

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

Reproduzierbarkeit von Holter-EKGs beim Dobermann

von Stefanie Ulrike Hauschild

aus Pegnitz

München 2018

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

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

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Wess

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Cornelia A. Deeg
Prof. Dr. Valeri Zakhartchenko

Tag der Promotion: 27.07.2018

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Dilatative Kardiomyopathie des Dobermanns	3
1.1.	Ursache der DCM	3
1.2.	Einteilung der verschiedenen Stadien	4
1.3.	Veränderungen im Ultraschall.....	5
1.4.	Veränderungen im 24-Stunden-EKG	9
1.5.	Biomarker	12
1.6.	Therapie.....	14
1.6.1.	ACE-Hemmer	14
1.6.2.	Pumpkraft steigernde Medikamente	14
1.6.3.	Entwässerungsmedikamente	16
1.6.4.	Antiarrhythmika.....	17
2.	Methoden der Elektrokardiographie	22
2.1.	Kurzzeit-Elektrokardiogramm.....	22
2.2.	24-Stunden-Elektrokardiogramm.....	23
2.3.	Loop-Rekorder.....	24
3.	Indikationen der Elektrokardiographie	24
3.1.	Erkennen von intermittierenden Arrhythmien	24
3.2.	Korrelation von klinischen Symptomen mit Arrhythmien	25
3.3.	Beurteilung der Notwendigkeit der Therapie von Arrhythmien	25
3.4.	Überprüfung der Effektivität von Antiarrhythmika	26
3.5.	Screening auf okkulte Kardiomyopathie.....	27
3.6.	Sonstige Indikationen	27
4.	Tag-zu-Tag-Variabilität der Elektrokardiographie.....	27
4.1.	Beim Menschen.....	28
4.2.	Beim Tier	32
III.	MATERIAL UND METHODEN	35
1.	Patienten	35
1.1.	Einschlusskriterien	35
1.2.	Ausschlusskriterien	35

2.	Untersuchungen.....	35
2.1.	Anamnese	35
2.2.	Klinische Allgemeinuntersuchung und spezielle kardiologische Untersuchung	36
2.3.	Echokardiographische Untersuchung.....	36
2.4.	Kurzzeit-EKG	37
2.5.	Holter-EKG	37
3.	Kardiale Therapie.....	38
4.	Einteilung der Patienten anhand der klinischen Beurteilung des Holters.....	38
5.	Statistische Datenanalyse	39
5.1.	Reproduzierbarkeit der Diagnose.....	40
5.2.	Variabilität von komplexen Arrhythmien	40
5.3.	Reproduzierbarkeit der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz....	41
5.4.	Variabilität der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen	41
IV.	ERGEBNISSE	43
1.	Patienten	43
2.	Kardiale Therapie.....	43
3.	Reproduzierbarkeit der Diagnose	44
4.	Variabilität von komplexen Arrhythmien.....	46
4.1.	Prävalenz und Reproduzierbarkeit von komplexen Arrhythmien ...	46
4.2.	Variabilität der Anzahl an komplexen Arrhythmien.....	50
5.	Reproduzierbarkeit der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz	53
6.	Variabilität der ventrikulären Extrasystolen	56
V.	DISKUSSION	63
1.	Variabilität der Diagnose	63
2.	Schlag-zu-Schlag-Frequenz.....	65
3.	Reproduzierbarkeit und Variabilität von komplexen Arrhythmien.....	66

4.	Prozentuale Variabilität der VES.....	69
5.	Limitationen.....	73
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	77
VII.	SUMMARY.....	79
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	81
IX.	ANHANG.....	101
X.	DANKSAGUNG.....	103

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	Hemmstoffe des Angiotensin-konvertierenden Enzyms	M-Mode-Messung	Motion-Mode-Messung
CHF	Kongestives Herzversagen	NT-pro-BNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
cTnI	Kardiales Troponin I	pmol	Picomol
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	SSSM	Simpson-Scheibchen-summationsmethode
EKG	Elektrokardiogramm	VES	Ventrikuläre Extrasystole(n)
EPSS	Abstand des E-Punktes der Mitralklappe zum Septum	V-Tac	Ventrikuläre Tachykardie
FS	Fractional Shortening		
IVSd	Diastolische Dicke des Septums		
IVSs	Systolische Dicke des Septums		
LA/Ao	Verhältnis des linken Vorhofs zur Aorta		
LAd	Durchmesser des linken Vorhofs		
LVPFWd	Diastolische Dicke der freien linksventrikulären Wand		
LVPFWs	Systolische Dicke der freien linksventrikulären Wand		
LVIDd	Diastolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels		
LVIDs	Systolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels		

I. EINLEITUNG

Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste erworbene Kardiomyopathie beim Hund und tritt beim Dobermann mit einer Prävalenz von bis zu 63,2 % auf (HAZLETT et al., 1983; O'GRADY & HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000a; WESS et al., 2010a). Die Erkrankung beginnt mit einem Schaden auf zellulärer Ebene und schreitet über die okkulte Phase zur overten Phase mit Herzversagen fort. Die okkulte Phase zeigt sich beim Dobermann über echokardiographische Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie oder über Arrhythmien, die getrennt von Ultraschallveränderungen auftreten können, aber auch gemeinsam vorkommen können (CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001). Die overte Phase kennzeichnet sich durch die Dekompensation, die zu klinischen Symptomen von Herzversagen führt (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a). Die Rhythmusstörungen können beim Dobermann in jedem Stadium zu Synkopen bis hin zu einem plötzlichen Herztod führen (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1997a; PETRIC et al., 2002; CALVERT & BROWN, 2004). Die Diagnose dilatative Kardiomyopathie wird beim Dobermann über eine Untersuchung mittels Ultraschall und Elektrokardiogramm (EKG) gestellt (CALVERT et al., 2000b; PETRIC et al., 2002; WESS et al., 2010b), wobei hier das 24-Stunden-EKG aussagekräftiger ist als das Kurzzeit-EKG (WESS et al., 2010c). Durch das 24-Stunden-EKG können Arrhythmien früh erkannt werden und so Dobermänner, die später echokardiographische Veränderungen entwickeln, ebenfalls frühzeitig identifiziert werden (CALVERT et al., 2000a). Ebenso können durch das 24-Stunden-EKG Rhythmusstörungen bei Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen festgestellt werden (CALVERT et al., 2000b). Das 24-Stunden-EKG ist hierbei der Goldstandard zur Detektion von Arrhythmien (WESS et al., 2017). Kardiale Biomarker wie das kardiale Troponin I (cTnI) (WESS et al., 2010d) oder das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) (WESS et al., 2011; SINGLETARY et al., 2012) können zusätzliche Hinweise auf eine Dobermann-Kardiomyopathie geben.

Bisher gibt es keine Untersuchung, wie reproduzierbar das 24-Stunden-EKG

zur Detektion von Arrhythmien beim Dobermann ist und wie gut daher die Aussagekraft eines einzelnen 24-Stunden-EKGs im Vergleich zu einem 48-Stunden-EKG ist. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass es eine beträchtliche Variation der Arrhythmien von einem Tag zum nächsten gibt (MORGANROTH et al., 1978; PRATT et al., 1987; ANDERSON et al., 1990). Teilweise konnte gefunden werden, dass die Variabilität stärker ist, je größer der Abstand zwischen den Untersuchungen ist (TOIVONEN, 1987; ANASTASIOU-NANA et al., 1988; SCHMIDT et al., 1988a). Tiermedizinisch gibt es bisher nur eine Veröffentlichung zur Variabilität der Arrhythmien im 24-Stunden-EKG, welche beim Boxer durchgeführt wurde (SPIER & MEURS, 2004). Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, die Variabilität der Arrhythmien beim Dobermann zu bestimmen. Hierbei wird die Variabilität zum einen direkt für die ventrikulären Extrasystolen und die verschiedenen komplexen Arrhythmien berechnet, zum anderen wird die klinische Signifikanz dieser Variabilität bewertet, indem die 24-Stunden-EKGs anhand der Anzahl und Schwere der Arrhythmien in verschiedene Gruppen eingeteilt werden und die Reproduzierbarkeit untersucht wird. Um den Einfluss des Zeitabstands zwischen 2 Untersuchungen auf die Variabilität zu testen, wurden bei 51 Untersuchungen zwei Tage hintereinander verglichen, bei 10 Untersuchungen zwei Tage mit einem Abstand von 25 bis 41 Tagen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Dilatative Kardiomyopathie des Dobermanns

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellt sich durch eine Pumpschwäche und eine Volumenüberladung des linken Ventrikels dar (RICHARDSON et al., 1996). Sie betrifft hauptsächlich große Rassen (TIDHOLM & JONSSON, 1997; DUKES-MCEWAN, 2000), wobei verschiedene Rassen wie zum Beispiel Boxer, Dobermänner, Englische Cockerspaniel, Neufundländer, Irische Wolfshunde und Deutsche Doggen überrepräsentiert sind (TIDHOLM & JONSSON, 1997; DUKES-MCEWAN, 2000; DUKES-MCEWAN et al., 2003). Dobermänner haben hierbei eine schlechtere Prognose (PETRIC et al., 2002) und entwickeln häufig ventrikuläre Arrhythmien, die auch vor echokardiographischen Veränderungen auftreten können (CALVERT et al., 1997a; DUKES-MCEWAN, 2000; CALVERT & WALL, 2001; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

1.1. Ursache der DCM

Eine DCM kann viele verschiedene Ursachen haben (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Allgemein kann eine DCM genetisch oder toxisch (GAVA et al., 2013) bedingt sein, durch eine Tachykardie (ARMSTRONG et al., 1986; MC ENTEE et al., 2001) oder einen Taurinmangel (FASCETTI et al., 2003) ausgelöst werden oder durch eine Autoimmun-Erkrankung (FU et al., 1993) entstehen. Bezüglich der dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns wurde intensiv nach einem auslösenden Gen geforscht. In einigen Studien wurden aus der Humanmedizin bekannte Gene auf einen Zusammenhang mit der DCM des Dobermanns überprüft, jedoch konnte in diesen Studien kein ursächliches Gen gefunden werden (MEURS et al., 2001c; STABEJ et al., 2004; STABEJ et al., 2005; MEURS et al., 2008). Im Jahr 2012 konnte Meurs et al. einen Zusammenhang zwischen der DCM und einer Mutation im Gen für die Pyruvat-Dehydro-Kinase 4 nachweisen (MEURS et al., 2012). Im Gegensatz zu dieser Studie bei nordamerikanischen Dobermännern konnte bei europäischen Hunden kein Zusammenhang zwischen dieser entdeckten Mutation und der DCM nachgewiesen werden (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). Bei den europäischen Hunden wurde jedoch ein Zusammenhang

zwischen einem Locus auf Chromosom 5 und der DCM festgestellt (MAUSBERG et al., 2011).

Eine andere mögliche Ursache einer reduzierten Pumpkraft, die sich wie eine DCM darstellen kann, ist die Hypothyreose. So wurde bei Hunden mit Hypothyreose unter Therapie ein Anstieg der Fractional Shortening und eine Verkleinerung des linksventrikulären Durchmessers in der Systole festgestellt (PANCIERA, 1993). Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Schilddrüsenunterfunktion und der Entwicklung einer DCM wurde beim Dobermann untersucht und konnte in verschiedenen Studien widerlegt werden (LUMSDEN et al., 1993; CALVERT et al., 1998; BEIER et al., 2015).

In den letzten Jahren wurde immer mehr über Autoantikörper, die im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten gefunden werden, geforscht. Sie können bei bis zu 80 % der Menschen mit idiopathischer DCM und bei bis zu 100 % der Menschen mit Chagas Erkrankung nachgewiesen werden (FU et al., 1993; WALLUKAT et al., 2010; HABERLAND et al., 2011). In einem Tierversuch bei Ratten konnte durch die Immunisierung der Ratten gegen einen Teil des Beta-1-Rezeptors eine Kardiomyopathie mit Dilatation des linken Ventrikels und Dysfunktion des linken Ventrikels ausgelöst werden (JAHNS et al., 2004). Bei Dobermännern mit DCM wurde eine höhere Prävalenz von Autoantikörpern festgestellt als bei Dobermännern ohne DCM (FRITSCHER & WESS, 2017).

1.2. Einteilung der verschiedenen Stadien

Die dilatative Kardiomyopathie entwickelt sich über 3 verschiedene Stadien. Im ersten Stadium können weder klinische Symptome von Herzversagen noch Veränderungen mittels Ultraschall oder 24-Stunden-EKG festgestellt werden. Im zweiten Stadium sind ebenfalls noch keine klinischen Symptome vorhanden, jedoch zeigen sich Veränderungen im Ultraschall oder im 24-Stunden-EKG. Dieses Stadium wird auch als okkultes Stadium bezeichnet, da der Besitzer keine Auffälligkeiten an seinem Tier bemerkt (CALVERT & BROWN, 1986; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Im 24-Stunden-EKG zeigen sich ventrikuläre Arrhythmien, die bei weiblichen Tieren häufiger isoliert auftraten. Männliche Tiere haben häufiger echokardiographische Veränderungen, die isoliert oder in Kombination mit ventrikulären Arrhythmien

vorkommen (WESS et al., 2010a). Wess et al. konnte 2010 außerdem zeigen, dass nur bei 13 % der Dobermänner echokardiographische Veränderungen als einziges Symptom auftraten (WESS et al., 2010a). Calvert et al. stellte 2000 hingegen fest, dass von 56 Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen kein einziger Dobermann unter 50 ventrikuläre Extrasystolen und lediglich ein Dobermann unter 100 ventrikuläre Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden hatte (CALVERT et al., 2000b). Im okkulten Stadium sterben ca. 30 % der Dobermänner durch die Arrhythmien am plötzlichen Herztod, bevor sie ein Herzversagen entwickeln (CALVERT et al., 1997b; CALVERT & BROWN, 2004; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; KLÜSER et al., 2016).

Im dritten Stadium befindet sich das Tier im kongestiven Herzversagen (CHF). Dieses Stadium wird aufgrund der klinischen Symptome auch overtes Stadium genannt (CALVERT & BROWN, 1986; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Die meisten Dobermänner sind zwischen 5 und 10 Jahren alt, wenn sie das CHF entwickeln (CALVERT et al., 1997a; WESS et al., 2010a). Es wurde auch von Dobermann-Welpen berichtet, die bereits mit wenigen Tagen bis Wochen im CHF waren (VOLLMAR et al., 2003). Das CHF betrifft bei den meisten Tieren das linke Herz (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a). Männliche Tiere sind früher und häufiger von CHF betroffen als weibliche Tiere (CALVERT et al., 1997a; WESS et al., 2010a). Im CHF sterben zwischen 20 % und 50 % der Dobermänner am plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 1997a; PETRIC et al., 2002; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Das CHF schreitet beim Dobermann schnell voran und führt bei vielen Tieren innerhalb weniger Wochen zum Tod (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; PETRIC et al., 2002).

1.3. Veränderungen im Ultraschall

Im Ultraschall zeigen sich Veränderungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie. Die Motion-Mode-Messung (M-Mode-Messung) wurde bereits 1982 von Calvert et al. bei gesunden Dobermännern und Dobermännern mit overter DCM verglichen (CALVERT et al., 1982). Sie konnten eine reduzierte Wanddicke sowie verringerte Dickenzunahme der freien Wand und des Septums feststellen. Außerdem war der Innendurchmesser des linken Ventrikels bei erkrankten Dobermännern signifikant größer sowie das Verhältnis des Innendurchmessers zwischen

Systole und Diastole (Fractional Shortening, FS) kleiner (CALVERT et al., 1982). Bei zusätzlichen Untersuchungen mit okkult erkrankten Dobermännern konnten Calvert und Brown (1986) signifikante Unterschiede zwischen gesunden Hunden, Dobermännern mit okkult erkrankter Kardiomyopathie und Dobermännern mit overt erkrankter Kardiomyopathie feststellen (CALVERT & BROWN, 1986). Bei overt erkrankten Hunden konnte ein vergrößerter Abstand des E-Punktes der Mitralklappe zum Septum (EPSS), ein vergrößerter systolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels (LVIDs), eine reduzierte FS und eine geringere Dickenzunahme des Septums und der freien Wand in der Systole festgestellt werden. Bei okkult erkrankten Hunden war in der Systole und Diastole eine reduzierte Dicke des Septums (IVSs und IVSd) sowie der freien Wand (LVFWs und LVFWd) vorhanden. Außerdem war bei erkrankten Tieren das Verhältnis des linken Vorhofs zur Aorta (LA/Ao) und der absolute Durchmesser des linken Vorhofs (LAd) größer (CALVERT & BROWN, 1986). Die ersten Referenzwerte anhand 103 okkult erkrankter Dobermänner erstellten 1995 O'Grady und Horne. Sie gaben für LVIDs 38 mm und für den diastolischen Durchmesser (LVIDd) 46 mm an (O'GRADY & HORNE, 1995a, 1995b). Diese Werte revidierten sie jedoch 1998, nachdem sie die Dobermänner über insgesamt 4,5 Jahre verfolgt hatten. Die neuen Referenzwerte waren 42 mm für LVIDs und 49 mm für LVIDd (O'GRADY & HORNE, 1998). 2007 veröffentlichten O'Sullivan et al. angepasste, getrennte Referenzwerte für weibliche und männliche Dobermänner, die sie anhand der Daten der 103 Dobermänner aus 1995 erstellten: LVIDd < 42,7 mm und LVIDs < 34,7 mm bei männlichen Tieren sowie LVIDd < 40,9 mm und LVIDs < 33,1 mm bei weiblichen Tieren (O'SULLIVAN et al., 2007). Außerdem berechnete die Gruppe um O'Grady 2009 aus 51 gesunden Tieren Referenzwerte, die auf das Körpergewicht normalisiert wurden (O'GRADY et al., 2009). In einer anderen Studie zeigte sich, dass für den diastolischen Durchmesser des linken Ventrikels unterschiedliche Cut-Offs zur Detektion von kranken Dobermännern verwendet werden sollten. In dieser Studie wurde für männliche Tiere ein Cut-Off von 48,0 mm und für weibliche Tiere ein Cut-Off von 46,0 mm entwickelt. Der Grenzwert für den systolischen Durchmesser war bei beiden Geschlechtern gleich und betrug 36,0 mm (MÄURER & WESS, 2010).

Zusätzlich zu der zweidimensionalen M-Mode-Messung kann man das

Volumen des linken Ventrikels über die Simpson-Scheibchensummationsmethode (SSSM) bestimmen. Diese Methode zeigte sich mit einem Cut-Off von 95 ml/m² für das diastolische Volumen und einem Cut-Off von 55 ml/m² für das systolische Volumen des linken Ventrikels der M-Mode-Messung zur Erkennung der okkulten Phase überlegen (WESS et al., 2010b). Daher wird diese Methode auch in den aktuellen Guidelines zum Screening auf DCM beim Dobermann als bevorzugte Methode angesehen (WESS et al., 2017).

Der Sphärizitätsindex beschreibt das Verhältnis der Länge des linken Ventrikels zur Breite des Ventrikels und wird mit dem Fortschreiten der DCM kleiner (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Bei einem Cut-Off von 1,65 konnte eine Sensitivität von 86,8 % und eine Spezifität von 87,6 % zum Erkennen der okkulten DCM ermittelt werden, die in der M-Mode-Messung über der Norm waren. Von 13 Dobermännern, die in der SSSM über der Norm waren, in der M-Mode-Messung jedoch noch in der Norm waren, konnte lediglich bei 2 Hunden diese frühe Phase der DCM erkannt werden (HOLLER & WESS, 2014).

Ein echokardiographischer Parameter, der früh verändert ist, ist EPSS. Dieser wird größer, je größer der linke Ventrikel wird. Bereits 1982 konnte von Calvert et al. ein deutlicher Anstieg bei Dobermännern im Herzversagen festgestellt werden (CALVERT et al., 1982). 1986 konnten Calvert und Brown den Wert 7 mm als oberen Referenzbereich ihrer gesunden Dobermänner ermitteln. Alle erkrankten Dobermänner hatten einen EPSS über 9 mm. Die okkulten Dobermänner entwickelten innerhalb der nächsten 1,5 Jahre ein Herzversagen (CALVERT & BROWN, 1986). Holler und Wess konnten 2014 einen Cut-Off von 6,5 mm mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99 % ermitteln. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Wert bereits vergrößert ist, wenn in der M-Mode-Messung noch keine Veränderung detektierbar ist und nur die SSSM eine Vergrößerung aufweist (HOLLER & WESS, 2014).

Mittels Doppleruntersuchung lassen sich ebenfalls verschiedene Veränderungen erkennen. Durch eine Dilatation des Klappenanulus kommt es zu einer sekundären Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz (DUKES-MCEWAN, 2000). Das Mitraleinflussprofil weist im Verlauf der Erkrankung auf eine Reduktion der diastolischen Funktion hin, ebenso wie das

Pulmonalvenenflussprofil (O'SULLIVAN et al., 2007). Auch der Gewebedoppler gibt Hinweise auf die Progression der DCM (O'SULLIVAN et al., 2007).

Da eine Dyssynchronität des Myokards während der Systole zu einer schlechteren systolischen Funktion führen kann, untersuchten Lopez-Alvares et al. (2011), ob bei Dobermännern eine Dyssynchronität vorhanden ist. Bei einzelnen Tieren konnte eine Dyssynchronität nachgewiesen werden, es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Tieren, okkult erkrankten und overt erkrankten Dobermännern (LOPEZ-ALVAREZ et al., 2011).

Die DCM führt über die reduzierte Pumpkraft letztendlich zum CHF. Die ersten kompensatorischen Mechanismen bei einem reduzierten Herzauswurf sind eine Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Erhaltung des kardialen Outputs (TIDHOLM et al., 2001). Gleichzeitig werden natriuretische Peptide ausgeschüttet, um einer zu starken Vasokonstriktion durch den Sympathikus und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System entgegenzuwirken (OYAMA, 2010). Eine dauerhafte Aktivierung des Sympathikus bewirkt ein Wachstum und eine Schädigung der Myozyten bis hin zur Apoptose der Myozyten (OYAMA, 2010). Durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es zu einem Remodeling des Myokards mit Hypertrophie und Apoptose der Herzmuskelzellen und Fibrose, zusätzlich entsteht eine Vasokonstriktion (OYAMA, 2010).

CHF durch die DCM betrifft männliche Dobermänner häufiger und früher (CALVERT et al., 1997a). Das Alter der Dobermänner bei Entwicklung des CHF beträgt meistens zwischen 5 und 10 Jahren (CALVERT et al., 1997a; WESS et al., 2010a). Die meisten Dobermänner befinden sich im reinen Linksherzversagen (CALVERT et al., 1997a), lediglich ein kleiner Teil der Dobermänner (16 von 66) sind im beidseitigen Herzversagen (CALVERT et al., 1997a). Isoliertes Rechtsherzversagen kommt vereinzelt vor, Calvert et al. fanden in einer retrospektiven Studie von 1982 einen einzelnen Dobermann im isolierten Rechtsherzversagen unter 20 Dobermännern mit Herzversagen (CALVERT et al., 1982). Vorhofflimmern kommt mit einer Prävalenz von bis zu 30 % im Herzversagen vor (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a).

Ventrikuläre Extrasystolen zeigen sich gehäuft bei bis zu 90 % der Tiere im Herzversagen (CALVERT et al., 1982).

1.4. Veränderungen im 24-Stunden-EKG

Die häufigste Veränderung im 24-Stunden-EKG beim Dobermann sind ventrikuläre Extrasystolen (VES). Sie treten bei bis zu 95 % der Dobermänner mit Ultraschallveränderungen auf (CALVERT et al., 1982; CALVERT & WALL, 2001), teilweise sind sie auch schon vor den Ultraschallveränderungen vorhanden (CALVERT et al., 2000b; DUKES-MCEWAN, 2000; CALVERT & WALL, 2001; WESS et al., 2010a). Zur Vorhersage von Ultraschallveränderungen konnte Calvert et al. 2000 das Auftreten von mehr als 50 VES in 24 Stunden oder das Auftreten von mehr als einem Couplet oder Triplet ermitteln (CALVERT et al., 2000b). Zur Diagnose des arrhythmogenen Stadiums wird eine VES pro Minute oder 50 VES in 24 Stunden als Cut-Off für eine okkulte Dobermann-Kardiomyopathie angenommen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). In einer Studie an europäischen Hunden konnte jedoch ein hoher Anteil an gesunden Dobermännern bei den Hunden mit 51-200 ventrikulären Extrasystolen innerhalb von 24 Stunden festgestellt werden. Wird der Bereich zwischen 51 und 100 ventrikulären Extrasystolen nicht mehr als eindeutig angenommen, erhöhte sich die Spezifität für eine DCM von 88,1 % auf 91,6 % (GERAGHTY & WESS, 2011). In den neu erstellten Guidelines zum Screening auf die DCM beim Dobermann wird der Bereich unter 50 VES in 24 Stunden für gesunde Hunde angenommen und ab 300 VES in 24 Stunden von einer DCM ausgegangen (WESS et al., 2017). Der Bereich zwischen 50 und 300 VES wird von den Autoren als nicht eindeutig angesehen, hier wird eine Wiederholung des 24-Stunden-EKGs innerhalb eines Jahres empfohlen. Treten jedoch zweimalig innerhalb eines Jahres > 50 VES auf, ist dies diagnostisch für eine DCM und der Dobermann wird als krank eingestuft (WESS et al., 2017).

Couplets bezeichnen zwei ventrikuläre Extrasystolen hintereinander (DENNIS, 2010). Triplets sind drei ventrikuläre Extrasystolen in Folge (DENNIS, 2010). Treten mehr als 3 ventrikuläre Extrasystolen hintereinander auf, wird dies als ventrikuläre Tachykardie bezeichnet. Dauert die ventrikuläre Tachykardie länger als 30 Sekunden, ist sie anhaltend (CALVERT & WALL, 2001). Kürzere ventrikuläre Tachykardien werden demzufolge in der Literatur als nicht-

anhaltende Tachykardie bezeichnet. Diese Formen wurden bei Dobermännern mit DCM festgestellt (CALVERT et al., 1996b; CALVERT et al., 1997b; CALVERT & WALL, 2001; KLÜSER et al., 2016). Calvert et al. stellte 2000 in einer Studie fest, dass das Auftreten von Couplets oder Triplets mit der Gesamt-Anzahl an VES korreliert. Außerdem ist Fractional Shortening als Indikator für die Schwere der Ultraschall-Veränderungen umso kleiner, je höher die Anzahl an Couplets und Triplets ist (CALVERT et al., 2000b). Das Auftreten von mehr als einem Couplet oder Triplet innerhalb von 24 Stunden konnte als Indikator für eine DCM nachgewiesen werden (GERAGHTY & WESS, 2011). Anhaltende ventrikuläre Tachykardien im 24-Stunden-EKG wurden als signifikanter Faktor für das Vorkommen des plötzlichen Herztods festgestellt (CALVERT et al., 1997b). Sind die ventrikulären Extrasystolen mit Sinusschlägen gekoppelt, werden sie Bigeminus (Sinusschlag und VES abwechselnd) oder Trigemini (2 Sinusschläge und 1 VES abwechselnd) genannt (DENNIS, 2010). Diese Arrhythmie-Art wird beim Dobermann ebenfalls beobachtet (CALVERT et al., 1997b). Die verschiedenen Arten der ventrikulären Arrhythmien, einzelne VES, Couplet, Triplet, Bigeminus, Trigemini und ventrikuläre Tachykardie sind in Abbildung II.1, Abbildung II.2 und Abbildung II.3 gezeigt.

