

**Quantitative und semiquantitative NT-proBNP-Messung zur
Unterscheidung einer kardialen von einer nicht kardialen
Dyspnoe bei Katzen**

von Nora Rainer

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

Quantitative und semiquantitative NT-proBNP-
Messung zur Unterscheidung einer kardialen von
einer nicht kardialen Dyspnoe bei Katzen

von Nora Rainer

aus Linz

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. Bernd Kaspers

Tag der Promotion: 17. Juli 2021

Für meine Oma Maria Magdalena

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT.....	3
1. Die natriuretischen Peptide	3
1.1. Allgemein	3
1.2. Die Peptide	4
1.2.1. Atriales Natriuretisches Peptid	4
1.2.2. Urodilatin.....	5
1.2.3. B-Typ Natriuretisches Peptid	6
1.2.3.1. NT-proBNP.....	8
1.2.4. C-Typ Natriuretisches Peptid	8
1.2.5. D-Typ Natriuretisches Peptid	9
1.2.6. Ventrikuläres Natriuretisches Peptid.....	10
1.3. Die Rezeptoren der natriuretischen Peptide	10
1.3.1. Natriuretischer Peptidrezeptor-A.....	12
1.3.2. Natriuretischer Peptidrezeptor-B	12
1.3.3. Natriuretischer Peptidrezeptor-C	13
1.3.4. Natriuretischer Peptidrezeptor-D.....	13
1.3.5. Neutrale Endopeptidase.....	13
2. BNP und NT-proBNP in der Humanmedizin	14
2.1. BNP und NT-proBNP in der Diagnose von Herzversagen	14
2.2. Prognostischer Nutzen von BNP und NT-proBNP.....	19
2.3. BNP und NT-proBNP als Hilfsmittel bei Therapieanpassung	20
3. BNP und NT-proBNP in der Tiermedizin	22
3.1. BNP und NT-proBNP beim Hund	23
3.1.1. BNP und NT-proBNP-Messung bei asymptomatischen Hunden.....	23
3.1.2. BNP und NT-proBNP-Messung bei symptomatischen Hunden	25
3.2. NT-proBNP bei der Katze.....	27
3.2.1. Quantitative NT-proBNP-Messung bei asymptomatischen Katzen	27
3.2.2. Quantitative NT-proBNP-Messung bei symptomatischen Katzen.....	29
3.2.3. Semiquantitative NT-proBNP-Messung bei asymptomatischen Katzen	31
3.2.4. Semiquantitative NT-proBNP-Messung bei symptomatischen Katzen.....	32
3.3. Prognostischer Nutzen von BNP und NT-proBNP.....	33

3.4. Limitationen der Interpretation von NT-proBNP bei Hunden und Katzen.....	35
3.4.1. Niereninsuffizienz.....	35
3.4.2. Hyperthyreose.....	36
3.4.3. Pulmonäre Hypertension.....	36
3.4.4. Rasse.....	37
3.4.5. Geschlecht.....	37
3.4.6. Alter.....	37
3.4.7. Gewicht.....	38
4. Die felines Kardiomyopathien.....	38
4.1. Einteilung nach ACVIM- Leitlinien.....	38
4.2. Einteilung nach ESC-Leitlinien.....	39
4.2.1. Hypertrophe Kardiomyopathie.....	40
4.2.1.1. Definition.....	40
4.2.1.2. Prävalenz.....	40
4.2.1.3. Populationscharakteristika.....	40
4.2.1.4. Diagnose und Echokardiografie.....	41
4.2.1.5. Pathologie.....	42
4.2.1.6. Klinischer Verlauf.....	42
4.2.2. Restriktive Kardiomyopathie.....	43
4.2.2.1. Definition.....	43
4.2.2.2. Prävalenz.....	43
4.2.2.3. Populationscharakteristika.....	44
4.2.2.4. Diagnose und Echokardiografie.....	44
4.2.2.5. Pathologie.....	45
4.2.2.6. Klinischer Verlauf.....	46
4.2.3. Dilatative Kardiomyopathie.....	46
4.2.3.1. Definition.....	46
4.2.3.2. Prävalenz.....	47
4.2.3.3. Populationscharakteristika.....	47
4.2.3.4. Diagnose und Echokardiografie.....	47
4.2.3.5. Pathologie.....	48
4.2.3.6. Klinischer Verlauf.....	48
4.2.4. Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.....	48
4.2.4.1. Definition.....	48

4.2.4.2. Prävalenz	49
4.2.4.3. Populationscharakteristika.....	49
4.2.4.4. Diagnose und Echokardiografie.....	49
4.2.4.5. Pathologie.....	50
4.2.4.6. Klinischer Verlauf.....	50
4.2.5. Unklassifizierte Kardiomyopathie	50
III. MATERIAL UND METHODEN	52
1. Patientengut	52
2. Einschlusskriterien	52
3. Ausschlusskriterien.....	53
4. Kriterien zur Klassifizierung der Patienten.....	53
5. Untersuchungsablauf.....	53
5.1. Signalement und Anamnese	54
5.2. Klinische Allgemeinuntersuchung.....	54
5.3. Echokardiografie.....	55
5.3.1. 2D-Ultraschall.....	55
5.3.2. Dopplerechokardiografie.....	56
5.3.3. Gewebedoppler	58
5.3.4. Diagnosestellung.....	58
5.4. Elektrokardiogramm	59
5.5. Radiografie	60
5.6. Blutdruckmessung.....	60
6. Messung von NT-proBNP.....	60
6.1. Blutprobengewinnung.....	60
6.2. Blutprobenverarbeitung.....	60
6.3. Quantitative NT-proBNP-Messung	61
6.3.1. Testprinzip.....	61
6.3.2. Testdurchführung.....	63
6.4. Semiquantitative NT-proBNP-Messung	65
6.4.1. Testprinzip.....	65
6.4.2. Testdurchführung.....	66
6.4.3. Testinterpretation.....	67

