

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

Vorhofflimmern als prognostischer Faktor bei der Dilatativen  
Kardiomyopathie des Dobermanns im kongestiven Herzversagen

von Jana Friederich  
aus Mindelheim

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

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Wess

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Tag der Promotion: 06. Februar 2021



Meiner Familie





## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>15</b>
<b>1.</b>	<b>Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann .....</b>	<b>15</b>
1.1.	Prävalenz .....	15
1.2.	Ätiologie.....	16
1.3.	Pathophysiologie .....	17
1.4.	Stadien und Krankheitsverlauf .....	18
1.5.	Diagnose.....	20
1.5.1.	Anamnese und klinische Untersuchung .....	20
1.5.2.	Elektrokardiogramm.....	21
1.5.2.1.	Kurzzeit-Elektrokardiogramm .....	22
1.5.2.2.	24-Stunden-Elektrokardiogramm.....	23
1.5.2.3.	Loop-Recorder .....	24
1.5.3.	Echokardiographie .....	24
1.5.4.	Röntgen .....	26
1.5.5.	Biomarker.....	27
1.5.5.1.	N- terminales B-Typ natriuretisches Peptid .....	27
1.5.5.2.	Kardiales Troponin I .....	28
1.5.5.3.	Mikro-Ribonukleinsäuren .....	30
1.6.	Therapie.....	30
1.6.1.	Pimobendan.....	30
1.6.2.	ACE-Inhibitoren.....	31
1.6.3.	Antiarrhythmika .....	32
1.6.4.	Diuretika.....	36
1.7.	Prognose .....	37
<b>2.</b>	<b>Kongestives Herzversagen bei der Dilatativen Kardiomyopathie.....</b>	<b>39</b>
2.1.	Pathophysiologie .....	40
2.2.	Kompensationsmechanismen .....	41
2.2.1.	Frank-Starling-Mechanismus .....	42
2.2.2.	Myokardiale Hypertrophie .....	42
2.2.3.	Neurohumorale Kompensationsmechanismen .....	43
2.3.	Kongestives Herzversagen als prognostischer Faktor.....	45

<b>3.</b>	<b>Vorhofflimmern.....</b>	<b>46</b>
3.1.	Pathomechanismus .....	46
3.1.1.	Pathomechanismus mit einer strukturellen Grunderkrankung .....	47
3.1.2.	Pathomechanismus ohne eine strukturelle Grunderkrankung .....	48
3.2.	Diagnose.....	48
3.3.	Therapie.....	51
3.3.1.	Frequenzkontrolle.....	51
3.3.2.	Rhythmuskontrolle .....	53
3.4.	Vorhofflimmern als prognostischer Faktor .....	55
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>57</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>63</b>
<b>1.</b>	<b>Vorhofflimmern.....</b>	<b>63</b>
<b>2.</b>	<b>Biventrikuläre DCM .....</b>	<b>66</b>
<b>3.</b>	<b>Überlebenszeit.....</b>	<b>67</b>
<b>4.</b>	<b>Todesursachen .....</b>	<b>68</b>
<b>5.</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>70</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>72</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>74</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>76</b>
<b>VIII.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>90</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACE	Angiotensin-konvertierendes-Enzym	mm	Millimeter
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
AF	Atrial Fibrillation	M-Mode	Motion-Mode
ADH	Antidiuretisches Hormon	ms	Millisekunden
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten	m <sup>2</sup>	Quadratmeter
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid	m/s	Meter pro Sekunde
Ca <sup>2+</sup>	Calcium-Ion	mm/s	Millimeter pro Sekunde
CHF	Congestive Heart Failure	ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
cTnI	Kardiales Troponin I	NT-proBNP	N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	NYHA	New York Heart Association
EDV	Enddiastolisches Volumen	PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex	PDK-4	Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase-4
EKG	Elektrokardiogramm	pmol/l	Pikomol pro Liter
EPSS	E-point to Septal Separation	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ESV	Endsystolisches Volumen	SI	Sphärizitätsindex
ESVI	Endsystolischer Volumenindex	SSSM	Simpson-Scheibchen-Summationsmethode
FAC	Fractional Area Change	SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council	TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
LA/Ao	Verhältnis des linken Atriums zur Aorta	VES	Ventrikuläre Extrasystole
LVIDd	Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Enddiastole	VT	Ventrikuläre Tachykardie
LVIDs	Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Endsystole	/min	Pro Minute
miRNA	Mikro-Ribonukleinsäure	%	Prozent
ml	Milliliter		



## I. EINLEITUNG

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine der häufigsten erworbenen Herzerkrankungen des Hundes und des Menschen (TIDHOLM et al., 2001; WEINTRAUB et al., 2017). Die DCM des Dobermanns ist genetisch bedingt (MAUSBERG et al., 2011; OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013) und weist eine sehr hohe Prävalenz auf (WESS et al., 2010a). Das Voranschreiten der Erkrankung wird in drei Phasen gegliedert. So folgt auf eine subklinische Phase (Stadium A) die okkulte Phase (Stadium B), welche nochmals in zwei weitere Stadien unterteilt werden kann. Stadium B1 ist bereits durch elektrokardiographische Veränderungen gekennzeichnet, eine Vergrößerung der kardialen Dimensionen liegt jedoch noch nicht vor. Im Stadium B2 kann eine systolische Dysfunktion festgestellt werden, die eine Volumenüberladung des linken Ventrikels zur Folge hat. Klinische Symptome hingegen können im Stadium B noch nicht festgestellt werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2017; KEENE et al., 2019). Diese treten in der nachfolgenden overt Phase (Stadium C) auf. In diesem Stadium befinden sich die Hunde im kongestiven Herzversagen (CHF) und es kommt zur Ausbildung eines kardiogenen Lungenödems und seltener von Aszites oder eines Pleuralergusses (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; KEENE et al., 2019). Dobermänner mit DCM im CHF weisen kürzere Überlebenszeiten auf als Hunde anderer Rassen im gleichen Stadium der Erkrankung und es besteht generell eine schlechte Prognose (PETRIC et al., 2002) und ein hohes Risiko für einen plötzlichen Sekudentod (KLUSER et al., 2016).

Strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen der Atrien in der overt Phase können zur Ausbildung von Vorhofflimmern führen (BRUNDEL et al., 2005), welches die häufigste supraventrikuläre Tachyarrhythmie des Hundes darstellt (JUNG et al., 2016). Eine daraus resultierende gesteigerte ventrikuläre Frequenz führt zu einer reduzierten Füllung des Ventrikels in der Diastole und folglich zu einem reduzierten Herzauswurf (MENAUT et al., 2005). Außerdem kann dies eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie induzieren, wodurch sich die klinische Situation eines Patienten mit systolischer Dysfunktion noch weiter verschlechtern kann (BRIGHT et al., 2005; FOSTER et al., 2006). Eine Studie von 1997 konnte zeigen, dass das Auftreten von Vorhofflimmern bei Dobermännern mit DCM mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert ist (CALVERT et al., 1997b).

Außerdem konnte eine aktuelle Studie mit Hunden großer Rassen mit Mitralklappenendokardiose im CHF ebenfalls eine kürzere Überlebenszeit und eine höhere Mortalitätsrate für Hunde mit zusätzlichem Vorhofflimmern feststellen (JUNG et al., 2016). In der Humanmedizin wird das Herzversagen als Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern angesehen und die Kombination aus beidem ist mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert (CHA et al., 2004; LAM et al., 2017).

Da in den letzten Jahren jedoch einige therapeutische Veränderungen stattgefunden haben, denen ein positiver Effekt auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte (O'GRADY et al., 2008; SUMMERFIELD et al., 2012), ist es Ziel dieser Studie, den Einfluss von Vorhofflimmern auf die Überlebenszeit von Dobermännern mit DCM im overtten Stadium erneut zu evaluieren und dessen Aussagekraft als prognostischer Faktor zu ermitteln. Außerdem sollen Prädiktoren ermittelt werden, um Dobermänner mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern zu identifizieren. Diese Tiere könnten dann von einem engmaschigeren Monitoring mit häufigeren Kontrolluntersuchungen profitieren und es wäre eine objektivere Aussage über die Prognose für den Patientenbesitzer möglich.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann

Die DCM ist eine der häufigsten erworbenen Herzerkrankungen des Hundes (TIDHOLM et al., 1997) und des Menschen (WEINTRAUB et al., 2017). Sie ist gekennzeichnet durch eine reduzierte Kontraktilität des Herzmuskels mit daraus resultierender Dilatation des linken oder beider Ventrikel (TIDHOLM et al., 2001). Betroffen sind vor allem mittelgroße und große Hunderassen und es sind neben dem Dobermann auch Rasseprädispositionen für Deutsche Doggen, Irische Wolfshunde, Portugiesische Wasserhunde, Neufundländer und Cocker Spaniel beschrieben (GAVAGHAN & KITTLESON, 1997; SLEEPER et al., 2002; DUKES-MCEWAN et al., 2003; WESS et al., 2010a; PEDRO et al., 2017; VOLLMAR et al., 2019). Da bei Dobermännern ventrikuläre Arrhythmien bereits vor echokardiographischen Veränderungen auftreten können, wird diese besondere Ausprägungsform häufig auch als Dobermann-Kardiomyopathie bezeichnet (DUKES-MCEWAN et al., 2003; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

#### 1.1. Prävalenz

Der Dobermann stellt die von der DCM am häufigsten betroffene Rasse dar. Die kumulative Prävalenz in Europa beträgt 58,2% (WESS et al., 2010a) und Studien aus Kanada und Nordamerika verzeichnen mit 45% und bis zu 63% ähnliche Werte (HAZLETT et al., 1983; CALVERT, 1986; O'GRADY & HORNE, 1995a, 1998). Ältere Studien gingen von einer Geschlechterprädisposition für Rüden aus, da diese prozentual häufiger an der DCM erkrankten als Hündinnen (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983; CALVERT, 1986; PETRIC et al., 2002). Aktuell liegt jedoch eine gleiche Geschlechterverteilung vor (CALVERT et al., 2000a; WESS et al., 2010a). Eine systolische Dysfunktion kann bei Rüden meist früher festgestellt werden als bei Hündinnen, wodurch auch ein höheres Risiko zur Ausbildung des kongestiven Herzversagens besteht. Hündinnen hingegen zeigen häufig ventrikuläre Arrhythmien bevor strukturelle Veränderungen echokardiographisch evident werden (WESS et al., 2010a; WESS et al., 2017). Die DCM wird bei den meisten Dobermännern im Alter zwischen fünf und sieben Jahren diagnostiziert (WESS et al., 2017).

Die klinische Manifestation beginnt in den meisten Studien mit einem Alter von sieben Jahren (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a), sie kann jedoch auch individuell im Alter von zwei bis fünfzehn Jahren auftreten (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

## 1.2. Ätiologie

Die DCM beim Dobermann ist genetisch bedingt und folgt einem autosomal-dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz (MEURS et al., 2007). In einigen Studien wurden aus der Humanmedizin bekannte genetische Mutationen hinsichtlich der Entstehung der DCM beim Dobermann untersucht und es konnte kein ursächliches Gen gefunden werden (MEURS et al., 2001; STABEJ et al., 2004; STABEJ et al., 2005b; STABEJ et al., 2005a; MEURS et al., 2008). In einer späteren Studie aus Nordamerika konnte ein Zusammenhang zwischen einer Mutation im Gen der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase-4 (PDK-4) auf Chromosom 14 und der Entwicklung der DCM hergestellt werden (MEURS et al., 2012). Diese genetische Assoziation konnte jedoch in einer Kohorte europäischer Dobermänner nicht bestätigt werden (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). Stattdessen wurde in einer europaweiten Genomstudie eine Mutation auf Chromosom 5 mit der Entstehung der DCM in Zusammenhang gebracht (MAUSBERG et al., 2011). Eine aktuelle Familien-Genstudie einer Dobermann-Kohorte aus Nordamerika konnte eine ursächliche Mutation im Titin-Gen auf Chromosom 36 für die Entwicklung der DCM feststellen (MEURS et al., 2019). Daraus resultiert, dass die DCM beim Dobermann keinem einfachen monogenetischen Erbgang folgt (MAUSBERG et al., 2011).

Eine weitere mögliche Ursache für die Entwicklung der DCM stellen Autoantikörper dar. Diese sind bei der idiopathischen DCM des Menschen in bis zu 80% der Fälle nachweisbar und binden hauptsächlich an Beta-1-Rezeptoren des Myokards, aber auch an die myokardialen Proteine Myosin-C und Troponin, und führen so zu einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (BECKER et al., 2017). Bei der DCM des Dobermanns können diese ebenfalls nachgewiesen werden und nehmen mit fortschreitender Erkrankung in ihrer Aktivität deutlich zu (WESS et al., 2019). Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass eine Neutralisierung dieser Autoantikörper durch gegen diese gerichtete einzelsträngige DNA-Nukleotide (Aptamer BC 007) bei Dobermännern möglich ist und sich somit die Überlebenszeit der betroffenen Tiere signifikant verlängert (WERNER et al., 2020).



Neben den primären Ursachen für eine DCM kann auch eine sekundäre Schädigung des Myokards und folgender reduzierter myokardialer Funktion in Betracht gezogen werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Als nutritiv bedingte Ursache können ein Taurin- oder Carnitin-Mangel angesehen werden (FASCETTI et al., 2003; SANDERSON, 2006). Aktuell wird außerdem ein Zusammenhang zwischen getreidefreier Fütterung und der Entstehung einer DCM diskutiert (FREEMAN et al., 2018; ADIN et al., 2019; MANSILLA et al., 2019). Zudem kann eine DCM auch durch eine Tachykardie, durch ein infektiöses Geschehen oder durch Medikamente, wie beispielsweise Doxorubicin, oder Toxine induziert werden (MC ENTÉE et al., 2001; TIDHOLM et al., 2001; HALLMAN et al., 2019). Ein Zusammenhang zwischen der bei Dobermännern häufig auftretenden Hypothyreose und der Entwicklung einer DCM konnte in mehreren Studien widerlegt werden (CALVERT et al., 1998; BEIER et al., 2015).

### **1.3. Pathophysiologie**

Aufgrund der reduzierten Kontraktilität kommt es bei einer DCM zu einer end-systolischen Volumenüberladung des linken Ventrikels mit daraus resultierendem reduzierten Schlagvolumen und folglich zu einem Abfall des Blutdruckes. Um dies zu kompensieren, wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und es folgt eine vermehrte Natrium- und Wasserretention. Eine chronische Zunahme des Blutvolumens stimuliert die Sarkomere zur Replikation und induziert somit eine Größenzunahme der Ventrikel durch exzentrische Hypertrophie. Des Weiteren wird durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine Steigerung der Herzfrequenz und eine Erhöhung des peripheren Gefäßtonus bewirkt. Durch diese Kompensationsmechanismen kann bei mildem bis moderatem Krankheitsstatus das Schlagvolumen und der arterielle Perfusionsdruck aufrechterhalten werden. Bei einer hochgradigen Erkrankung sind diese Vorgänge jedoch unzureichend und es kommt aufgrund eines erhöhten end-diastolischen Füllungsdruckes zur Dekompensation mit Ausbildung eines kardiogenen Lungenödems. Eine gleichzeitige Beteiligung des rechten Ventrikels führt zur zusätzlichen Entstehung von Aszites und/oder Pleuralerguss (KOCH et al., 1995; KITTLESON, 1998a; SISSON et al., 1999). Neben der systolischen Funktion wird bei einer DCM auch die diastolische Funktion beeinträchtigt. Myokardiale Fibrosen führen zu einer Versteifung des Kammermyokards und folglich zu einer Relaxationsstörung.

Häufig kann eine sekundäre Insuffizienz der Mitralklappe festgestellt werden. Diese wird durch eine Dilatation des Klappenannulus oder Verlagerung der Papillarmuskulatur aufgrund der chronischen Volumenüberladung verursacht. Außerdem können maligne Arrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern oder ventrikuläre Tachykardien (VT), auftreten, welche die systolische Funktion zusätzlich beeinträchtigen und dadurch den Herzauswurf weiter reduzieren. Ventrikuläre Tachykardien können zudem in Kammerflimmern übergehen und somit einen plötzlichen Sekudentod zur Folge haben (CALVERT et al., 1997b; KITTLESON, 1998a; SISSON et al., 1999).

Biochemische Veränderungen beziehen sich auf die aerobe Energiegewinnung. Dobermänner mit DCM weisen im Vergleich zu gesunden Hunden eine deutlich geringere myokardiale Myoglobin-Konzentration auf und zeigen außerdem einen reduzierten Gehalt an myokardialen Adenosin-Triphosphat (ATP). Folglich steigt der Laktat-Gehalt im Myokard schneller an und es kommt zu einer myokardialen Azidose. Dies führt außerdem zu einer reduzierten Aktivität der ATP-abhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase und somit zu einer Reduktion des Calcium-Gehaltes im sarkoplasmatischen Retikulum und folglich zu einer Abnahme der Kontraktilität (O'BRIEN et al., 1992; KITTLESON, 1998a; SISSON et al., 1999; TIDHOLM et al., 2001). Histopathologisch können wellenförmige und dünne Myofibrillen und interstitielle Fibrosen festgestellt werden. Weitere häufige Befunde stellen eine Vakuolisierung des Cytoplasmas und eine myo-intimale Proliferation der Koronararterien dar. Außerdem kann zum Teil eine fettige Infiltration befundet werden (CALVERT et al., 1997b; TIDHOLM et al., 2001).

#### **1.4. Stadien und Krankheitsverlauf**

Der Verlauf der DCM beim Dobermann ist progressiv und kann in drei aufeinander folgende Stadien eingeteilt werden, welche weiterhin in Anlehnung an die ACVIM Guidelines zur Klassifikation der Mitralklappenendokardiose angepasst werden können (KEENE et al., 2019). Das erste Stadium, das subklinische Stadium oder Stadium A, bezieht sich generell auf Hunde, die eine Rasseprädisposition für eine Erkrankung aufweisen, wie die Dobermänner für die Entwicklung einer DCM. Pathologische Veränderungen finden nur auf zellulärer Ebene statt. Die Tiere zeigen keine klinischen Symptome und das Herz ist morphologisch oder elektrokardiographisch unauffällig (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2010a; KEENE et al., 2019).

Das zweite Stadium, welches auch als okkultes Stadium oder Stadium B bezeichnet wird, kann weiterhin in zwei Untergruppen eingeteilt werden. Das Stadium B1 ist durch das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien ohne Beeinträchtigung der kardialen Dimensionen gekennzeichnet. Im Stadium B2 hingegen können echokardiographisch manifeste morphologische Veränderungen festgestellt werden, die zu einer Vergrößerung der kardialen Dimensionen führen. Es können jedoch weiterhin keine klinischen Symptome festgestellt werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009; WESS et al., 2017; KEENE et al., 2019). Weibliche Tiere zeigen meist isolierte Rhythmusstörungen als erste Auffälligkeit, wohingegen bei Rüden bereits zu einem früheren Zeitpunkt echokardiographische Veränderungen isoliert oder in Zusammenhang mit ventrikulären Arrhythmien auftreten können. Häufig werden ventrikuläre Rhythmusstörungen jedoch als erster Befund detektiert und echokardiographische Veränderungen als alleinstehendes Symptom können nur bei wenigen Dobermännern befundet werden (WESS et al., 2010a). Das okkulte Stadium dauert zwischen zwei und vier Jahren an und ca. 30% der erkrankten Dobermänner versterben in diesem Stadium bereits am plötzlichen Sekudentod, welcher durch ventrikuläre Arrhythmien und daraus resultierendem Kammerflimmern verursacht wird (CALVERT et al., 1997b; PETRIC et al., 2002; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2017). Hierfür besteht für Dobermänner, die Rhythmusstörungen bei gleichzeitiger Dilatation des linken Ventrikels aufweisen, das größte Risiko (KLUSER et al., 2016).

Im dritten Stadium, dem Stadium C, befinden sich die Tiere im kongestiven Herzversagen und zeigen dementsprechende Symptome wie Husten, eine erhöhte Ruhe-Atemfrequenz, Leistungsschwäche oder Synkopen. Daher wird dieses Stadium auch als overt Stadium bezeichnet (CALVERT et al., 1982; KITTLESON, 1998a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2010a; KEENE et al., 2019). Neben dem linken Ventrikel kann auch eine myokardiale Dysfunktion des rechten Ventrikels vorliegen und es kann somit zusätzlich zur Entstehung des rechtsseitigen CHF mit der Ausbildung von Aszites und/oder eines Pleuralerguss kommen (CALVERT et al., 1997a).

Das kongestive Herzversagen tritt durchschnittlich in einem Alter von sechs bis sieben Jahren auf und ca. 30-50% der erkrankten Dobermänner versterben in diesem Stadium am plötzlichen Sekudentod, der andere Anteil verstirbt an den Folgen des CHF (CALVERT et al., 1997a; KITTLESON, 1998a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

### **1.5. Diagnose**

Der Goldstandard zur Diagnosestellung der DCM beim Dobermann stellt eine Kombination aus Echokardiographie und 24-Stunden-EKG dar (CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & MEURS, 2009; WESS et al., 2017). Des Weiteren können die kardialen Biomarker N- terminales B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und kardiales Troponin I (cTnI) bei der Erkennung der DCM und Einteilung in die verschiedenen Stadien hilfreich sein (WESS et al., 2010b; WESS et al., 2011; KLUSER et al., 2019). Außerdem können weitere Parameter der Anamnese, der allgemeinen klinischen Untersuchung, der speziellen kardiologischen Untersuchung und der Röntgendiagnostik zur Diagnosestellung herangezogen werden (KITTLESON, 1998a; MEURS, 2010). Diese Untersuchungen sollten bei Dobermännern bereits ab einem Alter von drei Jahren durchgeführt und jährlich wiederholt werden (CALVERT & MEURS, 2009; WESS et al., 2017). Ein Gentest zur Früherkennung der DCM ist für nordamerikanische Dobermänner verfügbar, dieser ist jedoch für die europäischen Dobermänner nicht aussagekräftig (MEURS et al., 2012; OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013).

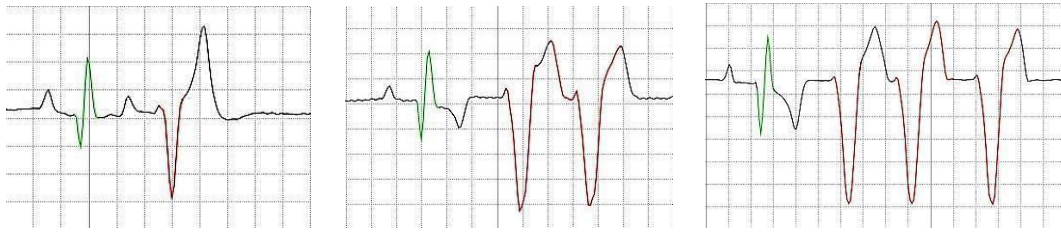
#### **1.5.1. Anamnese und klinische Untersuchung**

Im okkulten Stadium der DCM zeigen die erkrankten Tiere keine klinischen Symptome. Diese treten beim Übergang in Stadium C meist plötzlich auf und umfassen respiratorische Symptome, wie Tachypnoe, Dyspnoe oder Husten, aber auch Synkopen, Leistungsschwäche oder eine Umfangsvermehrung des Abdomens können festgestellt werden. Des Weiteren können unspezifische Auffälligkeiten wie reduziertes Allgemeinbefinden, Inappetenz und Gewichtsverlust beschrieben werden. Bereits im Stadium B kann ein systolisches Herzgeräusch im Bereich der Mitralklappe, ein Galopprrhythmus oder Arrhythmien bei der Auskultation des Herzens befundet werden. Befinden sich die Tiere im kongestiven Herzversagen, können Crackles oder verschärfte Lungengeräusche vor allem im Bereich des kaudodorsalen Lungenfeldes auskultiert werden.

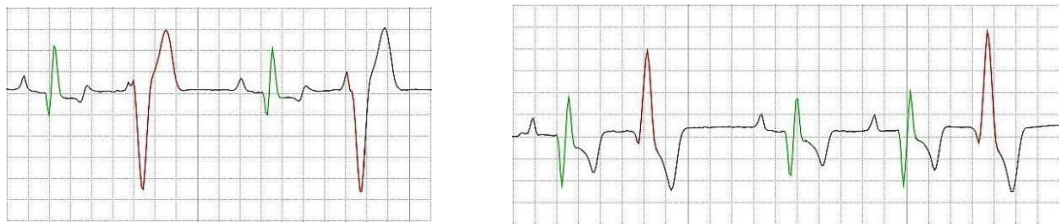
Darüber hinaus kann ein schwacher Puls mit Pulsdefiziten oder einem Pulsus alternans bei gleichzeitig bestehenden Arrhythmien auffallen. Die Schleimhäute können blass sein und die kapilläre Füllungszeit verzögert. Bei gleichzeitigem rechtsseitigen CHF können gestaute Jugularvenen mit zusätzlichem Jugularvenenpuls, eine Hepatomegalie, ein undulierendes Abdomen oder gedämpfte Herztöne vorliegen (KITTLESON, 1998a; TIDHOLM et al., 2001; MEURS, 2010).

