

**Evaluation klinischer, therapeutischer und echokardiografischer
Parameter zur Vorhersage einer frühen Sterblichkeit bei
dekompensierter Mitralklappenendokardiose**

von Juliane Elisabeth Gaugele

geborene Kienhöfer

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

**Evaluation klinischer, therapeutischer und echokardiografischer
Parameter zur Vorhersage einer frühen Sterblichkeit bei
dekompensierter Mitralklappenendokardiose**

von Juliane Elisabeth Gaugele
geborene Kienhöfer
aus Göppingen

München 2015

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

Lehrstuhl: Medizinische Kleintierklinik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

**Gedruckt mit der 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. Walter Hermanns

Tag der Promotion: 18.Juli.2015

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Mitralklappenendokardiose	3
1.1.	Pathogenese	4
1.2.	Pathophysiologie	4
1.3.	Diagnose und Beurteilung	6
1.3.1.	Klinische Parameter	6
1.3.2.	Röntgenologische Parameter	7
1.3.3.	Echokardiographische Parameter	8
1.3.3.1.	Zweidimensionale Echokardiografie des Mitralklappenapparates	8
1.3.3.2.	Messungen des linken Atriums	10
1.3.3.3.	Messungen des linken Ventrikels durch Motion-Mode	11
1.3.3.4.	Messungen mit der Simpson-Scheibchen-Summationsmethode	12
1.3.3.5.	Dopplerechokardiografie	14
1.4.	Klassifikationsmöglichkeiten der Mitralklappenendokardiose	15
1.4.1.	Die ISACHC Klassifikation	15
1.4.2.	Modifizierte NYHA Klassifikation	16
1.4.3.	Die CHIEF Klassifikation	17
1.4.4.	Klassifikation der Guidelines for Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Disease	17
1.5.	Prognostische Parameter	18
1.6.	Komplikationen der Mitralklappenendokardiose	19
1.6.1.	Pulmonale Hypertonie	19
1.6.2.	Rupturierte Chordae Tendineae	21
1.6.3.	Ruptur des linken Atriums und sekundärer ASD	21
1.6.4.	Rhythmusstörungen	24
2.	Therapie im dekompensierten Stadium	25
2.1.	Entwässernde Medikamente	25
2.1.1.	Furosemid	26
2.1.2.	Torasemid	26
2.1.3.	Hydrochlorothiazid	26
2.1.4.	Spirolacton	27

2.2.	ACE-Inhibitoren.....	27
2.2.1.	Renin-Angiotension-Aldosteron System.....	28
2.2.2.	ACE-Inhibitoren im Stadium der dekompensierten Mitralendokardiose ..	30
2.3.	Pimobendan.....	31
III.	MATERIAL UND METHODEN	34
1.	Studienpopulation	34
2.	Ein- und Ausschlusskriterien	34
3.	Überlebenszeitgruppen	34
4.	Untersuchungen.....	35
4.1.	Signalement und Anamnese	35
4.2.	Klinische und kardiovaskuläre Untersuchung.....	36
4.3.	Elektrokardiographie	36
4.4.	Echokardiographie	36
4.4.1.	Zweidimensionale Echokardiographie	37
4.4.2.	M-Mode Echokardiographie	37
4.4.3.	Simpson-Scheibchen-Summationsmethode	38
4.4.4.	Dopplerechokardiographie	38
5.	Therapiegruppen.....	38
6.	Statistische Auswertung.....	39
6.1.	Generalisierte Lineare Modelle	40
6.1.1.	Erstes Modell.....	40
6.1.2.	Zweites Modell.....	40
6.1.3.	Drittes Modell	41
6.1.4.	Sensitivitätsanalyse	41
IV.	ERGEBNISSE	42
1.	Charakterisierung der Studienpopulation.....	42
2.	Überlebenszeitgruppen	43
3.	Elektro- und echokardiografische Parameter	45
4.	Therapie	53
5.	Generalisiertes lineares Modell.....	56
5.1.	Erstes Modell.....	56

5.2.	Zweites Modell.....	57
5.3.	Drittes Modell	58
5.4.	Sensitivitätsanalyse	58
5.5.	Anschauungsbeispiel.....	60
V.	DISKUSSION	62
1.	Studienpopulation	62
1.1.	Zusammensetzung der Studienpopulation	62
1.2.	Todesursache	63
1.3.	CHIEF	63
2.	Echokardiografische Parameter	64
2.1.	Herzfrequenz während der Echokardiographie.....	64
2.2.	Zweidimensionale Echokardiographie	65
2.3.	Messwerte des linken Ventrikels	66
2.4.	Messwert des linken Atriums	68
2.5.	Pulmonale Hypertension	69
2.6.	Einflussfaktoren	70
3.	Therapie	70
4.	Limitationen und Ausblick.....	73
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	76
VII.	SUMMARY.....	78
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	80
IX.	ANHANG	98
X.	DANKSAGUNG	99

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACE-I	ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzym Inhibitor)
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
Afib	Vorhofflimmern (Atrial fibrillation)
ASD	Atriumseptumdefekt
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BW	Körpergewicht in kg
CHF	kongestives Herzversagen (Congestive heart failure)
CHIEF	Canine Heart failure International Expert Forum
CKCS	Cavalier King Charles Spaniels
ECD	Early cardiac death (Gruppe der kardial bedingt Kurzzeitüberlebenden)
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDV/BSA	Enddiastolisches Volumen auf die Körperoberfläche normalisiert
EF	Ejektionsfraktion in %
ESV	Endsystolisches Volumen
ESV/BSA	Endsystolisches Volumen auf die Körperoberfläche normalisiert
FS	Verkürzungsfraction (fractional shortening) in %
GLM	generalisiertes Lineares Model
IQR	Interquartilabstand (interquartil range)
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
LA/Ao	Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta

LTS	Long-term survivor (Gruppe der Langzeitüberlebenden)
LVIDd	diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVIDd-N	Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVIDs	systolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVIDs-N	Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels
MKE	Mitralklappenendokardiose
MKP	Mitralklappen Prolaps
M-Mode	Motion mode
MR	Mitralklappenregurgitation
NYHA	New York Heart Association
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Pulmonary capillary wedge pressure)
PE	Perikarderguss
PH	Pulmonale Hypertonie
PR	Pulmonalregurgitation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SR	Sinusrhythmus
SSSM	Simpson-Scheibchen-Summationsmethode
ST	Standard Therapie
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TR	Trikuspidalregurgitation
TT	Triple-Therapie
VES	Ventrikuläre Extrasystole

VHS Vertebral Heart Size

I. EINLEITUNG

Bei der Mitralklappenendokardiose (MKE) handelt es sich um die häufigste erworbene Herzerkrankung bei Hunden (DETWEILER & PATTERSON, 1965; BUCHANAN, 1999). Im Verlauf der Erkrankung entwickeln manche Hunde schwerwiegende Symptome durch ein kongestives Herzversagen (CHF) (BORGARELLI et al., 2008). Unabhängig von der verabreichten Therapie sterben die meisten Hunde innerhalb eines Jahres nach der ersten klinischen Episode im CHF aufgrund ihrer Herzerkrankung (ETTINGER et al., 1998; BENCHSTUDYGROUP, 1999; HÄGGSTRÖM et al., 2008). Bei genauer Betrachtung der Überlebenskurven wird ersichtlich, dass zu Beginn einige Hunde relativ früh versterben im Vergleich zu anderen, die deutlich länger überleben (HÄGGSTRÖM et al., 2008; WOLF et al., 2012). Unklar sind die Ursachen für die unterschiedliche Geschwindigkeit der Progression der MKE im CHF. Außerdem sind noch keine prognostischen Parameter für eine besonders frühe Sterblichkeit in diesem Stadium der Erkrankung bekannt.

Obwohl sehr großes wissenschaftliches Interesse an der MKE und dem CHF besteht, ist es momentan unklar welches Behandlungsprotokoll in diesem Stadium als optimal angesehen werden kann. Die QUEST Studie konnte durch die Verabreichung von Pimobendan im Vergleich zu der Gabe eines *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* (ACE-I) zusätzlich zu Furosemid einen signifikant längeren Zeitraum bis zum Erreichen des Endpunktes nachweisen. Dabei war die mediane Überlebenszeit in der Pimobendan Gruppe mit 267 Tage deutlich länger als die in der ACE-I Gruppe mit 140 Tage (HÄGGSTRÖM et al., 2008). Die ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) Guidelines wiederum empfehlen momentan die Gabe von Furosemid, Pimobendan und einem ACE-I als sogenannte Triple-Therapie (TT) im CHF, allerdings basiert diese Empfehlung auf Expertenmeinung und nicht auf wissenschaftlichen Studien (ATKINS et al., 2009).

Daher war das Ziel der vorliegenden Studie (1) klinische und echokardiographische Parameter der ersten Untersuchung im CHF zu finden, die jene Hunde identifizieren können, die ein höheres Risiko haben innerhalb sehr kurzer Zeit im CHF an ihrer MKE zu versterben und (2) herauszufinden, ob es

durch die zusätzliche Gabe eines ACE-I zur Standard Therapie (ST; Pimobendan und Furosemid) einen positiven Kurzeiteffekt auf die Sterblichkeit und die Prognose gibt.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Mitralklappenendokardiose

Die MKE ist die häufigste erworbene Herzerkrankung beim Hund und Ihre Prävalenz nimmt mit dem Alter der Tiere zu (DETWEILER & PATTERSON, 1965; BUCHANAN, 1999; OLSEN et al., 1999; PEDERSEN & HAGGSTROM, 2000). Vermehrt tritt die Erkrankung bei kleinen Rassen auf und männliche Tiere scheinen gegenüber weiblichen überrepräsentiert zu sein und zeigen eine schnellere Progression (BUCHANAN, 1999; OLSEN et al., 1999; SERFASS et al., 2006). In den USA wird von einer Rasseprädisposition für Zwerg- und Toy Pudel, Mini Schnauzer, Chihuahuas, Cocker Spaniels, Pekinesen, Fox Terrier und Boston Terrier berichtet (BUCHANAN, 1999). Zu den Rassen die in Europa häufig betroffen sind gehören neben kleinen Mischlingen, Yorkshire Terrier, Zwergpudel, Shi Tzu, Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) und Dackel (OLSEN et al., 1999; SERFASS et al., 2006; BORGARELLI et al., 2008; GARNCARZ et al., 2013). Aber auch größere Hunderassen wie Deutsche Schäferhunde und Doggen entwickeln im Vergleich zu anderen großen Rassen überproportional oft eine MKE (BORGARELLI et al., 2004; PARKER & KILROY-GLYNN, 2012). Bei CKCS wird besonders häufig die Diagnose MKE gestellt und im Vergleich mit anderen Rassen entwickeln diese die Erkrankung schon im jungen Alter (SISSON et al., 1999; SERFASS et al., 2006).

Bei CKCS und Dackel wird von einer Erblichkeit der MKE ausgegangen (SWENSON et al., 1996; OLSEN et al., 1999; LEWIS et al., 2011; MADSEN et al., 2011). Bei Dackeln mit Mitralklappen Prolaps (MKP) wird ein polygenetischer Erbgang vermutet (OLSEN et al., 1999). Swenson et al. führten eine Studie mit CKCS durch, bei der aufgrund der auskultatorischen Ergebnisse von Elterntieren und deren Nachkommen neben dem polygenetischen Erbgang vermutet wurde, dass die Ausprägung der MKE multifaktoriell beeinflusst wird (*multifactorial, polygenetic threshold trait*) (SWENSON et al., 1996). Madsen et al. konnten bei CKCS zwei Genloci finden, die sich in Zusammenhang mit einer Entwicklung der MKE bringen ließen (MADSEN et al., 2011).

1.1. Pathogenese

Im Vergleich zu den Mitralklappen gesunder Hunde erscheinen die Klappensegel von Hunden mit MKE verdickt, verformt, verkürzt und knotig verändert. Diese Veränderungen treten vor allem an den Rändern der Mitralklappe auf. Auch die Chordae tendineae sind von dieser Degeneration betroffen (CORCORAN et al., 2004; RUSH, 2009). Die Mitralklappe besteht mikroskopisch aus mehreren Schichten. Die Atrialis, mit einer dünnen Endothelzell Schicht, elastischen Fasern, Fibroblasten und glatter Muskulatur, begrenzt die Klappensegel vorhofseitig. Es folgt ventrikelwärts die Spongiosa Schicht, welche reich an Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen ist. Die Fibrosa Schicht hingegen besteht überwiegend aus dicht gepackten Kollagen Bündeln mit vereinzelt Fibroblasten (LIU & FOX, 1999; AUPPERLE & DISATIAN, 2012; FOX, 2012). Apikal begrenzt werden die Segel durch die Ventrikularis Schicht, eine dünne Schicht, die wie die Atrialis aufgebaut ist nur ohne glatte Muskelzellen (LIU & FOX, 1999; FOX, 2012). Bei Hunden mit MKE reichern sich in der Atrialis veränderte interstitielle Zellen an. Im fortgeschrittenen Stadium nimmt die Anzahl der Glykosaminoglykane und Proteoglykane in der Spongiosa Schicht zu. Diese können auch in die anderen Schichten eindringen. Außerdem kommt es zu einer Verminderung der Kollagenfasern, Veränderungen in den Kollagenbündeln und -fasern. Dies führt zur Desorganisation der einzelnen Schichten. Proteoglykane, die hauptsächlich in der extrazellulären Matrix vorkommen, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase und Matrix-Metalloproteinasen sollen ebenfalls an der Degeneration der Mitralklappe beteiligt sein. Außerdem konnten Veränderungen der Endothel- und Interstitiumzellen nachgewiesen werden. Die Degeneration kann auch die Chordae tendineae betreffen (CORCORAN et al., 2004; OLSEN et al., 2009; AUPPERLE & DISATIAN, 2012).

Man geht davon aus, dass bei ca. 60 % der Fälle die Mitralklappe allein betroffen ist. Die Trikuspidalklappe weist mit ungefähr nur 10 % solitär und mit ca. 30 % gemeinsam mit der Mitralklappe Veränderungen im Sinne einer Endokardiose auf. Die Aorten- und Pulmonalklappe wiederum sind nur sehr selten geschädigt (KITTLESON & KIENLE, 1998).

1.2. Pathophysiologie

Die veränderte Mitralklappe führt zu einer Mitralklappenregurgitation (MR) und so zu einem Pendelvolumen zwischen dem linken Atrium und dem linken

Ventrikel, dadurch kommt es zu einem reduzierten kardialen Auswurf. In Folge dessen verringern sich der systemische Blutdruck und die Durchblutung der Niere. Kompensationsmechanismen, die im Verlauf der Erkrankung auftreten, beinhalten die Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und die Herunterregulation des parasympathischen Nervensystems (NAGATSU et al., 1994; KITTLESON & KIENLE, 1998; RUSH, 2009; SISSON, 2009). Durch diese Mechanismen kommt es bei der Progression der MKE zur Vasokonstriktion, Natrium-Retention, erhöhter Herzfrequenz, gesteigerter Kontraktilität und zur Volumenüberladung des linken Atriums und des linken Ventrikels (RUSH, 2009; SISSON, 2009).

Ihren Teil tragen auch die immer wieder als einzigartig beschriebenen, Bedingungen bezüglich der Vor- und Nachlast bei MR bei. Durch die nicht dicht schließende Mitralklappe kann vor allem in der frühen Systole Blut in das Niederdruckgebiet des linken Vorhofs fließen. Es kommt dadurch zu einer erniedrigten Nachlast. Die Regurgitation an sich bedingt eine vermehrte Füllung des linken Atriums, was zu erhöhten Druckverhältnissen in diesem führt. Dieser erhöhte links atriale Druck wiederum trägt zu einer erhöhten Vorlast bei. In der Diastole wird in dessen Folge der Frank-Starling Mechanismus in Gang gesetzt, was zu einer erhöhten Kontraktilität führt (ECKBERG et al., 1973; KITTLESON & KIENLE, 1998; SISSON et al., 1999; BONAGURA & SCHOBBER, 2009; CHETBOUL & TISSIER, 2012). Durch die insuffiziente Mitralklappe kommt es zu einer reinen Volumenüberladung und dadurch zu einem erhöhten diastolischen Wandstress. Auf diese Begebenheit reagieren die Kardiomyozyten indem sie neue Sarcomere in Reihe nachbilden, das bedeutet Ende an Ende und nicht parallel zueinander, wie bei Erkrankungen die zu einer Verdickung des Herzmuskels führen. Die Konsequenz daraus ist eine exzentrische Hypertrophie (SISSON, 2009). Durch die Volumenüberladung des linken Ventrikels kommt es auch zu einer Dilatation des Mitralanulus, was wiederum zu einer verschlechterten Koaptation der Mitralklappensegel, einer erhöhten Regurgitation und starker Beanspruchung der Mitralklappensegel und der Chordae tendineae führt (FOX, 2012).

Zum Tod durch die MKE kommt es meistens durch das CHF, aber manche Tiere sterben auch am plötzlichen Herztod (BORGARELLI et al., 2008). Klinische Anzeichen des CHFs sind Dyspnoe, Schlappeheit, Leistungsinsuffizienz und

Flüssigkeitseinlagerungen, welche zu einem Lungenödem und/oder Aszites führen können. Ausgelöst wird das Herzversagen durch die verminderte Füllungsmöglichkeit und/oder den verringerten Auswurf des Herzens (HUNT et al., 2001). Zum kongestiven Linksherzversagen mit Husten, Dyspnoe und Lungenödem, wie es klassischerweise bei MKE Hunden ausgeprägt ist, kommt es wenn der Druck in den Lungenkappilaren (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*, PCWP) über 25 mmHg ansteigt (SISSON, 2009). Dieser Druck ist gleichzusetzen mit den Druckverhältnissen im linken Atrium.

1.3. Diagnose und Beurteilung

Das durch eine MR ausgelöste Herzgeräusch hört man typischerweise am lautesten links apikal über dem Bereich der Mitralklappe und des linken Atriums. Das Geräusch kann holosystolisch oder pansystolisch bei stärker ausgeprägter MR, oder auch in der frühen Systole, bei geringgradiger MR, zu hören sein (PEDERSEN et al., 1999; SISSON & ETTINGER, 1999). Echokardiographisch kann die Diagnose MKE bestätigt werden (BUCHANAN, 1999; HANSSON et al., 2002).

1.3.1. Klinische Parameter

Ein Herzgeräusch wird klassischerweise in Grad 1 - 6 eingeteilt. Wobei Grad 1 für ein sehr leises Geräusch steht, das man nur bei absoluter Ruhe und etwas Übung mit einem Stethoskop hören kann. Grad 6 wiederum repräsentiert ein sehr lautes Herzgeräusch, das man auch ohne Stethoskop hören kann und an der Brustwand spürt (SISSON & ETTINGER, 1999). Eine Studie aus der Humanmedizin belegt eine Korrelation der Intensität des Herzgeräusches von MR und Aortenregurgitation mit dem Schweregrad der Regurgitation. Eine Ausnahme stellten hierbei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen und funktioneller MI dar, bei ihnen ergab sich keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Lautstärke des Herzgeräusches (DESJARDINS et al., 1996). Bei CKCS und Dackeln mit MKE konnte ebenfalls eine Korrelation der Intensität des Herzgeräusches mit dem Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden (HÄGGSTRÖM et al., 1995; GARNCARZ et al., 2013). In einer anderen Studie mit Hunden mit geringgradiger MKE korrelierte die Intensität des Herzgeräusches mit der mittels Farbdoppler dargestellten MR bezüglich der Auskultation erfahrener Tierärzte. Bei der Auskultation durch unerfahrene Personen konnte

keine Korrelation nachgewiesen werden (PEDERSEN et al., 1999). Allerdings gibt es auch die Theorie, dass bei Hunden mit kleinen Regurgitationsöffnungen das Herzgeräusch lauter zu hören ist. Bei hochgradiger MKE jedoch soll das Geräusch zum Teil leiser werden, da sich der Druckunterschied zwischen dem linken Atrium und dem linken Ventrikel verringert hat (SISSON & ETTINGER, 1999). Wenn die MKE soweit fortgeschritten ist, dass die Kompensationsmechanismen des Körpers nicht mehr ausreichen, den venösen und oder arteriellen Druck im Normbereich zu halten, kommt es zu den oben genannten Symptomen des CHF (Dyspnoe, Schlaptheit, Leistungsinsuffizienz und Flüssigkeitseinlagerungen) (HUNT et al., 2001).

1.3.2. Röntgenologische Parameter

Durch das bildgebende Verfahren einer Röntgenuntersuchung des Thoraxes können zum einen die Herzdimensionen untersucht werden und zum anderen Rückschlüsse auf den aktuellen Zustand des Lungenparenchyms gezogen werden. Das klassische Bild einer fortgeschrittenen MKE zeigt eine Vergrößerung des linken Atriums und Ventrikels. Bei lateralem Strahlengang geben eine nach dorsal angehobene Trachea mit verringertem Winkel zur Wirbelsäule Hinweise hierauf. Bei mittel bis hochgradig erkrankten Tieren kann es außerdem zu einer Anhebung des linken Hauptbronchus kommen, der sogar durch das vergrößerte Atrium komprimiert werden kann (LORD & SUTER, 1999; OLSEN et al., 2009; RUSH, 2009). Eine Kardiomegalie kann durch die Vertebral Heart Size (VHS) Methode objektiv quantifiziert werden (BUCHANAN & BUCHELER, 1995; HANSSON et al., 2005). Röntgenologisch konnte nachgewiesen werden, dass es im Jahr bevor die MKE zum CHF fortschreitet, zu einer erhöhten Änderungsrate des VHS kommt (LORD et al., 2010). Das typische röntgenologische Erscheinungsbild einer akut dekompensierten MKE beinhaltet mehrere Befunde, die je nach Schweregrad unterschiedlich ausgeprägt sind. Neben gestauten Pulmonalvenen, kommt es anfangs zu einer diffusen, vermehrt interstitiellen Lungenzeichnung, vor allem im Bereich des Hilus und des kaudalen Lungenlappens. Bei weiterem Fortschreiten entwickelt sich eine alveoläre Lungenzeichnung mit Aerobronchogrammen und/oder Aeroalveologrammen, die typischerweise vor allem dorsal, perihilar und im rechten kaudalen Lungenbereich auftritt (LORD & SUTER, 1999; OLSEN et al., 2009; RUSH, 2009).

1.3.3. Echokardiographische Parameter

Die Diagnose MKE kann echokardiographisch gestellt werden, wenn typische Veränderungen im Sinne dieser Erkrankung nachgewiesen werden können. Dazu zählen neben verdickten Klappensegeln der Mitralklappe im 2D Bild, ein mittels Farbdoppler darstellbarer turbulenter Fluss im linken Atrium in der Systole und ein mit dem Spektral Doppler nachweisbarer systolischer kontinuierlicher Fluss im linken Atrium mit in der Regel 5 - 6 m/s (MOISE & FOX, 1999). Dass sich die MKE bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, kann anhand einer links atrialen Volumenüberladung durch eine LA/Ao (Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta) Messung von $> 1,5$ angenommen werden (RISHNIW & ERB, 2000; HANSSON et al., 2002). Im CHF gibt es einige echokardiografische Messungen die durch die Kompensationsmechanismen des Körpers beeinflusst werden. So können zum Beispiel die klinisch oft angewandten Parameter zur Beurteilung der Kontraktilität wie die Verkürzungsfraction (FS), Ejektionsfraction (EF), der endsystolische Kammerdurchmesser oder das endsystolische Volumen verändert sein. Beeinflussende Faktoren sind unter anderem die veränderte Vor- und Nachlast, der erhöhte Sympathikotonus und die in der Regel erhöhte Herzfrequenz (BONAGURA & SCHOBBER, 2009; SISSON, 2009; CHETBOUL & TISSIER, 2012).

1.3.3.1. Zweidimensionale Echokardiografie des Mitralklappenapparates

Im 2D Bild kann neben der Morphologie der Mitralklappensegel auch das Vorhandensein eines MKP oder der „flail leaflet“ eines Mitralklappensegels beurteilt werden (OLSEN et al., 2009).

Zur Beurteilung der Mitralklappe wird meist der rechts parasternale Vier-Kammer-Blick genutzt (PEDERSEN et al., 1995), aber auch die Kombination mit dem links apikalen Vier-Kammer-Blick hat sich als nützlich erwiesen (SERRES et al., 2007a).

Ein MKP ist definiert als eine Vorwölbung eines Teils der Mitralklappe in den linken Vorhof. Diese Vorwölbung lässt sich während der Systole, über den Mitralklappen Anulus hinaus darstellen (PEDERSEN et al., 1995; SISSON et al., 1999; BORGARELLI et al., 2004). In einer humanmedizinischen Studie, mit Patienten die einen MKP hatten, konnte gezeigt werden, dass die Dicke der Mitralklappe immer in der Systole evaluiert werden sollte. Da die Klappen in der

Diastole nicht ausgedehnt sind, erscheinen diese dicker als sie wirklich sind (LOUIE et al., 1996). In der Studie von Olsen et al. mit 190 Dackeln korrelierte der Schweregrad des MKP der Eltern signifikant mit dem Schweregrad des MKP der Nachkommen. Der Schweregrad korrelierte außerdem positiv mit dem Alter und der Herzfrequenz und der MKP verschlechterte sich bei männlichen Tieren schneller (OLSEN et al., 1999). In der Studie von Pedersen et al. aus dem Jahr 1995 konnte bei 87 % der klinisch unauffälligen CKCS ein MKP diagnostiziert werden und 100 % der CKCS im CHF waren betroffen (PEDERSEN et al., 1995). Daher wurde von einer gewissen genetischen Prädisposition von MKP beim CKCS ausgegangen. Verursacht wird ein MKP durch eine Verlängerung der Chordae tendineae und die bei MKE vorkommenden Veränderungen der Klappensegel (CORCORAN et al., 2004).

Als ein „flail leaflet“ der Mitralklappe wird das Phänomen bezeichnet, wenn das Ende des Klappensegels oder sogar die ganze Klappe in der Systole in das linke Atrium durchschlägt. Ursächlich ist in der Regel die Ruptur einer Chorda tendineae (SERRES et al., 2007a; OLSEN et al., 2009). In dessen Folge kann es zu chaotischen Bewegungen der Mitralklappe in der Diastole kommen (SISSON et al., 1999).

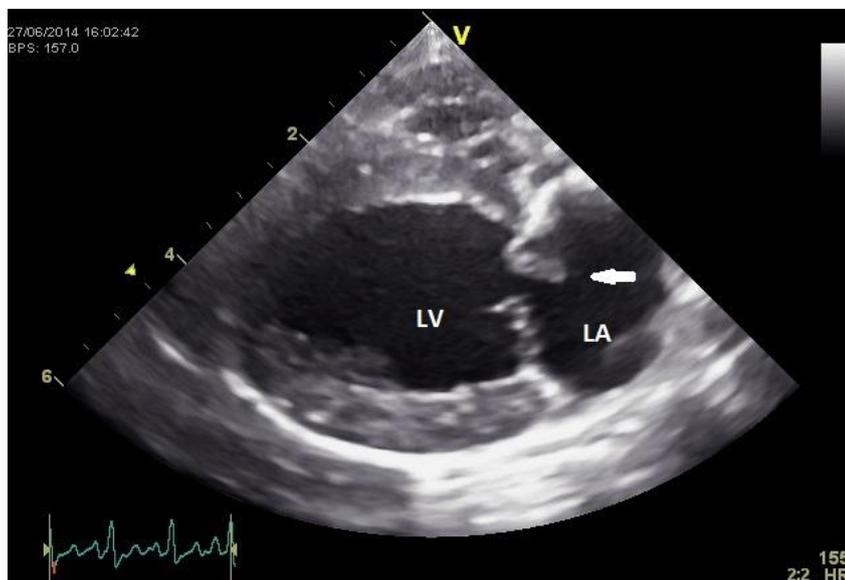


Abbildung 1: Aufnahme des linken Ventrikels (= LV) und linken Atriums (= LA) in der rechts parasternalen Längsachse in der Systole. Der Flail des anterioren Segels der Mitralklappe ist mit einem Pfeil gekennzeichnet.