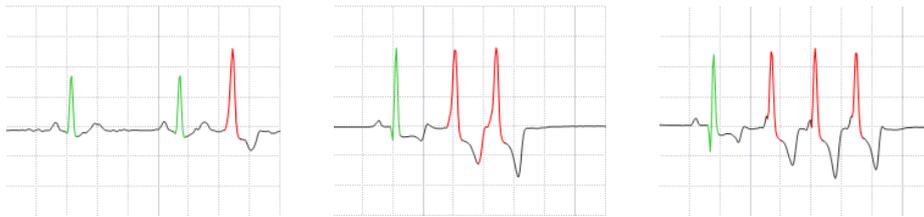


Abbildung II.1. ventrikuläre Extrasystole (links), Couplet (Mitte) und Triplet (rechts) bei einem Dobermann mit Rhythmusstörungen. Papiervorschub 25mm/s

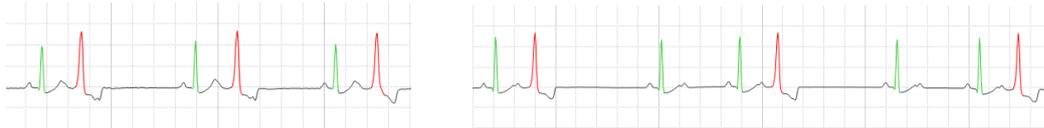


Abbildung II.2. Bigeminus (links) und Trigeminus (rechts) bei einem Dobermann mit Rhythmusstörungen. Papiervorschub 25 mm/s

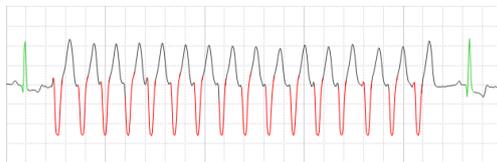


Abbildung II.3. ventrikuläre Tachykardie bei einem Dobermann mit Rhythmusstörungen. Papiervorschub 25 mm/s

Supraventrikuläre Extrasystolen wurden bei Dobermännern ebenfalls beschrieben (CALVERT et al., 1996b). Hauptsächlich im Herzversagen tritt bei Dobermännern Vorhofflimmern auf und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; DUKES-MCEWAN, 2000; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Vereinzelte Berichte beschreiben Bradykardien beim Dobermann, die zu Schwäche oder Synkopen geführt haben. Hierbei kam es zu Sinusbradykardien oder Asystolien, auf die erst nach bis zu 12 Sekunden ein junktionaler oder ventrikulärer Ersatzrhythmus folgte (CALVERT et al., 1996b). James und Drake beschreiben 1968 die Pathologie von 11 Dobermännern mit plötzlichem Herztod. Sie fanden verschiedene Veränderungen im His-Bündel und im Herzskelett. Die Autoren gingen davon aus, dass der Tod durch diese Veränderungen und dadurch ausgelöste Herzrhythmusstörungen wie atrioventrikuläre Blöcke verursacht wurde (JAMES & DRAKE, 1968). Sandusky et al. (1979) konnten diese Veränderungen jedoch auch bei herzgesunden, älteren Hunden großer Rassen feststellen (SANDUSKY et al.,

1979).

Durch die Rhythmusstörungen kann es zu einem verminderten Blutfluss in das Gehirn kommen und in der Folge zu einer Synkope bis hin zu einem plötzlichen Herztod (CALVERT & BROWN, 2004). Dobermänner mit plötzlichem Herztod zeigen vor ihrem Tod zumeist ventrikuläre Tachykardien (CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004). Calvert et al. fand 1997 anhaltende ventrikuläre Tachykardien als einzigen signifikanten Faktor im 24-Stunden-EKG zur Vorhersage des plötzlichen Herztods (CALVERT et al., 1997b). In einer anderen Untersuchung starben alle Dobermänner mit anhaltender ventrikulärer Tachykardie vor der Entwicklung eines Herzversagens am plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 2000b). Ein Dobermann starb plötzlich unter EKG-Überwachung und zeigte ventrikuläre Tachykardie, die in Kammerflimmern überging (CALVERT et al., 1997a). Manche Dobermänner hatten vor ihrem plötzlichen Herztod bereits eine Synkope oder einen Kollaps (CALVERT et al., 1997b; CALVERT & BROWN, 2004). In einer aktuellen Studie konnte die Herzgröße als wichtigster prognostischer Faktor für einen plötzlichen Herztod gefunden werden. Ventrikuläre Tachykardien, eine erhöhte Konzentration von cTnI sowie eine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz der ventrikulären Extrasystolen über 260 Schläge/min erhöhten ebenfalls das Risiko für einen plötzlichen Herztod (KLÜSER et al., 2016).

1.5. Biomarker

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel sind Biomarker. Biomarker sind Moleküle, die als Indikatoren für physiologische Vorgänge, pathologische Vorgänge oder für das Ansprechen auf eine Therapie verwendet werden können. Die zugrundeliegenden Mechanismen, die zum Anstieg des jeweiligen Biomarkers führen, sind dabei spezifisch (BOSWOOD, 2009).

Bei einer Schädigung der Myozyten wird Troponin I freigesetzt (BOSWOOD, 2010). Troponin I ist zum Großteil an den kontraktilen Apparat im Myozyten gebunden, ein kleiner Teil ist frei im Cytoplasma. Beim Zelltod wird sowohl das gebundene als auch das freie Troponin I freigesetzt. Bei einer Proteolyse von cTnI in der Zelle kann es zu einer Freisetzung des freien Troponin I kommen (PROSEK & ETTINGER, 2010). Wess et al. konnte 2010 zeigen, dass cTnI bei

gesunden Dobermännern signifikant niedriger war als bei erkrankten Dobermännern (WESS et al., 2010d). Dobermänner in der overten Phase der DCM hatten im Vergleich zu gesunden und okkult erkrankten Dobermännern ein signifikant höheres cTnI. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass bei Dobermännern, die noch gesund erschienen, aber innerhalb von eineinhalb Jahren erkrankten, bereits ein Anstieg zu erkennen war (WESS et al., 2010d). Weiterhin wurde festgestellt, dass die Sensitivität zur Erkennung von echokardiographischen Veränderungen mit 86,6 % höher lag als zur Erkennung von Rhythmusstörungen (70,5 %) (WESS et al., 2010d).

Das B-Typ natriuretische Peptid wird von den Herzmuskelzellen hauptsächlich der Ventrikel ausgeschüttet, wenn diese unter Stress stehen. Es wird als Präprohormon synthetisiert. Dieses wird nach einer Spaltung zum Prohormon. Durch eine weitere Spaltung entsteht das aktive Hormon und das inaktive N-terminale Protein (NT-proBNP) (BOSWOOD, 2010).

NT-proBNP eignet sich bei Hunden mit respiratorischen Symptomen zur Unterscheidung von kardialer und nicht-kardialer Ursache (BOSWOOD et al., 2008; OYAMA et al., 2009). Overt Dobermänner hatten in einer Studie eine signifikant höhere Konzentration von NT-proBNP als okkulte und gesunde Hunde. Gesunde Dobermänner hingegen zeigten signifikant niedrigere Konzentrationen als okkult oder overt erkrankte Dobermänner (WESS et al., 2011). Bei einem Cut-Off von 400 pmol/l (pmol: Picomol) konnte eine Sensitivität von 81,1 % und eine Spezifität von 75,0 % für Dobermänner mit DCM gefunden werden. Dieser Cut-Off hatte eine Sensitivität von 90,0 % zur Detektion von echokardiographischen Veränderungen (WESS et al., 2011). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass NT-proBNP bei Dobermännern mit Arrhythmien signifikant niedriger war als bei Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen. In dieser Studie konnte ein Cut-Off von 457 pmol/l mit einer Sensitivität von 69,9 % zur Detektion einer okkulten DCM ermittelt werden (SINGLETERY et al., 2012). Diese Sensitivität steigt auf 76,5 % für Dobermänner mit echokardiographischen Veränderungen und auf 91,0 % für Dobermänner, die sowohl im Ultraschall als auch im 24-Stunden-EKG Veränderungen aufweisen (SINGLETERY et al., 2012).

1.6. Therapie

1.6.1. ACE-Hemmer

Hemmstoffe des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) werden häufig bei Herzerkrankungen eingesetzt. Ein reduzierter Blutfluss an der Niere und ein geringerer Gehalt an Natriumchlorid an der Macula densa der Niere führt zu einer Ausscheidung von Renin, dem ersten Schritt der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Renin wandelt Angiotensinogen zu Angiotensin I um, welches durch das Angiotensin-konvertierende Enzym zu Angiotensin II katalysiert wird. Angiotensin II bewirkt eine Aldosteron-Ausschüttung aus der Nebenniere (OYAMA, 2010).

Durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es zu einem kardialen Remodeling sowie zu einer Wasser-Retention, wobei diese Wirkungen hauptsächlich durch Angiotensin II und Aldosteron vermittelt werden. ACE-Hemmer wirken durch die Blockierung der Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II (OYAMA, 2010).

O'Grady et al. fanden 2009 in einer retrospektiven Studie heraus, dass Benazepril als Vertreter der ACE-Hemmer bei okkulten Dobermännern das Entstehen eines Herzversagens um 25 % hinauszögerte. Allerdings war die Häufigkeit des Herzversagens oder eines plötzlichen Herztods bei Dobermännern mit Benazepril und Dobermännern ohne Benazepril nicht signifikant unterschiedlich (O'GRADY et al., 2009). Eine andere Studie untersuchte den Einfluss von Ramipril, welches auch zu den ACE-Hemmern gehört, auf die ventrikulären Arrhythmien der Dobermänner. Hier konnte weder ein Effekt auf die Häufigkeit des Auftretens maligner Arrhythmien noch auf die Dauer bis zu dem Auftreten maligner Arrhythmien im Vergleich zu keiner Therapie festgestellt werden (GLATZMEIER & WESS, 2012).

1.6.2. Pumpkraft steigernde Medikamente

Da eine DCM mit einer Pumpschwäche der Herzmuskulatur einhergeht, ist die Steigerung der Pumpkraft ein wichtiger Faktor zur Therapie der DCM. Über lange Zeit war Digoxin ein häufig verwendetes Medikament in der Therapie der DCM (CALVERT et al., 1997a; PETRIC et al., 2002). Es wurde eingesetzt, wenn eine systolische Dysfunktion auftrat (CALVERT & BROWN, 2004; KRAUS et al., 2009). In einer retrospektiven Studie von 1982 fanden Calvert et

al. heraus, dass Dobermänner ohne Digoxin oder den Vasodilator Hydralazin die niedrigste Überlebenszeit hatten (CALVERT et al., 1982). Jedoch ist Digoxin vorsichtig zu dosieren und während der Digitalisierung traten häufig ventrikuläre Tachykardien auf (CALVERT et al., 1982).

Pimobendan ist ein neuerer Wirkstoff, der sowohl positiv inotrop als auch vasodilatatorisch ist. Daher wird Pimobendan auch als Inodilator bezeichnet (BOYLE & LEECH, 2012). Fuentes et al. untersuchten 2002 in einer prospektiven, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie den Einfluss von Pimobendan auf Dobermänner und Englische Cockerspaniel im Herzversagen. Zusätzlich zu Pimobendan oder Placebo erhielten alle Hunde Furosemid, Enalapril und Digoxin. Die Dobermänner mit Pimobendan überlebten signifikant länger als die Dobermänner mit Placebo (329 vs. 50 Tage) (FUENTES et al., 2002). O'Grady et al. konnten 2008 ebenfalls eine signifikant längere Überlebenszeit für Dobermänner mit Pimobendan im Vergleich zu Placebo feststellen (130,5 Tage vs. 14 Tage) (O'GRADY et al., 2008). Zusätzlich zu Pimobendan oder Placebo erhielten die Dobermänner standardmäßig Furosemid und Benazepril. In dieser Studie konnte mit Pimobendan ein erhöhtes Auftreten eines plötzlichen Herztods gefunden werden, jedoch war die Fallzahl sehr niedrig, was die Aussagekraft einschränkt. Zusätzlich war die Überlebenszeit mit Pimobendan deutlich länger, sodass dies auch ein Grund sein kann, dass mehr Tiere am plötzlichen Herztod verstarben (O'GRADY et al., 2008). Die PROTECT Studie aus dem Jahr 2012 untersuchte den Einfluss von Pimobendan bei okkulten Dobermännern. In dieser Studie wurden 76 Dobermänner prospektiv in Pimobendan oder Placebo randomisiert. Der Anteil an Dobermännern, die den primären Endpunkt (CHF oder plötzlicher Herztod) erreichten, war bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, jedoch war die Dauer bis zum primären Endpunkt unter Pimobendan signifikant verlängert (718 Tage vs. 441 Tage) (SUMMERFIELD et al., 2012). Der Anteil an Dobermännern mit plötzlichem Herztod war bei beiden Gruppen gleich und betrug ca. 33 %. Die Anzahl an ventrikulären Extrasystolen im 24-Stunden-EKG veränderte sich weder in der Placebo-Gruppe noch in der Pimobendan-Gruppe nach Therapiestart. Jedoch entwickelten in beiden Gruppen zwei Tiere zusätzlich komplexe Arrhythmien unter Therapie (SUMMERFIELD et al., 2012). Durch

diese Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Pimobendan beim Dobermann nicht proarrhythmisch ist (SUMMERFIELD et al., 2012).

1.6.3. Entwässerungsmedikamente

Entwässerungsmedikamente werden eingesetzt, sobald sich die Tiere im Herzversagen befinden. Das standardmäßig verwendete Entwässerungsmedikament ist das Schleifendiuretikum Furosemid (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008; FUENTES, 2010).

Entwässerungsmedikamente werden grundsätzlich eingeteilt nach ihrer Wirkungsweise in Schleifendiuretika, Thiazide und kaliumsparende Diuretika. Karboanhydrasehemmer besitzen grundsätzlich auch eine diuretische Wirkung, jedoch werden sie nicht im Herzversagen eingesetzt (SCHROEDER, 2010).

Schleifendiuretika wirken im aufsteigenden Teil der Henle Schleife und hemmen dort den Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter. Sie sind die effektivste Gruppe von Entwässerungsmedikamenten (FUENTES, 2010). Thiazide hemmen die Natrium- und Chlorid-Reabsorption distal der Henle Schleife. Sie sind schwächer wirksam als Schleifendiuretika (FUENTES, 2010). Spironolakton als kaliumsparendes Diuretikum wirkt im distalen gewundenen Tubulus und im Sammelrohr, indem es die Bindung von Aldosteron an seine Rezeptoren verhindert. Dadurch wird die von Aldosteron vermittelte Natrium-Reabsorption und Kalium-Sekretion verhindert (SCHROEDER, 2010). Die diuretische Wirkung von Spironolakton ist schwächer als bei den Schleifendiuretika und Thiaziden (FUENTES, 2010). Zusätzlich zur diuretischen Wirkung konnte bei Ratten mit Spironolakton ein antifibrotischer Effekt im Myokard bei erhöhtem Blutdruck nachgewiesen werden (AZIBANI et al., 2012).

Wird eine stärkere Entwässerung benötigt, als mit einem einzelnen Entwässerungsmedikament in normaler Dosierung erreicht werden kann, ist eine Kombination verschiedener Entwässerungsmedikamente der unterschiedlichen Gruppen effektiver als ein einzelnes Medikament in hoher Dosierung. Dies wird dadurch erreicht, dass die Medikamente die Konzentrierung des Harns an verschiedenen Stellen hemmen und damit die Reabsorption des Primärharns global geblockt wird (SCHROEDER, 2010).

Dies ist auch bei einer diuretischen Resistenz effektiv (FUENTES, 2010).

Eine Alternative zu Furosemid ist Torasemid, welches ebenfalls ein Schleifendiuretikum ist. Torasemid zeigte sich in einer cross-over-Studie aus 2012 als effektiv bei Mitralklappenendokardiose, um die Herzerkrankung stabil zu halten (PEDDLE et al., 2012). Die Wirksamkeit von Torasemid ist dabei deutlich höher als von Furosemid, so wurde in dieser Studie bei einer Torasemid-Dosierung von 1/10 der Furosemid-Dosierung ein Anstieg der Nierenwerte und des Albumins sowie ein geringeres urinspezifisches Gewicht gefunden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die diuretische Wirkung des Torasemids die Wirkung des Furosemids überstiegen hat (PEDDLE et al., 2012). In einem Fallbericht werden drei Hunde beschrieben, die bereits eine Kombination verschiedener Diuretika erhielten und dennoch regelmäßig dekompenzierten. Diese Hunde wurden von Furosemid auf Torasemid umgestellt und blieben damit über lange Zeit stabil (OYAMA et al., 2011).

1.6.4. Antiarrhythmika

Rhythmusstörungen können, wie im Kapitel 1.4. beschrieben, zu Synkopen bis hin zu einem plötzlichen Herztod führen. Deshalb ist es wichtig, Arrhythmien zu therapieren, die einen plötzlichen Herztod auslösen können. Allerdings können Antiarrhythmika auch potentiell proarrhythmisch sein (DHEIN et al., 1993; HO et al., 2005) und haben teilweise extrakardiale Nebenwirkungen (CALVERT et al., 1996a; CALVERT et al., 2000c; HO et al., 2005; KRAUS et al., 2009). Daher ist es zunächst wichtig, die Arrhythmien in verschiedene Klassen einzuteilen, um eine Entscheidung bezüglich einer Therapie zu treffen.

Die am häufigsten verwendete Einteilung ist die Klassifizierung in Lown Grade. Hierbei bezeichnet Grad 0 keine VES, Grad 1 umfasst gelegentliche einzelne VES, Grad 2 enthält mehr als 1 VES/Minute oder 30 VES/Stunde, in Grad 3 werden polymorphe VES eingeteilt, Couplets bedeuten Grad 4a, Salven Grad 4b und Grad 5 umfassen frühe VES mit R-auf-T-Phänomen. Die Einteilung erfolgt hierarchisch, sodass nur die höchste Klassifizierung zählt (LOWN & WOLF, 1971; ENGSTROM et al., 1999). Bigger und Weld untersuchten diese Einteilung 1981 hinsichtlich ihrer Aussagekraft zur Mortalität bei akuten Herzinfarkt-Patienten. Dabei fanden sie keinen

Unterschied in der Mortalität von Grad 0 bis Grad 4a. Grad 4b und Grad 5 hatten eine signifikant höhere Mortalität als die anderen Grade, untereinander unterscheiden sie sich jedoch nicht (BIGGER & WELD, 1981). Sie beschrieben, dass die einzelnen Kriterien des Lown Systems eine gute prognostische Aussagekraft haben, diese jedoch durch die exklusive Einteilung in eine einzige Klasse reduziert wird (BIGGER & WELD, 1981).

Spier und Meurs (2002, 2004) entwickelten für ihre Studien mit Boxern ein modifiziertes Lown Einteilungssystem, in dem sie 5 Grade verwendeten: Grad 0 bedeutet keine ventrikulären Extrasystolen; Grad 1 schließt einzelne, monomorphe VES ein; Grad 2 umfasst Bigemini oder Trigemini; Grad 3 wird beim Auftreten von Couplets, Triplets oder polymorphen VES verwendet; Grad 4 ist der schlechteste Grad und bedeutet das Auftreten von R-auf-T-Phänomenen oder ventrikulären Tachykardien mit mindestens 4 VES (MEURS et al., 2002; SPIER & MEURS, 2004). Palermo et al. verwendeten 2011 in einer retrospektiven Studie bei Boxern eine andere Einteilung anhand des 24-Stunden-EKGs. Sie unterteilten darin die 24-Stunden-EKGs sowohl anhand der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen als auch anhand des Auftretens von komplexen Arrhythmien: Klasse 1 umfasste weniger als 1000 VES, Klasse 2 mehr als 1000 VES, die in beiden Gruppen nur einzeln auftreten; Klasse 3 ist ebenfalls weniger als 1000 VES, jedoch treten hier Couplets, Triplets oder ventrikuläre Tachykardien auf; Klasse 4 bedeutet mehr als 1000 VES und gleichzeitig Couplets, Triplets oder ventrikuläre Tachykardien (PALERMO et al., 2011).

Eine Therapie erfolgt teilweise bei einer hohen Anzahl an ventrikulären Extrasystolen. So war das Einschlusskriterium für eine Therapie-Studie bei Boxern eine Anzahl von über 500 ventrikulären Extrasystolen in 24 Stunden (MEURS et al., 2002). In einer aktuellen Studie hatte die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen jedoch kaum Einfluss auf das Sekudentod-Risiko eines Dobermanns (KLÜSER et al., 2016). Langsame ventrikuläre Arrhythmien beinhalten ein geringeres Risiko für einen Sekudentod (KLÜSER et al., 2016). So werden auch ventrikuläre Tachykardien erst als schwer bezeichnet, wenn die Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 200 /min lag (KRAUS et al., 2009), Klüser et al. konnte 2016 hingegen eine Zunahme des Sekudentod-Risikos ab einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz von über 260 /min feststellen (KLÜSER

et al., 2016). Langsame ventrikuläre Arrhythmien mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz zwischen 80 und 160 /min können unabhängig von einer kardialen Erkrankung auch bei extrakardialen Erkrankungen vorkommen und benötigen oftmals keine spezifische Therapie (KRAUS et al., 2008; DENNIS, 2010). Sie werden auch als beschleunigt idioventrikulärer Rhythmus bezeichnet (DENNIS, 2010). Auch in den aktuellen Guidelines zum Screening auf DCM beim Dobermann werden nur ventrikuläre Arrhythmien mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 160 /min als diagnostisch angesehen (WESS et al., 2017).

Beim Auftreten von ventrikulären Tachykardien ist eine intensive Therapie nötig. So ist das Auftreten von ventrikulären Tachykardien beim Dobermann ein Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 1997b; KLÜSER et al., 2016). Dies konnte Motskula et al. (2013) ebenso für Boxer zeigen (MOTSKULA et al., 2013). Calvert schrieb in seiner retrospektiven Studie über Dobermänner von 1982, dass polymorphe VES oder ventrikuläre Tachykardien spezifisch therapiert wurden (CALVERT et al., 1982). Kraus et al. (2009) definierten bei Dobermännern schwere ventrikuläre Tachyarrhythmien, die sie aufgrund mangelnder Wirksamkeit anderer Antiarrhythmika mit Amiodaron therapierten, als schnelle ventrikuläre Tachykardien oder als über 6000 VES mit Couplets und Triplets. Tachykardien wurden als schnell bezeichnet, wenn die Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 200 /min betrug (KRAUS et al., 2009). Klüser et al. konnte 2016 hingegen zeigen, dass das Risiko für einen plötzlichen Herztod ansteigt, wenn die Schlag-zu-Schlag-Frequenz der ventrikulären Extrasystolen 260 Schläge/min übersteigt (KLÜSER et al., 2016). Kraus et al. (2008) raten zu einer aggressiven Therapie, wenn ventrikuläre Tachykardien beim Dobermann auftreten (KRAUS et al., 2008). Eine Therapie von Arrhythmien sollte auch gestartet werden, wenn das Tier Symptome durch diese Arrhythmien zeigt, wie beispielsweise Synkopen (CALVERT & BROWN, 2004). Moise (1999) rät zu einer antiarrhythmischen Therapie bei schnellen, monomorphen ventrikulären Tachykardien oder auch schon langsameren, polymorphen ventrikulären Tachykardien. Bei monomorphen, langsamen ventrikulären Tachykardien oder ventrikulären Bigemini sollte fallbezogen entschieden werden. Keine Therapie ist nötig bei einzelnen VES bis hin zu monomorphen Triplets mit langsamer

Schlag-zu-Schlag-Geschwindigkeit (MOISE, 1999). Diese Einteilung ist in Abbildung II.4 dargestellt.

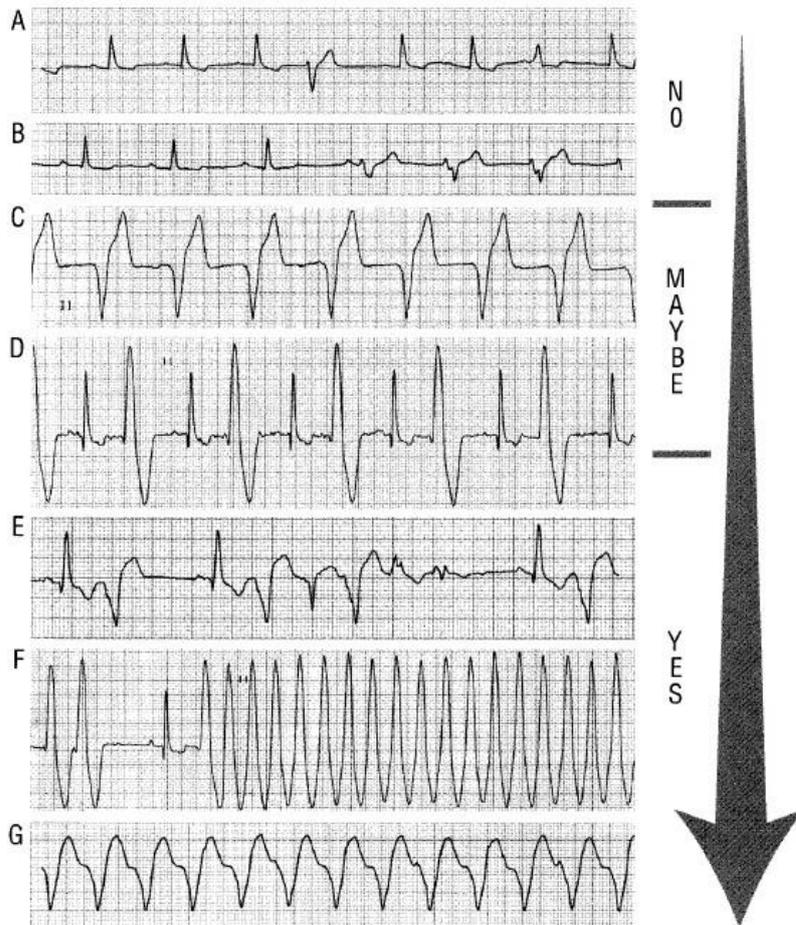


Abbildung II.4. Schema zur Beurteilung der Schwere von ventrikulären Arrhythmien und für die Entscheidung hinsichtlich einer antiarrhythmischen Therapie. Papiervorschub 50 mm/s. (A) einzelne VES. (B) Monomorphes Triplet mit langsamer Schlag-zu-Schlag-Geschwindigkeit. (C) monomorphe langsame ventrikuläre Tachykardie mit 120 Schlägen pro Minute bei einem Hund nach einem Autounfall. (D) ventrikulärer Bigeminus bei einem Boxer. (E) polymorphe ventrikuläre Tachykardie bei einem Hund mit einem Milztumor. (F) schnelle, monomorphe ventrikuläre Tachykardie bei einem Boxer mit Synkopen. (G) Schnelle, monomorphe ventrikuläre Tachykardie mit AV-Dissoziation bei einem Hund im Herzversagen. (MOISE, 1999)

Der Abdruck der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Verlags Elsevier.