7. Statistik.....	68
IV. ERGEBNISSE	70
1. Patientengut	70
1.1. Gruppenunterschiede	70
1.2. Korrelationen	71
1.3. Diagnosen in den beiden Gruppen.....	72
2. Thoraxröntgen	73
3. Echokardiografische Messwerte.....	73
3.1. Gruppenunterschiede	73
3.2. Korrelationen	76
4. Blutparameter.....	79
4.1. Gruppenunterschiede	79
4.2. Korrelationen	79
5. Quantitative NT-proBNP-Messung.....	80
5.1. Leistungsdaten und Cut-off-Wert	80
5.2. Gruppenunterschiede	82
5.3. Falsch-positive und falsch-negative Patienten	83
6. Semiquantitative NT-proBNP- Messung	83
6.1. Leistungsdaten	83
6.2. Gruppenunterschiede	83
6.3. Falsch-positive und falsch-negative Patienten	84
7. Vergleich der Ergebnisse der Leistungsdaten der quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Messung.....	86
V. DISKUSSION.....	90
1. Patientengut	91
2. Echokardiografische Messwerte.....	93
3. Blutparameter.....	95
4. Quantitative NT-proBNP-Messung.....	98
5. Semiquantitative NT-proBNP-Messung	104
6. Vergleich der quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Messung	108

7. Limitationen.....	109
VI. ZUSAMMENFASSUNG	113
VII. SUMMARY	115
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	117
IX. ANHANG.....	170
1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	170
X. DANKSAGUNG.....	174

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2D	Zweidimensional
95 % CI	95 % Konfidenzintervall
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AUC	Area under the curve
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DNP	D-Typ natriuretisches Peptid
DRVOTO	Dynamic right ventricular outflow tract obstruction
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GRF	Glomeruläre Filtrationszeit
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVSd	Interventrikuläres Septum in der Enddiastole
IQR	Interquartilsabstand
LA/Ao-Ratio	Verhältnis von linkem Atrium zu Aorta
LR ⁺	Positive Likelihood-Ratio
LR ⁻	Negative Likelihood-Ratio

LVIDd	Durchmesser des linken Ventrikels in der Diastole
LVIDs	Durchmesser des linken Ventrikels in der Systole
LVPWd	Linksventrikuläre freie Wand in der Enddiastole
ME	Mitralklappenendokardiose
NEP	Neutrale Endopeptidase
NPV	Negativer Prädiktiver Wert
NPR-A	Natriuretischer Peptidrezeptor-A
NPR-B	Natriuretischer Peptidrezeptor-B
NPR-C	Natriuretischer Peptidrezeptor-C
NPR-D	Natriuretischer Peptidrezeptor-D
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
PPV	Positiver Prädiktiver Wert
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic-Kurve
SAM	Systolic Anterior Motion
VHS	Vetebral Heart Score
VNP	Ventrikuläres natriuretisches Peptid
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt

I. EINLEITUNG

Die akute Atemnot bei Katzen ist ein gängiger Vorstellungsgrund sowohl in der Klinik als auch in der Praxis (ROZANSKI und CHAN 2005). Gründe für Dyspnoe können entweder kardiale Ursachen sein oder auch respiratorischer oder neoplastischer Genese sein (SWIFT et al. 2009). Als Goldstandard der Diagnose einer Herzerkrankung gilt die Echokardiografie. Zur Durchführung werden teures Equipment sowie ein fundiertes echokardiografisches Fachwissen benötigt. Beides steht im Notdienst und auch in den meisten Praxen oft nicht zur Verfügung. Hinzu kommt, dass eine Fixierung eines Patienten mit Atemnot oft nur bedingt möglich ist. Diese Tatsache schränkt die Bandbreite an diagnostischen Möglichkeiten noch mehr ein. Auch die klinische Allgemeinuntersuchung liefert oft keine eindeutige Diagnose. In einer Studie zeigten nur 29,0 % aller Katzen mit Dyspnoe ein Herzgeräusch und nur 39,0 % der Katzen mit kardialer Dyspnoe (WARD et al. 2018). Das Stellen einer korrekten und schnellen Diagnose, um eine adäquate Therapie einleiten zu können, ist bei Katzen mit Atemnot essenziell.