### **1.5.2. Elektrokardiogramm**

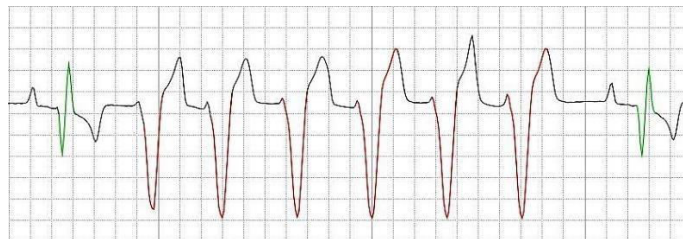
Das EKG ist die Methode der Wahl, um im Rahmen der Diagnosestellung der DCM Arrhythmien zu detektieren und deren Malignität zu beurteilen. Durch ein unauffälliges EKG kann jedoch das Vorliegen einer Kardiomyopathie nicht ausgeschlossen werden (OYAMA, 2016). Hierbei wird zunächst zwischen der Durchführung eines 24-Stunden-EKGs und eines Kurzzeit-EKGs, welches über einen Zeitraum von zwei bis fünf Minuten angefertigt wird, unterschieden (WESS et al., 2010c). Ventrikuläre Arrhythmien, die bei erkrankten Dobermännern festgestellt werden können, umfassen einzeln auftretende ventrikuläre Extrasystolen (VES), aber auch gepaart vorkommende VES als Couplets, Triplets oder ventrikuläre Tachykardie (VT). Bei letzterer treten mehr als vier VES hintereinander auf. Außerdem können VES nach einem regelmäßigen Muster auftreten. So kann es sich zum Beispiel bei jedem zweiten oder dritten Schlag um eine VES handeln und man spricht von einem Bigeminus oder Trigeminus. Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) und Vorhofflimmern können vor allem in Zusammenhang mit einer atrialen Dilatation festgestellt werden. Darüber hinaus kann im EKG die Schlag-zu-Schlag-Frequenz der VES und SVES bestimmt werden (KITTLESON, 1998a; KLUSER et al., 2016; OYAMA, 2016; WESS et al., 2017). Die verschiedenen Arten der ventrikulären Arrhythmien bei der rhythmogenen Form der DCM sind in Abbildung I.1, I.2. und I.3. dargestellt.



**Abbildung I.1. einzelne ventrikuläre Extrasystole (links), ventrikuläres Couplet (Mitte) und ventrikuläres Triplet (rechts) bei einem Dobermann mit rhythmogener DCM. Papiervorschub 50 mm/s.**



**Abbildung I.2. ventrikulärer Bigeminus (links) und Trigeminus (rechts) bei einem Dobermann mit rhythmogener DCM. Papiervorschub 50 mm/s.**



**Abbildung I.3. ventrikuläre Tachykardie bei einem Dobermann mit rhythmogener DCM. Papiervorschub 50 mm/s.**

#### **1.5.2.1. Kurzzeit-Elektrokardiogramm**

Im Kurzzeit-EKG können die einzelnen Komplexe genau beurteilt und die mittlere elektrische Achse bestimmt werden. Morphologische Veränderungen, wie erhöhte QRS-Komplexe, verbreiterte P-Wellen oder das Vorliegen eines Linksschenkelblocks können auf eine Vergrößerung des linken Herzens hinweisen. Eine Linksachsenabweichung kann ebenfalls auf pathologische Veränderungen des linken Herzens hindeuten (KOVACEVIC' et al., 1999), diese kann jedoch auch bei älteren Dobermännern physiologisch auftreten (CARNABUCI et al., 2019).

Bei einer gleichzeitigen Dilatation des rechten Herzens können die QRS-Komplexe zusätzlich verbreitert und die P-Wellen erhöht sein (KITTLESON, 1998a; SISSON et al., 1999; TILLEY & SMITH, 2016). Des Weiteren können Arrhythmien detektiert und direkt analysiert werden. Bei Vorhandensein einer VES in fünf Minuten kann mit einer Sensitivität von 64,2% und Spezifität von 96,7% auf das Vorliegen von über 100 VES in 24 Stunden geschlossen werden. Somit handelt es sich bei der Durchführung eines Kurzzeit-EKGs um keine sensitive Methode zur Erkennung von Arrhythmien beim Dobermann. Sollte jedoch mindestens eine VES in fünf Minuten auftreten, ist eine DCM sehr wahrscheinlich und es wird zur Durchführung eines 24-Stunden-EKGs geraten (WESS et al., 2010c). Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass 100% der Dobermänner, bei denen in fünf Minuten mindestens eine VES festgestellt wird, eine DCM entwickeln werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

#### **1.5.2.2. 24-Stunden-Elektrokardiogramm**

Das 24-Stunden-EKG, welches auch als Holter-EKG bezeichnet wird, stellt den Goldstandard zur Detektion von Arrhythmien beim Dobermann dar und sollte immer in Kombination mit der Echokardiographie zur Diagnosestellung einer okkulten DCM durchgeführt werden (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & WALL, 2001). Um das Vorliegen einer okkulten rhythmogenen DCM (Stadium B1) zu beurteilen, werden die Empfehlungen in den Screening Guidelines der European Society of Veterinary Cardiology herangezogen (WESS et al., 2017). Treten weniger als 50 VES in 24 Stunden auf, so ist die Untersuchung als unauffällig anzusehen (CALVERT et al., 2000a). In Zusammenhang mit einer unauffälligen echokardiographischen Untersuchung gilt dies als normaler Befund (CALVERT & WALL, 2001). Sollten jedoch bei dieser geringen Anzahl an VES bestimmte Malignitätskriterien, wie das Auftreten von Couplets, Triplets oder VT oder eine Schlag-zu-Schlag-Frequenz von über 260/min erfüllt sein (KLUSER et al., 2016), so wird eine Kontrolluntersuchung nach drei bis sechs Monaten angeraten (WESS et al., 2017). Treten über 300 VES in 24 Stunden in einer einzelnen Untersuchung oder zweimal über 50 VES in 24 Stunden in unterschiedlichen Untersuchungen innerhalb eines Jahres auf, so ist dieser Befund diagnostisch für eine okkulte, rhythmogene DCM unabhängig vom Befund der Echokardiographie (GERAGHTY & WESS, 2011; WESS et al., 2017).

Sollte jedoch nach einem einmaligen Auftreten von über 50 VES in 24 Stunden die Kontrolluntersuchung unauffällig sein, ist dieser Befund somit als fraglich einzustufen und es sollten regelmäßige Kontrollen stattfinden. Des Weiteren sollten andere ventrikuläre Komplexe, wie ventrikuläre Ersatzschläge oder beschleunigt idioventrikuläre Schläge, nicht zur Diagnose der DCM herangezogen werden. Außerdem müssen systemische Erkrankungen, welche ventrikuläre Rhythmusstörungen verursachen können, ausgeschlossen werden (WESS et al., 2017). Eine Tag-zu-Tag-Variabilität bezüglich der Anzahl der VES beim Dobermann wird aktuell diskutiert (HAUSCHILD & WESS, 2018; GUNASEKARAN et al., 2020).

### **1.5.2.3. Loop-Recorder**

Implantierbare Loop Recorder sind ambulante EKG-Recorder, die chirurgisch in eine subkutane Tasche eingesetzt werden. Sie werden vor allem in der Humanmedizin genutzt, um die elektrische Aktivität des Herzens über einen deutlich längeren Zeitraum aufzuzeichnen. Ein Holter-EKG kann für die Aufzeichnung der elektrischen Aktivität über mehrere Tage genutzt werden, ein Loop-Recorder hingegen kann bis zu drei Jahre am Patienten verbleiben. In diesem Fall wird das EKG kontinuierlich registriert und im Verdachtsfall von selbst oder durch manuelle Aktivierung des Patienten abgespeichert. Somit können diese zur Detektion einer arrhythmischen Ursache selten auftretender Synkopen verwendet werden und sollten in solchen Fällen einem Holter-EKG vorgezogen werden (MAGNUSSON et al., 2018; VILCANT et al., 2020). Auch in der Tiermedizin können bereits gute Erfolge des Loop Recorders zur elektrokardiographischen Abklärung seltener Synkopen nachgewiesen werden (JAMES et al., 2008; MACKIE et al., 2010; SANTILLI et al., 2010; SANDERS & OLIVIER, 2012). Inwiefern der Einsatz von Loop-Recordern zur Diagnosestellung der DCM beim Dobermann von Nutzen ist, muss wissenschaftlich weiter untersucht werden.

### **1.5.3. Echokardiographie**

Die Echokardiographie dient bei der DCM des Dobermanns zur Erkennung morphologischer Veränderungen des Myokards und der systolischen Funktion. Zur Diagnosestellung der echokardiographischen Form der DCM (Stadium B2) werden ebenfalls die Empfehlungen in den Screening Guidelines der European Society of Veterinary Cardiology herangezogen (WESS et al., 2017).



Zur Identifikation einer Vergrößerung der Kammerdimensionen in der Systole und später auch in der Diastole sollten jedoch andere angeborene oder erworbene Herzerkrankungen als mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden (DUKES-MCEWAN et al., 2003). Die Motion-Mode-Messung (M-Mode) zur Bestimmung des linksventrikulären Innendurchmessers in der Enddiastole (LVIDd) und Endsystole (LVIDs) wurde lange Zeit als Goldstandard zur Diagnosestellung der DCM beim Dobermann angesehen (O'GRADY & HORNE, 1995; CALVERT & MEURS, 2009; O'GRADY et al., 2009). Ein LVIDd > 48mm bei Rüden und > 46mm bei Hündinnen sowie ein LVIDs > 36mm für beide Geschlechter, gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse, kann als indikativ für eine okkulte DCM angesehen werden (WESS et al., 2010d; WESS et al., 2017). Zur Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumens (EDV und ESV) wird die Simpson-Scheibchensummationsmethode (SSSM) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine sensitivere Methode, um frühe echokardiographische Veränderungen hinsichtlich einer okkulten DCM zu erkennen und es liegt somit eine deutliche Überlegenheit gegenüber der M-Mode Messung vor (WESS et al., 2010d). Die Messung des EDV und ESV wird in der rechtsparasternalen Längsachse und/oder im links apikalen Vierkammerblick durchgeführt und nachfolgend auf die Körperoberfläche normalisiert, wodurch sich der jeweilige enddiastolische oder endsystolische Volumenindex (EDVI und ESVI) ergibt. Ein EDVI > 95ml/m<sup>2</sup> und ein ESVI > 55ml/m<sup>2</sup> gelten als abnorm und sind beweisend für das Vorliegen einer okkulten DCM (WESS et al., 2010d; WESS et al., 2017). Ein weiterer Parameter zur Diagnose einer okkulten, echokardiographischen DCM (Stadium B2) stellt die E-point to septal separation (EPSS) Messung dar. Hierbei wird mittels M-Mode der Abstand des septalen Mitralklappensegels zum interventrikulären Septum in der frühen Diastole bestimmt (CALVERT & BROWN, 1986). Bei einer Dilatation des linken Ventrikels vergrößert sich dieser Abstand und ein Cut-Off Wert von > 6,5mm ist mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 99% zur Diagnose einer okkulten DCM geeignet. Außerdem handelt es sich bei der EPSS Messung im Vergleich zur M-Mode Messung um eine sensitivere Methode zur Detektion einer beginnenden DCM. Eine Kombination aus beiden Messungen kann jedoch die Sensitivität und Spezifität annähernd in den Bereich der SSSM erhöhen (HOLLER & WESS, 2014; WESS et al., 2017).

Des Weiteren kann der Sphärizitätsindex (SI) als zusätzlicher Parameter zur Diagnose einer okkulten DCM im Stadium B2 angesehen werden. Hierfür werden die Länge und die Breite des linken Ventrikels in der Enddiastole ins Verhältnis gesetzt und ein Cut-Off Wert von  $< 1,65$  herangezogen. Dieser Parameter ist jedoch nicht sensitiver als die M-Mode Messung und ist somit der SSSM Messung ebenfalls unterlegen (HOLLER & WESS, 2014; WESS et al., 2017). Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zu einem Rückstau des Blutes mit daraus resultierender Dilatation des linken Vorhofes (CALVERT & BROWN, 1986). Um dessen Größe zu beurteilen, werden die Durchmesser des linken Atriums und der Aorta in der rechtsparasternalen Kurzachse am Ende der Systole gemessen und ins Verhältnis gesetzt (LA/Ao). Eine Vergrößerung des linken Vorhofes liegt ab einem Wert  $> 1,5$  vor (RISHNIW & ERB, 2000). Darüber hinaus kann eine Beeinträchtigung der diastolischen Funktion und eine sekundäre Insuffizienz der Mitralklappe festgestellt werden (MEURS, 2010).

#### **1.5.4. Röntgen**

Röntgenaufnahmen des Thorax können zur Beurteilung der Herzgröße und zur Diagnosestellung eines möglichen CHF (Stadium C) angefertigt werden. Bei einer okkulten DCM können diese jedoch unauffällig sein, wenn noch keine starke Vergrößerung der Herzsilhouette vorliegt oder nur die rhythmogene Form der DCM ohne echokardiographische Veränderungen (Stadium B1) besteht. Bei einer weiter fortgeschrittenen DCM kann eine linksseitige oder generalisierte Kardiomegalie röntgenologisch festgestellt werden. Diese kann jedoch bei Dobermännern aufgrund des tiefen Brustkorbes nicht so deutlich ausgeprägt sein wie bei anderen Rassen und sollte daher nicht als alleiniges Diagnostikum verwendet werden. Im Falle eines beginnenden CHF können eine Dilatation des linken Atriums und gestaute oder verwaschene Pulmonalvenen befundet werden. Des Weiteren ist eine perihiläre interstitielle Lungenzeichnung indikativ für ein beginnendes CHF. Bei einem stärker ausgeprägten Lungenödem liegen deutliche Aerobronchogramme in ausgedehnten Bereichen des Lungenfeldes vor, welche hinweisend für eine alveoläre Lungenzeichnung sind. Außerdem kann bei einem gleichzeitig vorliegenden rechtsseitigem CHF ein Pleuralerguss und eine gestaute Vena cava caudalis und bei zusätzlichen Röntgenaufnahmen des Abdomens eine Hepatomegalie und Aszites diagnostiziert werden (CALVERT et al., 1982; KITTLESON, 1998a; SISSON et al., 1999).

### **1.5.5. Biomarker**

Biomarker sind Indikatoren für physiologische und pathologische biologische Prozesse. Diese können objektiv bestimmt und beurteilt werden und liefern somit Informationen über die Funktion oder eine mögliche Schädigung des Herzens (OYAMA et al., 2007; LANGHORN et al., 2016). Die Echokardiographie und die Durchführung eines 24-Stunden-EKGs stellen zwar den Goldstandard zur Diagnose der DCM beim Dobermann dar, jedoch sind beide Methoden nicht überall verfügbar, zeit- und kostenintensiv, erfordern spezielles Equipment und sind oft mit einer hohen Interobserver-Variabilität assoziiert. Kardiale Biomarker hingegen zeigen eine bessere Verfügbarkeit und sind mit geringeren Kosten, einer einfachen und minimalinvasiven Probengewinnung und einer quantitativen Bestimmung verbunden (OYAMA et al., 2007; WESS et al., 2011). Daher können kardiale Biomarker als zusätzliches Diagnostikum zur Echokardiographie und 24-Stunden-EKG verwendet werden oder alternativ eingesetzt werden, wenn diese nicht verfügbar sind (WESS et al., 2017).

#### **1.5.5.1. N- terminales B-Typ natriuretisches Peptid**

Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) ist ein neuroendokrines Hormon, welches in atrialen und ventrikulären Myocyten gebildet und dort in einer Vorstufe als proBNP gespeichert wird (OYAMA et al., 2013). Durch Dehnung des Myokards und daraus resultierender Erhöhung des intrakardialen hydrostatischen Druckes und myokardialer Hypoxie wird dieses vermehrt freigesetzt (DEFRANCESCO et al., 2007; BOSWOOD et al., 2008; OYAMA et al., 2009). Daraufhin erfolgt eine Spaltung in das biologisch aktive C-BNP und das inaktive N-terminale Ende (NT-proBNP). Ersteres bindet an A-Typ natriuretische Rezeptoren der Niere und es kommt folglich aufgrund der dadurch induzierten Natriurese zu einer erhöhten Urinproduktion. Außerdem wird durch die Bindung an Rezeptoren der Blutgefäße der periphere Gefäßwiderstand und der Füllungsdruck des Herzens reduziert und somit die diastolische Funktion verbessert (OYAMA et al., 2008; OYAMA et al., 2013). Da die Halbwertszeit des NT-proBNP im Vergleich zu C-BNP deutlich länger ist, wird dieses als labordiagnostischer Parameter vorgezogen (BOSWOOD et al., 2008; OYAMA et al., 2008). Da die NT-proBNP-Konzentration mit dem Wedge-Druck der Lungenkapillaren und somit mit den Druckverhältnissen im linken Atrium korreliert, kann dieses als Diagnostikum bei diversen Herzerkrankungen angewendet werden (OYAMA et al., 2013).

So eignet sich die Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration beispielsweise, um bei Hunden mit respiratorischen Symptomen zwischen einer kardialen und einer nicht-kardialen Ursache zu unterscheiden (DEFRANCESCO et al., 2007; BOSWOOD et al., 2008; OYAMA et al., 2009). Auch bei der Diagnose der DCM beim Dobermann kann die NT-proBNP-Bestimmung angewendet werden. So zeigen Dobermänner mit okkult oder overter DCM signifikant höhere NT-proBNP-Konzentrationen als gesunde Dobermänner. Auch bei Dobermännern im Stadium A, die in den nächsten eineinhalb Jahren eine DCM entwickeln werden, können bereits höhere Werte nachgewiesen werden. Ein Cut-Off Wert von  $> 400$  pmol/l mit einer Sensitivität von 81,1% und einer Spezifität von 75% kann zur Detektion einer okkulten DCM verwendet werden. Bei einem Cut-Off Wert von  $> 550$  pmol/l werden Dobermännern mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen mit einer Sensitivität von 78,6% und einer Spezifität von 90,4% erkannt. Zur ausschließlichen Feststellung der rhythmogenen Form kann diese Methode jedoch nicht angewendet werden (WESS et al., 2011; WESS et al., 2017). Durch eine Kombination aus 24-Stunden-EKG und NT-proBNP-Bestimmung kann bei einem Cut-Off Wert von  $> 457$  pmol/l die Sensitivität (94,5%) und die Spezifität (87,8%) zur Detektion echokardiographischer Veränderungen erhöht werden (SINGLETARY et al., 2012). Die NT-proBNP-Bestimmung stellt somit eine zusätzliche Methode zur Vorhersage echokardiographischer Veränderungen dar, die Echokardiographie und Holter-Untersuchung als Goldstandard zur Diagnose der DCM beim Dobermann kann dadurch jedoch nicht ersetzt werden. Sollten diese beiden Untersuchungen aus diversen Gründen nicht möglich sein, so kann die NT-proBNP-Bestimmung bereits einen Hinweis auf das Vorliegen echokardiographischer Veränderungen liefern (WESS et al., 2011; WESS et al., 2017). Die NT-proBNP-Konzentration kann jedoch durch systemische Erkrankungen, wie beispielsweise Azotämie, Sepsis und systemische oder pulmonäre Hypertension, beeinflusst werden (OYAMA et al., 2013) und es sollten rassebedingte Unterschiede bedacht werden (SJOSTRAND et al., 2014).

#### **1.5.5.2. Kardiales Troponin I**

Das kardiale Troponin I (cTnI) ist ein Bestandteil des kontraktile Apparates der Myozyten. Dieses ist zum Großteil an die Aktinfilamente der Sarkomere gebunden und wird bei einer Schädigung des Myokards in die Blutzirkulation freigesetzt.

Im Gegensatz zu den weiteren Troponinen C und T wird das cTnI nur bei der Zerstörung von Herzmuskelzellen frei und ist somit für den Einsatz als kardialer Biomarker von großer Bedeutung (LANGHORN & WILLESEN, 2016). Daher stellt die Bestimmung der cTnI-Konzentration einen wichtigen Parameter im Rahmen der Herzinfarkt-Diagnostik in der Humanmedizin dar (BOEDDINGHAUS et al., 2018) und auch bei Hunden mit DCM können erhöhte cTnI-Konzentrationen nachgewiesen werden (OYAMA et al., 2007). Des Weiteren ist bei Hunden mit Kardiomyopathie eine erhöhte cTnI-Konzentration mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit assoziiert (OYAMA & SISSON, 2004). Zur Erkennung aller Stadien der DCM beim Dobermann wird ein Cut-Off Wert  $> 0,22$  ng/ml mit einer Sensitivität von 79,5% und einer Spezifität von 84,4% angegeben (WESS et al., 2010b). Durch eine neuere, hochsensitive Messmethode kann die DCM in allen Stadien bereits bei einem Cut-Off Wert  $> 0,113$  ng/ml mit einer Sensitivität von 81,2% und einer Spezifität von 73,2% festgestellt werden (KLUSER et al., 2019). Da eine erhöhte cTnI-Konzentration bei unauffälligen Befunden der Echokardiographie und der Holter-Untersuchung bereits auf eine potentielle Entwicklung einer DCM hindeuten kann, sollten in diesem Falle die Intervalle der Vorsorgeuntersuchungen verkürzt werden (WESS et al., 2010b; KLUSER et al., 2019). Des Weiteren besteht bei einer Dilatation des linken Ventrikels in Zusammenhang mit einer cTnI-Konzentration  $> 0,34$  ng/ml für Dobermänner ein erhöhtes Risiko am plötzlichen Sekudentod zu versterben (KLUSER et al., 2016). Die Bestimmung der cTnI-Konzentration kann jedoch die Goldstandard-Untersuchungen zur Diagnose der DCM beim Dobermann nicht ersetzen. Daher wird bei erhöhten Messwerten zur Echokardiographie und Untersuchung mittels Langzeit-EKG geraten (WESS et al., 2017). Außerdem müssen systemische Erkrankungen, die zu einer Erhöhung der cTnI-Konzentration führen können, wie beispielsweise inflammatorische Prozesse, eine chronische Nierenerkrankung, ein gastrointestinaler Volvulus oder epileptiforme Anfälle, bei der Beurteilung berücksichtigt werden (SCHOBER et al., 2002; LANGHORN et al., 2014; HAMACHER et al., 2015; LANGHORN & WILLESEN, 2016; DUTTON et al., 2018).

### **1.5.5.3. Mikro-Ribonukleinsäuren**

Mikro-Ribonukleinsäuren (miRNA) sind kurze, nicht-kodierende RNA-Stränge, die eine große Rolle in der posttranslationalen Genregulation spielen und somit Einfluss auf den Metabolismus der Zelle ausüben (IKEDA et al., 2007; BEAUMIER et al., 2020). Eine Up- oder Down-Regulation der kardialen miRNA kann somit zu einer Hypertrophie der kardialen Myozyten oder einer reduzierten systolischen Funktion führen. Demzufolge kann eine Veränderung im Expressionsmuster der miRNA bei verschiedenen Herzerkrankungen nachgewiesen werden (IKEDA et al., 2007). Des Weiteren konnte bei Hunden mit Doxorubicin-induzierter Kardiomyopathie bereits eine veränderte Expression kardialer miRNA festgestellt werden, bevor ein Anstieg der cTnI-Konzentration als Maß einer myokardialen Schädigung zu verzeichnen war (BEAUMIER et al., 2020). Bei Dobermännern mit DCM wird miRNA, die in der Humanmedizin mit einer Proliferation von Fibroblasten und einer Fibrosierung des Myokards verbunden ist, im Serum überrepräsentiert. An DCM erkrankte Dobermänner unterscheiden sich somit in ihrem Expressionsmuster der kardialen miRNA von gesunden Dobermännern, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (STEUDEMANN et al., 2013). Demzufolge kann miRNA zur Detektion einer DCM beim Dobermann als zusätzliches Diagnostikum eingesetzt werden, es sind jedoch weitere Studien notwendig, um den Nutzen genauer zu evaluieren (PEREZ et al., 2020).

## **1.6. Therapie**

Ziel der Therapie der DCM beim Dobermann ist es, die klinischen Symptome zu verhindern, die Überlebenszeit zu verlängern und das Auftreten des plötzlichen Sekundentods zu verzögern oder sogar zu verhindern (KITTLESON, 1998a). Die individuelle Therapie ist vom Stadium der Erkrankung und dem Auftreten von Rhythmusstörungen oder Anzeichen des CHF abhängig (OYAMA, 2016).

