

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

Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen bei gesunden
Dobermann Pinschern und ihre Rolle im Rahmen der Diagnose
der okkulten Dobermann Kardiomyopathie

von Jenny Larissa Eberhard

aus Trier

München 2021

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: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Tag der Promotion: 06. Februar 2021

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Dilatative Kardiomyopathie bei Dobermännern.....	3
1.1.	Prävalenz und Signalement	3
1.2.	Ätiologie.....	4
1.3.	Pathophysiologie	5
1.4.	Pathohistologie	7
1.5.	Krankheitsverlauf.....	7
1.5.1.	Stadien der Dilatativen Kardiomyopathie	8
1.5.2.	Synkopen.....	9
1.6.	Diagnose.....	10
1.6.1.	Echokardiographie	10
1.6.2.	Elektrokardiogramm.....	12
1.6.2.1.	Kurzzeit-Elektrokardiogramm	13
1.6.2.2.	24-Stunden-Elektrokardiogramm	14
1.6.2.3.	Loop-Recorder	16
1.6.3.	Biomarker.....	17
1.6.3.1.	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid.....	17
1.6.3.2.	Kardiales Troponin I	18
1.6.3.3.	Mikro-Ribonukleinsäuren	20
1.7.	Therapie.....	20
1.7.1.	Pimobendan.....	20
1.7.2.	ACE-Hemmer.....	21
1.7.3.	Diuretika.....	22
1.7.4.	Therapie ventrikulärer Arrhythmien	23
1.7.4.1.	Erkennung maligner Arrhythmien und Therapiebeginn	24
1.7.4.2.	Lown-Einteilungs-System.....	25
1.7.4.3.	Therapieempfehlungen.....	26
1.7.4.4.	Antiarrhythmika	26
1.8.	Prognose	29
2.	Supraventrikuläre Extrasystolen.....	30
2.1.	Definition supraventrikulärer Extrasystolen	30

2.2.	Mechanismen der Arrhythmogenese.....	32
2.2.1.	Störungen der Impulsweiterleitung.....	32
2.2.1.1.	Überleitungsstörungen, die zu Bradyarrhythmien führen.....	32
2.2.1.2.	Überleitungsstörungen, die zu Tachyarrhythmien führen.....	33
2.2.2.	Störungen der Impulsbildung.....	33
2.2.2.1.	Gesteigerte normale Automtizität.....	33
2.2.2.2.	Abnorme Automtizität.....	34
2.2.2.3.	Getriggerte Aktivität.....	34
2.3.	Supraventrikuläre Extrasystolen beim Menschen.....	34
2.3.1.	Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen bei herzgesunden Menschen.....	34
2.3.2.	Einflussfaktoren.....	35
2.3.3.	Supraventrikuläre Extrasystolen als Risikofaktor.....	36
2.4.	Supraventrikuläre Extrasystolen beim Hund.....	37
2.4.1.	Einflussfaktoren beim Hund.....	37
2.4.2.	Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen beim Hund.....	37
III.	PUBLIKATION.....	39
IV.	DISKUSSION.....	45
V.	ZUSAMMENFASSUNG.....	52
VI.	SUMMARY.....	54
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	56
VIII.	DANKSAGUNG.....	80

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	Hemmstoffe des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
CHF	Kongestives Herzversagen
cTnI	Kardiales Troponin I
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDVI	Auf die Körperoberfläche normalisiertes enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
EPSS	E-Point to septal separation
ESV	Endsystolisches Volumen
ESVI	Auf die Körperoberfläche normalisiertes endsystolisches Volumen
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
LVFWd	Diastolische Dicke der freien linksventrikulären Wand
LVFWs	Systolische Dicke der freien linksventrikulären Wand
LVIDd	Diastolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels
LVIDs	Systolischer Innendurchmesser des

	linken Ventrikels
miRNA	Mikro-Ribonukleinsäure
M-Mode-Messung	Motion-Mode-Messung
ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
PDK-4	Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase-4
pmol	Picomol
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristics
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SI	Sphärizitäts-Index
SSSM	Simpson-Scheibchen-Summationsmethode
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole(n)
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VT	Ventrikuläre Tachykardie

I. EINLEITUNG

Mit einer Prävalenz von bis zu 63% ist die dilatative Kardiomyopathie (DCM) die häufigste Herzerkrankung beim Dobermann Pinscher (HAZLETT et al., 1983; CALVERT und BROWN, 1986; O'GRADY und HORNE, 1998; WESS et al., 2010a). Die Progression dieser Erkrankung ist durch eine subklinische, eine okkulte und eine overte Phase charakterisiert und durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet (CALVERT et al., 1997a; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). Die okkulte Phase verläuft symptomlos, jedoch treten elektrokardiographische und/oder echokardiographische Veränderungen auf, und bis zu einem Drittel der Tiere verstirbt am plötzlichen Herztod (CALVERT und BROWN, 1986; O'GRADY und HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000c). Schließlich kommt es infolge von Herzversagen in der overten Phase zur Ausprägung klinischer Symptome (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a). Als Goldstandard bei der Diagnose der DCM wird die Kombination aus einer echokardiographischen Untersuchung zum Nachweis einer systolischen Dysfunktion und einem Langzeit-EKG zum Nachweis ventrikulärer Arrhythmien angesehen und kann durch kardiale Biomarker ergänzt werden (WESS et al., 2011; SINGLETARY et al., 2012; WESS et al., 2017; KLUSER et al., 2019). Um betroffene Tiere möglichst schnell aus den Zuchtprogrammen zu entfernen und therapeutisch zu begleiten ist eine frühzeitige Diagnosestellung wesentlich. Bisher gilt das gehäufte Auftreten ventrikulärer Arrhythmien als das entscheidende elektrokardiographische Kriterium bei der Diagnose einer DCM beim Dobermann Pinscher, während die Rolle supraventrikulärer Rhythmusstörungen unklar ist (WESS et al., 2017). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) bei herzgesunden Patienten ein Indikator für eine höhere kardiovaskuläre Mortalität und eine erhöhte Gesamtsterblichkeit sein können (INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; MURAKOSHI et al., 2015). Außerdem erhöht sich das Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern, wenn vermehrt SVES registriert werden (MURAKOSHI et al., 2015; NGUYEN et al., 2017). Weiterhin sind in der Humanmedizin verschiedene Einflussfaktoren für das Auftreten von SVES bekannt: Zahlreiche Studien belegen, dass Männer häufiger als Frauen SVES zeigen und dass das Auftreten dieser Rhythmusstörungen im Laufe des Alterns zunimmt (WALLMANN et al., 2007; CHERIYATH et al., 2011;

CONEN et al., 2012; INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; LIN et al., 2015). Ferner können diverse systemische Erkrankungen die Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen erhöhen (WALLMANN et al., 2007; INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; NGUYEN et al., 2017). Auch beim Hund ergeben sich Hinweise, dass das Auftreten von SVES durch Alter, nicht-kardiale Erkrankungen und diverse Medikamente begünstigt werden kann (DUERR et al., 2007; DENNIS, 2010b; SANTILLI et al., 2018a). Ziel dieser Studie ist es daher, das Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen beim Dobermann Pinscher zu beschreiben und ihre Rolle bei der Diagnose einer okkulten dilatativen Kardiomyopathie zu untersuchen. Hierzu werden zuerst die Holter-EKGs von 110 herzgesunden Dobermann Pinschern auf supraventrikuläre Extrasystolen und andere supraventrikuläre Arrhythmien überprüft und verschiedene Einflussfaktoren evaluiert. Um einen möglichen diagnostischen Nutzen der SVES zu ermitteln, wird anschließend die herzgesunde Kontrollgruppe mit 43 Dobermann Pinschern verglichen, die eine DCM entwickelt haben.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Dilatative Kardiomyopathie bei Dobermännern

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Myokards, die mit einer kardialen Dysfunktion assoziiert sind. Die DCM ist durch eine reduzierte Pumpkraft und eine Volumenüberladung des linken oder beider Ventrikel gekennzeichnet (RICHARDSON et al., 1996). Am häufigsten sind mittelgroße und große Hunderassen betroffen (TIDHOLM und JONSSON, 1997; DUKES MCEWAN, 2000), insbesondere Dobermann Pinscher, Deutsche Doggen, Boxer, Irische Wolfshunde, Neufundländer und Englische Cocker Spaniel (TIDHOLM und JONSSON, 1997; DUKES MCEWAN, 2000; TIDHOLM et al., 2001a; DUKES-MCEWAN et al., 2003; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004; STEPHENSON et al., 2012). Eine besonders aggressive Form der DCM ist bei Welpen der Rasse Portugiesischer Wasserhund beschrieben (DAMBACH et al., 1999; ALROY et al., 2000). Die DCM des Dobermanns ist nicht nur durch die systolische Dysfunktion, sondern auch durch das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und eine schlechte Prognose charakterisiert und wird deshalb auch als Dobermann Kardiomyopathie bezeichnet (O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004).

1.1. Prävalenz und Signalement

Der Dobermann Pinscher ist die am häufigsten von der DCM betroffene Hunderasse mit einer Erkrankungsprävalenz von bis zu 58,2 % in Europa (WESS et al., 2010a) und 45 bis 63,2 % in Kanada und Nordamerika (HAZLETT et al., 1983; CALVERT und BROWN, 1986; O'GRADY und HORNE, 1995a; O'GRADY und HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000c). In einigen der ersten untersuchten Studienpopulationen waren Rüden bei den an DCM erkrankten Hunden überrepräsentiert (CALVERT et al., 1982; CALVERT und BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997a; O'GRADY und HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000c; PETRIC et al., 2002). Dies konnte jedoch in späteren Studien nicht bestätigt werden, weshalb man derzeit von einer ausgewogenen Geschlechtsverteilung bei der DCM ausgeht (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010a). In der jüngsten Veröffentlichung hierzu konnte gezeigt werden, dass die Krankheit bei Rüden und Hündinnen etwa gleich oft auftritt, jedoch zeigen männliche Tiere bereits in einem jüngeren Alter Ultraschallveränderungen und Symptome eines kongestiven

Herzversagens, während weibliche Tiere erst später erkranken und länger im arrhythmogenen Stadium bleiben als Rüden (WESS et al., 2010a).

Bei Dobermann Pinschern manifestiert sich die DCM vorwiegend im Alter von fünf bis sieben Jahren, der Altersmedian liegt meist bei 6,5 bis 7,5 Jahren. Jedoch sind klinische Erkrankungen bei Tieren zwischen zwei und 15 Jahren beschrieben (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; PETRIC et al., 2002; WESS et al., 2010a). Vollmar et. al. beschreiben zudem Einzelfälle von DCM mit hoher Morbidität bei Dobermannwelpen (VOLLMAR et al., 2003).

1.2. Ätiologie

Eine DCM kann grundsätzlich verschiedene Ursachen haben, man unterscheidet hierbei zwischen primärer und sekundärer DCM. Eine DCM kann sekundär ausgelöst werden durch Taurinmangel (FASCETTI et al., 2003), durch Toxine wie Doxorubicin (GAVA et al., 2013), durch Tachykardien (ARMSTRONG et al., 1986; WILSON et al., 1987; MC ENTEE et al., 2001) oder durch Infektionen induziert sein (SISSON et al., 1999; TIDHOLM et al., 2001a). Außerdem kann eine Hypothyreose die Pumpkraft des Herzens negativ beeinflussen. Panciera stellte 1993 fest, dass eine spontane Hypothyreose bei Hunden zu reversiblen EKG-Veränderungen und einer Hypokontraktilität führen kann (PANCIERA, 1993). Diese potentielle Ursache wurde auch beim Dobermann untersucht, da Dobermann Pinscher häufig sowohl an DCM als auch an Hypothyreose leiden. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und der DCM des Dobermanns gefunden werden (LUMSDEN et al., 1993; CALVERT et al., 1998; BEIER et al., 2015).

Aufgrund der ausgeprägten Rasseprävalenz und verschiedener Stammbaumuntersuchungen geht man beim Dobermann derzeit von einer genetisch bedingten Krankheit aus, wobei ein autosomal dominanter Erbgang vermutet wird (CALVERT, 1986; MEURS et al., 2007). Mehrere Studien haben bisher die Rolle verschiedener, aus der Humanmedizin bekannter Strukturproteine beim Dobermann erforscht. Die Untersuchungen konnten bisher jedoch noch keine kausative Funktion der Kandidatengene nachweisen (MEURS et al., 2001b; STABEJ et al., 2004; STABEJ et al., 2005b; STABEJ et al., 2005a; MEURS et al., 2008; O'SULLIVAN et al., 2011).

In einer genomweiten Assoziationsstudie konnten Meurs et. al. eine Mutation im

PDK4-Gen identifizieren, die mit der Entstehung einer DCM bei einer Kohorte von 132 Dobermann Pinschern amerikanischer Herkunft assoziiert ist (MEURS et al., 2012). Das PDK4-Gen kodiert für das Protein Pyruvat Dehydrogenase Kinase Isoenzym 4 und spielt somit eine entscheidende Rolle in der Regulierung des kardialen Energie-Metabolismus. In einer Studie mit europäischen Dobermännern konnte dieser Zusammenhang nicht reproduziert werden (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). In einer weiteren genomweiten Assoziationsstudie konnte in einer europäischen Studienpopulation ein Zusammenhang zwischen der DCM und einem Polymorphismus auf Chromosom 5 identifiziert werden (MAUSBERG et al., 2011). Mit Hilfe einer Genomsequenzierung einer Familie von Dobermann Pinschern, die an DCM litten und am plötzlichen Herztod verstarben, wurde 2019 eine Mutation im Titin-Gen entdeckt. Diese Variante konnte auch in anderen Dobermann Pinschern nachgewiesen werden, worunter allerdings auch klinisch unauffällige Hunde waren (MEURS et al., 2019).

Ferner wurde in den letzten Jahren die Rolle von Autoantikörpern bei der Entstehung einer DCM diskutiert. Bei Menschen mit idiopathischer DCM konnten Autoantikörper gegen den muskarinergen Acetylcholin-Rezeptor 2 und den β 1-Adrenozeptor (FU et al., 1993; HABERLAND et al., 2011; NAGATOMO et al., 2017) nachgewiesen werden. In einer Studie wurden bei 100 % der untersuchten Patienten mit Chagas-Kardiomyopathie Autoantikörper gegen den β 1-Adrenozeptor gefunden (WALLUKAT et al., 2010). Jahns et al. immunisierten Ratten gegen die zweite extrazelluläre Schleife des β 1-Adrenozeptor, woraufhin die Tiere Autoantikörper bildeten. Infolgedessen zeigten diese Ratten eine progressive Dilatation und Dysfunktion des linken Ventrikels (JAHNS et al., 2004). In einer Studienpopulation, bestehend aus Dobermann Pinschern, Irischen Wolfshunden und Mischlingen mit DCM, konnten fünf Autoantigene als potentielle Ziele für Autoantikörper identifiziert werden (BUSE et al., 2008). Eine weitere Studie bei Dobermännern konnte zeigen, dass an DCM erkrankte Individuen eine höhere Prävalenz von funktionalen Autoantikörpern gegen den β 1-Adrenozeptor aufweisen als gesunde Tiere (WESS et al., 2019).

1.3. Pathophysiologie

Bei der DCM führt die sich progressiv verschlechternde Pumpkraft zu einem reduzierten Schlagvolumen. Infolgedessen werden eine Reihe von Kompensationsmechanismen aktiviert, hervorzuheben sind hier insbesondere das

vegetative Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Der Sympathikus bewirkt eine periphere Vasokonstriktion und positive Chronotropie und Inotropie am Herzen, während es durch das aktivierte RAAS zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention sowie zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer gesteigerten Vor- und Nachlast kommt. In frühen Stadien des Herzversagens kann so der kardiale Auswurf und der systemische Blutdruck aufrecht erhalten werden (KITTLESON, 1998b, 1998e; TIDHOLM et al., 2001b). Durch die anhaltende Aktivierung des RAAS kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion und zu einem umfangreichem Remodeling des Myokards in Form von exzentrischer Hypertrophie und Apoptose der Herzmuskelzellen sowie gesteigerter Fibrose (HAMLIN, 1999; OYAMA, 2010). Der chronische Einfluss von Katecholaminen führt zu interstitieller Fibrose, Apoptose von Myozyten und oxidativen Schäden (MANN und BRISTOW, 2005; OYAMA, 2010). Zu der systolischen kann auch eine diastolische Dysfunktion kommen, welche zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Leistung beiträgt. Die diastolische Dysfunktion wird durch einen veränderten Kalzium-Stoffwechsel, eine abnormale Kinetik der Aktin-Myosin-Interaktion und eine erhöhte Wandsteife aufgrund der myokardialen Fibrose und der exzentrischen Hypertrophie ausgelöst (O'SULLIVAN et al., 2007). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es außerdem durch die Dilatation des linken Ventrikels zu einer Aufweitung des Klappenannulus kommen, wodurch eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz entsteht (SISSON und ETTINGER, 1999). Treten Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder langanhaltende ventrikuläre Tachykardien (VT) auf, können diese zu einem reduzierten Auswurf und einer eingeschränkten myokardialen Sauerstoffversorgung führen. Aus einer VT kann sich zudem Kammerflimmern entwickeln, welches als Ursache für den kardialen Sekudentod beschrieben ist (RUSH und KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997b; KITTLESON, 1998b).

Der erhöhte myokardiale Wandstress sowie die Volumenüberladung von Ventrikeln und Atrien stimulieren die Ausschüttung natriuretischer Peptide, welche als Gegenspieler des RAAS unter anderem zu einer vermehrte Natriurese, Diurese und Vasodilatation führen (TIDHOLM et al., 2001b; OYAMA et al., 2007).

Stellt die Aktivierung der kompensatorischen Mechanismen in den frühen Krankheitsstadien noch den Versuch dar, die normale Leistung des Herzens aufrecht zu erhalten, so führt die erhöhte neurohumorale Aktivität doch schließlich

zu maladaptiven Veränderungen, die die Krankheitsprogression beschleunigen und letztendlich zum CHF führen (OYAMA, 2010).

1.4. Pathohistologie

Die canine DCM wird pathohistologisch häufig in zwei Gruppen eingeteilt: Bei den meisten großen Hunderassen sind Veränderungen vom Typ „attenuated wavy fibre type“ zu finden, d.h. es zeigen sich relativ lange, dünne (atrophische), wellige Muskelzellen (KITTLESON, 1998b; TIDHOLM und JONSSON, 2005). Dobermann Pinscher zeigen ebenso wie Boxer meistens Veränderungen, die dem Typ „fatty-infiltration-degenerative type“ zuzuordnen sind (HARPSTER, 1983).

Beim Dobermann Pinscher zeigen sich typischerweise multifokale Areale mit Degeneration und Atrophie der Myozyten, die teilweise durch Bindegewebe und Fettzellen ersetzt werden, sowie Gebiete interstitieller Fibrose. Diese Veränderungen sind vor allem in der freien Wand des linken Ventrikels, im Septum und in den Papillarmuskeln zu finden (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997b; EVERETT et al., 1999; MEURS et al., 2007). Auch in den Atrien konnten multifokale Areale mit Myozytolyse, myokardialer Nekrose und Fibrose gefunden werden (EVERETT et al., 1999; MEURS et al., 2007).

James und Drake beschrieben 1968 die Pathologie von elf Dobermann Pinschern, die am plötzlichen Herztod verstorben waren. Bei fast allen untersuchten Hunden fanden sie eine fokale Degeneration des His-Bündels mit bindegewebigem Ersatz, sowie in zentralen Bereichen des Herzskeletts Areale mit chondraler Metaplasie, die unterschiedlich stark mineralisiert waren. Die Autoren sahen diese Veränderungen als potentielle Ursache des plötzlichen Herztodes an. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht (JAMES und DRAKE, 1968). Sandusky et al. konnten jedoch ähnliche Veränderungen bei herzgesunden Hunden verschiedener mittelgroßer und großer Rassen, u.a. auch bei Dobermann Pinschern beobachten und nahmen an, dass diese Teil eines normalen Alterungsprozesses seien (SANDUSKY et al., 1979).

1.5. Krankheitsverlauf

Die DCM des Dobermanns ist eine progressive Erkrankung, die über drei Stadien verläuft (O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). Das American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) hat in den Leitlinien aus dem Jahre 2009

ein System zur Klassifizierung der degenerativen Mitralklappenerkrankung beim Hund vorgestellt. Tiere im Stadium A haben aufgrund ihrer Rasse ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Herzerkrankung. Im Stadium B ist die Herzerkrankung echokardiographisch nachweisbar, hat jedoch noch nicht zu Symptomen geführt. Das Stadium C umfasst alle Hunde, die aufgrund ihrer Erkrankung aktuell Symptome zeigen oder in der Vergangenheit gezeigt haben (ATKINS et al., 2009). Überträgt man dieses System auf Dobermann Pinscher, fallen alle Hund dieser Rasse automatisch in das Stadium A. Dobermänner, die keine echokardiographischen Veränderungen jedoch Arrhythmien zeigen, würde in Stadium B1 fallen. Treten auch abnormale Messungen im Herzultraschall auf, wäre das mit Stadium B2 vereinbar. Das Stadium C wird erreicht, wenn die Hund Synkopen zeigen oder am kongestiven Herzversagen leiden.

1.5.1. Stadien der Dilatativen Kardiomyopathie

Das erste Stadium spielt sich auf zellulärer Ebene ab und kann klinisch nicht festgestellt werden. Auch die echokardiographische und die elektrokardiographische Untersuchung sind noch unauffällig. Im zweiten Stadium treten weiterhin keine klinischen Symptome auf, weshalb die Tiere für die Besitzer gesund erscheinen und das Stadium als okkult bezeichnet wird. Ventrikuläre Arrhythmien treten häufig als erste Abweichung auf, entweder isoliert oder in Kombination mit echokardiographischen Veränderungen (CALVERT, 1986; CALVERT und BROWN, 1986; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). Weibliche Tiere zeigen häufig zuerst ventrikuläre Arrhythmien im 24-Stunden-EKG ohne gleichzeitige echokardiographische Veränderungen und neigen auch zu einem langsamen Krankheitsverlauf, der jahrelang im okkulten Stadium bleiben kann. Rüden hingegen tendieren zu sonographisch nachweisbarer systolischer Dysfunktion, die isoliert oder zusammen mit ventrikulären Arrhythmien auftreten kann (WESS et al., 2010a). Nur etwa 13 % der Dobermänner zeigen ausschließlich echokardiographische Veränderungen (WESS et al., 2010a). Ungefähr 30 % der erkrankten Dobermann Pinscher sterben im okkulten Stadium am Sekudentod, ohne vorher Anzeichen eines kongestiven Herzversagens (CHF) gezeigt zu haben (CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY und HORNE, 1998; PETRIC et al., 2002; SINGLETARY et al., 2012; KLUSER et al., 2016)

Da im dritten Stadium die klinischen Anzeichen des Herzversagens offensichtlich werden, wird es overttes Stadium genannt. Dobermänner in diesem Stadium zeigen

Symptome des CHF wie z.B. Husten oder Dyspnoe sowie Leistungsschwäche oder Synkopen (CALVERT und BROWN, 1986; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). Das durchschnittliche Alter zu Beginn des Herzversagens liegt bei 6,5 bis 7,5 Jahren (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; WESS et al., 2010a). Rüden sind in der Regel früher vom CHF betroffen als Hündinnen (CALVERT et al., 1997a; WESS et al., 2010a). Meist befinden sich die Tiere im reinen Linksherzversagen, während es gelegentlich auch zu einer Kombination aus Rechts- und Linksherzversagen kommen kann (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a). Vereinzelt sind Fälle von isoliertem Rechtsherzversagen beschrieben (CALVERT et al., 1982). Vorhofflimmern tritt bei etwa 30 % der Hunde im Herzversagen auf (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a). Im overtten Stadium sterben 20 bis 30% der Dobermann Pinscher am Sekudentod. Die übrigen Tiere versterben am kongestiven Herzversagen (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; SISSON et al., 1999; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004).