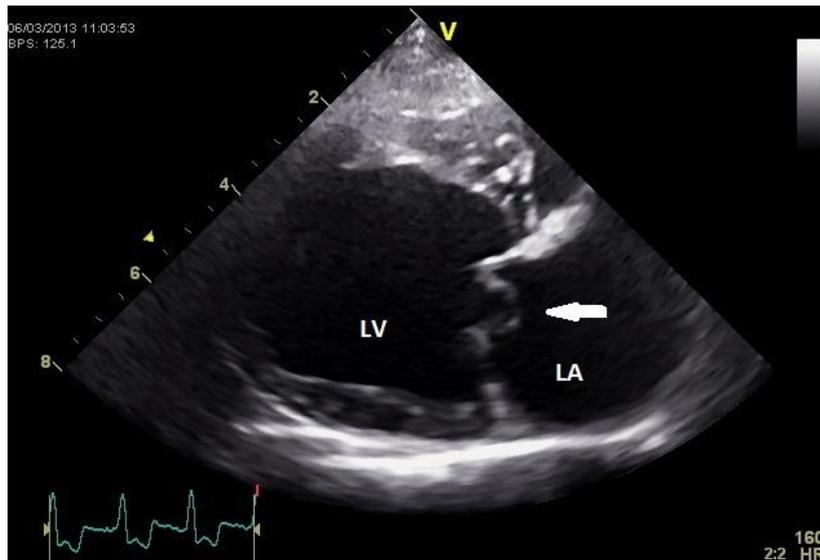


Abbildung 2: Aufnahme des linken Ventrikels (= LV) und linken Atriums (= LA) in der rechts parasternalen Längsachse in der Diastole. Der Prolaps des anterioren Segels der Mitralklappe ist mit einem Pfeil gekennzeichnet.

1.3.3.2. Messungen des linken Atriums

Die Größe des linken Atriums wird in der Regel zur Beurteilung des Schweregrads einer MR hinzugezogen (PAPE et al., 1991; MOISE & FOX, 1999; OYAMA, 2004). Zur Bestimmung der Größe des linken Atriums im Verhältnis zur Aorta gilt die 2D Methode als sensitiver im Vergleich mit den Motion-Mode (M-Mode) Messungen. Gemessen wird hierbei in der rechts parasternalen Kurzsachse auf Höhe der Herzbasis in der frühen ventrikulären Diastole. Die Größe des Aortendurchmessers wird von der Mitte der konvexen Krümmung des rechten Aortensinus bis zu dem Punkt, an dem die nichtkoronaren und linkskoronaren Segel der Aortenklappe an der Wand der Aorta aufeinandertreffen, evaluiert. Der Durchmesser des linken Atriums wird von dem zweitgenannten Punkt bis hin zum Rand des Atriums bestimmt (HANSSON et al., 2002). Die beiden Messwerte werden in Relation zueinander gesetzt. Dabei gilt bei herzgesunden Hunden ein LA/Ao von $< 1,5$ als physiologisch (RISHNIW & ERB, 2000; HANSSON et al., 2002).

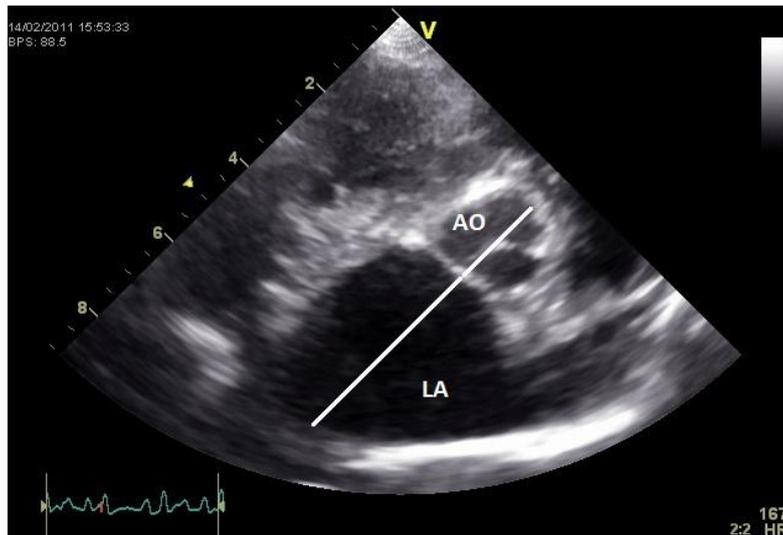


Abbildung 3: Messung des Verhältnisses vom Durchmesser des linken Atriums (= LA) zum Durchmesser der Aorta (= Ao) in der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Herzbasis.

1.3.3.3. Messungen des linken Ventrikels durch Motion-Mode

Bei der M-Mode Technik wird die Herzaktion auf einer Messlinie im Verhältnis zu der Zeit aufgezeichnet. Durch ein simultan mitlaufendes EKG können die Messungen verschiedenen Herzzyklen zugeordnet werden. Die Aufnahmen erfolgen gängigerweise in der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln oder der rechts parasternalen Längsachse im Vier-Kammer-Blick. So wird der enddiastolische (LVIDd) und endsystolische (LVIDs) Kammerdurchmesser des linken Ventrikels bestimmt und die FS in % berechnet ($FS = (LVIDd - LVIDs) / LVIDd \times 100$) (MOISE & FOX, 1999). Der Durchmesser des linken Ventrikels in der Systole und der FS Wert können hierbei als Parameter für die Evaluation der systolische Funktion herangezogen werden (KITTLESON et al., 1984; SERRES et al., 2008). Ein vergrößerter Durchmesser in der Diastole wiederum ist hinweisend für eine Volumenüberladung des linken Ventrikels (CHETBOUL & TISSIER, 2012). Bei M-Mode Messungen kann es zu nicht repräsentativen Werten kommen, wenn der Schallkopf nicht im optimalen Winkel angesetzt wird oder es sich um einen nicht homogen geformten Ventrikel handelt (LANG et al., 2005). Teichholz et al. entwickelten schon 1976 eine Formel um aus den eindimensionalen Messwerten LVIDd und LVIDs die jeweiligen systolischen und diastolischen Volumina des linken Ventrikels errechnen zu können. Die Studiengruppe selber konnte aber zeigen, dass die

mittels dieser Formel ermittelten Volumina nur gut mit den angiographisch errechneten Volumina korreliert, wenn keine Kontraktionsanomalien vorliegen (TEICHHOLZ et al., 1976).

Cornell et al. veröffentlichten 2004 eine Methode um die Messungen des linken Ventrikels zu normalisieren (CORNELL et al., 2004). Dabei nahmen sie folgende Formeln für die diastolischen bzw. systolischen Werte an:

$$\text{LVIDd-N} = \text{LVIDd}/[\text{BW (kg)}]^{0,294}$$

$$\text{LVIDs-N} = \text{LVIDs}/[\text{BW (kg)}]^{0,315}$$

(LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; BW = Körpergewicht; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikel)

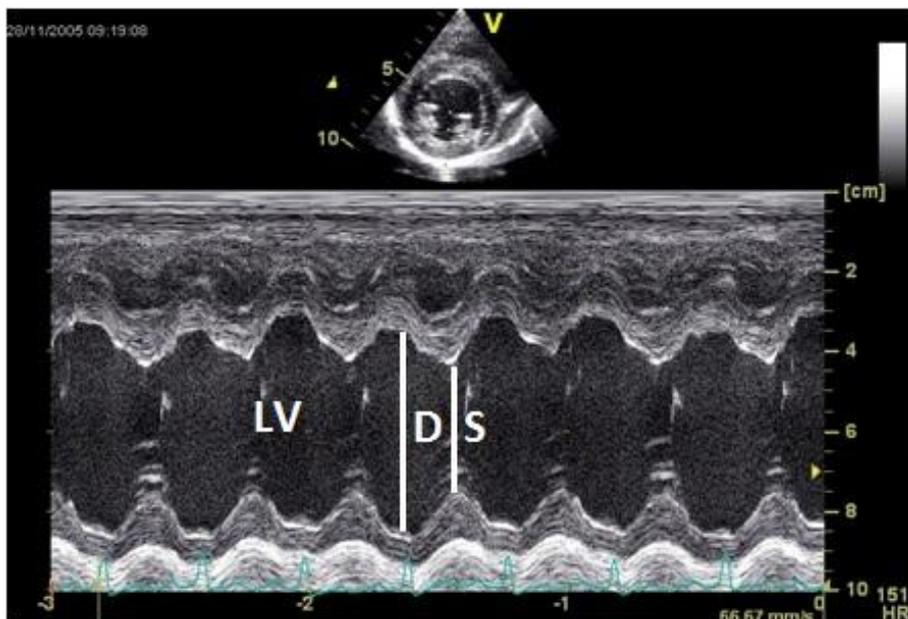


Abbildung 4: M-Mode Aufnahme des linken Ventrikels (= LV) in der rechts parasternalen Kurzachse. Die Messung des Innendurchmessers des LV erfolgt jeweils in der Diastole (= D) und in der Systole (= S).

1.3.3.4. Messungen mit der Simpson-Scheibchen-Summationsmethode

Die Simpson-Scheibchen-Summationsmethode (SSSM) wird zur Messung der Volumina aus dem zweidimensionalen Bild in der Humanmedizin häufig angewandt und gilt hierbei als Methode der Wahl (LANG et al., 2005). In der Tiermedizin gibt es Referenzwerte für verschiedene Rassen (WESS et al., 2010a; STEPHENSON et al., 2012; SMETS et al., 2014), und es konnte eine gute

Korrelation der Simpson Messungen mit den Ergebnissen von dreidimensionalen Messungen nachgewiesen werden (TIDHOLM et al., 2010). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Teichholz Formel zur Errechnung der Volumina im Vergleich zu der SSSM diese überschätzt (SERRES et al., 2008; TIDHOLM et al., 2010). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Messungen der SSSM sensitiver sind als M-Mode Messungen zur Früherkennung der dilatativen Kardiomyopathie bei Dobermännern (WESS et al., 2010a).

Zur Messung des linken Ventrikels wird in der Tiermedizin in der Regel die rechts parasternale Längsachse und der links apikale Vier-Kammer-Blick genutzt. Bei dieser Methode wird das Endokard des linken Ventrikels umfahren und die maximale Länge des LV bestimmt, indem eine Messlinie vom Apex zum Mitralanulus gezogen wird. Die Enddiastole ist dabei definiert als der Zeitpunkt des aufsteigenden QRS-Komplexes am mitlaufenden EKG oder des Schlusses der Mitralklappen. Die Endsystole wiederum als der Zeitpunkt kurz vor der Öffnung der Mitralklappe (WESS et al., 2010a).

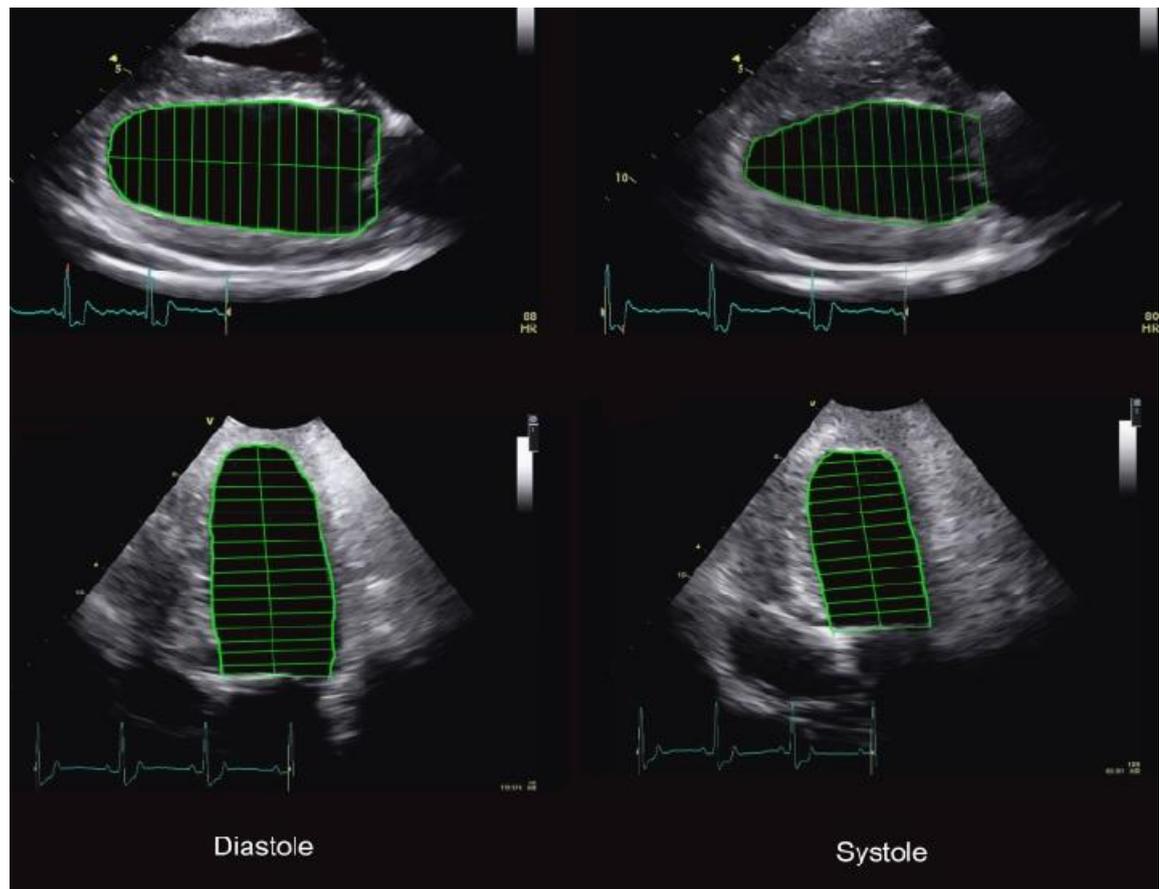


Abbildung 5: Messung der Volumina durch die Simpson-Scheibchen-Summationsmethode. Oben Aufnahme der rechts parasternalen Längsachse, unten des links apikalen Vier-Kammer-Blicks, jeweils links in der Diastole und rechts in der Systole nach (WESS et al., 2010a).

1.3.3.5. Dopplerechokardiografie

Mithilfe des Farbdopplers kann eine MR nachgewiesen werden (KITTLESON & KIENLE, 1998; ZOGHBI et al., 2003; OLSEN et al., 2009). Zu ihrer Beurteilung bietet sich der links apikale Vier-Kammer-Blick an, da der Jet bei der Evaluation der Aufnahmen von der rechten Thoraxseite unterschätzt werden kann (PEDERSEN et al., 1999). Durch den Farbdoppler können die Größe und die Orientierung der MR bewertet werden. Zur weiteren Beurteilung können die Vena contracta und die proximal-isovelocity-surface-area (PISA) Methode herangezogen werden (ZOGHBI et al., 2003; GOUNI et al., 2007). Spektral-Doppler, insbesondere der Continuous-Wave-Doppler, kann zusätzlich genutzt werden um die MR zu evaluieren. In der Regel hat sie eine Geschwindigkeit zwischen 5 und 6 m/s (KITTLESON & KIENLE, 1998; OLSEN et al., 2009). Eine niedrigere Geschwindigkeit kann auf eine Hypotension, einen hochgradig erhöhten Druck im LA oder CHF hindeuten, wohingegen höhere

Geschwindigkeiten zum Beispiel bei systemischer Hypertension gemessen werden können (OLSEN et al., 2009).

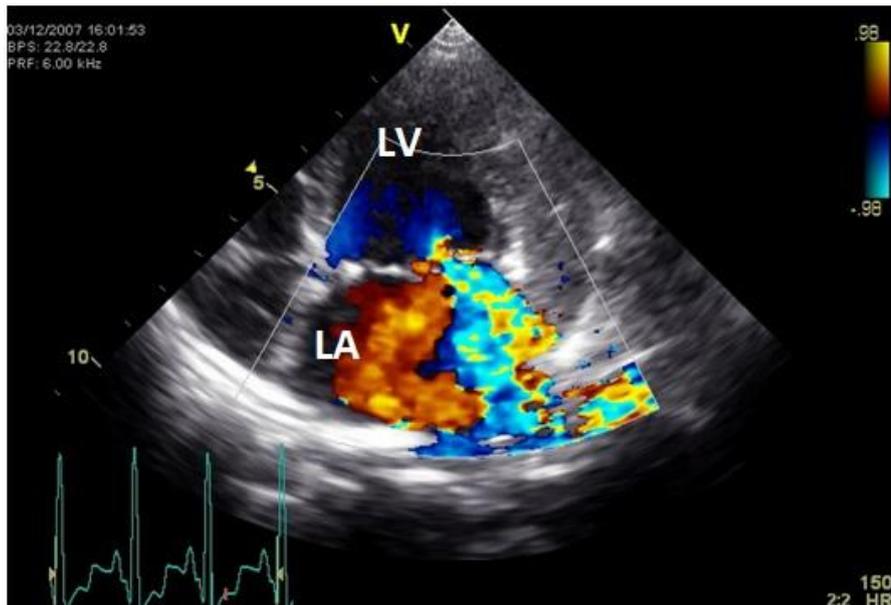


Abbildung 6: Links apikaler Vier-Kammer-Blick mit Farbdoppler Aufnahme der Mitralklappenregurgitation in der Systole. Sichtbar ist der linken Ventrikels (= LV) und ein exzentrischer Jet im linken Atrium (= LA).

1.4. Klassifikationsmöglichkeiten der Mitralklappenendokardiose

Zur Einteilung bei Herzerkrankungen von Tieren gibt es viele verschiedene Klassifikationssysteme. Zu den am meisten angewandten Systemen zählen die modifizierte NYHA (New York Heart Association) Klassifikation, die ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council) Klassifikation, die CHIEF (Canine Heart failure International Expert Forum) Klassifikation und die Klassifikation der ACVIM „Guidelines for Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Disease“.

1.4.1. Die ISACHC Klassifikation

Die ISACHC Klassifikation berücksichtigt klinische und röntgenologische oder echokardiographische Aspekte zur Einteilung betroffener Tiere (ISACHC, 1999). Diese rein tiermedizinische Einteilung findet man immer wieder in der Literatur zur MKE (BENCHSTUDYGROUP, 1999; SERRES et al., 2007a; BORGARELLI et al., 2008).

Tabelle 1: Die ISACHC Klassifikation

(CHF = kongestives Herzversagen)

Klasse	Definition
I	Asymptomatischer Patient (Kein CHF)
Ia	Ohne Kardiomegalie
Ib	Mit röntgenologischer oder echokardiographisch nachweisbarer Kardiomegalie
II	Klinische Anzeichen eines CHF in Ruhe oder bei wenig Anstrengung sind vorhanden (Bsp.: Leistungsschwäche, Husten, Tachypnoe, geringgradige Dyspnoe, gering - mittelgradiger Aszites)
III	Klinische Anzeichen eines fortgeschrittenen CHF sind offensichtlich. (Bsp.: Dyspnoe, hochgradiger Aszites, Leistungsintoleranz, Hypoperfusion in Ruhe und eventuell kardiogener Schock)
IIIa	Ambulante Therapie ist möglich
IIIb	Stationäre Versorgung ist nötig

1.4.2. Modifizierte NYHA Klassifikation

Die NYHA Klassifikation ist eine humanmedizinische Klassifikation zur symptomatischen Einteilung von Herzerkrankungen. Dieses wurde für die Tiermedizin modifiziert und beinhaltet vier Klassen (KVART et al., 2002). Sie gehört zu den häufiger angewandten Systemen in der Klinik und in Studien zur Einteilung des Schweregrads von Herzerkrankungen (SMITH et al., 2005; HÄGGSTRÖM et al., 2008).

Tabelle 2: Die Modifizierte NYHA Klassifikation

(CHF = kongestives Herzversagen)

Klasse	Definition
I	Asymptomatisches Tier mit Herzgeräusch aber ohne Kardiomegalie
II	Asymptomatisches Tier mit Herzgeräusch und Kardiomegalie aber nicht aktuell im CHF
III	Gering- bis mittelgradig symptomatisches Tier (mit Dyspnoe), mit erhöhter Herzfrequenz, ohne Sinusarrhythmie, mit Herzgeräusch, Kardiomegalie und interstitiellem Lungenödem
IV	Hochgradig symptomatisches Tier mit Herzgeräusch, Herzvergrößerung und alveolärem Lungenödem

1.4.3. Die CHIEF Klassifikation

Die CHIEF Klassifikation (STRICKLAND, 2008; OLSEN et al., 2009; WOLF et al., 2013) wurde in Anlehnung an die humanmedizinische Klassifizierung des American College of Cardiology /American Heart Association Task on Practice Guidelines entwickelt (HUNT et al., 2001). Im Unterschied zu den anderen Klassifikationen erfasst dieses System auch Hunde die noch keine Herzerkrankung haben als Risikogruppe in der Klasse A, dazu zählen zum Beispiel CKCS, Dackel oder Dobermänner (OLSEN et al., 1999; SERFASS et al., 2006; WESS et al., 2010b). Außerdem bleiben Hunde die einmal im CHF waren für immer in der Gruppe C bzw. D. Daher sind die Tiere, die unter Diuretika keine Symptome zeigen, von den Tieren die nie Symptome hatten und keine Diuretika benötigen, getrennt und in verschiedene Klassen eingeteilt.

Tabelle 3: Die CHIEF Klassifikation

(CHF = kongestives Herzversagen)

Klasse	Definition
A	Tiere mit einem hohen Risiko eine Herzerkrankung zu entwickeln ohne momentan nachweisbare Veränderungen
B	Tiere mit dokumentierter Herzerkrankung, die noch nie im CHF waren; mit und ohne Kardiomegalie
C	Vorangegangene oder aktuelle klinische Symptome im Sinne eines CHF
C1	Momentan keine Anzeichen für ein CHF (stabile Herzinsuffizienz)
C2	Aktuell milde oder moderate Anzeichen eines CHF
C3	Aktuell hochgradiges bis lebensbedrohliches CHF, mit oder ohne Anzeichen geringen kardialen Auswurfs
D	Refraktäres CHF

1.4.4. Klassifikation der Guidelines for Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Disease

Ein der CHIEF Klassifikation sehr ähnliches System wird vom ACVIM in den Guidelines zur Diagnose und Therapie der MKE benutzt (ATKINS et al., 2009). Die Klasse C und D wird bei den Therapie- und Diagnoseempfehlungen jeweils unterteilt in die Tiere, die hospitalisiert werden müssen und diejenigen die Zuhause behandelt werden können. Diese Klassifikation soll mehr ergänzend zu

den klassischen Einteilungen wie NYHA und ISACH eingesetzt werden.

Tabelle 4: Die Klassifikation der Guidelines for Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Disease

(CHF = kongestives Herzversagen)

Klasse	Definition
A	Tiere mit einem hohen Risiko eine Herzerkrankung zu entwickeln ohne momentan nachweisbare Veränderungen
B	Tiere mit dokumentierter Herzerkrankung, die noch nie im CHF waren
B1	Ohne röntgenologisch oder echokardiographisch nachweisbare Vergrößerung der betroffenen Herzkammern
B2	Mit röntgenologisch oder echokardiographisch nachweisbarer Vergrößerung der betroffenen Herzkammern
C	Vorangegangene oder aktuelle klinische Symptome im Sinne eines CHF 1) Hospitalisation erforderlich 2) ambulante Therapie möglich
D	Refraktäres CHF 1) Hospitalisation erforderlich 2) ambulante Therapie möglich

1.5. Prognostische Parameter

Hinsichtlich der allgemeinen Überlebenszeit gilt die MKE als relativ benigne Erkrankung (DETWEILER & PATTERSON, 1965), allerdings kann es durch weiteres Fortschreiten der Erkrankung zum CHF kommen. In diesem Stadium ist die Prognose weniger gut. In der Quest Studie war die mediane Zeit bis zum Endpunkt aller Hunde 188 Tage (HÄGGSTRÖM et al., 2008). Auch andere Studien zeigen, dass die meisten Hunde im CHF innerhalb eines Jahres ihrer Herzerkrankung erliegen (ETTINGER et al., 1998; BENCHSTUDYGROUP, 1999).

Verschiedene echokardiographische Parameter können in Verbindung mit einer schlechten Prognose gebracht werden. Vergrößerte Kammerdimensionen oder Volumina in der Diastole und/oder Systole (BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; SERRES et al., 2008; MOONARMART et al., 2010), ebenso wie Hinweise auf ein vergrößertes linkes Atrium (SERRES et al., 2006; BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; BORGARELLI et al., 2012; NAKAMURA et al., 2014). Weitere negative prognostische Faktoren sind eine schlechte Einstufung in verschiedenen Klassifikationssystemen wie NYHA

(HÄGGSTRÖM et al., 2008), CHIEF (WOLF et al., 2012) oder ISACHC (BORGARELLI et al., 2008). Eine erhöhte Herzfrequenz und/oder eine erniedrigte Variabilität der Herzfrequenz gelten ebenfalls als ein negativer Faktor bezüglich der Überlebenszeit (BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; TIDHOLM et al., 2009; LOPEZ-ALVAREZ et al., 2014). Weitere Parameter, die sich in verschiedenen Studien herauskristallisiert haben, sind vergrößerte VHS Werte, hohe Furosemiddosis, Biomarker wie NT-proBNP, Alter, Leistungsintoleranz, Arrhythmien, hohe FS Werte, rupturierte Chordae tendineae und pulmonale Hypertonie (PH) (OLSEN et al., 1999; BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; SERRES et al., 2008; LORD et al., 2010; MOONARMART et al., 2010; WOLF et al., 2012).

Andererseits konnte eine längere Überlebenszeit bei Hunden mit niedrigeren HF oder niedrigerem *Heart failure score* nachgewiesen werden. Außerdem konnte in einer Studie gezeigt werden, dass CKCS im Vergleich mit anderen Rassen auch eine bessere Prognose hatten (HÄGGSTRÖM et al., 2008).

1.6. Komplikationen der Mitralklappenendokardiose

Bei Hunden mit MKE können verschiedene Komplikationen auftreten, die zu einer akuten klinischen Verschlechterung führen oder den Verlauf der Erkrankung verkomplizieren können. Dazu zählt unter anderem das Auftreten einer PH, welche sich eher chronisch progressiv entwickelt. Diese kann zu einem zusätzlichen Rechtsherzversagen führen (OLSEN et al., 2009; RUSH, 2009). Eine rupturierte Chorda Tendinea hingegen wird bei Hunden vermutet, die plötzlich eine klinische Verschlechterung mit Lungenödem zeigen (SISSON et al., 1999; SERRES et al., 2007a; OLSEN et al., 2009). Auch bei einer Ruptur des linken Atriums kann von einer akuten klinischen Verschlechterung oder einem plötzlichen Tod ausgegangen werden. Im Falle der Ruptur des interatrialen Septums kommt es wahrscheinlich zum Rechtsherzversagen (BUCHANAN & KELLY, 1964; REINEKE et al., 2008). Rhythmusstörungen und deren Therapie können außerdem zu weiteren Schwierigkeiten im Verlauf der MKE beitragen (OLSEN et al., 2009).