Die natriuretischen Peptide sind eine Familie von Neurohormonen, die der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts dienen. Die Ausschüttung des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) und der inaktiven Form N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) erfolgt als Antwort auf vermehrte Dehnung der Atrien und Ventrikel aufgrund von vermehrtem Druck oder Volumenüberladung (LEVIN et al. 1998). Dieser Zustand tritt bei Patienten mit Herzversagen auf. Es wurde bereits festgestellt, dass sich der quantitative Test des Biomarkers NT-proBNP zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe bei Katzen eignet (CONNOLLY et al. 2009, FOX et al. 2009). Ein Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass das Ergebnis frühestens am Folgetag vorliegt. Der semiquantitative NT-proBNP-Test würde ein schnelles Ergebnis liefern, ist kostengünstig und es bedarf keiner speziellen Expertise für die Durchführung.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob sich der semiquantitative NT-proBNP-Schnelltest eignet, um eine kardiale Dyspnoe von einer primär respiratorisch bedingten Dyspnoe zu unterscheiden. Des Weiteren sollten die Ergebnisse des Schnelltests mit den Werten der quantitativen NT-proBNP-

Messung verglichen werden. Es sollte außerdem evaluiert werden, ob eine Korrelation zwischen den Blutparametern Kreatinin und totales T4 sowie den echokardiografischen Parametern und Parametern wie Alter und Gewicht und NT-proBNP bestehen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die natriuretischen Peptide

1.1. Allgemein

Bei den natriuretischen Peptiden handelt es sich um Peptidhormone. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts des Menschen sowie bei Säugetieren (LEVIN et al. 1998). Erstmals entdeckt wurden sie von de Bold im Jahre 1981. Er fand anhand eines Modells an Ratten heraus, dass Herzmuskelzellen sowohl als kontraktile als auch als sezernierende Zellen, welche ANP speichern und ausschütten, arbeiten (DE BOLD et al. 1981). Seitdem wurden sechs Arten von natriuretischen Peptiden identifiziert: das atriale natriuretische Peptid (ANP), das Brain-type oder B-Typ natriuretische Peptid (BNP), das C-Typ natriuretische Peptid (CNP), das D-Typ oder Dendroaspis natriuretische Peptid (DNP), das ventrikuläre natriuretische Peptid (VNP), sowie das renale Peptid Urodilatin (MARTINEZ-RUMAYOR et al. 2008, VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009). Eine Darstellung der Peptide ist in Abbildung 1 zu sehen.

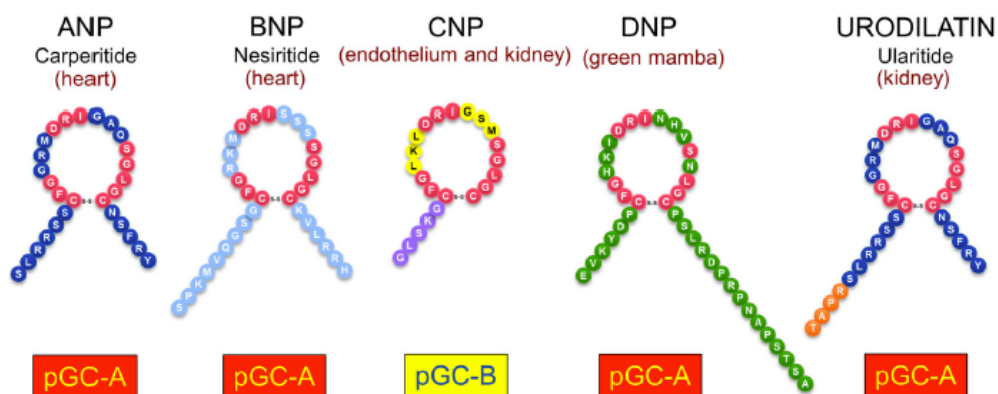


Abbildung 1 Darstellung der natriuretischen Peptide. Atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), Dendroaspis natriuretisches Peptid (DNP) und Urodilatin (ICHIKI et al. 2019).

Alle Peptide dieser Art besitzen den gleichen Grundaufbau. Sie bestehen aus 17 Aminosäuren, die über eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten miteinander zu einem Ring verbunden sind (NAKAO et al. 1992). Des Weiteren weisen sie jeweils ein unterschiedlich langes aminotermiales (N-terminales) und carboxyterminales (C-terminales) Ende auf. Bei CNP fehlt das C-terminale Ende (LEVIN et al. 1998). Die Peptide werden als Prohormone produziert und gespeichert und gespalten, bevor sie in die Zirkulation eintreten (VALLI et al. 1999). Jedes dieser Peptide bindet an spezifische Rezeptoren. Durch diese Bindung wird die Signaltransduktion ausgelöst und unterschiedliche Effekte werden erzielt.

Der Abbau der natriuretischen Peptide erfolgt einerseits enzymatisch durch die neutrale Endopeptidase (NEP) oder durch rezeptorvermittelte Endozytose über den natriuretischen Peptidrezeptor-C (NPR-C) (VANDERHEYDEN et al. 2004).

1.2. Die Peptide

Im Folgenden werden die einzelnen Peptide hinsichtlich ihrer Synthese, Wirkung und ihres Abbaus genauer beschrieben.