1.5.2. Synkopen

Als Synkope wird ein transienter Bewusstseinsverlust bezeichnet, der durch eine mangelhafte Sauerstoffversorgung des Gehirns verursacht wird und durch das plötzliche Auftreten, die kurze Dauer sowie eine spontane und vollständige Erholung charakterisiert wird (RUSH, 1999; MOYA et al., 2009). Synkopen können beim Doberman das erste Symptom einer DCM sein. Häufig überleben die Dobermann Pinscher jedoch nicht mehr als zwei Synkopen und versterben am Sekudentod (CALVERT et al., 1997b; TIDHOLM und JONSSON, 1997; SISSON et al., 1999; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004).

Synkopen können auftreten, wenn die Blutversorgung des Gehirns mindestens sechs bis acht Sekunden unterbrochen wurde. Dies kann sowohl durch kardiale als auch nicht-kardiale Ursachen hervorgerufen werden (MOYA et al., 2009). Die häufigsten kardiovaskulären Ursachen für Synkopen sind Brady- und Tachyarrhythmien. Auch strukturelle Herzerkrankungen können durch einen stark herabgesetzten Herzauswurf eine Synkope provozieren (KITTLESON, 1998d; RUSH, 1999; MOYA et al., 2009).

Bei der DCM des Dobermanns entwickeln sich häufig maligne ventrikuläre Tachykardien, die entweder spontan zurück in einen Sinusrhythmus konvertieren

oder persistieren und in Kammerflimmern übergehen können. Im ersten Fall folgt daraus eine Synkope, im zweiten Fall tritt der Sekudentod ein (CALVERT, 1986; RUSH und KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a; KITTLESON, 1998d). Diese Form der Synkope kann man somit als einen abgebrochenen Sekudentod bezeichnen (KITTLESON, 1998d). Vorwärtsherzversagen und Vorhofflimmern können in fortgeschrittenen Fällen ebenfalls zu Kollaps und Synkopen führen (CALVERT et al., 1982; CALVERT und BROWN, 2004). Desweiteren sind beim Dobermann Pinscher acht Fälle beschrieben, in denen Synkopen Folge einer paradoxen Sinusbradykardie waren. Die Synkopen bei diesen Patienten treten meist zu Beginn einer Anstrengung auf (CALVERT et al., 1996a).

1.6. Diagnose

Erste Hinweise auf eine DCM können die Ergebnisse von Signalement, Anamnese, allgemeiner klinischer Untersuchung, spezieller kardiologischer Untersuchung und der Röntgendiagnostik liefern. Jedoch ist der Goldstandard zur Diagnose der DCM beim Dobermann eine Kombination aus Echokardiographie und 24-Stunden-EKG (WESS et al., 2017). Es wird empfohlen, die Tiere ab einem Alter von zwei bis drei Jahren jährlich zu untersuchen (WESS et al., 2010a; WESS et al., 2017). Biomarker wie NT-proBNP und cTnI können zwar weder Echokardiographie noch Holter ersetzen, sie können jedoch zusätzliche Informationen bieten und helfen, Tiere zu erkennen, die im Begriff sind eine DCM zu entwickeln (WESS et al., 2010c; WESS et al., 2011). Zurzeit steht in Europa kein Gentest zur Verfügung, der betroffene Tiere sicher identifizieren kann. Ein in den USA entwickelter Test erwies sich in einer europäischen Population Dobermann Pinscher als nicht aussagekräftig (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). Bislang wurde noch nicht untersucht, ob die Mutation im Titin-Gen auch bei europäischen Dobermann Pinschern nachweisbar ist (MEURS et al., 2019). Falls Zweifel bestehen, kann eine Diagnose schließlich post mortem anhand der pathologischen und pathohistologischen Untersuchung gestellt werden (SISSON et al., 1999).

1.6.1. Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung sollte gemäß den Richtlinien der „European Society of Veterinary Cardiology“ erfolgen. Ziel der Untersuchung ist unter Ausschluss von angeborenen oder anderen erworbenen Herzerkrankungen die Identifizierung einer systolischen Dysfunktion des Myokards (WESS et al., 2017).

Da sich zu Beginn der Erkrankung erst nur milde Veränderungen zeigen, kann die Diagnose der DCM im Anfangsstadium eine Herausforderung darstellen. Später entwickeln sich deutliche Veränderungen, die hauptsächlich vergrößerte endsystolische sowie enddiastolische Volumina und Dimensionen des linken Ventrikels betreffen (CALVERT et al., 1982; CALVERT und BROWN, 1986; WESS et al., 2010b; WESS et al., 2017).

Über die Motion-Mode-Messung (M-Mode-Messung) erfasste Calvert bereits 1982 den linksventrikulären Innendurchmesser in der Enddiastole und Endsystole bei gesunden Dobermännern und Tieren im overtren Stadium (CALVERT et al., 1982). Diese Messmethode galt lange Zeit als Methode der Wahl zur Erfassung der linksventrikulären Dimensionen und ist nach wie vor ein wichtiger Teil der echokardiographischen Untersuchung. Misst man den M-Mode in der rechten parasternalen Längsachse, wird bei Hündinnen ein LVIDd ≥ 46 mm und ein LVIDs ≥ 36 mm als abnormal interpretiert. Bei Rüden sind ein LVIDd ≥ 48 mm und ein LVIDs ≥ 36 mm abnormal. Zur Diagnose einer okkulten DCM reicht es aus, wenn bereits ein einziger Wert verändert ist, jedoch erhöht sich die diagnostische Sicherheit, wenn sowohl systolische als auch diastolische Werte vergrößert sind (WESS et al., 2010b; WESS et al., 2017). Andere Studien haben Referenzwerte ergeben, die sich nur geringgradig von den genannten unterscheiden (O'GRADY und HORNE, 1995b; O'SULLIVAN et al., 2007; KRAUS et al., 2009). Ferner existieren auf das Körpergewicht normalisierte Referenzwerte, die auf der Untersuchung von 51 gesunden Dobermännern basieren (O'GRADY et al., 2009).

Das Volumen des linken Ventrikels kann mittels der Simpson-Scheibchensummationsmethode (SSSM) bestimmt werden. Hierbei werden das linksventrikuläre enddiastolische und das endsystolische Volumen (EDV und ESV) in der rechten parasternalen Längsachse und/oder im links apikalen Vierkammerblick ermittelt und auf die Körperoberfläche normalisiert. Hieraus ergibt sich der enddiastolische und der endsystolische Volumen-Index (EDVI und ESVI). Als abnormal werden ein EDVI > 95 ml/m² (Sensitivität 96,9 %, Spezifität 96,3 %) und ein ESVI > 55 ml/m² (Sensitivität 94,4 %, Spezifität 97,4 %) angesehen. Diese Methode erwies sich im Vergleich zur M-Mode-Messung als die sensitivere zur Erkennung der okkulten DCM des Dobermanns (WESS et al., 2010b). Deshalb wird die SSSM in den aktuellen Richtlinien zur Diagnose der DCM beim Dobermann als wichtiger Bestandteil der echokardiographischen

Untersuchung empfohlen (WESS et al., 2017).

Früh wurde der Nutzen des Parameters E-Point to septal separation (EPSS) bei der Erkennung einer DCM durch Calvert erkannt. Ein EPSS > 7 mm war gut geeignet, um zwischen gesunden Tieren und solchen im okkulten Stadium zu unterscheiden. Außerdem zeigten alle Hunde mit einer overten DCM ein EPSS ≥ 9 mm (CALVERT und BROWN, 1986). Eine jüngere Studie bestätigt, dass ein Cut-off-Wert von $> 6,5$ mm (Sensitivität 100 %, Spezifität 99,0 %) ein guter Parameter zur Diagnose einer DCM ist. In dieser Untersuchung konnte außerdem gezeigt werden, dass die Variable EPSS bereits vergrößert ist, wenn die Ergebnisse der SSSM abnormal sind, aber die M-Mode-Messungen noch im Referenzbereich liegen. EPSS ist demnach ein wertvoller Parameter, der das diagnostische Potenzial der M-Mode-Methode ergänzen kann (HOLLER und WESS, 2014).

Die geometrische Form des linken Ventrikels wird durch den Sphärizitäts-Index (SI) modelliert. Er beschreibt das Verhältnis der Länge zum Durchmesser des linken Ventrikels in der Diastole und wird bei einer fortschreitenden DCM immer kleiner, d.h. der Ventrikel wird kugeliger (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Ein SI $< 1,65$ erkennt eine okkulte DCM mit einer Sensitivität von 86,8 % und einer Spezifität von 87,6 % (HOLLER und WESS, 2014).

Verschiedene Dopplermethoden können die echokardiographische Untersuchung sinnvoll ergänzen. Mittels Farbdoppler kann eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz diagnostiziert werden, die durch eine Aufweitung des Klappenannulus in fortgeschrittenen Fällen entstehen kann (DUKES MCEWAN, 2000). Veränderungen des Mitralklappeneinflussprofils, der isovolumetrischen Relaxationszeit und des Pulmonalvenenflussprofils können auf eine diastolische Dysfunktion hinweisen (O'SULLIVAN et al., 2007). Die Untersuchung des Myokards mittels Gewebedoppler kann ebenfalls zusätzliche Informationen zur Diagnose der DCM liefern (O'SULLIVAN et al., 2007; SIMAK et al., 2011).

1.6.2. Elektrokardiogramm

Die zweite Säule in der Diagnostik der DCM des Dobermanns stellt das Elektrokardiogramm dar. Hierbei wird zwischen Kurzzeit- und 24-Stunden-EKG unterschieden (WESS et al., 2010d). Das Anfertigen eines EKGs ist essentiell zur Identifizierung von ventrikulären Arrhythmien, die ein typischer Bestandteil der DCM des Dobermanns sind. Ventrikuläre Arrhythmien umfassen einzelne

ventrikuläre Extrasystolen (VES), Couplets, Triplets und ventrikuläre Tachykardien (VT). Als Couplet definiert man zwei direkt aufeinander folgende VES. Analog werden drei aufeinanderfolgende VES als Triplet bezeichnet (DENNIS, 2010b). Wenn mehr als drei ventrikuläre Schläge hintereinander auftauchen, spricht man von einer ventrikulären Tachykardie (KITTLESON, 1998c; MILLER et al., 1999). Als beschleunigt idioventrikulären Rhythmus bezeichnet man eine ventrikuläre Tachykardie, die eine Frequenz $< 160/\text{min}$ hat (DENNIS, 2010b; KRAUS und GELZER, 2016). Andere Quellen definieren die Grenzen bei $100/\text{min}$ (MILLER et al., 1999) oder bei $180/\text{min}$ (KITTLESON, 1998c). Kittleston weist darauf hin, dass die exakte Grenze zwischen echter VT und beschleunigt idioventrikulärem Rhythmus beim Hund nicht genau bekannt ist (KITTLESON, 1998c). Dauert eine VT länger als 30 Sekunden, nennt man dies eine anhaltende VT. Kürzere ventrikuläre Tachykardien werden dementsprechend als nicht-anhaltend bezeichnet (CALVERT und WALL, 2001). Wechseln sich ein normaler Sinusschlag mit einer VES ab, spricht man von einem Bigeminus. Wechseln sich zwei Sinusschläge mit einer VES ab, handelt es sich um einen Trigeminus (DENNIS, 2010b).

1.6.2.1. Kurzzeit-Elektrokardiogramm

Anhand des Kurzzeit-EKGs kann man die mittlere elektrische Herzachse bestimmen und die Ableitungen ausmessen. Üblicherweise werden die bipolaren Ableitungen I, II und III sowie die unipolaren Ableitungen aVR, aVL und aVF zur Interpretation herangezogen. Die P-Welle entspricht der Depolarisation der Vorhöfe. Der QRS-Komplex entsteht durch die Depolarisation der Ventrikel. Schließlich repräsentiert die T-Welle die Repolarisation der Kammern (MILLER et al., 1999). Vergrößerungen der Herzkammern können zu Veränderungen der Herzachse sowie der Morphologie der P-Welle und des QRS-Komplexes führen. Eine verbreiterte P-Welle kann durch ein vergrößertes linkes Atrium entstehen. Eine Vergrößerung des rechten Atriums kann eine überhöhte P-Welle verursachen. Eine Vergrößerung des linken Ventrikels kann sich als Linksachsenabweichung, eine höhere Amplitude der R-Zacke und/oder eine Verbreiterung des QRS-Komplexes äußern. Ein vergrößerter rechter Ventrikel kann zu einer Rechtsachsenabweichung und/oder zu einer höheren S-Zacke führen. Es gilt jedoch zu beachten, dass eine normale Morphologie des EKGs Veränderungen des Herzens nicht ausschließt (MILLER et al., 1999). Weiterhin sollte berücksichtigt werden,

dass auch bei gesunden Dobermann Pinschern eine Linksachsenabweichung auftreten kann (CARNABUCI et al., 2019).

Das Kurzzeit-EKG ist aufgrund seiner niedrigen Sensitivität zum Screening auf eine DCM ungeeignet. In einer Studie von Wess et al. wurde hierzu bei Dobermann Pinschern das Kurzzeit-EKG mit dem 24-Stunden-EKG verglichen. Wurde in einem 5-Minuten-EKG mindestens eine VES aufgezeichnet, so konnte dies mit einer Sensitivität von 64,2 %, einer Spezifität von 96,7 % und einem positiv prädiktiven Wert von 85,6 % das Vorhandensein von > 100 VES in 24 Stunden vorhersagen. Folglich handelt es sich bei einem Kurzzeit-EKG nicht um eine sensitive Methode. Das Vorhandensein bereits einer VES im Kurzzeit-EKG sollte allerdings weitere Untersuchungen mittels Holter nach sich ziehen (WESS et al., 2010d). Ein ähnliches Bild zeichnet eine vergleichbare Studie bei Boxern. Auch hier wies das Kurzzeit-EKG eine hohe Spezifität und eine niedrige Sensitivität zur Erkennung von VES auf (MEURS et al., 2001a). Des Weiteren zeigte eine Studie, dass alle Dobermänner, die in einem EKG von drei Minuten eine einzige VES zeigten, später DCM entwickelten (O'GRADY und HORNE, 1995a).

1.6.2.2. 24-Stunden-Elektrokardiogramm

Mit einem Langzeit-EKG, auch Holter-EKG genannt, kann man Brustwandableitungen über einen längeren Zeitraum hinweg in der gewohnten Umgebung aufzeichnen und anschließend (semi-)automatisch analysieren lassen (HOLTER, 1961). Es ist derzeit der Goldstandard zur Arrhythmiediagnostik bei der DCM des Dobermanns und wird in der Regel über 24 Stunden angefertigt (CALVERT et al., 2000b; CALVERT und WALL, 2001; WESS et al., 2017).

Das Auftreten von VES ist ein wesentliches Merkmal einer DCM. Sie kommen bei bis zu 95 % der Dobermann Pinscher mit Ultraschallveränderungen vor (CALVERT et al., 1982; CALVERT und WALL, 2001), können jedoch auch häufig bereits auftauchen, wenn sich die echokardiographischen Parameter noch im Normalbereich befinden (CALVERT et al., 2000c; WESS et al., 2010a).

Die Cut-off Werte zur Diagnose einer okkulten DCM haben sich in der Vergangenheit geringgradig verändert.

Weniger als 50 VES in 24 Stunden sowie eine unauffällige echokardiographische Untersuchung gelten als Normalbefund (CALVERT et al., 2000c; CALVERT und WALL, 2001; WESS et al., 2017). Eine Studie aus dem Jahr 2011 überprüfte den

Cut-off von ≥ 50 VES in 24 Stunden zur Diagnose einer DCM. Es ergab sich dabei eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 88,1 %. Es konnte jedoch ein nicht unerheblicher Anteil gesunder Tiere identifiziert werden, die zwischen 50 und 200 VES in 24 Stunden zeigten und dennoch keine DCM entwickelten (GERAGHTY und WESS, 2011). Ein Befund zwischen 50 und 300 VES wird gemäß der aktuellen Leitlinien zum Screening auf die DCM beim Dobermann als uneindeutig angesehen. Diese Tiere sollten innerhalb eines Jahres erneut mittels Holter kontrolliert werden. Treten innerhalb eines Jahres zweimalig ≥ 50 VES in 24 Stunden auf, so wird dieser Hund als krank eingestuft (GERAGHTY und WESS, 2011; WESS et al., 2017).

Das Auftreten von Couplets oder Triplets wird in der Literatur unterschiedlich interpretiert. Manche Autoren betrachten das Auftreten jedweder Anzahl von Couplets oder Triplets als besorgniserregend, da das Risiko einer DCM in diesen Fällen deutlich erhöht ist (CALVERT et al., 2000c; ESTRADA und MAISENBACHER, 2013). In einer Studie von Geraghty und Wess konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Couplets oder Triplets und der Entwicklung einer DCM innerhalb eines Jahres festgestellt werden (GERAGHTY und WESS, 2011). Befindet sich der Dobermann Pinscher bereits im okkulten Stadium, so ist die Anzahl der Couplets und Triplets direkt mit der Gesamtzahl der VES im 24-Stunden-EKG korreliert (CALVERT et al., 2000b; CALVERT und WALL, 2001). Die Anzahl der Couplets oder Triplets ist nicht signifikant mit einem Risiko für den Sekudentod assoziiert (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; CALVERT und WALL, 2001; KLUSER et al., 2016). Zeigen sich anhaltende VT im Holter, sind diese als Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod zu interpretieren (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; KLUSER et al., 2016). Über die Rolle der Schlag-zu-Schlag-Frequenz der VES als Risikofaktor bei der Entwicklung einer DCM ist wenig bekannt. Bei Dobermann Pinschern, die bereits einen vergrößerten linken Ventrikel haben, ist das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien mit einer maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz von > 260 /min mit einem erhöhten Risiko für den Sekudentod assoziiert (KLUSER et al., 2016). In den aktuellen Leitlinien zur Diagnose der DCM beim Dobermann wird empfohlen, dass das Auftreten von Couplets, Triplets oder Salven ebenso wie ventrikuläre Arrhythmien mit einer maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz von > 260 /min als potentiell gefährlich anzusehen sind. Diese Tiere

sollten innerhalb von drei bis sechs Monaten erneut untersucht werden, da eine DCM nicht ausgeschlossen werden kann (WESS et al., 2017). In einer Studie zur Reproduzierbarkeit von Holter-EKGs beim Dobermann wurde die Tag-zu-Tag-Variabilität von ventrikulären Arrhythmien im 24-Stunden-EKG verglichen. Es zeigt sich, dass der Median der prozentualen Variabilität bei 50 % und die Reproduzierbarkeit komplexer Arrhythmien bei über 80 % liegen. Diese Studie verdeutlicht zudem, dass die Entscheidung bezüglich einer Therapie bei 90 % der Dobermänner am ersten Tag und am zweiten Tag gleich getroffen wird. Insgesamt ist zur Diagnosestellung in den meisten Fällen ein einzelnes 24-Stunden-EKG ausreichend (HAUSCHILD und WESS, 2018). Eine weitere Studie zur Variabilität des Holter-EKGs beim Dobermann Pinscher kommt zu anderen Ergebnissen: Gunasekaran et al. vergleichen dabei die Aussagekraft eines Ein-Tages-EKGs gegen die von einem Sieben-Tage-EKG. Die hierbei angelegten Kriterien zur Diagnose einer DCM waren das Auftreten von ≥ 50 VES in 24 Stunden oder von mindestens einem Couplet, Triplet oder einer VT. Durch die Verwendung eines über sieben Tage angefertigten EKGs wurden anhand der gewählten Einteilung mehr Dobermann Pinscher als krank klassifiziert, als wenn nur ein 24-Stunden-EKG genutzt wurde. Die genutzten Kriterien dieser Studie weichen allerdings teilweise von den Empfehlungen der europäischen Leitlinien ab, wodurch sich die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden genannten Studien erklären lassen (GUNASEKARAN et al., 2020).

1.6.2.3. Loop-Recorder

Sind die diagnostischen Möglichkeiten von Langzeit-EKGs ausgereizt, können auch implantierbare Loop-Recorder zum Einsatz kommen. Dabei handelt es sich um Geräte, die chirurgisch in eine Hauttasche eingesetzt werden und fortan kontinuierlich das EKG aufzeichnen. Im Falle einer unklaren Episode, beispielsweise einer Synkope, kann das Gerät automatisch, oder durch den Patientenbesitzer veranlasst, das EKG des fraglichen Zeitraums dauerhaft abspeichern. Loop-Recorder wurden in der Humanmedizin entwickelt, haben allerdings bereits in der Tiermedizin bewiesen, dass sie zur Klärung der Ursachen von Synkopen dienen können, insbesondere wenn diese unregelmäßig und/oder in einem großen zeitlichen Abstand auftreten (KRAHN et al., 1998; BRIGHT und CALI, 2000; KRAHN et al., 2003; JAMES et al., 2008; SANTILLI et al., 2010). Ob ein Loop-Recorder bei Dobermann Pinschern mit DCM wertvolle

Informationen liefern kann, bedarf noch weiterer Forschung.

1.6.3. Biomarker

Ein Biomarker ist ein Indikator für physiologische Vorgänge, pathologische Vorgänge oder das Ansprechen auf eine Therapie, der objektiv gemessen und bewertet werden kann (BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING, 2001). Inzwischen sind zahlreiche Biomarker verfügbar, von denen sich einige als sinnvolle Hilfsmittel in der Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen erwiesen haben (BOSWOOD, 2009).