1.6.1. Pulmonale Hypertonie

Ein Druck von circa 30 mmHg oder mehr in der Pulmonalarterie wird in der Veterinärmedizin als PH definiert (SCHOBER & BAADE, 2006; KELLUM &

STEPIEN, 2007; STEPIEN, 2009). Die Diagnose PH wird bei Hunden mit Linksherzproblemen wie zum Beispiel MKE vor allem im fortgeschrittenen Stadium regelmäßig gestellt (JOHNSON et al., 1999; KELLUM & STEPIEN, 2007; SERRES et al., 2007b; SERRES et al., 2008; STEPIEN, 2009; HEZZELL et al., 2012; KELLIHAN & STEPIEN, 2012). Eine PH kann durch die Belastung des rechten Herzens zu einem Rechts Herzversagen führen unter Umständen mit Aszites und Pleuralerguss (OLSEN et al., 2009; RUSH, 2009). Echokardiographisch kann die PH mit Hilfe des CW-Dopplers anhand einer Trikuspidal- (TR) oder Pulmonalregurgitation (PR) nachgewiesen werden (SCHOBBER & BAADE, 2006; KELLUM & STEPIEN, 2007; KELLIHAN & STEPIEN, 2010). Dazu muss eine andere Ursache für einen erhöhten Druck in der Pulmonalarterie, wie zum Beispiel eine Pulmonalstenose, ausgeschlossen werden. Zur Einteilung des Schweregrades anhand der TR kann folgende Graduierung verwendet werden (KELLIHAN & STEPIEN, 2010):

- 1.) Geringgradige PH: $\geq 2,8 \text{ m/s} - < 3,5 \text{ m/s}$ ($\geq 31,4 - < 50 \text{ mmHg}$)
- 2.) Mittelgradige PH: $3,5 \text{ m/s} - 4,3 \text{ m/s}$ ($50 - 75 \text{ mmHg}$)
- 3.) Hochgradige PH: $> 4,3 \text{ m/s}$ ($> 75 \text{ mmHg}$)

Einer Geschwindigkeit der PR von 2,2 m/s (19 mmHg) oder mehr gilt ebenfalls als hinweisend für eine PH (SCHOBBER & BAADE, 2006; KELLUM & STEPIEN, 2007). Falls keine TR oder PR vorhanden ist, können echokardiografisch andere Befunde für das Vorliegen einer PH sprechen. Im 2D Bild können eine Hypertrophie des rechten Ventrikels (exzentrisch und konzentrisch), ein abgeflachtes interventrikuläres Septum, paradoxe Bewegungen desselbigen oder ein Pulmonalarteriendurchmesser der größer als der Durchmesser der Aorta ist, hinweisend sein. Es gibt aber auch noch andere Methoden um eine PH zu diagnostizieren. Dazu zählt zum Beispiel ein verdächtiges Flussprofil der Pulmonalarterie ($AT/ET \leq 0,31$ und $AT \leq 58 \text{ ms}$), Tei Index von $> 0,25$ oder Veränderungen im Gewebedoppler (SCHOBBER & BAADE, 2006; KELLUM & STEPIEN, 2007; STEPIEN, 2009; KELLIHAN & STEPIEN, 2010, 2012).

In der Humanmedizin gilt eine PH als prognostisch negativ (SZWEJKOWSKI et al., 2012). In der Tiermedizin gibt es zur PH als prognostischen Faktor bei MKE momentan nur wenige und widersprüchliche Daten (SERRES et al., 2008;

HEZZELL et al., 2012).

1.6.2. Rupturierte Chordae Tendineae

Die Degeneration der Mitralklappe kann nicht nur zu Veränderungen der Klappensegel selbst führen, auch Chordae Tendineae können betroffen sein. In Folge dessen ist auch ein Abriss eines Sehnenfadens möglich (CORCORAN et al., 2004; FOX, 2012). Oft kann man den gerissenen Sehnenfaden selbst nicht darstellen, sondern nur die abnormale Bewegung der Mitralklappe. Außerdem ist es nicht immer möglich zwischen einem gedehnten Sehnenfaden und einem gerissenen zu unterscheiden, besonders falls kleinere Chordae betroffen sind, denn beides kann zu einem Prolaps und Regurgitation führen. Durch die Ruptur einer großen Chorda tendinea kann es zu einem sogenannten Flail der Mitralklappe kommen (KITTESON & KIENLE, 1998; SISSON et al., 1999). Man geht davon aus, dass der Abriss bestimmter Sehnenfäden zu einer plötzlichen, eventuell sogar fatalen Verschlechterung führen kann, da es zu einer raschen Erhöhung des Regurgitationsvolumens kommt. Dies kann sich dann unter anderem in einem akuten CHF und plötzlichem Lungenödem zeigen (SISSON et al., 1999; RUSH, 2009). In der Humanmedizin konnte nachgewiesen werden, dass ein neues flail leaflet ein unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten einer MR ist (ENRIQUEZ-SARANO et al., 1999). In einer veterinärmedizinischen Studie waren ca. 16 % der MKE Hunde von der Ruptur einer Chorda Tendineae betroffen. Von diesen Hunden überlebten mehr als die Hälfte länger als ein Jahr (SERRES et al., 2007a).

1.6.3. Ruptur des linkes Atriums und sekundärer ASD

Durch den Jet einer MR, der mit relativ hoher Geschwindigkeit gegen eine Wand des LA prallt, kann die Wand geschädigt werden und sogenannte „Jet Lesions“ entstehen (LIU & FOX, 1999). Diese Läsionen können von akuten partiellen Rissen, über chronische partielle Risse bis hin zu kompletten Zerreißungen der atrialen Wand reichen (BUCHANAN & KELLY, 1964). Um echokardiographisch die Diagnose einer Ruptur des linkes Atrium stellen zu können, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Eine MR mit vergrößertem LA/Ao, Perikard Erguss (PE) und echogenes Material das einen Thrombus vermuten lässt (SISSON et al., 1999; REINEKE et al., 2008). Ältere männliche Hunde, Dackel und Cockerspaniel scheinen häufiger betroffen zu sein (SISSON et al., 1999). Im Herzversagen kann

es ebenfalls zur Ausprägung eines Perikard Ergusses kommen (BUCHANAN & KELLY, 1964; NATANZON & KRONZON, 2009; OLSEN et al., 2009). Die Menge an PE ist allerdings in der Regel geringer als bei Hunden, die eine Ruptur des linken Atriums, einen zugrundeliegenden Tumor oder eine Perikarditis haben (BUCHANAN & KELLY, 1964; OLSEN et al., 2009). Die Prognose von Hunden mit einem rupturiertem linken Atrium und Herzbeutelamponade gilt als eher schlecht. Man geht davon aus, dass die meisten plötzlich versterben und falls der Versuch unternommen wird sie zu stabilisieren, ist in der Regel eine intensive Versorgung nötig (BUCHANAN & KELLY, 1964; SISSON et al., 1999; REINEKE et al., 2008; OLSEN et al., 2009).

Durch einen Riss des atrialen Septums kommt es zu einem sekundären Atriumseptumdefekt (ASD) (SISSON et al., 1999). Peddle et al. spekulierten sogar, dass ein solcher ASD möglicherweise einen hämodynamischen Vorteil bringen könnte. In Kombination mit dem bei fortgeschrittener MKE erhöhten Druck im Linken Atrium kann es zum Rechtsherzversagen kommen, welches oft einfacher zu managen und weniger akut lebensbedrohlich sei als Linksherzversagen (PEDDLE & BUCHANAN, 2010).



Abbildung 7: Aufnahmen von zwei verschiedenen Hunden, links: in der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln, der linke Ventrikel wirkt eher volumenunterladen und im PE stellt sich viel echogene Masse dar; rechts: in der rechts parasternalen Längsachsen, das linke Atrium erscheint hochgradig vergrößert und echogene Masse ist im PE sichtbar. Bei beiden Fällen besteht der Verdacht auf Ruptur des linken Atriums mit Thromben im Perikard (LA = linkes Atrium; LV = linker Ventrikel; PE = Perikarderguss).

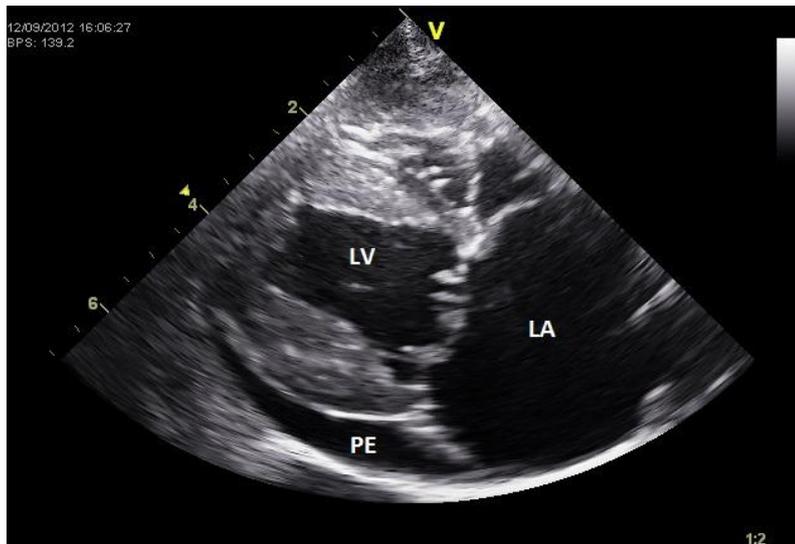


Abbildung 8: Aufnahme der rechts parasternalen Längsachse eines Hunde mit MKE im CHF mit hochgradig vergrößertem linken Atrium und Perikardergusssaum ohne echogene Masse (LA = linkes Atrium; LV = linker Ventrikel; PE = Perikarderguss).

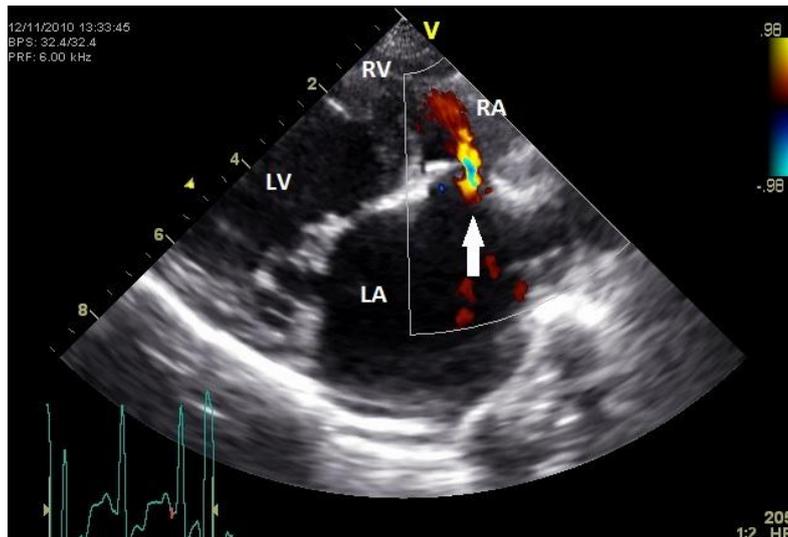


Abbildung 9: Aufnahme eines Atriumseptumdefekts im rechts parasternalen Vier-Kammer-Blick. Das linke Atrium (= LA) ist hochgradig vergrößert. Im Farbdoppler kann ein Jet vom LA ins rechte Atrium (= RA) dargestellt werden. Der linke Ventrikel (= LV) und der rechte Ventrikel (= RV) sind hier nur zum Teil dargestellt.

1.6.4. Rhythmusstörungen

Hunde mit MKE können Rhythmusstörungen entwickeln, dabei kommt es häufig zu supraventrikulären Extrasystolen (SVES) und auch Vorhofflimmern (Afib) kann bei einigen Patienten diagnostiziert werden. Ventrikuläre Extrasystolen (VES) hingegen gelten als vergleichsweise seltenere Komplikation (KITTLESON & KIENLE, 1998; OLSEN et al., 2009; CROSARA et al., 2010). In der 2014 von Lopez-Alvarez et al. veröffentlichten Studie konnte bei 19,1 % der Hunde mit MKE in unterschiedlichen Krankheitsstadien verschiedenste Rhythmusstörungen nachgewiesen werden. Dabei zeigen zum Beispiel 1,6 % der Hunde Afib, 10,9 % der Hunde einzelne SVES und 5,4 % der Hunde einzelne VES (LOPEZ-ALVAREZ et al., 2014). In der Humanmedizin wird Afib im CHF relativ häufig diagnostiziert. Dies kann zu Problemen wie verringerter Leistungsfähigkeit führen und gilt als negativ Prognostischer Parameter (HUNT et al., 2009; JANUARY et al., 2014). Rhythmusstörungen gelten auch bei Hunden mit MKE als prognostische Variable (BORGARELLI et al., 2008). Obwohl in den letzten Jahren viele Studien mit Hunden und MKE über elektrokardiographische Parameter durchgeführt wurden, ist die Relevanz von Rhythmusstörungen bezüglich der Mortalität noch unklar (RASMUSSEN et al., 2012; SPILJAK PAKKANEN et al., 2012; LOPEZ-ALVAREZ et al., 2014; RASMUSSEN et al.,

2014). Bei Hunden mit MKE und Rhythmusstörungen wird je nach Ursache die Therapie mit einem β -Blocker, Digoxin oder Diltiazem in Erwägung gezogen (ATKINS et al., 2009).

2. Therapie im dekompensierten Stadium

In den 2009 veröffentlichten Guidelines zur Diagnose und Therapie der MKE sind sich die Experten einig, dass Furosemid, Pimobendan und ein ACE-I, also die sogenannte TT, die Therapie der Wahl für Hunde im chronischen CHF ist. Außerdem war die Expertengruppe einstimmig gegen die Gabe von β -Blockern und für ein umfassendes Pflegeprogramm zu Hause. Dazu zählt neben der Gewichtsoptimierung, der regelmäßigen Kontrolle der Atem- und Herzfrequenz, auch die Unterstützung der Patientenbesitzer von Seiten der Tierärzte um einerseits die Compliance zu erhöhen und andererseits die Dosierung der Medikamente anzupassen. Die Therapieempfehlung für Hunde, die aufgrund ihres Zustandes hospitalisiert werden müssen, unterscheidet sich vor allem in den intensivmedizinischen Behandlungen von der chronischen oben genannten Therapie. Für diese Hunde wird die Applikation von Furosemid entweder intravenös in Boli empfohlen oder als Dauertropfinfusion. Dabei sollten die Hunde immer freien Zugang zu Wasser haben. Pimobendan wird auch im akuten CHF einstimmig empfohlen. Falls es nötig ist, sollte eine ausreichende Sauerstoffapplikation gewährleistet werden. Dazu dienen entweder ein Sauerstoffkäfig oder eine Sauerstoffsonde. Im Falle von Thoraxerguss oder Aszites wird eine mechanische Entfernung empfohlen. Bei durch Dyspnoe ausgelösten Angstzuständen sollte eine Sedierung erwogen werden. Im Unterschied zur chronischen Therapie konnte keine Einigkeit über die Verabreichung eines ACE-I im akuten CHF erzielt werden (ATKINS et al., 2009).

2.1. Entwässernde Medikamente

Diuretika sind unerlässlich für die Therapie des CHF bei Tieren und Menschen. Es gilt weithin als unethisch keine Diuretika im CHF zu verabreichen. Das Medikament der ersten Wahl ist hierbei bei Tieren Furosemid, ein sogenanntes Schleifendiuretikum (SCHROEDER, 2009). Auch andere Medikamente mit entwässernder Wirkung werden bei MKE im CHF im Austausch gegen Furosemid oder ergänzend eingesetzt. Die beim Tier am häufigsten eingesetzte Diuretika sind neben Furosemid, Spironolacton, Hydrochlorothiazid oder Torasemid (ELLISON,

1991; PAUL, 2002; ATKINS et al., 2009; SCHROEDER, 2009; BERNAY et al., 2010).

2.1.1. Furosemid

Furosemid zählt zu den Schleifendiuretika. Diese hemmen den Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Kotransporter am dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, was zu einer Sekretion von Natrium-, Kalium-, und Chloridionen führt. Osmotische Effekte führen dann zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser. Es ist weithin bekannt, dass die Dosierung von Furosemid im CHF nach dem Prinzip erfolgen sollte: So viel wie nötig, aber so wenig wie möglich. Die Dosierungsbreite beim Hund ist hierbei sehr weit und orientiert sich an dem aktuellen klinischen Bild. Im akuten Herzversagen sollte das Medikament intravenös oder intramuskulär verabreicht werden, im stabilen CHF ist die orale Applikation Standard. Die Dosierungsempfehlung reicht von 1 mg/kg jeden zweiten Tag bis hin zu 8 mg/kg jede Stunde. Des Weiteren ist es möglich Furosemid als Dauertropfinfusion in einer Dosierung von 0,1 - 1 mg/kg/h zu geben (KITTLESON, 1998; PLUMB, 2008; SCHROEDER, 2009). Wobei die Verabreichung in Form einer Dauertropfinfusion als wirkungsvoller im Vergleich mit wiederholten Boli gilt (ADIN et al., 2003).

2.1.2. Torasemid

Torasemid ist ein anderes Schleifendiuretikum, es gilt als potenter, länger wirksam und kaliumsparender im Vergleich zu Furosemid. Außerdem wird Torasemid ein Aldosteron-antagonistischer Effekt zugeschrieben. Da Torasemid bei Hunden als 10-mal potenter im Vergleich zu Furosemid gilt, wird eine Gabe von 10 % der üblichen Furosemid Dosis vorgeschlagen. Auf Grund der längeren Wirksamkeit müssen aber eventuell die Dosierungsintervalle angepasst werden (UECHI et al., 2003; PLUMB, 2008; SCHROEDER, 2009). In einigen Studien konnten bei Hunde mit MKE im CHF eine klinische Besserung durch den Austausch von Furosemid durch Torasemid gezeigt werden (OYAMA et al., 2011; PEDDLE et al., 2012).

2.1.3. Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid gehört zu der Klasse der Thiaziddiuretika und diese hemmen den Na⁺/Cl⁻-Kotransporter des distalen Tubulus. Bei Hunden im CHF wird es in der Regel zusätzlich zu Furosemid gegeben. Die Dosierungsempfehlungen

reichen von 2 mg/kg jeden zweiten Tag bis hin zu 4 mg/kg zweimal täglich (PLUMB, 2008; SCHROEDER, 2009).

2.1.4. Spironolacton

Spironolacton ist ein Aldosteron-Antagonist. Diese hemmen die Wirkung von Aldosteron und dadurch die Na⁺-Rückresorption am distalen Tubulus und proximalen Sammelrohr. Es wird auch häufig als ein sogenanntes kaliumsparendes Diuretikum angesprochen, da es zur Hemmung der Kalium und Wasserstoff Sekretion führt. Spironolacton wird neben der mit Furosemid verglichenen eher schwachen entwässernden Wirkung auch ein antifibrotischer Effekt zugeschrieben. Die übliche Dosierung zusätzlich zu Furosemid ist 2 - 4 mg/kg entweder einmal täglich oder, diese Dosis wird aufgeteilt und zweimal täglich verabreicht (PLUMB, 2008; SCHROEDER, 2009). Spironolacton gilt als sicheres Medikament für Hunde im CHF durch MKE. Außerdem ergaben sich Hinweise auf eine positive Auswirkung bezüglich der kardialen Sterblichkeit (LEFEBVRE et al., 2013). In der Studie von Bernay et al. konnte durch die zusätzliche Gabe von Spironolacton bei Hunden mit mittelgradiger bis hochgradiger MKE eine Reduktion des Risikos der kardialen Sterblichkeit bzw. des weiteren Fortschreitens der Erkrankung gezeigt werden (BERNAY et al., 2010). Jedoch wurden von Experten Zweifel an dem Studiendesign, der Patientenauswahl und -klassifizierung geäußert (KITTLESON & BONAGURA, 2010). In den Guidelines zur Therapie und Diagnose der MKE wird es ab dem Stadium D (refraktäres CHF) als Therapie zuhause übereinstimmend empfohlen. Für die Therapie zuhause im Stadium C gab es keine einheitliche Meinung zur Gabe von Spironolacton, aber die Mehrheit spricht sich für die zusätzliche Administration aus (ATKINS et al., 2009).

2.2. ACE-Inhibitoren

ACE-I stehen für eine Stoffklasse von Medikamenten die das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) hemmen und dadurch das RAAS beeinflussen. Die meisten gängigen ACE-I werden auf Grund ihrer besseren Bioverfügbarkeit als Prodrug verabreicht und in der Leber in ihre aktive Form verstoffwechselt (BULMER, 2009). Die Ausscheidung erfolgt bei den meisten ACE-I zum größten Teil über die Niere, eine Ausnahme ist Benazepril welches hauptsächlich biliär ausgeschieden wird. ACE-I verhindern die Bildung von Angiotensin II, verringern

die Bildung von Aldosteron und führen zu einem erhöhten Bradykinin Level. Bradykinin ist ein potenter Vasodilatator. Dadurch kommt es zu einer Verminderung des vaskulären Widerstands und der Aktivität des sympathischen Nervensystems (STRICKLAND, 2008; BULMER, 2009; MOCHEL et al., 2013). In der Tiermedizin häufig bei Hunden mit Herzerkrankungen angewendete ACE-Hemmer sind Enalapril, Benazepril, Imidapril und Ramipril (SISSON, 1995; WOODFIELD, 1995; SENT et al., 2000; BESCHE et al., 2007; HÄGGSTRÖM et al., 2008).

2.2.1. Renin-Angiotension-Aldosteron System

Hypotension, Hyponatriämie, verminderte Durchblutung der Niere und ein erhöhter Tonus des sympathischen Nervensystems dienen als Stimulus für die Ausschüttung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat. Dies geschieht durch die Stimulierung von Barorezeptoren des Carotis Sinus und der Niere und Osmosensoren der Macula densa. Durch eine negative Rückkopplung wiederum kommt es durch Angiotensin II zur Hemmung der Ausschüttung von Renin. Renin führt zum Abbau des Prohormons Angiotensinogen zum Decapeptid Angiotensin I. Dieses wird durch das ACE, eine Dipeptidyl Carboxypeptidase, zu dem Octapeptid Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II ist physiologisch wirksam und führt unter anderem zur Vasokonstriktion, Ausschüttung von Aldosteron und Vasopressin, zur Natrium und Wasser Retention und Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Außerdem soll es zur Apoptose und Nekrose von Kardiomyozyten und ventrikulären Fibrose beitragen (WOLLERT & DREXLER, 1999; WEBER, 2001; STRICKLAND, 2008; BULMER, 2009; SISSON, 2009; MOCHEL et al., 2013).

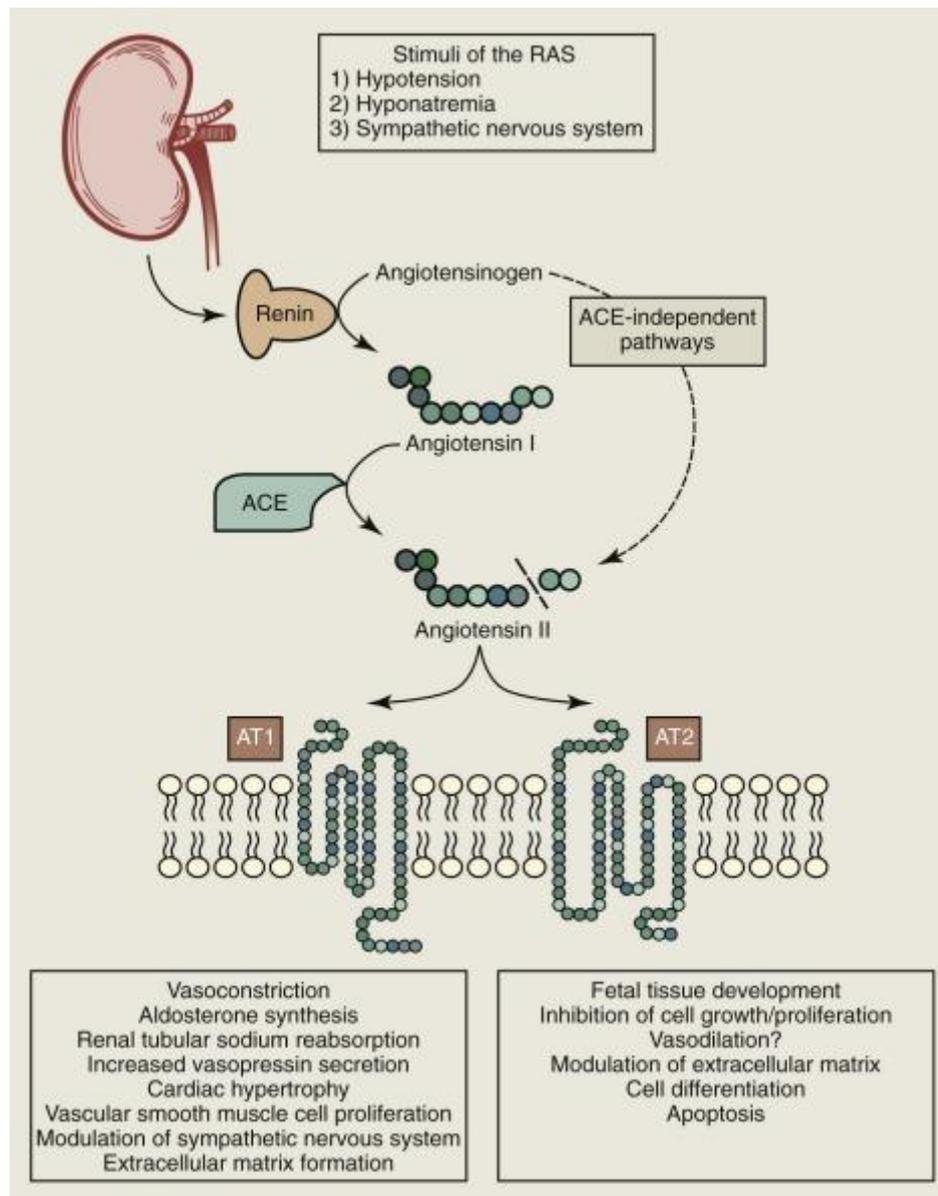


Abbildung 10: Nach der Freisetzung von Renin wird Angiotensinogen zu Angiotensin I gespalten, welches durch das ACE zu Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II kann an den AT1 oder AT2 Rezeptor andocken und dadurch eine Vielzahl an physiologischen Vorgängen starten (RAS = Renin-Angiotensin-System; ACE = Angiotensin Converting Enzyme). In Anlehnung an Bulmer im Textbook of Veterinary Internal Medicine (BULMER, 2009).

Aldosteron wird aus der Nebennierenrinde freigesetzt und fördert die Kalium Ausscheidung und die Natrium Rückresorption im distalen Tubulus der Niere und dadurch auch die Wiederaufnahme von Wasser ins Blut. Die Produktion und Ausschüttung von Aldosteron wird neben Angiotensin II auch durch erhöhte Kaliumwerte und Corticotropin (ACTH) angeregt. Im Herzversagen trägt es außerdem zu der Aktivierung des sympathischen und Verminderung der Aktivität des parasympathischen Nervensystems bei. Des Weiteren gilt Aldosteron als

Mediator für Fibrose und andere pathologische Umbauprozesse in den Gefäßen, der Niere und des Herzens (WEBER, 2001; STRICKLAND, 2008; BULMER, 2009; SISSON, 2009).

Vasopressin, auch antidiuretisches Hormon (ADH) genannt, wird aus der Hypophyse freigesetzt und führt, wie sein Name schon sagt, zu einer Reduktion der Wasserausscheidung und zusätzlich noch zu einer milden Vasokonstriktion. Die Ausschüttung von Vasopressin wird außer von Angiotensin II auch durch den Sympathikus, erhöhte Plasmaosmolalität oder Hypovolämie stimuliert (BULMER, 2009; SISSON, 2009).

Mittlerweile weiß man, dass es noch alternative und komplexere Stoffwechselwege gibt, deren genaue Bedeutung noch nicht gänzlich geklärt ist. Es ist bekannt, dass auch einige andere Gewebe (Gehirn, Gefäße und Myokard) ACE produzieren und andere Enzyme wie zum Beispiel die Chymase, Elastase, Cathepsin G, Tonin und Tissue Plasminogen Activator auch zur Produktion von Angiotensin II beitragen. Bei Hunden und Katzen wird vermutet, dass Gewebe assoziierte Chymase im Myokard und in der extrazellulären Matrix aktiver ist als das ACE selbst (LAMBERT et al., 2008; STRICKLAND, 2008; BULMER, 2009; SISSON, 2009).