Antiarrhythmika können nach Vaughn Williams anhand ihrer Wirkungsweise eingeklassifiziert werden. Klasse 1 beinhaltet Natrium-Kanal-Blocker. In Klasse 2 befinden sich die Betablocker. Klasse 3 umfasst Kalium-Kanal-Blocker und in Klasse 4 finden sich Kalzium-Kanal-Blocker (MUIR et al., 1999). Die Klasse 1 Antiarrhythmika Tocainid und Mexiletin wurden von Calvert et al. (2004) als

erstes Medikament bei ventrikulären Arrhythmien eingesetzt (CALVERT & BROWN, 2004). In einer prospektiven Studie bei frühen Rhythmusstörungen konnte gezeigt werden, dass das Klasse 3 Antiarrhythmikum Sotalol in Kombination mit einem ACE-Hemmer im Vergleich zu keiner Therapie oder einer alleinigen Therapie mit einem ACE-Hemmer die Dauer verlängert, bis maligne Arrhythmien entstehen. Allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (GLATZMEIER & WESS, 2012).

Maligne Arrhythmien benötigen eine spezifische, intensive Therapie. Calvert et al. (1982) verwendeten hierfür Klasse 1 Antiarrhythmika wie Lidocain, Procainamid, Disopyramid oder Aprindin (CALVERT et al., 1982). Dabei zeigte Aprindin eine bessere Wirksamkeit als Procainamid und Disopyramid (CALVERT et al., 1982). In einer Studie von 2004 verwendeten Calvert et al. die Klasse 1 Antiarrhythmika Procainamid oder Quinidine, das Klasse 3 Antiarrhythmikum Amiodaron oder Klasse 2 Antiarrhythmika (Beta-Blocker), teilweise in Kombination, wenn maligne Arrhythmien auftraten (CALVERT & BROWN, 2004). In einer Studie von 1997 wandten Calvert et al. wiederum Klasse 1 Antiarrhythmika an, hier Tocainid, Mexiletin, Procainamid und Quinidin, die sie teilweise mit dem Beta-Blocker Propranolol oder Metoprolol kombinierten (CALVERT et al., 1997b). Petric et al. setzten 2002 ebenfalls Klasse 1 Antiarrhythmika ein. Sie verwendeten Mexiletin, Lidocain, Disopyramid und Propafenon. Außerdem wurde der Beta-Blocker Propranolol zur Therapie herangezogen (PETRIC et al., 2002). Amiodaron wurde sowohl von Calvert et al. (2000) als auch Kraus et al. (2009) zur Therapie von Arrhythmien eingesetzt, wenn andere Antiarrhythmika, beispielsweise Sotalol und Mexiletin, nicht erfolgreich waren. Dabei stellten sie jedoch häufige Nebenwirkungen, hauptsächlich gastrointestinale Symptome und erhöhte Leberenzyme, fest (CALVERT et al., 2000c; KRAUS et al., 2009). Kraus et al. (2008) raten zu einer Therapie mit Sotalol, Sotalol oder Atenolol in Kombination mit Mexiletin oder als vierte Option Amiodaron, wenn ventrikuläre Tachykardien beim Dobermann auftreten (KRAUS et al., 2008).

Durch die Gabe verschiedener Antiarrhythmika konnten Calvert und Brown 2004 zeigen, dass der Sekudentod verzögert wurde (CALVERT & BROWN, 2004).

Vorhofflimmern wird mit Digitalis therapiert, wobei Calvert et al. in ihrer

retrospektiven Studie von 1982 zusätzlich Propranolol gestartet haben (CALVERT et al., 1982).

2. Methoden der Elektrokardiographie

Ein Elektrokardiogramm kann auf verschiedene Weise aufgenommen werden. Die unterschiedlichen Methoden haben spezielle Indikationen und jeweils bestimmte Vor- und Nachteile. Die verschiedenen Methoden werden im Folgenden beschrieben.

2.1. Kurzzeit-Elektrokardiogramm

Das Kurzzeit-EKG ist die ursprüngliche Version eines EKGs. Die P-Welle entspricht der Depolarisation der Vorhöfe. Der QRS-Komplex entsteht durch die Depolarisation der Kammern. Die Repolarisation der Kammern bewirkt die T-Welle (TILLEY & SMITH, 2008). Ein EKG wird standardmäßig in rechter Seitenlage geschrieben. Hauptsächlich werden die bipolaren Ableitungen I, II und III sowie die unipolaren Ableitungen aVR, aVL und aVF verwendet, die an den Beinen angelegt werden (TILLEY & SMITH, 2008).

Mit dem EKG können Arrhythmien dargestellt werden, die während der Aufnahme auftreten (FYE, 1994; TILLEY & SMITH, 2008). Diese können sowohl Bradyarrhythmien wie z. B. Vorhoffstillstand als auch Tachyarrhythmien wie z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Extrasystolen oder ventrikuläre Extrasystolen umfassen. Genauso kann die elektrische Überleitung von den Vorhöfen in die Kammern beurteilt werden und so beispielsweise ein atrioventrikulärer Block oder Schenkelblock festgestellt werden (TILLEY & SMITH, 2008).

Die elektrische Herzachse kann über die verschiedenen Ableitungen ermittelt werden und gibt Hinweise auf eine Vergrößerung der Herzkammern (FYE, 1994; SPODICK et al., 2008; TILLEY & SMITH, 2008).

Veränderungen in der Kammergröße können zu einer Veränderung der Morphologie der P-Welle sowie des QRS-Komplexes führen. Diese Veränderungen treten jedoch nicht immer auf, daher ist durch eine normale Morphologie kein Ausschluss einer Veränderung der Herzkammern möglich (TILLEY & SMITH, 2008). In einer Studie bei 16 Hunden konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer der P-Welle sowie der Dauer des QRS-

Komplexes und der röntgenologischen Herzgröße festgestellt werden (NAKAYAMA et al., 2001). Durch einen vergrößerten rechten Vorhof kommt es zu einer höheren P-Welle. Eine Verbreiterung der P-Welle entsteht durch einen vergrößerten linken Vorhof. Eine Vergrößerung des linken Ventrikels führt zu einer höheren Amplitude der R-Zacke sowie zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes. Eine Vergrößerung des rechten Ventrikels bewirkt eine höhere S-Welle (TILLEY & SMITH, 2008).

Ein Kurzzeit-EKG ist für das Screening auf eine dilatative Kardiomyopathie ungeeignet. So wurde sowohl beim Boxer als auch beim Dobermann das Kurzzeit-EKG mit einem 24-Stunden-EKG verglichen. Tritt mindestens eine ventrikuläre Extrasystole im Kurzzeit-EKG auf, liegt die Spezifität für mindestens 50 VES in 24 Stunden bei 93 % beim Boxer und bei 96,7 % beim Dobermann. Die Sensitivität lag bei 68 % für den Boxer und 64,2 % für den Dobermann. Jedoch wurde beim Dobermann ein 5-Minuten-EKG durchgeführt und beim Boxer 2-3 Minuten aufgezeichnet (MEURS et al., 2001b; WESS et al., 2010c).

2.2. 24-Stunden-Elektrokardiogramm

Das Langzeit-EKG wurde von Norman J. Holter entwickelt, weshalb es auch Holter-EKG genannt wird. Dazu werden Brustwandableitungen über längere Zeit aufgezeichnet und auf einem Rekorder gespeichert. Die Daten werden automatisch analysiert, was den Zeitaufwand für die Auswertung reduziert (HOLTER, 1961). Der Vorteil eines ambulanten EKGs ist die längere Aufnahmedauer, die eine höhere Chance zum Erkennen von Rhythmusstörungen bedeutet (HOLTER, 1961). Außerdem können dadurch Aufnahmen in einer normalen Umgebung durchgeführt werden (HOLTER, 1961).

Für das 24-Stunden-EKG beim Hund werden an der Brustwand kleine Stellen für die Elektroden ausrasiert und mit medizinischem Alkohol gereinigt. Anschließend werden die Elektroden an die Brustwand geklebt und das Gerät mit Gurten am Tier befestigt. Während der Aufnahme können sich die Hunde damit normal bewegen (WILLIS, 2010).

Das 24-Stunden-EKG wird in den aktuellen Guidelines zum Screening auf die DCM beim Dobermann als Goldstandard angesehen (WESS et al., 2017).

2.3. Loop-Rekorder

Loop-Rekorder sind ambulante EKG-Rekorder, die das EKG durchgängig aufzeichnen, aber nur dann einen EKG-Streifen speichern, wenn sie manuell aktiviert werden. Sie können implantiert werden, was die Qualität der Aufzeichnung verbessert, da die Elektroden nicht auf die Haut aufgeklebt werden müssen (JAMES et al., 2008). Die Dauer, die der Rekorder am Patienten verbleibt, ist zumeist deutlich länger als bei einem 24-Stunden-EKG (BRIGHT & CALI, 2000). Somit sind implantierbare Loop-Rekorder bei seltenen Synkopen einem 24-Stunden-EKG vorzuziehen, da sie bis zu 14 Monate am Patienten verbleiben können (STRICKBERGER et al., 2006). Sivakumaran et al. untersuchten 2003 beim Menschen die diagnostische Aussagekraft eines 48-Stunden-EKGs im Vergleich zu einem Loop-Rekorder bei einer Präsynkope oder Synkope. Die Ursache für die Synkope oder Präsynkope konnte bei 56 % im Loop-Rekorder festgestellt werden, jedoch nur bei 22 % der Patienten im 48-Stunden-EKG. In den Langzeit-EKG-Aufnahmen konnte bei 11 von 12 diagnostischen EKGs bereits am ersten Tag die Diagnose gestellt werden (SIVAKUMARAN et al., 2003).

3. Indikationen der Elektrokardiographie

Petrie (2005) beschreibt 5 verschiedene Indikationen für ein 24-Stunden-EKG beim Hund oder der Katze. Das EKG dient dem Erkennen von Arrhythmien, die nur intermittierend auftreten, sowie dem Zusammenhang von Arrhythmien und klinischen Symptomen. Mit einem EKG kann die Notwendigkeit für eine antiarrhythmische Therapie beurteilt werden und die Effektivität ermittelt werden. Außerdem dient es zum Screening auf eine okkulte Herzerkrankung (PETRIE, 2005). In der Humanmedizin gibt es Richtlinien für das ambulatorische EKG. In diesen Richtlinien werden diese Indikationen ebenfalls genannt, lediglich das Screening auf eine Herzerkrankung ist kein Indikator in den Richtlinien (CRAWFORD et al., 1999b).

3.1. Erkennen von intermittierenden Arrhythmien

Intermittierende Arrhythmien treten bei verschiedenen Herzerkrankungen auf und können klinische Symptome auslösen (RASMUSSEN et al., 2014). Auch bei gesunden Tieren können vereinzelt Arrhythmien vorliegen (MEURS et al., 2001a). Treten gehäuft VES auf, so ist dies ein Hinweis auf eine kardiale oder

systemische Erkrankung und der Patient sollte weiter abgeklärt werden (MEURS et al., 2001a). Bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose konnten im 24-Stunden-EKG sowohl bei Tieren mit Synkopen als auch bei Tieren ohne Synkopen ventrikuläre Extrasystolen und teilweise Couplets, Triplets, Bigemini und R-auf-T-Phänomene gefunden werden (RASMUSSEN et al., 2014). Bei Dobermännern mit echokardiographischer DCM treten ebenfalls häufig intermittierend oder auch dauerhaft Arrhythmien auf (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 2000b). In einer prospektiven Studie von 1999 konnten Engström et al. bei Männern ohne Herzinfarkt ein erhöhtes Auftreten von ventrikulären Arrhythmien im 24-Stunden-EKG feststellen, wenn sie gehäuft Alkohol tranken (ENGSTROM et al., 1999). Da in einem Kurzzeit-EKG lediglich ungefähr 0,2 % der Herzschläge eines Tages aufgenommen werden (MEURS et al., 2001b), können mit diesem nur häufig auftretende Arrhythmien erkannt werden.

3.2. Korrelation von klinischen Symptomen mit Arrhythmien

Synkopen können kardial oder nicht kardial bedingt sein. Kardiale Synkopen können durch Tachy- oder Bradyarrhythmien ausgelöst werden (MILLER et al., 1999). In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 1999 konnte Miller et al. bei 24 % der Hunde durch das 24-Stunden-EKG eine Diagnose stellen (MILLER et al., 1999). Humanmedizinisch wird in einem Statement der American Heart Association und der American College of Cardiology Foundation bei Patienten mit täglichen Synkopen ein 24-Stunden-EKG oder 48-Stunden-EKG angeraten. Treten die Synkopen seltener in Abständen bis zu einem Monat auf, empfehlen die Autoren einen ambulanten Rekorder. Bei sehr seltenen Synkopen mit Abständen über einem Monat soll ein implantierbarer Rekorder verwendet werden (STRICKBERGER et al., 2006). Insgesamt konnte in einer retrospektiven Studie eine Diagnose der Synkope bei 17 % der Patienten mittels 24-Stunden-EKG ermittelt werden (GIBSON & HEITZMAN, 1984).

3.3. Beurteilung der Notwendigkeit der Therapie von Arrhythmien

Es gibt tiermedizinisch keine Richtlinien, welche Arrhythmien gutartig sind und keine Therapie benötigen und ab welcher Anzahl oder Komplexität Arrhythmien therapiert werden sollten. Grundsätzlich sollten Arrhythmien

therapiert werden bei einer hohen Anzahl von Couplets, Triplets und ventrikulären Tachykardien, polymorphen VES und einer hohen Schlag-zu-Schlag-Frequenz (PETRIE, 2005). Meurs et al. therapierten 2002 Boxer ab 500 VES in 24 Stunden (MEURS et al., 2002). Eine intensive Therapie ist ab einer Anzahl von 6000 VES in Verbindung mit Couplets oder Triplets sowie bei schnellen ventrikulären Tachykardien oder polymorphen VES notwendig (CALVERT et al., 1982; KRAUS et al., 2009).

Tanabe et al. konnten 1985 beim Menschen verschiedene Typen bezüglich der Verteilung der Arrhythmien über den Tag feststellen (TANABE et al., 1985). So können die Arrhythmien hauptsächlich tagsüber, hauptsächlich nachts, gleichmäßig über Tag und Nacht verteilt oder auch unregelmäßig gehäuft auftreten (TANABE et al., 1985). Calvert et al. untersuchten 2000 bei Dobermännern ebenfalls die Verteilung der VES über den Tag. Dabei fanden sie für die einzelnen Tiere unterschiedliche Verteilungen, grundsätzlich waren zwischen 10 Uhr morgens und 9 Uhr abends mehr VES vorhanden (CALVERT et al., 2000b). Dabei traten gehäuft VES auf, wenn die Tiere aktiv waren (CALVERT et al., 2000b). Ein Kurzzeit-EKG zeigt ungefähr 0,2 % der täglichen Herzschläge auf und ist daher ein wenig sensitives Diagnostikum für seltene Arrhythmien (MEURS et al., 2001b).

3.4. Überprüfung der Effektivität von Antiarrhythmika

Bei einer Überprüfung des Effekts der Antiarrhythmika wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass mindestens eine Reduktion der VES um 70 % benötigt wird, um die natürliche Tag-zu-Tag-Variabilität als Ursache für die Reduktion auszuschließen. Damit ein stabiler Wirkspiegel und in der Folge eine stabile Wirksamkeit während der Aufnahme vorhanden ist, sollte die Kontrolle mit 24-Stunden-EKG frühestens nach 5 Halbwertszeiten des Medikaments durchgeführt werden (PETRIE, 2005).

Gelzer et al. untersuchten 2010 die Effektivität von Mexiletin und Sotalol allein und in Kombination bei der ventrikulären Arrhythmie der juvenilen Schäferhunde. Zur Beurteilung der Effektivität führten sie häufige 24-Stunden-EKGs durch (GELZER et al., 2010). Ebenso beurteilten Meurs et al. 2002 die Wirksamkeit von 4 verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten beim Boxer mittels 24-Stunden-EKG (MEURS et al., 2002).

Humanmedizinisch wird die Effektivität einer Therapie gleichfalls durch ein 24-Stunden-EKG beurteilt (WINKLE et al., 1978; CARDIAC ARRHYTHMIA PILOT STUDY, 1988; SCHMIDT et al., 1991).

3.5. Screening auf okkulte Kardiomyopathie

Die DCM ist eine Erkrankung, die häufig mit ventrikulären Arrhythmien einhergeht (DUKES-MCEWAN, 2000). Hierbei können die ventrikulären Arrhythmien vor allem beim Dobermann und beim Boxer auch ohne oder vor echokardiographischen Veränderungen auftreten (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001; MEURS et al., 2014). Das Kurzzeit-EKG hat eine schlechtere Sensitivität zur Detektion von ventrikulären Arrhythmien (MEURS et al., 2001b; WESS et al., 2010c). Daher sollte zum Screening auf eine DCM bei diesen beiden Rassen ebenfalls ein 24-Stunden-EKG durchgeführt werden (WESS et al., 2010c; WESS et al., 2011; SINGLETARY et al., 2012; WESS et al., 2017).

3.6. Sonstige Indikationen

Andere Indikationen beim Hund sind selten. Beispielsweise kann bei Hunden mit Schrittmachern die Funktion des Schrittmachers überprüft werden (PETRIE, 2005). Außerdem dient das 24-Stunden-EKG bei Vorhofflimmern dazu, die durchschnittliche Herzfrequenz über den Tag zu ermitteln (PETRIE, 2005; GELZER et al., 2015). Gelzer et al. konnte 2015 zeigen, dass die Herzfrequenz während der Untersuchung durchschnittlich 15 Schläge/min höher lag als im 24-Stunden-EKG. Daher ermittelte sie einen Cut-Off von 155 Schlägen/min, der mit einer Sensitivität von 72,7 % und einer Spezifität von 100 % langsames Vorhofflimmern erkannte (GELZER et al., 2015). Da jedoch 27,3 % der Tiere mit langsamem Vorhofflimmern falsch als schnelles Vorhofflimmern eingestuft wurden, ist bei einer Herzfrequenz über 155 Schlägen/min keine sichere Aussage mittels Kurzzeit-EKG möglich (GELZER et al., 2015).

4. Tag-zu-Tag-Variabilität der Elektrokardiographie

Die Tag-zu-Tag-Variabilität ist eine wichtige Limitation des 24-Stunden-EKGs (CRAWFORD et al., 1999a). Je höher die Variabilität ist, desto schlechter stimmen die verschiedenen Tage überein und desto weniger gut ist die

Aussagekraft eines einzelnen 24-Stunden-EKGs. Die Tag-zu-Tag-Variabilität ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig. So konnten Anderson et al. 1990 zeigen, dass Männer eine höhere Variabilität aufweisen als Frauen (ANDERSON et al., 1990). Ebenso wurde bei Patienten mit Herzinfarkt oder koronarer Herzerkrankung eine niedrigere Variabilität der Gesamtzahl an VES festgestellt (ANDERSON et al., 1990). Im Gegensatz dazu fand Raeder et al. 1988 eine höhere Variabilität der einzelnen VES und der ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (RAEDER et al., 1988). Schmidt et al. konnten 1990 keinen Unterschied in der Variabilität zwischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung und DCM feststellen (SCHMIDT et al., 1990).

4.1. Beim Menschen

Toivonen untersuchte 1987 die Variabilität im 24-Stunden-EKG über kurze Abstände sowie über einen längeren Zeitraum von mehreren Monaten. Die verwendeten 20 Patienten hatten unterschiedliche zugrundeliegende Herzerkrankungen oder auch isolierte VES ohne erkennbare Herzerkrankung. Dazu erhielt jeder Patient 4 24-Stunden-EKGs: am ersten Tag sowie nach 1-14 Tagen und dann nach 6-12 Monaten wieder 2 24-Stunden-EKGs mit einem Abstand von bis zu 14 Tagen. Der Variationskoeffizient zwischen den ersten beiden 24-Stunden-EKGs lag bei 22 %, zwischen den letzten beiden 24-Stunden-EKGs bei 33 %. Über den langen Zeitraum betrug dieser 71 % (TOIVONEN, 1987). Dabei konnte Toivonen keinen Unterschied zwischen Patienten mit einer zugrundeliegenden Herzerkrankung und Patienten ohne Herzerkrankung feststellen (TOIVONEN, 1987). Er berechnete aus der Variabilität die benötigte Reduktion an VES, um von einem Therapieeffekt ausgehen zu können. Dieser betrug bei den kurzen Abständen bis zu 14 Tagen 65-73 % für die Gesamt-Anzahl an VES und 78 % für repetitive VES. Wurde der Abstand über 6-12 Monate untersucht, lag die notwendige Reduktion bei annähernd 100 % (TOIVONEN, 1987).

Winkle et al. (1981) bestimmten in ihrer Studie nicht die Variabilität, sondern die Reproduzierbarkeit. Je höher die Reproduzierbarkeit ist, desto besser stimmen die verschiedenen Tage überein. Sie analysierten bei 57 Patienten mit akutem Herzinfarkt 24-Stunden-EKGs an drei aufeinanderfolgenden

Tagen. Sie unterteilten die EKGs anhand der durchschnittlichen Anzahl an VES pro Stunde und des Vorkommens von komplexen VES. Wurde ein Patient an 3 aufgenommenen Tagen gleich eingeteilt, war dieses EKG reproduzierbar (WINKLE et al., 1981). Die Anzahl an VES zeigte eine Reproduzierbarkeit zwischen 67 und 91 %, je nach Grenzwert. Polymorphe VES und R-auf-T-Phänomene waren zu 63 % reproduzierbar, wohingegen V-Tacs zu 81 % reproduzierbar waren. Die Reproduzierbarkeit für das Auftreten komplexer VES insgesamt lag bei 63 % (WINKLE et al., 1981).

Andere Autoren untersuchten die Variabilität und bestimmten aus dieser die notwendige Reduktion an VES, damit zu 95 % von einem Einfluss einer Therapie ausgegangen werden kann. Morganroth et al. untersuchten 1987 die Tag-zu-Tag-Variabilität bei 15 Patienten mit VES unterschiedlicher Genese. Sie bestimmten eine benötigte Reduktion der VES von 83,4 % bei zwei 24-Stunden-EKGs. Wurden 3 Tage vor einem Therapiestart sowie 3 Tage unter Therapie aufgezeichnet, reduzierte sich die notwendige Reduktion auf 64,6 % (MORGANROTH et al., 1978). Sami et al. konnten 1980 eine benötigte Reduktion der VES um 65 % und der repetitiven VES um 94 % ermitteln. Sie untersuchten dabei 21 Patienten mit unterschiedlicher Grunderkrankung, wobei 17 Patienten mindestens 3 Monate vor der Studie einen Herzinfarkt erlitten hatten (SAMI et al., 1980). Michelson et al. beschäftigte sich 1980 mit der Variabilität von komplexen Arrhythmien bei 20 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen. Er ermittelte eine notwendige Reduktion von 75,3 % für Couplets und 54,8 % für V-Tacs. Wurden mehrere Kontroll-EKGs mit mehreren EKGs unter Therapie verglichen, so sank beispielsweise bei jeweils 4 24-Stunden-EKGs vor und nach Therapiestart die benötigte Reduktion auf 50,3 % für Couplets und 40,7 % für V-Tacs (MICHELSON & MORGANROTH, 1980). In einer Studie von Pratt et al. 1985 wurde eine benötigte Reduktion der Anzahl an VES um 78 %, der Couplets um 83 % und der V-Tacs um 77 % ermittelt. Die notwendige Reduktion an VES reduzierte sich auf 65,7 %, wenn sowohl vor dem Start einer Therapie als auch zur Kontrolle unter Therapie 48-Stunden-EKGs aufgezeichnet wurden. In ihrer Studie wurden 110 Patienten mit Arrhythmien unterschiedlicher Genese untersucht, wobei ungefähr die Hälfte der Patienten eine koronare Herzerkrankung hatte (PRATT et al., 1985). Tanabe et al. konnten 1985 bei

182 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen eine benötigte Reduktion von 57 % für die Gesamt-Anzahl an VES ermitteln (TANABE et al., 1985). Mulrow et al. untersuchten 1986 die Variabilität bei 16 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, die ventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Tachykardien aufwiesen. Sie ermittelten eine notwendige Reduktion um 61 % für die Gesamt-Zahl an VES (MULROW et al., 1986). Pratt et al. schlossen in seine Studie 1987 88 Patienten mit ventrikulären Extrasystolen maximal 60 Tage nach einem Herzinfarkt ein. Sie berechneten eine notwendige Reduktion der VES um 95 % und der Couplets um 88 % (PRATT et al., 1987). Raeder et al. konnten 1988 bei 45 Patienten mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Erkrankungen eine notwendige Reduktion von 65,0 % für einzelne VES, 84,0 % für Couplets und 89,8 % für die Anzahl an V-Tacs ermitteln (RAEDER et al., 1988). Anderson et al. bestimmten 1990 eine Reduktion um mindestens 60 % für die Gesamt-Anzahl an VES und mindestens 34 % für repetitive VES. Sie untersuchten dazu 55 Patienten mit unterschiedlichen Ursachen für die VES, der Großteil der Patienten hatte eine koronare Herzerkrankung (ANDERSON et al., 1990).