1.6.3.1. N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid

Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) ist ein neuroendokrines Hormon, das in den Myozyten des Ventrikels und der Atrien gebildet wird. Zuerst wird ein prä-pro-Hormon synthetisiert, das nach einer Spaltung intrazellulär als pro-Hormon gespeichert wird. BNP entsteht schließlich durch eine weitere Spaltung, aus der das aktive C-BNP und das inaktive N-terminale Protein (NT-proBNP) hervorgehen. Die Synthese von BNP wird durch myokardialen Stress wie eine erhöhte Wandspannung bei Volumenüberladung stimuliert (BOSWOOD, 2010; ESTRADA und MAISENBACHER, 2013). Die Freisetzung von BNP führt zu einer gesteigerten Diurese und Natriurese sowie zu einer Hemmung des kardialen sympathischen Nervensystems und des RAAS (LEVIN et al., 1998; VAN KIMMENADE und JANUZZI, 2009). NT-proBNP wird bevorzugt als labordiagnostischer Parameter eingesetzt, da es eine fünf- bis 15mal so lange Halbwertszeit hat als BNP, welches seine Halbwertszeit bereits nach 90 Sekunden erreicht hat (PEMBERTON et al., 2000; THOMAS und WOODS, 2003).

NT-proBNP ist bei verschiedenen Herzerkrankungen erhöht. Es kann bei Hunden mit respiratorischen Symptomen wie Husten oder Dyspnoe genutzt werden, um zwischen einer primär kardialen oder einer primär respiratorischen Ursache dieser Problematik zu unterscheiden (WESS et al., 2007; BOSWOOD et al., 2008; OYAMA et al., 2008; OYAMA et al., 2009). NT-proBNP kann außerdem beim Screening auf eine DCM beim Dobermann hilfreich sein. Mohlzahn et al. untersuchten gesunde und an DCM erkrankte Dobermann Pinscher mit Hilfe des Cardiopet proBNP Tests von Idexx: Bei einem Wert von < 500 pmol/l ist es unwahrscheinlich, dass ein Dobermann an DCM erkrankt ist. Während bei Werten zwischen 500 und 1100 pmol/l ein Verdacht auf eine DCM besteht, liegt bei

Testergebnissen > 1100 pmol/l mit hoher Wahrscheinlichkeit eine DCM vor (MOHLZAHN und WESS, 2012). Eine weitere Studie ergab folgende Ergebnisse: Hunde mit einer overten DCM haben signifikant höhere Werte als gesunde Hunde oder Hunde im okkulten Stadium. Ein Cut-Off-Wert von > 400 pmol/l macht mit einer Sensitivität von 81,1 % und einer Spezifität von 75,0 % alle Stadien einer DCM ausfindig. Eine höhere Sensitivität (90,0 %) wird erreicht, wenn man mit diesem Cut-Off-Wert ausschließlich Tiere mit echokardiographischen Veränderungen identifizieren möchte. Setzt man die Grenze bei > 550 pmol/l an, so werden Dobermänner mit echokardiographischen Veränderungen mit einer Sensitivität von 78,6 % und einer Spezifität von 90,4 % ausfindig gemacht (WESS et al., 2011). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Tiere mit echokardiographischen Veränderungen höhere NT-proBNP-Werte haben als Dobermann Pinscher, die ausschließlich Arrhythmien zeigen. Diese Studie ergab einen Cut-Off-Wert von > 457 pmol/l (Sensitivität 69,9 %, Spezifität 80,5 %), um zwischen gesunden Dobermann Pinschern und Hunden im okkulten Stadium zu unterscheiden. Kombiniert man die Bestimmung von NT-proBNP mit einem 24-Stunden-EKG, so steigt die Sensitivität auf 94,5 % und die Spezifität auf 87,8 %, um Hunde mit einer okkulen DCM zu identifizieren (SINGLETERY et al., 2012). Die genannten Studien wurden mit dem Assay der ersten Generation durchgeführt. Eine neuere Studie überprüfte mit dem Assay der zweiten Generation, wie gut die Bestimmung von NT-proBNP, cTnI und der PDK4-Genest zum Screening auf okkulen DCM beim Dobermann Pinscher geeignet ist. Dazu wurden 449 klinisch gesunde Dobermänner mittels besagter Tests untersucht, außerdem wurde eine Echokardiographie und ein 3-Minuten-EKG durchgeführt. NT-proBNP zeigte bei einem Cut-Off-Wert von > 548 pmol/l eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 80 %. Wurden cTnI und NT-proBNP kombiniert, wurden 91,3 % der Hunde korrekt klassifiziert (GORDON et al., 2016). Die Bestimmung von NT-proBNP liefert offensichtlich wichtige Hinweise auf echokardiographische Veränderungen beim Dobermann, kann jedoch den Goldstandard aus Echokardiographie und Holter-EKG nicht ersetzen.

1.6.3.2. Kardiales Troponin I

Der Troponin-Komplex, bestehend aus Troponin I, T und C, ist ein wesentlicher Bestandteil des Sarkomers (KITTLESON, 1998a). Troponin I hat drei Isoformen, von denen die Isoform kardiales Troponin I (cTnI) nur in Kardiomyozyten

vorkommt, während die anderen beiden in Skelettmuskeln zu finden sind (BOSWOOD, 2010). Zirkulierendes cTnI ist ein spezifischer und sensitiver Marker für Schäden an Kardiomyozyten (O'BRIEN et al., 2006). In der Humanmedizin wird es häufig in der Diagnostik von Myokardinfarkten verwendet (JISHI et al., 2004; BOSWOOD, 2010). Bei Hunden sind verschiedene Herzerkrankungen mit einem erhöhten cTnI im Blut assoziiert (OYAMA und SISSON, 2004). Diese Studie zeigt auch, dass Hunde mit einer Kardiomyopathie und einem cTnI-Wert $> 0,20$ ng/ml eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit haben als die Tiere mit niedrigeren Werten (OYAMA und SISSON, 2004). Dobermann Pinscher mit DCM weisen höhere cTnI-Werte auf als gesunde Tiere dieser Rasse (WESS et al., 2010c). cTnI ist nicht nur bei Hunden mit Ultraschallveränderungen erhöht, sondern auch bei Hunden, die ausschließlich Arrhythmien zeigen. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, desto höher sind die gemessenen cTnI-Werte. Zudem zeigt diese Studie, dass cTnI bereits ansteigt, wenn Echokardiographie und Holter-EKG noch unauffällig sind, die Tiere jedoch innerhalb von eineinhalb Jahren erkranken (WESS et al., 2010c). Ein Cut-Off-Wert von $> 0,22$ ng/ml weist alle Stadien einer DCM mit einer Sensitivität von 79,5 % und einer Spezifität von 84,4 % nach (WESS et al., 2010c). Nutzt man einen hochsensitiven cTnI-Assay, so besteht bereits bei Konzentrationen $> 0,104$ ng/ml der Verdacht auf eine DCM (Sensitivität: 82,9 %, Spezifität 68,7 %). Ab Werten $> 0,242$ ng/ml ist eine DCM sogar sehr wahrscheinlich (Sensitivität 42,3 %, Spezifität 97,2 %) (MAIER und WESS, 2012). Klüser et al. verglichen in einer Studie die Aussagekraft eines konventionellen cTnI-Tests (Immulate 2000 troponin I test; Siemens Healthcare Diagnostic) mit der eines hochsensitiven Assays (Advia Centaur TnI-Ultra assay; Siemens Healthcare Diagnostics) (KLUSER et al., 2019). In dieser Untersuchung konnte der Cut-Off-Wert von $> 0,22$ ng/ml für den konventionellen Test bestätigt werden. Der ermittelte Cut-Off des hochsensitiven Tests war mit $> 0,113$ ng/ml (Sensitivität: 81,2 %, Spezifität: 73,2 %) vergleichbar zu dem Cut-Off von Maier und Wess aus dem Jahr 2012. Beide Tests zeigten eine vergleichbare Leistung, allerdings konnte der konventionelle cTnI-Test ungefähr 10% weniger Hunde identifizieren, die innerhalb von 15 Monaten eine DCM entwickelten (KLUSER et al., 2019).

Bei der Interpretation sollte stets mit bedacht werden, dass der cTnI-Wert auch bei schweren extrakardialen Erkrankungen erhöht sein kann und dass eine Schädigung von Kardiomyozyten auch andere Ursachen als eine DCM haben kann (LOBETTI

et al., 2002; SCHOBER et al., 2002; PORCIELLO et al., 2008; WESS et al., 2010c; HAMACHER et al., 2015).

1.6.3.3. Mikro-Ribonukleinsäuren

Mikro-Ribonukleinsäuren (miRNA) sind kurze, nicht-kodierende Ribonukleinsäuren, die eine wichtige Rolle in der post-transkriptionalen Genregulation spielen, und in viele weitere biologische Prozesse involviert sind (LAGOS-QUINTANA, 2003; AMBROS, 2008). Bestimmte miRNA sind wesentlich an der Regulierung der Proliferation von Kardiomyozyten beteiligt. Ihr Fehlen kann bei Mäusen zu dilatativen Veränderungen des Herzens führen (LIU et al., 2008). Verschiedene Herzerkrankungen des Menschen, darunter auch die DCM, gehen mit veränderten miRNA-Expressionsmustern einher (IKEDA et al., 2007; SUCHAROV et al., 2008).

Auch beim Dobermann können Unterschiede im Expressionsmuster der miRNA zwischen gesunden und an DCM erkrankten Hunden nachgewiesen werden, wenn auch statistisch nicht signifikant (STEUDEMANN et al., 2013). Zudem zeigen Dobermann Pinscher in verschiedenen Stadien der DCM eine deregulierte Expression einiger kardialer miRNAs. Die progressive Hochregulierung von *miR-132* im Krankheitsverlauf der DCM erreichte statistische Signifikanz (MANG und WESS, 2016). Weitere Studien sind nötig, um eine potentielle Bedeutung der miRNAs als Biomarker zu untersuchen.

1.7. Therapie

Derzeit gibt es keine etablierte kurative Therapie für die DCM. Die Behandlungsziele sollten das Abmildern klinischer Symptome, das Verlängern der Überlebenszeit und das Hinauszögern bzw. das Verhindern des Sekudentods sein (KITTLESON, 1998b).

Eine Pilotstudie mit Aptamer BC 007, einem einzelsträngigen DNS-Oligonukleotid zur Neutralisierung von Auto-Antikörpern, zeigte eine sehr gute Verträglichkeit und erste, vielversprechende Ergebnisse. Weitere Studien hierzu werden benötigt, um diese Therapieoption genauer zu untersuchen (WERNER et al., 2020).

1.7.1. Pimobendan

Pimobendan gehört zur Gruppe der Benzoimidazol-Pyridazin-Derivate und wirkt sowohl positiv inotrop als auch balanciert vasodilatatorisch, weshalb es auch als

Inodilator bezeichnet wird. Es hemmt einerseits die Phosphodiesterase III und ist gleichzeitig ein Kalzium-Sensitizer (VAN MEEL und DIEDEREN, 1989; BOYLE und LEECH, 2012). In einer doppelt verblindeten, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurde 2002 der Einfluss von Pimobendan auf Dobermann Pinscher und Englische Cocker Spaniel im Herzversagen untersucht. Zusätzlich zu Pimobendan bzw. dem Placebo erhielten alle Tiere Furosemid, Enalapril und Digoxin. Die mediane Überlebenszeit der Dobermann Pinscher mit Pimobendan (329 Tage) war signifikant länger als die der Dobermann Pinscher mit Placebo (50 Tage) (FUENTES et al., 2002). In einer ähnlich aufgebauten Studie mit Dobermann Pinschern im Herzversagen konnte ebenfalls eine längere mediane Überlebenszeit mit Pimobendan gezeigt werden. Die Hunde, die Pimobendan zusätzlich zur Basistherapie, bestehend aus Furosemid und Benazepril, erhielten, überlebten durchschnittlich 130,5 Tage, während die Hunde der Placebo-Gruppe im Median nach 14 Tagen verstarben (O'GRADY et al., 2008). Summerfield et al. untersuchten 2012 den Einfluss von Pimobendan auf 76 Dobermann Pinscher im okkulten Stadium in der randomisierten, placebo-kontrollierten PROTECT-Studie. Die Verabreichung von Pimobendan führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Zeit bis zum Auftreten von kongestivem Herzversagen oder Sekudentod im Vergleich zu den Hunden der Placebo-Gruppe (718 Tage vs. 441 Tage). Außerdem war die mediane Überlebenszeit mit Pimobendan (623 Tage) signifikant länger als ohne (466 Tage) (SUMMERFIELD et al., 2012). In keiner Gruppe veränderte sich die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen im 24-Stunden-EKG signifikant nach Therapiestart. Durch diese Studie konnte untermauert werden, dass Pimobendan beim Hund keinen proarrhythmogenen Effekt hat (SUMMERFIELD et al., 2012).

1.7.2. ACE-Hemmer

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ist eine häufige Reaktion des Organismus im Herzversagen (TIDHOLM et al., 2001b). Ein reduzierter renaler Blutfluss und ein geringer Gehalt an Natriumchlorid führen an der Macula densa in der Niere zu einer Ausschüttung von Renin, welches Angiotensinogen zu Angiotensin I konvertiert. Das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) wandelt schließlich Angiotensin I zu Angiotensin II um. Angiotensin II führt u.a. zur Freisetzung von Aldosteron (OYAMA, 2010).

Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) hemmen

das RAAS und werden in der Humanmedizin häufig bei Patienten mit Herzversagen und reduzierter Ejektionsfraktion eingesetzt (YANCY et al., 2013). Laut einer retrospektiven Studie bei Dobermännern im okkulten Stadium kann die Gabe von Benazepril die Zeit bis zum Beginn des Herzversagens um etwa 25 % verlängern, verglichen mit Tieren die keine Therapie erhielten (O'GRADY et al., 2009). Verschiedene Studien bei Hunden mit dekompensierter DCM oder Mitralklappenendokardiose im CHF konnten längere Überlebenszeiten und positive klinische Effekte durch die Verabreichung von ACE-Hemmern zusätzlich zur Standardtherapie nachweisen. Bei keiner dieser Untersuchungen jedoch war Pimobendan Teil der Standardtherapie (The BENCH Study Group, 1995; The COVE Study Group, 1995; The IMPROVE Study Group, 1999). Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss von Ramipril auf die Progression früher Rhythmusstörungen bei der DCM des Dobermanns. Gemäß dieser Studie hat Ramipril weder einen signifikanten Effekt auf die Häufigkeit des Auftretens maligner Arrhythmien noch auf die Dauer bis zum Auftreten maligner Arrhythmien im Vergleich zu keiner Therapie (GLATZMEIER und WESS, 2012).

1.7.3. Diuretika

Unabhängig von der zugrundeliegenden Herzerkrankung sind Entwässerungsmedikamente Mittel der ersten Wahl zur Therapie von kongestivem Herzversagen. Das Schleifendiuretikum Furosemid wird dabei standardmäßig eingesetzt (O'GRADY et al., 2008; FUENTES, 2010; DEFRANCESCO, 2013).

Mit Ausnahme von Mannitol und Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten wirken alle Diuretika, indem sie an verschiedenen Stellen des renalen Tubulus die Reabsorption von Natrium hemmen (ROUSH et al., 2014). Die sehr effektiv wirkenden Schleifendiuretika hemmen im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife den Natrium-Kalium-Chlorid-Cotransporter. Thiazide hemmen die Reabsorption von Natrium und Chlorid in der Pars convoluta des distalen Tubulus und sind nicht so stark wirksam wie die Schleifendiuretika. Spironolacton gehört zu den kaliumsparenden Diuretika. Als Aldosteron-Rezeptor-Blocker verhindert es die Natrium-Reabsorption und die Kalium-Sekretion (FUENTES, 2010; ROUSH et al., 2014). Die entwässernde Wirkung von Spironolacton ist deutlich schwächer als die der Schleifendiuretika oder Thiazide, allerdings besitzt es zusätzlich einen antifibrotischen Effekt im Myokard (FUENTES, 2010; COELHO-FILHO et al., 2014). Ist die Monotherapie mit einem Schleifendiuretikum aufgrund einer

eingetretenen Diuretikaresistenz nicht ausreichend, sollte anstatt einer immer höheren Dosierung eines einzelnen Medikaments eine Kombinationstherapie mit einem Medikament anderer Wirkungsweise gewählt werden. Das Prinzip der sequenziellen Nephronblockade lässt insbesondere die Kombination aus Schleifendiuretikum und Thiazid sinnvoll erscheinen (SCHROEDER, 2010).

Torasemid ist ein Schleifendiuretikum und stellt eine potente Alternative zu Furosemid dar. In einer Cross-Over-Studie bei Hunden mit stabilem CHF aufgrund von einer Mitralklappenendokardiose erwies sich Torasemid als ebenso geeignet wie Furosemid, um die Symptome des Herzversagens zu kontrollieren. Dabei betrug die Torasemid-Dosierung nur 1/10 der Furosemid-Dosierung (PEDDLE et al., 2012). Ein Fallbericht von Oyama beschreibt drei Hunde, die sich bereits im Herzversagen befanden und trotz der Kombination verschiedener Diuretika mehrfach wieder dekompenzierten. Durch die Umstellung von Furosemid auf Torasemid blieben diese Hunde über einen längeren Zeitraum stabil (OYAMA et al., 2011).

1.7.4. Therapie ventrikulärer Arrhythmien

Ziel einer antiarrhythmischen Therapie sollten die Besserung klinischer Symptome, die Reduzierung gefährlicher Arrhythmien und das Senken des Sekudentodrisikos sein (MOISE, 1999). Bei der Entscheidung über eine antiarrhythmische Therapie sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass Antiarrhythmika auch proarrhythmisch wirken können (BRUGADA und WELLENS, 1988; DHEIN et al., 1993; CONNOLLY, 1999) und dass sie auch extrakardiale Nebenwirkungen haben können (CALVERT et al., 1996b; CALVERT et al., 2000a; KRAUS et al., 2009).

Ventrikuläre Tachyarrhythmien können, wie bereits in Kapitel 1.5 beschrieben, zum Sekudentod führen (CALVERT, 1986; RUSH und KEENE, 1989; CALVERT et al., 1997a; KITTLESON, 1998d). CALVERT und BROWN untersuchten 2004 in einer retrospektiven Studie an Dobermann Pinschern mit DCM den Einfluss von Antiarrhythmika auf das Überleben. Die 19 untersuchten Tiere waren klinisch stabil, hatten jedoch bereits eine Synkope oder einen Kollaps und VT gezeigt. 13 Hunde erhielten eine antiarrhythmische Therapie, die allerdings nicht standardisiert war. Alle 19 Hunde starben schließlich am Sekudentod. Die antiarrhythmisch behandelten Tiere überlebten durchschnittlich länger als die

Hunde ohne Therapie der Rhythmusstörungen. Diese Studie legt nahe, dass Antiarrhythmika den Sekudentod zwar nicht verhindern, jedoch hinauszögern können (CALVERT und BROWN, 2004).

1.7.4.1. Erkennung maligner Arrhythmien und Therapiebeginn

Ventrikuläre Arrhythmien werden als gefährlich eingestuft, wenn sie drohen, in einen elektrisch instabilen Zustand und in fatale Arrhythmien zu degenerieren oder wenn sie hämodynamisch relevant sind, weil sie z.B. zu Leistungsintoleranz, Schwäche oder Synkopen führen (MOISE, 1999). Folglich sollten hämodynamisch instabile und elektrisch instabile Arrhythmien behandelt werden (DENNIS, 2010a). Die Herzfrequenz ist die bestimmende Größe bei der Entwicklung hämodynamischer Beeinträchtigungen. Einzelne VES oder langsame, monomorphe VT stellen keine signifikante hämodynamische Beeinträchtigung dar und müssen dementsprechend nicht therapiert werden (MOISE, 1999; KRAUS und GELZER, 2016). Ähnlich verhält es sich mit langsamen monomorphen Couplets, Triplets oder beschleunigt idioventrikulären Rhythmen, weshalb diese ebenfalls i.d.R. nicht antiarrhythmisch behandelt werden. Merkmale, die eine elektrische Instabilität implizieren, sollten als maligne betrachtet und behandelt werden. Jedoch gibt es derzeit keinen Konsens, ab wann man bei Hunden von elektrischer Instabilität sprechen kann (DENNIS, 2010a). In der Regel sagt man polymorphen VES, VES mit einer hohen Schlag-zu-Schlag-Frequenz und dem Auftreten eines R-auf-T-Phänomens elektrische Instabilität nach. Schnelle, polymorphe VT degenerieren eher zu Kammerflimmern als langsame, monomorphe VT (KITTLESON, 1998c; MOISE, 1999; DENNIS, 2010b). Zudem können über einen längeren Zeitraum persistierende Tachyarrhythmien zu einer strukturellen und elektrischen Remodelierung führen. Je schneller und anhaltender VT sind, desto aggressiver sollte die Therapie sein (MOISE et al., 2009). Die Anzahl einzelner VES scheint kein entscheidendes Kriterium für eine Malignität zu sein und ist kein Risikofaktor für den Sekudentod (KITTLESON, 1998c; KLUSER et al., 2016). Generell sollte jedoch bedacht werden, dass Arrhythmien beim Dobermann Pinscher Ausdruck der Schwere der zugrundeliegenden Herzerkrankung und somit auch ein Indikator für die Krankheitsprogression sind (CALVERT et al., 1997b; KITTLESON, 1998c; CALVERT et al., 2000b; CALVERT und BROWN, 2004).

1.7.4.2. Lown-Einteilungs-System

1971 entwickelten Lown und Wolf ein System, um ventrikuläre Arrhythmien bei hospitalisierten Menschen mit Myokardinfarkt zu klassifizieren und das Risiko für einen Sekudentod abzuschätzen (LOWN und WOLF, 1971). Patienten ohne VES werden als Grad 0 klassifiziert. Grad 1 bezeichnet Patienten mit gelegentlichen einzelnen VES. Grad 2 bezeichnet das Auftreten von mehr als einer VES pro Minute oder mehr als 30 VES pro Stunde. Polymorphe VES werden in Grad 3 eingeteilt. Couplets bedeuten Grad 4a und Salven Grad 4b. Frühe VES mit R-auf-T-Phänomen werden als Grad 5 klassifiziert. Patienten mit einem höheren Grad sollen ein höheres Sekudentodrisiko haben (LOWN und WOLF, 1971). Dieses Klassifizierungssystem wurde durch Bigger und Weld an Patienten mit Myokardinfarkt überprüft. Dabei stellten sie fest, dass das Risiko für einen Sekudentod nicht stetig mit den Graden steigt, sondern dass die Mortalitätsraten bei Patienten der Grade 0 bis 4a nahezu gleich sind. Nur Grad 4b und 5 zeigten eine höhere Mortalität als die anderen Grade, untereinander unterschieden sie sich jedoch nicht (BIGGER und WELD, 1981). Dieses System verschmilzt eine Vielzahl von Malignitätskriterien und deren Kombinationen in nur sieben Grade und schätzt das Risiko für den Sekudentod möglicherweise nicht korrekt ein (BIGGER und WELD, 1981; KITTLESON, 1998c).