In einer experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass canine ventrikuläre Myozyten ein Renin-Angiotensin System exprimieren und dazu fähig sind Angiotensin II zu bilden. Es wurde auch Chymase und Cathepsin D nachgewiesen, was für einen ACE unabhängigen Weg der Angiotensin II Bildung spricht. Angiotensin II bindet an zwei verschiedenen Rezeptor Typen, den sogenannten AT₁ und AT₂ Rezeptoren, die auch beide im Herzen bei Tieren nachgewiesen wurden (WOLLERT & DREXLER, 1999).

2.2.2. ACE-Inhibitoren im Stadium der dekompensierten Mitralendokardiose

1995 erschienen gleich zwei (COVE und IMPROVE) prospektive Placebo kontrollierte Therapiestudien mit Enalapril und Hunden im CHF (SISSON, 1995; WOODFIELD, 1995). Es handelte sich um Kurzzeitstudien mit einer mittleren Laufzeit von nur 21 und 28 Tagen und in beiden wurden sowohl Hunde, die an dilatativer Kardiomyopathie als auch Hunde die an MKE erkrankt waren, eingeschlossen. In der COVE Studie konnte gezeigt werden, dass in der Placebo

Gruppe signifikant mehr Hunde aufgrund von Verschlechterung ausgeschlossen wurden oder verstarben, verglichen mit der Enalapril Gruppe. Desweiteren verbesserten sich die klinischen Variablen und die Lebensqualität in der Enalapril Gruppe signifikant. Außerdem zeigte eine zweimal tägliche Verabreichung von Enalapril eine stärkere Verbesserung als die einmal tägliche Applikation (WOODFIELD, 1995). In der IMPROVE Studie konnte bei den mit Enalapril behandelten Hunden eine initiale Reduktion des PCWP (*Pulmonary capillary wedge pressure*), eine Erniedrigung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, eine Verbesserung der Mobilität, der Herzinsuffizienzklasse, sowie der Lungenödem- und Verbesserungswertung, festgestellt werden (SISSON, 1995). Der PCWP ist unter normalen Bedingungen repräsentativ für die Druckverhältnisse im linken Vorhof. Durch diese beiden Studien wurde die These gefestigt, dass die zusätzliche Gabe eines ACE-I im CHF der konventionellen Therapie (mit Entwässerung und ggf. Digoxin) überlegen sei. Die LIVE Studie aus dem Jahr 1998 und die BENCH Studie von 1999 untermauerten dies (ETTINGER et al., 1998; BENCHSTUDYGROUP, 1999). In den beiden Studien wurden Hunde mit MKE und dilatativer Kardiomyopathie eingeschlossen. Die LIVE Studie ist die weiterführende Langzeitstudie mit den Hunden aus der IMPROVE und COVE Studie. Sie konnte einen signifikanten Unterschied der Zeit bis zum Therapieversagen zwischen der Enalapril und der Placebo Gruppe von 159,5 zu 86,6 Tagen feststellen (ETTINGER et al., 1998). In der BENCH Studie wurde die Langzeit Gabe von Benazepril im CHF untersucht und es ergab sich eine 2,7-mal längere mittlere Überlebenszeit von 428 Tagen in der Benazepril Gruppe verglichen mit 158 Tagen in der Placebo Gruppe. Außerdem konnte für die Hunde mit MKE eine signifikante Risikoreduktion von 51 % bezüglich der Verschlechterung der Herzversagens Klasse (ISACHC II zu SACHC III) oder dem Ausscheiden des Hundes aus der Studie auf Grund von Tod oder Verschlechterung des CHFs nachgewiesen werden (BENCHSTUDYGROUP, 1999).

2.3. Pimobendan

Pimobendan, 4,5-dihydro-6-[2-(p-methoxyphenyl)-5-benzimidazolyl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone, ist ein Benzimidazol Derivat. Es wird in der Leber zu seinem aktiven Metaboliten, 4,5-dihydro-6-[2-(4-hydroxyphenyl)-1H-benzimidazole-5-yl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone, durch Demethylierung umgebaut. Pimobendan

zählt zu den Inodilatoren, da es zum einen eine positiv inotrope Wirkung hat und zum anderen auch als Vasodilatator fungiert. Die Wirkungsweise beruht einerseits auf der Hemmung der Phosphodiesterase III. Dadurch wird der Abbau von cAMP verhindert, was wiederum die Calcium Konzentration in den Myozyten erhöht und zu einer Vasodilatation der glatten Muskulatur führt. Andererseits ist Pimobendan ein Calcium Sensitizer, das heißt es führt zu einer vermehrten Verkürzung der kontraktilen Proteine des Herzens bei gleicher intrazellulärer Calcium Konzentration (TAKAHASHI & ENDOH, 2001; FUENTES, 2009). Einige Studien belegen einen positiven Effekt durch die Gabe von Pimobendan im CHF durch MKE. So konnten Smith et al. 2005 in einer prospektiv randomisierten einfach geblindeten Studie mit Hunden in NYHA Klasse 2 oder 3 zeigen, dass Pimobendan gut vertragen wird. Desweiteren wurde belegt, dass Pimobendan gegenüber Ramipril zumindest ebenbürtig ist. Beziehungsweise konnte bei den mit Pimobendan behandelten Hunden im Vergleich mit den mit Ramipril behandelten Hunden sogar eine nur 25-prozentige Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen Ausgang der Herzerkrankung nachgewiesen werden. Ein ungünstiger Ausgang wurde angenommen, wenn es nicht möglich war die Studie zu beenden. Ursachen hierfür waren Euthanasie, Tod, Beendigung der Studie aufgrund des CHFs oder falls frühere Wiedervorstellungen nötig waren (SMITH et al., 2005). Außerdem schlussfolgerte diese Studiengruppe, dass die Langzeit Therapie mit Pimobendan einen signifikanten protektiven Effekt haben könnte. Ein Jahr später untermauerte die VetSCOPE Studie (Veterinary Study for the Confirmation of Pimobendan in Canine Endokardiosis) diese These durch die positiven Ergebnisse für Pimobendan. Bei den mit Pimobendan behandelten Hunden verbesserten sich die Herzinsuffizienzklasse und die Lebensqualität sogar signifikant im Vergleich zu den Hunden denen Benazepril verabreicht wurde. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 415 zu 128 Tagen im Vergleich der Pimobendan- mit der Benazeprilgruppe (LOMBARD et al., 2006). Den endgültigen Beweis der Überlegenheit von Pimobendan gegenüber ACE-Hemmern im CHF bei Hunden mit MKE konnte 2008 erbracht werden. In der QUEST Studie überlebten Hunde mit Pimobendan Therapie im Median 267 Tage gegenüber 140 Tage in der Benazepril Gruppe (HÄGGSTRÖM et al., 2008). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Pimobendan im Vergleich zu der mit Benazepril zu kleineren Herzdimensionen bei Hunden mit MKE im CHF führt (HÄGGSTRÖM et al.,

2013b; HÄGGSTRÖM et al., 2013a). Außerdem konnte bei den mit Pimobendan behandelten Hunden die Zeit bis zur Intensivierung der Therapie verlängert werden (HÄGGSTRÖM et al., 2013b).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Studienpopulation

Die Patientenpopulation umfasste 88 Hunde, die zur Untersuchung in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Es handelt sich um eine prospektiv randomisierte einfach-geblindete Studie, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und April 2013 durchgeführt wurde. Alle Hunde wurden vorgestellt aufgrund klinischer Symptome eines akuten CHF, mit Anzeichen wie Leistungsinsuffizienz, Dyspnoe oder Husten.

2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Studieneinschluss war bei allen Hunden das Vorhandensein der oben erwähnten klinischen Symptome des CHF Voraussetzung. Röntgenologisch musste der Nachweis erbracht werden, dass eine Kongestion vorliegt. Als hinweisend dafür wurden gestaute Pulmonalvenen, ein vergrößertes linkes Atrium und eine interstitielle oder alveoläre Lungenzeichnung angenommen. Die Symptome des CHF mussten auf die Therapie mit Furosemid ansprechen. Als Ursache für die Symptome des CHF musste eine zugrundeliegende MKE nachgewiesen werden. Die Diagnose einer hochgradigen MKE wurde hierbei echokardiografisch gestellt. Die Hunde mussten die typischen Anzeichen im 2D Bild (verdickte Klappensegel oder MKP), der Doppler Echokardiographie (turbulenter Fluss ins linke Atrium in der Systole) und eine Vergrößerung des linken Atriums ($LA/Ao > 1,5$) vorweisen (BUCHANAN, 1999; HANSSON et al., 2002). Außerdem mussten die Besitzer der Hunde eine Einverständniserklärung zur Teilnahme unterzeichnen.

Als Ausschlusskriterien galten schwerwiegende systemische Erkrankungen und andere hämodynamisch relevante angeborene oder erworbene Herzerkrankungen. Außerdem wurden keine Hunde eingeschlossen, die schon länger als 4 Wochen mit Furosemid vorbehandelt waren.

3. Überlebenszeitgruppen

Der Studienendpunkt wurde erreicht wenn ein Hund an seiner MKE verstarb oder

auf Grund der Herzerkrankung euthanasiert wurde. Um den Endpunkt der Studie bei dem jeweiligen Hund festlegen zu können, wurden die Tiere bei den folgenden Nachuntersuchungen evaluiert. Falls ein Hund verstarb, wurde mit den Besitzern telefonisch der weitere Verlauf evaluiert. Bei Euthanasie des Hundes wurde der Tod als kardial bedingt eingestuft, falls diese durchgeführt wurde weil Symptome des CHFs (wie Dyspnoe, Leistungsintoleranz oder Schwäche) sich verschlechtert hatten. Im Todesfall wurde evaluiert ob Anzeichen für ein CHF davor vorhanden waren. Falls es zu einem Sekudentod gekommen ist wurde angenommen, dass dieser kardial bedingt war.

Hunde, die über 100 Tage überlebt haben, wurden in die Gruppe der Langzeitüberlebenden eingestuft (Long-term survivor = LTS). Die Hunde, die innerhalb der ersten 100 Tage, aufgrund ihrer Herzerkrankung verstarben, wurden wiederum der Gruppe der kardial bedingt Kurzzeitüberlebenden (Early cardiac death = ECD) zugeordnet. Die Hunde, die innerhalb der ersten 100 Tage aufgrund einer nicht kardialen Ursache verstarben, wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

4. Untersuchungen

Bei der Vorstellung der Hunde in der Klinik wurde eine vollständige Anamnese erhoben. Alle aufwändigen Untersuchungen wurden gemacht, sobald der Zustand des Hundes die Durchführung der Untersuchungen zuließ. Folgende Untersuchungen waren Teil des Studienprotokolls: eine sorgfältige klinische und kardiovaskuläre Untersuchung sowie eine gründliche elektro- und echokardiographische Untersuchung. Anhand der Klinik wurden die Hunde in die CHIEF Klassifikation eingeteilt. Insofern eine Blutabnahme möglich war, wurde der Kreatininwert bestimmt.

4.1. Signalement und Anamnese

Bei der Anamnese wurde besonderes Augenmerk auf die Vorbehandlung der Tiere gelegt. Unter anderem wurde erfragt, ob bereits eine Therapie mit Furosemid begonnen wurde und ob der Hund mit einem Studienmedikament (Pimobendan oder ACE-I) vorbehandelt war. Andere wichtige Punkte waren Vorerkrankungen und frühere kardiale Symptome wie Leistungsschwäche, Dyspnoe, Polypnoe, Husten, Zyanose oder Synkopen. Im Gespräch mit den Besitzern wurden neben der Rasse auch das Geschlecht und das Geburtsdatum

erfragt. Die Hunde wurden außerdem gewogen und die Körperoberfläche (= Body surface area = BSA) berechnet (KIRK, 2000).

4.2. Klinische und kardiovaskuläre Untersuchung

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde bei allen Hunden die Rektaltemperatur erfasst, die Lymphknoten kontrolliert und eine Palpation des Abdomens vorgenommen. Auskultatorisch wurden zum einen die Lunge beurteilt, bzw. die Lungengeräusche, zum anderen die Herztöne. So wurde das Vorhandensein eines systolischen links apikalen Herzgeräusches verifiziert und dessen Qualität auf einer Skala von 1 - 6 eingestuft. Falls zusätzlich andere Herzgeräusche nachweisbar waren, wurde deren Intensität evaluiert und die Lokalisation dokumentiert. Während der Herzauskultation wurde der Puls palpirt und dessen Qualität beurteilt. Zur weiteren Evaluation des Kreislaufzustandes wurden die kapilläre Füllungszeit und die Farbe der Maulschleimhaut überprüft.

4.3. Elektrokardiographie

Es wurde mit dem Gerät Cardiovit AT-10 (Schiller Medizintechnik GmbH, Ottobrunn, Deutschland) ein Kurzzeit-EKG angefertigt. Die Hunde waren dabei in der rechten Seitenlage und fünf EKG Klemmen wurden angelegt. Es wurde ein Ausdruck mit 7 Ableitungen angefertigt, davon waren jeweils drei nach Einthoven (I, II und III) und Goldberger (aVR, aVL, aVF), sowie eine Brustwandableitung. Das EKG diente zum einen zur Feststellung möglicher Arrhythmien und zum anderen zur Evaluation des aktuellen Rhythmus, der elektrischen Herzachse und der Herzfrequenz. Der Rhythmus wurde klassifiziert als Sinusrhythmus (SR), SR mit VES, SR mit SVES oder Afib (TILLEY, 1985).

4.4. Echokardiographie

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte in rechter und linker Seitenlage ohne Sedation. Zur Untersuchung wurde das Ultraschallgerät Vivid 7 (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI) mit einem 3,5/6,9 oder 2,0/4,3 Megahertz-Schallkopf genutzt. Währenddessen wurde ein einkanaliges EKG angelegt. Falls es während der Untersuchung zu Rhythmusstörungen kam, wurden diese ebenfalls wie oben beschrieben evaluiert und dokumentiert. Die Herzfrequenz des mitlaufenden EKGs wurde während den M-Mode Aufnahmen evaluiert. Die echokardiografischen Untersuchungen wurden nach den Empfehlungen des Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology (American College

of Veterinary Internal Medicine) durchgeführt. Dabei wurden zweidimensionale Bilder in den Standardebenen, M-Mode- und Doppler-Aufnahmen angefertigt und jede Variable wurde mindestens dreimal gemessen und anschließend deren Mittelwert benutzt (THOMAS et al., 1993).

4.4.1. Zweidimensionale Echokardiographie

Im zweidimensionalen Bild wurde zunächst der subjektive Eindruck der einzelnen Kammerdimensionen beurteilt und die Morphologie der Mitralklappe evaluiert. Weiterhin wurde auf das Vorhandensein einer rupturierten Chorda tendinea oder eines Mitralklappenflail und MKP geachtet. Falls ein PE vorhanden war, wurde besonders darauf geachtet, ob Blutkoagel darin erkennbar waren oder andere Hinweise auf eine Ruptur des LA vorhanden waren und ob dieser bereits zu einer Tamponade des rechten Vorhofs geführt hat. Außerdem wurde beim Vorliegen eines PEs auf andere Ursachen für diesen geachtet und insbesondere mögliche makroskopisch sichtbaren Tumoren ausgeschlossen.

Im zweidimensionalen Bild der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Herzbasis wurden der Durchmesser der Aorta und des linken Atrium gemessen und deren Verhältnis berechnet (LA/Ao) (HANSSON et al., 2002).

4.4.2. M-Mode Echokardiographie

Die M-Mode Messungen erfolgten in der rechts parasternalen Längsachse im Vier-Kammer-Blick. Die Messungen wurden in mindestens drei konsekutiven Herzzyklen durchgeführt. Hierbei wurde die M-Mode Linie möglichst senkrecht zur Längsachse apikal der Mitralklappe positioniert. Alle Messungen wurden jeweils in der Systole und die der Diastole ermittelt. Die Verkürzungsfraction (*fractional shortening*; FS) in Prozent wurde automatisch kalkuliert. Der Mittelwert der Kammerdimensionen des linken Ventrikels wurde zum Körpergewicht des Hundes mittels folgender Formeln normalisiert (CORNELL et al., 2004).

$$\text{LVIDd-N} = \text{LVIDd} / [\text{BW (kg)}]^{0,294}$$

$$\text{LVIDs-N} = \text{LVIDs} / [\text{BW (kg)}]^{0,315}$$

(LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; BW = Körpergewicht; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikel)

4.4.3. Simpson-Scheibchen-Summationsmethode

Zur Durchführung der SSSM wurden jeweils Echoloops in der rechts parasternalen Längsachse und im links apikalen Vier-Kammer-Blick aufgenommen. Dabei wurde darauf geachtet, möglichst die gesamte linke Herzkammer mit einer deutlich sichtbaren endokardialen Grenze darzustellen. Anhand des mitlaufenden EKGs oder des Schlusses oder Öffnung der Mitralklappe wurde die Enddiastole beziehungsweise die Endsystole definiert. In den ausgewählten Bildern wurde die Grenzen des linken Ventrikels am Endokard umfahren und die maximale Länge des linken Ventrikels bestimmt. Das Enddiastolische Volumen (EDV) und das Endsystolische Volumen (ESV) wurde aus diesen Informationen automatisch kalkuliert und auf die BSA normalisiert (WESS et al., 2010a). Falls beide Messwerte (vom links apikalen Vier-Kammer-Blick und der rechts parasternalen Längsachsache) vorhanden waren, wurde der höhere Wert für die weitere Analyse genutzt.

4.4.4. Dopplerechokardiographie

Der Farbdoppler wurde dazu genutzt eine MR zu bestätigen und zusätzliche Herzerkrankungen auszuschließen. Um die Geschwindigkeiten der Blutflüsse zu messen, wurde der Pulsed-Wave-Doppler und der Continuous-Wave-Doppler genutzt. Dabei wurde routinemäßig die Flußgeschwindigkeit der MR, der Aorta und der Pulmonalarterie evaluiert. Des Weiteren wurde das atriale Septum in der rechts parasternalen Längsachse auf ein ASD untersucht. Außerdem wurde anhand der Geschwindigkeit einer möglicherweise vorhandenen TR und PR das Vorhandensein einer PH evaluiert. Zur Einteilung des Schweregrades anhand der TR wurde folgende Graduierung verwendet (KELLIHAN & STEPIEN, 2010):

- 1.) Geringgradige PH: $\geq 2,8 \text{ m/s} - < 3,5 \text{ m/s}$ ($\geq 31,4 - < 50 \text{ mmHg}$)
- 2.) Mittelgradige PH: $3,5 \text{ m/s} - 4,3 \text{ m/s}$ ($50 - 75 \text{ mmHg}$)
- 3.) Hochgradige PH: $> 4,3 \text{ m/s}$ ($> 75 \text{ mmHg}$)

Eine Geschwindigkeit der PR von $2,2 \text{ m/s}$ (19 mmHg) oder mehr wurde ebenfalls als Hinweis auf eine PH gewertet (SCHOBER & BAADE, 2006; KELLUM & STEPIEN, 2007).

5. Therapiegruppen

Anhand einer Randomisierungsliste wurden die Hunde prospektiv, einfach

geblindet in eine der beiden Therapiegruppen zufällig eingeteilt. Die Therapiegruppen waren die „ST Gruppe“ mit Pimobendan und die „TT Gruppe“ mit Pimobendan und einem ACE-I. Diese Studienmedikamente wurden zusätzlich zur Basistherapie des CHF mit Furosemid verabreicht. Pimobendan wurde in der vom Hersteller empfohlenen Dosis von 0,2 - 0,3 mg/kg zweimal täglich per os verschrieben. Als ACE-I kam Ramipril zum Einsatz, welches ebenfalls konform mit den Empfehlungen in einer Dosierung von 0,125 mg/kg einmal täglich gegeben wurde. Sowohl die Dosis von Pimobendan als auch von Ramipril wurde durch eine möglichst passende Gabe der entsprechenden Tabletten bzw. Kapseln gewährleistet. Die Therapie mit Pimobendan wurde so schnell wie möglich gestartet oder im Falle einer Vorbehandlung weitergeführt. Der zusätzliche ACE-I kam zum Einsatz, sobald das CHF des Hundes stabil genug war, um mit oralem Furosemid weiter zu behandeln.

Tiere, die hochgradig symptomatisch waren für ihr CHF, wurden mit Stauerstoff Zufuhr (durch einen Sauerstoffkäfing oder durch eine an die Nase gehaltene Sauerstoffmaske) unterstützt und dessen Notwendigkeit notiert. Diesen mittel- bis hochgradig betroffenen Hunden wurde Furosemid parenteral verabreicht (intramuskulär oder intravenös). Falls die Gabe von Boli nicht ausreichend war, wurde zusätzlich Furosemid als Dauertropf administriert. Hunde die stabil genug waren ambulant behandelt zu werden, wurde Furosemid oral verordnet. Die Dosierung von oral verabreichtem Furosemid bei der der jeweilige Hund keine respiratorischen Symptome mehr zeigte, wurde dokumentiert. Die Besitzer wurden angewiesen, ihren Hunden uneingeschränkten Zugang zu frischem Trinkwasser sicherzustellen.

Zusätzliche entwässernde Medikamente wie Spironolaton oder Hydrochlorathiazid waren falls nötig erlaubt. Deren Anwendung wurde jedoch notiert. Falls es nötig war, Rhythmusstörungen mit einer zusätzlichen Gabe eines Medikaments (wie zum Beispiel Digoxin oder Atenolol) zu therapieren, war der Einsatz von diesen erlaubt.

6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit zwei verschiedenen Statistikprogrammen. Zum einem wurde PASW Statistics 18.0 genutzt und zum anderen MedCalc 11.5. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0.05$ definiert.

Kontinuierliche Daten wurden als Median und Inter Quartil Range (IQR) dargestellt, wohingegen kategorische Daten als Häufigkeiten präsentiert wurden. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde für die kontinuierlichen Variablen genutzt, um den Grad des linearen Zusammenhangs bestimmen zu können. Falls zwei Variablen stark miteinander korrelierten, wurden sie nicht zusammen in einem Modell getestet.

6.1. Generalisierte Lineare Modelle

Um die Wahrscheinlichkeit der dichotomen Variablen „Tod innerhalb der ersten 100 Tagen“ abschätzen zu können, wurde ein generalisiertes Lineares Modell (GLM) mit binominaler Verteilung und Logit-Link-Funktion genutzt. In die Analyse flossen alle erhobenen kontinuierlichen und binären Variablen ein. Für diese Analyse wurde zum Beispiel die binäre Variable der beiden Überlebenszeit Gruppen (ECD und LTS) als 0 oder 1 verschlüsselt (0 = Tod \leq 100 Tagen; 1 = Tod $>$ 100 Tage). Auf diese Weise wurde mit allen binären Variablen verfahren. In drei verschiedenen Modellen wurden unterschiedliche Kombinationen von Variablen im GLM untersucht.

6.1.1. Erstes Modell

Für das zentrale Modell wurden Parameter ausgesucht, die schon in anderen Studien gezeigt hatten, dass sie einen prognostischen Wert hinsichtlich der Überlebenszeit von Hunden mit MKE hatten (BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008). Daher wurde neben den Therapiegruppen (ST und TT) gleichzeitig auf Parameter, die hinweisend auf eine Kardiomegalie sind (LA/Ao, LVIDd-N und LVIDs-N), getestet.

6.1.2. Zweites Modell

Im zweiten Modell wurde der Parameter der CHIEF- Klassifikation zum ersten zentralen Modell hinzugefügt. Da die Hunde bei der Untersuchung entweder in die CHIEF Klasse C2 oder C3 eingeteilt wurden, handelte es sich um eine weitere dichotome Variable. Durch die Berücksichtigung der CHIEF Klasse sollte gezeigt werden, ob die initiale Einstufung in dieses Klassifikationssystem, welches den Schweregrad des akuten CHF repräsentiert, eine Auswirkung auf die anderen Parameter hat.

6.1.3. Drittes Modell

Um alle untersuchten Parameter testen zu können, wurde eine vorwärts Analyse genutzt. Die beste Kombination aus den Parametern wurde dann für das endgültige Modell eingesetzt. Das Selektionskriterium war der p-Wert, und aufgrund des explorativen Charakters dieses Vorgehens wurde ein Wert von 0,1 als kritischer Punkt angesehen. Zu den getesteten Variablen zählen alle kontinuierlichen und binären Variablen der Basisdaten, der Therapieparameter sowie der elektro- und echokardiographischen Parameter. Aufgeführt sind diese in den Tabellen 7 - 9 im Ergebnissteil.

6.1.4. Sensitivitätsanalyse

Da sich hinsichtlich der kardialen Endpunkte und der mangelnden Definition des Gewichts zum Einschluss der Hunde mögliche Limitationen ergeben könnten, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Um beurteilen zu können welche Auswirkung der Ausschluss der Hunde hatte, die unseren Erachtens nach nicht aufgrund ihrer Herzerkrankung innerhalb der ersten hundert Tage verstorben sind, wurden diese wieder zur Analyse zugelassen. Das erste und das dritte Modell wurde mit der anfänglichen Studienpopulation der 88 Hunde getestet. So konnte der Unterschied zwischen der kardialen Mortalität und der Gesamtmortalität als Endpunkt überprüft werden.

Da Hunde aller Gewichtsklassen in die Studie eingeschlossen wurden, sollte überprüft werden, inwieweit die Ergebnisse durch die Hunde mit einem Körpergewicht von 20 kg oder mehr beeinflusst wurden. Daher wurden das erste und das dritte Modell nochmal mit den 74 Hunden mit einem Körpergewicht von unter 20 kg getestet.

IV. ERGEBNISSE

1. Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt erfüllten 88 Hunde die Einschlusskriterien. Die Tiere wurden anhand einer Randomisierungsliste zufällig in die beiden Therapiegruppen eingeteilt. Es wurden 18 weiblich intakte, 25 weiblich kastrierte, 39 männlich intakte und 6 männlich kastrierte Hunde in die Studie eingeschlossen. Das Gewicht der Tiere variierte zwischen 1,1 kg - 32,8 kg. Es handelte sich jedoch meistens um eher kleine Hunde mit einem medianen Gewicht von 8,2 kg (IQR 6,6 kg - 10,4 kg). Die Hunde waren zwischen 5 - 17 Jahre alt, das mediane Alter war 11 Jahre (IQR 9 - 12 Jahre). Die meisten Hunde waren Mischlinge (n = 30; 34,1 %), gefolgt von Dackeln (n = 24; 27,3 %) und Pudeln (n = 6; 6,8 %).

Tabelle 5: Rasseverteilung der Studienpopulation

Rasse	Anzahl der Hunde	Prozent
Mischlinge	30	34,1
Dackel	24	27,3
Pudel	6	6,8
Chihuahua	4	4,5
Jack Russel Terrier	4	4,5
Beagle	2	2,3
Cavalier King Charles Spaniels	2	2,3
Zwergpinscher	2	2,3
Pekinese	2	2,3
Yorkshire Terrier	2	2,3
Bayrischer Gebirgsschweißhund	1	1,1
Berger de Pyrenees	1	1,1
Deutscher Schäferhund	1	1,1
Bracke	1	1,1
Italienisches Windspiel	1	1,1
Japan Chin	1	1,1
Lhasa-Apso	1	1,1
Malteser	1	1,1
Parson Jack Russell	1	1,1
Shi Tzu	1	1,1

Von den 88 eingeschlossenen Hunden wurden 45 (51,1 %) in die ST Gruppe und 43 (48,9 %) in TT Gruppe randomisiert. In Tabelle 2 sind die Basisdaten dieser Hunde bezogen auf die beiden Therapiegruppen dargestellt. Diese Daten beziehen sich auf die erste Untersuchung im CHF.