### **1.6.1. Pimobendan**

Pimobendan ist ein Phosphodiesterase-3-Hemmer und Calcium-Sensitizer und wird aufgrund seiner positiv inotropen und gleichzeitig vasodilatatorischen Wirkung auch als Inodilatator bezeichnet (FUENTES, 2004; BOYLE & LEECH, 2012).

Aufgrund dieser Eigenschaften können sowohl in der okkulten, als auch in der overten Phase der DCM beim Dobermann positive Effekte durch den Einsatz von Pimobendan festgestellt werden. So kann im Stadium B die Zeit bis zum Auftreten klinischer Symptome oder des plötzlichen Sekundentodes durch eine Therapie mit Pimobendan um neun Monate verlängert und eine deutliche Verbesserung der kardialen Dimensionen bereits nach 30 Tagen festgestellt werden. Somit ist Pimobendan das einzige Medikament, für dessen Einsatz in der okkulten Phase einer echokardiographischen DCM ein nachweislicher Vorteil besteht (SUMMERFIELD et al., 2012). Auch im Stadium C kann die Überlebenszeit signifikant verlängert und die Lebensqualität deutlich verbessert werden, wenn Pimobendan zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt wird. Somit wird Pimobendan als wichtiges Medikament zur Therapie des CHF bei der DCM des Dobermanns angesehen (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008). In der Humanmedizin ist eine erhöhte Mortalität aufgrund einer proarrhythmogenen Wirkung mit der Gabe von positiv inotropen Medikamenten verbunden (TARIQ & ARONOW, 2015). Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen konnten jedoch bisher in der Veterinärmedizin nicht nachvollzogen werden (SUMMERFIELD et al., 2012). Die früher häufig zur Steigerung der systolischen Funktion eingesetzten Herzglykoside wirken im Vergleich zu Pimobendan proarrhythmogen und weisen eine deutlich engere therapeutische Breite auf (BOYLE & LEECH, 2012).

### **1.6.2. ACE-Inhibitoren**

Durch den Einsatz von ACE-Inhibitoren wird die Aktivierung des Angiotensin-konvertierenden-Enzyms (ACE) gehemmt und somit ein wichtiger Bestandteil des RAAS-Systems blockiert (BULMER, 2010). Dadurch wird die, durch das RAAS-System induzierte, Retention von Wasser und Natrium verhindert und es kommt folglich zu einer Reduktion des linksventrikulären diastolischen Druckes. Des Weiteren kann durch eine gleichzeitige Vasodilatation der Herzauswurf gesteigert werden (KITTLESON, 1998a). In der Humanmedizin gehören ACE-Hemmer zur Standard-Therapie bei Patienten mit systolischer Dysfunktion und werden sowohl im asymptomatischen Stadium, als auch im klinischen Stadium der DCM empfohlen (SPINAROVA & SPINAR, 2015; WEINTRAUB et al., 2017). Bei Dobermännern mit DCM kann durch den Einsatz von Benazepril im Stadium B die Zeit bis zum Einsetzen des CHF signifikant verlängert werden.

Es sind jedoch weitere, prospektiv angelegte Studien nötig, um den Einsatz von ACE-Hemmern in der asymptomatischen Phase der DCM genauer zu evaluieren (O'GRADY et al., 2009). Im Stadium C kann durch eine Therapie mit Enalapril eine deutliche klinische Verbesserung festgestellt werden. In diesem Fall profitieren Hunde mit DCM sogar mehr von der Gabe eines ACE-Hemmers als Hunde, die an einer Mitralklappenendokardiose erkrankt sind (COVE, 1995; IMPROVE, 1995; BORGARELLI et al., 2001). Des Weiteren kann durch die Gabe von Benazepril im klinischen Stadium einer Herzerkrankung die Überlebenszeit verlängert werden, dieser Effekt tritt jedoch bei Hunden mit DCM weniger deutlich auf (BENCH, 1999; BORGARELLI et al., 2001). Demzufolge kann die Therapie im overtten Stadium der DCM beim Dobermann um ACE-Hemmer ergänzt werden, sobald sich die Tiere in einem klinisch stabilen Zustand befinden (BULMER, 2010).

### **1.6.3. Antiarrhythmika**

Zum aktuellen Zeitpunkt sind keine allgemein gültigen Richtlinien zur antiarrhythmischen Therapie der DCM beim Dobermann vorhanden und eine Therapieentscheidung wird momentan basierend auf Empfehlungen verschiedener Autoren getroffen. Daher sind prospektiv durchgeführte Studien zur Festlegung von Therapiekriterien nötig (CALVERT & MEURS, 2009; MOISE et al., 2009; KRAUS & GELZER, 2016). Ziel einer antiarrhythmischen Therapie ist es, das Auftreten maligner Arrhythmien zu verringern und dadurch die klinische Symptomatik zu verbessern und das Risiko für einen plötzlichen Sekudentod zu reduzieren (MOISE, 1999).

Ventrikuläre Arrhythmien können als gefährlich angesehen werden, wenn sie eine hämodynamische Signifikanz aufweisen (MOISE, 1999). Lang andauernde ventrikuläre Tachykardien können den Herzauswurf reduzieren und somit eine systemische Hypotension verursachen. Diese hämodynamische Konsequenz kann folglich zur Ausbildung von Schwäche, Leistungsintoleranz, Synkopen und im schlimmsten Falle zum plötzlichen Sekudentod führen (MOISE et al., 2009; KRAUS & GELZER, 2016). Des Weiteren werden ventrikuläre Arrhythmien als gefährlich eingestuft, wenn diese das Potential aufweisen, zu fatalen Rhythmusstörungen zu entarten. So kann eine sehr schnelle Schlag-zu-Schlag-Frequenz zum Auftreten des sogenannten R-auf-T-Phänomens führen.



Dieses liegt vor, wenn eine einzelne VES in die vulnerable Phase der T-Welle des vorangegangenen Schlages einfällt, wodurch es zu Kammerflimmern und folglich zum plötzlichen Sekudentod kommen kann (MOISE, 1999; MOISE et al., 2009). Außerdem können polymorphe VES und eine hohe Herzfrequenz als elektrisch instabil angesehen werden, wodurch vor allem letztere als wichtiges Kriterium zur Beurteilung einer hämodynamischen Beeinträchtigung angesehen wird (MOISE, 1999). Eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie stellt eine wichtige Komplikation maligner ventrikulärer Arrhythmien dar und kann auch bei Patienten mit normaler systolischer Funktion durch lang andauernde tachykarde Rhythmusstörungen zur Ausbildung des CHF führen (MOISE et al., 2009).

Um eine adäquate Therapieentscheidung zu treffen, ist eine Einteilung der ventrikulären Arrhythmien anhand diverser Malignitätskriterien wichtig. Das in der Humanmedizin am Häufigsten verwendete System ist die Klassifizierung nach Lown in fünf verschiedene Grade. Hierbei liegt Grad 0 vor, wenn keine VES festgestellt werden können. Grad 1 bezeichnet gelegentlich auftretende VES (< 30 VES in einer Stunde), Grad 2 ist durch häufig auftretende VES (> 30 VES in einer Stunde oder > eine VES in einer Minute) gekennzeichnet und polymorphe VES werden Grad 3 zugeteilt. Komplexe VES werden in Grad 4a (Couplets) und Grad 4b (Salven) unterteilt und VES mit einer schnellen Schlag-zu-Schlag-Frequenz und möglichem R-auf-T-Phänomen entsprechen Grad 5. Diese Einteilung erfolgt hierarchisch, wobei immer der höchste Grad entscheidend ist (LOWN & WOLF, 1971). Hierbei ist die Mortalitätsrate für Patienten mit akutem Herzinfarkt in Grad 4b und Grad 5 signifikant höher als für Patienten in niedrigeren Graden, wobei die Mortalität für Patienten mit einer Kombination aus komplexen und sehr schnellen Rhythmusstörungen am höchsten liegt (BIGGER & WELD, 1981). Da letztere durch eine definitive Zuteilung in einen bestimmten Grad des Einteilungssystems nicht festgestellt werden können, ergibt sich daraus eine deutliche Limitation dieser Klassifizierung (BIGGER et al., 1977; BIGGER & WELD, 1981). In der Tiermedizin wurde zur Untersuchung verschiedener Antiarrhythmika beim Boxer eine ähnliche Klassifizierung verwendet, die als modifiziertes Lown-System angesehen werden kann. Hierbei entsprechen einzelne, uniform auftretende VES Grad 1 und Bigemini und Trigemini werden Grad 2 zugeteilt. Grad 3 umfasst polymorphe VES, sowie Couplets und Triplets und Grad 4 ist durch VT und R-auf-T-Phänomene gekennzeichnet (MEURS et al., 2002).

Jedoch besteht in der Tiermedizin aktuell trotzdem kein allgemein gültiges Einteilungssystem ventrikulärer Arrhythmien bezüglich ihrer Malignität und Nutzen als prognostische Faktoren und demzufolge sind auch keine offiziellen Therapieempfehlungen vorhanden. Das primäre Ziel tiermedizinischer Therapieempfehlungen ist die Reduktion klinischer Symptome und die Prävention des plötzlichen Sekudentodes. Daher ist es wichtig, die Anzahl und Frequenz der VES zu reduzieren und gleichzeitig das Auftreten von malignen ventrikulären Tachykardien zu verhindern (KITTLESON, 1998a). Ein Therapiebeginn wird somit bei einer hohen Anzahl ventrikulärer Extrasystolen ( $> 6000$  VES in 24 Stunden) bei gleichzeitigem Vorliegen von Couplets oder Triplets oder gleichzeitigem Auftreten von Synkopen empfohlen. Des Weiteren sollte eine Therapie initiiert werden, wenn eine VT mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz  $> 200/\text{min}$  festgestellt werden kann (CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009). Außerdem sollten Malignitätskriterien, wie lang andauernde VT (über 30 Sekunden), polymorphe VES oder das Auftreten von R-auf-T-Phänomenen umgehend behandelt werden (DEFRANCESCO, 2013). Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass das Risiko für einen plötzlichen Sekudentod ab einer Schlag- zu-Schlag-Frequenz  $> 260/\text{min}$  bei gleichzeitiger Dilatation des linken Ventrikels bei Dobermännern mit DCM stark erhöht ist. Die Gesamtanzahl der VES hatte jedoch keinen Einfluss auf das Sekudentod-Risiko (KLUSER et al., 2016). Langsame ventrikuläre Komplexe mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz  $< 160/\text{min}$  werden als beschleunigt idioventrikuläre Schläge oder Rhythmen bezeichnet. Diese treten häufig in Zusammenhang mit extrakardialen Ursachen auf und bedürfen in den meisten Fällen keiner antiarrhythmischen Therapie (DEFRANCESCO, 2013; KRAUS & GELZER, 2016).

Eine Behandlung ventrikulärer Rhythmusstörungen bei Dobermännern mit DCM kann die Zeit bis zum Auftreten des plötzlichen Sekudentodes verzögern, dieser kann dadurch jedoch nicht verhindert werden (CALVERT & BROWN, 2004). Die für die Therapie zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika können nach der Vaughan-Williams-Klassifikation in vier verschiedene Klassen eingeteilt werden. So beinhaltet Klasse 1 Natrium-Kanal-Blocker, Klasse 2 Betablocker, Klasse 3 Kalium-Kanal-Blocker und Klasse 4 umfasst Calcium-Kanal-Blocker (VAN GELDER et al., 1998).

Zur akuten Notfalltherapie einer VT wird die intravenöse Gabe der Natrium-Kanal-Blocker Lidocain oder Procainamid empfohlen, wobei Lidocain das Medikament der Wahl darstellt. Sollte dadurch keine Änderung der Frequenz oder eine mögliche Konversion in einen Sinusrhythmus erzielt werden, kann der Beta-Blocker Esmolol intravenös verabreicht werden. Bei einer refraktären VT wird der intravenöse Einsatz des Klasse-3-Antiarrhythmikums Amiodaron angeraten, wobei eine potentielle anaphylaktische Reaktion auf die intravenöse Gabe berücksichtigt werden muss (MOISE et al., 2009; KRAUS & GELZER, 2016). Zur chronischen oralen Therapie ventrikulärer Rhythmusstörungen wird in erster Linie der Kalium-Kanal-Blocker Sotalol verwendet. Da dieser gleichzeitig auch als Beta-Blocker agiert, sollte die Therapie bei Dobermännern mit DCM und systolischer Dysfunktion aufgrund der negativ inotropen Wirkung eingeschlichen werden (MOISE et al., 2009; KRAUS & GELZER, 2016). In einer Studie mit Dobermännern mit ventrikulären Rhythmusstörungen in der frühen okkulten Phase konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Sotalol in Kombination mit einem ACE-Hemmer im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit einem ACE-Hemmer oder keiner kardialen Therapie die Zeit bis zur Entwicklung maligner Arrhythmien deutlich verlängern kann, auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (GLATZMEIER & WESS, 2012). Des Weiteren konnte eine Studie mit Boxern mit ventrikulären Arrhythmien durch den Einsatz von Sotalol als Monotherapie gleich gute Therapieergebnisse erzielen wie durch eine Kombination aus dem Beta-Blocker Atenolol und dem Natrium-Kanal-Blocker Mexiletin (MEURS et al., 2002). Bei vorangeschrittenen Rhythmusstörungen kann auch eine Kombination von Mexiletin zur bestehenden Therapie mit Sotalol in Betracht gezogen werden (KRAUS & GELZER, 2016). Eine weitere Möglichkeit zur Therapie ventrikulärer Rhythmusstörungen stellt das Klasse-3-Antiarrhythmikum Amiodaron dar. Dieses wird vor allem bei refraktären Arrhythmien eingesetzt, wenn andere Antiarrhythmika keine Wirkung mehr zeigen (KRAUS et al., 2009). Obwohl Amiodaron als Breitband-Antiarrhythmikum gehandelt wird, zeigt es eine deutlich schwächere negativ inotrope Wirkung als Sotalol und kann somit auch bei Patienten im CHF eingesetzt werden (KRAUS & GELZER, 2016).

Vor der Gabe von Antiarrhythmika sollten auch immer deren potentiellen Nebenwirkungen bedacht werden. So können vor allem Klasse-1-Antiarrhythmika proarrhythmogen wirken und dadurch maligne Arrhythmien triggern.

Bei Menschen, die nach einem Herzinfarkt mit diesen Medikamenten behandelt wurden, konnte sogar ein Anstieg der Mortalitätsrate im Vergleich zu unbehandelten Patienten festgestellt werden (VAN GELDER et al., 1998). In der Tiermedizin konnten durch den Einsatz von Amiodaron bei Hunden schwere hepatotoxische und gastrointestinale Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese sind jedoch dosisabhängig und nach Beendigung der Therapie auch wieder reversibel. Da für Dobermänner eine Rasseprädisposition für Hepatopathien besteht, ist die Inzidenz der Amiodaron-Toxizität bei dieser Rasse deutlich stärker ausgeprägt (KRAUS et al., 2009; KRAUS & GELZER, 2016). Des Weiteren ist für Sotalol bei jungen Schäferhunden mit malignen ventrikulären Tachyarrhythmien eine proarrhythmogene Wirkung nachgewiesen (GELZER et al., 2010).

#### **1.6.4. Diuretika**

Diuretika gehören zur Standardtherapie des kongestiven Herzversagens. Ziel dieser Therapie ist es, ein kardiogenes Lungenödem oder kardiogen bedingte kavitäre Ergüsse zu reduzieren und gleichzeitig den Herzauswurf und die Perfusion zu verbessern, um eine adäquate Oxygenierung zu gewährleisten (OHAD et al., 2018). Schleifendiuretika stellen hierbei die effizienteste Wirkstoffgruppe dar (KITTLESON, 1998a). Diese wirken am aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und hemmen dort den Natrium-Kalium-Chlorid-Cotransporter, wodurch es durch eine vermehrte Ausscheidung von Elektrolyten und Wasser zu einer verstärkten Diurese kommt. Furosemid ist aufgrund der hohen Potenz und schnellen Wirksamkeit das am häufigsten verwendete Schleifendiuretikum (STRICKLAND, 2016). Eine Alternative der gleichen Wirkstoffklasse stellt das neuere Torasemid dar. Dieses weist eine deutlich längere Wirkdauer und eine 10-fach höhere Potenz im Vergleich zu Furosemid auf. Daher kann Torasemid aufgrund seiner einmal täglichen Gabe und vor allem im Falle einer diuretischen Resistenz durch längere Furosemid-Therapie bevorzugt werden (OYAMA et al., 2011; AMES & ATKINS, 2016b).

Sollte die alleinige Gabe eines Schleifendiuretikums nicht ausreichen, um das kongestive Herzversagen adäquat zu therapieren, können weitere Diuretika anderer Wirkstoffklassen zur bisherigen Therapie kombiniert werden. Dadurch ist es möglich, die Konzentrierung des Harns an unterschiedlichen Stellen des Nephrons zu hemmen. Diese sogenannte sequentielle Nephron-Blockade ist effektiver als ein alleiniges Diuretikum in höherer Dosierung (KEENE & BONAGURA, 2009).

Ein mögliches Medikament hierfür ist das Kalium-sparende Diuretikum Spironolacton. Dieses wirkt als Aldosteron-Rezeptor-Blocker und fördert dadurch die Ausscheidung von Natrium und Wasser und gleichzeitig die Rückresorption von Kalium im distalen Tubulus der Henle-Schleife. Außerdem wird diesem Medikament ein kardioprotektiver Effekt zugeschrieben, da myokardiale und vaskuläre Fibrosierungen durch die Gabe verhindert werden können. Eine potentielle Hypokaliämie, die durch eine gleichzeitige Therapie mit einem Schleifendiuretikum verursacht werden kann, kann durch den Kalium-sparenden Effekt des Spironolactons ausgeglichen werden (AMES & ATKINS, 2016a; STRICKLAND, 2016). Eine weitere Möglichkeit zur sequentiellen Nephron-Blockade stellt das Thiazid-Diuretikum Hydrochlorothiazid dar, welches die Elektrolyt-Reabsorption im distalen Tubulus der Henle-Schleife hemmt und dadurch die Diurese fördert. Dieses Medikament wird vor allem im weit vorangeschrittenen Stadium des CHF zur bisherigen Therapie ergänzt (STRICKLAND, 2016).

### **1.7. Prognose**

Die Dauer der okkulten Phase ist variabel und kann bei Früherkennung der Erkrankung zwei bis vier Jahre andauern. Der plötzliche Sekudentod kann jedoch bereits in diesem Stadium der Erkrankung eintreten und betrifft ca. 30% der erkrankten Dobermänner (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; OYAMA, 2016). Sobald klinische Symptome festgestellt werden können, ist die Langzeit-Prognose als schlecht anzusehen. So beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit für Dobermänner mit DCM in diesem Stadium drei bis vier Monate und für Hunde anderer Rassen fünf bis sechs Monate (CALVERT & MEURS, 2009; OYAMA, 2016). Demzufolge ist Überlebenszeit für Dobermänner im Stadium C deutlich kürzer als für andere Hunderassen im gleichen Stadium der Erkrankung (CALVERT et al., 1982; PETRIC et al., 2002; OYAMA, 2016). Des Weiteren liegt die Überlebensrate nach einem Jahr für alle Hunderassen mit dekompensierter DCM bei 10 bis 17,5 % (TIDHOLM et al., 1997; OYAMA, 2016). Bei alleiniger Betrachtung der Rasse Dobermann liegt dieser Wert jedoch bei 3% und 50% der betroffenen Tiere versterben bereits fünf bis sechs Wochen nach dem Auftreten klinischer Symptome (CALVERT et al., 1997a). Bei anderen Hunderassen hingegen tritt dieses Event erst 2,3 Monate nach Erreichen des Stadium C ein (MONNET et al., 1995).

Wenn ein Hund die ersten sieben Monate nach der Dekompensation überlebt, steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit auf eine längere Überlebenszeit (MONNET et al., 1995; OYAMA, 2016). Der plötzliche Herztod ist die Todesursache bei 30 bis 50% der erkrankten Dobermänner in diesem Stadium, die weiteren Hunde versterben am kongestiven Herzversagen oder werden aufgrund dessen Folgen euthanasiert (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Es kann jedoch kein Einfluss der Todesursache auf die Überlebenszeit festgestellt werden (CALVERT et al., 1997a; PETRIC et al., 2002). Da die Überlebenszeit zwischen den Patienten variieren kann, ist es schwer, die Prognose für den einzelnen Patienten vorauszusagen, es können jedoch verschiedene prognostische Faktoren unterstützend herangezogen werden (TIDHOLM et al., 1997; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; OYAMA, 2016). So sind klinische Parameter, wie blasse Schleimhäute und eine verlängerte kapilläre Rückfüllungszeit, ein Galopprhythmus oder Dyspnoe mit einer schlechteren Prognose verbunden (CALVERT et al., 1982; TIDHOLM et al., 1997). Des Weiteren werden ein junges Alter beim Auftreten klinischer Symptome und biventrikuläres Herzversagen mit der zusätzlichen Ausbildung von Aszites oder Pleuralerguss als negativ prognostisch angesehen (MONNET et al., 1995; CALVERT et al., 1997a; TIDHOLM et al., 1997; OYAMA, 2016). Außerdem werden die Ultraschallparameter LVIDd und LVIDs bei Dobermännern im CHF mit einer schlechteren Prognose assoziiert, wohingegen LA/Ao und EPSS nicht zur Einschätzung der Prognose verwendet werden können (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Weiterhin kann der plötzliche Sekudentod am besten durch eine Kombination aus linksventrikulärer Dilatation und ventrikulären Extrasystolen mit einer Schlag-zu-Schlag-Frequenz  $> 260/\text{min}$  vorhergesagt werden (KLUSER et al., 2016). Ob das Vorhandensein von Vorhofflimmern als prognostischer Faktor genutzt werden kann, wird kontrovers diskutiert. So wird dieses in einer Studie mit Dobermännern mit dekompensierter DCM als negativ prognostisch angesehen und 50% der erkrankten Tiere mit zusätzlichem Vorhofflimmern verstarben bereits zwei Wochen nach dem Auftreten klinischer Symptome (CALVERT et al., 1997a). In einer anderen Studie mit Hunden verschiedener Rassen mit DCM konnte jedoch keine prognostische Signifikanz für das Auftreten von Vorhofflimmern festgestellt werden (TIDHOLM et al., 1997), wohingegen eine weitere Studie sogar eine positive Korrelation zwischen der Überlebenszeit und dem Vorhandensein von Vorhofflimmern nachweisen konnte (MARTIN et al., 2010).

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

Das kongestive Herzversagen (CHF) kann als Endstadium einer schwerwiegenden Herzerkrankung angesehen werden und beschreibt einen pathophysiologischen Zustand, in dem der Herzauswurf und/oder eine adäquate Füllung des Herzens so stark beeinträchtigt sind, dass es zum Auftreten klinischer Symptome kommt (KITTLESON, 1998b; SISSON, 2010). Somit kann das CHF sowohl durch eine systolische als auch durch eine diastolische Dysfunktion verursacht werden (KITTLESON, 1998b; STRICKLAND, 2016). Zu Beginn einer Herzerkrankung wird die normale Herzleistung durch diverse Kompensationsmechanismen aufrechterhalten, um eine adäquate Gewebepfusion zu gewährleisten. Bei einer chronischen Herzerkrankung hingegen kann es dadurch jedoch zu einer weiteren Beeinträchtigung der kardialen Funktion und somit zur Dekompensation mit der Ausbildung klinischer Symptome kommen (KITTLESON, 1998b; KEENE & BONAGURA, 2009; STRICKLAND, 2016). Hierbei kann ein stark reduzierter Herzauswurf mit daraus resultierender systemischer Hypotension oder ein stark erhöhter venöser oder kapillärer Füllungsdruck innerhalb von kürzester Zeit zum Tode führen (STRICKLAND, 2016). Früher wurde zur Klassifizierung des CHF zwischen Vorwärts- und Rückwärtsherzversagen unterschieden. Beim Vorwärtsherzversagen kommt es aufgrund eines reduzierten Herzauswurfes und damit verbundenem niedrigen systemischen Blutdruck zur Ausbildung von Schwäche und Leistungsinsuffizienz. Das Rückwärtsherzversagen hingegen führt durch eine inadäquate Füllung des Herzens in der Diastole zu venösem Rückstau mit der Ausbildung eines Lungenödems, Pleuralerguss oder Aszites. Ein kardiogener Schock liegt vor, wenn beide Formen gleichzeitig auftreten (KEENE & BONAGURA, 2009). Da dies in der Regel der Fall ist, wird das CHF aktuell anhand anatomisch beteiligter Strukturen und deren funktioneller Beeinträchtigung eingeteilt (KEENE & BONAGURA, 2009; SISSON, 2010). So kann das CHF durch eine Schädigung des Myokards mit daraus resultierender systolischer Dysfunktion aufgrund einer primären Herzmuskelerkrankung, wie im Falle der DCM, oder durch eine sekundäre Beeinträchtigung der myokardialen Funktion durch chronische Volumenüberladung, wie beispielsweise durch einen persistierenden Ductus Arteriosus Botalli (PDA), induziert werden.