In der Tiermedizin setzten Spier und Meurs ein modifiziertes Lown-Einteilungssystem bei Studien mit Boxern ein. Grad 0 entspricht weiterhin keiner VES. Grad 1 sind einzelne, monomorphe VES. In Grad 2 werden Bigemini, Trigemini und polymorphe VES eingeteilt. Couplets oder Triplets werden als Grad 3 bezeichnet und schließlich werden das Auftreten von VT oder R-auf-T-Phänomen in Grad 4 eingeteilt (MEURS et al., 2002; SPIER und MEURS, 2004). Palermo et al. benutzten bei einer Studie mit Boxern zur Einteilung der Arrhythmien im 24-Stunden-EKG ein System mit vier Klassen. Klasse 1 steht für weniger als 1.000 einzelne VES. Mehr als 1.000 einzelne VES werden in Klasse 2 eingeteilt. Treten Couplets, Triplets oder VT auf, aber die Gesamtzahl der VES liegt unter 1.000 handelt es sich um Klasse 3. Klasse 4 enthält dementsprechend Befunde mit mehr als 1000 VES und Couplets, Triplets oder VT (PALERMO et al., 2011). Bisher hat sich noch kein System zur Klassifizierung von ventrikulären Arrhythmien in der Tiermedizin durchgesetzt, weshalb auch keine prospektiven, auf einer allgemein anerkannten Einteilung basierende Studien vorhanden sind.

1.7.4.3. Therapieempfehlungen

Wie in Kapitel 1.7.4. erwähnt, sollte das Ziel einer antiarrhythmischen Therapie die Besserung klinischer Symptome, die Reduzierung gefährlicher Arrhythmien und das Senken des Sekudentodrisikos sein (MOISE, 1999). Folglich sollten hämodynamisch instabile und elektrisch instabile Arrhythmien behandelt werden. Jedoch gibt es derzeit keinen Konsens, ab wann man bei Hunden von elektrischer Instabilität sprechen kann (DENNIS, 2010a). Manche Autoren empfehlen eine Therapie, wenn eine hohe Anzahl an VES auftritt. So therapierten Meurs et al. alle Boxer mit > 500 VES in 24 Stunden (MEURS et al., 2002). Eine aktuelle Studie zeigt jedoch, dass die Anzahl der VES kaum Einfluss auf das Sekudentodrisiko hat (KLUSER et al., 2016). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass das Risiko für einen Sekudentod ab einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz $> 260/\text{min}$ zunimmt (KLUSER et al., 2016). In frühen Studien über die DCM des Dobermanns wird eine Therapie empfohlen, wenn mehr als 15 VES pro Minute auftreten, wenn Couplets, Salven oder VT auftreten, wenn die VES polymorph sind oder wenn ein R-auf-T-Phänomen auftritt (CALVERT, 1986). Calvert und Meurs empfehlen 2009 einen Therapiestart bei schnellen ($> 200/\text{min}$) VT, beim Auftreten von mehr als 6.000 VES einschließlich Couplets oder Triplets in 24 Stunden, oder wenn Synkopen in Verbindung mit vielen VES festgestellt werden (CALVERT und MEURS, 2009). Kraus et al. nutzten genau dieselben Kriterien und sprachen bei deren Erfüllung von schweren ventrikulären Tachyarrhythmien (KRAUS et al., 2009). Das Auftreten von schnellen und anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder hämodynamisch relevanten Arrhythmien werden von den meisten Autoren als Indikation für eine Therapie angesehen (CALVERT et al., 1996b; KITTLESON, 1998c; MOISE et al., 2009; DEFRANCESCO, 2013), da ventrikuläre Tachykardien signifikant mit dem Auftreten von Sekudentod assoziiert sind (CALVERT et al., 1997b; KLUSER et al., 2016).

1.7.4.4. Antiarrhythmika

Antiarrhythmika werden üblicherweise nach der Vaughan-Williams-Klassifikation eingeteilt. Klasse 1 umfasst die Natrium-Kanal-Blocker und wird noch einmal in drei Untergruppen (1a, 1b, 1c) unterteilt. Betablocker bilden die Klasse 2. In Klasse 3 befinden sich die Kalium-Kanal-Blocker und in Klasse 4 die Kalzium-Kanal-Blocker (MUIR et al., 1999).

Zur akuten Therapie lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachykardien wird häufig

Lidocain (Klasse 1b) intravenös verabreicht (CALVERT, 1986; MUIR et al., 1999; DEFRANCESCO, 2013). Ist dies nicht erfolgreich, kann auf die intravenöse Gabe von Procainamid (Klasse 1a), Esmolol (Klasse 2) oder Amiodaron (Klasse 3) zurückgegriffen werden (KRAUS und GELZER, 2016). Zur oralen Therapie ventrikulärer Arrhythmien werden v.a. Medikamente der Klassen 1 und 3 eingesetzt. Procainamid und Disopyramid (beide Klasse 1a) waren nur wenig effektiv darin, die Zahl VES zu reduzieren (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986). Die Kombination aus Tocainid (Klasse 1b) und Procainamid führt jedoch bei manchen Hunden zu einer signifikanten Verbesserung (CALVERT, 1986). Aprinidin (Klasse 1b) hat laut Calvert jedoch einen deutlichen Effekt auf die Zahl der VES (CALVERT et al., 1982). Auch Quinidin (Klasse 1a) ist häufig effektiver als Procainamid, es zeigten sich jedoch nach einer initialen Besserung eine Exazerbation der Arrhythmien nach einigen Monaten (CALVERT, 1986). In einer Studie von 1997 verwendeten Calvert et al. Klasse 1 Antiarrhythmika wie Tocainid, Mexiletin, Procainamid und Quinidin, die sie teilweise mit den Beta-Blockern Propranolol oder Metoprolol kombinierten. Diese Therapie reduzierte die Anzahl der VES um $\geq 70\%$. Auch die VT wurden initial eliminiert, traten jedoch nach drei bis 6 Monaten wieder auf (CALVERT et al., 1997b). In einer Studie aus dem Jahr 2002 wurden ebenfalls Antiarrhythmika der Klasse 1 eingesetzt. Dabei handelte es sich um Mexiletin, Lidocain, Disopyramid und Propafenon. Außerdem wurde der Beta-Blocker Propranolol verwendet (PETRIC et al., 2002). Calvert et al. nutzten 2004 initial Mexiletin oder Tocainid. Verschlechterten sich die Arrhythmien, wurden Quinidin oder Procainamid (beide Klasse 1) teils in Kombination mit Amiodaron (Klasse 3) gegeben. Andere Hunde erhielten zusätzlich zur initialen Therapie einen Beta-Blocker (Propranolol, Metoprolol oder Atenolol) (CALVERT und BROWN, 2004). Glatzmeier und Wess untersuchten in einer prospektiven Studie die Auswirkung von Ramipril und Sotalol auf frühe Arrhythmien bei der DCM des Dobermanns. Dabei erhielten 39 Hunde entweder den ACE-Hemmer Ramipril, eine Kombination aus Ramipril und Sotalol (Klasse 3) oder keine Therapie. Zwischen den Therapie-Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sowohl Ramipril alleine als auch die Kombination mit Sotalol bewirkten keine markante Änderung in der VES-Anzahl, der maximalen Schlag-zu-Schlag-Frequenz oder in der Komplexität der Arrhythmien. Allerdings verstarben in der Kontrollgruppe und in der Gruppe mit Ramipril je zwei Hunde am Sekudentod, während keiner der Hunde am

Sekudentod verstarb, die Ramipril und Sotalol erhielten. Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant, jedoch kann eine Tendenz vermutet werden, dass die Kombination aus Sotalol und Ramipril möglicherweise den Sekudentod hinauszögern kann (GLATZMEIER und WESS, 2012). Amiodaron kann eingesetzt werden, wenn andere Antiarrhythmika wie Mexiletin oder Sotalol nicht erfolgreich waren. Allerdings treten bei der Verwendung von Amiodaron regelmäßige Nebenwirkungen wie eine Erhöhung der Leberenzyme oder gastrointestinale Symptome auf (CALVERT et al., 2000a; KRAUS und GELZER, 2016). Kraus et al. raten zu einer Therapie mit Sotalol, Sotalol oder Atenolol zusammen mit Mexiletin oder Amiodaron, wenn VT auftreten (KRAUS und GELZER, 2016).

Viele Studien überprüfen die Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Therapie anhand der Reduktion der Anzahl der VES. Allerdings wird dabei oft außer Acht gelassen, dass es eine große Tag-zu-Tag-Variabilität der Anzahl der VES gibt (TOIVONEN, 1987; MOISE, 1999). Beim Boxer beträgt die durchschnittliche Variabilität 85 % (SPIER und MEURS, 2004). Deshalb wird empfohlen, dass man erst von einem Therapieerfolg sprechen kann, wenn das Medikament eine Reduktion der VES um mehr als 70 bis 80 % verursacht (SPIER und MEURS, 2004; PETRIE, 2005). Wie in Kapitel 1.6.2.2. beschrieben, untersuchten Hauschild und Wess in einer Studie zur Reproduzierbarkeit von Holter-EKGs beim Dobermann die Tag-zu-Tag-Variabilität von ventrikulären Arrhythmien. Es zeigt sich, dass der Median der prozentualen Variabilität bei 50 % und die Reproduzierbarkeit komplexer Arrhythmien bei über 80 % liegen. Diese Studie verdeutlicht zudem, dass die Entscheidung bezüglich einer Therapie bei 90 % der Dobermänner am ersten Tag und am zweiten Tag gleich getroffen wird (HAUSCHILD und WESS, 2018). Klüser und Wess stellten zudem fest, dass die Anzahl der VES kein Risikofaktor für einen Sekudentod beim Dobermann darstellen (KLUSER et al., 2016). Auch frühere Untersuchungen bestätigten, dass eine Therapie, die zwar die Anzahl der VES senkt, nicht zwingend auch das Sekudentodrisiko senkt (CALVERT et al., 1996b; MOISE et al., 2009). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zur Kontrolle der Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Therapie der Komplexität von ventrikulären Arrhythmien ein höheres Gewicht zugesprochen werden sollte, als deren Anzahl.

Vorhofflimmern wird häufig im Sinne einer Rate-Control-Therapie mit Digoxin therapiert, obwohl eine Monotherapie meist ineffektiv ist (CALVERT et al., 1982;

KRAUS und GELZER, 2016). Eine Kombination aus Digoxin und Diltiazem ist meist effektiver (KRAUS und GELZER, 2016). Der Einsatz von Digoxin sollte allerdings sorgfältig geplant sein, da es zu einer Verschlechterung der ventrikulären Arrhythmien führen kann (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986).

1.8. Prognose

Aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung und in Ermangelung einer kurativen Therapie haben an DCM erkrankte Hunde eine schlechte Prognose (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997; SISSON et al., 1999). Tidholm untersuchten 1997 insgesamt 189 Hunde 38 verschiedener Rassen mit DCM. Die Überlebensrate nach einem Jahr lag bei 17,5 %, nach zwei Jahren bei 7,5 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 27 Tage (TIDHOLM et al., 1997). In einer anderen Studie wurden 37 Hunde unterschiedlicher Rasse mit okkulten und overten DCM untersucht. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 65 Tagen. Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben nach einem Jahr war 37,5 %, nach zwei Jahren 28 %. Die Hälfte der Hunde lebte nach 2,3 Monaten nicht mehr (MONNET et al., 1995).

Dobermann Pinscher haben im Vergleich zu Hunden anderer Rassen eine deutlich schlechtere Prognose sowie einen schnelleren Verlauf mit kürzeren Überlebenszeiten (CALVERT et al., 1982; PETRIC et al., 2002; O'GRADY und O'SULLIVAN, 2004). Petriç et al. untersuchten 2002 insgesamt 52 Hunde mit overt DCM, von denen 21 (39%) Dobermann Pinscher waren. Die Dobermänner hatten eine mittlere Überlebenszeit von 52 Tagen (Median: 39 Tage), während die Hunde anderer Rassen im Mittel 240 Tage (Median: 120 Tage) überlebten. Der Unterschied erreichte statistische Signifikanz (PETRIC et al., 2002). Dobermann Pinscher mit DCM entwickeln üblicherweise ein kongestives Herzversagen oder sterben am Sekundentod. O'Grady und Horne (1998) untersuchten 103 initial asymptomatische Dobermann Pinscher. Von diesen Tieren entwickelten insgesamt 63,2 % eine DCM. 24 Hunde (43 %) starben am plötzlichen Herztod. 20 Hunde (36 %) wurden aufgrund von CHF euthanasiert (O'GRADY und HORNE, 1998). 1986 untersuchten Calvert et al. 39 Dobermann Pinscher mit DCM. 28 % der Hunde verstarben am Sekundentod. Bei der initialen Untersuchung hatten 67 % der Hunde ein Lungenödem, 33 % hatten einen Pleuralerguss. Wenn ein Lungenödem vorhanden war, trat der Tod meist innerhalb weniger Wochen ein. Patienten, die das initiale Lungenödem überlebten, erfuhren meist innerhalb der nächsten ein bis

neun Monate eine erneute Verschlechterung ihres Zustands (CALVERT, 1986). In einer Studie aus dem Jahr 1997 von Calvert und Mitarbeitern wurden 66 Dobermann Pinscher mit CHF untersucht, von denen 64 aufgrund der DCM verstarben. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 9,7 Wochen (Median: 6,5 Wochen) (CALVERT et al., 1997a). 76 % der Hunde hatten ausschließlich linksseitiges CHF und 24 % hatten ein bilaterales CHF. 30 % der Hunde hatten Vorhofflimmern, von denen je die Hälfte linksseitiges oder bilaterales CHF hatten. Am Sekudentod verstarben 20 % der Tiere nach durchschnittlich 10,8 Wochen (Median: 9 Wochen). Die anderen 80 % verstarben nach durchschnittlich 9,7 Wochen am CHF bzw. wurden deswegen euthanasiert. Hunde mit Vorhofflimmern oder bilateralem CHF hatten signifikant kürzere Überlebenszeiten (CALVERT et al., 1997a). Bereits in einer Untersuchung von 1986 war Vorhofflimmern mit einer schlechten Prognose assoziiert (CALVERT, 1986). Außerdem waren klinische Anzeichen wie blasse Schleimhäute, Hypothermie, Schwäche, persistierende Azotämie und persistierende Hypotension ebenfalls negativ prognostisch (CALVERT, 1986). Kluser et al. identifizierten einen vergrößerten linken Ventrikel, einen erhöhten cTnI-Wert ($> 0,34$ ng/ml), das Auftreten von VT und eine maximale Schlag-zu-Schlag-Frequenz der ventrikulären Arrhythmien von > 260 /min als wichtige Parameter zur Vorhersage des Sekudentods (KLUSER et al., 2016).

2. Supraventrikuläre Extrasystolen

Supraventrikuläre Extrasystolen haben ihren Ursprung oberhalb des His-Bündels und können sowohl bei gesunden Individuen als auch im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten.

2.1. Definition supraventrikulärer Extrasystolen

Der Begriff supraventrikuläre Extrasystolen bezieht sich auf Arrhythmien, die ihren Ursprung nicht im Sinusknoten, sondern in anderen Strukturen oberhalb der Klappenebene haben. Hierzu zählen das atriale Myokard, der AV-Knoten, der Koronarsinus, die Lungenvenen und die Venae cavae (SANTILLI et al., 2018a). Kennzeichnend für supraventrikuläre Extrasystolen sind das vorzeitige Auftreten, die normale QRS-Morphologie, fehlende oder anders gestaltete P-Wellen und eine nicht-kompensatorische Pause (KITTLESON, 1998c; DENNIS, 2010b; SANTILLI et al., 2018a).

Das im Vergleich zum normalen Sinusrhythmus vorzeitige Auftreten der Schläge

(Prämaturnität) ist ein Kern-Kriterium supraventrikulärer Extrasystolen und unterscheidet diese von den ebenfalls auf atrialer Ebene gebildeten Ersatzschlägen (DENNIS, 2010b; SANTILLI et al., 2018a). Aufgrund der bei Hunden teilweise stark ausgeprägten respiratorischen Sinusarrhythmie kann es in manchen Fällen jedoch schwierig sein, die Prämaturnität genau zu definieren (DENNIS, 2010b).

Durch den oberhalb der Ventrikel Ebene liegenden Ursprung kann sich die Erregung regulär über das ventrikuläre Reizleitungssystem verbreiten, was sich in Form einer normalen QRS-Komplex-Morphologie zeigt. Trifft der vorzeitige Komplex auf das ventrikuläre Reizleitungssystem, während dieses teilweise noch refraktär ist, kann es zu einer aberranten ventrikulären Reizweiterleitung mit veränderter QRS-Morphologie in Form von Schenkelblöcken kommen und somit die Differenzierung zu ventrikulären Extrasystolen erschweren (KITTLESON, 1998c; SANTILLI et al., 2018a).

Supraventrikuläre Arrhythmien können, abhängig von ihrem Ursprung, weiter unterteilt werden in atriale Schläge/Rhythmen und junktionale Schläge/Rhythmen. Bei einer atrialen Extrasystole handelt es sich um eine spontane Depolarisation, die aus dem atrialen Myokard oder damit verbundenen venösen Strukturen entspringt, während junktionale Schläge aus dem Bereich des AV-Knotens kommen (SANTILLI et al., 2018a). Die Unterscheidung zwischen atrialen und junktionalen Extrasystolen anhand eines Oberflächen-EKGs kann sehr schwierig sein, da es an absoluten Kriterien mangelt. Häufig wird das Fehlen der P-Welle als Indiz für einen junktionalen Schlag genutzt. Allerdings kann auch eine Überlagerung durch den QRS-Komplex oder die T-Welle des vorangegangenen Schlags der Grund für das Fehlen der P-Welle sein, und somit eine atriale Extrasystole nicht ausschließen (KITTLESON, 1998c). Extrasystolen, die aus dem atrialen Myokard nahe des AV-Knotens entspringen, können invertierte P-Wellen mit einem verkürzten PQ-Intervall aufweisen (SANTILLI et al., 2018a). Folglich ist es sinnvoll die inkludierende Bezeichnung „supraventrikuläre“ Extrasystolen zu verwenden, da eine genaue Differenzierung des Ursprungs gelegentlich nicht möglich ist.

Das Zeitintervall zwischen der Extrasystole und dem darauffolgenden Sinuskomplex hängt von verschiedenen Faktoren ab. Typischerweise depolarisiert die ektope atriale Erregung den Sinusknoten, sodass dieser erneut einen vollständigen Zyklus durchlaufen muss, bevor er die nächste Erregung generiert. Während das Intervall zwischen dem letzten normalen Sinusschlag und der

Extrasystole kürzer als das normale RR-Intervall zwischen den Sinusschlägen ist, ist das RR-Intervall zwischen dem prämaturen Komplex und dem nächsten Sinusschlag normal lang. Man spricht hierbei von einer nicht-kompensatorischen Pause (KITTLESON, 1998c; SANTILLI et al., 2018a). In wenigen Fällen ist der Sinusknoten jedoch noch refraktär und wird somit nicht durch die ektope Erregung depolarisiert. In diesem Fall depolarisiert der Sinusknoten in seiner normalen Frequenz. Ist das atriale Myokard noch refraktär, kann erst der folgende Sinusschlag weitergeleitet werden: die auf die Extrasystole folgende Pause ist länger als das normale RR-Intervall der Sinusknotenfrequenz und wird als kompensatorische Pause bezeichnet. Trifft die erste Sinusdepolarisation auf ein erregbares Myokard, so zeigt sich die Extrasystole interpolierend zwischen zwei normalen Sinusschlägen (KITTLESON, 1998c).

Treten zwei direkt aufeinander folgende supraventrikuläre Extrasystolen auf, so spricht man von einem supraventrikulären Couplet und bei drei aufeinanderfolgenden Schlägen von einem supraventrikulären Triplet. Ab vier aufeinanderfolgenden Extrasystolen bezeichnet man dies als supraventrikuläre Tachykardie (KITTLESON, 1998c; DENNIS, 2010b).

2.2. Mechanismen der Arrhythmogenese

Mechanismen, die zur Entstehung von Arrhythmien beitragen, umfassen eine abnormale Entstehung elektrischer Impulse und eine abnormale Impulsweiterleitung (KITTLESON, 1998c; SANTILLI et al., 2018b).

2.2.1. Störungen der Impulsweiterleitung

Die rasche Erregungsausbreitung über das Reizleitungssystem und das Myokard bilden eine Grundlage einer normalen Herzfunktion. Erkrankungen des Herzens können zu einer Verzögerung oder auch kompletten Blockade der Impulsleitung führen und somit Brady- und Tachyarrhythmien auslösen (KITTLESON, 1998c).

2.2.1.1. Überleitungsstörungen, die zu Bradyarrhythmien führen

Ist das spezialisierte Reizleitungssystem von einer Überleitungsstörung betroffen, kann dies zu Bradyarrhythmien führen. Ein sinoatrialer Block vermindert die Erregungsleitung vom Sinusknoten zu den Atrien und kann je nach Schwere zum Ausfall einer oder mehrerer Sinusschläge oder auch zu einem kompletten Vorhofstillstand führen (KITTLESON, 1998c). Eine verzögerte oder vollständig

blockierte Reizleitung im Bereich des AV-Knotens resultiert in einem AV-Block (SANTILLI et al., 2018b).

2.2.1.2. Überleitungsstörungen, die zu Tachyarrhythmien führen

Im Myokard verbreitet sich die Erregung mit Hilfe einer speziellen elektrischen Kopplung der Myokardzellen von Zelle zu Zelle. Da einer gerade depolarisierte Zelle sich anschließend in einer Refraktärphase befindet und somit kurzzeitig nicht erregbar ist, kann sich die Impulswelle normalerweise nur in eine Richtung ausbreiten (KITTLESON, 1998c). In einer Region mit erkrankten Zellen kann sich die Erregung jedoch nicht in der normalen Geschwindigkeit ausbreiten und es kann zu einem sog. Reentry (Wiedereintritt) kommen. Durch die verzögerte Reizleitung in dem betroffenen Gebiet erreicht die Erregung die normalen Myokardbereiche erst dann, wenn diese bereits ihre Refraktärzeit überwunden haben und somit wieder erregbar sind. Eine neue, verfrühte Depolarisation des Myokards ist möglich und löst eine Extrasystole aus. Dieses Geschehen wird als *funktionaler Reentry* bezeichnet (KITTLESON, 1998c). Bei einem *anatomischen Reentry* führt die unterschiedliche Überleitungsgeschwindigkeit zweier Wege dazu, dass sich die Impulswelle über die eine Leitungsbahn anterograd ausbreitet und über die andere retrograd zurückläuft. Folglich kann es zu kreisenden Erregungen kommen. Der Reentry-Mechanismus ist die Grundlage verschiedener Tachyarrhythmien wie supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, sowie von Vorhof- oder Kammerflimmern (KITTLESON, 1998c).