Tabelle 6: Basisdaten der eingeschlossenen Hunde bezogen auf die Therapiegruppen. Die Daten werden als Häufigkeit oder Median und IQR dargestellt. (IQR = Interquartilabstand [*interquartil range*]; ST = Standard Therapie; TT= Triple-Therapie; W = weiblich; WC = weiblich kastriert; M = Männlich; MC = Männlich kastriert; CHIEF = Canine Heart failure International Expert Forum; Afib = Vorhofflimmern; VES = Ventrikuläre Extrasystolen; SVES = Supraventrikuläre Extrasystolen; Kreatinin Referenzbereich 0,4 – 1,3 mg/dl)

n = 88 Variable	Therapiegruppen	
	ST n = 45	TT n = 43
Geschlecht (W,WC,M,MC)	5/12/22/6	13/12/17
Alter (Jahre)	11 [9 - 12]	11 [10 - 12]
Körpergewicht (kg)	8,1 [6,7 -10,3]	8,4 [6,6 – 8,4]
CHIEF (C2/C3)	28/17	27/16
Sauerstoffsupplementierung (nein/ja)	28/17	26/17
Rhythmusstörungen (nein/ja)	38/7	38/5
Afib/VES/SVES	0/5/2	2/2/1
Kreatinin mg/dl n = 79	0,65 [0,54 – 1,0] n = 40	0,69 [0,57 – 1,0] n = 39

2. Überlebenszeitgruppen

Von den anfangs 88 Hunden verstarben 29 (33,0 %) innerhalb der ersten hundert Tage nach der initialen Untersuchung im CHF. Neun (31,0 %) dieser Hunde sind plötzlich verstorben, 12 (41,4 %) wurden aufgrund einer kardialen Ursache euthanasiert und acht (27,6 %) aufgrund einer nicht kardialen Ursache. Zu den kardialen Ursachen zählte bei acht Hunden das Wiederauftreten von Dyspnoe und bei vier Hunden hochgradige Leitungsschwäche. Bei den acht Hunden die aufgrund einer nicht kardialen Ursache eingeschläfert wurden, wurden folgende Diagnosen gestellt: Niereninsuffizienz bei vier Hunden (13,8 %), progressive Gastrointestinale Symptome bei zwei Hunden (6,9 %) und bei je einem Hund (3,4 %) Bandscheibenvorfall und Hämoperitoneum. Die acht Hunde, die aufgrund einer nicht kardialen Ursache verstorben sind, wurden aus der statistischen Analyse in den Modellen eins bis drei ausgeschlossen. Daher blieben 80 (100 %) Hunde zur weiteren statistischen Auswertung übrig. Im weiteren Verlauf beziehen sich die Ergebnisse, falls nicht explizit anders vermerkt, auf diese 80 Hunde. Von

diesen waren 59 (73,7 %) Hunde 100 Tagen nach ihrer ersten Untersuchung im CHF noch am Leben. Diese wurden daher als LTS in die Gruppe der Langzeitüberlebenden eingestuft. Die anderen 21 (26,3 %) Hunde sind aufgrund einer kardialen Ursache innerhalb dieser relativ kurzen Zeit verstorben und wurden in die ECD Gruppe eingeteilt. In der ECD Gruppe war der Zeitraum bis zum Tod zwischen drei und 96 Tagen (IQR 32 – 80 Tage). Sieben (33,3 %) der Hunde waren in der ST Gruppe eingeteilt und doppelt so viele (66,7 %) erhielten TT. Sechs von den 80 Hunden hatten ein Körpergewicht von 20 kg oder mehr. Von diesen waren zwei in der ECD Gruppe und die anderen vier zählten zu den LTS. Zwei dieser großen Hunde wurden in die ST Gruppe eingeteilt und vier erhielten TT.

Tabelle 7: Zusammenstellung der Basisdaten der 80 Hunde die in den Modellen 1-3 ausgewertet wurden, bezogen auf die Therapie- und Überlebenszeitgruppen. Die Daten werden als Häufigkeit oder Median und IQR dargestellt. (IQR = Interquartilabstand [*interquartil range*]; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor; ST = Standard Therapie; TT= Triple-Therapie; W = weiblich; M = Männlich; CHIEF = Canine Heart failure International Expert Forum; Afib = Vorhofflimmern; VES = Ventrikuläre Extrasystolen; SVES = Supraventrikuläre Extrasystolen; Kreatinin Referenzbereich 0,4 – 1,3 mg/dl)

n = 80	Überlebenszeitgruppen		Therapiegruppen	
	ECD n = 21	LTS n = 59	ST n = 41	TT n = 39
Variablen				
Geschlecht (W,M)	10/11	32/27	18/24	25/14
Alter (Jahre)	11 [10-12]	11 [9-12]	11 [9-11]	11 [10-12]
Gewicht (kg)	10.1 [6.2-10.0]	8.3 [6.6-10.6]	8.1 [6.5-10.3]	8.4 [6.6-10.6]
CHIEF (C2/C3)	10/11	40/19	26/15	24/15
Rhythmusstörungen (nein/ja)	1/ 20	8/51	5/36	4/35
Afib/VES/SVES	1/0/0	1/4/3	0/3/2	2/1/1
Kreatinin mg/dl n = 72	0.7 [0.5-1.0] n = 18	0.7 [0.6-1.0] n = 54	0.7 [0.6-0.9] n = 36	0.7 [0.6-1.0] n = 36

Zum Untersuchungszeitpunkt waren 50 (62,5%) Hunde in der CHIEF Klasse C2 und 30 (37,5 %) in der CHIEF Klasse C3. Von den Hunden, die in C3 klassifiziert wurden, verstarben elf (36,7 %) innerhalb der ersten hundert Tage und waren somit in der ECD Gruppe und 19 (63,3 %) zählten zur LTS Gruppe.

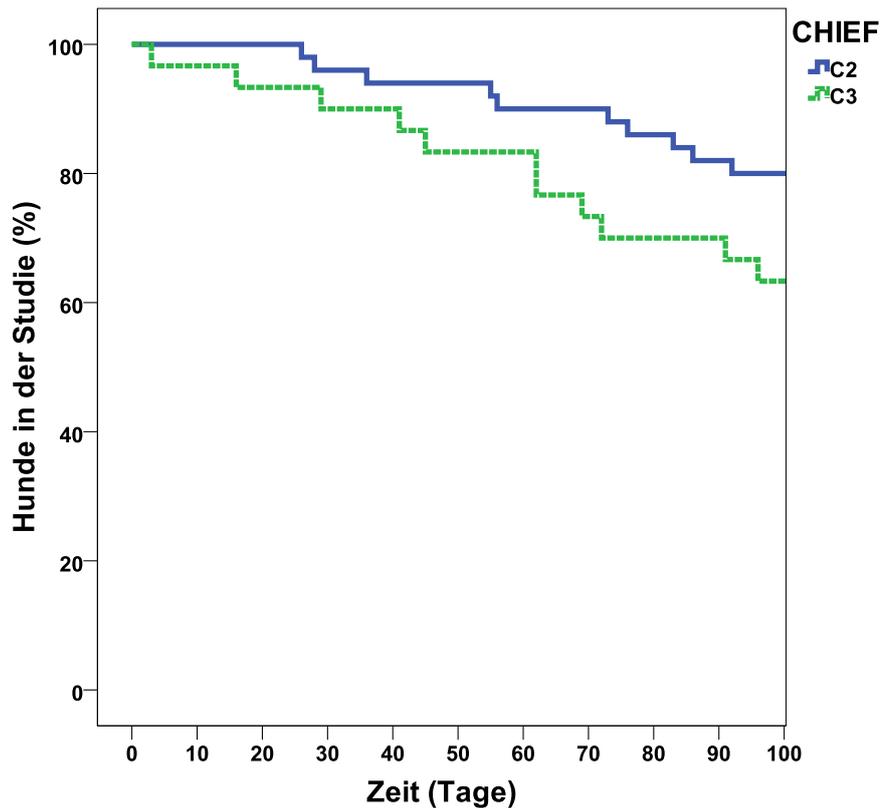


Abbildung 11: Darstellung des Zeitverlaufs von Studieneinschluss bis zum Erreichen der Endpunkte innerhalb der ersten 100 Tage in einer Kaplan-Maier-Kurve. Die beiden Linien entsprechen den CHIEF (= Canine Heart failure International Expert Forum) Klassen in die die Hunde zum Untersuchungszeitpunkt klassifiziert wurden.

3. Elektro- und echokardiografische Parameter

Im zweidimensionalen Bild konnte bei 67 (83,8 %) ein MKP, bei 33 (41,3 %) eine Ruptur einer Chorda tendinea und bei neun (11,3 %) Hunden ein PE nachgewiesen werden. Der PE wurde subjektiv als mild oder moderat eingestuft. In zwei Fällen mit PE konnte eine geringgradige Tamponade des rechten Atriums visualisiert werden. Keiner der Hunde hatte klinische Anzeichen einer akuten Herzbeuteltamponade. Es wurde in keinem Fall eine Perikardiozentese durchgeführt. Bei zwei Hunden konnten Blutkoagel im Perikarderguss dargestellt werden. Betroffen waren zwei Dackel, ein Jack Russel Terrier, ein Pudel, ein Chihuahua und vier Mischlinge. Die mediane Überlebenszeit dieser neun Hunde lag bei 184 Tagen (IQR 29 – 227). Drei der betroffenen Hunde waren in der ECD Gruppe und überlebten 28, 29 und 76 Tage. Wenn man die LA/Ao Werte der Hunde mit PE und denen ohne vergleicht hatten die Hunde mit PE einen

medianen Wert von 2,6 [IQR 2,3 – 3,1] und die ohne PE einen medianen Wert von 2,3 [IQR 2,1 – 2,7]. Die LA/Ao Werte aller Hunde lagen zwischen 1,7 und 3,75 mit einem medianen Wert von 2,4 (IQR 2,1 – 2,71).

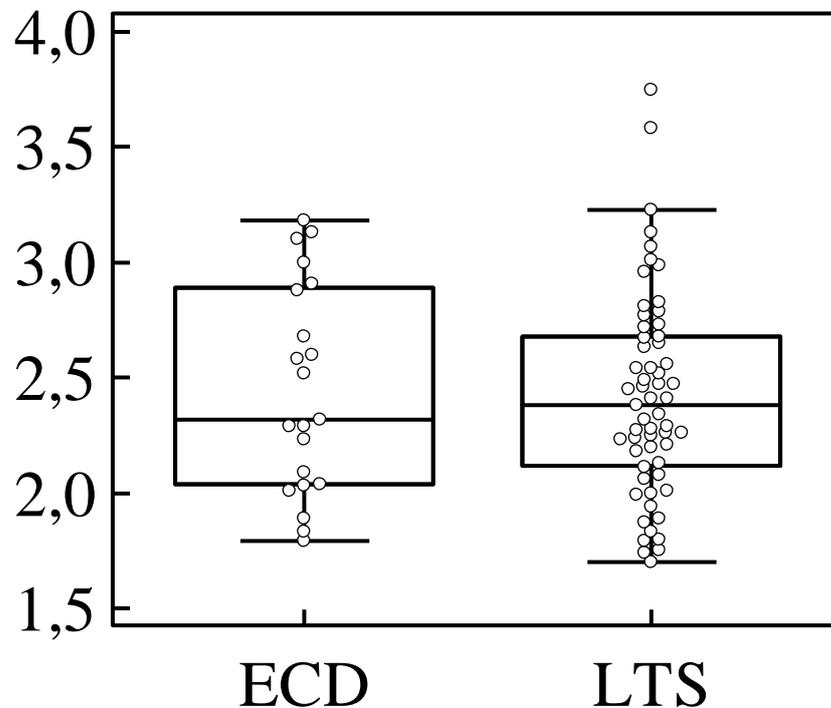


Abbildung 12: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung des Verhältnisses von linkem Atrium zur Aorta. Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. (LA/Ao = Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

Die absoluten M-Mode Messungen des LVIDd der Hunde in der ECD Gruppe waren im median 3,5 cm (IQR 3,1 cm - 4,3 cm) und für die LTS 3,9 cm (IQR 3,3 cm – 4,5 cm). Die LVIDs Werte waren für die ECD Gruppe 1,7 cm (IQR 1,3 cm – 2,5 cm) und für die LTS 2,2 cm (IQR 1,7 cm – 2,7 cm). Aufgrund der Gewichtsunterschiede wurden für die Analyse, die auf das Körpergewicht normalisierten Werte benutzt.

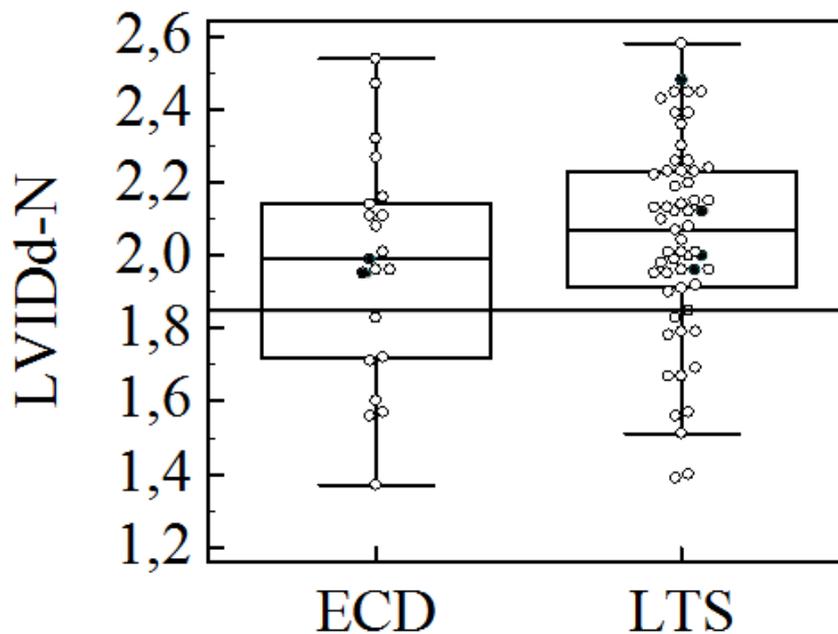


Abbildung 13: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung der LVIDd-N Werte. Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. Die schwarz gefüllten Punkte stellen die Messwerte der sechs Hund mit einem Körpergewicht von 20 kg und mehr da. Die horizontale Linie bei 1,85 stellt den oberen Grenzwert für den Normalbereich dar. (LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor).

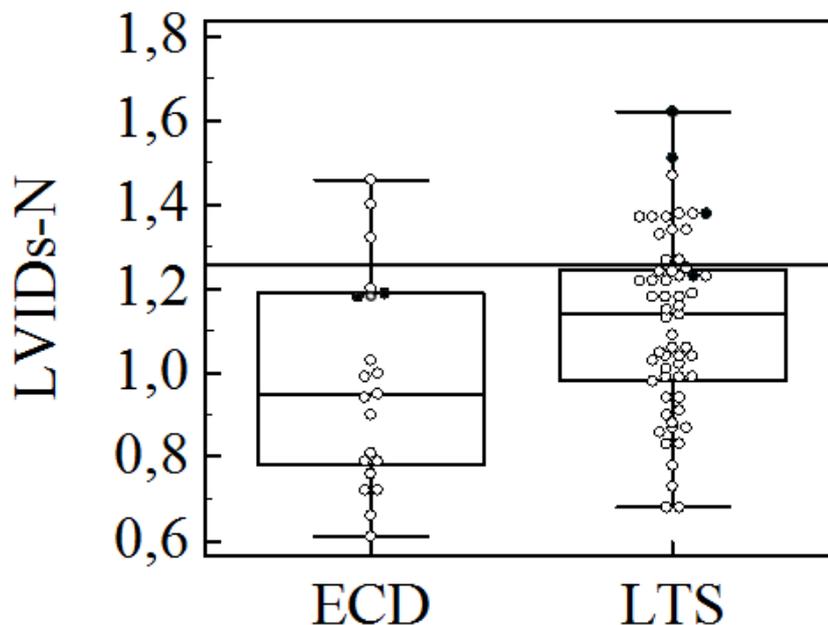


Abbildung 14: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung der LVIDs-N Werte. Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. Die schwarz gefüllten Punkte stellen die Messwerte der sechs Hund mit einem Körpergewicht von 20 kg und mehr da. Die horizontale Linie bei 1,26 stellt den oberen Grenzwert für den Normalbereich dar. (LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

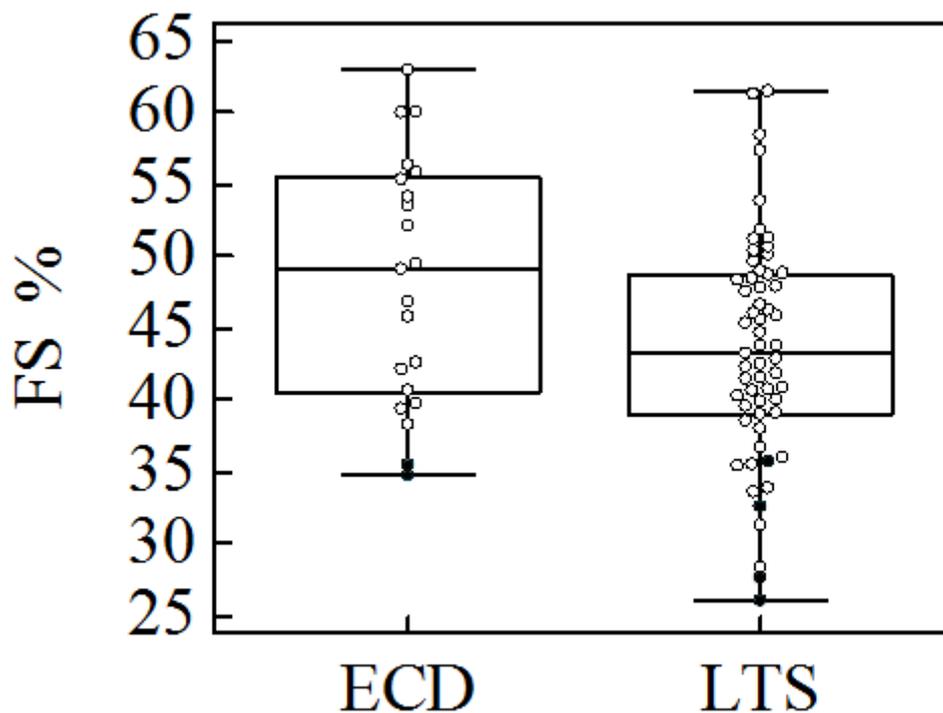


Abbildung 15: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung der FS Werte. Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. Die schwarz gefüllten Punkte stellen die Werte der sechs Hund mit einem Körpergewicht von 20 kg und mehr da. (FS = Verkürzungsfraktion; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

Die medianen Messwerte der SSSM, waren für das EDV/BSA $87,6 \text{ ml/m}^2$ (IQR $73,5 \text{ ml/m}^2 - 106,7 \text{ ml/m}^2$) und für das ESV/BSA $26,9 \text{ ml/m}^2$ (IQR $20,5 \text{ ml/m}^2 - 34,6 \text{ ml/m}^2$).

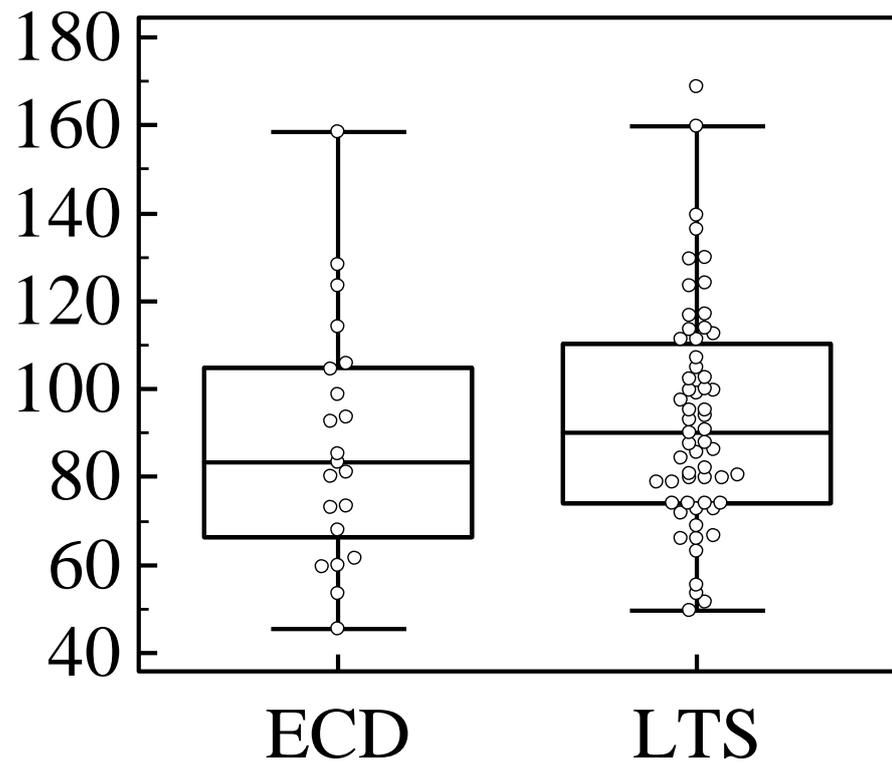


Abbildung 16: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung des EDV. Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. Das EDV ist auf BSA normalisiert und in ml/m². (EDV = Enddiastolisches Volumen; BSA = Körperoberfläche; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

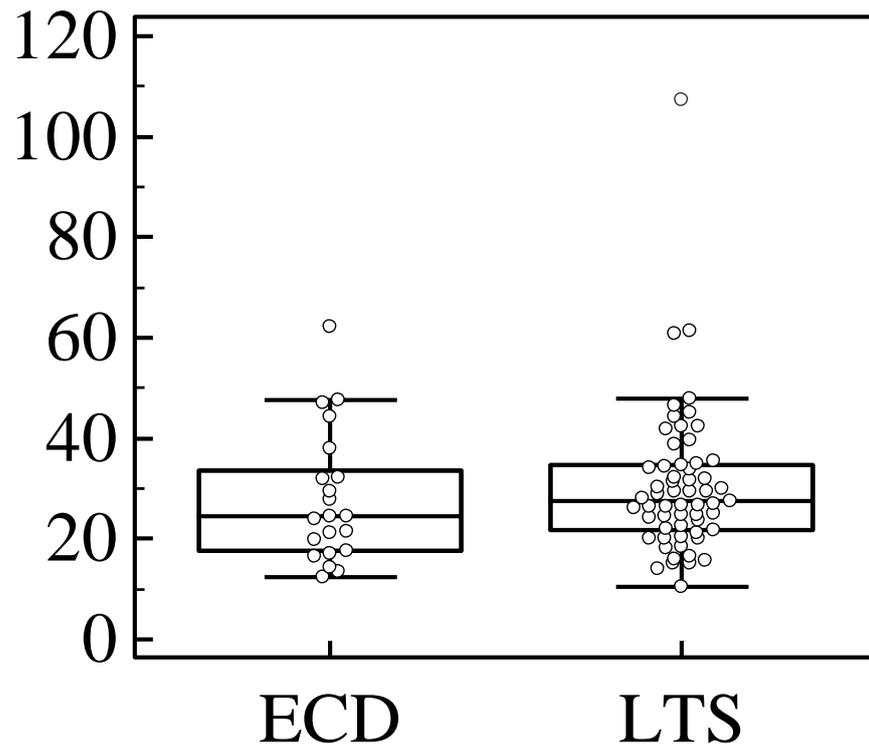


Abbildung 17: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung des ESV. Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. Das ESV ist auf BSA normalisiert und in ml/m^2 . (ESV = Endsystolisches Volumen; BSA = Körperoberfläche; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

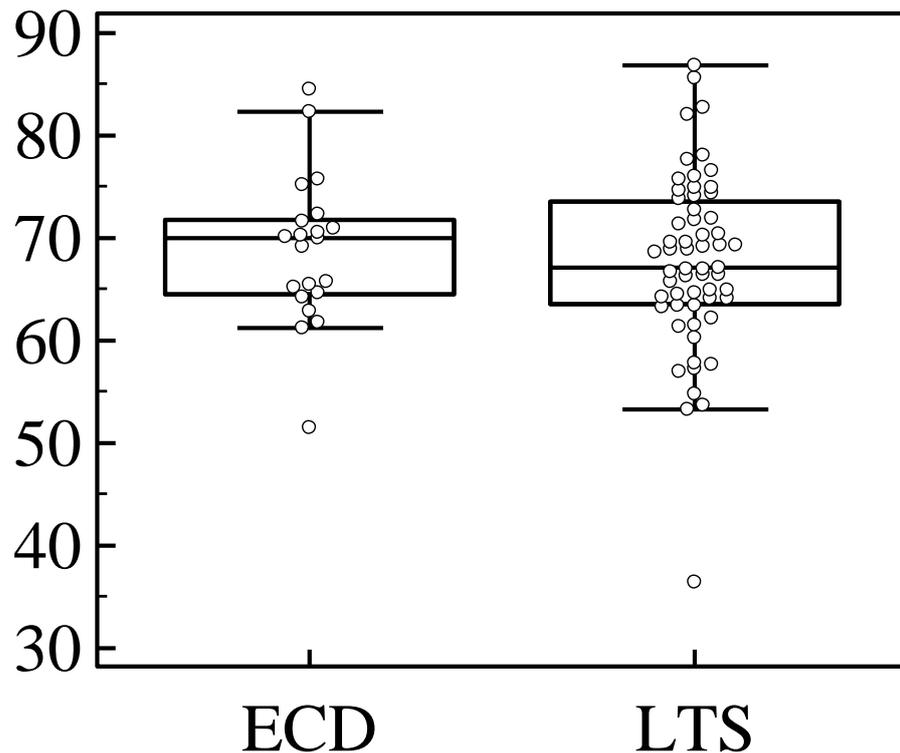


Abbildung 18: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung der EF in %. Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. (EF = Ejektionsfraktion; ECD = early cardiac death, LTS = long-term survivor)

Mit Hilfe der Doppleruntersuchungen wurden insgesamt bei vier (5,0 %) Hunden ein ASD nachgewiesen. Da bei keinem dieser Hunde Daten früherer echokardiografischer Untersuchungen vorlag konnte ein kongenitaler ASD nicht ausgeschlossen werden. Betroffen waren hier ein Chihuahua, ein Parson Russel Terrier, ein Zwergpinscher und ein Mischling. Bei 58 (72,5 %) Hunden wurde eine TR nachgewiesen. Bei 35 (43,8 %) Hunden konnten anhand der Doppleruntersuchungen der Verdacht auf eine PH gestellt werden. Dabei wurden bei 22 (62,9 %) Hunden die PH als mild, bei 12 (34,2 %) als moderat und einem Hund (2,9 %) als hochgradig eingestuft. Bei neun (11,3 %) Hunden war es möglich anhand ihrer TR und PR eine PH auszuschließen. Bei 36 (45,0 %) Hunden konnte aufgrund der Doppleruntersuchungen nicht beurteilt werden, ob eine PH vorliegt oder nicht.

Die Auswertung des Herzrhythmus ergab, dass 71 (88,8 %) Hunde einen SR hatten, zwei (2,5 %) Hunde hatten Afib, vier (5,0 %) hatten einen SR mit VES und drei (3,8 %) mit SVES. Die mediane Herzfrequenz während der Ultraschalluntersuchung lag bei 150/min (IQR 132/min – 173/min). In der ECD

Gruppe war die mediane Herzfrequenz 177/min (IQR 142/min – 190/min) und in der LTS Gruppe 145/min (IQR 129/min – 165/min).