Die Ursache der Arrhythmien sowie die Schwere der Grunderkrankung können einen Einfluss auf die Variabilität zeigen, was in verschiedenen Studien untersucht wurde. So wiesen Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung in einer Studie von Pratt et al. (1985) eine höhere Variabilität und in der Folge eine höhere benötigte Reduktion an VES auf als Patienten ohne koronare Herzerkrankung (PRATT et al., 1985). Raeder et al. konnten 1988 ebenfalls eine höhere Variabilität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung feststellen (RAEDER et al., 1988). Im Gegensatz dazu wurde von Anderson et al. (1990) bei Patienten mit Herzinfarkt oder koronarer Herzerkrankung eine niedrigere Variabilität der Gesamtzahl an VES festgestellt (ANDERSON et al., 1990). Schmidt et al. untersuchten 1988 bei 25 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und 28 Patienten mit idiopathischer DCM den Einfluss der zugrundeliegenden Herzerkrankung sowie der Pumpfunktion und der Schwere des Herzversagens. Die Herzerkrankung und auch die linksventrikuläre Auswurfraction hatten im Gegensatz zu Pratt et al. (1985) sowie Raeder et al. (1988) keinen Einfluss auf die Variabilität. Patienten mit einem Herzversagen in der New York Heart Association Klasse 3 hatten eine erhöhte Variabilität an

VES, Couplets und Salven, diese verfehlte jedoch knapp eine statistische Signifikanz (SCHMIDT et al., 1988c).

Verschiedene Studien untersuchten den Einfluss der Zeit auf die Variabilität der Arrhythmien und fanden höhere Variabilitäten, je länger das Zeitintervall zwischen zwei 24-Stunden-EKGs war. Schmidt et al. testeten 1987 bei 90 Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder idiopathischer DCM den Einfluss der Zeit auf die Variabilität der Arrhythmien. Bei Untersuchungen innerhalb einer Woche lag die benötigte Reduktion für einen Therapieerfolg bei 63 %, während diese Reduktion bei bis zu 3 Monaten bereits 81 % und bei Abständen über einem Jahr 98 % betrug (SCHMIDT et al., 1987). 1988 beschrieben Schmidt et al. bei diesen 90 Patienten sowie 10 zusätzlichen Patienten die benötigte Reduktion für Couplets und Salven. Für Couplets war bei einem Intervall von bis zu einer Woche eine Reduktion von 90 %, bei bis zu 3 Monaten 94 % und bei über einem Jahr 99 % nötig. Für Salven betrugen die Reduktionen jeweils 95 %, 98 % und 99 % (SCHMIDT et al., 1988b). Anastasiou-Nana et al. untersuchten 1988 bei 47 Patienten mit unterschiedlicher Genese der VES den Einfluss der Zeit auf die Variabilität, sie schlossen dabei Patienten mit einem Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate aus. Sie bestimmten für zwei Tage mit lediglich einem Tag Pause eine benötigte Reduktion von 55,3 % für die Gesamt-Anzahl an VES und 75,2 % für Couplets und V-Tacs. Wurde der Abstand der beiden 24-Stunden-EKGs auf 4-10 Tage erhöht, erhöhte sich die benötigte Reduktion bereits auf 85,4 % für die Gesamt-Anzahl an VES und 94,5 % für Couplets und V-Tacs. Bei einem Abstand von ungefähr einem Monat (25-31 Tage) betrug die benötigte Reduktion 95,6 % für die Gesamt-Anzahl an VES und 94,4 % für Couplets und Salven (ANASTASIOU-NANA et al., 1988).

Schmidt et al. untersuchten 1991 100 Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder idiopathischer DCM. Sie konnten zeigen, dass die Reduktion der einzelnen Komponenten geringer sein kann, wenn gleichzeitig mehrere Faktoren, nämlich VES, Couplets und Salven, beachtet werden. So war die benötigte Reduktion bei einer Kontrolle nach 1-7 Tagen für VES 63 %, für Couplets 90 % und für Salven 95 %. Wurden hingegen alle 3 Faktoren kombiniert, war lediglich eine Reduktion der VES um 28 %, der Couplets um 72 % und der Salven um 88 % notwendig (SCHMIDT et al., 1991). Zusätzlich

konnten Schmidt et al. aufzeigen, dass die Reduktion umso höher sein muss, je länger der Abstand der Kontrolle ist. Bei einem Abstand von 3 Monaten bis zu einem Jahr stieg die benötigte Reduktion der VES auf 71 %, der Couplets auf 93 % und der Salven auf 96 %, wenn die Kombination aller 3 Faktoren verwendet wurde (SCHMIDT et al., 1991).

4.2. Beim Tier

Bisher gibt es nur eine Veröffentlichung beim Hund, die sich explizit mit der Tag-zu-Tag-Variabilität der ventrikulären Arrhythmien befasst. Spier und Meurs untersuchten 2004 die Variabilität im 24-Stunden-EKG beim Boxer mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (SPIER & MEURS, 2004). Dazu wählten sie 10 Boxer aus, die in einem früheren 24-Stunden-EKG bereits mehr als 500 VES gezeigt hatten. Diese Boxer erhielten über 7 Tage in Folge ein 24-Stunden-EKG. Der Tag der Aufzeichnung sowie der Wochentag hatten keinen Einfluss auf die ventrikulären Arrhythmien. Die prozentuale Variabilität wurde bestimmt, indem die maximale Differenz an VES durch die maximale Anzahl an VES geteilt wurde und mit 100 multipliziert wurde (SPIER & MEURS, 2004). Die Variabilität betrug bei Boxern mit mehr als 500 VES zwischen 46 und 78 %, durchschnittlich 69 %. Boxer mit weniger als 500 VES zeigten eine Variabilität zwischen 57 % und 100 %, wobei hier lediglich bei einem von 4 Tieren die Variabilität unter 90 % lag und damit die durchschnittliche Variabilität dieser Tiere 85 % betrug (SPIER & MEURS, 2004). Zusätzlich erfolgte eine Gruppierung der VES über eine modifizierte Lown Klassifizierung. Dabei bedeutet Klasse 0 keine VES, Klasse 1 nur monomorphe, einzelne VES, Klasse 2 Bigemini, Trigemini oder polymorphe VES, Klasse 3 Couplets oder Triplets und Klasse 4 R-auf-T-Phänomene oder ventrikuläre Tachykardien. Boxer mit über 500 VES unterschieden sich um maximal eine Gruppe, während Boxer mit weniger als 500 VES sich um bis zu 2 Gruppen unterschieden (SPIER & MEURS, 2004). Die Autoren kamen aufgrund ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Variabilität bis zu 80 % durch die Tag-zu-Tag-Variabilität zu erklären ist und erst ein größerer Unterschied für einen Therapieerfolg spricht (SPIER & MEURS, 2004).

Gelzer et al. untersuchten 2010 die ventrikulären Arrhythmien beim Deutschen Schäferhund. Sie bestimmten die Tag-zu-Tag-Variabilität, ermittelten die notwendige Reduktion an VES für einen sicheren Therapieerfolg und testeten

anschließend 3 verschiedene Therapieoptionen auf ihre Wirksamkeit (GELZER et al., 2010). Sie berechneten die notwendige Reduktion an VES bei einem 24-Stunden-EKG vor Therapiestart sowie einem 24-Stunden-EKG zur Überprüfung der Therapie mit 63 % für die VES. Couplets und ventrikuläre Tachykardien zeigten eine höhere Variabilität und benötigten eine Reduktion von 97 % bzw. 98 %, um einen Therapieeffekt zu beweisen (GELZER et al., 2010). Die durchschnittliche Variabilität der ventrikulären Extrasystolen ist in dieser Studie nicht angegeben, jedoch kann von einer niedrigeren Variabilität als in der Studie von Spier und Meurs 2004 beim Boxer ausgegangen werden, da in der Studie beim Boxer eine Reduktion um mindestens 80 % für einen Therapieerfolg nötig ist (SPIER & MEURS, 2004).

Aufgrund dieser beiden Studien und der Untersuchungen beim Menschen muss von einem Einfluss der Rasse und der zugrundeliegenden Herzerkrankung auf die Variabilität der Extrasystolen ausgegangen werden.

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Für die vorliegende Studie wurden 46 reinrassige Dobermänner verwendet. Diese Dobermänner wurden in der Klinik zur Vorsorgeuntersuchung auf die dilatative Kardiomyopathie oder zur Kontrolle einer bestehenden dilatativen Kardiomyopathie vorgestellt. Von diesen 46 Dobermännern wurden 36 prospektiv zwischen dem 1. Juni 2016 und dem 28. Februar 2017 vorgestellt, von 10 Dobermännern wurden retrospektiv Untersuchungen zwischen dem 15. März 2012 und dem 21. März 2016 verwendet.

1.1. Einschlusskriterien

Nur reinrassige Dobermänner wurden in die Auswertung eingeschlossen. Die Dobermänner mussten bei der ersten eingeschlossenen Untersuchung mindestens 1 Jahr alt sein. Es durften keine klinischen Anzeichen einer systemischen Erkrankung zu erkennen sein.

1.2. Ausschlusskriterien

Dobermänner mit anderen kardialen Erkrankungen außer einer DCM wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden 24-Stunden-EKGs mit einer Aufnahmedauer von weniger als 20 Stunden von der Auswertung ausgeschlossen.

2. Untersuchungen

2.1. Anamnese

Als Erstes wurde der Vorbericht aufgenommen. Dabei wurde insbesondere auf kardiale Symptome wie Synkopen, Husten oder Atemnot eingegangen. Des Weiteren war wichtig, ob das Tier die verordneten Medikamente wie verschrieben erhalten hatte und ob zusätzliche Medikamente verabreicht wurden. Außerdem war ein wichtiger Punkt, ob der Dobermann klinische Anzeichen anderer systemischer Erkrankungen, beispielsweise Durchfall, aufwies.

2.2. Klinische Allgemeinuntersuchung und spezielle kardiologische Untersuchung

In der klinischen Allgemeinuntersuchung wurden die Dobermänner auf eine systemische oder kardiale Erkrankung hin untersucht. Dazu wurden die Schleimhäute beurteilt, die Herz- und Atemfrequenz bestimmt und Herz sowie Lunge auskultiert. Ebenso wurde das Abdomen durchtastet und der Hautturgor und die Körpertemperatur bestimmt. Für die spezielle kardiologische Untersuchung war insbesondere die Auskultation des Herzens mit Rhythmus, Frequenz und Herznebengeräuschen sowie die zugehörige Pulsqualität und Pulsfrequenz wichtig.

2.3. Echokardiographische Untersuchung

Im Herzultraschall wurden die Herzkammern, Vorhöfe und großen Gefäße im zweidimensionalen Bild von rechts-parasternal und links-apikal beurteilt. Dabei erfolgte der Untersuchungsgang anhand internationaler Standards (THOMAS et al., 1993). In der rechts-parasternalen Längs- und Kurzachse wurde jeweils ein M-Mode durchgeführt. Der M-Mode diente der Beurteilung der Wanddicke und des Kammerinnendurchmessers des linken Ventrikels und damit der Detektion einer DCM (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; DUKES-MCEWAN, 2000; DUKES-MCEWAN et al., 2003). Der Farbdoppler wurde zur Detektion von Klappeninsuffizienzen oder Klappenstenosen und Shunts zwischen dem Lungen- und Körperkreislauf oder der rechten und linken Herzhälfte verwendet. Im Spektraldoppler wurde die Geschwindigkeit des Blutflusses in die Aorta, in die Arteria pulmonalis und das Mitraleinflussprofil bestimmt. Traten Insuffizienzen der Mitral- oder Trikuspidalklappe auf, wurde auch bei diesen die Flussgeschwindigkeit mittels Spektraldoppler gemessen (DUKES-MCEWAN, 2000). Die Herzgröße wurde zusätzlich zur Messung im M-Mode auch mittels Simpson-Scheibchen-Summations-Methode bestimmt. Dabei galt das Herz eines Dobermannes vergrößert, wenn das endsystolische Volumen des linken Ventrikels über 55 ml/m^2 oder das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels über 95 ml/m^2 betrug (WESS et al., 2010b). Zur Beurteilung der Größe des linken Atriums wurde das Verhältnis von linkem Vorhof zur Aortenwurzel im 2D-Bild in der rechts-parasternalen Kurzachse bestimmt (HANSSON et al., 2002).

2.4. Kurzzeit-EKG

Während des Ultraschalls wurde ein Kurzzeit-EKG in rechter Seitenlage angelegt. Dabei wurden die unipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven, die multipolaren Ableitungen aVR, aVL und aVF nach Goldberger sowie eine Brustwandableitung am Herzspitzenstoß aufgezeichnet (TILLEY & SMITH, 2008). Aus diesem EKG wurden der Herzrhythmus, die Herzfrequenz und die elektrische Herzachse bestimmt sowie andere Auffälligkeiten in der Morphologie notiert.

2.5. Holter-EKG

Nach dem Ultraschall wurden an der Brustwand 4-5 Stellen für die Anbringung der Elektroden des Langzeit-EKGs rasiert. Anschließend wurden diese Stellen mit medizinischem Alkohol gereinigt sowie entfettet und mit Tupfern getrocknet. Die Elektroden und das Kabel für das Langzeit-EKG wurden zunächst auf das Fell des Tieres geklebt und zusätzlich mit einem elastischen Verband fixiert. Über den Verband wurde den Tieren eine spezielle Weste angezogen, an welcher mittels eines Gurtes das Aufzeichnungsgerät fixiert wurde (WILLIS, 2010). Nach dem Starten des Geräts wurde der Dobermann aus der Klinik entlassen. Für das Langzeit-EKG wurden vier verschiedene Holter-Systeme verwendet: Amedtec ECGpro (Medizintechnik Aue GmbH, Deutschland), Custo tera (Arcon Systems GmbH, Deutschland), Televet (Engel Engineering Service GmbH, Deutschland) und Trilium (Forest Medical, USA). Die Anzahl der Elektroden war vom Hersteller des Holter-Systems vorgegeben, daher wurden bei Amedtec, Custo und Trilium jeweils 5 Elektroden verwendet, bei Televet 4 Elektroden. Die Auswertung der Langzeit-EKGs wurde mit der Software des jeweiligen Holter-Systems durchgeführt. Nach der automatischen Auswertung wurde diese manuell unter Aufsicht eines Kardiologie-Diplomates (Prof. Dr. Gerhard Wess) überprüft und meistens nachbearbeitet. Im Langzeit-EKG wurde die Anzahl von VES, Bigemini, Trigemini, Couplets, Triplets und ventrikulären Tachykardien mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 160 /min ermittelt. Ebenso wurden Fusions-Schläge und R-auf-T-Phänomene notiert. Ein weiteres Kriterium war die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz aller ventrikulären Tachyarrhythmien.

Bei 51 Untersuchungen wurde ein 48-Stunden-EKG durchgeführt, welches im Anschluss in zwei 24-Stunden-EKGs aufgeteilt wurde. So konnten zwei

unmittelbar aufeinander folgende Tage miteinander verglichen werden. Bei 10 Dobermännern wurde im Anschluss an ein 24-Stunden-EKG im Abstand von 25-41 Tagen (median 31 Tage, Mittelwert 32 Tage) erneut ein 24-Stunden-EKG durchgeführt. Damit soll überprüft werden, ob der größere Abstand eine höhere Variabilität der Rhythmusstörungen bedingt. Dabei war das erste 24-Stunden-EKG bei 5 dieser 10 Tiere ebenso Bestandteil eines 48-Stunden-EKGs. Insgesamt wurden für diese Studie folglich 61 gepaarte 24-Stunden-EKGs bzw. 117 24-Stunden-EKGs verwendet.

3. Kardiale Therapie

Während der Untersuchungen wurde eine bestehende kardiale Therapie weitergeführt. Bei Dobermännern mit systolischer Dysfunktion wurde Pimobendan verwendet. Lag ein kongestives Herzversagen vor, erhielten die Dobermänner zusätzlich Furosemid oder in einem Fall Torasemid. Spironolakton wurde teilweise ergänzend zur Entwässerung verabreicht, teilweise auch vor der Entstehung eines kongestiven Herzversagens. Zur Therapie von Arrhythmien wurden Sotalol, Amiodaron oder Flecainid jeweils alleine oder in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die ACE-Hemmer Ramipril, Imidapril oder Benazepril wurden sowohl bei Dobermännern mit systolischer Dysfunktion als auch bei Dobermännern mit Arrhythmien teilweise ergänzend eingesetzt.

Zwischen den Untersuchungen mit dem Abstand von 25-41 Tagen wurde entweder keine Therapieänderung durchgeführt oder lediglich Pimobendan neu gestartet oder abgesetzt. Dies war bei 6 Dobermännern der Fall. War eine weitere Therapieumstellung aufgrund der Befunde nötig, wurde die Untersuchung nicht für diese Studie herangezogen.

4. Einteilung der Patienten anhand der klinischen Beurteilung des Holvers

Die Dobermänner wurden anhand der im 24-Stunden-EKG vorhandenen Rhythmusstörungen in verschiedene Gruppen eingeteilt (siehe Abbildung III.1). Gruppe 1 umfasste Dobermänner mit weniger als 50 ventrikulären Extrasystolen im 24-Stunden-EKG, die als gesund hinsichtlich der Arrhythmien eingestuft wurden (CALVERT et al., 2000a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004;

WESS et al., 2017). In Gruppe 2 waren Dobermänner mit 50-300 ventrikulären Extrasystolen in 24 Stunden. Diese Gruppe war fraglich krank (GERAGHTY & WESS, 2011; WESS et al., 2017). Dobermänner mit mehr als 300 ventrikulären Extrasystolen wurden nochmals in leicht maligne oder sehr maligne Arrhythmien eingeteilt. Gruppe 3 umfasste die Dobermänner mit leicht malignen Arrhythmien. In Gruppe 4 kamen Dobermänner mit sehr malignen Arrhythmien. Arrhythmien wurden als sehr maligne eingeteilt, wenn innerhalb der 24-Stunden mindestens eine ventrikuläre Tachykardie auftrat oder wenn die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz der ventrikulären Tachyarrhythmien über 260 Schläge/min betrug, da dies das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöht (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; KLÜSER et al., 2016). Ein weiteres Kriterium für sehr maligne Arrhythmien waren mindestens 50 Couplets, da einzelne Couplets auch bei gesunden Dobermännern auftreten können (GERAGHTY & WESS, 2011), andererseits aber die Anzahl von Couplets negativ mit der linksventrikulären Fractional Shortening und damit positiv mit der Schwere der DCM korreliert (CALVERT et al., 2000b). Zusätzlich konnte ein erhöhtes Risiko für einen Sekudentod bei einer höheren Anzahl an Couplets festgestellt werden, welches jedoch nicht statistisch signifikant war (KLÜSER et al., 2016).

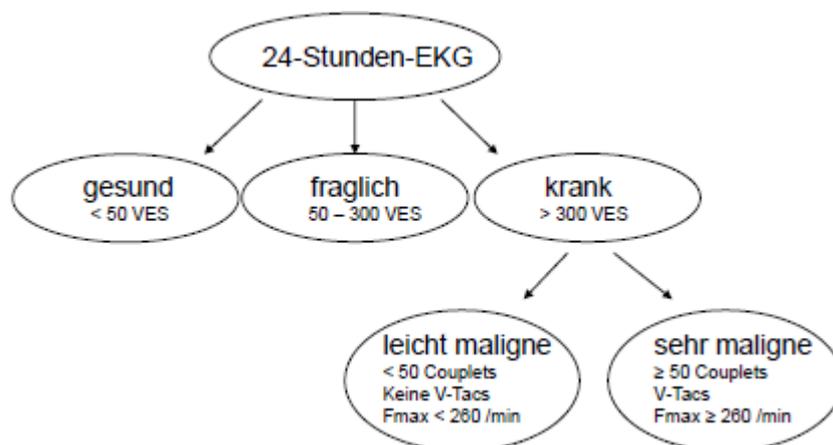


Abbildung III.1. Eingruppierung anhand der klinischen Diagnose. VES = ventrikuläre Extrasystolen. V-Tacs = ventrikuläre Tachykardien. Fmax = maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz

5. Statistische Datenanalyse

Für die statistische Auswertung wurde das frei verfügbare Programm R verwendet. Die Anzahl der 24-Stunden-EKGs und der verwendeten

Dobermänner sowie die Alters- und Gewichtsverteilung bei der ersten Untersuchung wurden deskriptiv ermittelt. Die Analyse der Variabilität der Arrhythmien zwischen den verschiedenen Tagen wurde zunächst für die beiden konsekutiven Tage durchgeführt und in einem zweiten Schritt für alle 61 gepaarten 24-Stunden-EKGs, sodass sowohl die konsekutiven Tage als auch die EKGs mit einem Abstand zwischen 25 und 41 Tagen eingeschlossen wurden.

5.1. Reproduzierbarkeit der Diagnose

Um die klinische Aussagekraft des 24-Stunden-EKGs und die Therapie-Entscheidung der einzelnen Tage zu beurteilen, wurden die 24-Stunden-EKGs in vier Gruppen (gesund, fraglich krank, leicht maligne Arrhythmien und sehr maligne Arrhythmien) eingeteilt. Die Einteilung wurde zunächst vergleichend mittels Tabellen dargestellt, anschließend wurde der Cohen's Kappa Koeffizient und der gewichtete Kappa Koeffizient bestimmt. Der Kappa Koeffizient kann in verschiedene Grade der Übereinstimmung eingeteilt werden: < 0,00 schlechte Übereinstimmung; 0,00-0,20 leichte Übereinstimmung; 0,21-0,40 = befriedigende Übereinstimmung; 0,41-0,60 = mäßige Übereinstimmung; 0,61-0,80 = wesentliche Übereinstimmung; > 0,80 = fast perfekte Übereinstimmung (LANDIS & KOCH, 1977). Die Wichtung von Kappa erfolgte durch die Formel $w = x^2$, wobei x die Entfernung von der Diagonale beschrieb. Durch die Wichtung wurde beispielsweise dem Unterschied zwischen Gruppe 1 und 4 ein größerer Wert beigemessen als dem Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 oder auch 3 und 4.

5.2. Variabilität von komplexen Arrhythmien

Die komplexen Arrhythmie-Arten, die bei den Untersuchungen für diese Studie aufgetreten sind, umfassen Couplets, Triplets, Bigemini, Trigemini, ventrikuläre Tachykardien und Fusions-Schläge. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Formen und die Übereinstimmung an beiden Tagen wurden ermittelt. Der Anteil an gepaarten 24-Stunden-EKGs mit der komplexen Arrhythmie-Form an lediglich einem der beiden Tage im Vergleich zur Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs, die diese Arrhythmie-Form aufweisen, wurde berechnet. Der Maximalwert, Minimalwert und Median dieser Arrhythmie-Arten wurde jeweils getrennt bestimmt für gepaarte 24-Stunden-EKGs, die diese Arrhythmie an

beiden Tagen aufwiesen, sowie für gepaarte 24-Stunden-EKGs, bei denen sie nur an einem Tag auftrat. Die Differenz zwischen beiden Tagen wurde bei den gepaarten 24-Stunden-EKGs mit der Arrhythmie an beiden Tagen ebenfalls als Maximalwert, Minimalwert und Median berechnet.

Da in keinem der 24-Stunden-EKGs ein R-auf-T-Phänomen auftrat, wurden R-auf-T-Phänomene aus der statistischen Auswertung herausgenommen.

5.3. Reproduzierbarkeit der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz

Die 24-Stunden-EKGs wurden hinsichtlich der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz in zwei Gruppen eingeteilt. Als leicht maligne wurden Arrhythmien mit einer maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz unter 260 Schlägen/Minute angesehen. Eine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 260 Schlägen/Minute wurde aufgrund des erhöhten Risikos für einen Sekudentod als sehr maligne eingeteilt (KLÜSER et al., 2016). Der Anteil an gepaarten 24-Stunden-EKGs mit einem Wechsel über diese Grenze sowie der Anteil mit beiden Tagen unterhalb und beiden Tagen oberhalb wurde bestimmt und darüber die Reproduzierbarkeit berechnet. Anschließend wurde die Verteilung der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz graphisch mittels Bland-Altman-Plot dargestellt und die 1,96-fache Standardabweichung ermittelt.

5.4. Variabilität der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen

Die prozentuale Variabilität der ventrikulären Extrasystolen wurde für jedes

einzelne Paar über die Formel
$$\frac{\text{Maximale Anzahl} - \text{Minimale Anzahl}}{\text{Maximale Anzahl}} * 100$$
 bestimmt.

Hierbei entspricht der Tag mit der höheren Anzahl an VES der maximalen Anzahl, der Tag mit der geringeren Anzahl an VES gibt die minimale Anzahl an VES vor. Von der prozentualen Variabilität wurde jeweils der Mittelwert sowie das 0, 10, 25, 50, 75, 90 und 100 %-Perzentil angegeben. Dies wurde zunächst für alle gepaarten 24-Stunden-EKGs durchgeführt, anschließend wurden die gepaarten 24-Stunden-EKGs mit weniger als 50 VES an beiden Tagen ausgeschlossen und diese getrennt analysiert. Die Differenzen wurden ebenfalls zunächst für alle 24-Stunden-EKGs und im Anschluss getrennt für mehr als 50 VES und weniger als 50 VES absolut bestimmt und erneut Mittelwert sowie das 0, 10, 25, 50, 75, 90 und 100 %-Perzentil angegeben.

Zusätzlich wurde die Verteilung der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen graphisch mittels Bland-Altman-Plot dargestellt und die 1,96-fache Standardabweichung ermittelt.

IV. ERGEBNISSE

1. Patienten

Insgesamt wurden 46 Dobermänner in die Auswertung einbezogen. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung war der jüngste Dobermann 1,8 Jahre alt, der älteste Dobermann 12,5 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Dobermänner lag bei 6,4 Jahren, der Median bei 6,0 Jahren. Von den 46 Dobermännern waren 21 männlich. Das durchschnittliche Gewicht der Dobermänner zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung betrug 35,7 kg (median 35,0 kg), der leichteste Dobermann wog 24,5 kg, der schwerste Dobermann 54,8 kg.

Insgesamt wurden 117 24-Stunden-EKGs von diesen 46 Dobermännern aufgezeichnet, da bei 5 Tieren das 24-Stunden-EKG nach einem Monat im Anschluss an ein 48-Stunden-EKG erfolgte. Die maximale Anzahl an 24-Stunden-EKGs bei einem einzelnen Dobermann betrug 7 (3 48-Stunden-EKGs sowie eines nach einem Monat), minimal 2.