2.2.2. Störungen der Impulsbildung

Eine gestörte Impulsbildung kann von einer gesteigerten Aktivität normaler Schrittmacherzellen oder einer neu erworbenen, eigenständigen Impulsbildung erkrankter Myokardzellen ausgehen (SANTILLI et al., 2018b).

2.2.2.1. Gesteigerte normale Automtizität

Eine gesteigerte normale Automtizität entsteht durch eine beschleunigte Entladungsrate von Schrittmacherzellen. Ursachen hierfür können ein weniger negatives Ruhemembranpotential, ein stärker negatives Schwellenpotential oder eine steilere Steigung in Phase 4 des Aktionspotentials sein (SANTILLI et al., 2018b). Das Resultat sind u.A. Sinustachykardien oder junktionale Tachykardien (SANTILLI et al., 2018b).

2.2.2.2. Abnorme Automatizität

Eine abnorme Automatizität liegt vor, wenn Myokardzellen die Fähigkeit erlangen, selbständig elektrische Impulse zu generieren. Ischämien oder die anschließende Reperfusion können Myokardzellen schädigen und das Ruhemembranpotential anheben, wodurch es näher am Schwellenpotential liegt, sodass eine spontane Depolarisation erleichtert wird (SANTILLI et al., 2018b). Die abnorme Automatizität ist ein wichtiger Mechanismus ventrikulärer Tachykardien (KITTLESON, 1998c).

2.2.2.3. Getriggerte Aktivität

Ähnlich wie bei der abnormen Automatie erlangt auch bei der getriggerten Aktivität normales Myokardgewebe die Fähigkeit, eigenständig Erregungen zu bilden. Allerdings wird bei diesem Mechanismus ein vorangehendes Aktionspotential benötigt, um eine getriggerte Aktivität auszulösen (KITTLESON, 1998c). Gegen Ende des Aktionspotentials kommt es zu Oszillationen des Membranpotentials, die als Nachdepolarisationen bezeichnet werden (SANTILLI et al., 2018b). Frühe Nachdepolarisationen unterbrechen die Repolarisation in Phase 2 und 3 des Aktionspotentials. Wenn die Membranoszillation das Schwellenpotential erreichen, wird die Zelle erneut depolarisiert (KITTLESON, 1998c). Späte Nachdepolarisationen treten auf, wenn das bereits vollständig repolarisierte Ruhemembranpotential in Phase 4 erneut oszilliert und das Schwellenpotential übersteigt (SANTILLI et al., 2018b).

2.3. Supraventrikuläre Extrasystolen beim Menschen

Wurden supraventrikuläre Extrasystolen früher als benigne Arrhythmien beurteilt, so hat sich dieses Bild in den vergangenen Jahren zumindest in der Humanmedizin gewandelt.

2.3.1. Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen bei herzgesunden Menschen

Verschiedene retrospektive Studien untersuchten supraventrikuläre Extrasystolen in großen Populationen mit Hilfe von gespeicherten Gesundheitsdaten und Kurzzeit- oder Langzeit-EKGs. Eine häufige Schwachstelle einiger Studien ist jedoch das Fehlen einer echokardiographischen Untersuchung bei Studieneinschluss.

Cheriyath et al. analysierten 2011 Daten aus der Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Studie. Von den 14.574 US-Amerikanern mittleren Alters, die bei Studienbeginn als herzgesund klassifiziert wurden, zeigten im 2-Minuten-EKG 4,9 % VES, 4,4 % SVES und 0,6 % sowohl VES als auch SVES (CHERIYATH et al., 2011). In vergleichbaren Studien mit Kohorten zwischen 7.504 und 63.197 Individuen aus Japan oder den USA wurden in 0,8 % bis 6,1 % der EKGs SVES nachgewiesen (INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; MURAKOSHI et al., 2015). Eine dänische Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte 678 Individuen ohne vorberichtlich bekannte Herzerkrankungen mittels 48-Stunden-EKG. Hierbei zeigten 14,6 % der Untersuchten eine exzessive supraventrikuläre ektope Aktivität, welche als ≥ 30 SVES pro Stunde oder supraventrikuläre Tachykardien mit mindestens 20 SVES definiert wurde (LARSEN et al., 2015).

In einer anderen Studie wurden 303 Militärpiloten mittels Holter untersucht. Die Männer wurden aufgrund einer unauffälligen Herzkatheter-Untersuchung als herzgesund klassifiziert. Insgesamt zeigten 78,1% der Männer SVES. Supraventrikuläre Couplets traten in 14,5% der Fälle auf und supraventrikuläre Tachykardien wurden bei 13 Individuen (4,3%) nachgewiesen (FOLARIN et al., 2001).

2.3.2. Einflussfaktoren

Zahlreiche Studien offenbaren zusätzlich mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten von SVES bei Menschen. Höheres Alter ist häufig assoziiert mit einer Zunahme von SVES (WALLMANN et al., 2007; CHERIYATH et al., 2011; CONEN et al., 2012; INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; MURAKOSHI et al., 2015; NGUYEN et al., 2017). Ferner wird beschrieben, dass Männer mehr SVES zeigen als Frauen (QURESHI et al., 2014; LIN et al., 2015; NGUYEN et al., 2017).

Schließlich zeigen mehrere Untersuchungen eine Assoziation nicht-kardialer Erkrankungen mit dem Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen, wobei insbesondere eine systemische Hypertension, aber auch Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen, erhöhte Cholesterinwerte und neoplastische Erkrankungen einen Einfluss auszuüben scheinen (WALLMANN et al., 2007; INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; LIN et al., 2015; MURAKOSHI et al., 2015;

NGUYEN et al., 2017).

2.3.3. Supraventrikuläre Extrasystolen als Risikofaktor

Zahlreiche humanmedizinische Studien befassen sich mit der Rolle von SVES als potentielle Risikoindikatoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Inohara et al. untersuchten 2013 die Daten von insgesamt 7.692 in Japan lebenden Menschen, bei denen vorberichtlich keine Herzerkrankung bekannt war. Das Auftreten von mindestens einer SVES war mit einem erhöhten Risiko für einen kardiovaskulären Tod assoziiert, wobei dieser Effekt in Patienten mit systemischer Hypertension noch verstärkt war (INOHARA et al., 2013). In einer Studie mit einer ähnlich großen Kohorte US-Amerikaner ohne bekannte Herzerkrankung waren SVES sowohl mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit als auch einer höheren kardiovaskulären Mortalität verbunden (QURESHI et al., 2014). Ein limitierender Faktor dieser Studien ist das Fehlen einer echokardiographischen Untersuchung zum Ausschluss asymptomatischer Herzerkrankungen.

Murakoshi et al. konnten in einer Studie mit 63.197 vorberichtlich herzgesunden Japanern zeigen, dass das Auftreten von SVES mit einem erhöhten Risiko für einen kardiovaskulären Tod verbunden war. Zudem hatten Menschen mit SVES ein vierfach höheres Risiko später Vorhofflimmern zu entwickeln (MURAKOSHI et al., 2015).

Nguyen et al. untersuchten 2017 die Datensätze zweier großer Kohortenstudien: die erste Kohorte bestand aus 5.577 Teilnehmer der CHS (Cardiovascular Health Study) und die zweite aus 15.792 Teilnehmern der ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Studie. Nach einer initialen Untersuchung inklusive Kurzzeit-EKG wurden die initial herzgesunden Probanden im Schnitt deutlich über zehn Jahre beobachtet, wobei das EKG jährlich bzw. alle drei Jahre wiederholt wurde. In beiden Patientengruppen war das Auftreten mindestens einer SVES während der ersten Untersuchung mit Vorhofflimmern und einer erhöhten Gesamtsterblichkeit assoziiert (NGUYEN et al., 2017).

Weitere Studien untersuchten ähnliche Patientengruppen mit Hilfe von Langzeit-EKGs. In der Copenhagen Holter Study Cohort wurden 678 Teilnehmer untersucht, die vorberichtlich weder an kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall oder Vorhofflimmern litten. Das Auftreten von ≥ 30 SVES pro Stunde oder supraventrikuläre Tachykardien mit ≥ 20 SVES wurde als exzessive

supraventrikuläre ektope Aktivität (ESVEA) definiert. Patienten mit ESVEA hatten signifikant häufiger einen ischämischen Schlaganfall oder verstarben häufiger als Patienten ohne ESVEA. Nach Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus blieb dieser Zusammenhang bestehen. Zudem konnte gezeigt werden, dass ESVEA das Risiko für Vorhofflimmern steigern und dass eine lineare Assoziation zwischen der Häufigkeit von SVES oder der Länge der supraventrikulären Tachykardien und der Inzidenz von Vorhofflimmern besteht (BINICI et al., 2010; LARSEN et al., 2015).

Schließlich ist das gehäufte Auftreten von SVES im Holter-EKG auch bei Patienten nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (WALLMANN et al., 2007) oder bei symptomatischen Patienten mit Palpitation, Schwindelgefühl oder Synkopen mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert (CHONG et al., 2012).

2.4. Supraventrikuläre Extrasystolen beim Hund

Bisher fand das Auftreten von SVES in der veterinärmedizinischen Forschung wenig Beachtung, weshalb es in diesem Bereich derzeit wenig evidenzbasierte Daten gibt.

2.4.1. Einflussfaktoren beim Hund

Das Auftreten von SVES bei alten Hunden wird an verschiedenen Stellen beschrieben (TILLEY, 1989; DENNIS, 2010b). Zudem können SVES perioperativ durch den Einfluss einer Allgemeinanästhesie beobachtet werden (TILLEY, 1989; BUHL et al., 2005; DUERR et al., 2007; SANTILLI et al., 2018a). Weitere extrakardiale Einflussfaktoren wie Elektrolytimbalancen, Urämie, Toxämien, Digitalis-Intoxikation sind beschrieben (TILLEY, 1989; SANTILLI et al., 2018a).

Häufig werden SVES auch im Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen des Herzens beobachtet. Die Spannweite reicht hier von neoplastischer Infiltration, über Myokarditis bis hin zu sekundär dilatierten Atrien aufgrund diverser Herzerkrankungen (TILLEY, 1989; DENNIS, 2010b; SANTILLI et al., 2018a).

2.4.2. Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen beim Hund

In einer retrospektiven Studie mit 1.189 Hunden, die zur elektrokardiographischen Abklärung präsentiert wurden, traten SVES bei 4,12 % der Hunde im Kurzzeit-EKG auf. Durch die unterschiedlichen Gründe für das EKG (präoperative Abklärung, Vorsorgeuntersuchungen prädisponierter Rassen oder auskultatorisch

festgestellte Unregelmäßigkeiten) stellten die untersuchten Hunde eine heterogene Gruppe dar, weshalb die Prävalenz der SVES nicht ohne Weiteres auf andere Fragestellungen übertragen werden kann (NOSZCZYK-NOWAK et al., 2017).

In den frühen Beschreibungen der Boxer Kardiomyopathie durch Harpster wird auch das Auftreten supraventrikulärer Arrhythmien festgehalten, auch wenn die dominierenden Rhythmusstörungen ventrikulären Ursprungs sind. Bei den erkrankten Boxern liegt die Prävalenz einzelner SVES zwischen 11,1 % und 18,8 %, die Prävalenz paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien bei 6,3 % bis 7,1 % (HARPSTER, 1983, 1991). Auch in späteren Untersuchungen werden SVES beschrieben, ihr Auftreten ist jedoch weder mit dem Alter noch mit dem Überleben korreliert (BAUMWART et al., 2005; MOTSKULA et al., 2013). Meurs stellt fest, dass SVES bei Boxern gelegentlich beobachtet werden und meist mit einer myokardialen Dysfunktion assoziiert sind (MEURS, 2005).

Auch bei klinisch unauffälligen Irischen Wolfshunden wird das Auftreten von SVES beschrieben, wobei weder eine diagnostische noch eine prognostische Bedeutung untersucht wurde (VOLLMAR, 1998; VOLLMAR et al., 2019).

Schließlich sind auch bei Dobermann Pinschern SVES in verschiedenen Stadien der DCM nachweisbar (CALVERT et al., 1996a; LOPEZ-ALVAREZ et al., 2011). Eine mögliche Rolle in der Diagnose einer DCM beim Dobermann Pinscher wurde bisher nicht überprüft (WESS et al., 2017).

III. PUBLIKATION

The Veterinary Journal 259–260 (2020) 105475



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvj



The prevalence of atrial premature complexes in healthy Doberman Pinschers and their role in the diagnosis of occult dilated cardiomyopathy

J. Eberhard, G. Wess*

Clinic of Small Animal Medicine, LMU University, Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany



ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 26 May 2020

Keywords:
24 h ECG
Cardiomyopathy
Diagnostic test
Holter-ECG
Supraventricular arrhythmias

ABSTRACT

The importance of atrial premature complexes (APCs) as a possible marker of occult dilated cardiomyopathy (DCM) in Doberman Pinschers (DP) is unknown. The aim of this study was to identify APC in healthy DP and to investigate their role as early markers of occult DCM. Holter-ECG results from 561 examinations of 153 DP at different time points were retrospectively evaluated, with special emphasis on APCs. Holter results from 110 healthy control DPs were compared to the last normal Holter and echocardiographic examinations in 43 DP that subsequently developed DCM within 15 months (DCM group), and to the first examination in the DCM group that contained ventricular premature complexes (VPC).

There were no significant differences in the number of APCs or the coupling interval between the control group and the last normal examination in the DCM group ($P > 0.05$). The number of APCs increased slightly at the first abnormal examination in the DCM group. Healthy male DP had more APCs than females ($P = 0.009$) and older dogs had APCs more frequently than younger dogs ($P < 0.001$). About 85% of healthy DP with at least one APC/24 h had < 20 APCs/24 h. Extracardiac diseases, especially gastrointestinal diseases influenced the occurrence of APCs ($P = 0.037$ and $P = 0.006$, respectively). APCs were present without obvious cardiac disease and were not a marker for the development of DCM, as they were not identified until after VPCs were present.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a common and important cause of cardiac morbidity and mortality in large and giant breed dogs and has a high prevalence in Doberman Pinschers (O'Grady and O'Sullivan, 2004; Calvert and Meurs, 2009; Wess et al., 2010b). In DP, DCM is an inherited, slowly progressive, primary myocardial disease (O'Grady and O'Sullivan, 2004; Calvert and Meurs, 2009). For prognostic, therapeutic and breeding purposes it is essential to diagnose occult DCM as early as possible. The diagnosis is primarily based on evidence of ventricular arrhythmias detected via examination of 24-h ambulatory ECG and by echocardiographic evaluation of left ventricular dimensions and function. Typically, the first detectable sign of early DCM in DP is the presence of ventricular premature complexes (VPCs; (Calvert et al., 2000a; O'Grady and O'Sullivan, 2004; Wess et al., 2010b). Left ventricular (LV) enlargement in systole and later diastole can be detected using

the Simpson's method of discs (SMOD) and left ventricular M-Mode measurements (Wess et al., 2010a, 2017). Sudden cardiac death due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation occurs in at least 25–30% of affected DP during the occult stage (Calvert, 1986; Singletary et al., 2012; Kluser et al., 2016). Biomarkers such as cardiac Troponin I (cTnI) or N-Terminal pro B-type natriuretic peptide (NTproBNP) cannot replace Holter-ECG nor echocardiography but they might be valuable additional tests (Wess et al., 2010c, 2011; Singletary et al., 2012; Kluser et al., 2019).

The occurrence of VPCs is a cornerstone in the diagnosis of occult DCM and for the assessment of risk of sudden cardiac death in DP (Calvert et al., 2000b; Wess et al., 2010b; Kluser et al., 2016; Wess et al., 2017). The presence of atrial premature complexes (APCs) in DP is described, but their role in the diagnosis of occult DCM remains unknown (Calvert, 1986; Calvert et al., 1996; Lopez-Alvarez et al., 2011; Wess et al., 2017).

In human medicine, there are numerous studies addressing the role of APCs as a risk factor for cardiovascular disease or all-cause mortality. Various studies concluded that the presence of APCs in patients without any history of cardiovascular disease increased the risk of cardiovascular death, all-cause-death and stroke

* Corresponding author.
E-mail address: gwess@lmu.de (G. Wess).

2

J. Eberhard, G. Wess / The Veterinary Journal 259–260 (2020) 105475

(Inohara et al., 2013; Qureshi et al., 2014; Murakoshi et al., 2015; Nguyen et al., 2017).

Although APCs have been detected in Boxer dogs and Irish Wolfhounds with cardiomyopathy, they do not play a role in the diagnosis of canine DCM to date (Vollmar, 1998; Duker-McEwan et al., 2003; Motzkula et al., 2013).

The primary aim of this study was to describe the presence of APCs in healthy DP. Secondly, we hypothesized that the number of APC and/or their shortest coupling interval can serve as an early marker for the development of DCM.

Materials and methods

Animals

One hundred and fifty-three privately owned purebred DP examined at the Cardiology Department of the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians University, Munich between 2004 and 2018 were included. These dogs were selected in accordance with inclusion and exclusion criteria as described below by convenience sample from a larger cohort of DP that were presented for screening examinations for DCM. This study complies with the regulations of the German Animal Welfare Act and owners provided written consent to participate in that study.

Inclusion criteria

The database was searched for DP without evidence of DCM at their first visit (Wess et al., 2017). The dogs were brought in for regular follow-up examinations every 12 months, so a series of examinations was available for each dog. Dogs that had no evidence of DCM throughout the examination period were assigned to the control group. Care was taken to select as many dogs that were ≥ 7 years of age at their last examination as possible. The DCM group included dogs that had no evidence of DCM during their initial examination, but were diagnosed with occult DCM on a follow-up examination within 15 months. The last normal examination based on normal Holter and echocardiography before the diagnosis DCM was established was called the 'last normal examination'. This 'last normal examination' was performed within 15 months before the DCM diagnosis. The records from the first examination with an abnormal number of VPCs (first abnormal, 'only VPC'), an abnormal echocardiography ('only Echo') or both ('VPC and Echo'), were also analysed.

Exclusion criteria

DP that had cardiac signs or had already a diagnosis of DCM at their first examination were excluded. Dogs with incomplete data sets or with congenital or acquired heart diseases other than DCM were also excluded.

Examinations

Clinical examinations, echocardiography and Holter-ECGs were performed in all dogs at every visit. Complete blood count analyses and chemistry screens were not routinely undertaken, but were performed when there were indications of extra-cardiac disease at the clinical examination.

Echocardiography

Echocardiography was performed in right and left lateral recumbency on unsedated dogs using a 2.0/3.5 MHz transducer (Vivid 7 dimensions; General Electric Medical Systems). Applying Simpson's method of discs, left ventricular end-systolic volume (LVESV) and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) were measured and values were normalized to body surface area (BSA). $LVESV/BSA > 55$ mL/m², $LVEDV/BSA > 95$ mL/m², or both, were considered to be diagnostic of DCM (Wess et al., 2010a).

Holter-ECG

For 24 h Holter-ECG three analysis systems were used (Custo tera; Arcon Systems GmbH; Amedtech ECGpro Holter software, EP 810 digital Recorder, Medizintechnik Aue GmbH; Trillium Platinum Holter Analysis Software, Trillium 5000 Holter Recorder; Forest Medical). Holter-ECG variables that were used for statistical analysis were number of total APCs, single APC, supraventricular (SV) couplets, SV triplets and SV tachycardia and the fastest rate (shortest coupling interval) of the aforementioned variables. APCs were defined as premature beats with a normal appearing QRS complex (Fig. 1). Two consecutive APCs were referred as SV couplets, three consecutive APCs as SV triplets and SV tachycardia were defined as >3 consecutive APCs. As the definition of prematurity can be challenging in dogs with sinus arrhythmia, every Holter-ECG was manually adjusted and the



Fig. 1. Example for a single atrial premature complex (APC), showing characteristic features such as prematurity, apparently normal QRS complex and a non-compensatory pause.

accuracy of the arrhythmias recognized by the software was verified by an experienced cardiologist (JE). Holter-ECG criteria for the arrhythmogenic stage of DCM was based on the following criteria (1) >300 VPCs within 24 h; or (2) >50 VPCs/24 h diagnosed in two examinations within 12 months; or (3) ventricular VT were detected (Calvert et al., 2000a; Wess et al., 2017).

Each examination of dogs in the control group that were examined at different time points was used to analyse the occurrence of APCs. To compare APCs in dogs of various ages, the control group was divided into the following age groups: <4 years (age group 0); 4 to <6 years (age group 1); 6 to <8 years (age group 2); and ≥ 8 years (age group 3).

Cardiac treatment

Dogs did not receive any cardiac treatment before the diagnosis of DCM.

Statistical methods

Data were tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk test. Mann–Whitney–U test and Kruskal–Wallis were used to test for differences between sex or age-groups, respectively. The influence of non-cardiac diseases on the occurrence of APCs was tested in the control group. Outliers were identified using box plots. To exclude any influence of outliers, the data were analysed twice; the first time included the outliers, and the second time excluded the outliers. Since there were no differences in results between analyses, the analysis including the outliers is presented herein. The impact of non-cardiac diseases on the number of APCs was evaluated using *t*-tests, ANOVA and Kruskal–Wallis, and Mann–Whitney–U tests.

Regression models (including a mixed linear model and a multiple linear model) were calculated to further explore the influence of the variables age, gender, extracardiac disease and DCM-status on the presence of APCs. Models without sufficient fit are not displayed in the Results.

To test for differences between the DCM group and the control group, the final examinations from the control group were compared to the last normal and first abnormal examinations in the DCM group using Mann–Whitney–U. To account for age, Mann–Whitney–U tests were repeated for the last normal DCM and final examination within the same age group in the control group. Dogs were dichotomized using a cut-off of ≥ 50 APCs and a cut-off of ≥ 1 APC and tested for differences using Fisher's exact test. Level of significance was set at $P \leq 0.05$. A commercially available software program was used for analysis (PASW Statistics, Version 18.0; IBM).