Außerdem können Klappenerkrankungen, wie zum Beispiel eine Mitralklappenendokardiose, oder eine diastolische Dysfunktion, wie bei der Hypertrophen Kardiomyopathie der Katze, als Ursachen für das CHF angesehen werden (KITTLESON, 1998b; COTE, 2017; BEAUMIER et al., 2018).

### **2.1. Pathophysiologie**

Die aus der systolischen Dysfunktion resultierende linksventrikuläre Volumenüberladung führt bei einer weit fortgeschrittenen DCM zu einer Erhöhung des enddiastolischen Druckes des linken Ventrikels und folglich auch des linken Atriums. Durch weiteren Rückstau in die Pulmonalvenen kommt es somit zu einem Anstieg des kapillären hydrostatischen Druckes (KITTLESON, 1998b; HAMLIN, 1999). Übersteigt dieser einen Wert von 25 mmHg, führt dies aufgrund des erhöhten Plasmavolumens und der geringen Kapazität der Lungenvenen zum Linksherzversagen mit der Ausbildung eines kardiogenen Lungenödems (SISSON, 2010). Gemäß Starlings Gesetz der Ultrafiltration ist die Ödembildung abhängig vom hydrostatischen und kolloidosmotischen Druck in den Kapillaren und im Interstitium und der Beschaffenheit der Membran, über welche die Filtration stattfindet. Im physiologischen Zustand ist sowohl der kolloidosmotische Druck, welcher durch die Albumin-Konzentration bestimmt wird und dadurch einen Einstrom ins Gefäßsystem verursacht, als auch der hydrostatische Druck, welcher einen Ausstrom ins Interstitium bedingt, in den Kapillaren höher als im Interstitium. Somit besteht aufgrund der Druckunterschiede zwischen Intra- und Extravasalraum ein Nettofluss von den Kapillaren ins Interstitium. Die dadurch austretende Ödemflüssigkeit wird durch das lymphatische System drainiert und wieder dem vaskulären System zugeführt. Kommt es aufgrund einer Herzerkrankung jedoch zu einer starken Erhöhung des kapillären hydrostatischen Druckes, ist die lymphatische Drainage nicht mehr ausreichend, um dieses Gleichgewicht aufrecht zu erhalten. Dies führt zu einer Akkumulation von Flüssigkeit im Interstitium und nachfolgend auch in den Alveolen und folglich kommt es zur Ausbildung klinischer Symptome wie Dyspnoe, Tachypnoe und Husten (KITTLESON, 1998b). Der daraus resultierende reduzierte Sauerstoffaustausch durch die Lungenkapillaren führt zu einer verminderten Oxygenierung des Myokards und somit zu einer weiteren Beeinträchtigung der kardialen Funktion.



Des Weiteren wird durch das, durch die Ödemflüssigkeit bedingte, erhöhte Gewicht der Lunge die Inspiration erschwert und somit die Atemmuskulatur verstärkt beansprucht, was im schlimmsten Falle zur Asphyxie führen kann (HAMLIN, 1999). Das Rechtsherzversagen tritt auf, wenn eine Erhöhung des enddiastolischen rechtsventrikulären Druckes zu einer Zunahme des Druckes des rechten Atriums und des systemischen venösen Kreislaufes führt (KITTLESON, 1998b). Übersteigt der zentral-venöse Druck einen Wert von 15 mmHg, so kommt es zur Ausbildung von Aszites (SISSON, 2010). Da der Membrankoeffizient der Lebersinusoiden gemäß des Starling Gesetzes geringer ist im Vergleich zu den Lungenkapillaren, kommt es bereits bei einem niedrigeren Druck zur Kongestion (KITTLESON, 1998b). Jedoch ist die Kapazität der Lebervenen deutlich höher und das lymphatische Netzwerk besser ausgebildet als in der pulmonären Zirkulation, wodurch ein Druckanstieg und somit die Bildung von Aszites deutlich langsamer stattfindet (SISSON, 2010). Da die parietalen Pleuralvenen in die systemische venöse Zirkulation münden, kann es im Rahmen des Rechtsherzversagen außerdem zur Entstehung von Pleuralerguss kommen. Des Weiteren können aufgrund der Druckerhöhung gestaute Jugularvenen festgestellt werden (KITTLESON, 1998b). Da eine Wechselbeziehung zwischen den beiden Ventrikeln besteht, kann die Funktion des einen Ventrikels durch den Einfluss des anderen Ventrikels beeinträchtigt werden. Eine reduzierte Sauerstoffversorgung aufgrund eines Linksherzversagens kann somit zu einer pulmonären Vasokonstriktion und zur Entstehung einer pulmonären Hypertension führen. Folglich wird dadurch die Funktion des rechten Herzens beeinträchtigt und somit das gleichzeitige Rechtsherzversagen begünstigt (SISSON, 2010). Bei der DCM des Dobermanns kann das rechte Herz jedoch auch durch primäre strukturelle Veränderungen betroffen sein (KITTLESON, 1998a; TIDHOLM et al., 2001), wodurch es zum beidseitigen Herzversagen kommen kann (CALVERT et al., 1997a).

## **2.2. Kompensationsmechanismen**

Bei Patienten im kongestiven Herzversagen kann ein reduzierter Herzauswurf zu einem Abfall des systemischen Blutdruckes und damit verbunden zu einer verminderten Gewebepfusion führen. Um diese jedoch zu gewährleisten, ist die oberste Priorität im CHF den systemischen Blutdruck durch verschiedene Kompensationsmechanismen aufrecht zu erhalten (KITTLESON, 1998b; KEMP & CONTE, 2012).

### **2.2.1. Frank-Starling-Mechanismus**

Der Frank-Starling-Mechanismus stellt einen adaptiven Vorgang dar, bei dem eine Zunahme der Vorlast eine Steigerung der Herzleistung bewirkt (TANAI & FRANTZ, 2015) und spielt eine wichtige Rolle in der frühen Phase des CHF (KEMP & CONTE, 2012). Eine Steigerung der Vorlast durch einen erhöhten venösen Rückfluss führt zu einer Volumenzunahme des Ventrikels mit gleichzeitiger Dehnung der Kardiomyozyten. Folglich können die Sarkomere in der darauffolgenden Systole eine höhere Kraft aufbringen und die Kontraktilität vorübergehend steigern, um im akuten Herzversagen einen adäquaten Herzauswurf zu gewährleisten. Da dieser Mechanismus im chronischen Herzversagen jedoch permanent beansprucht wird, ist die Kompensationsleistung vor allem bei Aktivität des Patienten nicht mehr ausreichend, um eine weitere Kongestion zu verhindern (STRICKLAND, 2016). Außerdem ist bei Patienten mit systolischer Dysfunktion der Effekt des Frank-Starling-Mechanismus vermindert, da die erwartete Steigerung der Kontraktilität nicht ausreichend erzielt werden kann. Eine chronische Zunahme der Vorlast hat eine adaptive exzentrische Hypertrophie des Ventrikels zur Folge, weshalb der Frank-Starling-Mechanismus primär als kurzzeitige und schnelle Anpassung an eine Zunahme des ventrikulären end-diastolischen Volumens angesehen werden kann (SISSON, 2010).

### **2.2.2. Myokardiale Hypertrophie**

Chronische hämodynamische Veränderungen führen zu einer adaptiven myokardialen Hypertrophie, um die kardialen Füllungsdrücke und die Wandspannung des Herzens aufrecht zu erhalten (KEMP & CONTE, 2012; STRICKLAND, 2016). Dieser Vorgang kann am besten durch das Laplace-Gesetz beschrieben werden, welches besagt, dass jede Zunahme der Kammerdimensionen mit einer Zunahme der Wanddicke einhergeht, um eine normale Wandspannung zu gewährleisten (SISSON, 2010). So führt eine Drucküberladung, wie beispielsweise bei einer Aortenstenose oder systemischen Hypertension, zu einer Zunahme der Wanddicke ohne oder mit nur geringer Vergrößerung der Kammerdimensionen und es liegt eine konzentrische Hypertrophie vor. Eine Volumenüberladung hingegen ist durch eine Größenzunahme der Kammerdimensionen mit nur geringer Steigerung der Wanddicke gekennzeichnet, welche jedoch initial ausreichend ist, um die Wandspannung aufrecht zu erhalten.

Dies ist bei der DCM des Dobermanns der Fall und man spricht von einer exzentrischen Hypertrophie (HAMLIN, 1999; TANAI & FRANTZ, 2015). Außerdem gehen diese kardialen Umbauvorgänge mit strukturellen Veränderungen auf zellulärer Ebene einher, wie zum Beispiel Hypertrophie, Apoptose und Nekrose der Kardiomyozyten, Proliferation von Fibroblasten und Akkumulation von Entzündungsmediatoren (TANAI & FRANTZ, 2015). Bei chronischem Bestehen führt dies zu einer weiteren Beeinträchtigung der kardialen Funktion und somit zu einer zunehmenden Beeinflussung der Wandspannung. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Verschlechterung des CHF und der klinischen Situation des Patienten, die bis zum Tode führen kann (HAMLIN, 1999).

### **2.2.3. Neurohumorale Kompensationsmechanismen**

Neurohumorale Kompensationsmechanismen spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des systemischen Blutdruckes in der akuten Phase des CHF, indem sie den Gefäßwiderstand beeinflussen und gleichzeitig das Blutvolumen erhöhen (KEMP & CONTE, 2012). So wird das sympathische Nervensystem bei einem Blutdruckabfall, welcher durch Barorezeptoren im Aortenbogen und im Carotis-Sinus detektiert wird, aktiviert und stellt daher den schnellsten adaptiven Mechanismus im akuten Herzversagen dar (TANAI & FRANTZ, 2015). Folglich kommt es zu einer Steigerung der Kontraktilität und der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Vasokonstriktion der Arteriolen und der Lebervenen, um den Herzauswurf und den systemischen Blutdruck im akuten Stadium des CHF aufrecht zu erhalten und damit eine adäquate Gewebepfusion zu gewährleisten (STRICKLAND, 2016). Des Weiteren wird durch den Neurotransmitter Noradrenalin das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und die Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen initiiert, wodurch der Volumenstatus weiter beeinflusst wird (SISSON, 2010). Eine chronische Freisetzung von Noradrenalin hingegen kann zu einer Desensibilisierung des sympathischen Nervensystems durch ein Herunterregulieren von Beta-1-Rezeptoren führen (STRICKLAND, 2016). Außerdem kann ein permanent hoher Noradrenalin-Spiegel toxisch auf die Herzmuskelzellen wirken, deren Apoptose und Hypertrophie induzieren und somit auch maligne Arrhythmien auslösen (TANAI & FRANTZ, 2015).

Das RAAS-System stellt einen weiteren wichtigen Kompensationsmechanismus dar und wird durch einen Blutdruckabfall in der Niere, welcher durch renale Barorezeptoren detektiert wird, und durch sympathische Stimulation aktiviert (KEMP & CONTE, 2012; STRICKLAND, 2016). Dies führt zu einer Freisetzung von Renin aus der Macula densa des juxtaglomerulären Apparates der Niere, welches wiederum die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I initiiert. Letzteres wird folglich durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) in das vasoaktive Angiotensin II umgewandelt, welches eine Vasokonstriktion der Arteriolen, insbesondere der efferenten Arteriolen der Niere, induziert und gleichzeitig eine Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde und eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems über die Freisetzung von Noradrenalin an den Axonen bewirkt (TANAI & FRANTZ, 2015). Aldosteron bindet an Mineralocorticoid-Rezeptoren in den distalen Sammelrohren der Niere und induziert eine Natrium- und Wasserretention und folglich eine Erhöhung des Blutvolumens (SISSON, 2010). Des Weiteren wird durch Angiotensin II eine Freisetzung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen stimuliert, welches den Einbau von Aquaporinen im distalen Tubulus der Niere verursacht und somit ebenfalls die Wasserretention fördert (TANAI & FRANTZ, 2015). Bei einer chronischen Aktivierung des RAAS-Systems kommt es zu einer vermehrten Fibrosierung des Myokards und der glatten Muskulatur der Gefäße durch die Wirkung von Angiotensin II und Aldosteron, wodurch die Nachlast erhöht und die kardiale Funktion weiter beeinträchtigt wird (STRICKLAND, 2016). Des Weiteren führt eine chronische Erhöhung der Vorlast zu weiteren strukturellen Umbauvorgängen mit zunehmender adaptiver Hypertrophie des Myokards und folglich zu einer weiteren Verschlechterung der myokardialen Leistung (KEMP & CONTE, 2012). Angiotensin II, Aldosteron und Noradrenalin haben außerdem einen Einfluss auf das Peptidhormon Endothelin, welches direkt im Endothelium peripherer Gefäße freigesetzt wird und dort den Gefäßtonus reguliert. So wirkt dieses über verschiedene Rezeptoren sowohl vasokonstriktorisch als auch vasodilatatorisch und hat über einen Feedback-Mechanismus direkten Einfluss auf das RAAS-System abhängig von der Gefäßspannung (SISSON, 2010). Natriuretische Peptide hingegen können als Gegenspieler des RAAS-Systems und des sympathischen Nervensystems angesehen werden (STRICKLAND, 2016).

Diese werden bei einer Dehnung der Herzkammern aufgrund einer Volumen- oder Drucküberladung freigesetzt und führen zu einer Steigerung der Natrium- und Wasserausscheidung in den distalen Sammelrohren der Niere und einer gleichzeitigen Vasodilatation (SISSON, 2010; TANAI & FRANTZ, 2015). Des Weiteren haben sie einen direkten inhibitorischen Effekt auf die Freisetzung von Renin, Aldosteron und ADH und weisen, wie bereits in Kapitel 1.5.5.1. beschrieben, auch einen großen diagnostischen Stellenwert auf (SISSON, 2010; STRICKLAND, 2016). Durch diese Mechanismen der natriuretischen Peptide können die kardialen Füllungsdrücke und somit auch die Vorlast vorübergehend reduziert werden (TANAI & FRANTZ, 2015). Im chronischen Herzversagen hingegen werden diese Wirkmechanismen durch eine Hyperstimulation des RAAS-Systems und des sympathischen Nervensystems unterdrückt und sind daher nur sehr kurz wirksam (STRICKLAND, 2016).

Demzufolge sind die beschriebenen Kompensationsmechanismen im akuten Stadium des CHF als wichtig anzusehen, um eine adäquate Gewebepfusion zu gewährleisten. Im chronischen Stadium des CHF hingegen erweisen sich diese Mechanismen jedoch als kontraproduktiv, da eine permanente Veränderung der kardialen Druckverhältnisse zu strukturellen Umbauvorgängen führt und somit die kardiale Funktion sukzessiv weiter beeinträchtigt (KEMP & CONTE, 2012; STRICKLAND, 2016).

### **2.3. Kongestives Herzversagen als prognostischer Faktor**

In der Humanmedizin wird die Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA) zur Beurteilung des Schweregrades des kongestiven Herzversagens angewendet. Eine erhebliche klinische Beeinträchtigung und somit Einstufung in eine höhere NYHA-Klasse ist mit einer schlechteren Prognose und einer höheren Mortalitätsrate verbunden (BAHLER, 2002; WEINTRAUB et al., 2017). Dies konnte auf die tiermedizinische Klassifizierung des International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) übertragen werden. Demzufolge wird bei Hunden verschiedener Rassen mit DCM eine Einstufung in eine höhere ISACHC-Klasse und das Auftreten von Aszites ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert (BORGARELLI et al., 2006). Eine weitere tiermedizinische Studie konnte feststellen, dass, neben dem Alter bei Diagnosestellung, auch das klinische Auftreten von Dyspnoe und Aszites als negativ prognostisch anzusehen sind (TIDHOLM et al., 1997).

Außerdem sind ein kardiogenes Lungenödem oder Pleuralerguss aussagekräftige Parameter zur Prognose der Überlebenszeit bei Hunden verschiedener Rassen mit DCM (MONNET et al., 1995; MARTIN et al., 2010). Speziell bei Dobermännern mit DCM im kongestiven Herzversagen konnte gezeigt werden, dass die Hunde im bilateralen Herzversagen signifikant früher versterben als die Dobermänner im ausschließlichen Linksherzversagen (CALVERT et al., 1997a). Außerdem zeigen Dobermänner im Vergleich zu anderen Hunderassen mit DCM im CHF eine signifikant kürzere Überlebenszeit (PETRIC et al., 2002). Demzufolge kann das kongestive Herzversagen bei Hunden mit DCM als negativ prognostischer Faktor angesehen werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

### **3. Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern stellt die häufigste supraventrikuläre Tachyarrhythmie des Hundes dar (WARD et al., 2019) und kann sowohl mit, als auch ohne strukturelle Grunderkrankung auftreten (MENAUT et al., 2005). Hauptmerkmale des Vorhofflimmerns sind eine schnelle und unorganisierte atriale elektrische Aktivität mit dem vollständigen Verlust der atrialen Kontraktion und eine gleichzeitige schnelle und unregelmäßige ventrikuläre Frequenz (SANTILLI et al., 2018). Dies führt zu einer inadäquaten ventrikulären Füllung und kann einen reduzierten Herzauswurf zur Folge haben (JUNG et al., 2016).

#### **3.1. Pathomechanismus**

Elektrophysiologisch kann die Entstehung des Vorhofflimmerns durch das Auftreten ektopter atrialer Foki oder durch Reentry-Mechanismen erklärt werden (WILLIS, 2018). Sind ektope Foki beteiligt, befinden sich diese häufig im Bereich der Mündung der Pulmonalvenen und fungieren nach dem Prinzip der getriggerten Aktivität (SANTILLI et al., 2018). So führen myokardiale Stimuli, wie beispielsweise Entzündungen oder Stress, zu einer Reduktion des Schwellenpotentials oder zu spontanen Depolarisationen in Phase vier des kardialen Aktionspotentials und folglich zu einer schnellen und unregelmäßigen Impulsfrequenz dieser ektopten Foki (BRUNDEL et al., 2005). Bei Reentry-Mechanismen handelt es sich um kreisende Bewegungen, die von einer Lokalisation im atrialen Myokard ausgehen und dorthin wieder zurückkehren, um einen darauffolgenden Impuls zu generieren (WILLIS, 2018).

Dies wird durch eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit und eine langsame Erregungsausbreitung begünstigt, da dadurch kleinere Reentry-Kreise für längere Zeit aufrechterhalten werden können. Zusätzlich wird durch Fibrosierungen die Erregungsausbreitung verlangsamt und eine atriale Dilatation ermöglicht gleichzeitig eine Entstehung multipler Reentry-Kreise (SANTILLI et al., 2018). Beide Mechanismen können isoliert vorliegen, aber auch gemeinsam auftreten. Die hierbei entstehende atriale Frequenz beträgt durchschnittlich 400 bis 700 Schläge pro Minute. Die ventrikuläre Frequenz hingegen liegt bei Hunden mit 120 bis 260 Schlägen pro Minute deutlich niedriger und ist abhängig von der Überleitung im AV-Knoten. Da eine 1:1-Überleitung der atrialen Impulse aufgrund der Refraktärzeit des AV-Knotens nicht möglich ist, werden diese in unregelmäßigen Abständen weitergeleitet, was wiederum zu einer unregelmäßigen ventrikulären Frequenz führt (WILLIS, 2018).

### **3.1.1. Pathomechanismus mit einer strukturellen Grunderkrankung**

Vorhofflimmern wird hauptsächlich bei Patienten mit struktureller Grunderkrankung, die zu einer atrialen Dilatation führt, diagnostiziert und tritt häufig im kongestiven Herzversagen auf (PARIAUT, 2017). Hierbei kommt es zu strukturellen Umbauvorgängen in den Atrien und folglich zu Fibrosierungen zwischen den Muskelbündeln des atrialen Myokards. Daraus resultiert eine lokale Verlangsamung der Erregungsausbreitung, wodurch Reentry-Kreise stabilisiert und die Entstehung von Vorhofflimmern gefördert wird. Zudem bewirkt die Freisetzung von Angiotensin II durch das RAAS-System eine weitere Zunahme der atrialen Fibrosierung. Im ventrikulären Myokard hingegen können Fibrosierungen bei strukturellen Grunderkrankungen im CHF deutlich seltener festgestellt werden (BRUNDEL et al., 2005). Des Weiteren begünstigt eine atriale Dilatation die Entstehung von Vorhofflimmern, da eine größere atriale Fläche zur Ausbildung von deutlich mehr Reentry-Kreisen beitragen kann (SANTILLI et al., 2018). Außerdem können Umbauvorgänge auf elektrophysiologischer Ebene die Formation von Vorhofflimmern triggern. So führt eine Abnahme des Calcium-Ausstroms und eine Zunahme des Kalium-Einstroms zu einer Verkürzung des kardialen Aktionspotentials, wodurch die Entstehung von Reentry-Kreisen begünstigt wird. Eine gesteigerte Expression des Natrium-/Calcium-Austauschers hat zudem einen erhöhten Natrium-Einstrom in Phase 4 des kardialen Aktionspotentials zur Folge, wodurch es zu Afterdepolarisationen kommen kann.

Außerdem führt eine Reduktion des Calcium-Stroms zusätzlich zu einer verminderten atrialen Kontraktilität (WILLIS, 2018). Erkrankungen, die häufig mit Vorhofflimmern assoziiert sind, sind die DCM, die Mitralklappenendokardiose oder -dysplasie, eine Myokarditis, ein PDA, ein Ventrikel-Septum-Defekt oder eine weit voran geschrittene Aortenklappen- oder Pulmonalklappenstenose (SANTILLI et al., 2018).

### **3.1.2. Pathomechanismus ohne eine strukturelle Grunderkrankung**

Vorhofflimmern kann bei großen Hunderassen oder sogenannten Riesenrassen, wie beispielsweise Irische Wolfshunde, auch ohne strukturelle Grunderkrankung auftreten und wird dann als Lone Atrial Fibrillation bezeichnet (BRIGHT et al., 2005). Aufgrund einer physiologisch größeren atrialen Masse kommt es häufig zur Umorientierung der Myofibrillen. Dadurch wird die Refraktärzeit beeinflusst und die Erregungsausbreitung verlangsamt, wodurch die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt wird (WILLIS, 2018). Da im Gegensatz zu Hunden mit kardialer Erkrankung ein physiologischer Vagus-Tonus vorliegt, weisen die Hunde mit Lone Atrial Fibrillation meist eine niedrigere ventrikuläre Frequenz auf und zeigen nur selten klinische Symptome (PARIAUT, 2017). Liegt jedoch ein pathologisch hoher Vagus-Tonus vor, kann dies ebenfalls die Ausbildung von Vorhofflimmern verursachen, indem die Refraktärzeit der atrialen Myozyten ungleichmäßig verkürzt und somit die Entstehung von Reentry-Kreisen begünstigt wird (PARIAUT, 2017; SANTILLI et al., 2018). Zusätzlich kann es durch eine permanente cholinerge Beeinflussung des Natrium-/Calcium-Austauschers bei gleichzeitiger plötzlicher Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu frühen Afterdepolarisationen kommen, welche ektopische Foki triggern können (PORTEIRO VAZQUEZ et al., 2016). Außerdem kann ein vagal-bedingtes Vorhofflimmern durch die Gabe von Opioiden verursacht werden oder kann im Anschluss an Reflex-medierte Synkopen auftreten. Dies ist jedoch meist nur vorübergehend und geht innerhalb weniger Minuten wieder in einen normalen Sinusrhythmus über (PORTEIRO VAZQUEZ et al., 2016; PARIAUT, 2017).

## **3.2. Diagnose**

In der klinischen Untersuchung kann bereits ein unregelmäßiger Herzrhythmus mit einer variablen Herzfrequenz von 70 bis 270 Schlägen pro Minute und ein unregelmäßiger Femoral-Puls von variabler Qualität festgestellt werden.