2. Kardiale Therapie

Dreiundzwanzig Dobermänner erhielten Pimobendan während aller eingeschlossenen Untersuchungen in einer durchschnittlichen Dosierung von 0,27 mg/kg zweimal täglich (minimal 0,12 mg/kg, maximal 0,67 mg/kg, median 0,27 mg/kg). Sechs weitere Dobermänner erhielten Pimobendan an einer der beiden Untersuchungen mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,25 mg/kg zweimal täglich (minimal 0,24 mg/kg, maximal 0,27 mg/kg, median 0,25 mg/kg). Der ACE-Hemmer Ramipril wurde 20 Dobermännern zweimal täglich in einer Dosierung von durchschnittlich 0,14 mg/kg (minimal 0,07 mg/kg, maximal 0,18 mg/kg, median 0,14 mg/kg) verabreicht. Drei Dobermänner erhielten alternativ den ACE-Hemmer Benazepril in einer durchschnittlichen Dosierung von 0,29 mg/kg (minimal 0,26 mg/kg, maximal 0,32 mg/kg, median 0,29 mg/kg) und ein Dobermann Imidapril in einer Dosierung von 2,11 mg/kg. Sotalol wurde bei 14 Dobermännern in einer Dosierung von durchschnittlich 1,13 mg/kg (minimal 0,72 mg/kg, maximal 1,66 mg/kg, median 1,06 mg/kg) zweimal täglich verwendet. Zehn Dobermänner erhielten Flecainid in einer

durchschnittlichen Dosierung von 3,12 mg/kg (minimal 2,36 mg/kg, maximal 4,08 mg/kg, median 3,1 mg/kg) zweimal täglich. Amiodaron wurde 4 Dobermännern in einer Dosierung von durchschnittlich 6,64 mg/kg (minimal 5,65 mg/kg, maximal 9,49 mg/kg, median 5,71 mg/kg) ein- bis zweimal täglich gegeben.

Zur Entwässerung wurden 2 Dobermännern Furosemid in einer durchschnittlichen Dosierung von 2,71 mg/kg (minimal 2,04 mg/kg, maximal 3,37 mg/kg) dreimal täglich verabreicht. Torasemid wurde ebenso bei 2 Dobermännern in einer Dosierung von durchschnittlich 0,23 mg/kg (minimal 0,21 mg/kg, maximal 0,25 mg/kg) ein- bis zweimal täglich gegeben. Drei Dobermänner erhielten Spironolakton in einer Dosierung von durchschnittlich 2,20 mg/kg (minimal 2,04 mg/kg, maximal 2,32 mg/kg, median 2,25 mg/kg) ein- bis zweimal täglich.

3. Reproduzierbarkeit der Diagnose

Von den 117 24-Stunden-EKGs sind 66 normal und enthalten folglich weniger als 50 VES. Als fraglich mit 50-300 VES sind 21 EKGs eingestuft. Vier 24-Stunden-EKGs enthalten leicht maligne Arrhythmien mit über 300 VES. Mindestens eines der 3 Malignitätskriterien über 50 Couplets, Auftreten einer oder mehrerer ventrikulärer Tachykardien sowie eine Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 260 /min wurde in 26 24-Stunden-EKGs erfüllt, sodass diese EKGs in die Gruppe sehr maligne Arrhythmien eingestuft wurden. Die Verteilung der Gruppen auf die beiden aufeinanderfolgenden Tage ist in Tabelle 1 zu sehen. Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass 3 Tiere (5,9 % der 51 Paare) zwischen gesund und krank wechseln: 1 Tier ist am ersten Tag in Gruppe 1 = gesund, am zweiten Tag in Gruppe 4 = sehr maligne Arrhythmien und jeweils 1 Tier ist am zweiten Tag gesund (Spalte 1), hat aber am ersten Tag leicht maligne (Zeile 3) bzw. sehr maligne Arrhythmien (Zeile 4). Innerhalb der nicht als gesund eingestuften Tiere ist die Entscheidung bezüglich einer Therapie zu beachten: Tiere in Gruppe 2 und 3 (fraglich krank sowie leicht maligne Arrhythmien) benötigen keine Therapie, während Tiere in Gruppe 4 (sehr maligne Arrhythmien) zwingend eine Therapie erhalten sollten. Hier zeigt sich, dass zwei Tiere am ersten Tag in Gruppe 4 sind (Zeile 4), am

zweiten Tag jedoch fraglich krank (Spalte 2) und somit am zweiten Tag keine Therapie erhalten würden. Dies findet sich auch umgekehrt: zwei Tiere sind am ersten Tag fraglich krank (Zeile 2), weisen aber am zweiten Tag sehr maligne Arrhythmien auf (Spalte 4). Außerdem gibt es einen Dobermann, der am ersten Tag leicht maligne Arrhythmien, am zweiten Tag sehr maligne Arrhythmien zeigt (Zeile 3, Spalte 4). Somit unterscheidet sich die Therapie zwischen dem ersten und dem zweiten Tag insgesamt bei 5 Tieren (9,8 % der 51 Paare).

Tabelle 1. Einteilung der 24-Stunden-EKGs anhand der klinischen Diagnose an den aufeinanderfolgenden Tagen. Dabei bedeutet Gruppe 1 unter 50 VES (gesund), Gruppe 2 50-300 VES (fraglich krank), Gruppe 3 über 300 VES ohne Malignitätskriterien (leicht maligne Arrhythmien) und Gruppe 4 über 300 VES mit Malignitätskriterien (sehr maligne Arrhythmien). VES = ventrikuläre Extrasystole

		Gruppe Tag 2			
		1	2	3	4
Gruppe Tag 1	1	25	1	0	1
	2	4	5	0	2
	3	1	0	0	1
	4	1	2	0	8

Der Cohen's Kappa Koeffizient beurteilt die Übereinstimmung an beiden Tagen und beträgt für die aufeinanderfolgenden Tage 0,57. Der gewichtete Kappa Koeffizient, der einen größeren Unterschied in der Einteilung in die Gruppe stärker gewichtet, beträgt 0,71. Hierbei kann bei einem Kappa Koeffizienten von mehr als 0,60 von einer wesentlichen Übereinstimmung ausgegangen werden, was sich damit deckt, dass lediglich 5,9 % der Tiere zwischen gesund und krank wechseln bzw. 9,8 % der kranken Tiere an einem Tag fälschlicherweise keine Therapie erhalten würden.

In einem zweiten Schritt wurden auch die 24-Stunden-EKGs nach einem Monat in die Auswertung eingeschlossen. Die Verteilung der Gruppen auf die verschiedenen Tage ist in Tabelle 2 dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass die Anzahl der Tiere, welche zwischen gesund und krank (also zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3/4) wechseln, auf 5 ansteigt, da jeweils zusätzlich ein

Dobermann, der am ersten Tag gesund war, am zweiten Tag leicht maligne bzw. sehr maligne Arrhythmien aufweist. Dies entspricht 8,1 % der 61 Paare. Die Anzahl der kranken Paare, die zwischen keiner Therapie und Therapie (Gruppe 2/3 und Gruppe 4) wechseln, steigt auf 7 (11,5 %). Die beiden zusätzlichen Tiere weisen am ersten Tag sehr maligne Arrhythmien auf, am zweiten Tag ist ein Dobermann fraglich krank, der zweite Dobermann zeigt leicht maligne Arrhythmien (Zeile 4, Spalte 2 und 3). Der Cohen's Kappa Koeffizient liegt bei 0,54 und der gewichtete Kappa Koeffizient bei 0,66. Somit zeigt der gewichtete Kappa Koeffizient weiterhin eine wesentliche Übereinstimmung, ist jedoch gesunken. Dies spiegelt sich in der höheren Anzahl an Tieren, die auch zwischen gesund und krank bzw. zwischen Therapie und keiner Therapie wechseln, wider.

Tabelle 2. Einteilung der 24-Stunden-EKGs anhand der klinischen Diagnose an allen Tagen (aufeinanderfolgende Tage und Untersuchungen nach einem Monat). Dabei bedeutet Gruppe 1 unter 50 VES (gesund), Gruppe 2 50-300 VES (fraglich krank), Gruppe 3 über 300 VES ohne Malignitätskriterien (leicht maligne Arrhythmien) und Gruppe 4 über 300 VES mit Malignitätskriterien (sehr maligne Arrhythmien). VES = ventrikuläre Extrasystole

		Gruppe anderer Tag			
		1	2	3	4
Gruppe Tag 1	1	29	1	1	2
	2	4	6	0	2
	3	1	0	0	1
	4	1	3	1	9

4. Variabilität von komplexen Arrhythmien

In den 24-Stunden-EKGs traten Couplets, Triplets, Bigemini, Trigemini, ventrikuläre Tachykardien und Fusionsschläge auf. R-auf-T-Phänomene wurden nicht beobachtet.

4.1. Prävalenz und Reproduzierbarkeit von komplexen Arrhythmien

In 29 der 51 gepaarten 24-Stunden-EKGs an aufeinanderfolgenden Tagen traten an mindestens einem der beiden Tage komplexe Arrhythmien auf,

wobei 7 dieser Paare (24,1 %) nur an einem Tag komplexe Arrhythmien aufwiesen. Couplets wurden bei 26 Paaren gefunden. Sieben dieser 26 Paare (26,9 %) hatten nur an einem Tag Couplets. Triplets traten bei 11 Paaren auf, wobei 6 Paare (54,5 %) nur an einem Tag Triplets aufwiesen. Bigemini wurden bei 20 Paaren gefunden, wobei bei 10 dieser Paare (50,0 %) nur an einem Tag Bigemini zu finden waren. Trigemini traten bei 14 Paaren auf, wobei 5 Paare (35,7 %) Trigemini nur an einem Tag aufwiesen. Ventrikuläre Tachykardien wurden bei 11 Paaren festgestellt, wobei bei 7 Paaren (63,6 %) diese nur an einem Tag auftraten. Fusionsschläge traten bei 5 Paaren auf, wovon 3 Paare (60,0 %) nur an einem Tag Fusionsschläge hatten. Für die Reproduzierbarkeit wurden die Paare, die die jeweilige Arrhythmie an beiden Tagen aufwiesen, mit den Paaren, die diese Arrhythmie an keinem Tag aufwiesen, addiert. Somit wurde die Anzahl an Paaren ermittelt, die hinsichtlich dieser Arrhythmie an beiden Tagen gleich waren. Diese Anzahl wurde durch die Gesamt-Anzahl der Paare (51) geteilt und anschließend mit 100 multipliziert, um die Reproduzierbarkeit zu ermitteln. Die zugehörige Formel lautet:

$$\frac{\text{Anzahl mit Couplets an beiden Tagen} + \text{Anzahl ohne Couplets an beiden Tagen}}{\text{Gesamtanzahl an Paaren}} * 100$$

Tabelle 3 zeigt die Prävalenz und Reproduzierbarkeit der ventrikulären Arrhythmien. Die Reproduzierbarkeit beträgt durchgängig über 80 %. Die Reproduzierbarkeit der komplexen Arrhythmien insgesamt liegt bei 86,3 %. Dies bedeutet, dass lediglich 13,7 % der Tiere an einem Tag mindestens eine komplexe Arrhythmieform aufweisen, an dem zweiten Tag jedoch gar keine komplexe Arrhythmie aufweisen.

Tabelle 3. Prävalenz und Reproduzierbarkeit der komplexen Arrhythmien an aufeinanderfolgenden Tagen. Anzahl Paare = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an mindestens einem Tag; Prävalenz Paare = Prävalenz der gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an mindestens einem Tag unter allen gepaarten 24-Stunden-EKGs; Anzahl an 24-Stunden-EKGs = Anzahl an 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet; Prävalenz 24-Stunden-EKGs: Prävalenz der 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet unter allen 24-Stunden-EKGs; Anzahl an nur einem Tag = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs, welche nur an einem Tag mindestens ein Couplet aufweisen; Anteil an nur einem Tag (%) = Anzahl an nur einem Tag / Anzahl an Paaren * 100; komplexe Arrhythmie = irgendeine der komplexen Arrhythmieformen.

	Couplet	Triplet	Bigeminus	Trigeminus	Ventrikuläre Tachykardie	Fusions-schlag	Komplexe Arrhythmie
Anzahl Paare	26	11	20	14	11	5	29
Prävalenz Paare (%)	51,0	21,6	39,2	27,5	21,6	9,8	56,9
Anzahl 24-Stunden-EKGs	45	16	30	23	15	7	51
Prävalenz 24-Stunden-EKGs (%)	44,1	15,7	29,4	22,5	14,7	6,9	50,0
Anzahl an nur einem Tag	7	6	10	5	7	3	7
Anteil an nur einem Tag (%)	26,9	54,5	50,0	35,7	63,6	60,0	24,1
Reproduzierbarkeit (%)	86,3	88,2	80,4	90,2	86,3	94,1	86,3

In einem zweiten Schritt wurden auch hier die 24-Stunden-EKGs nach einem Monat in die Auswertung mit eingeschlossen. In 37 der 61 gepaarten 24-Stunden-EKGs traten komplexe Arrhythmien auf, wobei 12 dieser Paare (32,4 %) nur an einem Tag komplexe Arrhythmien aufwiesen. Couplets wurden bei 34 Paaren gefunden. Dreizehn dieser 34 Paare (38,2 %) hatten nur an einem Tag Couplets. Triplets traten bei 12 Paaren auf, wobei die Hälfte davon (6 Paare) nur an einem Tag Triplets aufwiesen. Bigemini wurden bei 23 Paaren gefunden, wobei bei 12 dieser Paare (52,2 %) nur an einem Tag Bigemini zu finden waren. Trigemini traten bei 18 Paaren auf, wobei 6 (33,3 %) Trigemini nur an einem Tag aufwiesen. Ventrikuläre Tachykardien wurden bei 12 Paaren festgestellt, wobei bei 8 Paaren (66,7 %) diese nur an einem Tag auftraten. Fusionsschläge traten bei 5 Paaren auf, wovon 3 Paare (60,0 %) nur an einem Tag Fusionsschläge hatten. Für die Reproduzierbarkeit wurden, wie

oben bereits erläutert, die Paare, die die jeweilige Arrhythmie an beiden Tagen aufwiesen, mit den Paaren, die diese Arrhythmie an keinem Tag aufwiesen, addiert. Somit wurde die Anzahl an Paaren ermittelt, die hinsichtlich dieser Arrhythmie an beiden Tagen gleich waren. Diese Anzahl wurde durch die Gesamt-Anzahl der Paare (61) geteilt und anschließend mit 100 multipliziert, um die Reproduzierbarkeit zu ermitteln. Die zugehörige Formel lautet:

$$\frac{\text{Anzahl mit Couplets an beiden Tagen} + \text{Anzahl ohne Couplets an beiden Tagen}}{\text{Gesamtanzahl an Paaren}} * 100$$

Tabelle 4 zeigt die Prävalenz und Reproduzierbarkeit der ventrikulären Arrhythmien. Die Reproduzierbarkeit ist im Vergleich zu der Auswertung an den aufeinanderfolgenden Tagen leicht gesunken, die Reproduzierbarkeit der Couplets beträgt nun 78,7 %. Die übrigen komplexen Arrhythmien weisen weiterhin eine Reproduzierbarkeit über 80,0 % auf. Die Reproduzierbarkeit jedweder komplexer Arrhythmie ist von 86,3 % auf 80,3 % gesunken.

Tabelle 4. Prävalenz und Reproduzierbarkeit der komplexen Arrhythmien an aufeinanderfolgenden Tagen sowie nach einem Monat. Anzahl an Paaren = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an mindestens einem Tag; Prävalenz Paare = Prävalenz der gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an mindestens einem Tag unter allen gepaarten 24-Stunden-EKGs; Anzahl an 24-Stunden-EKGs = Anzahl an 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet; Prävalenz 24-Stunden-EKGs: Prävalenz der 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet unter allen 24-Stunden-EKGs; Anzahl an nur einem Tag = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs, welche nur an einem Tag mindestens ein Couplet aufweisen; Anteil an nur einem Tag (%) = Anzahl an nur einem Tag / Anzahl an Paaren * 100; komplexe Arrhythmie = irgendeine der komplexen Arrhythmieformen.

	Couplet	Triplet	Bigeminus	Trigeminus	Ventrikuläre Tachykardie	Fusions-schlag	Komplexe Arrhythmie
Anzahl Paare	34	12	23	18	12	5	37
Prävalenz Paare (%)	55,7	19,7	37,7	29,5	19,7	8,2	60,7
Anzahl 24-Stunden-EKGs	51	17	34	30	16	7	55
Prävalenz 24-Stunden-EKGs (%)	43,6	14,5	29,0	25,6	13,7	6,0	47,0
Anzahl an nur einem Tag	13	6	12	6	8	3	12
Anteil an nur einem Tag (%)	38,2	50,0	52,2	33,3	66,7	60,0	32,4
Reproduzierbarkeit (%)	78,7	90,1	80,3	90,1	86,9	96,7	80,3

4.2. Variabilität der Anzahl an komplexen Arrhythmien

Die Variabilität der Anzahl an komplexen Arrhythmien wurde für jede komplexe Form einzeln bestimmt, wobei jeweils Minimalwert, Maximalwert und Median berechnet wurden. Dabei wurde zwischen den Paaren mit dieser komplexen Form an beiden Tagen und den Paaren mit dieser komplexen Form an nur einem Tag unterschieden. Bei den Paaren mit der komplexen Form an beiden Tagen wurde zusätzlich die Differenz bestimmt. R-auf-T-Phänomene wurden in diesen Tabellen nicht integriert, da sie in keinem 24-Stunden-EKG auftraten, damit eine Prävalenz von 0 % und eine Reproduzierbarkeit von 100 % aufwiesen. In Tabelle 5 sind die jeweiligen Werte für die einzelnen Formen der komplexen Arrhythmien angegeben. Betrachtet man die Paare, die lediglich an

einem der beiden Tage die komplexe Arrhythmie aufweisen, so ist hier die Anzahl dieser komplexen Arrhythmie im Median sehr niedrig mit Werten zwischen 1 (Bigeminus) und 5 (Trigeminus). Jedoch gibt es einzelne Paare, die hier deutlich abweichen, so hatte ein Dobermann an einem Tag keinen Trigeminus, am anderen Tag aber 395. Haben die Paare an beiden Tagen die jeweilige Arrhythmie, so ist hier der Median bei den Couplets und Fusionsschlägen niedrig, folglich haben viele Dobermänner nur wenige Couplets oder Fusionsschläge, wohingegen immer mindestens 5 Trigemini, im Median 32 auftraten. Die maximale Anzahl an Couplets und Bigemini ist mit jeweils gut 1200 sehr hoch. Die Differenz der beiden Tage liegt im Median wiederum bei Couplets und Fusionsschlägen sehr niedrig, dies spiegelt die Tatsache wider, dass es viele Paare mit wenigen Couplets und Fusionsschlägen gibt. Andererseits ist die maximale Differenz bei den Couplets mit 747 sehr hoch, sodass hier bei den Couplets eine starke Streuung der Differenz vorliegt. Eine hohe mediane Differenz wie bei den Bigemini kann lediglich auftreten, wenn es auch im Median hohe Werte gibt.

Tabelle 5. Variabilität der komplexen Arrhythmien an aufeinanderfolgenden Tagen. Anzahl an Paaren = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an mindestens einem Tag; Anzahl an nur einem Tag = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs, welche nur an einem Tag mindestens ein Couplet aufweisen; Nur an einem Tag = Maximalwert, Minimalwert, Median und Mittelwert an Couplets unter den gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an nur einem Tag; An beiden Tagen = Maximalwert, Minimalwert, Median und Mittelwert an Couplets unter den gepaarten 24-Stunden-EKGs mit Couplets an beiden Tagen; Differenz zwischen beiden Tagen = Differenz an Couplets zwischen den beiden Tagen, wenn an beiden Tagen Couplets aufgetreten sind

		Couplet	Triplet	Bigeminus	Trigeminus	Ventrikuläre Tachykardie	Fusions-Schlag
Anzahl Paare		26	11	20	14	11	5
Anzahl an nur einem Tag		7	6	10	5	7	3
Nur an einem Tag	Maximalwert	17	5	15	395	6	2
	Minimalwert	1	1	1	1	1	1
	Median	2,0	2,0	1,0	5,0	2,0	2,0
An beiden Tagen	Maximalwert	1223	374	1230	940	569	8
	Minimalwert	1	2	1	5	2	1
	Median	4,0	54,0	71,0	32,5	24,0	5,5
Differenz	Maximalwert	747	330	673	542	538	6
	Minimalwert	0	11	5	1	13	4
	Median	2,0	75,0	89,0	10,0	61,0	5,0

Tabelle 6 schließt die 24-Stunden-EKGs nach einem Monat mit ein, sodass hier 61 gepaarte 24-Stunden-EKGs zugrunde liegen. Die größte Veränderung im Vergleich zu den aufeinanderfolgenden Tagen ist bei dem Maximalwert an Couplets zu finden, wenn die Couplets nur an einem Tag aufgetreten sind. Dieser Wert steigt von 17 auf 689 an. Die übrigen Werte sind vergleichbar zu den aufeinanderfolgenden Tagen.

Tabelle 6. Variabilität der komplexen Arrhythmien an aufeinanderfolgenden Tagen sowie nach einem Monat. Anzahl an Paaren = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an mindestens einem Tag; Anzahl an nur einem Tag = Anzahl an gepaarten 24-Stunden-EKGs, welche nur an einem Tag mindestens ein Couplet aufweisen; Nur an einem Tag = Maximalwert, Minimalwert, Median und Mittelwert an Couplets unter den gepaarten 24-Stunden-EKGs mit mindestens einem Couplet an nur einem Tag; An beiden Tagen = Maximalwert, Minimalwert, Median und Mittelwert an Couplets unter den gepaarten 24-Stunden-EKGs mit Couplets an beiden Tagen; Differenz zwischen beiden Tagen = Differenz an Couplets zwischen den beiden Tagen, wenn an beiden Tagen Couplets aufgetreten sind;

		Couplet	Triplet	Bigeminus	Trigeminus	Ventrikuläre Tachykardie	Fusions-Schlag
Anzahl Paare		34	12	23	18	12	5
Anzahl an nur einem Tag		13	6	12	6	8	3
Nur an einem Tag	Maximalwert	689	5	23	403	6	2
	Minimalwert	1	1	1	1	1	1
	Median	2,0	2,0	1,0	9,0	1,5	1,0
An beiden Tagen	Maximalwert	1223	374	1230	940	569	8
	Minimalwert	1	2	1	2	2	1
	Median	4,0	44,0	105,0	37,5	23,5	5,5
Differenz	Maximalwert	747	330	673	542	538	6
	Minimalwert	0	11	5	1	3	4
	Median	4,0	64,0	108,0	20,0	61,0	5,0

5. Reproduzierbarkeit der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz

Die Reproduzierbarkeit der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz wurde bestimmt, indem die 24-Stunden-EKGs anhand ihrer maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz unterteilt wurden. Die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz wird hierbei ermittelt, indem die schnellste VES im 24-Stunden-EKG gesucht wird und dessen Schlag-zu-Schlag-Frequenz gemessen wird. Schlag-zu-

Schlag-Frequenzen unter 260 /min beinhalten ein geringeres Risiko für einen plötzlichen Herztod als Schlag-zu-Schlag-Frequenzen über 260 /min (KLÜSER et al., 2016), sodass dieser Grenzwert herangezogen wurde. Von den 51 gepaarten 24-Stunden-EKGs an den aufeinanderfolgenden Tagen konnten 45 gepaarte 24-Stunden-EKGs in die Auswertung aufgenommen werden, da bei 6 Tieren an mindestens einem Tag keine VES auftrat und daher keine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz bestimmt werden konnte. Von diesen 45 gepaarten 24-Stunden-EKGs lag die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz bei 12 an beiden Tagen unter 260 /min (26,7 %) und bei 20 an beiden Tagen über 260 /min (44,4 %). Die übrigen 13 gepaarten 24-Stunden-EKGs (28,9 %) wiesen an einem Tag eine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz unter 260 /min und an dem anderen Tag über 260 /min. Daher stimmten 32 der 45 gepaarten 24-Stunden-EKGs an beiden Tagen überein und die Reproduzierbarkeit der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz an aufeinanderfolgenden Tagen betrug 71,1 %.

Von den insgesamt durchgeführten 61 Untersuchungen konnten nur 55 in die Auswertung einbezogen werden, da bei 6 gepaarten 24-Stunden-EKGs an mindestens einem der beiden Tage keine VES auftraten und daher keine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz bestimmt werden konnte. Bei 16 gepaarten 24-Stunden-EKGs (29,1 %) lag die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz an beiden Tagen unter 260 /min. Bei weiteren 16 gepaarten 24-Stunden-EKGs (29,1 %) betrug die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz an einem Tag unter 260 /min und an dem anderen Tag über 260 /min. Die übrigen 23 gepaarten 24-Stunden-EKGs (41,8 %) wiesen an beiden Tagen eine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 260 /min auf. Die Reproduzierbarkeit der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz belief sich daher auf 70,9 %.

Die Verteilung der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz auf die aufeinanderfolgenden Tage mit den 45 eingeschlossenen gepaarten 24-Stunden-EKGs ist in Abbildung IV.1 mittels eines Bland-Altman-Plots zu sehen. Die mittlere Differenz (Mean) beträgt 16,6 Schläge/min, folglich ist die Schlag-zu-Schlag-Frequenz am ersten Tag im Durchschnitt etwas höher als am zweiten Tag. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt 127 Schläge/min. Folglich liegt die Schlag-zu-Schlag-Frequenz am zweiten Tag bei

95 % der Paare zwischen 110,4 Schlägen/min unterhalb und 143,6 Schlägen/min oberhalb des ersten Tages. Die Differenz betrug bei insgesamt 7 Tieren mehr als 100 Schläge/min. Der stärkste Abfall in der Schlag-zu-Schlag-Frequenz (höchster Punkt im Bland-Altman-Plot) betrug 172 Schläge/min und erfolgte von 395 Schlägen/min auf 223 Schläge/min. Der stärkste Anstieg hingegen erfolgte um 133 Schläge/min von 242 Schlägen/min auf 375 Schläge/min. Die meisten Paare haben jedoch eine geringe Differenz, sind also in der Graphik um den Mittelwert herum angeordnet, vor allem im niedrigen Bereich sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tagen nicht stark ausgeprägt. Abbildung IV.2 zeigt den Bland-Altman-Plot einschließlich der 24-Stunden-EKGs nach einem Monat. Hierbei steigt die mittlere Differenz leicht auf 17,2 Schläge/min, die 1,96-fache Standardabweichung beträgt nun 124 Schläge/min. Zu den 7 Tieren mit mehr als 100 Schlägen/min Differenz ist ein Tier durch den höheren Abstand hinzugekommen.