Results

A total of 561 examinations of 153 (male, $n = 69$; female, $n = 84$) DP fulfilled the inclusion criteria. The control group consisted of 110 dogs (male, $n = 46$; female, $n = 64$) with a total of 397 examinations. The DCM group consisted of 43 dogs (male, $n = 23$; female, $n = 20$) with a total of 164 examinations. Fig. 2 illustrates the group allocation. At the first abnormal examination 18 dogs (male, $n = 12$; female, $n = 6$) had only VPC, 14 dogs (male, $n = 6$; female, $n = 8$) had only echocardiographic changes and 10 dogs (male, $n = 5$; female, $n = 5$) dogs had both. One female presented with congestive heart failure and was not included in the analysis. There were no significant differences in sex or bodyweight between the control group and the DCM group ($P = 0.210$ and $P = 0.701$, respectively; Table 1). In the control group, 82.9% of the examinations identified at least one APC (mean, 172; median, 3; range, 0–40,017). The majority (84.9%) of healthy DP with at least

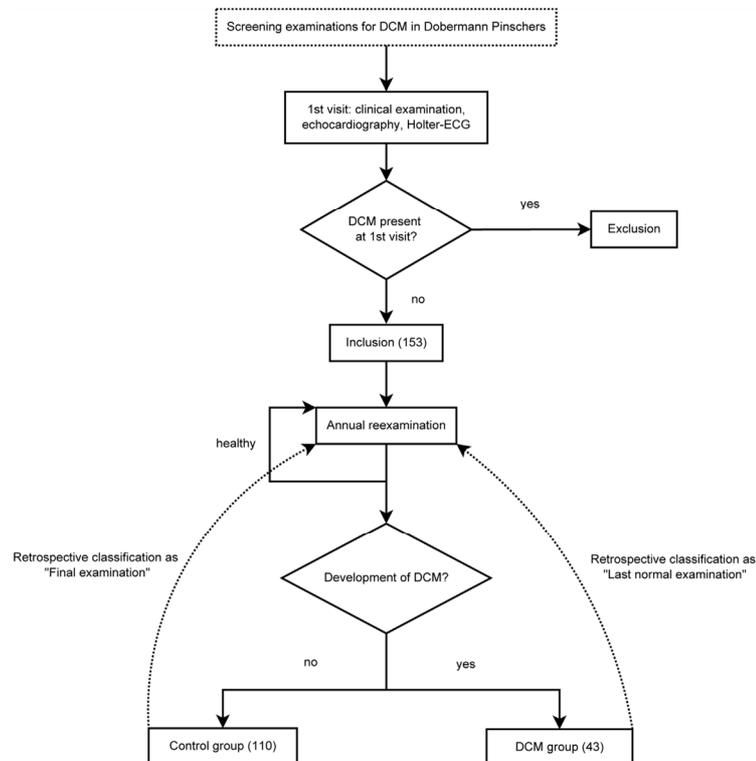


Fig. 2. Group allocation flowchart. Forty-three of 153 Doberman Pinschers (DP) developed dilated cardiomyopathy (DCM) and were compared to 110 healthy DPs.

Table 1

Study population characteristics of healthy Doberman Pinschers (DP) at the final examination and DP with dilated cardiomyopathy (DCM) at the last normal examination and first abnormal examination.

	Control group	DCM group	DCM group		
	Final examination	Last normal examination	First abnormal examination		
			Only VPC	Only echo	VPC and echo
DP n	110	43	18	14	10
Female n (%)	64 (58.2)	20 (46.5)	6 (33.3)	8 (51.1)	5 (50.0)
Male n (%)	46 (41.8)	23 (53.5)	12 (66.7)	6 (42.9)	5 (50.0)
Age (y) mean ± SD	7.77 ± 2.29	5.73 ± 2.09	7.01 ± 1.91 ^a	5.83 ± 2.31 ^b	7.30 ± 2.03 ^a
Body weight (kg) Mean ± SD	36.22 ± 5.79	36.61 ± 5.40	36.52 ± 4.66	36.64 ± 7.07	36.67 ± 2.39
VPC/24 h median (range)	7.35 (0–39)	8.86 (0–39)	487.50 (66–13136)	5 (0–28)	600 (66–6546)

APC, atrial premature complex; SD, standard deviation; SV, supraventricular; VPC/24 h, number of ventricular premature complexes during 24-h ECG; y, years.

^a $P < 0.05$ compared to last normal examination.

^b $P < 0.01$ compared to final examination.

one APC had less than 20 APCs in Holter ECG. At least one APC was identified in 86% of male dogs (median, 5; range, 0–4855) and 80.8% of female dogs (median, 3; range, 0–40,017) and the difference between male and female dogs was statistically significant ($P = 0.009$). This difference was still evident after correcting for outliers ($P = 0.020$; Table 2).

The SV Holter results by age and their statistical differences are displayed in Table 3. Dogs in age group 1 had significantly more total APCs ($P = 0.046$) and single APCs ($P = 0.023$) than dogs in age

group 0. Dogs in age group 3 had significantly more total APC, single APC and SV tachycardia than dogs in groups 0 ($P < 0.001$, $P < 0.001$ and $P = 0.023$, respectively), 1 ($P = 0.044$, $P = 0.034$ and $P = 0.004$, respectively) and 2 ($P = 0.001$, $P = 0.001$ and $P = 0.005$, respectively). There were no differences regarding SV couplets and SV triplets between the age groups.

Of the 397 examinations in the control group, 256 were from dogs without any extracardiac disease, while 141 were from dogs with extra-cardiac disease. Comparing different organ groups

4

J. Eberhard, G. Wess / The Veterinary Journal 259–260 (2020) 105475

Table 2

Descriptive statistics for supraventricular (SV) arrhythmia detected in the control group for all recorded examinations by sex. Number of detected arrhythmias presented as median and range.

	All examinations n = 397	Examinations in male DP n = 157	Examinations in female DP n = 240	P
Total APCs	3 (0–40017)	5 (0–4855)	3 (0–40,017)	0.009
Single APC	3 (0–40,017)	5 (0–4838)	3 (0–40,017)	0.020
SV couplet	0 (0–55)	0 (0–11)	0 (0–55)	0.061
SV triplet	0 (0–7)	0 (0–4)	0 (0–7)	0.323
SV tachycardia	0 (0–18)	0 (0–7)	0 (0–18)	0.485

APC, atrial premature complex; DP, Doberman Pinscher.

Table 3

Number of supraventricular (SV) arrhythmias in control Doberman Pinschers by age. Data are expressed as median and 2.5–97.5% percentile range.

	Total APCs	Single APC	SV couplet	SV triplet	SV tachycardia
< 4 years (n = 102)	2 (0–126) ^{a,c}	2 (0–124) ^{a,c}	0 (0–4)	0 (0–1)	0 (0–1) ^a
4 to < 6 years (n = 95)	3 (0–422) ^b	3 (0–422) ^b	0 (0–4)	0 (0–1)	0 (0–1) ^a
6 to < 8 years (n = 102)	3 (0–233) ^a	2.5 (0–231) ^a	0 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–1) ^a
≥ 8 years (n = 98)	6 (0–1558)	5 (0–1554)	0 (0–11)	0 (0–3)	0 (0–4)

APC, atrial premature complex.

^a P < 0.01 compared to age group 3.^b P < 0.05 compared to age group 3.^c P < 0.05 compared to age group 1.

amongst each other and to the examinations without extracardiac disease, only gastrointestinal problems had a significant influence on the presence of SV couplets ($P = 0.006$). Additionally, the examinations were re-grouped into a group with more severe extra-cardiac health issues based on clinical impression and another group with no or only mild diseases (Table 5). Examinations in the group with more severe extra-cardiac diseases ($n = 59$) identified significantly more APCs in total (median, 6 vs. median, 3; $P = 0.049$) and single APCs (median, 5 vs. median, 3; $P = 0.037$) than examinations in the group with no/mild disease ($n = 338$; Fig. 3). Two dogs in the healthy group were outliers; one dog had an extremely high number of APCs ($n = 40,017$) and one dog had 18 episodes of SV tachycardia. Both of those dogs were female and had no signs of extracardiac disease at the time of examination.

SV arrhythmia results for the last normal examination in the DCM group and the final examination in the control group are presented in Table 4. There was no difference even after excluding outliers. There were no significant differences in SV arrhythmias between the last normal examination and the examinations within the same age group in the control group. The last normal and final examinations were dichotomized and subsequently tested for

differences. A cut-off of 50 total APC was used. While the final examinations in 18 dogs from the control group had more than 50 APCs in total, only two dogs in the DCM group had >50 APCs during their last normal examination. There was no significant difference between control dogs and dogs with DCM for ≥50 total APCs ($P = 0.063$). The cut-off of 1 ≥APC generated similar results and was unable to enable differentiation between the groups.

Finally, the first abnormal examinations in the DCM subgroups were compared with the final examination in the control group and the last normal examination in the DCM group. Dogs in the first abnormal examination groups 'only VPC' and 'VPC and Echo' were significantly older than dogs at the last normal examination ($P = 0.029$ and $P = 0.036$, respectively) but not older than dogs at the final examination in the control group ($P = 0.184$ and $P = 0.531$). DP at their first abnormal examination in the subgroups 'only VPC' and 'VPC and Echo' had significantly more total APCs (median 17.5, range 0–1967 and median 18, range 5–458, respectively) than healthy DP at the final examination ($P = 0.022$ and $P = 0.034$, respectively) and compared with DP in the last normal examination group ($P = 0.002$ and $P = 0.008$). Analogue findings were observed regarding the number of single APCs (Table 4). The DCM

Table 4

Descriptive statistics for supraventricular (SV) arrhythmias detected in examinations in the DCM and control groups. Normally distributed variables are presented as mean ± standard deviation and non-normally distributed variables are presented as median (range).

	Control group	Control group	DCM group	DCM group		
	All examinations n = 397	Final examination n = 110	Last normal examination n = 43	First abnormal examination n = 18	Only echo n = 14	VPC and echo n = 10
Number of total APCs	3 (0–40,017)	5.50 (0–40,017)	5 (0–118) ^b	17.5 (0–1967) ^{a,b}	7.5 (0–118)	18 (5–458) ^{a,b}
Number of single APC	3 (0–40,017)	5 (0–40,017)	5 (0–109) ^b	16 (0–1961) ^{a,b}	5 (0–118)	16 (3–456) ^{a,b}
Number of SV couplet	0 (0–55)	0 (0–55)	0 (0–3)	0 (0–13)	0 (0–1)	0.5 (0–1)
Number of SV triplet	0 (0–7)	0 (0–7)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	None
Number of SV tachycardia	0 (0–18)	0 (0–18)	0 (0–4)	0 (0–1)	None	None
Coupling interval of single APC (bpm)	218.5 (109–429)	226 (123–429)	231 (132–375)	203.50 (180–296)	229.92 ± 59.64	246.90 ± 45.64
Coupling interval of SV couplets (bpm)	238.32 ± 47.45	237.71 ± 45.25	248 (182–438)	250 ± 60.83	273.5 (247–300)	235.80 ± 66.67
Coupling interval of SV triplets (bpm)	244.03 ± 58.34	238.33 ± 42.15	270.5 (251–296)	217 (174–260)	285.5 (216–355)	NE
Coupling interval of SV tachycardia (bpm)	257.18 ± 51.93	250.91 ± 48.350	319.5 (313–326)	NE	NE	NE
Longest duration of SV tachycardia	5 (4–13)	5 (4–8)	6 (4–8)	NE	NE	NE

APC, atrial premature complex; bpm, beats per minute; NE, not estimated because of low prevalence; VPC, ventricular premature complex.

^a P < 0.05 compared to final examination.^b P < 0.01 compared to last normal examination.

Table 5

Description of extracardiac diseases in Doberman Pinschers from the control group. Extracardiac diseases were allocated to the organ system mainly affected and rated as having a potential influence on arrhythmia or not.

	Relevant extracardiac disease n (%)	No or only mild extracardiac disease n (%)	Total
None	0 (0)	256 (75.7)	256 (64.5)
Orthopaedic	28 (47.5)	10 (3.0)	38 (9.6)
Gastrointestinal	5 (8.5)	4 (1.2)	9 (2.3)
Respiratory	0 (0)	3 (0.9)	3 (0.8)
Neoplastic	12 (20.3)	11 (3.3)	23 (5.8)
Dermatologic	1 (1.7)	3 (0.9)	4 (1.0)
Neurologic	3 (5.1)	2 (0.6)	5 (1.3)
Endocrine	0 (0)	38 (11.2)	38 (9.6)
Other	10 (16.9)	11 (3.3)	21 (5.3)
	59 (14.9)	338 (85.1)	397

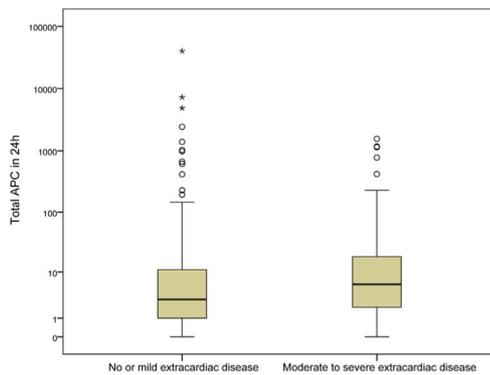


Fig. 3. Box plots depicting the distribution of the number of total atrial premature complex (APC)/24 h in control Doberman Pinschers. Dogs are subdivided into those with no/mild extracardiac disease and those with moderate/severe extracardiac disease. Each plot displays the interquartile range (IQR); the line inside the box represents the median. Whiskers are $1.5 \times$ IQR. Circles and asterisks represent outlier concentrations $1.5-3 \times$ and $>3 \times$ IQR, respectively.

subgroup 'only Echo' could not display similar alterations. No differences could be detected regarding the shortest coupling interval of SV arrhythmia in any DCM subgroup.

Discussion

This study investigated the occurrence of APCs during Holter-ECG in healthy DP and those that developed DCM. APCs did not increase before ventricular arrhythmia appeared during occult DCM in DP and APCs were present in healthy dogs. Healthy male DPs had more APCs than females ($P = 0.009$), but the difference was small. Older age was also associated with an increased number of APCs ($P < 0.001$) and extracardiac diseases also affected the occurrence of APCs ($P = 0.037$).

For prognostic, therapeutic and breeding purposes, it is essential to diagnose occult DCM as early as possible. The diagnosis is primarily based on evidence of ventricular arrhythmias detected via examination of 24-h ambulatory ECG and by echocardiographic evaluation of left ventricular dimensions and function. The occurrence of VPCs is a cornerstone in the diagnosis of occult DCM and in assessing the risk of sudden cardiac death in DP (Calvert et al., 2000b; Wess et al., 2010b; Kluser et al., 2016; Wess et al., 2017). Even though the presence of APCs in DP is described, no study so far has addressed the role of APCs in the diagnosis of occult DCM in DP until now (Calvert, 1986; Calvert et al., 1996; Lopez-Alvarez et al., 2011; Wess et al., 2017).

This study demonstrated that APCs can be detected using Holter-ECGs in 82.9% of healthy DP, although the total number of APCs were quite low in most dogs (<20 APCs/24 h in 84.9% of healthy DP). In a 24-h ECG study in humans ($n = 1742$ participants, ≥ 50 years old), 99.0% of participants had at least one APC during Holter monitoring (Conen et al., 2012).

Furthermore, we demonstrated an association between sex and the frequency of APCs. Male dogs had significantly, but only marginally more total APCs (male median, 5 in 24 h vs. female median, three APCs in 24 h). Similar findings exist in human medicine where several large-cohort studies have reported an association between male gender and the occurrence of APCs (Inohara et al., 2013; Qureshi et al., 2014; Murakoshi et al., 2015; Nguyen et al., 2017). Interestingly, female DP with occult cardiomyopathy (CM) were reported to have VPCs and other ventricular arrhythmias more frequently than male DP with occult DCM (Wess et al., 2010b). In our study, older dogs had a higher number of total APCs, single APC and SV tachycardia than younger dogs. The influence of age on the occurrence of APCs is also demonstrated in numerous studies in humans (Wallmann et al., 2007; Conen et al., 2012; Inohara et al., 2013; Qureshi et al., 2014; Murakoshi et al., 2015; Nguyen et al., 2017).

People with a higher burden of APCs are more likely to have systemic hypertension, diabetes mellitus or cancer (Wallmann et al., 2007; Inohara et al., 2013; Qureshi et al., 2014; Lin et al., 2015; Murakoshi et al., 2015; Nguyen et al., 2017). A possible effect of non-cardiac diseases on the occurrence of APCs was also investigated in our study. Dogs with gastrointestinal problems had SV couplets more often than healthy dogs and dogs with more severe extra-cardiac diseases had significantly more APCs. It is known that systemic diseases such as gastric dilatation-volvulus, splenic tumors or torsion, pleural effusion, pyometra, prostatitis, pancreatitis, or anesthetic drugs can trigger ventricular ectopic beats in dogs (Marino et al., 1994; Duerr et al., 2007; Kraus and Gelzer, 2016). Extracardiac factors that have been reported to contribute to APCs in dogs include toxemia, uremia, digitalis toxicity, anesthetic drugs and vagal hyperactivity (Duerr et al., 2007; Santilli, 2018). The two extreme outliers in our study were female and both had no signs of extracardiac disease at the time of examination. One DP with extreme SV tachycardia was euthanized due to severe orthopedic problems 2.5 years after the last examination. The female dog with $>40,000$ APCs died suddenly more than 1 year after the last cardiologic examination, but it remains unclear if the APCs played a role in the death of this dog. As every Holter was analyzed manually, it is very unlikely that APCs were confused with VPCs or that VPCs were missed. The high number of APCs could have denoted early DCM affecting primarily the atria or cardiac diseases other than DCM, which were not detectable by echocardiography and Holter-ECG.

The number of APCs or other SV arrhythmias or their coupling interval did not discriminate between healthy DP and DP that

developed DCM within 15 months. However, once the dogs developed VPCs and a diagnosis of DCM was established, the number of APCs increased. The parallel rise in SV and ventricular arrhythmias was potentially an expression of early myocardial remodeling of both the atria and the ventricles. A large number of APCs during Holter-ECG should raise suspicion and affected DP should be examined for extracardiac diseases and monitored closely.

This study had several limitations. First, due to the retrospective design, there were possible inherent sources of bias. The classification of extracardiac disease was based on the medical records and the clinical assessment of the investigators; a different classification could have led to a different outcome. Furthermore, it is possible that some dogs in the control group might have developed DCM after the study period, although we tried to include dogs with long follow-up times and most dogs were >8 years of age at their final examination to ensure that they remained healthy.

Conclusions

This study evaluated the occurrence of APCs in healthy DP and the role in the diagnosis of occult DCM. Age, male sex and extracardiac diseases increased the frequency of APCs. An increasing number of APCs during Holter-ECG did not detect early DCM in DP, but SV arrhythmias accompanied the appearance of VPCs during occult DCM.

Conflict of interest statement

None of the authors has any other financial or personal relationships that could inappropriately influence or bias the content of the paper.

Acknowledgements

We wish to thank Anna Rieger for her advice and support during the statistical analysis.

References

- Calvert, C.A., 1986. Dilated congestive cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 8, 417–430.
- Calvert, C.A., Meurs, K., 2009. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Current Veterinary Therapy*. Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 800–803.
- Calvert, C.A., Jacobs, G.J., Pickus, C.W., 1996. Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10, 88–93.
- Calvert, C.A., Jacobs, G., Pickus, C.W., Smith, D.D., 2000a. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 1328–1332.
- Calvert, C.A., Jacobs, G.J., Smith, D.D., Rathbun, S.L., Pickus, C.W., 2000b. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman Pinschers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 34–39.
- Conen, D., Adam, M., Roche, F., Barthelemy, J.C., Felber Dietrich, D., Imboden, M., Kunzli, N., von Eckardstein, A., Regenass, S., Hornemann, T., et al., 2012. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation* 126, 2302–2308.
- Duerr, F.M., Carr, A.P., Duke, T., Shmon, C.L., Monnet, E., 2007. Prevalence of perioperative arrhythmias in 50 young, healthy dogs. *Canadian Veterinary Journal* 48, 169–177.
- Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A.C., Haggstrom, J., ESVC Taskforce for Canine Dilated Cardiomyopathy, 2003. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 5, 7–19.
- Inohara, T., Kohsaka, S., Okamura, T., Watanabe, M., Nakamura, Y., Higashiyama, A., Kadota, A., Okuda, N., Ohkubo, T., Miura, K., et al., 2013. Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort. *PLoS One* 8, e80853.
- Kluser, L., Holler, P.J., Simak, J., Tater, G., Smets, P., Rugamer, D., Kuchenhoff, H., Wess, G., 2016. Predictors of sudden cardiac death in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 722–732.
- Kluser, L., Maier, E.T., Wess, G., 2019. Evaluation of a high-sensitivity cardiac troponin I assay compared to a first-generation cardiac troponin I assay in Doberman Pinschers with and without dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, 54–63.
- Kraus, M.S., Gelzer, A.R., 2016. Treatment of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. *Manual of Canine and Feline Cardiology*. 5 ed. Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 313–329.
- Lin, C.Y., Lin, Y.J., Chen, Y.Y., Chang, S.L., Lo, L.W., Chao, T.F., Chung, F.P., Hu, Y.F., Cheng, E., Cheng, H.M., et al., 2015. Prognostic significance of premature atrial complexes burden in prediction of long-term outcome. *Journal of the American Heart Association* 4, e002192.
- Lopez-Alvarez, J., Fonfara, S., Pedro, B., Stephenson, H., Cripps, P.J., Dukes-McEwan, J., 2011. Assessment of mechanical ventricular synchrony in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 13, 183–195.
- Marino, D.J., Matthiesen, D.T., Fox, P.R., Lesser, M.B., Stamoulis, M.E., 1994. Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: a prospective study. *Veterinary Surgery* 23, 101–106.
- Motzkula, P.F., Linney, C., Palermo, V., Connolly, D.J., French, A., Dukes-McEwan, J., Fuentes, V.L., 2013. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 904–912.
- Murakoshi, N., Xu, D., Sairenchi, T., Igarashi, M., Irie, F., Tomizawa, T., Tada, H., Sekiguchi, Y., Yamagishi, K., Iso, H., et al., 2015. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *European Heart Journal* 36, 170–178.
- Nguyen, K.T., Vittinghoff, E., Dewland, T.A., Dukes, J.W., Soliman, E.Z., Stein, P.K., Gottdiener, J.S., Alonso, A., Chen, L.Y., Psaty, B.M., et al., 2017. Ecctopy on a single 12-lead ECG, incident cardiac myopathy, and death in the community. *Journal of the American Heart Association* 6.
- O'Grady, M.R., O'Sullivan, M.L., 2004. Dilated cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1187–1207.
- Qureshi, W., Shah, A.J., Salahuddin, T., Soliman, E.Z., 2014. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the third national health and nutrition examination survey). *American Journal of Cardiology* 114, 59–64.
- Santilli, R.A., 2018. Supraventricular beats and rhythms. *Electrocardiography of the Dog and Cat*. Edra S.p.A., Milano, pp. 131–144.
- Singletary, G.E., Morris, N.A., Lynne O'Sullivan, M., Gordon, S.G., Oyama, M.A., 2012. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1330–1336.
- Vollmar, A., 1998. Cardiomyopathy in the Irish wolfhound. A clinical study of 393 dogs by electro- and echocardiography and radiology. *Veterinary Quarterly* 20 Suppl 1, S104–105.
- Wallmann, D., Tuller, D., Wustmann, K., Meier, P., Isenegger, J., Arnold, M., Mattle, H., P., Delacretaz, E., 2007. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 38, 2292–2294.
- Wess, G., Maurer, J., Simak, J., Hartmann, K., 2010a. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1069–1076.
- Wess, G., Schulze, A., Butz, V., Simak, J., Killich, M., Keller, L.J., Mauerer, J., Hartmann, K., 2010b. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 533–538.
- Wess, G., Simak, J., Mahling, M., Hartmann, K., 2010c. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 843–849.
- Wess, G., Butz, V., Mahling, M., Hartmann, K., 2011. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *American Journal of Veterinary Research* 72, 642–649.
- Wess, G., Domenech, O., Dukes-McEwan, J., Haggstrom, J., Gordon, S., 2017. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Cardiology* 19, 405–415.