1.2.1. Atriales Natriuretisches Peptid

Entdeckt wurde ANP 1981 durch DE BOLD und seine Kollegen. Sie stellten fest, dass die intravenöse Infusion von Extrakten von atrialem Myokardgewebe bei Ratten zu einer forcierten Diurese durch vermehrte Ausscheidung von Natrium, Kalium und Chlorid führte. Nach Extraktion und Aufbereitung wurde ANP als der Stoff identifiziert, der eine Diurese induziert. Es wurde zunächst als atrialer natriuretischer Faktor (ANF) bezeichnet (DE BOLD et al. 1981, FLYNN et al. 1983).

Die Synthese von ANP findet vorwiegend in den Myozyten des Atriums statt. Es wird als Prohormon proANP synthetisiert und bis zur Sekretion in Granula gespeichert. Es enthält insgesamt 126 Aminosäuren (THIBAUT et al. 1987). Ein kleiner Anteil von ANP wird auch in den Myozyten des Ventrikels von gesunden Menschen produziert. Im Ventrikelgewebe von Feten und Neugeborenen sowie in hypertrophierten Ventrikeln ist der Gehalt an ANP deutlich erhöht (DE BOLD et al. 1981).

Ein Anstieg des atrialen Drucks sowie eine vermehrte Dehnung des Atriums infolge von Volumenüberladung sind Stimuli, die zur vermehrten Ausschüttung von ANP führen (RUSKOAHO 1992, CHRISTENSEN und LEISTAD 1997, HORI et al. 2008). Des Weiteren spielen bei der Ausschüttung Hormone und Neurotransmitter wie Endothelin, Vasopressin oder Katecholamine eine große Rolle (LEVIN et al. 1998).

Vor der Sekretion wird proANP proteolytisch in ein N-terminales (NT-proANP) aus 98 Aminosäuren bestehendes und ein C-terminales aus 28 Aminosäuren bestehendes Fragment gespalten. Das aktive C-terminale ANP und NT-proANP werden zu gleichen Teilen in die Zirkulation ausgeschüttet (ESPINER et al. 1995, LEVIN et al. 1998). Anders aber als bei Menschen, Hunden und Schweinen besteht das aktive ANP bei Katzen aus 30 Aminosäuren (BIONDO et al. 2002).

Die biologischen Effekte von ANP beinhalten eine Natriurese, Vasodilatation sowie die Hemmung der Sekretion von Renin und Aldosteron. ANP spielt somit bei der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts und des Blutdrucks eine große Rolle (RUBATTU et al. 2008, VOLPE et al. 2014). Des Weiteren wirkt ANP bei der Modulation der kardialen Masse mit. Das Ausschalten des ANP-Gens führte bei Knockout-Mäusen zu einem Anstieg der kardialen Masse. Überexpression von ANP hingegen resultierte in einer Abnahme der kardialen Masse (STEINHELPER et al. 1990, JOHN et al. 1995).

Der Abbau von ANP erfolgt über NPR-C oder NEP. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa zwei Minuten mit Werten zwischen 1,7 und 3,4 Minuten (NAKAO et al. 1986, YANDLE et al. 1986). Im Vergleich dazu ist die Plasmahalbwertszeit von NT-proANP mit 60–120 Minuten wesentlich höher (LIPINSKA-GEDIGA et al. 2012). NT-proANP eignet sich deshalb besser als Diagnostikum und als kardialer Biomarker (MCDOWELL et al. 2002).

1.2.2. Urodilatin

Bei Urodilatin handelt es sich um ein Fragment des Präkursors von ANP, es stellt also eine weitere Version von ANP dar (POTTER 2011). Urodilatin wird vom selben Gen kodiert, jedoch an einer anderen Stelle gespalten und besteht deshalb aus 32 Aminosäuren. Urodilatin wurde 1988 aus humanem Urin isoliert und wird in den distalen Nierentubuli produziert (SCHULZ-KNAPPE et al. 1988). Seine Wirkung ist vorwiegend lokal in der Niere. Es trägt zur Regulation des Natrium-

und Wasserhaushalts bei (FORSSMANN et al. 1998). Die systemische Verabreichung von Urodilatin bei gesunden Ratten, Hunden mit Kardiomyopathien sowie bei gesunden Menschen und Menschen im kongestiven Herzversagen zeigte kardiovaskuläre, renale und pulmonale Effekte. Es führte zu einer erhöhten Diurese, Natriurese und einem variablen Blutdruckabfall (RIEGGER et al. 1990, SCHULZ-KNAPPE et al. 1990, ELSNER et al. 1995, MEYER et al. 1996).

Der Abbau von Urodilatin erfolgt wie bei ANP zum einen durch die Bindung an NPR-C und zum anderen durch den enzymatischen Abbau durch NEP (FORSSMANN et al. 2001). Anders als ANP besitzt Urodilatin eine höhere Stabilität gegenüber der enzymatischen Degradation durch NEP und verbleibt deshalb länger im Körper. Dies ist der Grund, warum Urodilatin eine effektivere renale Wirkung als ANP aufweist (GAGELMANN et al. 1988).

1.2.3. B-Typ Natriuretisches Peptid

BNP wurde 1988 aus dem Gehirn von Schweinen isoliert und erhielt so seinen ursprünglichen Namen „brain-type natriuretic peptide“ (SUDOH et al. 1988). Wenig später wurde jedoch herausgefunden, dass BNP vorwiegend im Herzen produziert wird und im Gehirn von Menschen und Ratten kaum nachweisbar ist (SAITO et al. 1989, DE LEMOS et al. 2003).