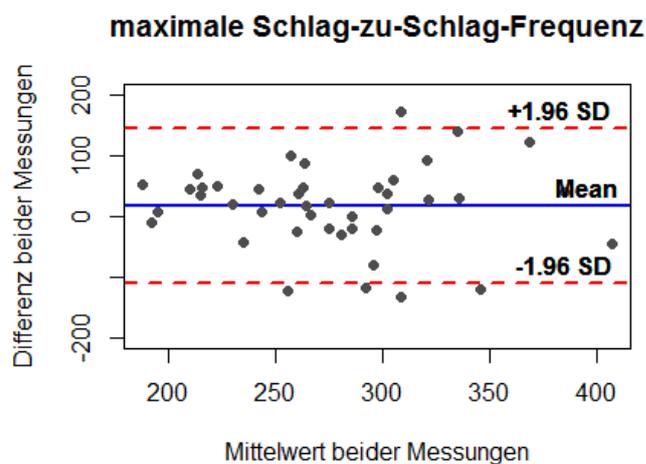


Abbildung IV.1. Bland-Altman-Plot über die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz der 24-Stunden-EKGs an aufeinanderfolgenden Tagen

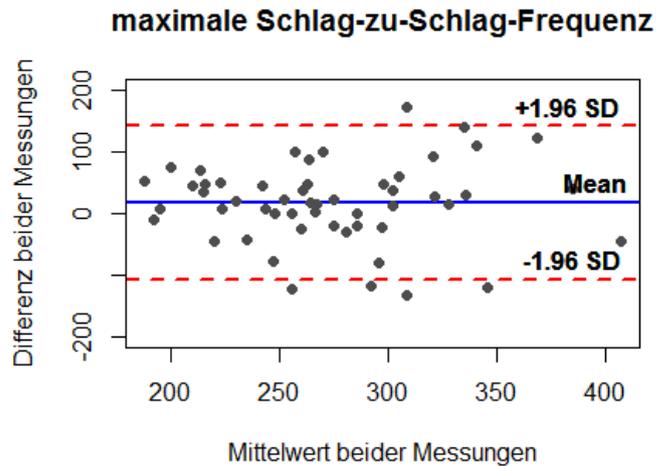


Abbildung IV.2. Bland-Altman-Plot über die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz aller gepaarten 24-Stunden-EKGs

6. Variabilität der ventrikulären Extrasystolen

Die Variabilität der ventrikulären Extrasystolen wurde zunächst prozentual für die 24-Stunden-EKGs an aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt, daraufhin wurden auch die 24-Stunden-EKGs nach einem Monat eingeschlossen. Im Anschluss daran wurden die gepaarten 24-Stunden-EKGs eingeschlossen, die an mindestens einem Tag über 50 VES aufwiesen, und die übrigen 24-Stunden-EKGs mit weniger als 50 VES getrennt ausgewertet. Diese beiden Gruppen wurden ebenfalls getrennt für die aufeinanderfolgenden Tage und für alle Zeitintervalle analysiert.

Die absolute Differenz der ventrikulären Extrasystolen wurde ebenfalls für alle 24-Stunden-EKGs und für mehr bzw. weniger als 50 VES getrennt ermittelt. Dies erfolgte wieder zunächst für die aufeinanderfolgenden Tage und im Anschluss für alle Zeitintervalle.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 für die aufeinanderfolgenden Tage mit Mittelwert, 0, 25, 50, 75 und 100 % Perzentil angegeben. Der Median liegt bei 50,0 %, das 75 % Perzentil jedoch bereits bei 80,5 %. Daher unterscheiden sich die beiden Tage im Durchschnitt um 50 %, jedoch beträgt der Unterschied bei einem Viertel der Tiere über 80 %. Kranke Dobermänner mit über 50 VES in 24 Stunden weisen hierbei eine höhere Variabilität auf, der Median steigt auf 58,2 % und das 75 % Perzentil auf 82,4 %. Dementsprechend haben gesunde

Tiere eine geringere Variabilität, im Median von 42,4 %.

Bei den absoluten Zahlen fällt vor allem ein Ausreißer nach oben mit 24 499 VES Differenz sehr auf, das 75 % Perzentil ist mit 271 VES bereits deutlich niedriger. Die mediane Differenz von 27 VES verzehnfacht sich auf 270 VES, wenn nur kranke Tiere eingeschlossen werden. Da gesunde Tiere jedoch maximal 50 VES aufweisen dürfen und daher auch nur eine maximale Differenz von 50 VES bei gesunden Tieren vorkommen kann, ist die Steigerung der absoluten Differenz nicht verwunderlich.

Im Anhang in Tabelle 9 sind zusätzlich das 10 % Perzentil und das 90 % Perzentil enthalten. Hier wird ersichtlich, dass jeder zehnte kranke Dobermann eine Variabilität von über 93,7 % aufweist. Genauso haben auch 10 % der Dobermänner eine Variabilität von unter 1,1 %.

Tabelle 8 gibt die entsprechenden Werte für die 24-Stunden-EKGs mit allen Zeitintervallen an. Hier beträgt die Variabilität im Durchschnitt 47,8 %, ist also im Vergleich zu den aufeinanderfolgenden Tagen leicht besser geworden. Das 75 % Perzentil ist jedoch von 80,5 % auf 82,4 % gestiegen, folglich haben mehr Dobermänner eine höhere Variabilität. Für die kranken Dobermänner ist die Variabilität im Median leicht gesunken auf 56,0 %, das 75 % Perzentil ist im Vergleich zu den aufeinanderfolgenden Tagen gleich geblieben.

Ebenso zeigt Tabelle 10 im Anhang das 10 % Perzentil sowie das 90 % Perzentil zusätzlich an.

Tabelle 7. Variabilität der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen an aufeinanderfolgenden Tagen. Anzahl = Anzahl der gepaarten 24-Stunden-EKGs; Mittelwert = Mittelwert der prozentualen Veränderung; 0, 25, 50, 75, 100 = jeweiliges Perzentil der prozentualen Veränderung; Alle = alle Untersuchungen unabhängig von der Anzahl der VES; > 50 = Untersuchungen mit über 50 VES an mindestens einem Tag; < 50 = Untersuchungen mit weniger als 50 VES an beiden Tagen

	Anzahl	Mittelwert	0	25	50	75	100
Alle (%)	51	50,6	0,0	24,4	50,0	80,5	100,0
Alle (absolut)	51	961	0	3	27	271	24499
> 50 (%)	26	58,1	1,1	39,3	58,2	82,4	99,7
> 50 (absolut)	26	1878	5	71	270	1185	24499
< 50 (%)	25	43,0	0,0	7,1	42,4	79,4	100,0
< 50 (absolut)	25	6,8	0	1	3	12	27

Tabelle 8. Variabilität der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen bei allen Zeitintervallen. Anzahl = Anzahl der gepaarten 24-Stunden-EKGs; Mittelwert = Mittelwert der prozentualen Veränderung; 0, 25, 50, 75, 100 = jeweiliges Perzentil der prozentualen Veränderung; Alle = alle Untersuchungen unabhängig von der Anzahl der VES; > 50 = Untersuchungen mit über 50 VES an mindestens einem Tag; < 50 = Untersuchungen mit weniger als 50 VES an beiden Tagen

	Anzahl	Mittelwert	0	25	50	75	100
Alle (%)	61	50,5	0,0	24,0	47,8	82,4	100,0
Alle (absolut)	61	1003	0	3	37	474	24499
> 50 (%)	32	57,1	1,1	28,3	56,0	82,4	99,8
> 50 (absolut)	32	909	1	71	271	1185	24499
< 50 (%)	29	44,0	0	9,1	39,1	79,4	100,0
< 50 (absolut)	29	6,7	0	1	3	11	27

Die Differenz an VES zwischen den einzelnen Tagen im Vergleich zur durchschnittlichen Anzahl an VES ist als Bland-Altman-Plot dargestellt. Abbildung IV.3 und Abbildung IV.4 zeigen die aufeinanderfolgenden Tage, zur besseren Darstellung jedoch ohne einen Ausreißer. Der Bland-Altman-Plot einschließlich des Ausreißers findet sich im Anhang in Abbildung IX.1. Der Mittelwert der Differenz an VES beträgt 306 VES. Die 1,96-fache Standardabweichung beträgt 7218 VES, somit liegen 95 % der Paare innerhalb -6912 VES und +7525 VES. Die Standardabweichung wird hierbei stark durch den Ausreißer beeinflusst. Wird dieser Ausreißer von der

Auswertung ausgeschlossen, beträgt der Mittelwert der Differenz an VES -178 VES und die 1,96-fache Standardabweichung sinkt auf 2524 VES. Je höher der Mittelwert beider Tage ist, desto höher ist auch im Durchschnitt die Differenz, so sind die Punkte im linken Bereich des Bland-Altman-Plots deutlich näher an 0 als im rechten Bereich.

Die Bland-Altman-Plots für alle Zeitintervalle finden sich in Abbildung IV.5 und Abbildung IV.6. Auch hier ist bei diesen Bland-Altman-Plots ein Ausreißer nicht dargestellt. Die Darstellung einschließlich des Ausreißers befindet sich im Anhang in Abbildung IX.2. Der Mittelwert der Differenzen beträgt 86 VES. Die 1,96-fache Standardabweichung liegt hier bei 7106 VES, was sich nur um 100 VES von den aufeinanderfolgenden Tagen unterscheidet. Wird der Ausreißer ausgeschlossen, sinkt die mittlere Differenz auf -321 VES. Die 1,96-fache Standardabweichung sinkt auf 3450 VES und ist jetzt höher als bei den aufeinanderfolgenden Tagen. Daher zeigt sich, dass die Standardabweichung bei den aufeinanderfolgenden Tagen stärker durch den Ausreißer bedingt ist. Die höhere Standardabweichung bei allen Untersuchungen ist durch einen Dobermann bedingt, der nach einem Monat von 16 VES auf 10 270 angestiegen ist.

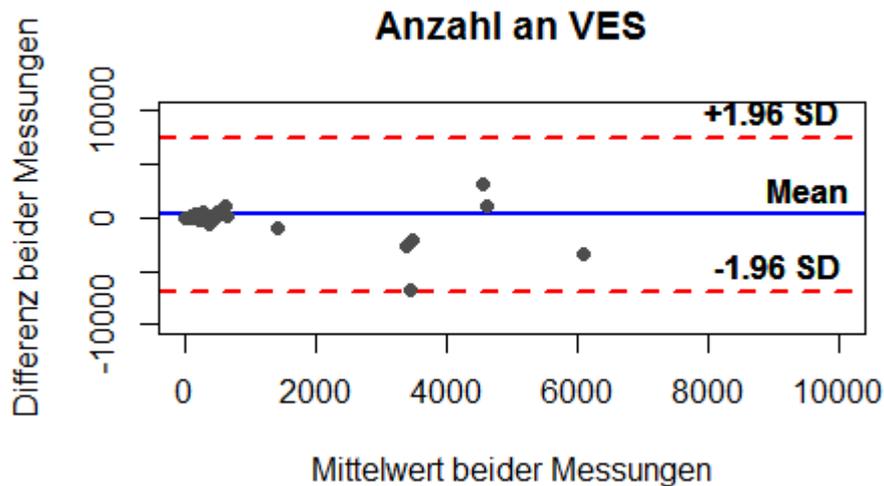


Abbildung IV.3. Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Verteilung der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen an den aufeinanderfolgenden Tagen. Nicht dargestellt ist hier ein Ausreißer. VES = ventrikuläre Extrasystolen.

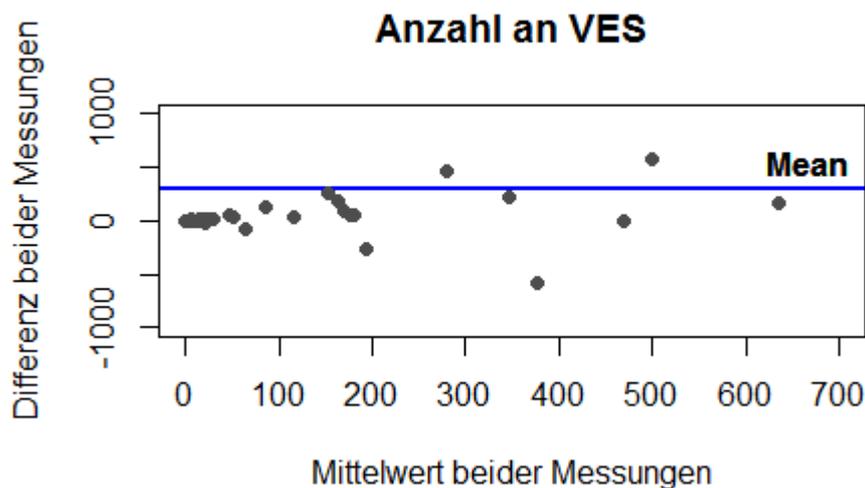


Abbildung IV.4. Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Verteilung der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen an den aufeinanderfolgenden Tagen. Zoom auf die Untersuchungen mit durchschnittlich bis zu 700 VES. VES = ventrikuläre Extrasystolen.

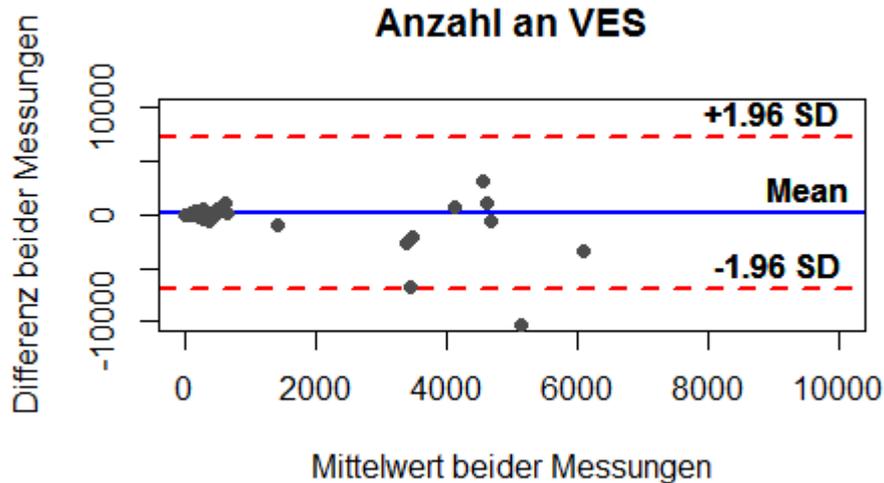


Abbildung IV.5. Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Verteilung der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen bei allen Untersuchungen. Nicht dargestellt ist hier ein Ausreißer. VES = ventrikuläre Extrasystolen.

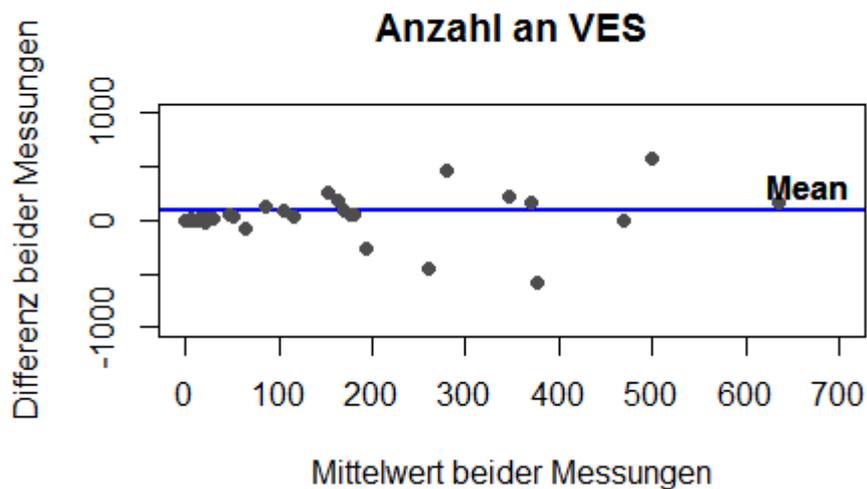


Abbildung IV.6. Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Verteilung der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen bei allen Untersuchungen. Zoom auf die Untersuchungen mit durchschnittlich bis zu 700 VES. VES = ventrikuläre Extrasystolen.

V. DISKUSSION

Die vorliegende Studie "Reproduzierbarkeit von Holter-EKGs beim Dobermann" untersucht die Unterschiede im 24-Stunden-EKG beim Dobermann, die durch Aufnahmen an verschiedenen Tagen entstehen. Sie dient grundsätzlich dazu, die Aussagekraft eines einzelnen 24-Stunden-EKGs zu ermitteln. Die Beurteilung des 24-Stunden-EKGs erfolgt anhand verschiedener Gruppen: keine Arrhythmien, unklare/verdächtige Arrhythmien, leicht maligne Arrhythmien und sehr maligne Arrhythmien. Diese Einteilung erlaubt es, eine Entscheidung bezüglich des weiteren Vorgehens und möglicher Therapie zu fällen: Dobermänner ohne Arrhythmien sollten – sofern sie auch im Ultraschall unauffällig sind – nach einem Jahr erneut untersucht werden, da die Dobermann-Kardiomyopathie sich innerhalb eines Jahres entwickeln kann (WESS et al., 2010a; WESS et al., 2017). Dobermänner mit unklaren/verdächtigen Arrhythmien sollten bereits früher kontrolliert werden. Bei Dobermännern mit leicht malignen Arrhythmien sind engmaschige Kontrollen anzuraten. Sind sehr maligne Arrhythmien vorhanden, ist eine Therapie indiziert (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 2004; KRAUS et al., 2009; GLATZMEIER & WESS, 2012) (vgl. Kapitel II.1.6.4).

1. Variabilität der Diagnose

In dieser Studie wurde die Reproduzierbarkeit der Eingruppierung der 24-Stunden-EKGs durch den Cohen's Kappa Koeffizienten bestimmt. Der Cohen's Kappa Koeffizient beträgt bei den direkt aufeinanderfolgenden Untersuchungen 0,57, der gewichtete Kappa Koeffizient 0,71. Werte des Kappa Koeffizienten über 0,60 bedeuten eine wesentliche Übereinstimmung. Da der gewichtete Kappa Koeffizient deutlich höher als der ungewichtete Kappa Koeffizient ist, sind die Abweichungen meistens zwischen benachbarten Gruppen. Diese Abweichungen sind in der Praxis nicht so dramatisch, da beispielsweise ein Dobermann, der einmal mit benignen Arrhythmien eingruppiert wird und einmal fraglich krank ist, in beiden Fällen innerhalb eines halben Jahres kontrolliert wird. Klinisch relevant sind drei Tiere (5,9 %) in dieser Studie, die an einem Tag gesund sind und an dem anderen Tag leicht maligne oder sehr maligne Arrhythmien haben. Diese Tiere werden

als gesund eingestuft und daher erst nach einem Jahr nachkontrolliert (WESS et al., 2017). Dies ist insbesondere auch für die Zucht von Dobermännern von Bedeutung, da sich die Erkrankung erst im Laufe des Lebens entwickelt (CALVERT et al., 1997a; WESS et al., 2010a) und damit falsch als gesund eingestufte Dobermänner weiterhin für die Zucht verwendet werden und die DCM weiter vererben. Abgesehen von der Zucht ist es vor allem für die beiden Tiere mit sehr malignen Arrhythmien bedeutsam, da sie ein Jahr lang keine antiarrhythmische Therapie erhalten und daher ein höheres Risiko für einen plötzlichen Herztod haben.

Eine Therapie wird bei Dobermännern mit sehr malignen Arrhythmien angeraten. Daher wird bei Dobermännern, die an einem Tag sehr maligne Arrhythmien aufweisen, an dem anderen aber leicht maligne Arrhythmien haben oder sogar fraglich krank sind, eine Therapie fälschlicherweise nicht gestartet. Dies ist bei 5 Tieren, also knapp 10 % der Dobermänner, der Fall. Im Umkehrschluss wird die Entscheidung bezüglich einer Therapie bei 90 % der Dobermänner am ersten Tag gleich getroffen wie am zweiten Tag.

Insgesamt ist zur Diagnosestellung in den meisten Fällen ein einzelnes 24-Stunden-EKG ausreichend. Sollte jedoch die Klinik ein anderes Ergebnis des 24-Stunden-EKGs erwarten lassen, beispielsweise der Dobermann Synkopen zeigen mit keinen oder nur fraglichen Arrhythmien im 24-Stunden-EKG, sollte ein zweites 24-Stunden-EKG oder auch 48-Stunden-EKG in Betracht gezogen werden. Ebenso kann bei besorgten Besitzern auf ein 48-Stunden-EKG zurückgegriffen werden.

Werden auch die Untersuchungen nach 25-41 Tagen in die Auswertung einbezogen, verringert sich der Wert von Cohen's Kappa Koeffizient auf 0,54, der Wert des gewichteten Kappa Koeffizienten sinkt auf 0,66. Dies verdeutlicht, dass durch den größeren Abstand auch größere Unterschiede in der Eingruppierung entstehen. Bei genauer Betrachtung fallen insbesondere zwei Dobermänner auf, die bei der ersten Untersuchung keine Arrhythmien aufwiesen und jeweils nach 4 Wochen leicht maligne bzw. sehr maligne Arrhythmien entwickelten. Einer dieser Dobermänner hatte bei der ersten Untersuchung bereits ein vergrößertes Herz im Ultraschall und wurde anschließend mit Pimobendan therapiert. Der andere Dobermann war bei der ersten Untersuchung im Ultraschall unauffällig und vergrößerte sich zur

zweiten Untersuchung hin. Bei ihm wurde keine Therapieänderung zwischen beiden Untersuchungen vorgenommen. Daher kann bei beiden Dobermännern der Anstieg in den Arrhythmien durch ein Voranschreiten der Erkrankung bedingt sein. Pimobendan als mögliche Ursache für die Verschlechterung wird als unwahrscheinlich angesehen, da in mehreren Studien kein Hinweis auf eine proarrhythmische Wirkung von Pimobendan bei Hunden allgemein und bei Dobermännern im Besonderen gefunden werden konnte (FUENTES et al., 2002; SUMMERFIELD et al., 2012; HÄGGSTRÖM et al., 2013; LAKE-BAKAAR et al., 2015). Gegen eine proarrhythmische Wirkung von Pimobendan spricht ebenso, dass 6 Dobermänner bei einer der beiden Untersuchungen Pimobendan erhalten haben, bei der anderen jedoch nicht. Vier von diesen 6 Dobermännern sind unter Pimobendan in der gleichen Gruppe geblieben, einer verbesserte sich unter Pimobendan sogar um eine Gruppe ohne zusätzliche antiarrhythmische Therapie.

Durch die zusätzlichen Untersuchungen nach einem Monat steigt die Anzahl an Dobermännern, die an einem Tag eine Therapie erhalten würden (sehr maligne Arrhythmien) und an dem anderen Tag zwar nicht als gesund, aber ohne Therapie eingestuft würden (leicht maligne Arrhythmien und fraglich krank), auf 7 Tiere bzw. 11,5 %. Da diese beiden Tiere jedoch von therapiebedürftigen Arrhythmien auf nicht-therapiebedürftige Arrhythmien wechseln, kann dies nicht durch ein Voranschreiten der Erkrankung erklärt werden. Stattdessen muss hier wie bei den aufeinanderfolgenden Tagen von einer natürlichen Variabilität ausgegangen werden.

2. Schlag-zu-Schlag-Frequenz

Über die Schlag-zu-Schlag-Frequenz bei ventrikulären Arrhythmien beim Dobermann ist bisher wenig untersucht. Grundsätzlich wird angenommen, dass langsame ventrikuläre Arrhythmien mit einer Frequenz unter 160 /min extrakardial bedingt sein können und zumeist keine spezifische Therapie benötigen (KRAUS et al., 2008; DENNIS, 2010; WESS et al., 2017). Ventrikuläre Tachykardien wurden von Kraus et al. (2009) als maligne eingestuft, wenn die Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 200 /min betrug, jedoch lag diesem Wert keine Studie zugrunde (KRAUS et al., 2009). In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Schlag-zu-Schlag-

Frequenz der ventrikulären Arrhythmien über 260 /min das Risiko für einen plötzlichen Herztod beim Dobermann erhöht (KLÜSER et al., 2016). Für die vorliegende Studie wurde daran orientierend angenommen, dass ventrikuläre Extrasystolen mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 260 /min elektrisch instabiler und damit maligner sind. Bei etwas weniger als der Hälfte der gepaarten 24-Stunden-EKGs liegen beide Tage über 260 /min, bei ca. 30 % der gepaarten 24-Stunden-EKGs liegen beide Tage unter 260 /min und ebenfalls bei ca. 30 % der gepaarten 24-Stunden-EKGs ist ein Tag unter 260 /min und einer oberhalb. Daher ist die Reproduzierbarkeit mit ungefähr 70 % als gut anzusehen. Da jedoch aufgrund des erhöhten Risikos eines plötzlichen Herztods Dobermänner mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 260 /min therapiert werden sollten, kann es bei bis zu 30 % der Dobermänner zu einer falschen Therapieentscheidung kommen.

Betrachtet man die Differenz zwischen beiden Tagen, so ist die Schlag-zu-Schlag-Frequenz im Durchschnitt am zweiten Tag um 16,6 Schläge/min höher. Jedoch liegen 96 % der gepaarten 24-Stunden-EKGs zwischen -110,4 Schlägen/min und +143,6 Schlägen/min. Dies verdeutlicht eine breite Streuung der Schlag-zu-Schlag-Frequenz. Der größte Anstieg und Abfall beträgt jeweils 172 bzw. 133 Schläge/min, diese beiden Tiere wechseln auch über die Grenze von 260 Schlägen/min. Die Differenz zwischen beiden Tagen ist insofern klinisch von Bedeutung, da eine höhere Differenz natürlicherweise auch mit einem höheren Risiko, über die Grenze von 260 Schlägen/min zu wechseln, verbunden ist. Daher haben Tiere mit einer höheren Differenz auch ein höheres Risiko, aufgrund ihrer Schlag-zu-Schlag-Frequenz zwischen leicht und sehr malignen Arrhythmien zu wechseln.

3. Reproduzierbarkeit und Variabilität von komplexen Arrhythmien

Komplexe Arrhythmien traten insgesamt bei 37 gepaarten 24-Stunden-EKGs auf, wobei bei 12 gepaarten 24-Stunden-EKGs jeweils nur ein Tag komplexe Arrhythmien aufweist. Das Auftreten von komplexen Arrhythmien ist ebenso wie die Schlag-zu-Schlag-Frequenz ein Zeichen für bösartigere Arrhythmien (KLÜSER et al., 2016), wobei ein einzelnes Couplet oder Triplet auch bei

gesunden Dobermännern auftreten kann (CALVERT et al., 2000b; GERAGHTY & WESS, 2011). Da bei 24 gepaarten 24-Stunden-EKGs an keinem Tag komplexe Arrhythmien auftraten und bei weiteren 25 gepaarten 24-Stunden-EKGs an beiden Tagen, sind insgesamt 49 gepaarte 24-Stunden-EKGs reproduzierbar, die Reproduzierbarkeit für komplexe Arrhythmien liegt daher bei 80,3 %. Winkle et al. (1981) ermittelte beim Menschen eine Reproduzierbarkeit von komplexen Arrhythmien über 3 Tage in Folge von 63,2 % (WINKLE et al., 1981). Die niedrigere Reproduzierbarkeit bei Winkle et al. ist vermutlich durch den zusätzlichen dritten Tag bedingt.