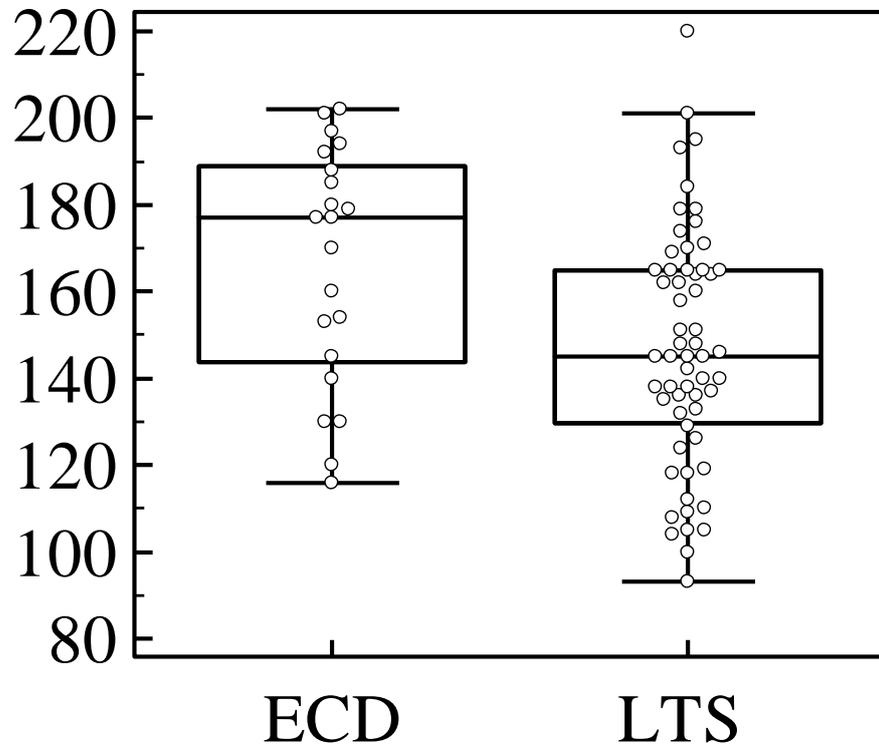


Abbildung 19: Boxplot in Kombination mit Dot-Diagramm zur Darstellung der Herzfrequenz (Herzschläge pro Minute). Auf der y-Achse sind die zu vergleichenden Gruppen dargestellt. (ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

Tabelle 8: Zusammenstellung der echokardiographischen Parameter der 80 Hunde, die in den Modellen 1 - 3 ausgewertet wurden, bezogen auf die Therapie- und Überlebenszeitgruppen. Die Daten werden als Häufigkeit oder Median und IQR dargestellt. (IQR = Interquartilabstand [*interquartil range*]; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor; ST = Standard Therapie; TT= Triple-Therapie; LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels; FS = Verkürzungsfraktion; EDV = Enddiastolisches Volumen; ESV = Endsystolisches Volumen; BSA = Körperoberfläche; LA/Ao = Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta; MKP = Mitralklappen Prolaps; RCT = rupturiertes Chorda tendinea; PE = Perikarderguss; ASD = Atriumseptumdefekt; PH = Pulmonale Hypertonie; HFsono = Herzfrequenz während des Ultraschalls; bpm = Schläge pro Minute)

N = 80 Variablen	Überlebenszeitgruppen		Therapiegruppen	
	ECD n = 21	LTS n = 59	ST n = 41	TT n = 39
LVIDd-N	1.99 [1.72-2.15]	2.10 [1.92-2.23]	2.01 [1.75-2.24]	2.10 [1.96-2.23]
LVIDs-N	0.95 [0.77-1.19]	1.14 [0.98-1.25]	1.04 [0.87-1.22]	1.13 [0.94-1.27]
FS %	49.1 [40.2-55.7]	43.3 [39.0-48.8]	45.9 [41.1-49.0]	41.5 [38.0-52.1]
EDV /BSA	83.3 [64.7-105.1]	90.0 [74.1-111.2]	83.3 [70.8-104.9]	92.8 [73.9-111.3]
ESV /BSA	24.5 [17.4-35.1]	27.4 [21.7-34.7]	26.5 [20.0-33.1]	27.7 [21.2-38.8]
EF %	70.0 [64.4-72.0]	67.2 [63.5-73.8]	67.2 [63.3-71.7]	69.2 [64.1-74.3]
LA/Ao	2.3 [2.0-2.9]	2.4 [2.1-2.7]	2.3 [2.0-2.6]	2.5 [2.1-2.9]
MKP (ja/nein)	19 /2	48/11	35/6	32/7
RCT (ja/nein)	9/12	24/35	19/22	14/25
PE (ja/nein)	3/18	6/53	4/37	5/34
ASD (ja/nein)	1/20	3/56	2/39	2/37
PH (ja/nein)	8/13	27/32	16/25	19/20
PH (mild/ moderat/ hochgradig)	5/2/1	17/10/0	9/7/0	13/5/1
HFsono (bpm)	177 [142-190]	145 [129-165]	160 [138-177]	145 [124-171]

4. Therapie

Von den 80 Hunden, die statistisch ausgewertet wurden, waren 24 (30 %) mit Furosemid vorbehandelt bevor sie in der Klinik vorgestellt wurden und 56 (70 %) hatten noch kein Diuretikum erhalten. Hinsichtlich anderer kardialer Therapien erhielten 42 (52,5 %) Hunde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung keinerlei Medikamente. Neun (11,3 %) Hunde erhielten ausschließlich einen ACE-I, acht

(10,0 %) Hunde erhielten Pimobendan und 19 (23,8 %) Hunde waren bereits mit einer Kombination aus einem ACE-I und Pimobendan vorbehandelt. Zwei (2,5 %) Hunde erhielten andere kardiale Medikamente (Spironolactone und Digoxin). Die orale Furosemiddosis, mit der die Hunde keine Anzeichen mehr eines CHF zeigten, war im median 8,8 mg/kg/d (2,08 mg/kg/d – 15,0 mg/kg/d; IQR 6,3 mg/kg/d – 10,9 mg/kg/d). Diese Werte beziehen sich auf nur 79 Hunde, da sich ein Hund zwar auf die parenterale Applikation von Furosemid deutlich besserte, es aber nicht möglich war ihn mit oraler Therapie weiterhin zu stabilisieren. Der Hund verließ asymptomatisch die Klinik, aber nach einem Tag zuhause mit Umstellung auf orale Diuretika Gabe, entwickelte er ein Rezidiv und wurde aufgrund dessen euthanasiert. 30 (37,5 %) Hunde hatten hochgradige Dyspnoe, waren zum Teil zyanotisch und erhielten daher Sauerstoff als unterstützende Maßnahme. Ein Hund (1,3 %) erhielt zusätzlich zum Furosemid Spironolacton als Medikament mit diuretischer Wirkung. Einundvierzig (51,3 %) Hunde wurden in der ST Gruppe und 39 (48,7%) in der TT einrandomisiert.

Tabelle 9: Zusammenstellung der therapeutischen Daten der 80 Hunde die in den Modellen 1-3 ausgewertet wurden bezogen auf die Therapie- und Überlebenszeitgruppen. Die Daten werden als Häufigkeit oder Median und IQR dargestellt. (IQR = Interquartilabstand [*interquartil range*]; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor; ST = Standard Therapie; TT= Triple-Therapie)

n = 80	Überlebenszeitgruppen		Therapiegruppen	
	ECD n = 21	LTS n = 59	ST n = 41	TT n = 39
Variablen				
Vorbehandlung mit Furosemid (ja/nein)	7/14	17/42	9/32	15/24
Andere Vorbehandlung (Keine/ ACE-I/ Pimobendan/ beide/ other)	9/2/2/7/1	33/7/6/12/1	24/6/2/7/2	18/3/6/12/0
Oral Furosemiddosis (mg/kg/Tag) n =79	8.9 [7.4-10.9] n = 20	8.6 [6.0-10.8] n = 59	8.9 [6.3-10.9] n = 40	8,5 [6.0-10.9] n =39
zusätzliche Diuretika (ja/nein)	0/21	1/58	0/41	1/38
Sauerstoffsupplementierung (nein/ja)	10/11	20/39	15/26	15/24

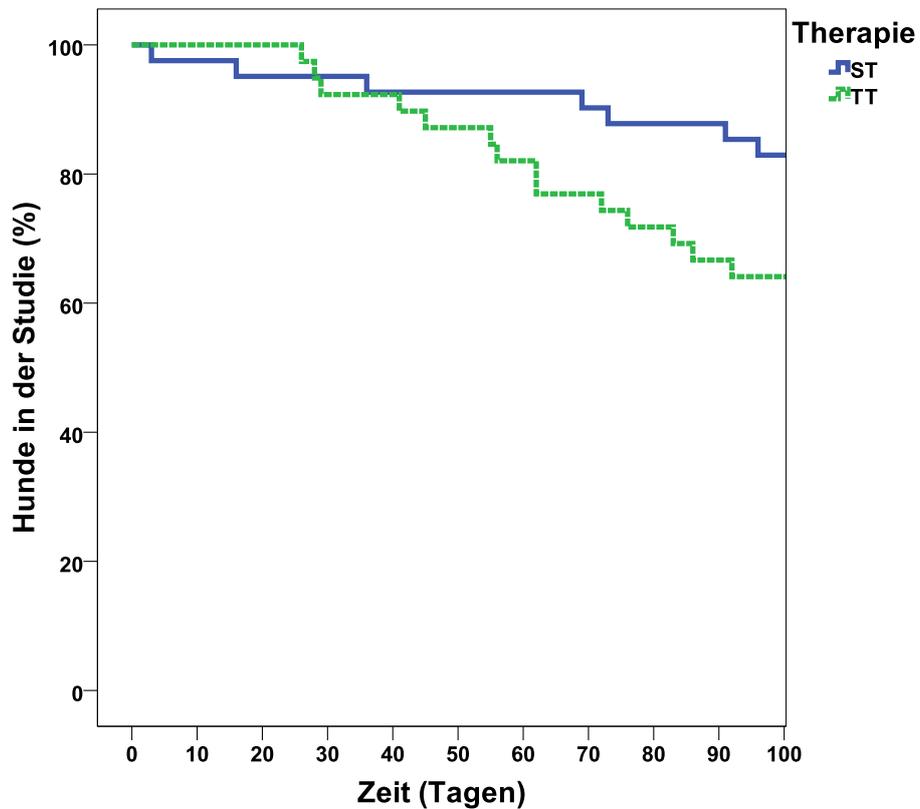


Abbildung 20: Darstellung des Zeitverlaufs von Studieneinschluss bis zum Erreichen der Endpunkte innerhalb der ersten 100 Tage in einer Kaplan-Maier-Kurve. Die beiden Linien entsprechen den Therapiegruppen. (ST = Standard Therapie; TT = Triple-Therapie)

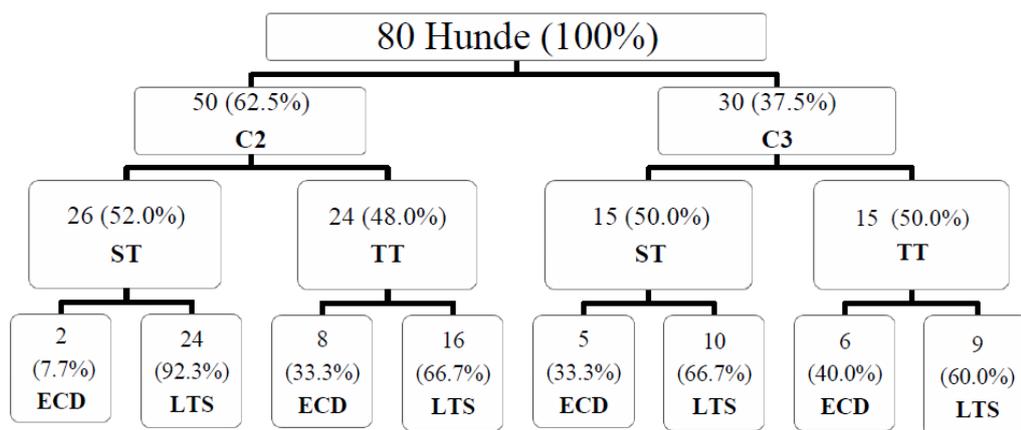


Abbildung 21: Flussdiagramm der 80 Hunde aufgeteilt nach den CHIEF Klassen, der Therapie und der Zugehörigkeit zu den Überlebenszeitgruppen. (CHIEF = Canine Heart failure International Expert Forum; ST = Standard Therapie; TT= Triple-Therapie; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

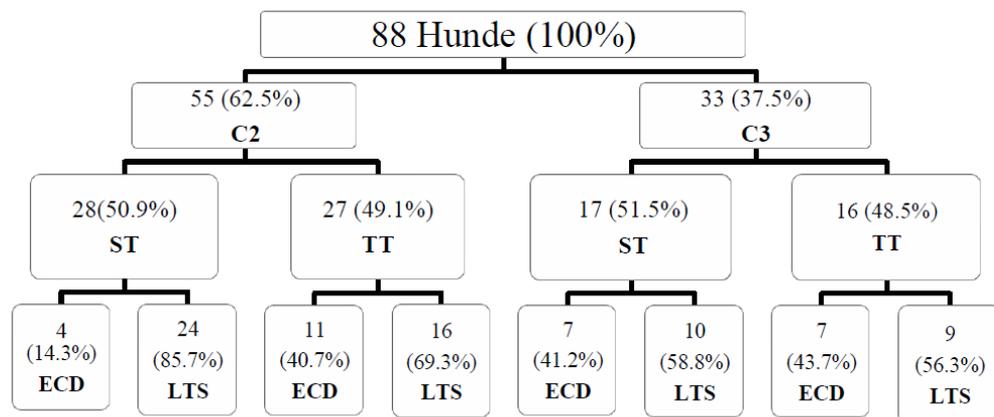


Abbildung 22: Im Vergleich zur Abbildung 22 ein Flussdiagramm der ursprünglichen 88 Hunde. In Analogie dazu aufgeteilt nach den CHIEF Klassen, der Therapie und der Zugehörigkeit zu den Überlebenszeitgruppen. (CHIEF = Canine Heart failure International Expert Forum; ST = Standard Therapie; TT= Triple-Therapie; ECD = early cardiac death; LTS = long-term survivor)

5. Generalisiertes lineares Modell

Es wurden insgesamt drei Modelle generiert. Zur Veranschaulichung welchen Effekt die ST auf die Wahrscheinlichkeit hat, innerhalb der ersten 100 Tage im CHF aufgrund einer MKE zu versterben, wurde außerdem ein Anschauungsbeispiel dargestellt.

5.1. Erstes Modell

Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 100 Tage zu versterben war signifikant erhöht bei Hunden, die einen kleineren LVIDs-N Wert hatten und in die TT Gruppe randomisiert wurden. Weder LA/Ao noch LVIDd-N hatten einen signifikanten Effekt auf die Fragestellung der früheren Sterblichkeit innerhalb der 100 Tage. Die Ergebnisse für das Modell sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Zusammenstellung der Ergebnisse für das erste Modell der 80 Hunde. (RC = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall; LA/Ao = Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta; LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels)

Parameter	1. Modell			
	RC	95% CI		P
Konstanter Term	2.617	-1.884	7.117	0.255
Standardtherapie	-1.288	-2.451	-0.125	0.030
LA/Ao	0.66	-1.265	1.398	0.922
LVIDd-N	0.362	-2.712	3.436	0.818
LVIDs-N	-3.777	-7.427	-0.127	0.043

5.2. Zweites Modell

Im zweiten Modell wurde der binäre Parameter der CHIEF Klassifikation zur Analyse hinzugefügt. Durch die Berücksichtigung der CHIEF Klassen ergaben sich jedoch keine relevanten Änderungen an den Ergebnissen der anderen Parameter.

Tabelle 11: Zusammenstellung der Ergebnisse für das zweite Modell der 80 Hunde. (RC = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall; LA/Ao = Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta; LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels; CHIEF = Canine Heart failure International Expert Forum)

Parameter	2. Modell			
	RC	95% CI		P
Konstanter Term	2.663	-1.884	7.117	0.260
Standardtherapie	-1.277	-2.451	-0.125	0.034
LA/Ao	0.225	-1.265	1.398	0.751
LVIDd-N	0.372	-2.712	3.436	0.816
LVIDs-N	-3.769	-7.427	-0.127	0.049
CHIEF C2	-0.806	-1.926	0.315	0.159

5.3. Drittes Modell

Im dritten Modell wurden alle binären und kontinuierlichen Variablen der Basisdaten in einer vorwärts Analyse getestet. Dabei ergab sich zusätzlich zu den bereits schon signifikanten Parametern LVIDs-N und TT die Variable Herzfrequenz während des Herzultraschalls.

Tabelle 12: Zusammenstellung der Ergebnisse für das dritte Modell der 80 Hunde. (RC = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels HFsono = Herzfrequenz während des Ultraschalls)

Parameter	3. Modell			P
	RC	95% CI		
Konstanter Term	-1.614	-5.983	2.754	0.255
Standardtherapie	-1.785	-3.095	-0.475	0.008
LVIDs-N	-3.541	-6.382	-0.700	0.015
HFsono	0.033	0.010	0.056	0.005

5.4. Sensitivitätsanalyse

Durch die Analyse des ersten Modells mit allen 88 Hunden, das heißt mit der Gesamtmortalität, sind die P-Werte der ST und des LVIDs-N nicht mehr signifikant. Allerdings lässt sich anhand der Konfidenzintervalle gut sehen, dass die Effekte nach wie vor dieselben sind. Im dritten Modell ergeben sich für die Gesamtmortalität signifikante Werte ST und des LVIDs-N. Die Herzfrequenz während der Ultraschalluntersuchung ist nicht signifikant.

Tabelle 13: Zusammenstellung der Ergebnisse für das erste und dritte Modell der ursprünglichen 88 Hunde. (RC = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall; LA/Ao = Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta; LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels; HFsono = Herzfrequenz während des Ultraschalls)

1. Modell				
Parameter	RC	95% CI		P
Konstanter Term	2.432	-1.437	6.302	0.218
Standardtherapie	-0.937	-1.900	0.027	0.057
LA/Ao	-0.028	-1.227	1.171	0.964
LVIDd-N	-0.208	-2.897	2.482	0.880
LVIDs-N	-2.069	-5.210	1.073	0.197
3. Modell				
Parameter	RC	95% CI		P
Konstanter Term	0.422	-2.868	3.771	0.802
Standardtherapie	-1.069	-2.054	-0.083	0.034
LVIDs-N	-2.405	-4.619	-0.190	0.033
HFsono	0.013	-0.004	0.029	0.132

Zuletzt wurden das erste und das dritte Modell nur mit allen Hunden getestet, die ein Körpergewicht von weniger als 20 kg hatten. Die Resultate für die 74 untersuchten Hunde zeigen, dass LVIDs-N weiterhin ein signifikanter Parameter im ersten Modell ist. Die Therapiegruppe hat in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Fragestellung der Mortalität innerhalb der ersten 100 Tage. Anhand des Konfidenzintervalls lässt sich aber auch abschätzen, dass der Effekt noch der gleiche ist. Im dritten Modell sind alle Signifikanzen kleiner als 0,05.

Tabelle 14: Zusammenstellung der Ergebnisse für das erste und dritte Modell für alle 74 Hunde mit einem Körpergewicht von unter 20 kg. (RC = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall; LA/Ao = Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta; LVIDd-N = Normalisierter diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVIDs-N = Normalisierter systolischer Durchmesser des linken Ventrikels; HFsono = Herzfrequenz während des Ultraschalls)

1. Modell				
Parameter	RC	95% CI		P
Konstanter Term	2.370	-2.259	6.999	0.316
Standardtherapie	-1.106	-2.302	0.090	0.070
LA/Ao	-0.178	-1.599	1.243	0.806
LVIDd-N	-1.102	-2.224	4.427	0.516
LVIDs-N	-4.572	-8.698	-0.446	0.030
3. Modell				
Parameter	RC	95% CI		P
Konstanter Term	-1.273	-5.778	3.231	0.580
Standardtherapie	-1.845	-3.267	-0.423	0.011
LVIDs-N	-4.195	-7.362	-1.028	0.014
HFsono	0.035	0.007	0.062	0.009

5.5. Anschauungsbeispiel

Für das Anschauungsbeispiel wurde der Regressionskoeffizient aus dem ersten Modell -1,288 (siehe Tabelle 10) für die ST benutzt. Es wurde angenommen, dass ein Hund mit TT eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 hat, innerhalb der ersten 100 Tage zu sterben. Wenn dieser Hund die ST anstatt der TT bekommt ändert sich die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 100 Tage zu sterben auf 0,22. Zur Erklärung, das GLM setzt sich in diesem Fall wie folgt zusammen:

Die Odds (Chancen) werden folgendermaßen beschrieben: $\frac{\pi}{1-\pi}$

Der lineare Prädiktor ist: $\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik} = \eta$

Dadurch ergibt sich folgenden GLM:

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \eta$$

$$\frac{\pi}{1-\pi} = \exp(\beta_0) \cdot \exp(x_{i1}\beta_1) \cdot \dots \cdot \exp(x_{ik}\beta_k)$$

Dann wird die Annahme der 50 % Wahrscheinlichkeit mit der TT innerhalb der

ersten 100 Tage zu sterben in die Odds eingesetzt: $\frac{0,5}{1-0,5} = 1$

Wenn man dann den Regressionskoeffizient des ersten Modells für die ST (-1,288) in den linearen Prädiktor einsetzt, ändert sich die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 100 Tage zu sterben auf 0,22. Das bedeutet, indem man die TT durch die ST austauscht ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 100 Tage von 50 % auf 22 % gesenkt.

$$\frac{\pi}{1-\pi} = \exp(-1,288)$$

$$\frac{\pi}{1-\pi} \approx 0,28$$

$$\pi = \frac{0,28}{1 + 0,28}$$

$$\pi \approx 0,22$$

V. DISKUSSION

Obwohl es sich bei der MKE um die häufigste erworbene Herzerkrankung bei Hunden handelt (DETWEILER & PATTERSON, 1965; BUCHANAN, 1999), gibt es derzeit noch keine Evidenz basierte Therapieempfehlung für die von Experten favorisierte TT der Behandlung im CHF (ATKINS et al., 2009). Viele Parameter weisen einen Einfluss auf die Langzeit Prognose und die Sterblichkeit bei MKE auf, aber prognostische Parameter für eine sehr frühe Sterblichkeit im CHF fehlen (SERRES et al., 2007a; BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; SERRES et al., 2009; MOONARMART et al., 2010; WOLF et al., 2012). Die hier vorliegende Studie ist nach aktuellem Kenntnisstand die erste Abhandlung, die den prognostischen Einfluss von klinischen und echokardiographischen Parametern von Hunden, die innerhalb kurzer Zeit (< 100 Tagen) aufgrund ihrer Herzerkrankung verstarben, bei der ersten Episode im CHF durch MKE untersucht. Desweiteren handelt es sich um die erste Studie, die den Kurzzeiteffekt von der ST mit der TT in einer prospektiv randomisierten Studie vergleicht.

1. Studienpopulation

Es gab hinsichtlich des Gewichts, des Alters oder der Rasse kein Ausschlusskriterium. Es waren trotzdem hauptsächlich 92,5 % (74/80) kleine Hunde (< 20kg) in der Studie vertreten.

1.1. Zusammensetzung der Studienpopulation

Da nur wenige Hunde ein Körpergewicht von 20 kg und mehr aufwiesen, wurden diese nicht wie in anderen Studien separat statistisch analysiert (BORGARELLI et al., 2004; BORGARELLI et al., 2007). Allerdings wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die 6 Hunde mit einem Körpergewicht von 20 kg und mehr durchgeführt. Dabei wurde das 1.Modell und 3.Modell mit den 74 kleinen Hunden analysiert. An den Ergebnissen des 3.Modells ändert sich dadurch nur sehr wenig. Es sind noch immer alle untersuchten Parameter signifikant. Im 1.Modell ist LVIDs-N nach wie vor signifikant. Anhand der Konfidenzintervalle kann abgeschätzt werden, dass der Einfluss der Therapie auch ähnlich ist. Im Gegensatz dazu haben andere Studien gezeigt, dass das Gewicht der Hunde mit MKE auf diverse

Parameter einen Einfluss haben kann. Borgarelli et al. zeigten bereits 2004 bei dem Vergleich von MKE bei kleinen Hunden und Deutschen Schäferhunden, dass die Schäferhunde eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, einen verminderte FS Wert, ein größeres links ventrikuläres Volumen, Afib und Ventrikuläre Rhythmusstörungen zu entwickeln (BORGARELLI et al., 2004). Wobei die gleiche Studiengruppe 2007 eine Studie veröffentlichten, in der sowohl kleine Hunderassen als auch große Hunderassen einen signifikant erhöhten FS Wert und ein erhöhtes endsystolisches Volumen hatten (BORGARELLI et al., 2007).

Wir hatten mit nur 2,5 % (2/80) CKCS relativ wenige Vertreter dieser Rasse in unserer Studienpopulation. Andere Studien hatten im Vergleich 68,75 % (11/16) (HÄGGSTRÖM et al., 2013a), 57,78 % (26/45) (HEZZELL et al., 2012) und 32,54% (82/252) (HÄGGSTRÖM et al., 2008) CKCS eingeschlossen. Die Rasse, die bei uns am meisten vertreten war, war der Dackel mit 26,25 % (21/80). Inwiefern diese Rasseunterschiede Einfluss auf die verschiedenen Parameter hatten, war nicht Gegenstand dieser Studie.

1.2. Todesursache

Nur Hunde, die unseres Erachtens aufgrund einer kardialen Ursache verstorben sind, wurden in die Analyse aufgenommen. Da sich diese Beurteilung zum Teil auf die Aussagen der Hundebesitzer und zum Teil auf die Beurteilung anderer Veterinäre stützte, können wir nicht mit Sicherheit belegen, dass diese Einschätzung auch immer richtig war. Natürlich muss man auch bedenken, dass aufgrund der hochgradig fortgeschrittenen Herzerkrankung, im Falle einer neu auftretenden zusätzlichen Erkrankung, sich die Hundehalter wahrscheinlich schneller dazu entscheiden den Hund zu erlösen. Deswegen haben wir eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der auch die Hunde untersucht wurden, die aufgrund einer nicht kardialen Ursache verstorben sind. Mit dieser konnte gezeigt werden, dass die Effekte in Form der Konfidenzintervalle gleichgeblieben sind. Wir konnten auch hier keinen positiven Effekt durch die Gabe eines zusätzlichen ACE-I zu Furosemid und Pimobendan nachweisen (95% Wald Konfidenzintervall: -1,900 bis 0,027).

1.3. CHIEF

Es besteht die Möglichkeit, dass schwerer betroffene Hunde zu uns in die Klinik gebracht wurden und daher die Population nicht der normalen Population der von

MKE betroffenen Hunde im CHF entspricht. Da alle Hunde in die CHIEF Klassifikation eingeordnet wurden, konnten wir untersuchen ob zum Beispiel gerade Hunde mit hochgradigem CHF (Klasse C3) mit einer frühen kardialen Sterblichkeit von < 100 Tagen korrelierten. Im GLM war jedoch die CHIEF Klasse nicht signifikant. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen Studien, in denen die Klassifikation in eine Herzinsuffizienzklasse ein prognostischer Faktor war (BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; WOLF et al., 2012). Allerdings war die Fragestellung in diesen Studien immer das Langzeitüberleben. Zum Teil wurden außerdem andere Klassifikationen wie ISACHC oder NYHA genutzt.

Wir konnten zeigen, dass über die Hälfte (19/30; 63,33 %) aller Hunde in der CHIEF Klasse C3 länger als 100 Tage überlebt hatten. Daraus haben wir geschlossen, dass es sich lohnt auch Hunde zu stabilisieren, die initial in der schlechteren CHIEF Klasse C3 sind.

2. Echokardiografische Parameter

Im GLM konnte gezeigt werden, dass eine höhere Herzfrequenz während der Ultraschalluntersuchung und kleinere normalisierte Werte des systolischen Durchmessers des linken Ventrikels mit einer Überlebenszeit von < 100 Tagen assoziiert waren.