Während sich die Aminosäuresequenz von ANP bei unterschiedlichen Spezies nicht wesentlich voneinander unterscheidet, ist dies bei BNP anders. Es stammt von proBNP mit 108 Aminosäuren ab und wird beim Menschen vor Freisetzung in die Zirkulation in die aktive Form BNP-32 und die inaktive Form NT-proBNP-76 gespalten. Bei Schweinen besteht die aktive Form aus 26 Aminosäuren und bei Ratten aus 45 Aminosäuren (NISHIKIMI et al. 2011). Bei Katzen besteht proBNP aus 106 Aminosäuren und wird in eine 26 Aminosäuren-lange aktive Form gespalten (LIU et al. 2002). Obwohl proBNP als Prohormon produziert wird, zeigen aktuelle Studien, dass es auch in der Zirkulation vorhanden ist (NISHIKIMI et al. 2010).

Die Synthese von BNP findet sowohl im Atrium als auch im Ventrikel statt (LUCHNER et al. 1998). Eine vermehrte Dehnung der Atrien und Ventrikel sowohl durch Volumenüberladung als auch erhöhten Druck sowie die daraus resultierende Hypertonie, ist der Hauptstimulus der vermehrten Ausschüttung von

BNP und NT-proBNP (HAUG et al. 1993, LEVIN et al. 1998, QI et al. 2001). Patienten im kongestiven Herzversagen zeigen deutlich erhöhte BNP- und NT-proBNP Werte (WALDO et al. 2008). Es konnte außerdem eine positive Korrelation sowohl zwischen der Schwere der Dysfunktion als auch den klinischen Symptomen und den BNP-Werten festgestellt werden (YASUE et al. 1994, MAISEL et al. 2002). Dieser Anstieg von BNP bei kompensierten und dekompenzierten kardialen Erkrankungen wurde auch bei Katzen und Hunden nachgewiesen (BIONDO et al. 2003, WESS et al. 2011, HASSDENTEUFEL et al. 2012, SINGLETARY et al. 2012, HASSDENTEUFEL et al. 2013, WOLF et al. 2013, HEZZELL et al. 2016). Neben der vermehrten Dehnung spielen auch andere Stimuli wie Tachykardie und eine erhöhte Glukokortikoid-Ausschüttung eine Rolle. Sie führen zu einer Hochregulation der mRNA-Produktion von BNP (DE LEMOS et al. 2003). Dieser Vorgang wird bei BNP anders als bei ANP innerhalb von Stunden initiiert. BNP wird nicht wie ANP in Granula gespeichert, sondern direkt freigesetzt, was zu einer sehr schnellen Erhöhung der Plasmakonzentration von BNP führt (HAMA et al. 1995, ONUOHA et al. 1998).

Wie auch ANP spielt BNP eine große Rolle bei der Homöostase des Wasser- und Elektrolythaushalts und somit bei der Regulation des Blutdrucks. In der Niere bewirkt BNP eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, des Blutflusses durch die Niere, eine Reduktion der Reninausschüttung und der Natriumreabsorption und daraus resultierend eine Natriuresis und Diuresis (HOUBEN et al. 2005, MCGRATH et al. 2005). Außerdem hemmt BNP die Aldosteronausschüttung, bewirkt eine Vasodilatation und führt zu einer Reduktion der Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten (NISHIKIMI et al. 2006, BURKE und COTTS 2007, GRUDEN et al. 2014, KUHN 2016).

Die Messung von BNP und NT-proBNP wird sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin im Bereich der Diagnostik, Prognostik und Therapie angewandt. BNP besitzt eine Plasmahalbwertszeit zwischen 12 und 20 Minuten beim Menschen und 90 Sekunden beim Hund (THOMAS und WOODS 2003, KIMURA et al. 2007). Die Plasmahalbwertszeit liegt bei NT-proBNP bei 120 Minuten (VALLI et al. 1999, MCCULLOUGH et al. 2003). Die längere Halbwertszeit von BNP im Vergleich zu ANP liegt in der verminderten Affinität von BNP zu NRP-C sowie dem verminderten Abbau von BNP durch NEP (SUGA et al. 1992).

1.2.3.1. NT-proBNP

NT-proBNP stellt mit 76 Aminosäuren beim Menschen das N-terminale Ende von BNP dar und wird als die inaktive Form bezeichnet (DE LEMOS et al. 2003). Im gesunden Organismus liegen BNP und NT-proBNP zu gleichen Teilen im Plasma vor. Sie werden kontinuierlich vom Herzen in die Zirkulation abgegeben (VALLI et al. 1999). Mit einer Halbwertszeit von 120 Minuten ist NT-proBNP jedoch etwa 6-mal länger im Blut nachweisbar als BNP (VALLI et al. 1999, MCCULLOUGH et al. 2003). Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion steigt NT-proBNP im Vergleich zu BNP um das zwei- bis zehnfache an. Der genaue Mechanismus, der zu diesem relativen Unterschied der Plasmakonzentration von NT-proBNP und BNP führt, ist bislang ungeklärt. Dieser Aspekt sowie die längere Plasmahalbwertszeit von NT-proBNP führen zu dem Schluss, dass NT-proBNP sich besser als Biomarker eignet als BNP (HUNT et al. 1997). Die aminoterminalen Enden der natriuretischen Peptide werden nicht vom NPR-C und auch nicht von NEP abgebaut. Es wird vermutet, dass diese vorwiegend durch sehr gut durchblutete Organe wie z.B. durch die Niere abgebaut werden (VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009).