Ventrikuläre Tachykardien traten in der vorliegenden Studie lediglich bei 12 der 61 gepaarten 24-Stunden-EKGs auf (19,7 %). Für die Reproduzierbarkeit wird die Anzahl der Paare, die die jeweilige Arrhythmie an beiden Tagen aufweisen, mit der Anzahl an Paaren, die sie an keinem Tag haben, addiert. Dadurch erhält man die Anzahl an Paaren, die an beiden Tagen gleich sind, und kann diese durch die Gesamtanzahl der Paare teilen, um die Reproduzierbarkeit zu erhalten. Haben nur wenige Tiere die jeweilige Arrhythmie, ist in der Folge die Anzahl an Paaren, die die jeweilige Arrhythmie an keinem Tag haben, hoch. Daher ist möglicherweise auch die Reproduzierbarkeit höher, als dies bei einer höheren Anzahl an Paaren mit der Arrhythmie der Fall wäre. Durch die niedrige Anzahl an Paaren mit ventrikulärer Tachykardie liegt die Reproduzierbarkeit bei 86,9 %, obwohl 66,7 % der gepaarten 24-Stunden-EKGs mit ventrikulären Tachykardien diese lediglich an einem Tag aufweisen. Bei Winkle et al. zeigt sich ähnliches, da die Reproduzierbarkeit bei 80,7 % lag, jedoch nur 1 von 12 Patienten mit ventrikulären Tachykardien diese an allen 3 Tagen aufwies (WINKLE et al., 1981). Im Gegensatz zu unserer Studie integrierten Winkle und Mitarbeiter jedoch die Triplets in die ventrikulären Tachykardien (WINKLE et al., 1981). Mulrow et al. bestimmte 1986 bei Menschen mit HCM und bereits früher aufgetretenen ventrikulären Tachykardien die Wahrscheinlichkeit, an einem bestimmten Tag auch ventrikuläre Tachykardien im 24-Stunden-EKG zu erhalten. Diese Wahrscheinlichkeit betrug 52 %. Für 48-Stunden-EKGs betrug die Wahrscheinlichkeit rechnerisch bereits 77 % (MULROW et al., 1986). Rein rechnerisch ergibt sich aus diesen Wahrscheinlichkeiten eine Reproduzierbarkeit von ungefähr 50 % (MULROW et al., 1986). Ob die

Reproduzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien beim Dobermann sinkt, wenn mehr Dobermänner eine ventrikuläre Tachykardie aufweisen, kann nicht beurteilt werden.

Die Reproduzierbarkeit von Triplets liegt in der vorliegenden Studie bei 90,1 %. Der Anteil an gepaarten 24-Stunden-EKGs mit Triplets lag dabei – wie auch bei den ventrikulären Tachykardien – bei 19,7 %. Daher muss gegebenenfalls wie bei den ventrikulären Tachykardien von einer niedrigeren Reproduzierbarkeit bei einem höheren Anteil an gepaarten 24-Stunden-EKGs ausgegangen werden.

Die Reproduzierbarkeit von Couplets beträgt 78,7 %. Die niedrigere Reproduzierbarkeit als bei Triplets und ventrikulären Tachykardien ist vermutlich eine Folge davon, dass mehr Tiere (55,7 %) Couplets aufwiesen. Die Reproduzierbarkeit von Couplets lag bei Winkle et al. bei 73,7 % bei einem Anteil an Patienten mit Couplets von 52,6 % (WINKLE et al., 1981). Da sowohl der Anteil an 24-Stunden-EKGs mit Couplets als auch die Reproduzierbarkeit in unserer und ihrer Studie vergleichbar ist, aber Winkle et al. die Reproduzierbarkeit über 3 Tage beurteilten, ist die Reproduzierbarkeit in unserer Studie etwas niedriger als bei Winkle et al.

Bigemini zeigen eine Reproduzierbarkeit von 80,3 % bei einem Anteil an 24-Stunden-EKGs mit Bigemini von 37,7 %. Winkle et al. hatten in ihrer Studie eine Reproduzierbarkeit von 78,9 % bei einem Anteil an Patienten mit Bigemini von 33,3 % (WINKLE et al., 1981). Daher ist die Reproduzierbarkeit von Winkle et al. und der vorliegenden Studie vergleichbar. Trigemini hingegen weisen in unserer Studie eine Reproduzierbarkeit von 90,1 % bei einem Anteil von 24-Stunden-EKGs mit Trigemini von 29,5 % auf. Die Reproduzierbarkeit von Trigemini wurde von Winkle et al. nicht untersucht.

Die Reproduzierbarkeit der komplexen Arrhythmien ist im klinischen Alltag wichtig, da sie zur Therapieentscheidung beiträgt. In der Studie von Klüser et al. (2016) konnte gezeigt werden, dass das Auftreten verschiedener komplexer Arrhythmien, vor allem von Triplets, ventrikulären Tachykardien und Trigemini, das Sekudentod-Risiko erhöht (KLÜSER et al., 2016). Daher benötigen Dobermänner mit komplexen Arrhythmien auch zwingend eine Therapie. Sollten unter Therapie ebenfalls noch komplexe Arrhythmien auftreten, sollte

die Therapie intensiviert werden.

Traten nur an einem Tag komplexe Arrhythmien auf, so war hier die Anzahl an diesen komplexen Arrhythmien zumeist sehr niedrig. Auffallend sind hierbei nur die Trigemini, da nur diese mehr als 20 Mal auftraten, obwohl am anderen Tag keine Trigemini vorhanden waren. Dies betraf einen einzigen Dobermann, der auch von seiner klinischen Diagnose von gesund auf sehr maligne Arrhythmien gewechselt hat. Zwei weitere Dobermänner, die nach einem Monat nachkontrolliert wurden und sich von gesund auf sehr maligne Arrhythmien verschlechtert haben, sind für die hohen Maximalwerte bei Couplets und Trigemini bei allen Zeitintervallen verantwortlich. Bei diesen beiden Dobermännern kann der fehlenden Reproduzierbarkeit auch eine Verschlechterung der Erkrankung zugrunde liegen und keine natürliche Variabilität.

Die Differenzen an komplexen Arrhythmien sind teilweise mit bis zu 747 Couplets Unterschied sehr hoch, jedoch ist das Auftreten dieser komplexen Formen für das Sekudentodrisiko ausschlaggebender als die Anzahl (KLÜSER et al., 2016). Die Differenz der Couplets liegt im Median jedoch nur bei 2,0, folglich haben viele Dobermänner an beiden Tagen fast die gleiche Anzahl an Couplets. Die stärkste mediane Differenz weisen Bigemini mit 89,0 auf. Dies zeigt, dass die Anzahl an Bigemini sehr stark schwankt zwischen den einzelnen Tagen. Das Gleiche gilt auch für Triplets mit einem Median von 75,0 VES und ventrikuläre Tachykardien mit einem Median von 61,0 VES.

4. Prozentuale Variabilität der VES

Durch die prozentuale Variabilität der VES kann beurteilt werden, wie stark die Anzahl an VES von einem Tag zu dem nächsten Tag schwankt. Hierbei zeugt eine hohe Variabilität von einer hohen Schwankung, ist folglich schlechter als eine niedrige Variabilität. Der Median der prozentualen Variabilität der VES an aufeinanderfolgenden Tagen lag in unserer Studie bei 50,0 %. Wurden lediglich die 24-Stunden-EKGs mit mehr als 50 VES beobachtet, also die gesunden Tiere ausgeschlossen, stieg die Variabilität auf 58,2 %. Hier würde man der Logik nach eher einen Abfall der prozentualen Variabilität erwarten, da bei 24-Stunden-EKGs mit weniger als 50 VES eine geringe absolute Veränderung einen hohen prozentualen Unterschied bedingt und andererseits

bei einer hohen Anzahl an VES eine hohe absolute Veränderung einen geringeren prozentualen Unterschied (und damit eine geringere Variabilität) bewirkt. Die prozentuale Variabilität bei Dobermännern mit weniger als 50 VES liegt bei 42,4 %, was darauf hinweist, dass die Variabilität bei gesunden Dobermännern niedriger ist als bei kranken Dobermännern.

Die prozentuale Variabilität schwankt in der vorliegenden Studie zwischen 0 und 100 %. Die Anzahl der VES ist jedoch nur für die Eingruppierung in gesund/fraglich krank/krank ausschlaggebend. Daher ist eine hohe Variabilität, bei denen der Dobermann jedoch an beiden Tagen unter 50 oder über 300 VES aufweist, ohne klinische Konsequenz. Die Variabilität hat dann eine klinische Relevanz, wenn der Dobermann den Grenzwert von 50 oder 300 VES überschreitet.

Spier und Meurs hatten 2004 in ihrer Studie zur Variabilität beim Boxer im Median eine Variabilität von 77,0 %, welche auf 76,0 % sank, wenn Boxer mit 24-Stunden-EKGs mit weniger als 50 VES ausgeschlossen wurden (SPIER & MEURS, 2004). Insgesamt ist die Variabilität bei Spier und Meurs deutlich höher als in unserer Studie, jedoch wurden in ihrer Studie die Maximalwerte und Minimalwerte von 7 aufeinanderfolgenden Tagen zur Berechnung herangezogen (SPIER & MEURS, 2004). In unserer Studie wurden jedoch immer zwei bestimmte Tage (in 51 Fällen aufeinanderfolgende, in 10 Fällen mit 25-41 Tagen Abstand) miteinander verglichen.

Die maximale absolute Differenz in der vorliegenden Studie betrug 24499 VES. Dieser Wert erscheint zunächst sehr hoch und damit sehr wichtig für das Tier, jedoch hatte dieser Dobermann am ersten Tag 42124 VES und am zweiten Tag 17625 VES und an beiden Tagen viele komplexe Arrhythmien. Damit zeigte dieser Dobermann an beiden Tagen sehr maligne Arrhythmien und die Therapieentscheidung ist bei beiden Tagen gleich. Die absolute Differenz ist nur dann entscheidend, wenn dieser Dobermann von gesund auf fraglich krank oder krank wechselt.

Die absoluten Differenzen bei den Paaren mit weniger als 50 VES an beiden Tagen betrugen in unserer Studie im Median 3 VES. Der Maximalwert hierbei lag bei 27. In der Studie von Spier und Meurs (2004) wiesen lediglich 2 Tiere an allen Tagen unter 50 VES auf, diese hatten jeweils eine maximale Differenz

von 27 und 29 VES (SPIER & MEURS, 2004). Da jedoch in der Studie von Spier und Meurs lediglich Boxer ausgewählt wurden, bei denen bereits in einem früheren 24-Stunden-EKG über 500 VES aufgetreten sind (SPIER & MEURS, 2004), kann dies zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben.

Betrachtet man bei der prozentualen Variabilität den Einfluss des Zeitabstands der 24-Stunden-EKGs, so fällt auf, dass sich die Variabilität kaum verändert, wenn in die Auswertung auch die 24-Stunden-EKGs nach einem Monat einbezogen werden: so lag der Median bei den aufeinanderfolgenden Tagen bei 50,0 %, bei allen Untersuchungen bei 47,8 %. Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Schmidt et al. (1987) sowie Anastasiou-Nana et al. (1988) aus der Humanmedizin, die jeweils einen deutlichen Anstieg der Variabilität über die Zeit feststellen konnten (SCHMIDT et al., 1987; ANASTASIOU-NANA et al., 1988).

Die Variabilität der Anzahl an VES betrug in unserer Studie an aufeinanderfolgenden Tagen im Median 50 %, was im Vergleich zu den Untersuchungen bei Boxern mit 77 % deutlich besser ist (SPIER & MEURS, 2004). Jedoch wiesen 25 % der Untersuchungen in unserer Studie eine Variabilität von über 80,0 % und 10 % sogar von über 98,0 % auf. Betrachtet man nur die kranken Tiere, bei denen eine Reduktion der VES einen Therapieerfolg anzeigen kann, steigt die Variabilität im Median auf 58,2 % und ist damit immer noch deutlich besser als bei den Boxern (SPIER & MEURS, 2004). 25 % der Dobermänner hatten eine Variabilität über 82,4 % und 10 % über 93,7 %. Bei einer Kontrolle nach dem Start eines Antiarrhythmikums kann daher selbst bei einer Reduktion der VES von über 93,7 % nicht sicher von einer Wirkung des Antiarrhythmikums ausgegangen werden, da 10 % der Dobermänner dies als natürliche Variabilität aufweisen.

In der Humanmedizin wurde die Variabilität der VES herangezogen, um einen Therapieerfolg zu beurteilen. Hierbei wurde die Variabilität jedoch über andere statistische Methoden berechnet. Tanabe et al. nutzten 1985 den Korrelationskoeffizienten und eine lineare Regressionsanalyse und ermittelten daraus das 95 %-, sowie 99 %-Konfidenzintervall für den Therapieerfolg (TANABE et al., 1985). Die Regressionsanalyse geht hierbei davon aus, dass der erste Tag eine feste Größe ist und der zweite Tag vom Ergebnis des

ersten Tags abhängt. Daher wird hier zugrunde gelegt, dass der erste Tag korrekt ist, was in unserer Studie vermieden worden ist. Raeder et al. nutzte 1988 wie Tanabe et al. die Regressionsanalyse, transformierte jedoch vor der Analyse die Anzahl an VES pro Stunde logarithmisch ($\ln(f+1)$), um eine gleichmäßige Verteilung zu erreichen. Hierbei wurde zu der Anzahl an VES pro Stunde (f) die Zahl 1 addiert, da der natürliche Logarithmus von 0 nicht definiert ist und daher ohne die Addition keine Auswertung von 24-Stunden-EKGs ohne VES erfolgen könnte (RAEDER et al., 1988). Durch diese Addition wird jedoch die Variabilität vor allem bei seltenen Arrhythmien deutlich beeinflusst (SCHMIDT et al., 1988a). Mulrow et al. transformierte 1986 ebenso die Anzahl an VES pro Stunde zunächst logarithmisch ($\ln(f+1)$). Anschließend wurde der Mittelwert eines Patienten berechnet und die Differenzen zum Mittelwert ermittelt. Daraus wurde das quadratische Mittel für jeden Patienten berechnet. Durch den Durchschnitt aller Patienten und die zweifache Standardabweichung dieses quadratischen Mittels wurde die Variabilität berechnet (MULROW et al., 1986). Pratt et al. verwendeten sowohl 1985 als auch 1988 in ihren Studien nach der logarithmischen Transformierung der Anzahl pro Stunde ($\ln(f+1)$) eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Randomisierung, wobei hier die Patienten als unabhängige Variable dienten (PRATT et al., 1985; PRATT et al., 1987). Für die einfaktorielle Varianzanalyse ist eine Normalverteilung der Messwerte nötig, daher konnte diese Methode in unserer Studie nicht genutzt werden. Die Berechnung durch eine einfaktorielle Varianzanalyse nach einer logarithmischen Transformierung der Anzahl an VES pro Stunde wurde auch von Anderson et al. (1990) sowie von Gelzer et al. (2010) bei der inheritären Arrhythmie der Schäferhunde verwendet (ANDERSON et al., 1990; GELZER et al., 2010). In der Humanmedizin lag je nach Studie die benötigte Reduktion für eine Therapiekontrolle zwischen 57 % und 95 % (TANABE et al., 1985; PRATT et al., 1987), die meisten Studien fanden jedoch Werte zwischen 60 % und 80 % (PRATT et al., 1985; MULROW et al., 1986; RAEDER et al., 1988; ANDERSON et al., 1990). Bei den Schäferhunden von Gelzer et al. (2010) lag die benötigte Reduktion der VES zur Therapiekontrolle bei 63 % (GELZER et al., 2010). Wie bereits oben erwähnt, wiesen bei unserer Studie 25 % der Untersuchungen eine Variabilität über 80,0 % und 10 % sogar über 98,0 % auf. Damit ist selbst eine Reduktion der Anzahl an VES von über 98,0 % noch bei 10 % der Tiere durch die

natürliche Variabilität bedingt und nicht Anzeichen eines Therapieerfolgs. Daher sollte der Therapieerfolg nicht über die Anzahl an VES beurteilt werden.

Bei der Untersuchung des Risikos für einen plötzlichen Herztod von Klüser et al. (2016) konnte kein statistisch signifikantes höheres Risiko bei einer höheren Anzahl von VES festgestellt werden (KLÜSER et al., 2016). Für die Beurteilung des Therapieerfolgs sollten stattdessen Malignitätskriterien wie eine erhöhte Schlag-zu-Schlag-Frequenz oder das Auftreten von Triplets oder ventrikulären Tachykardien verwendet werden, da diese mit einem höheres Risiko für einen plötzlichen Herztod einhergehen (KLÜSER et al., 2016).

5. Limitationen

Diese Studie hat mehrere Limitationen, die die Ergebnisse beeinflusst haben können.

1) Während der Aufnahme der 24-Stunden-EKGs war der Tagesablauf nicht standardisiert. Dies kann zu einer Veränderung der Anzahl der Arrhythmien geführt haben, wenn die Dobermänner an einem Tag mehr Stress oder Aktivität ausgesetzt waren als an dem anderen Tag. So konnten humanmedizinisch vier verschiedene Typen hinsichtlich des Auftretens der VES ermittelt werden: die VES treten 1. gehäuft tagsüber, 2. gehäuft nachts, 3. tags und nachts gleich verteilt oder 4. unabhängig vom Schlaf unregelmäßig gehäuft auf (TANABE et al., 1985). Calvert et al. (2000) konnten beim Dobermann zeigen, dass die Anzahl an VES über ihre Studienpopulation in den frühen Morgenstunden zwischen 5 und 6 Uhr am niedrigsten war, jedoch war die Verteilung der VES bei den einzelnen Dobermännern unterschiedlich. Sie konnten keine Untersuchungen zwischen der Aktivität und der Anzahl an VES durchführen, da die Daten zur Aktivität unvollständig waren (CALVERT et al., 2000b). Bei einer klinischen Kontrolle der Arrhythmien mittels 24-Stunden-EKG ist der Tagesablauf für die Besitzer ebenfalls nicht standardisiert, sodass eine Standardisierung des Tagesablaufs die praktische Aussagekraft heruntergesetzt hätte.

2) Für die Auswertung nach 25-41 Tagen war eine Therapieumstellung mit Pimobendan erlaubt. Daher erhielten 6 der 10 Tiere bei einer Untersuchung Pimobendan, bei der anderen dagegen kein Pimobendan. Deshalb kann ein

möglicher Einfluss von Pimobendan auf diese 6 Tiere nicht ausgeschlossen werden. Jedoch war in verschiedenen Studien kein Einfluss von Pimobendan auf Arrhythmien nachweisbar, sowohl bei Dobermännern mit DCM, als auch bei Hunden mit Mitralendokardiose (FUENTES et al., 2002; SUMMERFIELD et al., 2012; HÄGGSTRÖM et al., 2013; LAKE-BAKAAR et al., 2015). Lediglich O'Grady et al. (2008) fand ein erhöhtes Auftreten des plötzlichen Herztods bei Dobermännern mit Pimobendan, jedoch war die Überlebenszeit mit Pimobendan deutlich länger und somit auch die Wahrscheinlichkeit eines Sekudentods erhöht. Außerdem war die Anzahl der Dobermänner mit Sekudentod mit 3 Tieren in der Pimobendan-Gruppe und einem Tier in der Placebo-Gruppe sehr gering, was die Aussagekraft einschränkt (O'GRADY et al., 2008).

3) Für die Einteilung der Arrhythmien in leicht maligne oder sehr maligne Arrhythmien wurde das erhöhte Risiko für einen Sekudentod zugrunde gelegt, das bei einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 260/min sowie beim Auftreten von ventrikulären Arrhythmien auftritt (KLÜSER et al., 2016). Der Grenzwert von 50 Couplets ist bisher noch nicht wissenschaftlich untersucht und beruht auf der klinischen Erfahrung.

4) Die Anzahl an Dobermännern, gerade für das Intervall von 25-41 Tagen, ist als eher gering anzusehen. Dies kann die Aussagekraft der Variabilität auf diese Dobermänner begrenzen und die Gesamtpopulation kann eine andere Variabilität aufweisen.

5) Nur wenige Dobermänner in dieser Studie wiesen komplexere VES als einzelne VES oder Couplets auf. Dies liegt an den Einschlusskriterien: Dobermänner, die bereits Arrhythmien hatten und teilweise bereits antiarrhythmische Therapie erhielten, wurden eingeschlossen. Ebenso nahmen Dobermänner teil, bei denen klinisch oder durch den Vorbericht, z. B. Synkopen, der Verdacht auf Arrhythmien gestellt wurde. Daher sind sowohl gesunde Hunde als auch erfolgreich therapierte Hunde in die Studie aufgenommen worden, was das Auftreten von Arrhythmien insgesamt und von komplexen Arrhythmien im Speziellen reduziert.

6) Die Auswertung der 24-Stunden-EKGs in dieser Studie erfolgte computergestützt, wurde jedoch manuell nachbearbeitet. Für verschiedene

Programme betrug der positive prädiktive Wert zwischen 35 und 80 %, daher sind 20 bis 65 % der VES, die das Programm anzeigt, in Wirklichkeit gar keine VES. Andererseits ist die Sensitivität, dass das Programm mehr als 50 VES in 24 Stunden erkennt und der Dobermann somit nicht mehr als gesund eingestuft wird, zwischen 52 und 65 % (TATER & WESS, 2015). Folglich werden bis zur Hälfte der Dobermänner von den Programmen als gesund angesehen, obwohl sie es nicht sind. Dies wurde durch die manuelle Nachbearbeitung in unserer Studie vermieden. Unter Praxisbedingungen ist eine intensive manuelle Nacharbeit der 24-Stunden-EKGs, die vereinzelt mehrere Stunden in Anspruch nimmt, nur eingeschränkt durchführbar, daher kann die Reproduzierbarkeit und Variabilität unter Praxisbedingungen gegebenenfalls schlechter sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine der häufigsten erworbenen Kardiomyopathien beim Hund und tritt beim Dobermann mit einer Prävalenz von bis zu 63 % auf. Dabei treten beim Dobermann sowohl Arrhythmien als auch echokardiographische Veränderungen im Sinne einer DCM auf. Durch die Arrhythmien kann es zu Synkopen und zu einem plötzlichen Herztod kommen. Neben der Ultraschall-Untersuchung auf die DCM ist das Elektrokardiogramm ein sehr wichtiges Instrument zum Ausschluss, zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle einer DCM beim Dobermann. Das ambulante 24-Stunden-EKG ist dabei der Goldstandard. Kardiale Biomarker werden teilweise zur Unterstützung der Echokardiographie und Elektrokardiographie herangezogen. Beim Boxer und beim Menschen ist es bekannt, dass es beträchtliche Variationen in der Anzahl und Schwere der Arrhythmien von einem Tag zu dem darauffolgenden oder auch weiter entfernten Tag gibt. Dazu gibt es bisher keine Untersuchungen beim Dobermann. Das Ziel dieser Studie ist daher, die Variabilität und Reproduzierbarkeit der ventrikulären Arrhythmien im 24-Stunden-EKG beim Dobermann zu ermitteln und die Diagnosestellung an verschiedenen Tagen zu vergleichen.

Für diese Studie wurden 51 48-Stunden-EKGs aufgezeichnet, die im Anschluss in 2 24-Stunden-EKGs aufgeteilt wurden und daher aufeinanderfolgende Tage beinhalteten. Bei 10 Tieren wurde nach 25-41 Tagen ein erneutes 24-Stunden-EKG aufgezeichnet und dieses mit dem ersten 24-Stunden-EKG verglichen. Neben den 24-Stunden-EKGs wurde bei jedem Besuch auch der Vorbericht erhoben sowie die Tiere klinisch, echokardiographisch und mittels Kurzzeit-EKG untersucht. Eine mögliche kardiale Therapie wurde während der Untersuchungen fortgeführt. Die 24-Stunden-EKGs wurden anhand ihrer klinischen Beurteilung in 4 Gruppen eingeteilt: keine Arrhythmien (unter 50 ventrikuläre Extrasystolen = VES), fragliche Arrhythmien (50-300 VES), leicht maligne Arrhythmien (> 300 VES) und sehr maligne Arrhythmien (zusätzlich > 50 Couplets, Auftreten von ventrikulären Tachykardien oder eine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz über 260 /min). Die Variabilität der klinischen Beurteilung wurde über den

Cohen's Kappa Koeffizienten bestimmt. Das Auftreten von komplexen Arrhythmien und deren Reproduzierbarkeit wurden deskriptiv ermittelt. Die 24-Stunden-EKGs wurden anhand der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz an dem Wert 260 /min unterteilt und die Reproduzierbarkeit bestimmt. Die prozentuale Veränderung der Anzahl an VES wurde über die Formel $\frac{\text{Maximalwert} - \text{Minimalwert}}{\text{Maximalwert}} * 100$ zunächst für alle 24-Stunden-EKGs und anschließend für die Untersuchungen mit mehr als 50 VES an mindestens einem Tag und weniger als 50 VES getrennt berechnet. Ebenso wurden die absoluten Werte miteinander verglichen.

Der gewichtete Kappa Koeffizient zeigt eine wesentliche Übereinstimmung der klinischen Diagnose beider Tage. Komplexe Arrhythmien traten bei 29 der 51 Untersuchungen auf, wobei ca. 1/4 davon nur an einem Tag komplexe Arrhythmien zeigten. Die Reproduzierbarkeit der komplexen Arrhythmien liegt über 80 %. Die maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz zeigte eine Reproduzierbarkeit von 71 %. Der Median der prozentualen Variabilität für alle 24-Stunden-EKGs lag bei 50 %, für die Untersuchungen mit mehr als 50 ventrikulären Extrasystolen bei 58 % und bei weniger als 50 VES bei 42 %. Der Median der absoluten Differenz der 24-Stunden-EKGs betrug 27 VES, bei mehr als 50 VES 270 VES, bei weniger als 50 VES 3 VES. Die Untersuchungen nach einem Monat beeinflussten die Ergebnisse kaum, sodass der Einfluss der Zeit auf die Variabilität und Reproduzierbarkeit der EKGs als gering angesehen wird.

Die Variabilität der VES im 24-Stunden-EKG des Dobermanns ist mit einem Median von 50 % akzeptabel, jedoch wiesen ca. 25 % der Dobermänner eine Variabilität über 80 % auf. Daher sollte die Anzahl der VES nur zur Unterscheidung krank/gesund und nicht zur Therapiekontrolle herangezogen werden. Zur Beurteilung der Therapie sollten Malignitätskriterien wie das Auftreten komplexer oder schneller ventrikulärer Arrhythmien beachtet werden. Die Übereinstimmung der Diagnose ist im Gegensatz zu dieser hohen Variabilität der ventrikulären Extrasystolen mit einem gewichteten Kappa Koeffizienten von 0,71 wesentlich. Daher führt in den meisten Fällen ein 24-Stunden-EKG zur richtigen Diagnose.