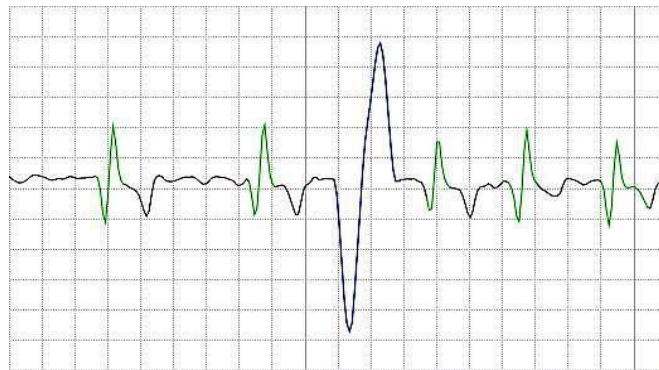


Den Goldstandard zur definitiven Diagnose des Vorhofflimmerns stellt jedoch die elektrokardiographische Untersuchung dar (GELZER & KRAUS, 2004). Hierbei ist dieses durch fehlende P-Wellen, eine undulierende Grundlinie und unregelmäßige, supraventrikuläre Komplexe ohne wiederkehrendes Muster und mit variabler Amplitude gekennzeichnet (DEFRANCESCO, 2013; ZIMETBAUM, 2017). Anstatt von physiologischen P-Wellen können sogenannte Fibrillationswellen oder F-Wellen festgestellt werden, welche in ihrer Ausprägung abhängig von der Anzahl der Reentry-Kreise oder ektopen Foki sind und somit der Grundlinie ein undulierendes Erscheinungsbild verleihen (WILLIS, 2018). Die Anzahl der F-Wellen, die über den AV-Knoten auf die Ventrikel übergeleitet werden, ist aufgrund der Refraktärzeit des AV-Knotens sehr variabel und hat somit einen unregelmäßigen ventrikulären Rhythmus zur Folge (SANTILLI et al., 2018). Die übergeleitete ventrikuläre Frequenz beträgt bei Hunden mit struktureller Grunderkrankung 130 bis 260 Schläge pro Minute und liegt bei Hunden ohne strukturelle Grunderkrankung mit < 110 Schlägen pro Minute deutlich niedriger (MENAUT et al., 2005; SANTILLI et al., 2018; WILLIS, 2018). Da der Impuls der F-Wellen ab dem AV-Knoten über das normale Erregungsleitungssystem des Herzens weitergeleitet wird, erscheinen die QRS-Komplexe schmal und weisen eine normale Dauer von bis zu 70 ms bei Hunden auf (WILLIS, 2018). Die Amplitude der QRS-Komplexe kann aufgrund des Brody-Effektes variieren, welcher besagt, dass diese abhängig vom kardialen Blutvolumen ist, welches bei Vorhofflimmern aufgrund des unregelmäßigen ventrikulären Rhythmus ebenfalls variabel ist (SANTILLI et al., 2018). Sind die QRS-Komplexe mit einer Dauer von > 70 ms verbreitert, kann dies auf eine ventrikuläre Größenzunahme, auf das Auftreten von Pre-Exzitationen oder ventrikulärer Extrasystolen, oder das Vorhandensein von Überleitungsstörungen, wie zum Beispiel Schenkelblöcke, zurückgeführt werden (WILLIS, 2018). Eine für das Vorhofflimmern typische Überleitungsstörung ist das sogenannte Ashman-Phänomen, welches durch die unregelmäßige Überleitung tachykarder Impulse gekennzeichnet ist. Da die Refraktärzeit des rechten Tawara-Schenkels generell länger ist als die des linken, kann die Überleitung eines Impulses, der sehr schnell auf den vorangegangenen Impuls folgt, über den rechten Tawara-Schenkel geblockt sein und wird somit nur über den linken Tawara-Schenkel weitergeleitet. Im EKG erscheint nun nach einem längeren Abstand ein schmaler QRS-Komplex gefolgt von einem verbreitertem QRS-Komplex nach einem kürzeren Abstand (SANTILLI et al., 2018).

In der Regel ist die Durchführung eines Kurzeit-EKGs zur Diagnosestellung ausreichend, in manchen Fällen tritt das Vorhofflimmern jedoch nur vorübergehend auf und es wird die Durchführung eines 24-Stunden-EKGs empfohlen (ZIMETBAUM, 2017). In Abbildung II.1. und II.2. sind die elektrokardiographischen Charakteristika des Vorhofflimmerns und des Ashman-Phänomens dargestellt.



**Abbildung II.1. Vorhofflimmern bei einem Dobermann mit DCM im kongestiven Herzversagen. Papiervorschub 50 mm/s.**



**Abbildung II.2. Ashman-Phänomen bei einem Dobermann mit DCM und Vorhofflimmern im kongestiven Herzversagen. Papiervorschub 50 mm/s.**

### **3.3. Therapie**

Ziel der Therapie des Vorhofflimmerns ist es, das Auftreten klinischer Symptome zu reduzieren und die Langzeit-Prognose dadurch zu verbessern. Hierfür kann entweder die Strategie der Frequenzkontrolle oder der Rhythmuskontrolle angewendet werden (JUNG et al., 2017). Erstere beinhaltet die Reduktion der ventrikulären Frequenz durch den Einsatz von Antiarrhythmika, bei zweiterer wird die Wiederherstellung und Erhaltung eines normalen Sinusrhythmus durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion angestrebt (JUNG et al., 2017). Eine Therapieentscheidung ist jedoch von mehreren Faktoren abhängig (GELZER & KRAUS, 2004).

#### **3.3.1. Frequenzkontrolle**

Bei Hunden mit struktureller Grunderkrankung oder mit bereits sehr lange bestehendem Vorhofflimmern wird die Strategie der Frequenzkontrolle bevorzugt, da eine atriale Dilatation und eine interstitielle Fibrosierung die Erhaltung oder das Wiederauftreten des Vorhofflimmerns begünstigen (GELZER & KRAUS, 2004). Des Weiteren kommt es bei Hunden mit atrialer Dilatation nach erfolgreicher Kardioversion deutlich früher zur erneuten Ausbildung des Vorhofflimmerns als bei Hunden ohne strukturelle Grunderkrankung (BRIGHT et al., 2005). Ziel bei diesen Patienten ist es daher, die ventrikuläre Frequenz zu senken, indem die Refraktärzeit der Calcium-abhängigen Zellen des AV-Knotens verlängert und somit dessen Filterfunktion erhöht wird. Dadurch kann eine weitere Beeinträchtigung der kardialen Funktion und die damit verbundene potentielle Entstehung einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie verhindert werden (PARIAUT, 2017). Die angestrebte mittlere ventrikuläre Frequenz gilt ab  $< 160$  Schlägen pro Minute als adäquat (JUNG et al., 2016). Außerdem kann ab einer mittleren Frequenz  $< 125$  Schlägen pro Minute eine deutliche längere Überlebenszeit festgestellt werden (PEDRO et al., 2018). Die meisten Hunde mit struktureller Grunderkrankung und gleichzeitigem Vorhofflimmern werden im CHF vorgestellt. In diesen Fällen ist eine Therapie des CHF zur Senkung der ventrikulären Frequenz meist ausreichend (PARIAUT, 2017). Sollten jedoch Tachykardie-bedingte hämodynamische Auswirkungen bestehen, werden intravenöse Antiarrhythmika zur Frequenzsenkung angewendet (DEFRANCESCO, 2013).

Diltiazem ist ein Kalzium-Kanal-Blocker, der die Refraktärzeit des AV-Knotens verlängert und dadurch dessen Überleitungszeit verlangsamt. Somit ist Diltiazem das Medikament der Wahl, um die ventrikuläre Frequenz in einer akuten Notfallsituation zu senken (WRIGHT, 2009). Eine weitere Möglichkeit zur akuten Frequenzsenkung stellt die intravenöse Gabe des kurz wirksamen Betablockers Esmolol dar (DEFRANCESCO, 2013). Dieses ist jedoch im Vergleich zu Diltiazem weniger effektiv und wird als zweites Medikament der Wahl eingesetzt (PARIAUT, 2017). Beide Medikamente weisen jedoch auch eine negative inotrope Wirkung auf, weshalb sie bei Patienten mit systolischer Dysfunktion mit Vorsicht gegeben werden sollten (WRIGHT, 2009).

Für die chronische orale frequenzsenkende Therapie kann das Herzglykosid Digoxin als das Medikament der Wahl angesehen werden (WRIGHT, 2009). Dieses senkt die ventrikuläre Frequenz, indem es den vagalen Effekt auf den AV-Knoten indirekt erhöht (GELZER & KRAUS, 2004). In Phasen mit gesteigertem Sympathikus-Tonus, wie beispielsweise bei Stress, Aufregung oder Leistung, ist eine Monotherapie mit Digoxin zur Frequenzsenkung meist unzureichend und sollte durch ein weiteres Medikament ergänzt werden (WRIGHT, 2009). Außerdem weist Digoxin eine geringe therapeutische Breite auf und kann bei Überdosierung zur Ausbildung von AV-Blöcken führen (GELZER & KRAUS, 2004). Ein mögliches Medikament zur Kombination mit Digoxin stellt Diltiazem dar (PARIAUT, 2017). Da dieses einen direkten Einfluss auf die Überleitungszeit des AV-Knotens hat, kann die ventrikuläre Frequenz durch diese Kombination auch bei erhöhtem Sympathikus erfolgreich gesenkt werden. Jedoch können eine Bradykardie und eine systemische Hypotension als potentielle Nebenwirkungen dieser Kombination beobachtet werden (GELZER & KRAUS, 2004). Des Weiteren können Beta-Blocker, wie beispielsweise Atenolol, zur Gabe von Digoxin kombiniert werden, da sie mit der Wirkung des Sympathikus am AV-Knoten direkt interferieren und somit eine ventrikuläre Frequenzsenkung bewirken (PARIAUT, 2017). Bei Hunden im chronischen CHF wird durch die Kombination aus Digoxin und Diltiazem jedoch eine bessere Wirkung erzielt als durch die Kombination aus Digoxin und einem Betablocker (WRIGHT, 2009). Bei gleichzeitigem Vorliegen von ventrikulären Rhythmusstörungen, kann das Klasse-3-Antiarrhythmikum Sotalol zur bisherigen frequenzsenkenden Therapie ergänzt werden.

Dieses fungiert als Kalium-Kanal-Blocker und als Beta-Blocker und bewirkt so eine Therapie der ventrikulären Arrhythmien und gleichzeitig eine milde Senkung der ventrikulären Frequenz (PARIAUT, 2017). Außerdem kann das Breitband-Antiarrhythmikum Amiodaron, welches sowohl als Kalium-Kanal-Blocker als auch als Natrium- und Calcium-Kanal-Blocker und Betablocker wirkt, zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden (VAN GELDER et al., 1998). Dieses weist aufgrund des geringen negativ inotropen Effektes vor allem bei Hunden mit DCM im CHF einen Vorteil gegenüber den bereits erwähnten Medikamenten auf (GELZER & KRAUS, 2004). Jedoch müssen hierbei potentielle Nebenwirkungen bei Langzeit-Einsatz des Medikamentes bedacht werden.

### **3.3.2. Rhythmuskontrolle**

Bei Patienten ohne strukturelle Grunderkrankung oder bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern kann eine therapeutische Rhythmuskontrolle in Betracht gezogen werden, da strukturelle oder elektrophysiologische Umbauvorgänge, die das Wiederauftreten des Vorhofflimmerns begünstigen, noch nicht stattgefunden haben (PARIAUT, 2017). Des Weiteren befinden sich Patienten ohne kardiale Erkrankung oder mit akut aufgetretenem Vorhofflimmern deutlich länger in einem normalen Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion als Hunde mit struktureller Grunderkrankung oder chronischem Vorhofflimmern (BRIGHT & ZUMBRUNNEN, 2008). Ziel einer Rhythmuskontrolle ist die Konversion des Vorhofflimmerns in einen normalen Sinusrhythmus und damit verbunden die Wiederherstellung einer atrioventrikulären Synchronität, wodurch das Risiko einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie reduziert wird (BRIGHT & MARTIN, 2009). Eine Rhythmuskontrolle kann sowohl pharmakologisch, als auch elektrisch durchgeführt werden (GELZER & KRAUS, 2004).

Bei intermittierendem Vorhofflimmern aufgrund eines erhöhten Vagus-Tonus kann das Klasse-1-Antiarrhythmikum Lidocain zur intravenösen Kardioversion verwendet werden. Dies sollte innerhalb der ersten Stunden nach Auftreten des Vorhofflimmerns durchgeführt werden, um eine pharmakologische Konversion zu einem normalen Sinusrhythmus zu erreichen (PARIAUT, 2017). Eine weitere Möglichkeit zur medikamentösen Rhythmuskontrolle stellt das Klasse-3-Antiarrhythmikum Amiodaron dar, welches primär eine Verzögerung der myokardialen Repolarisation bewirkt.

Darüber hinaus wird durch die Wirkung als Breitband-Antiarrhythmikum die sinuatriale Depolarisation und die atriale Refraktärzeit verlängert und die atrioventrikuläre Überleitung verlangsamt, wodurch eine Konversion in einen normalen Sinusrhythmus initiiert wird (SAUNDERS et al., 2006). Die Gabe von Amiodaron ist jedoch mit einigen Nebenwirkungen verbunden. So kann die intravenöse Verabreichung eine anaphylaktische Reaktion hervorrufen und eine chronische orale Therapie wird häufig mit einer Erhöhung der Leberenzymaktivität, einer Einschränkung der Schilddrüsenfunktion oder dem Auftreten einer Neutropenie oder Anämie oder ophthalmologischer Beschwerden assoziiert (PARIAUT, 2017).

Eine weitere Möglichkeit zur Rhythmuskontrolle ist die synchronisierte elektrische Kardioversion (BRIGHT et al., 2005). Hierbei wird zum Zeitpunkt der R-Zacke des Herzzyklus ein externer elektrischer Schock an das atriale Myokard abgegeben (BRIGHT & MARTIN, 2009). Dadurch wird eine koordinierte Änderung des Membranpotentials der atrialen Myozyten hervorgerufen, die folglich in einen refraktären Zustand versetzt werden und somit für erneute atriale Impulse nicht empfänglich sind. Nachfolgend übernimmt der Sinusknoten erneut seine Funktion als primärer Schrittmacher der Erregungsleitung und ein normaler Sinusrhythmus ist somit wieder hergestellt (PARIAUT, 2017). Durch dieses synchronisierte Defibrillieren wird verhindert, dass der Schock zum Zeitpunkt der T-Welle abgegeben wird, die die vulnerable Phase des Herzzyklus darstellt, wodurch Kammerflimmern initiiert werden kann (GELZER & KRAUS, 2004). Der Erfolg einer elektrischen Kardioversion ist abhängig von der nötigen aufzubringenden Energie und der thorakalen Impedanz. Letztere wiederum wird durch die Konformation des Brustkorbes, die Lage des Herzens, den Wasser- und Fettgehalt sowie das Lungenvolumen des Patienten bestimmt (PARIAUT, 2017). Das Vorliegen einer strukturellen Grunderkrankung hat keinen negativen Effekt auf den Erfolg der Kardioversion, jedoch verbleiben Patienten mit atrialer Dilatation deutlich kürzer in einem normalen Sinusrhythmus (BRIGHT et al., 2005). Außerdem ist für die Durchführung einer elektrischen Kardioversion eine generelle Anästhesie notwendig, was eine Limitation für Patienten mit chronischer Herzerkrankung darstellt (PARIAUT, 2017). Die transvenöse Kardioversion kann als weitere Methode angesehen werden, welche direkt im rechten Atrium über einen minimalinvasiven Kathetereingriff durchgeführt wird.

Diese kann in Betracht gezogen werden, wenn eine transthorakale Durchführung nicht erfolgreich ist (JUNG et al., 2017). In den meisten Fällen muss jedoch nach erfolgreicher Kardioversion noch ein orales Antiarrhythmikum zum Erhalt des Sinusrhythmus für eine längere Zeit verabreicht werden (BRIGHT & ZUMBRUNNEN, 2008). In der Humanmedizin werden außerdem Katheterablation durchgeführt, in denen die Lokalisation einer oder mehrerer ektooper Foki oder Reentry-Kreise festgestellt wird, um diese anschließend direkt zu veröden (KIRCHHOF et al., 2016).

### **3.4. Vorhofflimmern als prognostischer Faktor**

In der Humanmedizin ist das Auftreten von Vorhofflimmern im CHF mit einer schlechteren Prognose verbunden. Dabei liegt die Mortalitätsrate höher als bei Patienten, bei denen bereits vor der Ausbildung des CHF Vorhofflimmern diagnostiziert wurde (ODUTAYO et al., 2017). Außerdem weisen Patienten mit Vorhofflimmern im Herzversagen eine höhere Hospitalisierungsrate und ein größeres Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalles auf. Zusätzlich kann Vorhofflimmern bei Patienten mit erhaltener systolischer Funktion im Vergleich zu Patienten mit reduzierter systolischer Funktion deutlich häufiger festgestellt werden, es besteht jedoch kein Unterschied bezüglich des Outcomes dieser Patientengruppen (SARTIPY et al., 2017). Bei Hunden verschiedener Rassen mit Mitralklappenendokardiose im CHF kann bei gleichzeitigem Auftreten von Vorhofflimmern ebenfalls eine höhere Mortalitätsrate und eine kürzerer Überlebenszeit festgestellt werden (JUNG et al., 2016). Durch eine adäquate Frequenzkontrolle kann die Überlebenszeit jedoch signifikant verlängert werden (PEDRO et al., 2018). Diese ist für Hunde ohne strukturelle Grunderkrankung generell länger als für Hunde mit atrialer Dilatation (MENAUT et al., 2005). Des Weiteren ist das Auftreten von Vorhofflimmern in der Humanmedizin mit einer Beeinträchtigung der rechtsventrikulären und –atrialen Funktion verbunden (GORTER et al., 2018). Dies konnte ebenfalls bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose oder DCM im Herzversagen bewiesen werden, wobei zusätzliches Rechtsherzversagen bei Hunden mit gleichzeitigem Vorhofflimmern signifikant häufiger festgestellt werden konnte (WARD et al., 2019). Auch bei Dobermännern mit DCM im CHF konnte dies nachgewiesen werden (CALVERT et al., 1997a).

Andere Studien konnten hingegen feststellen, dass das Auftreten von Vorhofflimmern bei Hunden verschiedener Rassen mit DCM nicht mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden ist (TIDHOLM et al., 1997) oder sogar mit einem besseren Outcome assoziiert werden kann (MARTIN et al., 2010).



### III. PUBLIKATION

The Veterinary Journal 264 (2020) 105535



Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tvj](http://www.elsevier.com/locate/tvj)



## The role of atrial fibrillation as a prognostic factor in doberman pinschers with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure



J. Friederich, A.C. Seuß, G. Wess\*

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

#### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Atrial fibrillation  
DCM  
Dogs  
Sudden cardiac death  
Supraventricular arrhythmia

#### ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) in congestive heart failure (CHF) is associated with a high risk of mortality and shorter survival times in human and veterinary medicine. A retrospective review of medical records was performed to evaluate the impact of AF on survival times in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy (DCM). Time of first onset of CHF and its role as a prognostic factor were also determined, as were predictors of AF development.

Forty-eight client-owned purebred Doberman Pinschers with DCM and CHF were included; 23 dogs presented with AF and 25 dogs did not develop AF until immediately before cardiac-related death. Dogs with AF survived for significantly shorter times than those without AF ( $P = 0.043$ ). For dogs with AF, mean and median survival times were 88.2 days and 22 days, respectively (range, 42.1–134.4 days); mean and median survival times for dogs without AF were 150.7 days and 98 days, respectively (range, 98.5–203 days). AF increased the risk of cardiac-related death (hazard ratio [HR], 2.371; 95% confidence intervals [CI], 1.14–4.95;  $P = 0.021$ ). Biventricular and right atrial dilation was only present in dogs with AF and right atrial enlargement was the only significant predictor of AF after multivariate analysis ( $P < 0.001$ ). Dogs with AF had significantly higher mean heart rates than dogs without AF (201 beats per min [bpm] vs. 132 bpm;  $P < 0.001$ ). In conclusion, AF in Doberman Pinschers with DCM and CHF increased the risk of cardiac-related death and reduced survival time.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

#### Introduction

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most common acquired cardiac diseases in dogs (Tidholm et al., 2001) and humans (Weintraub et al., 2017). In Doberman Pinschers DCM has a strong genetic association (Mausberg et al., 2011; Owczarek-Lipska et al., 2013) and a high prevalence (Wess et al., 2010b). The occult stage of this disease is characterized by structural or electrical changes without evidence of cardiac signs. Systolic dysfunction leads to left and occasionally right ventricular dilation in systole and later diastole, which are the major morphologic findings. Electrical abnormalities are typically ventricular premature complexes (VPCs; O'Grady and O'Sullivan, 2004; Wess et al., 2017, 2010c). These abnormalities usually occur singly, but can co-exist at any time during the occult stage (Calvert et al., 2000; Wess et al., 2017). The overt stage is characterized by clinical signs of congestive heart failure (CHF), such as increased respiratory rate,

dyspnea, coughing or exercise intolerance (Calvert et al., 1982; O'Grady and O'Sullivan, 2004). Pulmonary edema is the most frequently diagnosed clinical sign of CHF in Doberman Pinschers, although some dogs also present with left- and right-sided CHF characterized by ascites or pleural effusion, or both (Calvert et al., 1997). Doberman Pinschers in the overt stage of DCM have significantly shorter survival times than other breeds, which confers a poor prognosis (Petric et al., 2002) and high risk for sudden cardiac death (Kluser et al., 2016).

An increase in atrial wall stress caused by structural changes in the overt stage can predispose to atrial fibrillation (AF), which is the most common supraventricular tachyarrhythmia in dogs. Electrical remodeling of the atria, associated with shortening of the refractory period, slowing of conduction velocity, or ion channel remodeling, can also promote the development of AF (Brundel et al., 2005; Jung et al., 2016; Ward et al., 2019). Increased ventricular response rate as a consequence of AF leads to low cardiac output due to inadequate ventricular filling (Menaut et al., 2005). This can result in tachycardia-induced cardiomyopathy (Bright et al., 2005; Foster et al., 2006) and thereby worsen the condition of dogs with systolic dysfunction. AF in Doberman

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

Pinschers with DCM and CHF has been associated with shorter survival times (Calvert et al., 1997). A more recent study reported significantly shorter survival times and a higher risk for cardiac-related death for large breed dogs with myxomatous mitral valve disease (MMVD) in CHF and AF compared to those without AF (Jung et al., 2016). In human medicine, CHF is the biggest risk factor for development of AF and the combination of CHF and AF is associated with a higher risk of mortality (Cha et al., 2004; Lam et al., 2017).

We hypothesized that Doberman Pinschers with overt DCM and AF would have shorter survival times and higher risk of mortality than those without AF. Therefore, our primary objective was to evaluate the impact of AF on survival times in Doberman Pinschers with DCM and first onset of CHF and to evaluate its role as a prognostic factor. The secondary objective of this study was to assess predictors for the development of AF.

### Materials and methods

#### Animals

A clinical database search was performed to identify Doberman Pinschers in CHF from a larger cohort of Doberman Pinschers participating in a continuing prospective longitudinal study conducted from March 2006 to February 2019, starting from the date CHF was first diagnosed. The database search identified 55 purebred privately-owned Doberman Pinschers diagnosed with CHF at the Cardiology Department of the Clinic of Small Animal Internal Medicine, Ludwig-Maximilians University, Munich. All dog owners provided written consent and this study was performed according to the German Animal Welfare Act. Institutional ethical approval was not required because routine diagnostic procedures and management protocols were used in this retrospective study.

Study inclusion criteria included confirmation of overt DCM based on echocardiographic and Holter-ECG criteria, clinical signs compatible with CHF, and radiographic or ultrasonographic evidence of fluid accumulation (pulmonary edema or cavitory effusions). For Doberman Pinschers with CHF that were referred by another veterinarian, a treatment period up to 30 days prior to examination was acceptable. Doberman Pinschers with CHF presenting with additional sustained AF were also included in the study. For further survival analysis, the dogs were classified into two groups: (1) DCM with CHF and AF (AF group); and (2) DCM with CHF without AF (control group). Doberman Pinschers with congenital or acquired heart diseases other than DCM leading to CHF and AF were excluded.

#### Examinations

A baseline clinical history was obtained with special attention to clinical signs potentially associated with CHF, such as increased respiratory rate, dyspnea, coughing or exercise intolerance. Syncopal episodes and information about age, sex, bodyweight and medications were also recorded. A complete physical examination with special interest to the cardiovascular system was performed.