IV. DISKUSSION

Die vorliegende retrospektive Studie „Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen bei gesunden Dobermann Pinschern und ihre Rolle bei der Diagnose einer okkulten Dilatativen Kardiomyopathie“ konnte verschiedene Einflussfaktoren für das Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen bei herzgesunden Dobermann Pinschern identifizieren. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Präsenz supraventrikulärer Extrasystolen nicht als Frühmarker für eine beginnende okkulte dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann Pinscher geeignet ist.

Somit trägt diese Arbeit wesentlich dazu bei, weitere diagnostische Parameter bei einer DCM zu evaluieren, da sich bislang keine Studie mit der Rolle supraventrikulärer Extrasystolen in der Diagnostik einer DCM beim Hund auseinandergesetzt hat.

Dobermann Pinscher sind erheblich von DCM betroffen, die Prävalenz liegt zwischen 45% und 63,2% (O'GRADY und HORNE, 1995a; O'GRADY und HORNE, 1998; WESS et al., 2010a). Eine frühe Identifizierung erkrankter Individuen ist entscheidend, um betroffene Tiere rechtzeitig therapieren und aus den Zuchtprogrammen entfernen zu können, allerdings stellt das lange okkulte Stadium eine besondere Herausforderung bei der Diagnostik dar.

Studienpopulation. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 153 Dobermann Pinscher untersucht. Die herzgesunde Kontrollgruppe war mit 110 Tieren mehr als doppelt so groß wie die DCM-Gruppe. Dies lag an einer gewissen Vorselektion, da bei den Hunden der DCM-Gruppe nur Tiere eingeschlossen wurden, die in mindestens einer Untersuchung vor dem Auftreten der DCM als herzgesund eingestuft wurden. Dadurch wurden automatisch alle Tiere ausgeschlossen, die sich bereits bei der ersten Untersuchung mit einer DCM präsentierten. Die Klassifizierung als herzgesund erfolgte gemäß den Leitlinien der European Society of Veterinary Cardiology (WESS et al., 2017). Die echokardiographische Untersuchung stützt sich maßgeblich auf die SSSM und Grenzwerte von 95 ml/m^2 für das EDVI und 55 ml/m^2 für das ESVI. Die Volumenbestimmung mittels SSSM ist dem MMode überlegen, da sie eine höhere Sensitivität bei der Erkennung von echokardiographischen Veränderungen hat (WESS et al., 2010b). Zudem lieferte eine Studie zur Ermittlung von Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod beim Dobermann mit $> 91,3 \text{ m/m}^2$

einen ähnlichen Cut-Off für das EDVI (KLUSER et al., 2016). Die zweite wichtige Säule bei der Diagnose einer DCM beim Dobermann wird durch das Auftreten von VES im EKG gebildet. Geraghty und Wess konnten einen Cut-Off von 50 VES/24 Stunden bestätigen, welcher bereits von Calvert als Obergrenze für einen herzgesunden Dobermann Pinscher vermutet wurde (CALVERT et al., 2000c; GERAGHTY und WESS, 2011). Die Rolle von SVES wurde bisher allerdings weder beim Dobermann noch bei anderen von Kardiomyopathien betroffenen Rassen wie Irischen Wolfshunden, Doggen oder Boxern untersucht.

Der Ansatz, initial als herzgesund eingestufte Tiere über mehrere Jahre regelmäßig zu kontrollieren, wurde bereits in verschiedenen Studien zur Dobermann Kardiomyopathie verwendet und liefert wertvolle Informationen über die Entwicklung der Erkrankung. Zuerst wurde deshalb im Rahmen der vorliegenden Studie das Vorkommen von SVES bei herzgesunden Dobermann Pinschern ermittelt.

Prävalenz supraventrikulärer Extrasystolen. Insgesamt traten bei 82,9% der gesunden Dobermann Pinscher mindestens eine SVES in 24 Stunden auf. Die Gesamtzahl an SVES im Langzeit-EKG war allerdings in der Regel niedrig, denn 84,9% dieser Hunde zeigten weniger als 20 SVES in 24-Stunden. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit vergleichbaren Studien in der Humanmedizin: Conen et al. untersuchten 2012 insgesamt 1742 Individuen >50 Jahre mittels Holter-EKG, wobei bei nahezu allen Teilnehmern (99%) mindestens eine SVES nachweisbar war. Allerdings handelte es sich bei der Studienpopulation um eine zufällig ausgewählte Stichprobe, darunter war ein kleiner Teil Patienten (7,6%) mit kardiovaskulären Grunderkrankungen (CONEN et al., 2012). In einer anderen Studie wurden 303 herzgesunde Militärpiloten mittels Holter untersucht (FOLARIN et al., 2001). Insgesamt zeigten 78,1% der Männer SVES. Supraventrikuläre Couplets traten in 14,5% der Fälle auf und supraventrikuläre Tachykardien wurden bei 13 Individuen (4,3%) nachgewiesen. Auch hier war die Gesamtzahl der aufgezeichneten SVES gering, denn bei 72,9% der Piloten wurden weniger als 0,1% der Gesamtschläge als atriale Ektopie klassifiziert (FOLARIN et al., 2001).

Geschlecht. Weiterhin konnte in der Kontrollgruppe ein zwar kleiner, allerdings statistisch signifikanter Geschlechtsunterschied beobachtet werden: Interessanterweise zeigten Rüden geringfügig mehr SVES als Hündinnen.

Einerseits wurde in einer Studie von Wess et al. festgestellt, dass Hündinnen mit okkulten DCM stärker zur Ausbildung ventrikulärer Arrhythmien neigen als Rüden (WESS et al., 2010a). Andererseits spiegelt die vorliegende Arbeit Erkenntnisse aus der Humanmedizin wider, da zahlreiche Studien eine stärkere Neigung zu SVES bei Männern zeigen konnten (INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; MURAKOSHI et al., 2015; NGUYEN et al., 2017). Die Ursachen für dieses Ergebnis bleiben unklar, jedoch handelt es sich hier nur um einen marginalen Unterschied, der wahrscheinlich ohne klinische Konsequenz bleibt.

Alter. Ferner wurden die Hunde in vier Altersgruppen unterteilt, um einen Alterseffekt zu untersuchen. Die Altersgruppen wurden dann mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Es konnte demonstriert werden, dass Dobermann Pinscher mit zunehmendem Alter sowohl eine höhere Gesamtzahl an SVES, als auch mehr einzelne SVES und SV Tachykardien zeigen. Obwohl der Einfluss statistisch signifikant war, stieg die Anzahl an SVES jedoch nur leicht an. Vergleichbare Erkenntnisse werden in zahlreichen humanmedizinischen Studien berichtet, die ebenfalls eine Zunahme an SVES bei älteren Individuen beobachten konnten (WALLMANN et al., 2007; CONEN et al., 2012; INOHARA et al., 2013; QURESHI et al., 2014; MURAKOSHI et al., 2015; NGUYEN et al., 2017). Die Ursachen für diese Korrelation sind bisher unerforscht. Möglicherweise könnten Veränderungen der Extrazellulärmatrix im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse des Myokards einen Einfluss haben: Olivetti et al. untersuchten insgesamt 106 Herzen von Menschen unterschiedlichen Alters, die keine kardiovaskuläre Erkrankung oder Todesursache hatten. Mit zunehmendem Lebensalter traten kleine Areale mit Ersatzfibrose und interstitieller Fibrose auf (OLIVETTI et al., 1995). Diese Veränderungen auf zellulärer Ebene könnten zu einer gesteigerten Arrhythmie neigung mittels Reentry oder abnormaler Automatizität beitragen.

Extrakardiale Erkrankungen. Der Einfluss extrakardialer Erkrankungen auf ventrikuläre Extrasystolen beim Hund ist wohl bekannt: Unter anderem wurden Magendrehung, Milzruptur oder –torsion, Pyometra, Prostatitis, Pleuralerguss, Pankreatitis, Hyper- und Hypothyreose, Anämie, Urämie, Endotoxämie und Diabetes mellitus sowie zahlreiche anästhetische Medikamente und Antiarrhythmika als Trigger von VES identifiziert (MARINO et al., 1994; DUERR et al., 2007; KRAUS und GELZER, 2016; SANTILLI et al., 2018c). Auch SVES

können durch Faktoren wie Toxämien, Urämie, Digitalis-Intoxikation oder einen hohen Vagus-Tonus provoziert werden (TILLEY, 1989; DUERR et al., 2007; SANTILLI et al., 2018a). Um im Rahmen dieser Arbeit den Effekt auf das Auftreten von SVES zu untersuchen, wurden in der Kontrollgruppe auch Hund mit nicht-kardialen Erkrankungen inkludiert. Von den insgesamt 397 vorliegenden Untersuchungen der Kontrollgruppe fanden 256 bei gesunden Hunden statt, während bei 141 vorberichtlich eine extrakardiale Erkrankung vorlag. Zuerst wurden die Erkrankungen nach betroffenem Organsystem eingeteilt: Hierbei zeigte sich, dass Tiere mit gastrointestinalen Problemen signifikant häufiger SVES hatten als Hunde mit anderen Erkrankungen oder gesunde Hunde. Die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts ist bei ventrikulären Arrhythmien bereits mehrfach belegt worden, in Bezug auf SVES stellen diese Ergebnisse allerdings eine neue Erkenntnis dar. Anschließend wurden die Tiere der Kontrollgruppe erneut untergliedert: Hunde ohne extrakardiale Erkrankung oder lediglich geringgradiger Schwere dieser Erkrankung stellten eine Gruppe dar, während die Individuen mit mittel- bis hochgradiger extrakardialer Erkrankung eine zweite Gruppe bildeten. Bei dieser neuen Klassifizierung wurde nicht nach betroffenem Organsystem unterschieden. Obwohl die zweite Gruppe mit 59 Untersuchungen im Gegensatz zu 338 Untersuchungen bei den nur leicht erkrankten Tieren klein war, wiesen die Untersuchungen der stärker erkrankten Gruppe signifikant mehr SVES auf. Es kann somit ein Zusammenhang mit der Schwere einer Erkrankung und ihrem potentiellen Einfluss auf SVES vermutet werden. Im Gegensatz hierzu stehen hingegen zwei Ausreißer: eine Hündin zeigte mit 40.017 SVES eine extrem hohe Anzahl einzelner SVES und eine andere Hündin zeigte 18 Episoden mit supraventrikulären Tachykardien. Beide Tiere zeigten zum Zeitpunkt der Untersuchung weder klinische Symptome noch wurde vorberichtlich eine nicht-kardiale Erkrankung erwähnt. Eine mögliche Erklärung für diese hohe Anzahl an SVES könnte das unentdeckte Vorliegen einer Krankheit sein, doch aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit ist es nicht möglich, dies im Nachhinein zu ermitteln. Eine falsche Klassifizierung von Rhythmusstörungen oder das Einbeziehen von Artefakten ist in dieser Studie nahezu ausgeschlossen: jedes Holter wurde manuell überprüft und durch die Software falsch klassifizierte Schläge wurden korrigiert. Eine andere mögliche Erklärung ist das Vorliegen kardialer Erkrankungen, die weder durch die echokardiographische Untersuchung noch das Langzeit-EKG korrekt erfasst werden konnten. In der Humanmedizin wird in den letzten Jahren

das Konzept einer atrialen Myopathie als Ursache für bislang nicht erklärbare atriale Funktionsstörungen, elektrisches und funktionales Remodeling, Thromboseneigung und/oder supraventrikulären Arrhythmien diskutiert (SHEN et al., 2019). Die Hündin mit > 40.000 SVES verstarb mehr als ein Jahr nach der letzten Untersuchung im Alter von 8 Jahren plötzlich. Es bleibt unklar, ob die hohe Anzahl an SVES hierbei eine Rolle spielten und ob sie Ausdruck einer beginnenden kardialen Pathologie waren. Die Hündin mit der hohen Anzahl supraventrikulärer Tachykardien wurde 2,5 Jahre nach der letzten Untersuchung im Alter von über 10 Jahren aufgrund massiver orthopädischer Probleme euthanasiert, weshalb unentdeckte Schmerzen des Bewegungsapparats zum Zeitpunkt der Untersuchung eine mögliche Erklärung liefern könnten. Für das Vorliegen anderer supraventrikulärer Tachykardien wie eine fokale atriale Tachykardie oder Reentry-Tachykardien aufgrund von akzessorischen Leitungsbahnen können weder im EKG der letzten bekannten Untersuchung noch in den vorherigen Holter Hinweise gefunden werden.

Last normal. Nachdem mit Hilfe der Kontrollgruppe das Auftreten von SVES bei herzgesunden Dobermann Pinschern untersucht wurde, wurden diese Ergebnisse mit einer zweiten Gruppe Dobermann Pinschern verglichen, die im Laufe des Beobachtungszeitraums an DCM erkrankten. Als „last normal“ wurde die letzte Untersuchung definiert, in der die Tiere nach den Kriterien der ESVC unauffällig waren und dann innerhalb von 15 Monaten eine DCM entwickelten. Diese Vorgehensweise wurde bereits in anderen Studien verwendet, um neue Frühmarker für die Entwicklung einer DCM zu identifizieren (WESS et al., 2010b; WESS et al., 2011). Die „last normal“ Untersuchungen wurde auf unterschiedliche Weise mit der Kontrollgruppe verglichen. Zuerst wurde sie mit allen Untersuchungen der Kontrollgruppe verglichen: hierbei ergaben sich keine Unterschiede, auch nachdem Ausreißer ausgeschlossen wurden. Um zu verhindern, dass Tiere, die häufiger zur Untersuchung vorgestellt wurden als andere, einen größeren Einfluss nehmen, wurde anschließend die letzte bekannte Untersuchung der Kontrollgruppe („final examination“) der „last normal“ Untersuchung gegenübergestellt, sodass jedes Tier nur einmal vertreten war: Auch hier konnten keine signifikanten Differenzen in Bezug auf die Anzahl der SVES ermittelt werden. Die Hunde waren bei der „final examination“ allerdings signifikant älter als die Tiere der „last normal“ Untersuchung. Um einen möglichen Alterseffekt zu umgehen, wurden im nächsten

Schritt die Untersuchungen innerhalb der Altersgruppen miteinander verglichen, jedoch waren weiterhin keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Schließlich erfolgte eine erneute Einteilung der Tiere innerhalb der Altersklassen danach, ob ≥ 1 SVES vorhanden war oder nicht. Dieser Cut-Off war zuvor mittels ROC-Kurve und Youden-Index ermittelt worden. Anschließend wurde mittels Fisher's exact Test ermittelt, ob es einen Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der DCM-Gruppe gab. Auch hier konnte anhand der SVES oder anderer supraventrikulärer Arrhythmien nicht zwischen gesunden Dobermann Pinschern und jenen Tieren differenziert werden, die innerhalb von 15 Monaten eine DCM entwickelten. Ein ähnliches Ergebnis lieferte ein Cut-Off von ≥ 50 SVES/24 Stunden, der in Anlehnung an die bestehenden Grenzwerte für VES gewählt wurde.

First abnormal. Schließlich wurde die Kontrollgruppe mit der ersten Untersuchung verglichen, in der erstmals echokardiographische und/oder elektrokardiographische Abweichungen auftraten, die dem Bild einer DCM entsprechen. Hierbei fiel auf, dass die Anzahl an SVES signifikant anstieg, sobald die Dobermann Pinscher ventrikuläre Arrhythmien zeigten: Hunde der „VPC only“ Gruppe und der „VPC and echo“ Gruppe hatten signifikant mehr SVES als zum Zeitpunkt der „last normal“ Untersuchung oder als Hunde der Kontrollgruppe. Nur bei Hunden, die ausschließlich echokardiographische Veränderungen zeigten, blieb die Anzahl an SVES niedrig. Dieser parallele Anstieg der supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien ist möglicherweise Ausdruck eines fortschreitenden Remodelings der Ventrikel und der Atrien im Verlaufe einer DCM. Pathohistologische Untersuchungen der Atrien von DCM-kranken Hunden konnten multifokale Areale mit Myozytolyse, myokardialer Nekrose und Fibrose im Bereich der Atrien beobachten (EVERETT et al., 1999; MEURS et al., 2007). In den genannten Studien wurden jedoch Herzen von Hunden mit overter DCM untersucht. Pathohistologische Untersuchungen von Tieren im okkulten Stadium sind nicht bekannt. Ob diese Veränderungen also Folge des Remodelings im Zuge eines kongestiven Herzversagens oder treibende Kraft beim Verlauf dieser Erkrankung darstellen, kann derzeit nicht abschließend geklärt werden. Die frühe Zunahme von SVES im Verlauf dieser Krankheit weist jedoch darauf hin, dass auch die Atrien nicht erst im fortgeschrittenen Stadium von Veränderungen betroffen sind.

Schlag-zu-Schlag-Frequenz. Ferner wurde auch die Schlag-zu-Schlag-Frequenz

der supraventrikulären Arrhythmien im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Die Schlag-zu-Schlag-Frequenz wurde weder durch Alter, Geschlecht oder extrakardiale Erkrankungen beeinflusst. Außerdem konnte keinerlei Zusammenhang mit der Entwicklung einer DCM beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Anzahl an SVES erst dann ansteigt, wenn die Hunde nach den bisher geltenden Kriterien aufgrund von echokardiographischen Veränderungen oder ventrikulären Arrhythmien als DCM-krank klassifiziert werden können. Somit sind SVES als Frühmarker einer beginnenden DCM nicht geeignet. Dennoch sollte eine hohe Anzahl an SVES zu weiteren Untersuchungen führen, da sich dahinter möglicherweise eine extrakardiale Erkrankung verbergen könnte oder sie einen Anstieg der ventrikulären Arrhythmien im Rahmen einer DCM begleiten können.

Limitationen. Verschiedene Limitationen dieser Studie müssen erwähnt werden, da sie die Ergebnisse beeinflussen könnten. (1) Hunde der Kontrollgruppe wurden gemäß den Kriterien der ESVC als gesund klassifiziert. Da eine spätere Entwicklung einer DCM nicht ausgeschlossen werden kann, wurden möglichst viele Hunde eingeschlossen, die im Laufe der Studie ein Alter von sieben Jahren oder mehr erreichten und gesund blieben. (2) Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit können manche Informationen zum Gesundheitsstatus im Nachhinein nicht mehr verifiziert werden. Es ist möglich, dass Tiere durchaus an extrakardialen Erkrankungen litten, dies jedoch nicht durch den Tierhalter angegeben wurde. (3) Die Schweregradeinteilung der extrakardialen Erkrankungen basierte auf der Symptomatik, der Notwendigkeit einer Therapie und aufgrund tierärztlicher Expertise. Dennoch ist dies eine subjektive Einteilung und eine andere Klassifizierung hätte möglicherweise zu anderen Ergebnissen geführt. (4) Die DCM-Gruppe war mit 43 Tieren deutlich kleiner als die Kontrollgruppe mit 110 Tieren, weshalb ein geringgradiger Unterschied zwischen der „last normal“ Untersuchung und der Kontrollgruppe möglicherweise statistisch nicht eindeutig belegt werden konnte. Dies ist allerdings unwahrscheinlich, denn nach Unterteilung der DCM-Gruppe in die Untergruppen „VPC only“, „Echo only“ und „VPC and Echo“ konnten durchaus signifikante Unterschiede aufgezeigt werden, obwohl diese Untergruppen durch die Aufteilung noch kleiner geworden waren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die polygen vererbte dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellt beim Dobermann Pinscher in Europa mit einer Prävalenz von 58% die häufigste erworbene Herzerkrankung dar. Typischerweise ist die DCM beim Dobermann durch die Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien und/oder einer systolischen Dysfunktion gekennzeichnet. Da ein Großteil der betroffenen Tiere am Sekundentod oder einem kongestiven Herzversagen stirbt, ist eine möglichst frühe Diagnose im okkulten Stadium erstrebenswert, um die Tiere aus den entsprechenden Zuchtprogrammen zu entfernen und eine Therapie zu beginnen. Als Goldstandard bei der Diagnose gilt die Kombination aus Echokardiographie und Holter-EKG. Zusätzlich haben sich in der Vergangenheit Biomarker wie kardiales Troponin I oder NT-proBNP etabliert, die als Frühmarker einen Hinweis auf eine beginnende DCM liefern können, bevor die bereits etablierten Methoden Abweichungen detektieren können.

Ziel dieser Studie war es, das Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen und anderer supraventrikulärer Arrhythmien und mögliche Einflussfaktoren bei herzgesunden Dobermann Pinschern zu untersuchen und anschließend zu evaluieren, ob SVES als weiterer Frühmarker bei der DCM dienen können. Hierzu wurden retrospektiv Daten von insgesamt 153 initial unauffälligen Dobermann Pinscher ausgewertet, die jährlich mittels Echokardiographie und Holter-EKG untersucht wurden. Im Laufe der Zeit entwickelten 43 Tiere eine DCM, während 110 herzgesunde Hunde die Kontroll-Gruppe bildeten. In 82,9% der 397 Untersuchungen der Kontrollgruppe wurde mindestens eine SVES aufgezeichnet, der Median lag bei 3 SVES und die Spannweite betrug 0 bis 40.0017 SVES in 24 Stunden. Bei der Mehrheit (84,9%) der Untersuchungen mit mindestens einer SVES zeigte sich allerdings eine nur geringe Anzahl von weniger als 20 SVES/24 Stunden. Andere supraventrikuläre Arrhythmien wie SV-Couplets, SV-Triplets und SV-Tachykardien traten deutlich seltener auf. Anschließend wurden vier Altersgruppen gebildet und miteinander verglichen, wodurch demonstriert werden konnte, dass sowohl die Gesamtzahl an SVES als auch die Zahl einzelner SVES und SV Tachykardien im Alter zunahmen. Weiterhin haben Rüden mit einem Median von 5 SVES/24 Stunden in geringem Maße mehr SVES als Hündinnen (Median 3 SVES). Extrakardiale Erkrankungen zeigten einen Einfluss auf die

Anzahl der SVES, wenn es sich um eine gastrointestinale Problematik handelte oder wenn sie von klinischer Relevanz für den Hund war. Die Schlag-zu-Schlag-Frequenz der supraventrikulären Arrhythmien wurde weder durch das Alter, noch das Geschlecht oder extrakardiale Erkrankungen beeinflusst.