VII. SUMMARY

Dilated cardiomyopathy is one of the most common acquired diseases in dogs and has a prevalence up to 63 % in Doberman Pinschers. They develop arrhythmias or echocardiographic changes indicative of dilated cardiomyopathy. The arrhythmias can lead to syncopes and to sudden cardiac death. Beneath the echocardiographic examination for dilated cardiomyopathy the electrocardiogram is important to exclude, diagnose or control a dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. Cardiac biomarkers can support the echocardiography or electrocardiography. From Boxers and human medicine it is known, that there are high variations in the number and malignity of arrhythmias between different days. The variations between different days have so far not been evaluated in Doberman Pinschers. The aim of this study was to examine the variability of the ventricular arrhythmias in the 24-hour-ECG in Doberman Pinschers and to compare the diagnosis on different days.

For this study 51 48-hour-ECGs were recorded and afterwards divided in two 24-hour-ECGs, so that two consecutive days are included. Ten animals got a 24-hour-ECG after 25-41 days, which was compared to the first day. In addition to the 24-hour-ECGs every visit included an anamnesis, a clinical, echocardiographic and short-time-ECG-examination. If the animal already received cardiac medications, those were continued during the examinations. For the clinical diagnosis the 24-hour-ECGs were divided in 4 groups: no arrhythmias (less than 50 ventricular premature complexes), equivocal (50-300 ventricular premature complexes), little malignant arrhythmias (> 300 ventricular premature complexes) and very malignant arrhythmias (in addition > 50 couplets, presence of ventricular tachycardia or a fastest rate of ventricular premature complexes > 260 /min). Cohen's kappa coefficient was used for the variability of the diagnosis. The presence and reproducibility of complex arrhythmias were described. The 24-hour-ECGs were divided in a fastest rate of ventricular premature complexes above 260 /min and less than that value and the reproducibility was determined. The equation

$$\frac{\text{maximum value} - \text{minimum value}}{\text{maximum value}} * 100$$
 was used to calculate the percentage

variation of the number of ventricular premature complexes, first for all 24-

hour-ECGs and second divided for the paired 24-hour-ECGs with more than 50 ventricular premature complexes on at least one day and for the ones with less than 50 ventricular premature complexes. Additionally absolute values were compared together.

The weighted kappa coefficient shows a substantial agreement of the clinical diagnosis of both days. Complex arrhythmias were found in 29 of the 51 examinations, and about 1/4 of them had complex arrhythmias only on one day. Reproducibility of the complex arrhythmias was more than 80 % for all of the complex forms. The reproducibility for the fastest rate of ventricular premature complexes was 71 %. The median percentage variation for all 24-hour-ECGs was 50 %, for the examinations with more than 50 ventricular premature complexes 58 % and for the examinations with less than 50 ventricular premature complexes 42 %. The median absolute difference between both days was 27 ventricular premature complexes for all examinations, in the 24-hour-ECGs with less than 50 ventricular premature complexes 7 and for more than 50 ventricular premature complexes 270 ventricular premature complexes.

As the mean variability of the ventricular arrhythmias in the 24-hour-ECG in Doberman Pinschers is 50 %, it has an acceptable value. In contrast to that about 25 % of the Doberman Pinschers exceed a variability of 80 %, which is high. Therefore the number of ventricular premature complexes should only be used to differentiate between healthy and affected Doberman Pinschers and not to assess the effect of antiarrhythmic therapy. Therapy should be founded on criteria like incidence of complex forms of ventricular arrhythmias and the fastest rate of ventricular premature complexes, as these criteria were found with a high risk of sudden cardiac death. In contrast to the high variability of the number of ventricular premature complexes, the agreement of the clinical diagnosis is substantial with a weighted kappa coefficient of 0.71. Therefore in most cases a single 24-hour-ECG is sufficient for the diagnosis.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Anastasiou-Nana MI, Menlove RL, Nanas JN, Anderson JL. Changes in spontaneous variability of ventricular ectopic activity as a function of time in patients with chronic arrhythmias. *Circulation* 1988; 78: 286-95.

Anderson JL, Anastasiou-Nana MI, Menlove RL, Moreno FL, Nanas JN, Barker AH. Spontaneous variability in ventricular ectopic activity during chronic antiarrhythmic therapy. *Circulation* 1990; 82: 830-40.

Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986; 74: 1075-84.

Azibani F, Benard L, Schlossarek S, Merval R, Tournoux F, Fazal L, Polidano E, Launay JM, Carrier L, Chatziantoniou C, Samuel JL, Delcayre C. Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. *Hypertension* 2012; 59: 1179-87.

Beier P, Reese S, Holler PJ, Simak J, Tater G, Wess G. The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 141-9.

Bigger JT, Jr., Weld FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcomings of Lown grading system. *Br Heart J* 1981; 45: 717-24.

Boswood A, Dukes-McEwan J, Loureiro J, James RA, Martin M, Stafford-Johnson M, Smith P, Little C, Attree S. The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 26-32.

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

Boswood A. Laboratory tests. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2 edn. Luis Fuentes V, Johnson LR, Dennis S, eds. Gloucester, UK: John Wiley and Sons 2010: 60-6.

Boyle KL, Leech E. A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2012; 22: 398-408.

Bright JM, Cali JV. Clinical usefulness of cardiac event recording in dogs and cats examined because of syncope, episodic collapse, or intermittent weakness: 60 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 1110-4.

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

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

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

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

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

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

Assoc 1997b; 210: 505-11.

Calvert CA, Jacobs GJ, Medleau L, Pickus CW, Brown J, McDermott M. Thyroid-stimulating hormone stimulation tests in cardiomyopathic Doberman Pinschers: a retrospective study. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 343-8.

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

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

Calvert CA, Sammarco C, Pickus C. Positive Coombs' test results in two dogs treated with amiodarone. *J Am Vet Med Assoc* 2000c; 216: 1933-6, 26.

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

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

Cardiac Arrhythmia Pilot Study I. Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction: the CAPS. *Am J Cardiol* 1988; 61: 501-9.

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, Jr., Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM, Gibbons RJ,

Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TH, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in Collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1999a; 34: 912-48.

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, Jr., Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *Circulation* 1999b; 100: 886-93.

Dennis S. Arrhythmias. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2 edn. Luis Fuentes V, Johnson LR, Dennis S, eds. Gloucester, UK: John Wiley and Sons 2010: 121-41.

Dhein S, Müller A, Gerwin R, Klaus W. Comparative study on the proarrhythmic effects of some antiarrhythmic agents. *Circulation* 1993; 87: 617-30.

Dukes-McEwan J. Canine dilated cardiomyopathy 1. Breed manifestations and diagnosis. *In Practice* 2000; 22: 520-30.

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

Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Juul-Moller S. Ventricular arrhythmias during 24-h ambulatory ECG recording: incidence, risk factors and prognosis

in men with and without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246: 363-72.

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

Fritscher A, Wess G (2017) Nachweis von Autoantikörpern gegen kardiale β 1-Rezeptoren im Serum von gesunden und an Dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Dobermann Pinschern. Tierärztliche Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München. 1-93

Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, Liljeqvist JA, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993; 91: 1964-8.

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

Fuentes VL. Treatment of congestive heart failure. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*, 2 edn. Luis Fuentes V, Johnson LR, Dennis S, eds. Gloucester, UK: John Wiley and Sons 2010: 153-9.

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

Gava FN, Zacche E, Ortiz EM, Champion T, Bandarra MB, Vasconcelos RO, Barbosa JC, Camacho AA. Doxorubicin induced dilated cardiomyopathy in a rabbit model: an update. *Res Vet Sci* 2013; 94: 115-21.

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

Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M. Evaluation of in-hospital electrocardiography versus 24-hour Holter for rate control in dogs with atrial fibrillation. *J Small Anim Pract* 2015; 56: 456-62.

Geraghty N, Wess G (2011) Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1-144

Gibson TC, Heitzman MR. Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1013-7.

Glatzmeier C, Wess G (2012) Prospektive, randomisierte Studie zum Effekt von Ramipril alleine oder in Kombination mit Sotalol auf die Progression von frühen Rhythmusstörungen bei der Dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1-115

Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Aptamer binding and neutralization of beta1-adrenoceptor autoantibodies: basics and a vision of its future in cardiomyopathy treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2011; 21: 177-82.

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, Duker-McEwan J, Willis R, Louvet A, DiFrancia 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* 2013; 27: 1441-51.

Hansson K, Häggström 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.

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

Ho AT, Pai SM, Timothy P, Pai RG. Effect of concomitant antiarrhythmic therapy on survival in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 647-53.

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

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

Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004; 113: 1419-29.

James R, Summerfield N, Loureiro J, Swift S, Dukes-McEwan J. Implantable loop recorders: a viable diagnostic tool in veterinary medicine. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 564-70.

James TN, Drake EH. Sudden death in Doberman Pinschers. *Ann Intern Med* 1968; 68: 821-9.

Klüser L, Holler PJ, Simak J, Tater G, Smets P, Rügamer D, Küchenhoff H,

Wess G. Predictors of Sudden Cardiac Death in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 722-32.

Kraus MS, Gelzer ARM, Moise S. Treatment of Cardiac Arrhythmias and Conduction Disturbances. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 4 edn. Tilley LP, Smith FWKJ, Oyama MA, Sleeper MM, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2008: 315-32.

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

Lake-Bakaar GA, Singh MK, Kass PH, Griffiths LG. Effect of pimobendan on the incidence of arrhythmias in small breed dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *J Vet Cardiol* 2015; 17: 120-8.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.

Lopez-Alvarez J, Fonfara S, Pedro B, Stephenson H, Cripps PJ, Duker-McEwan J. Assessment of mechanical ventricular synchrony in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 183-95.

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

Lumsden JH, O'Grady MR, Johnstone IB, Horne R. Prevalence of hypothyroidism and von willebrands disease in Doberman Pinschers and the observed relationship between thyroid, von willebrand and cardiac status [abstract]. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 115.

Mäurer J, Wess G (2010) Diagnostische Parameter für die dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-

Maximilians-Universität München. 1-163

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

Mc Entee K, Flandre T, Dessy C, Desmecht D, Clercx C, Balligand M, Michaux C, Jonville E, Miserque N, Henroteaux M, Keene B. Metabolic and structural abnormalities in dogs with early left ventricular dysfunction induced by incessant tachycardia. *Am J Vet Res* 2001; 62: 889-94.

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

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

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

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

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

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

Meurs KM, Stern JA, Reina-Doreste Y, Spier AW, Koplitz SL, Baumwart RD. Natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the Boxer dog: a prospective study. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1214-20.

Michelson EL, Morganroth J. Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation* 1980; 61: 690-5.

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

Moise NS. Diagnosis and Management of Canine Arrhythmias. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology - Principles and Clinical Practice*, 2 edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company A Division of Harcourt Brace & Company 1999: 331-85.

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

Motskula PF, Linney C, Palermo V, Connolly DJ, French A, Dukes-McEwan J, Fuentes VL. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 904-12.

Muir WW, Sams EA, Moise NS. Pharmacology and Pharmacokinetics of Antiarrhythmic Drugs. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology - Principles and Clinical Practice*, 2 edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company A Division of Harcourt

Brace & Company 1999: 307-30.

Mulrow JP, Healy MJ, McKenna WJ. Variability of ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1986; 58: 615-8.

Nakayama H, Nakayama T, Hamlin RL. Correlation of cardiac enlargement as assessed by vertebral heart size and echocardiographic and electrocardiographic findings in dogs with evolving cardiomegaly due to rapid ventricular pacing. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 217-21.

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

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

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

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

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

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

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by

Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 81-91.

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

Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, Fox PR, Reynolds CA, Gordon SG, Bulmer BJ, Lefbom BK, Brown BA, Lehmkuhl LB, Prosek R, Lesser MB, Kraus MS, Bossbaly MJ, Rapoport GS, Boileau JS. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 1319-25.

Oyama MA. Heart failure. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*, 2 edn. Luis Fuentes V, Johnson LR, Dennis S, eds. Gloucester, UK: John Wiley & Sons 2010: 112-20.

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.

Palermo V, Stafford Johnson MJ, Sala E, Brambilla PG, Martin MW. Cardiomyopathy in Boxer dogs: a retrospective study of the clinical presentation, diagnostic findings and survival. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 45-55.

Pancieria DL. M-Mode echocardiographic and electrocardiographic findings before and after levothyroxine treatment in hypothyroid dogs [abstract]. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 115.

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.

Petric AD, Stabej P, Zemva A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: Survival, Causes of Death and a Pedigree Review in a Related Line. *J Vet Cardiol* 2002; 4: 17-24.

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

Pratt CM, Slymen DJ, Wierman AM, Young JB, Francis MJ, Seals AA, Quinones MA, Roberts R. Analysis of the spontaneous variability of ventricular arrhythmias: consecutive ambulatory electrocardiographic recordings of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1985; 56: 67-72.

Pratt CM, Theroux P, Slymen D, Riordan-Bennett A, Morissette D, Galloway A, Seals AA, Hallstrom A. Spontaneous variability of ventricular arrhythmias in patients at increased risk for sudden death after acute myocardial infarction: consecutive ambulatory electrocardiographic recordings of 88 patients. *Am J Cardiol* 1987; 59: 278-83.

Prosek R, Ettinger SJ. Biomarkers of Cardiovascular Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, an Imprint of Elsevier Inc. 2010: 1187-96.

Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podrid PJ, Lampert S, Lown B. Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 656-61.

Rasmussen CE, Falk T, Domanjko Petric A, Schaldemose M, Zois NE, Moesgaard SG, Ablad B, Nilsen HY, Ljungvall I, Hoglund K, Häggström 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.

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.

Sami M, Kraemer H, Harrison DC, Houston N, Shimasaki C, DeBusk RF. A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 1980; 62: 1172-9.

Sandusky GE, Jr., Kerr KM, Capen CC. Morphologic variations and aging in the atrioventricular conduction system of large breed dogs. *Anat Rec* 1979; 193: 883-902.

Schmidt G, Goedel-Meinen L, Ulm K, Jahns G, Barthel P, Stief P, Schaudig UH, Klein G, Baedeker W, Blomer H. Spontanvariabilität ventrikulärer Extrasystolen: Kriterien zur Validierung einer antiarrhythmischen Therapie in Abhängigkeit von der Länge des Kontrollintervalls. *Z Kardiol* 1987; 76: 292-5.

Schmidt G, Ulm K, Barthel P, Goedel-Meinen L, Jahns G, Baedeker W. Spontaneous variability of simple and complex ventricular premature contractions during long time intervals in patients with severe organic heart disease. *Circulation* 1988a; 78: 296-301.

Schmidt G, Ulm K, Goedel-Meinen L, Barthel P, Jahns G, Stief B, Klein G, Baedeker W, Blomer H. Spontanvariabilität komplexer ventrikulärer Extrasystolen über einen Zeitraum bis zu 4 Jahren. *Z Kardiol* 1988b; 77: 89-92.

Schmidt G, Barthel P, Goedel-Meinen L, Baedeker W, Ulm K. Spontanvariabilität ventrikulärer Arrhythmien in Abhängigkeit von Art und Ausmaß der kardialen Grunderkrankung. *Z Kardiol* 1988c; 77: 523-6.

Schmidt G, Barthel P, Ulm K, Goedel-Meinen L, Baedeker W. Spontaneous

variability of ventricular arrhythmias in follow-up of anti-arrhythmia therapy. *Herz* 1990; 15: 11-20.

Schmidt G, Ulm K, Barthel P, Riemenschneider A, Linzmaier A, Goedel-Meinen L, Baedeker W, Blomer H. Evaluation of antiarrhythmic drug effects with simultaneous analysis of single ventricular premature contractions, couplets and salvos. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 138-43.

Schroeder NA. Diuretics. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, an Imprint of Elsevier Inc. 2010: 1212-4.

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

Sivakumaran S, Krahn AD, Klein GJ, Finan J, Yee R, Renner S, Skanes AC. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope. *Am J Med* 2003; 115: 1-5.

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

Spodick DH, Frisella M, Apiyassawat S. QRS axis validation in clinical electrocardiography. *Am J Cardiol* 2008; 101: 268-9.

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

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

Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein AE, Friedman P, Goldberger J, Heidenreich PA, Klein GJ, Knight BP, Morillo CA, Myerburg RJ, Sila CA, American Heart Association Councils on Clinical Cardiology CNCdItY, Stroke, Quality of C, Outcomes Research Interdisciplinary Working G, American College of Cardiology F, Heart Rhythm S, American Autonomic S. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation* 2006; 113: 316-27.

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). *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1337-49.

Tanabe T, Yoshikawa H, Tagawa R, Furuya H, Ide M, Goto Y. Evaluation of antiarrhythmic drug efficacy using holter electrocardiographic technique. *Jpn Circ J* 1985; 49: 337-44.

Tater C, Wess G (2015) Prospektive Studie zur Evaluierung von vier Holter-Systemen in Bezug auf Präzision und Benutzerfreundlichkeit in der Veterinärmedizin am Beispiel des Dobermanns. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1-174

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

Tidholm A, Häggström J, Hansson K. Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 2001; 62: 961-7.

Tilley LP, Smith FWKJ. Electrocardiography. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 4 edn. Tilley LP, Smith FWKJ, Oyama MA, Sleeper MM, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2008: 49-77.

Toivonen L. Spontaneous variability in the frequency of ventricular premature complexes over prolonged intervals and implications for antiarrhythmic treatment. *Am J Cardiol* 1987; 60: 608-12.

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

Wallukat G, Munoz Saravia SG, Haberland A, Bartel S, Araujo R, Valda G, Duchon D, Diaz Ramirez I, Borges AC, Schimke I. Distinct patterns of autoantibodies against G-protein-coupled receptors in Chagas' cardiomyopathy and megacolon. Their potential impact for early risk assessment in asymptomatic Chagas' patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 463-8.

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* 2010a; 24: 533-8.

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

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

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

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

Wess G, Domenech O, Dukes-McEwan J, Häggström J, Gordon S. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 405-15.

Willis R. Electrocardiography and ambulatory monitoring. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*, 2 edn. Luis Fuentes V, Johnson LR, Dennis S, eds. Gloucester, UK: John Wiley and Sons 2010: 67-73.

Winkle RA, Gradman AH, Fitzgerald JW. Antiarrhythmic drug effect assessed from ventricular arrhythmia reduction in the ambulatory electrocardiogram and treadmill test: comparison of propranolol, procainamide and quinidine. *Am J Cardiol* 1978; 42: 473-80.

Winkle RA, Peters F, Hall R. Characterization of ventricular tachyarrhythmias on ambulatory ECG recordings in post-myocardial infarction patients: arrhythmia detection and duration of recording, relationship between arrhythmia frequency and complexity, and day-to-day reproducibility. *Am Heart*

J 1981; 102: 162-9.

IX. ANHANG

Tabelle 9. Variabilität der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen an aufeinanderfolgenden Tagen. n = Anzahl der gepaarten 24-Stunden-EKGs; Mittelwert = Mittelwert der prozentualen Veränderung; 0, 10, 25, 50, 75, 90, 100 = jeweiliges Perzentil der prozentualen Veränderung; Alle = alle Untersuchungen unabhängig von der Anzahl der VES; > 50 = Untersuchungen mit über 50 VES an mindestens einem Tag; < 50 = Untersuchungen mit weniger als 50 VES an beiden Tagen

	n	Mittelwert	0	10	25	50	75	90	100
Alle (%)	51	50,6	0,0	0,0	24,4	50,0	80,5	98,2	100,0
Alle (absolut)	51	961	0	0	3	27	271	2636	24499
> 50 (%)	26	58,1	1,1	1,1	39,3	58,2	82,4	93,7	99,7
> 50 (absolut)	26	1878	5	43	71	270	1185	3354	24499
< 50 (%)	25	43,0	0,0	0,0	7,1	42,4	79,4	100,0	100,0
< 50 (absolut)	25	6,8	0	0	1	3	11	21	27

Tabelle 10. Variabilität der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen bei allen Zeitintervallen. n = Anzahl der gepaarten 24-Stunden-EKGs; Mittelwert = Mittelwert der prozentualen Veränderung; 0, 10, 25, 50, 75, 90, 100 = jeweiliges Perzentil der prozentualen Veränderung; Alle = alle Untersuchungen unabhängig von der Anzahl der VES; > 50 = Untersuchungen mit über 50 VES an mindestens einem Tag; < 50 = Untersuchungen mit weniger als 50 VES an beiden Tagen

	n	Mittelwert	0	10	25	50	75	90	100
Alle (%)	61	50,5	0,0	1,1	24,0	47,8	82,4	98,2	100,0
Alle (absolut)	61	1003	0	1	3	37	474	2636	24499
> 50 (%)	32	57,1	1,1	14,4	28,3	56,0	82,4	98,2	99,8
> 50 (absolut)	32	909	1	37	71	271	1185	3354	24499
< 50 (%)	29	44,0	0,0	0,0	9,1	39,1	79,4	100,0	100,0
< 50 (absolut)	29	6,7	0	0	1	3	11	21	27

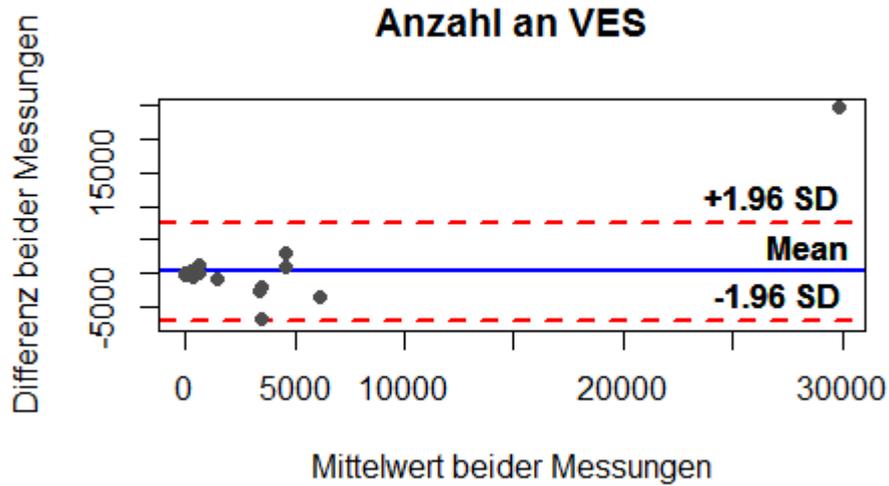


Abbildung IX.1. Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Verteilung der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen an den aufeinanderfolgenden Tagen. VES = ventrikuläre Extrasystolen.

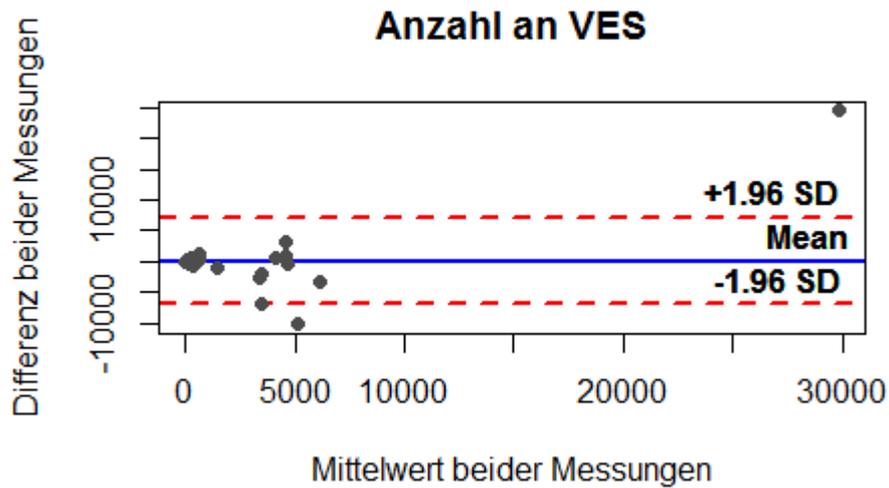


Abbildung IX.2. Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Verteilung der Anzahl an ventrikulären Extrasystolen bei allen Untersuchungen. VES = ventrikuläre Extrasystolen.

X. DANKSAGUNG

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei

Prof. Dr. Gerhard Wess, meinem Doktorvater, der mich in sein Team aufgenommen hat und gerade in der Anfangszeit in der Kardiologie sehr unterstützt hat. Vielen Dank dir für alle deine Bemühungen und dass du auch während Kongressen oder Fortbildungen meine Fragen geduldig beantwortet hast! Vielen herzlichen Dank auch für die umfangreiche kardiologische Ausbildung, die ich während der Doktorarbeit erhalten durfte!

Noemi Casteletti vom statistischen Beratungslabor der Ludwig-Maximilians-Universität München für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und bei der Beantwortung meiner Fragen zu den statistischen Methoden.

Meinen Mit-Doktoranden aus der Kardiologie, ohne deren Mithilfe ich den praktischen Teil meiner Doktorarbeit nicht in dieser Zeit geschafft hätte. Vielen lieben Dank auch für die tolle Freundschaft und den super Umgang miteinander!

Den Residents aus der Kardiologie, Marin, Sabine und Lena, die uns Doktoranden unermüdlich kardiologisches Wissen vermittelt haben und uns immer wieder praktische Tipps gegeben haben. Vielen herzlichen Dank auch für die vielen Besprechungen zu einzelnen Themen!

Dr. Conny Aigner und Dr. Christian Aigner sowie dem restlichen Team der Tierarztpraxis Dr. Aigner für ihre Unterstützung während des Studiums und der Doktorarbeit, für ihre umfassende allgemeinmedizinische Ausbildung neben der Doktorarbeit. Die Abwechslung hat mir gut getan und euer Zuspruch und eure Ermunterung, die Doktorarbeit voran zu bringen, hat mich immer wieder neu angespornt!

Meinen Eltern, die mich unermüdlich in meiner gesamten Ausbildung als Tierärztin bis hin zur Doktorarbeit unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten, egal ob ich gerade einfach nur abschalten wollte oder jemanden zum Zuhören gebraucht habe.

Meinen Geschwistern Miriam und Johannes, mit denen ich immer wieder über

meine Doktorarbeit reden konnte und die jederzeit hinter mir standen und stehen.

Zuletzt meinem Freund Daniel, der geduldig ertragen hat, wenn ich mal wieder erst spät abends nach Hause gekommen bin, und der mich immer wieder neu motiviert hat, nicht aufzugeben. Durch deinen Rückhalt konnte ich mich auf die Doktorarbeit konzentrieren und mein Bestes geben.