Echocardiography was performed after clinical status was assessed by a board-certified cardiologist (GW) or a resident under direct supervision. Unsedated dogs in right and left lateral recumbency were examined using a 2.0/4.3 MHz (Vivid 7, GE Medical System) or a 1–5 MHz (Epiq 7, Philips Health Care) transducer, according to previously published recommendations (Thomas et al., 1993). In dogs with life-threatening conditions, echocardiography was performed after initial clinical stabilization. Simpson's method of discs (SMOD) was performed as previously

reported (Wess et al., 2010a). Left ventricular end-systolic volume (LVESV) and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) were measured in the right-parasternal and left-apical view, values were normalized to body surface area (BSA) and the larger volume was used to confirm the diagnosis of DCM (Wess et al., 2017). According to the screening guidelines for DCM in Doberman Pinschers provided by the European Society of Veterinary Cardiology (Wess et al., 2017), the diagnosis of DCM was based on  $LVESV/BSA > 55 \text{ mL/m}^2$  or  $LVEDV/BSA > 95 \text{ mL/m}^2$ , or both. M-Mode measurements were obtained using the right parasternal long-axis; left ventricular internal diameter in end-systole (LVIDs) and in end-diastole (LVIDd) were also determined. Based on reference values (LVIDs  $> 36 \text{ mm}$ , males and females; LVIDd  $> 48 \text{ mm}$ , males; LVIDd  $> 46 \text{ mm}$ , females), the diagnosis of DCM was confirmed, but was based on SMOD technique, as it is considered the reference standard in Doberman Pinschers for the diagnosis of DCM (Wess et al., 2010a). Right ventricular enlargement was diagnosed when the right ventricular size was greater than one third of the left ventricular size. To evaluate left atrial size, the left atrial-to-aortic root ratio (LA/Ao) at end-systole was measured; left atrial enlargement was defined as  $LA/Ao \geq 1.6$  (Rishniw and Erb, 2000). The diagnosis of right atrial dilation was based on subjective comparison to left atrial size.

An in-house ECG was undertaken in all dogs and Holter-monitoring was performed after initial clinical stabilization. The number and coupling intervals of ventricular premature complexes (VPCs) over 24 h were recorded and signs of complexity (couplets or triplets) or malignancy (ventricular tachycardia, VT) were recorded. The diagnosis of AF was made based on the absence of P-waves, narrow QRS-complexes and a rapid and irregular ventricular response rate (Gelzer and Kraus, 2004).

CHF was confirmed when there was radiographic evidence of pulmonary edema and additional ultrasonographic detection of ascites and/or pleural effusion, and associated clinical signs which resolved after the administration of diuretics. A previous diagnosis of CHF in dogs referred and already under treatment by another veterinarian was confirmed by radiographic images taken by the referring veterinarian. For further survival analysis, missing outcome data were provided by dog owners.

#### Statistical methods

Statistical analysis was performed using commercially available software (PASW Statistics). Descriptive statistics were generated and the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests were used for normality testing for all continuous data. Continuous data were reported as mean ( $\pm$  standard deviation) if normally distributed and median (interquartile range) for non-normally distributed variables. Comparisons between groups were performed using Chi-Square tests for categorical variables and Mann-Whitney *U* tests for non-continuous variables. The Kaplan-Meier method was used to compare mean and median survival times and 95% confidence intervals (CI) between the two groups. Log-rank testing was used to determine the statistical significance of differences in survival times between groups. Cox proportional hazard regression analysis was performed to identify statistically significant relationships between AF, biventricular DCM, right-sided CHF, clinical signs (coughing or dyspnea) and survival end-point. Hazard ratios (HR) and 95% CI were calculated. A univariable linear regression analysis was performed initially to determine the strength of association between selected clinical data, echocardiographic and Holter indices and the presence of AF. Variables that yielded  $P < 0.05$  based on univariable linear regression analysis were entered into a multiple linear regression model in a backward stepwise manner to determine independent predictors for the presence of AF. Statistical significance was set at a  $P < 0.05$  for all analyses.



## Results

### Demographic data

Between March 2006 and February 2019, 55 Doberman Pinschers were diagnosed with cardiac disease with and without atrial fibrillation and CHF. Two dogs were excluded from the study because they were suspected to have congenital or acquired heart disease other than DCM leading to CHF and AF (AV-canal-defect,  $n = 1$ ; MMVD,  $n = 1$ ). MMVD was diagnosed if there was a thickened or prolapsed mitral valve leading to mitral regurgitation and cardiac enlargement without reduction of systolic function (Jung et al., 2016). Five dogs were lost to follow-up and were excluded because of incomplete outcome data. The remaining 48 dogs were diagnosed with DCM and congestive heart failure, with and without AF, and therefore met the inclusion criteria.

Twenty-five dogs had DCM and CHF alone ( $n = 25/48$ , 52.1%; control group) and 23 dogs were diagnosed with DCM plus CHF and additional atrial fibrillation ( $n = 23/48$ , 47.9%; AF group). Thirty-four dogs were males ( $n = 34/48$ , 70.8%) and 14 dogs were females ( $n = 14/48$ , 29.2%). Male dogs were significantly overrepresented ( $P = 0.004$ ), but no sex predisposition for AF was identified ( $P = 0.41$ ). Mean age at the time of diagnosis was 6.3 years ( $\pm 2.5$  years) and there was no significant difference between the groups ( $P = 0.143$ ).

Echocardiographic data were obtained in all dogs and there were no significant differences between groups for LVEDV/BSA ( $P = 0.855$ ), LVESV/BSA ( $P = 0.891$ ) and LA/Ao ( $P = 0.124$ ; Table 1). LA diameter measured in the short-axis view and used for LA/Ao examination was the only echocardiographic value that yielded a statistically significant difference between groups ( $P = 0.012$ ). Holter examination data were available for 42 dogs ( $n = 42/48$ , 87.5%) after initial clinical stabilization. The dogs in the AF group had a significantly ( $P < 0.001$ ) higher mean heart rate (201 beats per min [bpm]  $\pm 28$  bpm) than dogs in the control group (132 bpm  $\pm 23$  bpm). In the AF group, numerically more VPCs ( $P = 0.888$ ) and VT ( $P = 0.145$ ) were detected than in the control group, but these findings were not statistically significant ( $P > 0.05$ ; Table 1).

Most dogs had cardiac-related clinical signs associated with CHF; coughing or dyspnea/polypnea were the most frequent clinical signs ( $n = 37/48$ , 77.08%;  $P < 0.001$ ). Four dogs had exercise intolerance as the major clinical sign ( $n = 4/48$ , 8.3%) and three dogs presented with  $>1$  clinical sign ( $n = 3/48$ , 6.25%). In four dogs, cardiac-related clinical signs resolved after initial clinical

stabilization by the referring veterinarian a few days prior to examination ( $n = 4/48$ , 8.3%). There was no significant difference between the AF group and the control group for clinical signs of left heart disease ( $P = 0.415$ ).

By the time of cardiac examination, all dogs were receiving pimobendan ( $n = 48$ ) and a diuretic (furosemide,  $n = 40$ ; torasemide,  $n = 8$ ). An ACE-inhibitor (ramipril) was added in 46 cases ( $n = 46/48$ , 95.8%). Other medications for heart failure concurrently administered were spironolactone ( $n = 5$ ) and hydrochlorothiazide ( $n = 1$ ). Antiarrhythmic drugs for ventricular arrhythmias were only prescribed if several criteria were fulfilled, such as  $>300$  VPCs or  $>50$  couplets or triplets in 24 h, or VT with a fast-instantaneous coupling rate of  $>260$ /min (Kluser et al., 2016; Wess et al., 2017). In the AF group, an antiarrhythmic drug was added if the ventricular response rate was  $>160$  bpm (Pariat, 2017). No significant difference between groups regarding treatment was detected, except for digoxin administration in the AF group ( $P < 0.001$ ; Table 2).

### Outcome

All dogs were diagnosed with DCM and left-sided CHF. In 12 dogs ( $n = 12/48$ , 25.0%), right ventricular and right atrial dilation was also diagnosed. Of the 12 dogs, eight were also in right-sided CHF ( $n = 8/48$ , 16.6%), presenting with pleural effusion alone ( $n = 4$ ) or pleural effusion in combination with ascites ( $n = 4$ ). All dogs with biventricular DCM and right atrial dilation had AF, whereas dogs

**Table 2**

Cardiac medication received by Doberman Pinschers after the first examination, comparing the atrial fibrillation (AF) and control groups.

Cardiac medication	AF group $n$ (%)	Control group $n$ (%)	$P$
Pimobendan	23 (100.0)	25 (100.0)	
Ramipril	18 (78.3)	23 (92.0)	0.178
Sotalol hydrochloride	10 (43.5)	6 (24.0)	0.153
Flecainide Acetate	5 (21.7)	4 (16.0)	0.611
Amiodarone Hydrochloride	4 (17.4)	7 (28.0)	0.382
Digoxin	12 (52.2)	0 (0)	$<0.001^a$
Furosemide	18 (78.3)	22 (88.0)	0.366
Torasemide	5 (21.7)	3 (12.0)	0.366
Spironolactone	3 (13.0)	3 (12.0)	0.913
Hydrochlorothiazide	0 (0)	1 (4.0)	0.332

<sup>a</sup>  $P < 0.05$ .

**Table 1**

Demographic data of 48 Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy (DCM) and congestive heart failure (CHF) comparing the atrial fibrillation (AF) and the control groups.

Parameter	AF group ( $n = 23$ )	Control group ( $n = 25$ )	$P$
Sex (M/F)	15/8	19/6	0.410
Age (years)	6.4 ( $\pm 2.87$ )	6.2 ( $\pm 2.24$ )	0.143
EDV/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	136.5 (101.43–289.0)	160.53 (121.89–253.3)	0.855
ESV/BSA (mL/m <sup>2</sup> )	111.17 (56.3–246.13)	117.36 (78.3–202.2)	0.891
LVIDd (cm)	6.45 (5.07–7.88)	6.14 (4.82–7.89)	0.357
LVIDs (cm)	5.64 (3.95–7.21)	5.37 (4.03–7.07)	0.136
LA/Ao	2.43 (1.76–3.48)	2.13 (1.4–2.8)	0.128
LA diameter (cm)	5.7 (3.47–8.4)	5.15 (3.2–6.92)	0.012 <sup>a</sup>
Number of VPCs/24 h	307 (5–43517)	266 (12–18000)	0.888
Number of VT/24 h	5 (1–27)	1 (1–6)	0.145
Mean heart rate (bpm)	202 (28.4)	132 ( $\pm 23.1$ )	$<0.001^a$
Survival time (mean/median, days)	88.2/22	150.1/98	0.043 <sup>a</sup>
Biventricular DCM (yes/no)	12/11	0/25	$<0.001^a$
RA dilation (yes/no)	12/11	0/25	$<0.001^a$
R-CHF (yes/no)	8/15	0/25	$<0.001^a$

R-CHF, right-sided congestive heart failure; EDV/BSA and ESV/BSA, end-diastolic and end-systolic volume normalized to body surface area; LVIDd and LVIDs, left ventricular internal diameter in end-diastole and end-systole; LA/Ao, left atrial to aortic root ratio; LA diameter, left atrial diameter measured in short-axis; RA, right atrium; VPCs, ventricular premature contractions; VT, ventricular tachycardia; bpm, beats per min; M, male; F, female. Median (range), mean ( $\pm$  standard deviation) or proportion is reported.

<sup>a</sup>  $P < 0.05$ .

without AF did not have concomitant right ventricular or atrial enlargement. There was a significant difference between groups regarding biventricular DCM and right atrial dilation ( $P < 0.001$ ).

All Doberman Pinschers died during the study period. Twenty dogs died of sudden cardiac death (20/48, 41.6%) and four dogs died of CHF ( $n = 4/48$ , 8.3%). Twenty-two dogs (22/48, 45.8%) were euthanased due to recurrence of CHF and corresponding clinical signs, despite receiving a high daily dose of furosemide (9.59 mg/kg  $\pm$  2.25 mg/kg) or torasemide (0.5 mg/kg  $\pm$  0.17 mg/kg); further medical treatment was refused by those dog owners. Differences between study groups regarding diuretic dosage ( $P = 0.909$ ), or cause of death ( $P = 0.990$ ), were not detected. Two dogs were euthanased for non-cardiac reasons (neoplasia,  $n = 2/48$ , 4.2%). In subsequent survival analyses including cardiac-related death, these two dogs were excluded. The mean and median survival times for all dogs were 120.8 and 62 days (range, 85–156.7 days), respectively. Doberman Pinschers in the AF group had significantly shorter survival times (mean, 88.2 days; median, 22 days; range, 42.1–134.4 days) compared to Doberman Pinschers in the control group (mean, 150.7 days; median, 98 days; range, 98.5–203 days;  $P = 0.043$ ) and additional AF was associated with >50% mortality within the first 3 weeks (Fig. 1). On Cox proportional hazard regression analysis, AF (HR, 2.371; 95% CI, 1.14–4.95;  $P = 0.021$ ) and biventricular DCM (HR, 0.24; 95% CI, 0.07 – 0.90;  $P = 0.034$ ) were the only variables with statistically significant effects on risk of cardiac-related death. After univariable linear regression analysis of 13 covariables (Table 3) to identify risk factors for AF, only short axis LA diameter for determination of the LA/Ao ratio ( $P = 0.022$ ), biventricular dilation ( $P < 0.001$ ), right atrial dilation (RA,  $P < 0.001$ ) or right-sided CHF (R-CHF,  $P < 0.001$ ) were associated with atrial fibrillation. The only variable that remained significantly associated with AF after multivariate analysis was RA dilation ( $P < 0.001$ ).

### Discussion

Atrial fibrillation is the most common supraventricular tachycardia in dogs and is especially prevalent in dogs with severe

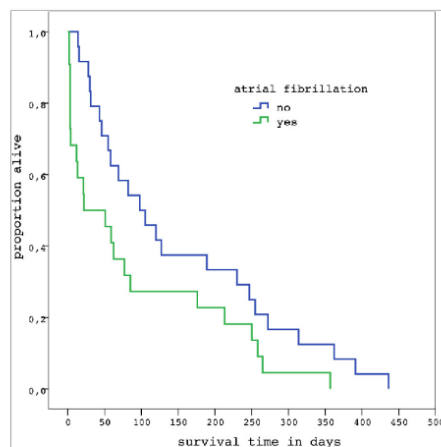
cardiac disease (Jung et al., 2016). Since all dogs in this study were in CHF and had severely enlarged atria, leading to increased atrial wall stress and fibrosis, this could have contributed to the development of conduction abnormalities and facilitated the initiation and maintenance of AF (Kotecha and Piccini, 2015).

In this study, the development of atrial fibrillation was associated with increased risk of cardiac-related death in Doberman Pinschers with overt DCM; dogs with additional AF had significantly shorter survival times than those without AF. These findings agree with the results of a previous study, which also reported shorter survival times for Doberman Pinschers with overt DCM and additional AF (Calvert et al., 1997). Our results are also comparable to those of a study of large breed dogs with MMVD in CHF, which demonstrated significantly shorter survival times and increased risk for cardiac-related death in dogs with additional AF (Jung et al., 2016). In human medicine, atrial fibrillation is a marker for increased risk of death in heart failure patients (Middlekauff et al., 1991). There are several possible explanations for the adverse effects of AF in Doberman Pinschers with overt DCM.

The AF group had a significantly higher mean heart rate compared to the control group. A rapid and irregular ventricular response rate can lead to further deterioration of cardiac function, leading to reduced ventricular filling and systolic dysfunction (Pariaut, 2017). Consequently, dogs with DCM and reduced contractility can undergo clinical decompensation. Previous studies have demonstrated that dogs with AF and lower heart rates because of adequate rate control had significantly longer survival times (Jung et al., 2016; Pedro et al., 2018). Therefore, adequate rate control, reaching a mean heart rate < 160 bpm (Jung et al., 2016), is the treatment goal in dogs with AF and structural heart disease. Pedro et al. (2018) postulated that a mean heart rate < 125 bpm would prolong survival time. Because AF was associated with >50% mortality within the first 3 weeks of this study, most dogs died before their scheduled follow-up examination and adequate rate control after antiarrhythmic treatment initiation could not be evaluated.

Only dogs with additional AF presented with biventricular and right atrial dilation, and concomitant right-sided CHF and right atrial enlargement was the only significant predictor of AF after multivariate analysis. This result is consistent with findings of a previous study where dogs with AF were more likely to manifest signs of R-CHF than those without AF (Ward et al., 2019). Ascites is also an independent factor for decreased survival in dogs with DCM (Tidholm et al., 1997). In human medicine, AF is strongly related to reduced RV and RA function (Gorter et al., 2018) and RV dysfunction is associated with poor outcome in patients with L-CHF (Gorter et al., 2016). Histopathologic changes in DCM can affect both ventricles and therefore lead to four-chamber enlargement and left- and right-sided CHF (Tidholm et al., 2001), but R-CHF in Doberman Pinschers is not as common as in other breeds with DCM (Calvert et al., 1982). Dogs with advanced left heart disease causing severely increased left atrial pressure and left-sided CHF may also develop postcapillary pulmonary hypertension, leading to right ventricular pressure overload and potential R-CHF (Stepien, 2009; Ward et al., 2019). Furthermore, the consequences of AF, such as loss of atrial systole and decreased passive ventricular filling, can affect the right atrium at least as much as the left atrium. An acute increase in right atrial pressure might be more hemodynamically significant than a pressure increase in an already dilated left atrium, which could subsequently lead to R-CHF (Ward et al., 2019). Therefore, a strong interdependence could exist between AF and right ventricular function.

Calvert et al. (1997) evaluated the outcome of Doberman Pinschers with overt DCM in 1997 and compared survival times in dogs with and without additional AF (Calvert et al., 1997). Compared to the study by Calvert et al. (1997), the Doberman



**Fig. 1.** Kaplan-Meier survival statistics for Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy (DCM) and congestive heart failure (CHF) comparing the atrial fibrillation (AF) group and the control group. Dogs with additional AF had significantly shorter mean and median survival times than dogs without AF (AF group = 88.2/22 vs. control group = 150.1/98;  $P = 0.043$ ).



**Table 3**

Results of linear regression analysis to identify variables independently associated with atrial fibrillation (AF) in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy (DCM) and congestive heart failure (CHF).

Variable	P - Univariable linear regression	P - Multiple linear regression
Sex	0.422	–
Age	0.844	–
EDV/BSA	0.747	–
ESV/BSA	0.605	–
LVIDd	0.342	–
LVIDs	0.158	–
LA/Ao	0.077	–
LA diameter in short-axis	0.022*	0.249
Number of VPCs/24 h	0.441	–
Number of VT/24 h	0.171	–
Biventricular Dilation	< 0.001*	–
R-CHF	< 0.001*	0.808
RA dilation	< 0.001*	< 0.001 <sup>a</sup>

R - CHF, right-sided congestive heart failure; EDV/BSA and ESV/BSA, end-diastolic and end-systolic volume normalized to body surface area; LVIDd and LVIDs, left ventricular internal diameter in end-diastole and end-systole; LA, left atrium; LA/Ao, left atrial to aortic root ratio; RA, right atrium; VPCs, ventricular premature contractions; VT, ventricular tachycardia.

<sup>a</sup> P < 0.05.

Pinschers in our study had considerably longer survival times. The dogs in the control group lived twice as long and the dogs in the AF group lived almost three times as long as the dogs in the study by Calvert et al. (1997). This could be explained by the fact that the dogs in the previous study did not receive pimobendan, as it was not available at that time. Several studies have reported that pimobendan can prolong the time to onset of clinical signs (O'Grady et al., 2008; Summerfield et al., 2012) and extend survival (Fuentes, 2004; Summerfield et al., 2012). Pimobendan is a phosphodiesterase (PDE) III and V inhibitor with a calcium sensitizing effect which increases inotropy and acts as a peripheral vasodilator (O'Grady et al., 2008). An increase in contractility accompanied by a decrease in pre- and afterload, without further compromising the failing heart, could possibly explain increased survival times and delayed recurrence of CHF. Therefore, the use of pimobendan for Doberman Pinschers with overt DCM is indispensable and longer survival times can be interpreted as an improvement in medical treatment.

Almost half the study population ( $n = 20/48$ , 41.6%) died because of sudden cardiac death (SCD), which is twice the proportion reported by Calvert et al. (1997), but there was no relationship between AF and SCD in our study. A previous study of Doberman Pinschers with DCM reported that severe left ventricular volume overload was the best predictor of SCD (Kluser et al., 2016). Therefore, the high proportion of dogs with SCD in our study could be explained by severe left ventricular enlargement due to severe systolic dysfunction.

This study had several limitations. Due to its retrospective design, complete data, especially echocardiographic variables, were not available in all dogs. Echocardiographic evaluation of right heart enlargement was made based on subjective interpretation of two-dimensional images. Objective right heart measurements, such as tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) or right ventricular fractional area change (FAC), were not part of the standard echocardiographic evaluation at the time of data collection. Therefore, compared to an enlarged left ventricle or left atrium, mild dilation of the right heart chambers could possibly be underestimated. Masking to the presence or absence of AF was not possible and a potential bias in subjective estimation of right heart dimensions could not be ruled out completely. Pulmonary hypertension based on tricuspid regurgitation > 2.8 m/s or pulmonic insufficiency > 2.2 m/s (Johnson, 1999) was not diagnosed in this study, but due to the retrospective study design, this cannot be ruled out completely. Most of the Doberman Pinschers were examined after initial clinical stabilization;

therefore, cardiac dimensions could have been underestimated due to diuretic therapy. Recommendations for euthanasia were based on recurrence of CHF despite high daily doses of diuretics in dogs with severe clinical signs and poor prognosis; however, decisions for euthanasia were subjective and could have influenced survival times. Since all dogs died during the study period and cardiac-related death occurred in almost all dogs, predictors of cardiac-related death could only be determined using Cox proportional hazard regression analysis.

### Conclusions

AF in Doberman Pinschers with overt DCM significantly increased the risk of cardiac-related death. Dogs with additional AF had significantly shorter survival times than those without AF and significantly higher mean heart rates. Biventricular and right atrial dilation was only identified in dogs with AF; right atrial enlargement was a significant and strong predictor of AF on multivariate analysis. Survival times in Doberman Pinschers with overt DCM were longer than those reported in a previous study, which could have been associated with the use of pimobendan in our study; this could be interpreted as an improvement in medical management.

### 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

The study was not supported by a grant.

### References

- Bright, J.M., Martin, J.M., Mama, K., 2005. A retrospective evaluation of transthoracic biphasic electrical cardioversion for atrial fibrillation in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 7, 85–96.
- Brundel, B.J., Melnyk, P., Rivard, L., Nattel, S., 2005. The pathology of atrial fibrillation in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 7, 121–129.
- Calvert, C.A., Chapman Jr, W.L., Toal, R.L., 1982. Congestive cardiomyopathy in doberman pinscher dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 181, 598–602.
- Calvert, C.A., Pickus, C.W., Jacobs, G.J., Brown, J., 1997. Signalment, survival, and prognostic factors in doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11, 323–326.