1.2.4. C-Typ Natriuretisches Peptid

CNP wurde erstmals 1990 im Gehirn von Schweinen nachgewiesen (SUDOH et al. 1990). Im Gewebe existieren zwei Formen von CNP bestehend aus 22 (CNP-22) und 53 (CNP-53) Aminosäuren (SUDOH et al. 1990, LEVIN et al. 1998). Beide entstehen aus proCNP durch unterschiedliche Spaltung des N-terminalen Endes durch eine bisher unbekannt Peptidase (WU et al. 2003). Im Gegensatz zu ANP und BNP besitzt CNP kein C-terminales Ende (MINAMINO et al. 1990).

Neben dem reichlichen Vorkommen von CNP im zentralen Nervensystem wurde es auch in großen Mengen in Chondrozyten und Endothelzellen gefunden (STINGO et al. 1992, SUGA et al. 1992, CHUSHO et al. 2001). Im kardiovaskulären System wurde CNP nur in geringen Mengen in Fibroblasten und Myozyten nachgewiesen. Deshalb wird vermutet, dass es kardiovaskulär vorwiegend lokal als parakriner bzw. autokriner Mediator fungiert. (HORIO et al. 2003, DEL RY et al. 2008, DEL RY et al. 2011). Diese Annahme wird durch eine sehr geringe Plasmahalbwertszeit von nur 2,6 Minuten bestärkt (HUNT et al. 1994).

Eine vermehrte Ausschüttung von CNP wird bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen durch vermehrten Wand- und Spannungsstress sowie durch inflammatorische Zytokine (Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β und Transforming Growth Factor- β) und bakterielle Lipopolysaccharide stimuliert (SUGA et al. 1993, OKAHARA et al. 1995, ZHANG et al. 1999, MENDONÇA et al. 2010, OSTERBUR et al. 2013).

Die Funktion von CNP ist vielfältig. Es besitzt zwar eine diuretische Funktion, jedoch nicht in dem Ausmaß wie ANP und BNP (PHAM et al. 1997). Es bewirkt zudem eine Reduktion der Aldosteron-Ausschüttung (IGAKI et al. 1998). Über die Regulation der Gefäßspannung trägt es zur Regulation des Blutdrucks bei (NAKAMURA et al. 1994, MOYES et al. 2014, KUHN 2016). Es konnte in Studien außerdem gezeigt werden, dass CNP einen direkten Effekt auf die Mitogenese von Endothelzellen und glatten Muskelzellen in Gefäßen hat und so positiv zur Heilung bzw. Angiogenese bei Gefäßschäden beiträgt. (DOI et al. 2001, OHNO et al. 2002, SCHACHNER et al. 2004). CNP verhindert in diesem Zusammenhang außerdem die Proliferation von glatten Muskelzellen (SUGA et al. 1998). CNP hat des Weiteren eine direkte Wirkung auf die kardiale Kontraktilität. Bei Hunden konnten positiv lusitrope und negativ inotrope und bei Ratten positiv inotrope Effekte gezeigt werden (BEAULIEU et al. 1997, HIROSE et al. 1998, BRUSQ et al. 1999). Es wurde außerdem eine antifibrotische und antihypertrophe Wirkung nachgewiesen (HORIO et al. 2003, TOKUDOME et al. 2004, MOYES et al. 2020). Anders als ANP und BNP, deren Funktionen sich vorwiegend auf das kardiovaskuläre System beschränken, zeigt CNP noch weitere Funktionen außerhalb des Herzkreislaufsystems. Es trägt zur Reduktion von Entzündungen sowie zur Verhinderung der Entstehung von Atherosklerose bei und spielt des Weiteren eine große Rolle bei der Knochenentwicklung (HAMA et al. 1994, ROSS 1999, CHUSHO et al. 2001, BAHRAMI et al. 2010).

Der Abbau von CNP erfolgt wie bei den anderen natriuretischen Peptiden durch die NEP oder über rezeptorvermittelte Endozytose durch den NPR-C (KENNY et al. 1993, COHEN et al. 1996).

1.2.5. D-Typ Natriuretisches Peptid

DNP wurde 1992 aus dem Gift der Grünen Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) gewonnen. Es besteht insgesamt aus 38 Aminosäuren mit einem C-terminalen

Ende bestehend aus 15 Aminosäuren (SCHWEITZ et al. 1992). Die Ausschüttung von DNP führt wie ANP zu Vasorelaxation, Natriurese und Diurese (LISY et al. 1999, BEST et al. 2002). Studien zeigten, dass Chimäre aus DNP und CNP bei der Therapie des kongestiven Herzversagens bei Menschen und Hunden hilfreich sein könnten (LISY et al. 2008, ICHIKI et al. 2019).