2.1. Herzfrequenz während der Echokardiographie

Das GLM hat gezeigt, dass eine höhere Herzfrequenz während der Ultraschalluntersuchung mit einem kardial bedingten Tod innerhalb der ersten 100 Tage assoziiert war. Die mediane Herzfrequenz während der Ultraschalluntersuchung war 177/min in der ECD und 145/min in der LTS. Schon Borgarelli et al. fanden heraus, dass eine Herzfrequenz von > 140/min signifikant mit der Überlebenszeit von Hunden mit MKE negativ assoziiert war (BORGARELLI et al., 2008). Weitere Studien zeigen ebenfalls, dass eine höhere Herzfrequenz als negativer oder eine niedrigere Herzfrequenz als positiver prognostischer Faktor angesehen werden kann (SERRES et al., 2007a; HÄGGSTRÖM et al., 2008; LOPEZ-ALVAREZ et al., 2014). Es ist bekannt, dass die normale Herzfrequenz bei Hunden sehr variabel ist und außerdem von vielen Faktoren, wie dem autonomen Nervensystem, Alter, Rasse, Gewicht, Aufregung und Bewegung abhängt. In einer Studie mit 5000 gesunden Hunden, hatten diese

im Rahmen der klinischen Untersuchung eine mittlere Herzfrequenz von 127,2/min mit einer Standard Abweichung von 19,8/min (HEZZELL et al., 2013). Die Hunde in der ECD haben einen medianen Wert über dieser Standardabweichung der gesunden Hunde. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit denen von Rasmussen et al. (RASMUSSEN et al., 2012; RASMUSSEN et al., 2014). Diese Studiengruppe konnte zeigen, dass die mittlere und minimale Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG mit dem Schweregrad der MKE zunimmt. Außerdem vermuteten sie, dass die höheren Herzfrequenzen bei den Hunden mit weiter fortgeschrittener MKE durch einen erhöhten Sympathikus Tonus und einen verminderten parasympathischen Einflusses zustande kommen. Andere Studien, die ebenfalls die Herzfrequenz von Hunden im CHF untersucht haben, hatten vergleichbare Ergebnisse wie wir. Die Hunde hatten einen medianen Wert von 140/min bzw. 130/min (TIDHOLM et al., 2009; RASMUSSEN et al., 2012). Allerdings hatten diese beiden Studien nicht den Fokus auf das akute CHF gelenkt. Ähnliche Ergebnisse konnte 2014 auch eine andere Studiengruppe veröffentlichen (LOPEZ-ALVAREZ et al., 2014). Sie fanden heraus, dass wenigstens 18 Monate vor einem kardial bedingten Tod von Hunden mit MKE die Herzfrequenz erhöht und die Herzfrequenz Variabilität erniedrigt ist. Diese Studiengruppe legte nahe, dass es bei MKE kleiner Rassen mindestens 1 Jahr bevor diese aufgrund ihrer Herzerkrankung versterben zu einer Verminderung des Vagustonus kommt. Sie geht sogar so weit zu sagen, dass sich sechs Monate vor diesem Tod nochmals eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz und damit Reduktion des Vagustonus nachweisen lässt. Daher lässt sich in Analogie zu den Ergebnissen der anderen Studiengruppen schlussfolgern, dass die Herzfrequenz ein potenzieller Parameter sein kann, um eine frühe Sterblichkeit bei MKE vorherzusagen.

2.2. Zweidimensionale Echokardiographie

Bei den neun Hunden mit PE zeigten lediglich zwei Hunde sichtbares Material in der Ergussflüssigkeit. Außerdem konnte bei nur zwei Hunden eine geringgradige Tamponade des rechten Atriums nachgewiesen werden. Im GLM war das Vorhandensein eines PE kein signifikanter Parameter. Mit 11,3 % (9/80) der Hunde waren nur wenige betroffen. Da nur ein Drittel dieser Hunde (3/9) in der ECD waren, gehen wir davon aus, dass das Vorhandensein eines PE im CHF nicht unbedingt mit einer frühen Sterblichkeit vergesellschaftet sein muss. Man kann

spekulieren, dass die Prognose davon abhängt, welche Ursache der PE hat. Falls die Ursache für den PE das CHF ist, sollte die adäquate Therapie des CHF auch die Menge des PE reduzieren.

Ein sekundärer ASD könnte potenziell hämodynamische Vorteile mit sich bringen (PEDDLE & BUCHANAN, 2010). Allerdings konnten wir aufgrund mangelnder vorheriger Untersuchungen nur vermuten, dass es sich um einen sekundären ASD handelt. Es war bei nur 5,0 % der Hunde (4/80) ein ASD echokardiographisch darstellbar und weder ein positiver noch ein negativer Effekt durch das Vorhandensein eines ASDs nachweisbar.

2.3. Messwerte des linken Ventrikels

Die Mehrheit unserer Studienpopulation hatte LVIDs-N Werte innerhalb des Referenzbereiches. Erhöhte systolische Messwerte gelten als Hinweis für myokardiales Versagen (KITTLESON et al., 1984; BORGARELLI et al., 2008; BONAGURA & SCHOBBER, 2009). Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Studien, die gezeigt haben, dass die meisten kleinen Hunderassen im CHF durch MMVD keine oder nur eine geringgradig anormale myokardiale Funktion haben (KITTLESON et al., 1984; TIDHOLM et al., 2009). Wobei gezeigt werden konnte, dass große Hunderassen eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten ein größeres linksventrikuläres Volumen zu entwickeln (BORGARELLI et al., 2004). Wir hatten mit nur 6 von 80 (7,5 %) Hunden mit einem Körpergewicht von 20 kg und mehr, überwiegend Hunde kleiner Rassen in unserer Studie. Andere Studien haben herausgefunden, dass auch Hunde kleiner Rassen mit symptomatischer MKE Hinweise auf eine systolische Dysfunktion zeigen (BORGARELLI et al., 2007; SERRES et al., 2008). Es wird vermutet, dass sich die systolische Funktion im Laufe der Zeit und der Progression der Erkrankung verschlechtert (KITTLESON et al., 1984; SERRES et al., 2008).

Obwohl kleinere LVIDs-N Werte ein statistisch signifikanter Parameter für eine frühe kardiale Sterblichkeit von < 100 Tagen waren, sind die Unterschiede zwischen den Gruppen zu gering bzw. die Überlappungen zu groß, um diese klinisch anzuwenden. Außerdem steht dieses Ergebnis im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien, die größere systolische Kammerdimensionen des LV als negativ prognostischen Faktor beschrieben haben (HÄGGSTRÖM et al., 2008; SUMMERFIELD et al., 2012; HÄGGSTRÖM et al., 2013b).

Mögliche Ursachen für die kleineren systolischen Werte in unserer Studie könnten potenzielle Kompensationsmechanismen in Kombination mit den speziellen Druckverhältnissen sein, die beide bei fortgeschrittener MKE vorkommen. Eine MR führt zu einem erhöhten Druck im linken Atrium und linken Ventrikel. Durch die insuffiziente Mitralklappe kommt es in der Systole zu einer Öffnung zum linken Atrium, welches eine Niederdruck Kammer darstellt. Dadurch kommt es zu einer erniedrigten Nachlast, da ein Teil des Blutvolumens in der Systole in das LA zurückfließt. Zu einer erhöhten Vorlast kommt es durch das größere Blutvolumen im linken Atrium und dem dadurch erhöhten Druck. Die erhöhte Vorlast wiederum trägt zur Aktivierung des Frank-Starling Mechanismus bei. Zusätzlich beeinflusst die Aktivierung des sympathischen Nervensystems die myokardiale Performance (SISSON et al., 1999; BONAGURA & SCHOBBER, 2009; CHETBOUL & TISSIER, 2012). Nagatsu et al. konnten bei Hunden mit experimentellen MR zeigen wie bedeutend der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das Herz ist. Vor der Gabe eines β -Blockers waren die meisten Parameter der Kontraktilität im Normalbereich. Durch die Blockade der β -Rezeptoren konnte eine zugrundeliegende kontraktile Dysfunktion nachgewiesen werden (NAGATSU et al., 1994). Daher kann man schlussfolgern, dass diese Kompensationsmechanismen und die speziellen Druckverhältnisse zum einen die Messwerte beeinflussen und zum anderen die echokardiographischen Hinweise auf eine myokardiale Dysfunktion verschleiern können. Man kann außerdem davon ausgehen, dass diese Effekte nicht nur auf die M-Mode Messungen einen Einfluss haben, sondern auch auf den errechneten FS Wert, der als Parameter für die globale systolische Funktion gilt (KITTLESON et al., 1984; BORGARELLI et al., 2007; SERRES et al., 2008; BONAGURA & SCHOBBER, 2009).

Borgarelli et al. und Serres et al. konnten zeigen, dass Hunde mit MKE im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und Hunde, die aufgrund ihrer Herzerkrankung verstarben bzw. sich in der Klassifikation verschlechterten, erhöhte FS Werte im Vergleich mit gesunden Hunden bzw. Hunden mit nur milder MKE hatten (BORGARELLI et al., 2007; SERRES et al., 2008). Diese Resultate sind in Übereinstimmung mit denen unserer Studie. Hunde, die innerhalb der ersten 100 Tage aufgrund einer kardialen Ursache verstarben, hatten tendenziell höhere Werte als Hunde in der LTS Gruppe (49.1 % bzw. 43.3 %). Bonagura et al. wiederum nahmen an, dass erniedrigte bzw. verminderte FS Werte

bei Hunden mit hochgradiger MKE ein Hinweis auf Myokardversagen ist. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte man annehmen, dass erniedrigte FS Werte daher ein Anzeichen für eine weitere Progression, und damit für eine schlechtere Prognose sein könnten. Borgarelli et al. zeigten, dass große Hunde mit MKE und über 20 kg Körpergewicht eine größere Wahrscheinlichkeit haben kleinere FS Werte zu entwickeln. Dies stimmt mit unseren Daten überein. Die großen Hunde in unserer Studie hatten alle relativ niedrige FS Werten (Abbildung 15).

Wir vermuten, dass die Ursache der vergleichsweise höheren FS Werte der ECD Gruppe mit den bereits erwähnten veränderten Druckverhältnissen, dem erhöhten Sympathikotonus und weiteren Kompensationsmechanismen im Rahmen der hochgradig fortgeschrittenen MKE zusammenhängen könnte.

Man könnte daher schlussfolgern, dass ein vergleichsweise erhöhter Sympathikotonus, etwas ausgeprägtere Kompensationsmechanismen und veränderte Druckverhältnisse eventuell gerade bei schlimmer oder akuter betroffenen Hunden gefunden werden könnte. Möglicherweise sind gerade deswegen die niedrigeren LVIDs-N und höheren FS Werte hinweisend für ein höheres Risiko innerhalb relativ kurzer Zeit an der MKE im CHF zu versterben.

Zur Bestimmung des links ventrikulären Volumens wurden in vergleichbaren Studien die Teichholzmethode angewandt (BORGARELLI et al., 2004; BORGARELLI et al., 2007; HÄGGSTRÖM et al., 2013a). Da bekannt ist, dass die Teichholz Methode das Volumen der linken Kammer überschätzt (SERRES et al., 2008; TIDHOLM et al., 2010), kann kein Vergleich zu den Ergebnissen unserer Volumenmessungen mit der SSSM gezogen werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes endsystolische Volumen des linken Ventrikels, das mittels planimetrischen Methoden ermittelt wurde, hinsichtlich einer Überlebenszeit von 5 Monaten, ein negativ prognostischer Faktor war (SERRES et al., 2008). Bezüglich der Fragestellung eines kardialen Todes innerhalb von 100 Tagen, konnten wir jedoch kein signifikantes Ergebnis der Messungen der Volumina mit der SSSM nachweisen. Die Hunde in der ECD Gruppe hatten tendenziell kleinere mediane Werte als die in der LTS Gruppe. Dieses Resultat ist im Einklang mit den M-Mode Messungen unserer Studie.

2.4. Messwert des linken Atriums

Dass die Vergrößerung des LA ein prognostischer Faktor sein kann, haben bereits

viele Studien mit Hunden mit und ohne CHF durch eine MKE gezeigt (SERRES et al., 2007a; BORGARELLI et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2008; BORGARELLI et al., 2012). Hinsichtlich unserer Fragestellung nach einer besonders frühen Sterblichkeit im CHF, hatte die einmalige Messung des LA/Ao Verhältnisses bei der ersten Untersuchung im CHF keine prognostische Aussagekraft. Ein ähnliches Ergebnis konnten auch Wolf et al. berichten. In dieser Studie zeigte die initiale Messung des LA/Ao Verhältnisses im CHF keine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Sterblichkeit innerhalb von 12 Monaten (WOLF et al., 2012). Diese beiden Studien lassen vermuten, dass der LA/Ao Wert bei der ersten Untersuchung im CHF nicht als Indikator für eine kardiale Sterblichkeit von MKE Hunden dienen kann. In der Studie von Hezzell et al. aus dem Jahr 2012 wurde berichtet, dass individuelle Änderungen der LA/Ao Messungen im Laufe der Zeit helfen können, um eine kardiale Sterblichkeit vorherzusagen (HEZZELL et al., 2012). Daher empfiehlt diese Studiengruppe, alle 6 - 12 Monate, echokardiographische Untersuchungen durchführen zu lassen. Wenn man wiederum bedenkt, dass bereits nach 100 Tagen ca. ein Viertel (26,3 %; 21/80) unserer Hunde verstorben waren, könnten wenn überhaupt nur relativ häufige echokardiographische Nachuntersuchungen Aufschluss über eine frühe Sterblichkeit im CHF bringen. Daher sollten Untersuchungen durchgeführt werden, ob frühe Wiederholungsuntersuchungen eventuell einen Hinweis auf die weitere Prognose bringen könnten.

2.5. Pulmonale Hypertension

In der Humanmedizin konnte eine PH als wichtiger prognostischer Faktor bei Patienten im CHF durch links ventrikuläre Dysfunktion nachgewiesen werden (SZWEJKOWSKI et al., 2012). Bei Hunden mit MKE konnte jedoch kein Zusammenhang zu einem kardial bedingten Tod mit der Ausprägung einer PH gefunden werden (HEZZELL et al., 2012). Dieses Ergebnis ist im Einklang mit unserem, da das Vorhandensein einer PH kein signifikanter Parameter im GLM war. Serres et al. wiederum berichteten von höheren systolischen Druckwerten in der Pulmonalarterie bei Hunden die innerhalb von 5 Monaten an ihrer MKE verstarben oder sich in der Klassifikation verschlechterten (SERRES et al., 2008). Eine Ursache für diese widersprüchlichen Ergebnisse könnte sein, dass es nicht möglich ist, mit konventionellen echokardiographischen Methoden bei allen Hunden eine PH festzustellen. Dazu muss eine messbare TR oder zumindest eine

Pulmonalklappeninsuffizienz vorhanden sein.

2.6. Einflussfaktoren

Neben den bereits oben erwähnten Kompensationsmechanismen gibt es weitere Faktoren, die einen Einfluss auf echokardiographische Messwerte haben können. Dazu zählen zum Beispiel der Hydratationszustand und daher auch die Dosis an gegebenem Furosemid oder andere Medikamente wie Digoxin oder Pimobendan. Häggström et al. konnten 2013 zeigen, dass die Therapie mit Pimobendan zu kleineren LVIDd und LVIDs Messungen führt, als bei Hunden die Benazepril bekamen (HÄGGSTRÖM et al., 2013b). Daher könnte eine Vorbehandlung mit Pimobendan diese Messwerte und dadurch auch deren normalisierte Werte beeinflusst haben. Da in der ECD Gruppe und der LTS Gruppe jeweils ca. 10 % mit Pimobendan vorbehandelt waren, sollte sich dieser potenzielle Effekt ausgleichen.

Die konventionellen echokardiographischen Messungen können von sehr vielen Faktoren beeinflusst werden, wie zum Beispiel von der Vorlast, der Nachlast, der Kontraktilität oder der Herzfrequenz. Da gerade bei Hunden mit MKE im fortgeschrittenen Stadium viele dieser Faktoren verändert sein können, könnten die Messungen dadurch verändert oder verfälscht sein (CHETBOUL & TISSIER, 2012). Daher sollte in zukünftigen Studien Techniken angewandt werden, die weniger abhängig sind von derartigen Faktoren, wie zum Beispiel Gewebedoppler oder Strain.

Da es durch eine PH zu Veränderungen der rechts ventrikulären Geometrie kommen kann (JOHNSON et al., 1999), könnte das Vorhandensein einer PH bei einigen Hunden zu veränderten echokardiographischen Messwerten geführt haben. Auch der Anteil an einer bestimmten Rasse bzw. das Gewicht der Hunde in einer Studienpopulation könnte verschiedene echokardiografische Messwerte beeinflusst haben.

3. Therapie

Doppelt so viele Hunde (7 vs.14) starben in der TT Gruppe im Vergleich zu der ST innerhalb der ersten 100 Tage. Im Großen und Ganzen muss man sich aber darüber im Klaren sein, dass es sich um eine relativ kleine Anzahl von betroffenen Tieren handelt. Dennoch konnte im GLM gezeigt werden, dass die

Randomisierung in die TT keinen positiven Effekt auf die Fragestellung der 100 Tage Überlebenszeit hatte.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Pimobendan einen positiven Effekt im CHF bei Hunden mit MKE hat und der alleinigen Gabe eines ACE-I überlegen ist (SMITH et al., 2005; LOMBARD et al., 2006; HÄGGSTRÖM et al., 2008; HÄGGSTRÖM et al., 2013a). Des Weiteren wurde bewiesen, dass die zusätzliche Gabe eines ACE-I zu Furosemid eine Verbesserung der Überlebenszeit, der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit bei Hunden im CHF durch MKE bewirkte (THEIMPROVESTUDYGROUP, 1995; WOODFIELD, 1995; ETTINGER et al., 1998; BENCHSTUDYGROUP, 1999). Bislang wurde aber die Theorie, dass die Kombination aus Pimobendan und einem ACE-I, der Gabe von Pimobendan alleine überlegen ist, nicht durch eine prospektive Studie verifiziert.

In den Guidelines der ACVIM zur Diagnose und Therapie der MKE wird die TT für Hunde mit MKE im CHF empfohlen. Man sollte sich aber bewusst sein, dass diese Aussage lediglich eine einheitliche Meinung von ausgewählten Experten repräsentiert. Wenn man sich an den Evidenzlevel der ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult von 2001 (Tabelle1) orientiert, entspricht diese Empfehlung einem Evidenzlevel C (HUNT et al., 2001).

Eventuell hatte der zusätzlich gegebene ACE-I nicht die Möglichkeit einen positiven Effekt zu erzielen, da einige Hunde einfach zu schnell verstorben sind. In der LIVE Studie zum Thema ACE-I im CHF wurden daher Hunde die vermutlich eine sehr kurze Lebenserwartung hatten, nicht eingeschlossen (LAMBERT et al., 2008). Doch unsere Ergebnisse zeigen, dass sogar die Mehrzahl der schwer betroffenen Tiere in der CHIEF Klasse C3 länger als 100 Tage leben und diese Zeitspanne sollte lange genug sein, um eine Wirkung des ACE-I zu erwarten. Zum anderen wurde gerade in den Kurzzeitstudien IMPROVE und COVE eine positive Wirkung eines ACE-I bereits nach 4 Stunden auf den PCWP und die Herzfrequenz innerhalb von 24 Stunden nachgewiesen. Bei diesen beiden Studien zeigten die Hunde in der Enalapril Gruppe bessere Bewertungen der Lebensqualität, der klinischen Symptome, der Mobilität usw. als die Hunde ohne Enalapril zum Zeitpunkt des Studienendes mit 28 und 21 Tagen (SISSON, 1995; WOODFIELD, 1995). Daher sehen wir in dem vorherigen

Ausschluss von potenziellen Risikopatienten eine Art der Vorselektion der Studienpopulation mit einer gewissen Verfälschung gegenüber dem realen Spektrum der betroffenen Hunde.

Es konnte durch die Therapie mit Ramipril bei experimenteller MI keine Verminderung der Umbauvorgänge und der Kardiomyozytenlänge des linken Ventrikels bewiesen werden (DELL'ITALIA et al., 1997). Außerdem postulierte diese Forschungsgruppe die Theorie, dass ACE-I bei MI sogar potenziell negative Auswirkungen auf Umbauvorgänge des Herzmuskels haben könnte (DELL'ITALIA et al., 1997; DELL'ITALIA, 2002; PERRY et al., 2002). Die Begründung für diese Theorie stützt sich auf die unterschiedlichen Veränderungen des Myokards bei Mitralinsuffizienz, als Modell der reinen Volumenüberladung, und anderen Herzerkrankungen bei denen sich ACE-I positiv auswirken. Bei DCM, Hypertension oder Myokardinfarkt kommt es durch verschiedene Umbauvorgänge zu Fibrose des Myokards. ACE-Is wird hierbei ein antifibrotischer Effekt zugeschrieben. Bei Hunden mit experimenteller MI ohne Therapie mit einem ACE-I wurde eine Auflösung des Kollagengewebes und ein verminderter Anteil an Kollagen im LV, und daher keine Fibrose, festgestellt. Diese Veränderungen konnten in dem nicht betroffenen RV nicht nachgewiesen werden. Bei den mit Ramipril behandelten Hunden, wurden sogar Ansätze einer verstärkten Auflösung dieser Struktur und verlängerten Kardiomyozyten festgestellt, als bei unbehandelten Hunden (DELL'ITALIA et al., 1997). Man muss allerdings bedenken, dass es sich hierbei um experimentelle Studien bei Hunden im frühen Stadium mit MI und mit kleinen Patientengruppen handelt. Andere humanmedizinische Experten stellen auch die Wirksamkeit von ACE-I bei einigen Formen der MI in Frage. Die Theorie dahinter ist, dass je nach Ursache der insuffizienten Klappe auch der Durchmesser der Regurgitationsöffnung unterschiedlich von einem ACE-I beeinflusst wird. Da es sich zum Beispiel bei DCM in der Regel um eine sekundäre Insuffizienz handelt, kann es durch die ACE-I hervorgerufene Reduktion der Nachlast, zu einer Verkleinerung der Regurgitationsöffnung kommen. Zu den Erkrankungen ohne dynamische Regurgitationsöffnung zählen rheumatische Läsionen und kalzifizierte Klappenöffnungen. Außerdem gehen sie davon aus, dass es bei MKP durch die Reduktion der Vorlast sogar zu einer Verschlechterung der MR kommen kann (LEVINE & GAASCH, 1996). Inwiefern diese Theorie auf die

MKE beim Hund übertragbar ist bleibt unklar.

Es gibt grundsätzlich mehrere Nachteile bei Kombination von drei Medikamenten gegenüber zweien. Dazu zählt neben den höheren Kosten sicherlich auch die niedrigere Compliance. Desweiteren ist jede zusätzliche Medikation auch mit einem gewissen Aufwand verbunden. Insbesondere für die Besitzer, deren Hunde unwillig sind die Tabletten zu nehmen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass man gute Gründe haben sollte, wenn man zwei anstatt drei Medikamente verordnet. Daher sollten Langzeit Studien mit der TT im Vergleich zur ST durchgeführt werden, um eine Evidenz basierte Therapieempfehlung ausgeben zu können.

4. Limitationen und Ausblick

Die Hauptkritikpunkte dieser Studie sind zum einen die geringen Patientenzahlen und zum anderen das Studiendesign, einer einfach geblindeten Studie, die nur an einem veterinärkardiologischen Zentrum durchgeführt wurde. Eine andere Limitation ist sicherlich, dass nur die initale Untersuchung im CHF und keine weiteren Folgeuntersuchungen evaluiert wurden. Die Ergebnisse einiger Studien haben nämlich bewiesen, dass die Veränderungen von echokardiografischen oder radiologischen Parametern im Laufe der Zeit eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des weiteren Verlaufs der MKE haben (LORD et al., 2010; HEZZELL et al., 2012; REYNOLDS et al., 2012). Allerdings muss bedacht werden, dass es gerade für die Besitzer aber auch für Tierärzte wichtig ist, eine Lang- und Kurzzeitprognose bei der ersten klinischen Episode der MKE abschätzen zu können.

Die Tatsache, dass wir kein Ausschlusskriterium bezüglich Gewicht, Alter oder der Rasse hatten, beeinflusste die Homogenität der Studienpopulation. Dennoch hatten wir wie in fast allen Studien zum Thema MKE hauptsächlich (92.5%; 74/80) kleine Hunde mit einem Gewicht von weniger als 20 kg in unserer Studie. Obwohl wir durch die Einschlusskriterien dem vorbeugen wollten, ist eine Limitation der Studie, dass zusätzliche Begleiterkrankungen Einfluss auf einige Parameter sowie den Gesamtzustand des Hundes gehabt haben könnten. Sicherlich auch bedingt durch die typische Studienpopulation von MKE, die vor allem aus älteren Hunden bestand. Die Wahrscheinlichkeit von unerkannten

Begleiterkrankungen wie Tumorerkrankungen, chronischen respiratorischen Problemen und andere systemische Erkrankungen waren dadurch relativ hoch. Zum Beispiel haben gerade kleine alte Hunde häufiger respiratorische Erkrankungen wie eine chronische Bronchitis oder einen Trachealkollaps. Diese Erkrankungen könnten auch zu Symptomen wie Husten, Polypnoe oder Dyspnoe führen und fälschlicherweise als Rezidiv des akuten CHF gewertet werden und so eventuell sogar zu einer Euthanasie geführt haben. Es ist außerdem möglich, dass gerade einer der größeren Hunde eine andere zugrundeliegende Herzerkrankung wie eine dilatative Kardiomyopathie hatte. Ein Kriterium zum Studieneinschluss war zwar, dass typische Klappenveränderungen im Sinn einer MKE vorhanden sein mussten, aber dies schließt nicht immer eine andere Herzerkrankung aus. Da allerdings alle Hunde FS Werte von über 25 % hatten erscheint eine signifikante Dilatative Kardiomyopathie als eher unwahrscheinlich.

Man könnte kritisieren, dass bei einigen Hunden (8/80) kein aktueller Kreatinin Wert ermittelt werden konnte und bei anderen dieser oberhalb des Referenzbereiches war. Da Ramipril sowohl biliär als auch über die Niere ausgeschieden wird, könnte eine Niereninsuffizienz die Wirkung von Ramipril beeinflussen. Lefebvre et al. konnte jedoch zeigen, dass bei Hunden mit moderater Niereninsuffizienz keine Anpassung der oralen Ramipril Dosis nötig ist (LEFEBVRE et al., 2006).

Die Evaluation der Herzfrequenz während der Echokardiographie könnte auch als eine Limitation angesehen werden. Der Grad der Aufgeregtheit während der Untersuchung kann die Herzfrequenz beeinflusst haben. Man kann aber davon ausgehen, dass dieser im Schnitt bei beiden Überlebensgruppen ähnlich ausgefallen sein sollte. Außerdem kann anhand einer Studie von Häggström et al. gesehen werden, dass die Herzfrequenz bei der klinischen Untersuchung beinahe identisch mit der beim Herzultraschall ausfällt (HÄGGSTRÖM et al., 2013a).

Eine weitere Limitation ist, dass einige Hunde mit unterschiedlichen Medikamenten vorbehandelt waren. Dies wurde bereits unter dem Stichpunkt der Einflussfaktoren auf die echokardiographischen Parameter erörtert. Da relativ viele Hunde mit MKE vor dem CHF zumindest mit einem Medikament vorbehandelt sind wäre es außerdem eine Art der Verfälschung der Population nur unbehandelte Tiere in eine Studie über das CHF durch MKE einzuschließen. Außerdem kam eine wash-out Periode vor der echokardiographischen

Untersuchung nicht in Frage, da ja gerade dieser akute Zeitpunkt Gegenstand der Untersuchungen war und dieser nicht vorhersehbar ist.