- Calvert, C.A., Jacobs, G.J., Smith, D.D., Rathbun, S.L., Pickus, C.W., 2000. 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.
- Cha, Y.M., Redfield, M.M., Shen, W.K., Gersh, B.J., 2004. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: A vicious electromechanical cycle. *Circulation* 109, 2839–2843.
- Foster, S.F., Hunt, G.B., Thomas, S.P., Ross, D.L., Pearson, M.R., Malik, R., 2006. Tachycardia-induced cardiomyopathy in a young boxer dog with supraventricular tachycardia due to an accessory pathway. *Australian Veterinary Journal* 84, 326–331.
- Fuentes, V.L., 2004. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1145–1155.
- Gelzer, A.R., Kraus, M.S., 2004. Management of atrial fibrillation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1127–1144, vi.
- Gorter, T.M., Hoendermis, E.S., van Veldhuisen, D.J., Voors, A.A., Lam, C.S., Geelhoed, B., Willems, T.P., van Melle, J.P., 2016. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure* 18, 1472–1487.
- Gorter, T.M., van Melle, J.P., Rienstra, M., Borlaug, B.A., Hummel, Y.M., van Gelder, I.C., Hoendermis, E.S., Voors, A.A., van Veldhuisen, D.J., Lam, C.S.P., 2018. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: The impact of atrial fibrillation. *Journal of Cardiac Failure* 24, 177–185.
- Johnson, L., 1999. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 14, 231–236.
- Jung, S.W., Sun, W., Griffiths, L.G., Kittleson, M.D., 2016. Atrial fibrillation as a prognostic indicator in medium to large-sized dogs with myxomatous mitral valvular degeneration and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 51–57.
- 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.
- Kotecha, D., Piccini, J.P., 2015. Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *European Heart Journal* 36, 3250–3257.
- Lam, C.S.P., Santema, B.T., Voors, A.A., 2017. Atrial fibrillation in heart failure: A common and deadly combination. *Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure* 5, 575–577.
- Mausberg, T.B., Wess, G., Simak, J., Keller, L., Drogemuller, M., Drogemuller, C., Webster, M.T., Stephenson, H., Dukes-McEwan, J., Leeb, T., 2011. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. *PLoS One* 6, e20042.
- Menaut, P., Belanger, M.C., Beauchamp, G., Ponzio, N.M., Moise, N.S., 2005. Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. *Journal of Veterinary Cardiology* 7, 75–83.
- Middlekauff, H.R., Stevenson, W.G., Stevenson, L.W., 1991. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 84, 40–48.
- O'Grady, M.R., O'Sullivan, M.L., 2004. Dilated cardiomyopathy: An update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 1187–1207.
- O'Grady, M.R., Minors, S.L., O'Sullivan, M.L., Horne, R., 2008. Effect of pimobendan on case fatality rate in doberman pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 897–904.
- Owczarek-Lipska, M., Mausberg, T.B., Stephenson, H., Dukes-McEwan, J., Wess, G., Leeb, T., 2013. A 16-bp deletion in the canine *pd4k* gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman pinschers. *Animal Genetics* 44, 239.
- Pariaut, R., 2017. Atrial fibrillation: Current therapies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 47, 977–988.
- Pedro, B., Dukes-McEwan, J., Oyama, M.A., Kraus, M.S., Gelzer, A.R., 2018. Retrospective evaluation of the effect of heart rate on survival in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 86–92.
- Petric, A.D., Stabej, P., Zemva, A., 2002. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: Survival, causes of death and a pedigree review in a related line. *Journal of Veterinary Cardiology* 4, 17–24.
- Rishniw, M., Erb, H.N., 2000. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 429–435.
- Stepien, R.L., 2009. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 50 (Suppl 1), 34–43.
- Summerfield, N.J., Boswood, A., O'Grady, M.R., Gordon, S.G., Dukes-McEwan, J., Oyama, M.A., Smith, S., Patteson, M., French, A.T., Culshaw, G.J., et al., 2012. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the Protect study). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1337–1349.
- Thomas, W.P., Gaber, C.E., Jacobs, G.J., Kaplan, P.M., Lombard, C.W., Moise, N.S., Moses, B.L., 1993. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 247–252.
- Tidholm, A., Svensson, H., Sylven, C., 1997. Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 33, 364–368.
- Tidholm, A., Haggstrom, J., Borgarelli, M., Tarducci, A., 2001. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy Part 1: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *The Veterinary Journal* 162, 92–107.
- Ward, J., Ware, W., Vial, A., 2019. Association between atrial fibrillation and right-sided manifestations of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease or dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 21, 18–27.
- Weintraub, R.G., Semsarian, C., Macdonald, P., 2017. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet* 390, 400–414.
- 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., Maeurer, 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., Schulze, A., Geraghty, N., Hartmann, K., 2010c. Ability of a 5-minute electrocardiography (ecg) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ecg. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 367–371.
- 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 „Vorhofflimmern als prognostischer Faktor bei der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns im kongestiven Herzversagen“ konnte ein erhöhtes Risiko für einen kardial-bedingten Tod durch das zusätzliche Auftreten von Vorhofflimmern feststellen. Des Weiteren ist die Überlebenszeit bei diesen Patienten signifikant kürzer im Vergleich zu Dobermännern im gleichen Stadium der Erkrankung ohne gleichzeitiges Vorhofflimmern. Folglich kann das Auftreten von Vorhofflimmern bei Dobermännern mit DCM im CHF als negativ prognostischer Faktor angesehen werden. Eine Vergrößerung der kardialen Dimensionen, wie im Falle der Patienten dieser Studie, die sich alle im kongestiven Herzversagen befanden, führt zu strukturellen Umbauvorgängen der Atrien, wodurch die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt wird (KOTCHA & PICCINI, 2015). Dies konnte durch eine uni- und multivariate lineare Regressionsanalyse bestätigt werden, in der ausschließlich echokardiographische Parameter zur Beurteilung der kardialen Dimensionen und insbesondere der atrialen Größe mit der Entstehung von Vorhofflimmern assoziiert waren. Außerdem konnten strukturelle Veränderungen des rechten Herzens nur in Zusammenhang mit Vorhofflimmern festgestellt werden.

### **1. Vorhofflimmern**

Bei 47,9 % der Patienten dieser Studie konnte zusätzliches Vorhofflimmern befundet und mittels Cox-Regressionsanalyse eine Hazard Ratio von 2,371 ermittelt werden. Dies bedeutet, dass für Dobermänner mit DCM im CHF ein 2,371-fach erhöhtes Risiko für einen kardial-bedingten Tod im Vergleich zu Dobermännern im gleichen Stadium der Erkrankung ohne Vorhofflimmern besteht. Bei Hunden großer Rassen mit Mitralklappenendokardiose im CHF konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen kardial-bedingten Tod bei zusätzlichem Vorhofflimmern mit einer Hazard Ratio von 2,544 festgestellt werden (JUNG et al., 2016). Auch in der Humanmedizin ist das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten im Herzversagen mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden (MIDDLEKAUFF et al., 1991; SWEDBERG et al., 2005).

Andere veterinärmedizinische Studien konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und einer erhöhten Mortalitätsrate bei Hunden verschiedener Rassen mit DCM feststellen (MONNET et al., 1995; TIDHOLM et al., 1997).

Außerdem konnte für Dobermänner mit zusätzlichem Vorhofflimmern eine signifikant kürzere Überlebenszeit ermittelt werden, was bereits durch Calvert et al. im Jahr 1997 nachgewiesen wurde (CALVERT et al., 1997a). Auch bei Hunden verschiedener Rassen mit DCM konnte eine Tendenz zu kürzeren Überlebenszeiten für Patienten mit Vorhofflimmern beobachtet werden, dieses Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (BORGARELLI et al., 2006). Eine mögliche Erklärung für die negativ prognostische Aussagekraft des Vorhofflimmerns ist die Tatsache, dass diese Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz aufwiesen. Diese betrug in dieser Studie bei den Patienten mit Vorhofflimmern 201 Schläge/Minute und bei der Kontrollgruppe jedoch nur 132 Schläge/Minute. Eine schnelle und unregelmäßige ventrikuläre Aktivität kann die kardiale Funktion weiter beeinträchtigen und zu einer Reduktion der systolischen Funktion und der diastolischen ventrikulären Füllung führen (MC ENTEE et al., 2001; PARIAUT, 2017). Dadurch kann bei Patienten mit DCM, die bereits eine systolische Dysfunktion aufweisen, die klinische Situation weiterhin verschlechtert werden. Folglich zeigen Patienten mit einer höheren mittleren Herzfrequenz eine signifikant kürzere Überlebenszeit, welche jedoch durch eine adäquate Therapie zur Frequenzkontrolle verlängert werden kann (PEDRO et al., 2018). Ziel der Therapie ist es daher, die mittlere Herzfrequenz auf  $< 160$  Schläge/Minute zu senken (JUNG et al., 2016).

Des Weiteren kann eine aggressivere Therapiestrategie, bei der die mittlere Frequenz auf  $< 125$  Schläge/Minute gesenkt wird, die Überlebenszeit signifikant verlängern (PEDRO et al., 2018). Der Einsatz des Herzglykosides Digoxin oder des Calcium-Kanal-Blockers Diltiazem alleine ist jedoch vor allem in Phasen mit gesteigerter adrenerger Aktivität, wie beispielsweise bei körperlicher Anstrengung, nicht ausreichend, um die Frequenz adäquat zu senken (PARIAUT, 2017). Daher wird eine Kombination aus beiden Medikamenten empfohlen, um eine signifikante Frequenzkontrolle zu bewirken (JUNG et al., 2016).



Aufgrund der engen therapeutischen Breite von Digoxin und der direkten Beeinflussung des Aktionspotentials des AV-Knotens und des gleichzeitigen negativ inotropen Effekts von Diltiazem kann diese Kombination jedoch zur Ausbildung von AV-Blöcken oder zur einer Reduktion des systemischen Blutdruckes führen (GELZER & KRAUS, 2004). Um eine aggressivere Frequenzsenkung zu erzielen, wird daher der Einsatz des Kalium-Kanal-Blockers Sotalol, welches auch gleichzeitig einen Beta-Blocker Effekt aufweist, oder des Breitband-Antiarrhythmikums Amiodaron in Betracht gezogen. Beta-Blocker sind die Medikamente der Wahl zur Therapie des Vorhofflimmerns in der Humanmedizin, da dadurch eine bessere Frequenzkontrolle bewirkt werden kann als durch die Verwendung von Digoxin (KIRCHHOF et al., 2016). Des Weiteren kann durch den Einsatz eines Beta-Blockers die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert werden (GELZER & KRAUS, 2004). Durch die Verwendung von Sotalol können außerdem gleichzeitig auftretende maligne ventrikuläre Arrhythmien therapiert werden, was bei der DCM des Dobermanns häufig der Fall ist (GLATZMEIER & WESS, 2012; PARIAUT, 2017). Jedoch sollte bei Dobermännern mit systolischer Dysfunktion aufgrund der negativ inotropen Wirkung die Therapie mit einem Betablocker eingeschlichen werden (MOISE et al., 2009). Durch den Einsatz von Amiodaron bei Patienten mit Vorhofflimmern kann die mittlere Frequenz um 20-50 % gesenkt werden, wodurch eine aggressive Frequenzkontrolle erzielt werden kann und gleichzeitig auch eine Konversion in einen Sinusrhythmus möglich ist (SAUNDERS et al., 2006). Außerdem ist der negativ inotrope Effekt bei Verwendung von Amiodaron deutlich geringer im Vergleich zu Diltiazem, weshalb dieses eine gute Variante bei Patienten im CHF darstellt (GELZER & KRAUS, 2004). Eine Therapie ventrikulärer Arrhythmien ist durch den Einsatz von Amiodaron ebenfalls möglich (MOISE et al., 2009). Jedoch sollten bei einem Langzeit-Einsatz von Amiodaron immer die bereits beschriebenen Nebenwirkungen beachtet werden (PARIAUT, 2017).

Da bereits 50 % der Patienten dieser Studie in den ersten drei Wochen nach Therapiebeginn verstorben sind, konnten Kontrolltermine nicht mehr wahrgenommen und somit eine adäquate therapeutische Frequenzkontrolle in den meisten Fällen nicht beurteilt werden. Außerdem war die Patientenzahl zu gering, um den Effekt der verschiedenen Antiarrhythmika statistisch zu vergleichen.

Da Vorhofflimmern bei Dobermännern mit DCM im CHF somit als negativ prognostischer Faktor angesehen werden kann, wurde eine uni- und multivariate lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um mögliche Parameter zu identifizieren, die das Auftreten von Vorhofflimmern vorhersagen können. Nach Berücksichtigung dreizehn verschiedener Variablen erreichten nach Durchführung der univariaten linearen Regressionsanalyse nur Parameter zur Beurteilung der kardialen Dimensionen, wie der Durchmesser des linken Atriums gemessen in der rechts-parasternalen Kurzachse oder eine Dilatation des rechten Atriums oder des rechten Ventrikels, und das Auftreten von rechtsseitigem CHF eine statistische Signifikanz. Nach Durchführung der multivariaten linearen Regressionsanalyse konnte nur eine Dilatation des rechten Atriums als einzige Variable als statistisch signifikant angesehen werden ( $p < 0.001$ ). Dieser Befund steht in Einklang mit den Ergebnissen einer Studie mit Hunden verschiedener Rassen mit DCM oder Mitralklappenendokardiose im CHF, in der das Auftreten von Vorhofflimmern signifikant häufiger mit strukturellen Veränderungen des rechten Herzens verbunden war und Vorhofflimmern als stärkster Prädiktor für das rechtsseitige CHF ermittelt werden konnte (WARD et al., 2019).

## **2. Biventrikuläre DCM**

Eine zusätzliche Dilatation des rechten Ventrikels und des rechten Atriums konnte bei 25 % der Patienten festgestellt werden. Hierbei handelt es sich jedoch ausschließlich um Patienten, welche gleichzeitig auch Vorhofflimmern aufwiesen. Bei Patienten der Kontrollgruppe, die kein Vorhofflimmern zeigten, konnten auch keine strukturellen Veränderungen des rechten Herzens festgestellt werden. Somit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens einer rechtsventrikulären oder -atrialen Dilatation ( $p < 0.001$ ). Außerdem konnte, wie bereits erwähnt, eine Dilatation des rechten Atriums als einziger Prädiktor des Vorhofflimmerns nach multivariater linearer Regressionsanalyse ermittelt werden.

Eine mögliche Erklärung für die Ausbildung einer biventrikulären DCM ist die Tatsache, dass histopathologische Veränderungen neben dem linken Ventrikel auch den rechten Ventrikel betreffen können und dies somit zu einer Dilatation beider Ventrikel und beider Atrien und folglich zur Ausbildung des links- und rechtsseitigen CHF führen kann (TIDHOLM et al., 2001).

Außerdem kann eine weit vorangeschrittene Erkrankung des linken Herzens aufgrund einer Erhöhung des links-atrialen Druckes zur Ausbildung einer postkapillären pulmonären Hypertension führen. Diese kann aufgrund einer Drucküberladung des rechten Ventrikels dessen Dilatation und die Entwicklung des rechtsseitigen CHF zur Folge haben (STEPIEN, 2009; WARD et al., 2019). Des Weiteren beeinträchtigt der mit dem Vorhofflimmern verbundene Verlust der atrialen Systole und die reduzierte passive ventrikuläre Füllung beide Atrien gleichermaßen. Jedoch hat das plötzliche Auftreten des Vorhofflimmerns und eine daraus resultierende akute Erhöhung des rechts-atrialen Druckes vermutlich schwerwiegendere hämodynamische Auswirkungen zur Folge als eine Druckerhöhung in einem bereits dilatierten linken Atrium (WARD et al., 2019). Demzufolge besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Vorhofflimmern und strukturellen Veränderungen des rechten Herzens unabhängig von der genauen Ursache. In der Humanmedizin kann eine starke Korrelation zwischen Vorhofflimmern und einer Reduktion der rechts-ventrikulären und rechts-atrialen Funktion festgestellt werden, welche wiederum mit einem schlechteren Outcome bei Patienten im linksseitigen Herzversagen assoziiert ist (GORTER et al., 2016; GORTER et al., 2018). Auch in der Tiermedizin ist die Ausbildung von Aszites bei Hunden mit DCM mit einer reduzierten Überlebenszeit verbunden (TIDHOLM et al., 1997).

### **3. Überlebenszeit**

Die Überlebenszeit der Patienten vom Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bis zum Auftreten des kardial-bedingten Todes wurde mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zwei Dobermänner, die aufgrund einer nicht-kardialen Ursache euthanasiert wurden, wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Die mittlere und mediane Überlebenszeit für Dobermänner mit zusätzlichem Vorhofflimmern beträgt 88 und 22 Tage und für die Kontrollgruppe 150 und 98 Tage. Somit ist die Überlebenszeit für Dobermänner mit zusätzlichem Vorhofflimmern signifikant kürzer, was mittels Log-Rank-Test bestätigt wurde ( $p = 0.043$ ). Folglich ist das Auftreten von Vorhofflimmern bei Dobermännern mit DCM im CHF mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Bereits im Jahr 1997 konnten kürzere Überlebenszeiten für Dobermänner mit zusätzlichem Vorhofflimmern nachgewiesen werden (CALVERT et al., 1997a).

Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurden jedoch generell kürzere Überlebenszeiten von Calvert et al. ermittelt. So lebten die Patienten mit Vorhofflimmern in der vorliegenden Studie dreimal so lange und die Patienten der Kontrollgruppe zweimal so lange wie die Dobermänner in der Studie von Calvert et al. (CALVERT et al., 1997a). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass die Dobermänner in der Studie von Calvert et al. nicht mit Pimobendan behandelt wurden, da dieses zur damaligen Zeit nicht verfügbar war und somit nicht zum Standard-Protokoll der Therapie des CHF gehörte. Mittlerweile konnte jedoch bewiesen werden, dass der Einsatz von Pimobendan sowohl die Zeit bis zum Auftreten klinischer Symptome in der okkulten Phase der DCM verzögert (SUMMERFIELD et al., 2012), als auch die Überlebenszeit von Dobermännern im CHF signifikant verlängert (O'GRADY et al., 2008). Pimobendan ist ein Phosphodiesterase-3-Hemmer und Calcium-Sensitizer, welcher eine Steigerung der Inotropie und eine periphere Vasodilatation zur Folge hat (FUENTES, 2004). Eine Zunahme der Kontraktilität bei gleichzeitiger Reduktion der Vor- und Nachlast führt vermutlich zu einer Entlastung des bereits beeinträchtigten Herzens, wodurch der positive Effekt auf die Überlebenszeit und die Verzögerung des Wiederauftretens klinischer Symptome erklärt werden könnte. Daher ist der Einsatz von Pimobendan zur Therapie des CHF zum aktuellen Zeitpunkt unverzichtbar und die Ergebnisse dieser Studie können als Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen interpretiert werden.

#### **4. Todesursachen**

Der Großteil der Dobermänner dieser Studie verstarb während des Studienzeitraumes an einer kardial bedingten Ursache, wobei 41,6 % der Tiere am plötzlichen Sekudentod und nur 8,3 % an den Folgen des CHF verstarben. Außerdem wurden 45,8 % der Dobermänner aufgrund wieder auftretender Symptome des CHF trotz hoch dosierter Entwässerungstherapie euthanasiert. Nur 4,2 % der Studienpopulation wurde aufgrund einer nicht kardial bedingten Ursache (Neoplasie) euthanasiert. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dobermännern mit Vorhofflimmern und der Kontrollgruppe bezüglich der Todesursache festgestellt werden ( $p = 0.990$ ). Die Anzahl der Dobermänner, die am plötzlichen Sekudentod verstarb, ist somit doppelt so hoch wie in der bereits erwähnten Studie von Calvert et al. (CALVERT et al., 1997a).

Dobermänner mit einer linksventrikulären Volumenüberladung als Folge der systolischen Dysfunktion haben ein stark erhöhtes Risiko, an einem plötzlichen Sekudentod zu versterben (KLUSER et al., 2016). Da sich alle Hunde in der vorliegenden Studie im CHF befanden, kann die hohe Inzidenz des plötzlichen Sekudentodes in dieser Studienpopulation durch die gleichzeitige Dilatation des linken Ventrikels erklärt werden. Außerdem kann durch eine Therapie mit Pimobendan im CHF die Zeit bis zum Wiederauftreten klinischer Symptome verlängert werden (O'GRADY et al., 2008), wodurch in dieser Studie womöglich auch die Zeit bis zur Entscheidung einer Euthanasie oder bis zum Eintreten des kardialen Todes als Folge des CHF verzögert wurde. Die Dobermänner in der Studie von Calvert et al. (CALVERT et al., 1997a) wurden nicht mit Pimobendan behandelt, weshalb eine Euthanasie oder der Tod aufgrund des CHF vermutlich bereits zu einem früheren Zeitpunkt eintrat. Dies kann weiterhin durch die Wahl des verwendeten Antiarrhythmikums beeinflusst worden sein. So wurden die Dobermänner in der Studie von Calvert et al. (CALVERT et al., 1997a) hauptsächlich mit Digoxin behandelt, wohingegen eine aggressivere antiarrhythmische Therapie, wie in der vorliegenden Studie mit Sotalol oder Amiodaron, möglicherweise auch einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Folglich kann aufgrund dieser Tatsachen der hohe prozentuale Anteil an Patienten in der Studie von Calvert et al. (CALVERT et al., 1997a), die an den Folgen des CHF verstorben sind oder euthanasiert wurden und die gleichzeitige niedrige Inzidenz des plötzlichen Sekudentodes im Vergleich zu der vorliegenden Studie erklärt werden. Da für Dobermänner mit Volumenüberladung des linken Ventrikels bei gleichzeitigem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien das größte Risiko für einen plötzlichen Sekudentod besteht (KLUSER et al., 2016), sollte daher bei jedem Dobermann mit echokardiographisch evidenter DCM auch ein Langzeit-EKG durchgeführt werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko frühzeitig zu erkennen und adäquat zu therapieren.

## 5. Limitationen

Die vorliegende Studie weist Limitationen auf, die die Ergebnisse beeinflusst haben können. Die Beurteilung der Dilatation des rechten Herzens basiert ausschließlich auf subjektiven Einschätzungen der echokardiographischen Aufnahmen. Eine objektive Bewertung der Kammerdimensionen des rechten Herzens anhand von echokardiographischen Messwerten wie Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) (VISSER et al., 2018) oder Fractional Area Change (FAC) (CHETBOUL et al., 2018) war zum Zeitpunkt der Patientenakquirierung nicht Teil der Standard-Untersuchung. Daher ist es möglich, dass eine geringgradige Vergrößerung des rechten Herzens im Vergleich zu den gleichzeitig dilatierten Kammerdimensionen des linken Herzens möglicherweise unterschätzt wurde. Des Weiteren wurde eine pulmonäre Hypertension als mögliche Differentialdiagnose einer Rechtsherz-Dilatation anhand von echokardiographischen Kriterien, wie die Geschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz  $> 2,8$  m/s oder einer Pulmonalklappeninsuffizienz  $> 2,2$  m/s (JOHNSON, 1999), bei keinem der Studienpatienten diagnostiziert, jedoch kann dies aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Einige Dobermänner dieser Studie wurden mit hochgradiger Dyspnoe vorgestellt, weshalb eine ausführliche echokardiographische Untersuchung zum Wohle des Patienten erst nach initialen klinischen Stabilisierungsmaßnahmen möglich war. Die dafür eingesetzte Entwässerungstherapie kann zu einer Reduktion der kardialen Dimensionen führen, wodurch diese womöglich in der nachfolgenden Untersuchung unterschätzt wurden. Dies gilt auch für Dobermänner, die bereits vor Präsentation in der Medizinischen Kleintierklinik durch den behandelnden Haustierarzt mit Diuretika antherapiert wurden.

Die Entscheidung zur Euthanasie mancher Patienten wurde anhand von wiederkehrenden klinischen Symptomen des CHF trotz hoher Dosierung der Entwässerungstherapie und dem damit verbundenen schwerwiegenden Zustand des Patienten und der gleichzeitigen schlechten Prognose getroffen. Dies ist jedoch eine subjektive Entscheidung, welche die genaue Überlebenszeit der Patienten beeinflusst haben kann.

Aufgrund der Tatsache, dass alle Dobermänner während des Studienzeitraumes verstarben und dies bei 95,8 % der Patienten aufgrund einer kardialen Genese eintrat, war die Durchführung einer linearen Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren eines kardial bedingten Todes nicht möglich und es wurden mittels Cox-Regressionsanalyse Risikofaktoren bestimmt.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) des Dobermanns ist mit einer europaweiten Prävalenz von 58,2 % eine der häufigsten Herzerkrankungen des Hundes (WESS et al., 2010a). Im okkulten Stadium (Stadium B) der Erkrankung, in dem noch keine klinischen Symptome auftreten, können bereits echo- und elektrokardiographische Veränderungen, wie eine systolische Dysfunktion und/oder ventrikuläre Arrhythmien, festgestellt werden (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2017). Im nachfolgenden overtten Stadium (Stadium C) befinden sich die Tiere im kongestiven Herzversagen (CHF) und es kommt zur Ausbildung eines kardiogenen Lungenödems und seltener eines Pleuralerguss und Aszites mit entsprechender klinischer Symptomatik (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a). Eine atriale Dilatation führt zu strukturellen Umbauvorgängen und daraus resultierenden Fibrosierungen des atrialen Myokards. Dadurch wird die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt, welches vor allem im CHF diagnostiziert werden kann (BRUNDEL et al., 2005; PARIAUT, 2017). Bei Hunden großer Rassen mit Mitralklappenendokardiose im CHF ist das Auftreten von Vorhofflimmern mit einer höheren Mortalitätsrate und einer kürzeren Überlebenszeit verbunden (JUNG et al., 2016). Außerdem ist dieses häufig mit einer gleichzeitigen Beeinträchtigung des rechten Herzens und der Ausbildung des rechtseitigen CHF assoziiert (WARD et al., 2019).

Aktuell gibt es lediglich eine Studie aus dem Jahr 1997 (CALVERT et al., 1997a), die den Einfluss von Vorhofflimmern bei Dobermännern mit DCM im CHF auf die Überlebenszeit untersucht hat. In den letzten Jahren haben jedoch einige therapeutische Veränderungen stattgefunden, denen ein positiver Effekt auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte (O'GRADY et al., 2008; SUMMERFIELD et al., 2012). Daher war es Ziel dieser Studie, den Effekt von Vorhofflimmern bei Dobermännern mit DCM im CHF auf die Überlebenszeit erneut zu evaluieren und dessen Rolle als prognostischer Faktor zu ermitteln. Des Weiteren wurden Prädiktoren bestimmt, mit deren Hilfe die Entstehung von Vorhofflimmern vorhergesagt werden kann.

Hierfür wurde eine retrospektive Datenauswertung von Dobermännern mit DCM im CHF durchgeführt, die gleichzeitig Teil einer fortlaufenden prospektiven Studie waren.



