen Papa für seine Bereitschaft zu all den Gedankenexperimenten und dem geistigen Input während unzähliger Gassigänge, danke an meine Mama für ihre Bereitschaft sich

meine Sorgen anzuhören und wegzushoppen.

Tausend Dank an das Pölchen, den besten Hund der Welt, und all seine Vorgängerinnen, die meine Liebe zur Tierwelt begründet haben. Ein Leben ohne Hund ist möglich, aber sinnlos.