Die Evaluation ob ein Tod kardial bedingt war, ist zumindest zum Teil auch eine subjektive Entscheidung und daher auch eine Limitation dieser Studie. Außerdem könnte man argumentieren, dass gerade nur die Analyse der kardialen Mortalität kritisch zu betrachten ist. Zum Beispiel sind vier Hunde aufgrund einer Niereninsuffizienz eingeschlafert worden und man kann davon ausgehen, dass die im CHF obligate Gabe von Diuretika die Niere zusätzlich belastet hat. Man kann sogar spekulieren ob diese vier Hunde daher nicht zu den kardial bedingten Todesfällen dazugerechnet werden müssten. Aufgrund dieser ganzen Fragestellungen wurde die Sensitivitätsanalyse mit der Gesamtmortalität gemacht.

Wir konnten durch die Parameter, die bei der initialen Untersuchung im CHF erhoben wurden, nicht vorhersagen, ob ein Hund innerhalb kurzer Zeit (< 100 Tagen) verstirbt. Dieses Ergebnis stimmt mit denen der Studie von Smith et al. überein. Sie konnten bei Hunden mit MKE mit CHF in NYHA Klasse II oder III durch die Parameter der Erstuntersuchung keine Rückschlüsse auf die Progression der Erkrankung schließen (SMITH et al., 2005). Auch in der Humanmedizin war es aufgrund der Basisdaten bei Patienten mit MI nicht möglich die Progression der Erkrankung vorherzusagen (ENRIQUEZ-SARANO et al., 1999). Allerdings handelte es sich hier um eine gemischte Studienpopulation mit Patienten die zum Teil nur eine geringgradige MR aufwiesen.

Trotz alledem konnten wir zeigen, dass eine höhere Herzfrequenz, die TT und kleinere LVIDs-N Werte Faktoren sind, die die Kurzzeitprognose von Hunden mit MKE im CHF negativ beeinflussen. Es war nicht möglich einen positiven Effekt durch die zusätzliche Gabe eines ACE-I zur ST im CHF innerhalb der ersten 100 Tage nachzuweisen.

Daher zeigt die Studie auf, dass die Notwendigkeit besteht, mehr Informationen durch prospektive, randomisierte und geblindete Studien zu erhalten, um die Therapieempfehlungen von MKE im CHF zu optimieren.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Von den Hunden, die an Mitralklappenendokardiose erkrankt sind, entwickeln einige im Laufe der Erkrankung hochgradige Symptome bedingt durch kongestives Herzversagen (CHF) (BORGARELLI et al., 2008). Sobald die Hunde in diesem Stadium der Erkrankung sind, sterben die meisten innerhalb eines Jahres (ETTINGER et al., 1998; BENCHSTUDYGROUP, 1999; HÄGGSTRÖM et al., 2008). Wenn man die Überlebenskurven betrachtet, fällt auf, dass einige Hunde relativ schnell versterben, während andere deutlich länger stabilisiert werden können (HÄGGSTRÖM et al., 2008; WOLF et al., 2012). Für das Langzeitüberleben konnten einige prognostische Faktoren gefunden werden, während bisher keine Risikofaktoren für das Kurzzeitüberleben im CHF bekannt sind (SERRES et al., 2007a; BORGARELLI et al., 2008; SERRES et al., 2009; MOONARMART et al., 2010; WOLF et al., 2012).

In der QUEST Studie konnte bewiesen werden, dass die Therapie mit Furosemid und Pimobendan (Standard Therapie (ST)) der Therapie mit Furosemid und einem Angiotensin Converting Enzym Hemmer (ACE-I) bei Hunden im CHF durch MKE überlegen ist (HÄGGSTRÖM et al., 2008). In den ACVIM „Guidelines for diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease“ aus dem Jahr 2009 wird die sogenannte Triple-Therapie (TT) mit Furosemid, Pimobendan und einem ACE-I zur chronischen Therapie im CHF empfohlen. Momentan gibt es allerdings keine prospektiven Studien, die untersucht haben ob die TT der ST tatsächlich überlegen ist.

Ziel der prospektiven, randomisierten Studie war es daher herauszufinden, ob die zusätzliche Gabe eines ACE-Hemmers einen positiven Kurzeiteffekt gegenüber der ST bringt und ob eine frühe Sterblichkeit (< 100 Tagen), durch die erste Untersuchung im CHF, vorhersehbar ist.

Es wurden 88 Hunde im CHF untersucht, 29 Hunde verstarben innerhalb von hundert Tagen nach ihrer ersten Untersuchung im CHF. Von diesen wiederum verstarben 21 aufgrund ihres Herzproblems. Diese 21 Hunde wurden der ECD Gruppe zugeordnet, die 59 Hunde die nach 100 Tagen noch am Leben waren in der LTS Gruppe. Alle Hunde wurden klinisch, elektrokardiographisch und echokardiographisch untersucht. Weiterhin wurden alle Hunde nach

Schweregrade gemäß der Klassifikation des Canine Heart failure Expert Forum (CHIEF) in die Klasse C2 oder C3 eingeteilt. Mehrere Parameter wie der Diameter und das Volumen des linken Ventrikels in Systole und Diastole, links atriale Vergrößerung, Herzfrequenz, Therapiegruppe und Lungenhochdruck waren Gegenstand des Vergleichs zwischen der ECD und der LTS Gruppe.

Niedrigere systolische Werte des links Ventrikulären Diameters in der Systole, die Therapie mit der TT und eine höhere Herzfrequenz waren negativ prognostische Parameter. Aufgrund der großen Überlappung zwischen den Gruppen sind die prognostischen Parameter allerdings nur bedingt klinisch anwendbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es nicht möglich war prognostische Parameter für eine frühe Sterblichkeit innerhalb der ersten 100 Tage im CHF bei Hunden mit MKE zu finden. Weiterhin konnten wir keinen positiven Kurzeiteffekt durch die TT nachweisen. Daher sind weitere Studien nötig um zu klären, ob die TT der ST überlegen ist.

VII. SUMMARY

Some dogs affected by myxomatous mitral valve disease (MMVD) develop severe clinical signs of congestive heart failure (CHF) (BORGARELLI et al., 2008). In this stage most of those dogs succumb to their cardiac disease within a year (ETTINGER et al., 1998; BENCHSTUDYGROUP, 1999; HÄGGSTRÖM et al., 2008). A closer look at the survival curves reveals there are some dogs that die relatively early compared to others (BORGARELLI et al., 2008; WOLF et al., 2012). Some prognostic parameters are known for long-term survival in CHF or overall survival, but risk factors for short-term survival in CHF are missing (SERRES et al., 2007a; BORGARELLI et al., 2008; SERRES et al., 2009; MOONARMART et al., 2010; WOLF et al., 2012).

The QUEST study revealed that the therapy with pimobendan and furosemide (standard therapy (ST)) is superior to the treatment with furosemide and an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) in CHF caused by MMVD (HÄGGSTRÖM et al., 2008). The ACVIM guidelines for diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease recommend the so called triple therapy (TT), with Pimobendan and an ACE-I in addition to furosemide in chronic CHF (ATKINS et al., 2009). Nevertheless, no studies determined prospectively if TT is superior to the ST.

Therefore the aim of the prospective randomized study was to investigate if there is a positive short-term effect of an additional ACE-I to ST and if there are prognostic parameters that can predict early death within 100 days, at the first examination in CHF.

88 Dogs were included into the study. 29 dogs died within 100 days after their initial examination in CHF. 21 of them succumbed to their cardiac disease. Therefore 21 dogs were allocated into the early cardiac death group (ECD) and 59 were alive after 100 days and considered to be in the long-term survivor group (LTS). All dogs underwent clinical, echocardiographic and electrocardiographic examinations. Furthermore they were classified according to the Canine Heart failure International Expert Forum (CHIEF) classification in class C2 or C3. Several parameters like diameter and volume of the left ventricle, left atrial enlargement, heart rate, therapy groups or pulmonary hypertension were

compared between the ECD and the LTS.

Lower values for normalized left ventricular inner diameter in systole, receiving TT and a higher heart rate during echocardiography were negative prognostic factors. Due to a huge overlap between groups the negative prognostic factors are not clinically useful.

In conclusion, it was neither possible to predict an early death within 100 days in CHF nor was it possible to prove a positive short-term effect of the TT. Therefore further studies are warranted to prove if the TT is superior to ST.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Adin DB, Taylor AW, Hill RC, Scott KC, Martin FG. Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 632-6.

Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1142-50.

Aupperle H, Disatian S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 59-71.

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.

Bernay F, Bland JM, Haggstrom J, Baduel L, Combes B, Lopez A, Kaltsatos V. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 331-41.

Besche B, Chetboul V, Lachaud Lefay MP, Grandemange E. Clinical evaluation of imidapril in congestive heart failure in dogs: results of the EFFIC study. *J Small Anim Pract* 2007; 48: 265-70.

Bonagura JD, Schober KE. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease? *Journal of Small Animal Practice* 2009; 50: 12-24.

Borgarelli M, Zini E, D'Agnolo G, Tarducci A, Santilli RA, Chiavegato D, Tursi M, Prunotto M, Haggstrom J. Comparison of primary mitral valve disease in

German Shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol* 2004; 6: 27-34.

Borgarelli M, Tarducci A, Zanatta R, Haggstrom J. Decreased Systolic Function and Inadequate Hypertrophy in Large and Small Breed Dogs with Chronic Mitral Valve Insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 61-7.

Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 120-8.

Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, Savarino P, La Rosa G, Tarducci A, Haggstrom J. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 69-75.

Buchanan JW, Kelly AM. Endocardial Splitting of the Left Atrium in the Dog with Hemorrhage and Hemopericardium. *Veterinary Radiology* 1964; 5: 28-38.

Buchanan JW, Bucheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 194-9.

Buchanan JW. Prevalence of cardiovascular disorders. In: *Textbook of canine and feline cardiology principles and clinical practice*, 2. ed. edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: Saunders 1999: 457-70.

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

Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 127-48.

Corcoran BM, Black A, Anderson H, McEwan JD, French A, Smith P, Devine C. Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *Am J Vet Res* 2004; 65: 198-206.

Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Haggstrom J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 311-21.

Crosara S, Borgarelli M, Perego M, Haggstrom J, La Rosa G, Tarducci A, Santilli RA. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Aust Vet J* 2010; 88: 386-92.

Dell'italia LJ, Balcells E, Meng QC, Su X, Schultz D, Bishop SP, Machida N, Straeter-Knowlen IM, Hanks GH, Dillon R, Cartee RE, Oparil S. Volume-overload cardiac hypertrophy is unaffected by ACE inhibitor treatment in dogs. *Am J Physiol* 1997; 273: H961-70.

Dell'Italia LJ. The renin-angiotensin system in mitral regurgitation: a typical example of tissue activation. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 97-103.

Desjardins VA, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. *Am J Med* 1996; 100: 149-56.

Detweiler DK, Patterson DF. The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 127: 481-516.

Eckberg DL, Gault JH, Bouchard RL, Karliner JS, Ross J, Jr. Mechanics of left ventricular contraction in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 1973; 47: 1252-9.

Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating

diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991; 114: 886-94.

Enriquez-Sarano M, Basmadjian A-J, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Progression of mitral regurgitation: A prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1137-44.

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.

Fox PR. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 103-26.

Fuentes VL. Inotropes: Inodilators. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 7edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier 2009: 1202-6.

Garncarz M, Parzeniecka-Jaworska M, Jank M, Loj M. A retrospective study of clinical signs and epidemiology of chronic valve disease in a group of 207 Dachshunds in Poland. *Acta Vet Scand* 2013; 55: 52.

Gouni V, Serres FJ, Pouchelon JL, Tissier R, Lefebvre HP, Nicolle AP, Sampedrano CC, Chetboul V. Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 399-406.

Häggström J, Kvart C, Hansson K. Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 75-85.

Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T,

Kovacevic A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJ, Kwart C, French A, Ronn-Landbo M, Wess G, Eggertsdottir AV, O'Sullivan ML, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFruscia R. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1124-35.

Häggström J, Lord PF, Hoglund K, Ljungvall I, Jons O, Kwart C, Hansson K. Short-term hemodynamic and neuroendocrine effects of pimobendan and benazepril in dogs with myxomatous mitral valve disease and congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 2013a; 27: 1452-62.

Häggström J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacevic A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJ, Kwart C, French A, Ronn-Landbo M, Wess G, Eggertsdottir A, Lynne O'Sullivan M, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFruscia R. Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril: the QUEST study. *J Vet Intern Med* 2013b; 27: 1441-51.

Hansson K, Haggstrom J, Kwart 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.

Hansson K, Haggstrom J, Kwart C, Lord P. Interobserver variability of vertebral heart size measurements in dogs with normal and enlarged hearts. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 122-30.

Hezzell MJ, Boswood A, Moonarmart W, Elliott J. Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 269-79.

Hezzell MJ, Humm K, Dennis SG, Agee L, Boswood A. Relationships between heart rate and age, bodyweight and breed in 10,849 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2013; 54: 318-24.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: e391-479.

ISACHC. Recommendations for Diagnosis of Heart Disease and Treatment of Heart Failure in Small Animals; Appendix A. In: *Textbook of canine and feline cardiology principles and clinical practice*, 2. ed. edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: Saunders 1999: 883-901.

January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071-104.

Johnson L, Boon J, Orton EC. Clinical Characteristics of 53 Dogs with Doppler-Derived Evidence of Pulmonary Hypertension: 1992–1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 440-7.

Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 623-41.

Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 149-64.

Kellum HB, Stepien RL. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1258-64.

Kirk RW. In: *Kirk's current veterinary therapy Small animal practice*, 13. edn. Bonagura JD, ed. Philadelphia, Pa: Saunders 2000: 800-3.

Kittleson MD, Eyster GE, Knowlen GG, Bari Olivier N, Anderson LK. Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 455-9.

Kittleson MD, Kienle RD. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. Saint Louis: Mosby 1998: 297-318.

Kittleson MD. Management of Heart Failure. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998: 149-94.

Kittleson MD, Bonagura JD. Re: Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1245-6; author reply 7-8.

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

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

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing G, American Society of Echocardiography's G, Standards C, European Association of E. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.

Lefebvre HP, Jeunesse E, Laroute V, Toutain PL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of ramipril and ramiprilat in healthy dogs and dogs with reduced glomerular filtration rate. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 499-507.

Lefebvre HP, Ollivier E, Atkins CE, Combes B, Concordet D, Kaltsatos V, Baduel L. Safety of spironolactone in dogs with chronic heart failure because of degenerative valvular disease: a population-based, longitudinal study. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1083-91.

Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1083-91.

Lewis T, Swift S, Woolliams JA, Blott S. Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *Vet J* 2011; 188: 73-6.

Liu S-K, Fox PR. Cardiovascular Pathology. In: Textbook of canine and feline cardiology. Principles and clinical practice, 2nd edn. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 817-44.

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

Lopez-Alvarez J, Boswood A, Moonarmart W, Hezzell MJ, Lotter N, Elliott J. Longitudinal electrocardiographic evaluation of dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 393-400.

Lord P, Hansson K, Kvarn C, Haggstrom J. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 210-8.

Lord PF, Suter PF. Radiology. In: Textbook of canine and feline cardiology. Principles and clinical practice. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 107-29.

Louie EK, Langholz D, Mackin WJ, Wallis DE, Jacobs WR, Scanlon PJ. Transesophageal echocardiographic assessment of the contribution of intrinsic tissue thickness to the appearance of a thick mitral valve in patients with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 465-71.

Madsen MB, Olsen LH, Haggstrom J, Hoglund K, Ljungvall I, Falk T, Wess G, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Chetboul V, Gouni V, Proschowsky HF, Cirera S, Karlskov-Mortensen P, Fredholm M. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *J Hered* 2011; 102 Suppl 1: 62-7.

Mochel JP, Peyrou M, Fink M, Strehlau G, Mohamed R, Giraudel JM, Ploeger B, Danhof M. Capturing the dynamics of systemic Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) peptides heightens the understanding of the effect of benazepril

in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2013; 36: 174-80.

Moise NS, Fox PR. Echocardiography and Doppler Imaging. In: Textbook of canine and feline cardiology. Principles and clinical practice. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: WB Saunders 1999: 130-71.

Moonarmart W, Boswood A, Fuentes VL, Brodbelt D, Souttar K, Elliott J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice* 2010; 51: 84-96.

Nagatsu M, Zile MR, Tsutsui H, Schmid PG, DeFreyte G, Cooper Gt, Carabello BA. Native beta-adrenergic support for left ventricular dysfunction in experimental mitral regurgitation normalizes indexes of pump and contractile function. *Circulation* 1994; 89: 818-26.

Nakamura K, Osuga T, Morishita K, Suzuki S, Morita T, Yokoyama N, Ohta H, Yamasaki M, Takiguchi M. Prognostic Value of Left Atrial Function in Dogs with Chronic Mitral Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28: 1746-52.

Natanzon A, Kronzon I. Pericardial and pleural effusions in congestive heart failure-anatomical, pathophysiologic, and clinical considerations. *Am J Med Sci* 2009; 338: 211-6.

Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and Inheritance of Mitral Valve Prolapse in Dachshunds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 448-56.

Olsen LH, Häggström J, Pedersen HD. Acquired Valvular Heart Disease. In: Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and the cat, 7th edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders 2009:

Oyama MA. Advances in echocardiography. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1083-104, v.

Oyama MA, Peddle GD, Reynolds CA, Singletary GE. Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 287-92.

Pape LA, Price JM, Alpert JS, Ockene IS, Weiner BH. Relation of left atrial size to pulmonary capillary wedge pressure in severe mitral regurgitation. *Cardiology* 1991; 78: 297-303.

Parker HG, Kilroy-Glynn P. Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *J Vet Cardiol* 2012; 14: 19-29.

Paul S. Balancing Diuretic Therapy in Heart Failure: Loop Diuretics, Thiazides, and Aldosterone Antagonists. *Congestive Heart Failure* 2002; 8: 307-12.

Peddle GD, Buchanan JW. Acquired atrial septal defects secondary to rupture of the atrial septum in dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 129-34.

Peddle GD, Singletary GE, Reynolds CA, Trafny DJ, Machen MC, Oyama MA. Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 253-9.

Pedersen HD, Kristensen BO, Lorentzen KA, Koch J, Jensen AL, Flagstad A. Mitral valve prolapse in 3-year-old healthy Cavalier King Charles Spaniels. An echocardiographic study. *Can J Vet Res* 1995; 59: 294-8.

Pedersen HD, Haggström J, Falk T, Mow T, Olsen LH, Iversen L, Jensen AL. Auscultation in Mild Mitral Regurgitation in Dogs: Observer Variation, Effects of Physical Maneuvers, and Agreement with Color Doppler Echocardiography and

Phonocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 56-64.

Pedersen HD, Haggstrom J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 234-43.

Perry GJ, Wei CC, Hanks GH, Dillon SR, Rynders P, Mukherjee R, Spinale FG, Dell'Italia LJ. Angiotensin II receptor blockade does not improve left ventricular function and remodeling in subacute mitral regurgitation in the dog. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1374-9.

Plumb DC (2008) *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 6 edn. Blackwell Publishing, Ames, Iowa. 1120

Rasmussen CE, Falk T, Zois NE, Moesgaard SG, Haggstrom J, Pedersen HD, Ablad B, Nilsen HY, Olsen LH. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 76-84.

Rasmussen CE, Falk T, Domanjko Petric A, Schaldemose M, Zois NE, Moesgaard SG, Ablad B, Nilsen HY, Ljungvall I, Hoggund K, Haggstrom J, Pedersen HD, Bland JM, Olsen LH. Holter monitoring of small breed dogs with advanced myxomatous mitral valve disease with and without a history of syncope. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 363-70.

Reineke EL, Burkett DE, Drobatz KJ. Left atrial rupture in dogs: 14 cases (1990–2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008; 18: 158-64.

Reynolds CA, Brown DC, Rush JE, Fox PR, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Gordon SG, Kellihan HB, Stepien RL, Lefbom BK, Meier CK, Oyama MA. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 193-202.

Rishniw M, Erb HN. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 429-35.

Rush JE. Chronic Valvular Disease in Dogs. In: Kirk's current veterinary therapy. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders 2009: 780-6.

Schober KE, Baade H. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic pulmonary disease. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 912-20.

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

Sent U, Haarer-Kindler M, Huttig A, Schille F, Skrodzki M, Zschiesche E, Trautvetter E. Results of the prospective multicenter trial with longterm treatment Ramipril (Vasotop (R)) in dogs with naturally acquired heart failure - Clinical and echocardiographic findings. *Kleintierpraxis* 2000; 45: 123-31&203-14.

Serfass P, Chetboul V, Sampedrano CC, Nicolle A, Benalloul T, Laforge H, Gau C, Hebert C, Pouchelon JL, Tissier R. Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *J Vet Cardiol* 2006; 8: 11-8.

Serres FJ, Chetboul V, Tissier R, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *J Vet Intern Med* 2007a; 21: 258-64.

Serres FJ, Chetboul V, Gouni V, Tissier R, Sampedrano CC, Pouchelon JL. Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *J Vet Intern Med* 2007b; 21: 1280-9.

Serres FJ, Chetboul V, Tissier R, Poujol L, Gouni V, Carlos Sampedrano C, Pouchelon JL. Comparison of 3 Ultrasound Methods for Quantifying Left Ventricular Systolic Function: Correlation with Disease Severity and Prognostic Value in Dogs with Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*

2008; 22: 566-77.

Serres FJ, Pouchelon JL, Poujol L, Lefebvre HP, Trumel C, Daste T, Sampedrano CC, Gouni V, Tissier R, Hawa G, Chetboul V. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *J Vet Cardiol* 2009; 11: 103-21.

Serres FJ, Chetboul V, Tissier R, Carlos Sampedrano C, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 229: 1772-8.

Sisson DD, Kwart C, Darke PGG. Acquired Valvular Heart Disease in Dogs and Cats. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2nd edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia: Saunders 1999: 536-65.

Sisson DD. Acute and Short-Term Hemodynamic, Echocardiography, and Clinical Effects of Enalapril Maleate in Dogs With Naturally Acquired Heart Failure: Results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril Study: The IMPROVE Study Group. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1995; 9: 234-42.

Sisson DD, Ettinger SJ. The Physical Examination. In: *Textbook of canine and feline cardiology principles and clinical practice*, 2. ed. edn. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: Saunders 1999: 46-64.

Sisson DD. Pathophysiology of Heart Failure. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 7edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2009: 1143-58.

Smets P, Daminet S, Wess G. Simpson's Method of Discs for Measurement of Echocardiographic End-Diastolic and End-Systolic Left Ventricular Volumes: Breed-Specific Reference Ranges in Boxer Dogs. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 116-

22.

Smith PJ, French AT, Van Israël N, Smith SGW, Swift ST, Lee AJ, Corcoran BM, Dukes-McEwan J. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice* 2005; 46: 121-30.

Spiljak Pakkanen M, Domanjko Petric A, Olsen LH, Stepancic A, Schlegel TT, Falk T, Rasmussen CE, Starc V. Advanced electrocardiographic parameters change with severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels in sinus rhythm. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 93-100.

Stephenson HM, Fonfara S, Lopez-Alvarez J, Cripps P, Dukes-McEwan J. Screening for dilated cardiomyopathy in Great Danes in the United Kingdom. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1140-7.

Stepien RL. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2009; 50: 34-43.

Strickland KN. Pathophysiology and therapy of heart failure. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 4th edn. Tilley L, Oyama MA, Sleeper M, eds. St. Louis, Missouri: Saunders 2008: 288-314.

Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Smith S, Patteson M, French AT, Culshaw GJ, 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). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012; 26: 1337-49.

Swenson L, Haggstrom J, Kwart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 2009-12.

Szwejkowski BR, Elder DH, Shearer F, Jack D, Choy AM, Pringle SD, Struthers AD, George J, Lang CC. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 162-7.

Takahashi R, Endoh M. Increase in Myofibrillar Ca²⁺ Sensitivity Induced by UD-CG 212 Cl, an Active Metabolite of Pimobendan, in Canine Ventricular Myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 209-18.

Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.

The 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. The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 234-42.

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

Tidholm A, Ljungvall I, Höglund K, Westling AB, Häggström J. Tissue Doppler and Strain Imaging in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease in Different Stages of Congestive Heart Failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009; 23: 1197-207.

Tidholm A, Westling AB, Höglund K, Ljungvall I, Häggström J. Comparisons of 3-, 2-dimensional, and M-mode echocardiographical methods for estimation of left chamber volumes in dogs with and without acquired heart disease. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1414-20.

Tilley LP (1985) Essentials of canine and feline electrocardiography, interpretation and treatment, 2nd edn. Lea & Febinger, Philadelphia. 484

Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, Kaneko T, Yamashita K, Fukushima U, Ishikawa Y. The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 1057-61.

Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-97.

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

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

Wolf J, Gerlach N, Weber K, Klima A, Wess G. Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 399-408.

Wolf J, Gerlach N, Weber K, Klima A, Wess G. The diagnostic relevance of NT-proBNP and proANP 31-67 measurements in staging of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Vet Clin Pathol* 2013; 42: 196-206

Wollert KC, Drexler H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 838-49.

Woodfield JA. Controlled Clinical Evaluation of Enalapril in Dogs With Heart Failure: Results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group The COVE Study Group. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1995; 9: 243-52.

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ, American Society of E. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 777-802.

IX. ANHANG

Tabelle 1: Evidenzniveau in Anlehnung an die ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult von 2001 (HUNT et al., 2001):

Evidenzniveau	
A	<i>Daten aus multiplen randomisierten Studien</i>
B	<i>Daten aus einer randomisierten Studie oder Daten aus nicht randomisierten Studien</i>
C	<i>Übereinstimmende Expertenmeinung</i>

X. DANKSAGUNG

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. Gerhard Wess, meinem Doktorvater, der mich stets unterstützt hat, vor allem bei der Anfertigung der Publikation. Vielen Dank außerdem für die exzellente kardiologische Ausbildung und Möglichkeit an vielen hervorragenden Fortbildungen teilnehmen zu dürfen. Dank Dir habe ich meine Leidenschaft für die Kleintierkardiologie endgültig entdeckt und Du hast mir die Chance gegeben mich in dieser hochinteressanten Fachrichtung weiterzubilden.

Ich bedanke mich bei Andre Klima vom Institut für Statistik der LMU München für die geduldige Beratung und Hilfe bei der Erstellung der statistischen Ausarbeitung.

Vielen herzlichen Dank an Conny, mit der es jeden Tag was zum Lachen gab, Nadine, die für jeden Spaß zu haben war, und Patricia, auf die man sich immer verlassen konnte. Vielen Dank auch an Livi, mit ihren exzellenten englisch Kenntnisse, Lena, Maria und Alex, die uns als Team vervollständigt haben. Danke für die wunderbare gemeinsame Zeit in der Kardio, in der wir immer zusammen gehalten haben. Danke für die super Zusammenarbeit und eure Freundschaft! Jeder gemeinsamer Fall, Back up, Kaffee und Gassi Runde war immer eine Bereicherung.

Bei Guy, Pascale, Peter und Julia bedanke ich mich für viele korrigierte Rücküberweisungen und die Bereitschaft ihr Wissen mit mir zu teilen.

Und natürlich möchte ich meiner Familie danken, die mich stets seelisch und moralisch unterstützt hat! Insbesondere danke ich meinen Eltern, die immer uneingeschränkt für mich da waren und mir Mut zugesprochen haben. Vielen Dank auch an Chrissi und meine Oma, die mich kulinarisch verwöhnt haben.

Großer Dank an Michael der geduldig meine Leidenschaft zu Tieren und zu der Kardiologie ertragen hat und mir trotz Allem den Rücken gestärkt hat.

Danke auch an meine geliebten Hunde: Izzie, die mir immer ein treuer Freund und steter Begleiter war und natürlich an Saphira und Lilu. Das Trio hat mir immer geholfen jeden negativen Gedanken zu vergessen und immer wieder mit neuem Elan an die Arbeit zu gehen.