1.2.6. Ventrikuläres Natriuretisches Peptid

VNP wurde 1991 aus den Myozyten des Ventrikels in Aalen extrahiert, daher auch der Name. Es besteht aus 36 Aminosäuren und besitzt ein außergewöhnlich langes C-terminales Ende (TAKEI et al. 1991). VNP kommt nur bei Aalen, Forellen, Stören und Flösselhechten vor, nicht aber bei Säugetieren (NOBATA et al. 2010).

Die primäre Funktion von VNP und anderen natriuretischen Peptiden scheint bei Aalen und bei anderen Fischen die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts zu sein (TSUKADA und TAKEI 2001). Hypernatriämie und Hypervolämie sind primäre Stimuli, die zur Ausschüttung von VNP bei Fischen führen. Die vermehrte Ausschüttung wiederum führt zu vermehrter Ausscheidung von Salz über die Rektaldrüsen und Kiemen und zur verminderten Aufnahme von Salz durch Reduktion des Durstes (LORETZ und POLLINA 2000). Bei Aalen führte die Injektion von VNP außerdem zu Hypotension, bei Ratten zu Hypotension und Natriurese (TAKEI et al. 1991, TAKEI 1992). VNP spielt bei Säugetieren eine untergeordnete Rolle.

1.3. Die Rezeptoren der natriuretischen Peptide

Die natriuretischen Peptide sind Liganden für drei Rezeptoren bei Säugetieren: Natriuretischer Peptidrezeptor-A (NPR-A), Natriuretischer Peptidrezeptor B (NPR-B) und Natriuretischer Peptidrezeptor-C (NPR-C). Andere Namen für diese Rezeptoren sind auch NPR-1, NPR-2 und NPR-3 oder Guanylylcyclase-A (GC-A), Guanylylcyclase-B (GC-B) und Clearance Rezeptor (POTTER et al. 2006). Ein weiterer Rezeptor, Natriuretischer Peptidrezeptor D (NPR-D), wurde bislang nur aus Aalen isoliert (KASHIWAGI et al. 1995). Die NEP ist zusammen mit NPR-C für die aktive Elimination der zirkulierenden Peptide mittels Hydrolyse verantwortlich (VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009).

Die Peptidrezeptoren bestehen aus drei Domänen: einer extrazellulären Domäne, an die die Liganden binden, einer transmembranen Domäne sowie einer

intrazellulären Domäne, die als Bindungsdomäne für andere Proteine fungiert (KUMAR et al. 2001). NPR-A und NPR-B besitzen zusätzlich eine Kinase Homologie-Domäne und eine Guanylylcyclase-Domäne (VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009). In Abbildung 2 sind die unterschiedlichen Rezeptoren inklusive Liganden abgebildet.

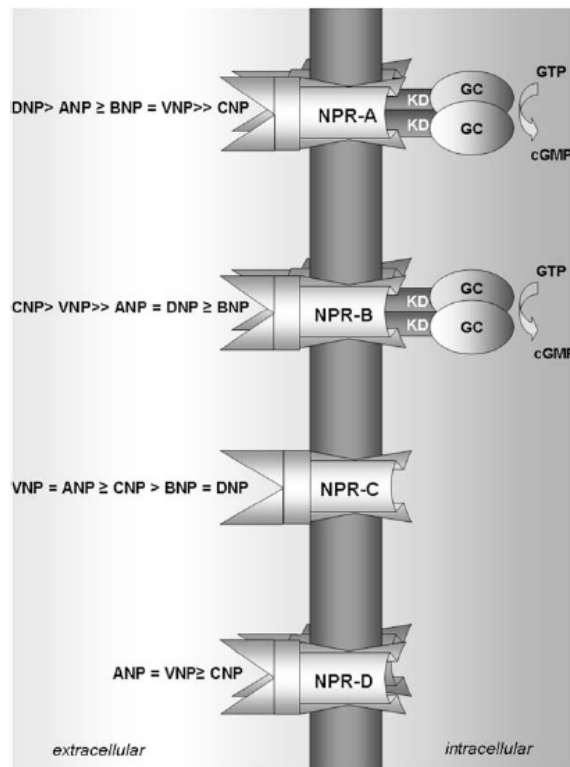


Abbildung 2 Darstellung der unterschiedlichen natriuretischen Peptidrezeptoren sowie ihrer Liganden gelistet nach Affinität. (NPR-A = Natriuretischer Peptidrezeptor-A, NPR-B = Natriuretischer Peptidrezeptor-B, NPR-C = Natriuretischer Peptidrezeptor-C, NPR-D = Natriuretischer Peptidrezeptor-D, GTP = Guanosin triphosphat, cGMP = zyklisches Guanosin-monophosphat, KD = Kinase Homologie-Domäne, GC = Guanylylcyclase-Domäne, ANP = atriales natriuretisches Peptid, BNP = B-typ natriuretisches Peptid, CNP = C-Typ natriuretisches Peptid, DNP = D-Typ natriuretisches Peptid, VNP = Ventrikuläres natriuretisches Peptid. (VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009).