Eine klinische Untersuchung, 24-Stunden-Elektrokardiographie und Echokardiographie wurden durchgeführt. Die Diagnose des kongestiven Herzversagens wurde aufgrund eines diagnostizierten Lungenödems auf Röntgenaufnahmen des Brustkorbes und zusätzlichem Pleuralerguss oder Aszites in Ultraschalluntersuchungen des Abdomens und der Pleurahöhle gestellt. Nach Auswertung dieser Untersuchungen wurden die Patienten mit DCM im CHF in zwei Gruppen eingeteilt und statistisch verglichen. So entwickelten dreiundzwanzig Dobermänner zusätzliches Vorhofflimmern (Vorhofflimmern- Gruppe), während es bei fünfundzwanzig Patienten nie zur Ausbildung von Vorhofflimmern kam (Kontrollgruppe).

Mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test konnte eine signifikant kürzere Überlebenszeit für Dobermänner der Vorhofflimmern-Gruppe ermittelt werden ( $p = 0.043$ ). So betrug die mittlere und mediane Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum kardial bedingten Tod für Dobermänner mit Vorhofflimmern 88,2 und 22,0 Tage. Die Patienten der Kontrollgruppe hingegen wiesen eine mittlere und mediane Überlebenszeit von 150,7 und 98,0 Tagen auf. Für das Auftreten von Vorhofflimmern konnte eine Hazard Ratio von 2,317 ermittelt werden ( $p = 0.021$ ), was bedeutet, dass das Risiko für einen kardial bedingten Tod bei Patienten mit zusätzlichem Vorhofflimmern 2,317-fach erhöht ist. Eine gleichzeitige Vergrößerung der kardialen Dimensionen des rechten Herzens konnte nur bei Patienten der Vorhofflimmern-Gruppe festgestellt werden und eine rechtsatriale Dilatation war der einzige statistisch signifikante Prädiktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern nach multivariater linearer Regressionsanalyse ( $p < 0.001$ ). Außerdem zeigten Dobermänner mit zusätzlichem Vorhofflimmern eine signifikant höhere mittlere Herzfrequenz (201 Schläge/Minute) im Vergleich zur Kontrollgruppe (132 Schläge/Minute,  $p < 0.001$ ).

Demzufolge ist das Auftreten von Vorhofflimmern bei Dobermännern mit DCM im CHF mit einer kürzeren Überlebenszeit und einem größeren Risiko für einen kardial bedingten Tod verbunden und kann somit als negativ prognostischer Faktor angesehen werden. Des Weiteren wird zu einer intensiveren Frequenzkontrolle geraten, um eine längere Überlebenszeit zu erzielen.

## VI. SUMMARY

Dilated Cardiomyopathy (DCM) in Doberman Pinschers is one of the most common cardiac diseases in dogs with a prevalence of 58.2 % in Europe (WESS et al., 2010a). In stage B of the disease the dogs do not experience any cardiac-related symptoms, but structural and electrical changes such as systolic dysfunction and ventricular arrhythmias can be evident (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2017). The subsequent stage C is characterized by clinical signs of congestive heart failure (CHF) due pulmonary edema. Some dogs may also present with additional right-sided CHF leading to pleural effusion or ascites (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a). Atrial dilation in CHF leads to structural remodeling and interstitial fibrosis of the atrial myocardium which can promote the onset of atrial fibrillation (BRUNDEL et al., 2005; PARIAUT, 2017). The development of atrial fibrillation is associated with a high mortality rate and shorter survival times in large breed dogs with myxomatous mitral valve disease in CHF (JUNG et al., 2016). Furthermore, deterioration of right heart function leading to right-sided CHF can be related to the presence of atrial fibrillation (WARD et al., 2019).

To date only one study was performed in 1997 which evaluated the impact of atrial fibrillation on survival times in Doberman Pinschers with DCM in CHF (CALVERT et al., 1997a). However, in the subsequent years the standard therapeutic protocols were modified with evidence of positive effects on survival times (O'GRADY et al., 2008; SUMMERFIELD et al., 2012). Therefore, the aim of this study was to evaluate the current impact of atrial fibrillation on survival times in Doberman Pinschers with DCM and first onset of CHF and to determine its role as a prognostic factor. A second objective of this study was to assess predictors for the development of atrial fibrillation.

A retrospective database search was performed to identify Doberman Pinschers with DCM in CHF from a larger cohort of Doberman Pinschers participating in a continuing prospective longitudinal study. A physical examination, Holter-monitoring and echocardiography was performed in every dog and CHF was diagnosed by radiographic evidence of pulmonary edema and ultrasonographic detection of pleural effusion or ascites. After evaluation of these examinations the patients were classified into two groups and statistical analysis was performed.

Twenty-three Doberman Pinschers development additional atrial fibrillation (AF group) whereas atrial fibrillation could never be detected in the remaining twenty-five dogs (control group).

Kaplan-Meier analysis and log-rank test revealed significantly shorter survival times for the Doberman Pinschers in the AF group ( $p = 0.043$ ). The mean and median survival times from the timepoint of diagnosis until cardiac-related death was 88.2 and 22.0 days for Doberman Pinschers with additional atrial fibrillation and 150.7 and 98.0 days for the dogs in the control group. A hazard ratio of 2.317 for the presence of atrial fibrillation was calculated which indicates that the risk for cardiac-related death in patients with additional atrial fibrillation increases by a factor of 2.317 compared to the control group. Concurrent enlargement of right heart dimensions was only present in patients with atrial fibrillation and right atrial dilation was the only significant predictor of atrial fibrillation after multivariate analysis ( $p < 0.001$ ). Doberman Pinschers in the AF group showed significantly higher mean heart rates (201 beats/minute) compared to the control group (132 beats/minute,  $p < 0.001$ ).

In conclusion, the presence of atrial fibrillation in Doberman Pinschers with DCM in CHF is associated with shorter survival times and a higher risk for cardiac-related death. Therefore, it can be considered as a negative prognostic factor and a more intensive rate control strategy might successfully increase survival time.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Adin D, DeFrancesco TC, Keene B, Tou S, Meurs K, Atkins C, Aona B, Kurtz K, Barron L, Saker K. Echocardiographic phenotype of canine dilated cardiomyopathy differs based on diet type. *J Vet Cardiol* 2019; 21: 1-9.
- Ames M, Atkins C. Beyond furosemide: the role of diuretics in congestive heart failure part 2 - spironolactone. *Today's Veterinary Practice* 2016a; 6: 87-91.
- Ames M, Atkins C. Beyond furosemide: the role of diuretics in congestive heart failure part 1 - torsemide. *Today's Veterinary Practice* 2016b; 6: 99-106.
- Bahler RC. Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest* 2002; 121: 1016-9.
- Beaumier A, Rush JE, Yang VK, Freeman LM. Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 944-50.
- Beaumier A, Robinson SR, Robinson N, Lopez KE, Meola DM, Barber LG, Bulmer BJ, Calvalido J, Rush JE, Yeri A, Das S, Yang VK. Extracellular vesicular microRNAs as potential biomarker for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Vet Intern Med* 2020;
- Becker NP, Muller J, Gottel P, Wallukat G, Schimke I. Cardiomyopathy - An approach to the autoimmune background. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 269-86.
- 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.
- BENCH. 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.
- Bigger JT, Jr., Wenger TL, Heissenbuttel RH. Limitations of the Lown grading system for study of human ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1977; 93: 727-9.
- 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.

- Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, Investigators A. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2018; 64: 1347-60.
- Borgarelli M, Tarducci A, Tidholm A, Haggstrom J. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part II: pathophysiology and therapy. *Vet J* 2001; 162: 182-95.
- Borgarelli M, Santilli RA, Chiavegato D, D'Agnolo G, Zanatta R, Mannelli A, Tarducci A. Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 104-10.
- 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.
- 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, Martin JM, Mama K. A retrospective evaluation of transthoracic biphasic electrical cardioversion for atrial fibrillation in dogs. *J Vet Cardiol* 2005; 7: 85-96.
- Bright JM, zumBrunnen J. Chronicity of atrial fibrillation affects duration of sinus rhythm after transthoracic cardioversion of dogs with naturally occurring atrial fibrillation. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 114-9.
- Bright JM, Martin J. Cardioversion. In: Kirk's current veterinary therapy. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, MO: Saunders Elsevier 2009: 139-43.
- Brundel BJ, Melnyk P, Rivard L, Nattel S. The pathology of atrial fibrillation in dogs. *J Vet Cardiol* 2005; 7: 121-9.
- Bulmer B. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Vasodilators. In: Textbook of veterinary internal medicine. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, MO: Saunders Elsevier 2010:
- Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 598-602.
- Calvert CA. Dilated congestive cardiomyopathy in doberman pinschers. *Comp Cond Educ Pract* 1986; 8: 417-30.
- Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 293-7.

- Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, 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 pathological findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1997b; 210: 505-11.
- Calvert CA, Jacobs GJ, Medleau L, Pickus CW, Brown J, McDermott M. Thyroid-stimulating hormone stimulation tests in cardiomyopathic Doberman pinschers: a retrospective study. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 343-8.
- Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 2000a; 216: 34-9.
- Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc* 2000b; 217: 1328-32.
- Calvert CA, 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: Kirk's current veterinary therapy. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, MO: 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; 81: 620-5.
- Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004; 109: 2839-43.
- Chetboul V, Damoiseaux C, Lefebvre HP, Concordet D, Desquilbet L, Gouni V, Poissonnier C, Pouchelon JL, Tissier R. Quantitative assessment of systolic and diastolic right ventricular function by echocardiography and speckle-tracking imaging: a prospective study in 104 dogs. *J Vet Sci* 2018; 19: 683-92.
- Cote E. Feline Congestive Heart Failure: Current Diagnosis and Management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017; 47: 1055-64.

- COVE. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 243-52.
- DeFrancesco TC, Rush JE, Rozanski EA, Hansen BD, Keene BW, Moore DT, Atkins CE. Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 243-50.
- DeFrancesco TC. Management of cardiac emergencies in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43: 817-42.
- 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.
- Dutton E, Carmichael N, Michal U, Cripps PJ, Boswood A. Serum cardiac troponin I concentrations in dogs with generalised seizures. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 167-73.
- 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.
- Foster SF, Hunt GB, Thomas SP, Ross DL, Pearson MR, Malik R. Tachycardia-induced cardiomyopathy in a young Boxer dog with supraventricular tachycardia due to an accessory pathway. *Aust Vet J* 2006; 84: 326-31.
- Freeman LM, Stern JA, Fries R, Adin DB, Rush JE. Diet-associated dilated cardiomyopathy in dogs: what do we know? *J Am Vet Med Assoc* 2018; 253: 1390-4.
- 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. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1145-55.
- Gavaghan BJ, Kittleson MD. Dilated cardiomyopathy in an American cocker spaniel with taurine deficiency. *Aust Vet J* 1997; 75: 862-8.
- Gelzer AR, Kraus MS. Management of atrial fibrillation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1127-44, vi.
- Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, Hemsley SA, Moise NS. Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: a randomized cross-over study. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 93-106.

- Geraghty N, Wess G. Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Tierärztliche Fakultät der LMU München 2011: 1-107.
- 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. Tierärztliche Fakultät der LMU München 2012: 1-115.
- Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B, Willems TP, van Melle JP. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 2016; 18: 1472-87.
- Gorter TM, van Melle JP, Rienstra M, Borlaug BA, Hummel YM, van Gelder IC, Hoendermis ES, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Lam CSP. Right Heart Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Impact of Atrial Fibrillation. J Card Fail 2018; 24: 177-85.
- 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.
- Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. J Vet Intern Med 2019; 33: 783-91.
- 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: principles and clinical practice. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, PA: W.B. Saunders 1999: 205-15.
- Hauschild S, Wess G. Reproduzierbarkeit von Holter-EKGs beim Dobermann. Tierärztliche Fakultät der LMU München 2018: 1-103.
- 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.
- 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.



- IMPROVE. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 234-42.
- 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.
- Johnson L. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999; 14: 231-6.
- Jung SW, Sun W, Griffiths LG, Kittleson MD. Atrial Fibrillation as a Prognostic Indicator in Medium to Large-Sized Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Degeneration and Congestive Heart Failure. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 51-7.
- Jung SW, Newhard DK, Harrelson K. Transvenous electrical cardioversion of atrial fibrillation in two dogs. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 175-81.
- Keene B, Bonagura JD. Management of heart failure in dogs. In: Kirk's current veterinary therapy Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, MO: Saunders Elsevier 2009: 769-80.
- Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Haggstrom J, Fuentes VL, Oyama MA, Rush JE, Stepien R, Uechi M. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1127-40.
- Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 365-71.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18: 1609-78.
- Kittleson MD. Primary myocardial disease leading to chronic myocardial failure and/or arrhythmia (dilated cardiomyopathy and related diseases). In: Small animal cardiovascular medicine. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis, MO: Mosby 1998a:
- Kittleson MD. Pathophysiology of heart failure. In: Small animal cardiovascular medicine. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis, MO: Mosby 1998b:

- 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.
- Koch J, Pedersen HD, Jensen AL, Flagstad A, Poulsen K. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and symptomatic dilated cardiomyopathy. *Res Vet Sci* 1995; 59: 172-5.
- Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015; 36: 3250-7.
- Kovacevic' A, Duras M, Gomercic' T. Contribution to standardisation of heart rate and electrocardiographic values in Doberman Pinschers. *Vet Arh* 1999; 69: 211-19.
- 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*. Oyama MA, Tilley LP, Sleeper MM, Smith FWK, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 313-29.
- Lam CSP, Santema BT, Voors AA. Atrial Fibrillation in Heart Failure: A Common and Deadly Combination. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 575-7.
- Langhorn R, Thawley V, Oyama MA, King LG, Machen MC, Trafny DJ, Willesen JL, Tarnow I, Kjelgaard-Hansen M. Prediction of long-term outcome by measurement of serum concentration of cardiac troponins in critically ill dogs with systemic inflammation. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1492-7.
- Langhorn R, Willesen JL, Tarnow I, Kjelgaard-Hansen M, Koch J. Cardiac troponin I in three cat breeds with hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Rec* 2016; 178: 532.
- Langhorn R, Willesen JL. Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 36-50.
- Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-42.
- MacKie BA, Stepien RL, Kellihan HB. Retrospective analysis of an implantable loop recorder for evaluation of syncope, collapse, or intermittent weakness in 23 dogs (2004-2008). *J Vet Cardiol* 2010; 12: 25-33.

- Magnusson PM, Olszowka M, Wallhagen M, Koyi H. Outcome of implantable loop recorder evaluation. *Cardiol J* 2018; 25: 363-70.
- Mansilla WD, Marinangeli CPF, Ekenstedt KJ, Larsen JA, Aldrich G, Columbus DA, Weber L, Abood SK, Shoveller AK. Special topic: The association between pulse ingredients and canine dilated cardiomyopathy: addressing the knowledge gaps before establishing causation1. *J Anim Sci* 2019; 97: 983-97.
- Martin MW, Stafford Johnson MJ, Strehlau G, King JN. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *J Small Anim Pract* 2010; 51: 428-36.
- 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.
- Menaut P, Belanger MC, Beauchamp G, Ponzio NM, Moise NS. Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. *J Vet Cardiol* 2005; 7: 75-83.
- Meurs K. Myocardial disease: Canine. In: Textbook of veterinary internal medicine. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, MO: Saunders Elsevier 2010:
- Meurs KM, Magnon AL, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl LB, Towbin JA. Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2001; 62: 33-6.
- Meurs KM, 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, Friedenbergr 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.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40-8.
- Moise NS. Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, PA: W.B. Saunders 1999: 331-85.
- Moise NS, Gelzer AR, Kraus MS. Ventricular arrhythmias in dogs. In: Kirk's current veterinary therapy. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, MO: 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.
- O'Brien PJ, O'Grady M, McCutcheon LJ, Shen H, Nowack L, Horne RD, Mirsalimi SM, Julian RJ, Grima EA, Moe GW, et al. Myocardial myoglobin deficiency in various animal models of congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 721-30.
- O'Grady M, Horne R. Echocardiographic findings in 51 normal doberman pinschers (abstract). *J Vet Intern Med* 1995; 9: 202.
- O'Grady MR, Horne R. Outcome of 103 asymptomatic Doberman Pinschers (abstract). *J Vet Intern Med* 1995a; 9: 199.
- O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers - a 4,5 year follow up (abstract). *J Vet Intern Med* 1998; 12: 199.
- O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1187-207.
- O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 897-904.
- O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 977-83.
- Odutayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. Prognostic Importance of Atrial Fibrillation Timing and Pattern in Adults With Congestive Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail* 2017; 23: 56-62.

- Ohad DG, Segev Y, Kelmer E, Aroch I, Bdolah-Abram T, Segev G, Klainbart S. Constant rate infusion vs. intermittent bolus administration of IV furosemide in 100 pets with acute left-sided congestive heart failure: A retrospective study. *Vet J* 2018; 238: 70-5.
- 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, 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.
- Oyama MA, Boswood A, Connolly DJ, Ettinger SJ, Fox PR, Gordon SG, Rush JE, Sisson DD, Stepien RL, Wess G, Zannad F. Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 71-82.
- Oyama MA. Cardiovascular disease: canine cardiomyopathy. In: *Manual of canine and feline cardiology*. Oyama MA, Tilley LP, Sleeper MM, Smith FWK, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 141-52.
- Pariaut R. Atrial Fibrillation: Current Therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017; 47: 977-88.
- Pedro B, Stephenson H, Linney C, Cripps P, Dukes-McEwan J. Assessment of left ventricular function in healthy Great Danes and in Great Danes with dilated cardiomyopathy using speckle tracking echocardiography. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 363-75.

- Pedro B, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Kraus MS, Gelzer AR. Retrospective Evaluation of the Effect of Heart Rate on Survival in Dogs with Atrial Fibrillation. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 86-92.
- Perez JM, Alessi C, Grzech-Wojciechowska M. Diagnostic methods for the canine idiopathic dilated cardiomyopathy: A narrative evidence-based rapid review. *Res Vet Sci* 2020; 128: 205-16.
- 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.
- Porteiro Vazquez DM, Perego M, Santos L, Gerou-Ferriani M, Martin MW, Santilli RA. Paroxysmal atrial fibrillation in seven dogs with presumed neurally-mediated syncope. *J Vet Cardiol* 2016; 18: 1-9.
- Rishniw M, Erb HN. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 429-35.
- Sanders R, Olivier NB. Novel cutaneous use of implantable loop recorders in two dogs with unexplained episodes of collapse. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48: 269-72.
- Sanderson SL. Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 1325-43, vii-viii.
- 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 tachycardias. In: *Electrocardiography of the dog and cat*. Muntignani A, ed. Milano: Edra S.p.A. 2018: 145-87.
- Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 565-74.
- Saunders AB, Miller MW, Gordon SG, Van De Wiele CM. Oral amiodarone therapy in dogs with atrial fibrillation. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 921-6.
- 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.
- 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, O'Grady M, Calvert CA. Myocardial diseases of dogs. In: Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. Philadelphia, PA: W.B.Saunders 1999: 581-619.
- Sisson D. Pathophysiology of heart failure. In: Textbook of veterinary internal medicine. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, MO: Saunders Elsevier 2010:
- Sjostrand K, Wess G, Ljungvall I, Haggstrom J, Merveille AC, Wiberg M, Gouni V, Lundgren Willesen J, Hanas S, Lequarre AS, Mejer Sorensen L, Wolf J, Tired L, Kierczak M, Forsberg S, McEntee K, Battaille G, Seppala E, Lindblad-Toh K, Georges M, Lohi H, Chetboul V, Fredholm M, Hoglund K. Breed differences in natriuretic peptides in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 451-7.
- Sleeper MM, Henthorn PS, Vijayasarathy C, Dambach DM, Bowers T, Tijssens P, Armstrong CF, Lankford EB. Dilated cardiomyopathy in juvenile Portuguese Water Dogs. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 52-62.
- Spinarova L, Spinar J. Pharmacotherapy of dilated cardiomyopathy. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 449-58.
- 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 Doberman. *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 Doberman dogs. *Cytogenet Genome Res* 2005b; 111: 140-6.
- Stepien RL. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *J Small Anim Pract* 2009; 50 Suppl 1: 34-43.
- Steudemann 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.
- Strickland KN. Pathophysiology and therapy of heart failure. In: Manual of canine and feline cardiology. Oyama MA, Tilley LP, Sleeper MM, Smith FWK, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 287-312.

- 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.
- Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303-8.
- Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol* 2015; 6: 187-214.
- Tariq S, Aronow WS. Use of Inotropic Agents in Treatment of Systolic Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 29060-8.
- 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* 2001; 162: 92-107.
- Tilley LP, Smith FWK. Diagnosis of heart disease: electrocardiography. In: *Manual of canine and feline cardiology* Tilley LP, Smith FWK, Oyama MA, Sleeper MM, eds. St. Louis, MO: Elsevier 2016: 49-76.
- Van Gelder IC, Brugada J, Crijns HJ. Current treatment recommendations in antiarrhythmic therapy. *Drugs* 1998; 55: 331-46.
- Vilcant V, Kousa O, Hai O. Implantable Loop Recorder. In: *StatPearlsTreasure Island (FL): 2020*.
- Visser LC, Sintov DJ, Oldach MS. Evaluation of tricuspid annular plane systolic excursion measured by two-dimensional echocardiography in healthy dogs: repeatability, reference intervals, and comparison with M-mode assessment. *J Vet Cardiol* 2018; 20: 165-74.
- 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. *Vet J* 2019; 245: 15-21.
- Ward J, Ware W, Viall A. Association between atrial fibrillation and right-sided manifestations of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease or dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2019; 21: 18-27.
- Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2017; 390: 400-14.



- 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, 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, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2010b; 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 2010c; 24: 367-71.
- 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 2010d; 24: 1069-76.
- 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; 19: 405-15.
- 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.
- Willis R. Atrial Fibrillation. In: Guide to canine and feline electrocardiography. Willis R, Oliveira P, Mavropoulou A, eds. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons 2018: 127-46.
- Wright KN. Assessment and treatment of supraventricular tachyarrhythmias. In: Kirk's current veterinary medicine. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis, MO: Saunders Elsevier 2009: 722-27.
- Zimetbaum P. Atrial Fibrillation. Ann Intern Med 2017; 166: ITC33-ITC48.

## VIII. DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich mich noch bei mehreren Personen bedanken, ohne die die Anfertigung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Gerhard Wess, bedanken, der mich in sein Team aufgenommen hat und es mir ermöglicht hat, die Doktorarbeit in der Tierkardiologie durchzuführen. Danke Gerhard, für deine Unterstützung, deine fachlichen Ratschläge, dein Vertrauen und deine Freundschaft. Aber auch danke für deine exzellente Ausbildung und für die Ermutigung zum Start meiner Residency!

Bedanken möchte ich mich auch bei Uni.-Prof. Dr. Katrin Hartmann, für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik anzufertigen und gleichzeitig ein Teil des Klinik-Teams zu werden.

Ein großer Dank gilt auch dem wunderbaren Kardio-Team für all die lustigen Momente, den tollen Zusammenhalt, den familiären Umgang miteinander und vor allem eure Freundschaft. Vielen Dank an Lilith und Nora für die fachliche Einarbeitung, aber auch für die gemeinsame tolle Zeit außerhalb der Kardio. Danke an Jill und all unsere „Nachfolger“ für unzählige schöne, gemeinsame Unternehmungen und die gegenseitige Unterstützung. Danke an die Residents Marin, Lena und Sabine für eure kompetenten Ratschläge, eure Geduld und euer unendliches Wissen. Und ganz besonders möchte ich mich bei meiner Mitstreiterin Jenny bedanken, für unzählige Stunden in den Bergen oder bei anderen sportlichen Herausforderungen, aber auch für die permanente Unterstützung, die außerordentliche Hilfsbereitschaft und die tolle Freundschaft. Ohne dieses wunderbare Team wären die letzten drei Jahre nur halb so schön gewesen!

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die maßgeblich zu meiner Freizeitgestaltung beigetragen haben und somit einen tollen Ausgleich zur Anfertigung der Doktorarbeit geschaffen haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich mein ganzes Leben lang in jeder Entscheidung unterstützt und mir auch mein Studium ermöglicht haben. Danke für eure Zuversicht und dass ihr immer hinter mir steht und mich stets motiviert.

---

Danke an meinen Papa, für seinen unglaublichen Optimismus und die besten Rezepttipps, danke an meine Mama für unzählige hilfreiche Gespräche bei ausgiebigen Spaziergängen und die besten Weinempfehlungen. Danke auch an meinen Bruder Florian, der zu jeder Stimmungslage den passenden Musiktipp für mich hat. Und ein ganz großes Dankeschön an Oskar – den besten Hund der Welt!