Um einen möglichen Nutzen der SVES als frühes Erkennungsmerkmal einer beginnenden DCM zu überprüfen wurde die letzte Untersuchung der DCM-Gruppe betrachtet, in der die Tiere unauffällige Resultate zeigten und anschließend innerhalb von 15 Monaten eine DCM entwickelten. Diese sogenannte „last normal“ Untersuchung wurde auf verschiedene Arten mit den Untersuchungen der Kontrollgruppe verglichen, jedoch zeigten sich keinerlei Unterschiede in Bezug auf Anzahl oder Schlag-zu-Schlag-Frequenz der SVES oder anderer supraventrikulärer Arrhythmien. Sobald die Hunde jedoch eine DCM entwickelten, zeigten Tiere mit einer erhöhten Anzahl ventrikulärer Arrhythmien sowohl im Vergleich zur „last normal“ Untersuchung als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mehr (Median 16) SVES.

Das Auftreten von SVES wird beim Dobermann Pinscher durch Alter, Geschlecht und extrakardiale Erkrankungen beeinflusst. Eine steigende Zahl supraventrikulärer Arrhythmien zeigt sich erst, wenn sich bereits ventrikuläre Arrhythmien entwickelt haben und kann demnach nicht als Frühmarker für eine okkulte DCM herangezogen werden.

VI. SUMMARY

Polygenic inherited dilative cardiomyopathy (DCM) is the most common acquired heart disease in European Doberman Pinscher and has a prevalence of 58%. Typically, Doberman Pinschers with DCM develop ventricular arrhythmias or systolic dysfunction, or both. The majority of dogs with DCM experience sudden cardiac death or congestive heart failure. Thus, it is essential to diagnose DCM as early as possible during the occult stage in order to start treatment and exclude these dogs from breeding programmes. The combination of echocardiography and Holter-ECG is considered as the gold standard to diagnose DCM. Biomarkers such as cardiac Troponin I or NT-proBNP can provide additional information about the development of DCM and can detect changes prior to the established methods.

The aim of this study was to investigate the prevalence and influencing factors of atrial premature complexes and other supraventricular arrhythmias in healthy Doberman Pinschers and to evaluate, if APC can serve as a new early marker in the diagnosis of DCM. Therefore, we analysed retrospective data of 153 Doberman Pinschers, that showed initially unremarkable results and were examined annually using echocardiography and Holter-ECG. Over time, 43 dogs developed DCM and the 110 animals that remained healthy served as the control group. In 82,9% of the 397 examinations of the control group ≥ 1 APC/24 hours could be detected. The median was 3 APC and the range was 0 to 40.0017 APC/24 hours in healthy dogs. The majority (84,9%) of Holter-ECGs with at least one APC showed a low number of APC and had less than 20 APC/24 hours. Other supraventricular arrhythmias like SV couplets, SV triplets and SV tachycardia were rarely present. Subsequently four age groups were created and compared to each other. Thus, we could demonstrate that the number of total APC, single APC and SV tachycardia increased in older dogs. Furthermore, male dogs had slightly more APC/24 hours (median 5) than female Doberman Pinschers (median 3). Extracardiac diseases affected the frequency of APC if they were of gastrointestinal origin or if they had a clinically relevant impact. The coupling interval of the supraventricular arrhythmia was neither affected by age nor by sex or extracardiac diseases.

In order to investigate APC as an early marker of DCM we used the „last normal” examination. The “last normal” examination was the last unremarkable

examination, where Doberman Pinschers of the DCM group had normal results before they developed DCM within 15 months. We compared the “last normal” examination to the control group using different methods but there were no differences regarding the frequency and the coupling interval of the supraventricular tachyarrhythmia. Finally, we could discover an increase of supraventricular tachycardia once the dogs developed DCM. Doberman Pinschers belonging to the “VPC only” and the “VPC and Echo” groups had significantly more APC (median 16) compared to the “last normal” examination and compared to the control group.

The occurrence of APC in Doberman Pinschers is affected by age, sex and extracardiac diseases. APC cannot serve as an early diagnostic tool in DCM as an increasing number of APC is observed not until ventricular arrhythmia have developed.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Alroy J, Rush JE, Freeman L, Amarendhra Kumar MS, Karuri A, Chase K, Sarkar S. Inherited infantile dilated cardiomyopathy in dogs: genetic, clinical, biochemical, and morphologic findings. *Am J Med Genet* 2000; 95: 57-66.

Ambros V. The evolution of our thinking about microRNAs. *Nat Med* 2008; 14: 1036-40.

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.

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

Baumwart RD, Meurs KM, Atkins CE, Bonagura JD, DeFrancesco TC, Keene BW, Koplitz S, Luis Fuentes V, Miller MW, Rausch W, Spier AW. Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic abnormalities in Boxers with cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction: 48 cases (1985-2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1102-4.

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.

Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904-11.

Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.

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: 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.

Brugada P, Wellens HJ. Arrhythmogenesis of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1108-11.

Buhl K, Kersten U, Kramer S, Mischke R, Fedrowitz M, Nolte I. Incidence of post-anaesthetic arrhythmias in dogs. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 131-8.

Buse C, Altmann F, Amann B, Hauck SM, Poulsen Nautrup C, Ueffing M, Stangassinger M, Deeg CA. Discovering novel targets for autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *Electrophoresis* 2008; 29: 1325-32.

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. Dilated Congestive Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Compend Contin Educ Vet* 1986; 8: 417-30.

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

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* 1996b; 10: 235-40.

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

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, 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* 2000c; 216: 34-9.

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.

Calvert CA, Meurs K. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. In: *Current veterinary therapy*. Bonagura JD, Twedt DC, Kirk J, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 800-3.

Carnabuci C, Tognetti R, Vezzosi T, Marchesotti F, Patata V, Domenech O. Left shift of the ventricular mean electrical axis in healthy Doberman Pinschers. *J Vet Med Sci* 2019;

Cheriyath P, He F, Peters I, Li X, Alagona P, Jr., Wu C, Pu M, Cascio WE, Liao D. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death (the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011; 107: 151-5.

Chong BH, Pong V, Lam KF, Liu S, Zuo ML, Lau YF, Lau CP, Tse HF, Siu CW. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace* 2012; 14: 942-7.

Coelho-Filho OR, Shah RV, Neilan TG, Mitchell R, Moreno H, Jr., Kwong R, Jerosch-Herold M. Cardiac magnetic resonance assessment of interstitial myocardial fibrosis and cardiomyocyte hypertrophy in hypertensive mice treated with spironolactone. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000790.

Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy JC, Felber Dietrich D, Imboden M, Kunzli N, von Eckardstein A, Regenass S, Hornemann T, Rochat T, Gaspoz JM, Probst-Hensch N, Carballo D. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation* 2012; 126: 2302-8.

Connolly SJ. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials. *Am J Cardiol* 1999; 84: 90R-3R.

Dambach DM, Lannon A, Sleeper MM, Buchanan J. Familial dilated cardiomyopathy of young Portuguese water dogs. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 65-71.

DeFrancesco TC. Management of cardiac emergencies in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43: 817-42.

Dennis S. Antiarrhythmic therapies. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*, 2 edn. Luis Fuentes V, Johnson LR, Dennis S, eds. Gloucester, UK: 2010a: 166-85.

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

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

Duerr FM, Carr AP, Duke T, Shmon CL, Monnet E. Prevalence of perioperative arrhythmias in 50 young, healthy dogs. *Can Vet J* 2007; 48: 169-77.

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

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

Estrada A, Maisenbacher HW. Dilated Cardiomyopathy in Dogs. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*, 15 edn. Bonagura J, Twedt DC, eds. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2013:

Everett RM, McGann J, Wimberly HC, Althoff J. Dilated cardiomyopathy of Doberman pinschers: retrospective histomorphologic evaluation of heart from 32 cases. *Vet Pathol* 1999; 36: 221-7.

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

Folarin VA, Fitzsimmons PJ, Kruyer WB. Holter monitor findings in asymptomatic male military aviators without structural heart disease. *Aviat Space Environ Med.* 2001; 72: 836 - 8.

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: 2010: 153-9.

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.

Geraghty N, Wess G. Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. *Diss. med. vet.* 2011.

Glatzmeier C, Wess G. 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. *Diss. med. vet.* 2012.

Gordon G, Estrada A, Braz-Ruivo L, Droure L, Morris N, O'Grady R. Evaluation of NTproBNP, High Sensitivity Troponin I and PDK4 for the Detection of Occult DCM: A Prospective Study in 449 Doberman Pinschers [Abstract]. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 365.

Gunasekaran T, Olivier NB, Sanders RA. Comparison of single- versus seven-day Holter analysis for the identification of dilated cardiomyopathy predictive criteria in apparently healthy Doberman Pinscher dogs. *J Vet Cardiol* 2020; 27: 78-87.

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.

Hamacher L, Dorfelt R, Muller M, Wess G. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 164-70.

Hamlin RL. Pathophysiology of the Failing Heart. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology, 2 edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company A Division of Harcourt Brace & Company 1999: 205-15.

Harpster NK. Boxer Cardiomyopathy. In: Current Veterinary Therapy VIII. Kirk RW, ed. Philadelphia: W B Saunders 1983: 329-37.

Harpster NK. Boxer cardiomyopathy. A review of the long-term benefits of antiarrhythmic therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21: 989-1004.

Hauschild S, Wess G. Reproduzierbarkeit von Holter-EKGs beim Dobermann. *Diss. med. vet.* 2018.

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.

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.

Ikeda S, Kong SW, Lu J, Bisping E, Zhang H, Allen PD, Golub TR, Pieske B, Pu WT. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics* 2007; 31: 367-73.

Inohara T, Kohsaka S, Okamura T, Watanabe M, Nakamura Y, Higashiyama A, Kadota A, Okuda N, Ohkubo T, Miura K, Okayama A, Ueshima H, Group NDR. Long-term outcome of healthy participants with atrial premature complex: a 15-year follow-up of the NIPPON DATA 90 cohort. *PLoS One* 2013; 8: e80853.

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.

Jishi F, Hudson PR, Williams CP, Jones RP, Davies GK, Yousef ZR, Trent RJ, Cowell RP. Troponin I, laboratory issues, and clinical outcomes in a district general hospital: crossover study with "traditional" markers of myocardial infarction in a total of 1990 patients. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1027-32.

Kittleson MD. Normal Clinical Cardiovascular Physiology. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998a: 11-35.

Kittleson MD. Primary Myocardial Disease Leading to Chronic Myocardial Failure (Dilated Cardiomyopathy and Related Diseases). In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998b: 319-46.

Kittleson MD. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias (Dysrhythmias). In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998c: 449-94.

Kittleson MD. Syncope. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998d: 495-501.

Kittleson MD. Pathophysiology of Heart Failure. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998e: 136-48.

Kluser L, Holler PJ, Simak J, Tater G, Smets P, Rugamer D, Kuchenhoff H, Wess G. Predictors of Sudden Cardiac Death in Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 722-32.

Kluser L, Maier ET, Wess G. Evaluation of a high-sensitivity cardiac troponin I assay compared to a first-generation cardiac troponin I assay in Doberman Pinschers with and without dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 54-63.

Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Norris C. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. *Am J Cardiol* 1998; 82: 117-9.

Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Use of the implantable loop recorder in evaluation of patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: S70-3.

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

Kraus MS, Gelzer AR. Treatment of Cardiac Arrhythmias and Conduction Disturbances. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology*, 5 edn. Smith F, Tilley L, Oyama MA, Sleeper M, eds. St. Louis, Missouri: Elsevier 2016: 313-29.

Lagos-Quintana M. New microRNAs from mouse and human. *Rna* 2003; 9: 175-9.

Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 232-41.

Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.

Lin CY, Lin YJ, Chen YY, Chang SL, Lo LW, Chao TF, Chung FP, Hu YF, Chong E, Cheng HM, Tuan TC, Liao JN, Chiou CW, Huang JL, Chen SA. Prognostic Significance of Premature Atrial Complexes Burden in Prediction of Long-Term Outcome. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002192.

Liu N, Bezprozvannaya S, Williams AH, Qi X, Richardson JA, Bassel-Duby R, Olson EN. microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart. *Genes Dev* 2008; 22: 3242-54.

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

Lopez-Alvarez J, Fonfara S, Pedro B, Stephenson H, Cripps PJ, Dukes-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 J, O'Grady M, Johnstone I, 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.

Maier E, Wess G. Analytische und klinische Evaluierung eines hochsensitiven Troponin I-Assays bei der dilatativen Kardiomyopathie des Dobermann und Durchführung einer Follow-up-Studie unter Anwendung eines konventionellen Troponin I-Assays. Diss. med. vet. 2012. Ludwig-Maximilians-Universität.

Mang L, Wess G. Untersuchung und Vergleich der Mikro-Ribonukleinsäure Expressionsprofile im Serum in den verschiedenen Stadien der Dobermann Kardiomyopathie. Diss. med. vet. 2016. Ludwig-Maximilians-Universität.

Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111: 2837-49.

Marino DJ, Matthiesen DT, Fox PR, Lesser MB, Stamoulis ME. Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: a prospective study. *Vet Surg* 1994; 23: 101-6.

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

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 K. Update on Boxer Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC). 2005;

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* 2001a; 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* 2001b; 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, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1016-20.

Meurs KM, Hendrix KP, Norgard 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, FriedenberG SG, Kolb J, Saripalli C, Tonino P, Woodruff K, Olby NJ, Keene BW, Adin DB, Yost OL, DeFrancesco TC, Lahmers S, Tou S, Shelton GD, Granzier H. A missense variant in the titin gene in Doberman pinscher dogs with familial dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Hum Genet* 2019; 138: 515-24.

Miller MS, Tilley LP, Smith FWKJ, Fox PR. Electrocardiography. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2 edn. Fox P, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company 1999: 67-105.

Mohlzahn A, Wess G. NT-proBNP bei der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns: Erstellung von Referenzwerten und Durchführung eines Testvergleichs sowie einer Follow-Up-Studie. *Diss. med. vet.* 2012.

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

Moise NS, Gelzer AR, Kraus MS. Ventricular Arrhythmias in Dogs. In: *Kirk's*

Current Veterinary Therapy. Bonagura JD, Twedt DC, Kirk RW, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 727-31.

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

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.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.

Muir WW, Sams RA, Moise NS. Pharmacology and Pharmacokinetics of Antiarrhythmic Drugs. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology, 2 edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company A Division of Harcourt Brace & Company 1999: 307-30.

Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamagishi K, Iso H, Yamaguchi I, Ota H, Aonuma K. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 170-8.

Nagatomo Y, McNamara DM, Alexis JD, Cooper LT, Dec GW, Pauly DF, Sheppard R, Starling RC, Tang WH, Investigators I-. Myocardial Recovery in Patients With Systolic Heart Failure and Autoantibodies Against beta1-Adrenergic Receptors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 968-77.

Nguyen KT, Vittinghoff E, Dewland TA, Dukes JW, Soliman EZ, Stein PK, Gottdiener JS, Alonso A, Chen LY, Psaty BM, Heckbert SR, Marcus GM. Ectopy on a Single 12-Lead ECG, Incident Cardiac Myopathy, and Death in the Community. *J Am Heart Assoc* 2017; 6

Noszczyk-Nowak A, Michalek M, Kaluza E, Cepiel A, Paslawska U. Prevalence of Arrhythmias in Dogs Examined between 2008 and 2014. *J Vet Res* 2017; 61: 103-10.

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

O'Grady M, Horne R. Outcome of 103 Asymptomatic Doberman Pinschers: Incidence of Dilated Cardiomyopathy in a Longitudinal Study. *J Vet Intern Med* 1995a; 9: 199.

O'Grady M, Horne R. Echocardiographic findings in 51 normal Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 1995b; 9: 202.

O'Grady M, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: a 4.5 year follow-up. *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.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Pyle WG, Dawson JF. Evaluation of 10 genes encoding cardiac proteins in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2011; 72: 932-9.

Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: Effects on the human heart. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 26: 1068-79.

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

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

Oyama MA, Fox PR, Rush JE, Rozanski EA, Lesser M. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1496-503.

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.:

British Small Animal Veterinary Association 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.

Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36: 355-9.

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.

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

Qureshi W, Shah AJ, Salahuddin T, Soliman EZ. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2014; 114: 59-64.

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.

Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 5-13.

Rush JE, Keene BW. ECG of the month. The sudden death of a dog with dilatative cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 52-3.

Rush JE. Syncope and Episodic Weakness. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2 edn. Fox P, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company 1999: 446-54.

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.

Santilli RA, Ferasin L, Voghera SG, Perego M. Evaluation of the diagnostic value of an implantable loop recorder in dogs with unexplained syncope. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 78-82.

Santilli RA, Moise NS, Pariaut R, Perego M. Supraventricular beats and rhythms. In: *Electrocardiography of the dog and cat*. Muntignani A, ed. Milano: Edra S.p.A. 2018a: 131-44.

Santilli RA, Moise NS, Pariaut R, Perego M. Background to the diagnosis of arrhythmias. In: *Electrocardiography of the dog and cat*. Muntignani A, ed. Milano: Edra S.p.A 2018b: 93-130.

Santilli RA, Moise NS, Pariaut R, Perego M. Ventricular ectopic beats and rhythms. In: *Electrocardiography of the dog and cat*. Muntignani A, ed. Milano: Edra S.p.A. 2018c: 189-202.

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

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

Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2019; 4: 640-54.

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

Singletary GE, Morris NA, 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.

Sisson D, Ettinger S. The Physical Examination. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2 edn. Fox P, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company 1999: 46-64.

Sisson D, O'Grady MR, Calvert CA. Myocardial diseases of dogs. In: *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*, 2 edn. Fox P, Sisson

D, Moise NS, eds. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company 1999: 581-619.

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.

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

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 Dobermann dogs. *Cytogenet Genome Res* 2005b; 111: 140-6.

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

Studemann C, Bauersachs S, Weber K, Wess G. Detection and comparison of microRNA expression in the serum of Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy and healthy controls. *BMC Vet Res* 2013; 9: 12.

Sucharov C, Bristow MR, Port JD. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 185-92.

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.

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

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

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

Thomas CJ, Woods RL. Haemodynamic action of B-type natriuretic peptide substantially outlasts its plasma half-life in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 369-75.

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

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

Tidholm A, Haggstrom J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and

pathology. *Vet J* 2001a; 162: 92-107.

Tidholm A, Haggstrom 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* 2001b; 62: 961-7.

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

Tilley LP. Teil III: Herzrhythmusstörungen. In: *EKG bei Hund und Katze* Hannover: Schlütersche 1989: 123-202.

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.

van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. The evolution of the natriuretic peptides - Current applications in human and animal medicine. *J Vet Cardiol* 2009; 11 Suppl 1: S9-21.

van Meel JC, Diederer W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 Suppl 2: S1-6.

Vollmar A. Cardiomyopathy in the Irish wolfhound. A clinical study of 393 dogs by electro- and echocardiography and radiology. *Vet Q* 1998; 20 Suppl 1: S104-5.

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

Vollmar C, Vollmar A, Keene BW, Fox PR, Reese S, Kohn B. Dilated cardiomyopathy in 151 Irish Wolfhounds: Characteristic clinical findings, life expectancy and causes of death. *The Veterinary Journal* 2019; 245: 15-21.

Wallmann D, Tuller D, Wustmann K, Meier P, Isenegger J, Arnold M, Mattle HP, Delacretaz E. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 2007; 38: 2292-4.

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.

Werner S, Wallukat G, Becker NP, Wenzel K, Muller J, Schimke I, Wess G. The aptamer BC 007 for treatment of dilated cardiomyopathy: evaluation in Doberman Pinschers of efficacy and outcomes. *ESC Heart Fail* 2020;

Wess G, Timper N, Hirschberger J. The utility of NT-proBNP to differentiate cardiac and respiratory causes of coughing or dyspnea in dogs. [abstract]. *J Vet Intern Med* 2007; 235: 608.

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

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

Wess G, 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* 2010d; 24: 367-71.

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, Haggstrom J, Gordon S. European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2017;

Wess G, Wallukat G, Fritscher A, Becker NP, Wenzel K, Muller J, Schimke I. Doberman pinschers present autoimmunity associated with functional autoantibodies: A model to study the autoimmune background of human dilated cardiomyopathy. *PLoS One* 2019; 14: e0214263.

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

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-327.

VIII. DANKSAGUNG

Mein ganz herzlicher Dank geht an:

Prof. Dr. Gerhard Wess, meinen Doktorvater, für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Tierkardiologie durchzuführen, die fachliche Hilfe und Beantwortung aller meiner Fragen. Danke Gerhard, für deine Unterstützung, dein Vertrauen, deine Freundschaft und deine Geduld. Und vor allem auch vielen Dank für die kardiologische Ausbildung, die ich bei dir genießen durfte und weiterhin erhalten darf.

Univ.-Prof. Dr. Kathrin Hartmann, für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München in der Tierkardiologie durchzuführen und ein Teil des wunderbaren Teams dieser Klinik sein zu dürfen.

Anna Rieger für die kompetente Hilfe bei der statistischen Auswertung, die große Hilfsbereitschaft und Geduld.

Pete van Dongen, für seinen grenzenlosen Optimismus, seine motivierende Art und sein Mentoring zum genau richtigen Zeitpunkt. Life is good!

Mein geliebtes Kardiologie Team, für eure Geduld, euer Verständnis, angeregte Diskussionen, echtes Teamwork und vor allem für eure Freundschaft. Ohne dieses wunderbare Team wäre die Doktorarbeitszeit nur halb so schön gewesen. Jana, Lilith, Steffi, Bine, Nora, und Jill – vielen Dank für die gemeinsame wunderschöne Zeit und eure Hilfe. Ebenfalls ein großes Dankeschön an die Residents Marin, Lena und Sabine, für das schier grenzenlose Wissen, das ihr mit mir geteilt habt, für eure wertvollen Anregungen. Danke, dass ihr mir weiterhin mit Rat und Tat zur Seite steht!

Meinen Bruder Max, meine Schwägerin Victoria und meine Nichte Toni für eure Unterstützung und auch mal ein bisschen Ablenkung zur richtigen Zeit.

Meine Eltern, für ihre uneingeschränkte Unterstützung, ihre Zuversicht, ihre selbstlose Hilfe zu jeder Zeit und ihre grenzenlose Liebe. Ihr habt es mir ermöglicht, meine Träume zu verfolgen und mir Wege aufgezeigt, wenn ich das Ziel nicht sehen konnte. Ich verdanke euch alles.

Zuletzt meinen Freund Markus, der mich geduldig ertragen hat, wenn ich mich selber nicht ertragen konnte. Danke für deine Unterstützung, dein Verständnis, die zahlreichen langen Gespräche, für deine aufrichtige Liebe und dafür, dass du mich am Ende wirklich immer zum Lachen bringst.