1.3.1. Natriuretischer Peptidrezeptor-A

NPR-A kommt im Körper in der Lunge, im Gehirn, im Herzen, in den Nebennieren, den Nieren und dem hinteren Ende des Ileums vor (LEE und BURNETT 2007). Bindet der Ligand an NPR-A, führt dies durch Aktivierung der Guanylylcyclase (GC) zu einer Erhöhung des Second-Messengers zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) (POTTER et al. 2006). Das cGMP trägt dann zur weiteren Signaltransduktion bei. Dieser Vorgang führt im Körper zu Natriurese, Hemmung der Renin- und Aldosteronausschüttung, Vasodilatation sowie antifibrotischen, antihyperthrophen und lusitropen Effekten (LEE und BURNETT 2007).

Bei Säugetieren und beim Menschen binden ANP und BNP vorwiegend an diesen Rezeptor (POTTER 2011). Die Affinität aller Peptide ist im Folgenden von hoher zu niedriger Affinität aufgeführt: DNP > ANP \geq BNP = VNP >> CNP (BEST et al. 2002, TAKEI und HIROSE 2002, STOUPAKIS und KLAPHOLZ 2003, INOUE und TAKEI 2006, SINGH et al. 2006).

1.3.2. Natriuretischer Peptidrezeptor-B

NPR-B ist in der Lunge, dem Gehirn, im Knochengewebe, in Fibroblasten, der Leber, der Haut, den Nebennieren, den Nieren sowie im Uterus und den Ovarien zu finden (VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009, LUGNIER et al. 2019). Des Weiteren ist NPR-B vorwiegend in Venen zu finden und nicht wie NPR-A in Venen und Arterien (WEI et al. 1993).

Dieser Rezeptor wird vorwiegend durch CNP aktiviert. Eine Aktivierung von NPR-B resultiert wie bei NPR-A in einer Erhöhung von cGMP (POTTER et al. 2006). Der Anstieg von cGMP wiederum führt zu einer Vasorelaxation und in der Folge zu einer Blutdrucksenkung, wobei der hypotensive Effekt größer ist als bei der Aktivierung von NPR-A (WENNBERG et al. 1999). Die Beseitigung des NPR-B-Gens führte bei Knockout-Mäusen zu Zwergenwachstum und zu weiblicher Infertilität (TAMURA et al. 2004). NPR-B ist der Rezeptor, der bei Individuen mit Herzversagen die größte Aktivität zeigt (DICKKEY et al. 2007). Die Affinität der Peptide zu NPR-B stellt sich beginnend mit dem Peptid mit der höchsten Affinität wie folgt dar: CNP >> ANP \geq BNP (STOUPAKIS und KLAPHOLZ 2003).

1.3.3. Natriuretischer Peptidrezeptor-C

NPR-C ist im Körper sehr weit verbreitet, es kommt in der Lunge, dem Gehirn, dem Herzen, den Nebennieren, den Nieren, im Mesenterium, im Fettgewebe, in der Plazenta sowie in Venen und der Aorta vor (MATSUKAWA et al. 1999, VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009).

NPR-C wurde bislang als sogenannter Clearance-Rezeptor mit dem Abbau der natriuretischen Peptide in Verbindung gebracht (POTTER et al. 2006, POTTER et al. 2009). Dabei weisen ANP und CNP eine höhere Affinität zu NPR-C auf als BNP (STOUPAKIS und KLAPHOLZ 2003).

Mittlerweile wird vermutet, dass NPR-C nicht nur beim Abbau der natriuretischen Peptide beteiligt ist, sondern auch an der Signalübertragung. Er spielt im Zusammenhang mit CNP eine große Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus (VILLAR et al. 2007). Studien bei Tieren haben gezeigt, dass die Injektion mit NPR-C Agonisten zu einem deutlichen Blutdruckabfall durch Vasodilatation führt (MOYES et al. 2014). Des Weiteren wird über NPR-C eine negativ inotrope Wirkung auf Kardiomyozyten bewirkt (MATSUO et al. 2019).

1.3.4. Natriuretischer Peptidrezeptor-D

NPR-D wurde bislang nur bei Aalen isoliert (KASHIWAGI et al. 1995). Die Forscher vermuten, dass NPR-D von NPR-C abstammt und wie NPR-C ebenfalls keine Guanylylcyclase-Domäne besitzt. Im Gegensatz zu NPR-C ist NPR-D jedoch nur in wenigen Organen, vorwiegend im Gehirn, zu finden (VAN KIMMENADE und JANUZZI 2009). Die Affinität der Peptide zu NPR-D bei Aalen stellt sich wie folgt dar: $ANP = VNP \geq CNP$ (INOUE und TAKEI 2006).

1.3.5. Neutrale Endopeptidase

Ein weiterer Rezeptor, der beim Abbau der natriuretischen Peptide beteiligt ist, ist NEP 24.11 auch Neprilysin genannt (LUGNIER et al. 2019). Dabei erfolgt der Abbau der Peptide durch Hydrolyse (HALL 2004, POTTER et al. 2006). Entdeckt wurde er initial im Bürstensaum der Niere von Kaninchen (KERR und KENNY 1974). NEP kommt vorwiegend in den proximalen Nierentubuli vor, befindet sich aber auch im Endothel der Gefäße, in der Lunge und im Herzen sowie in vielen anderen Geweben (HASHIMOTO et al. 1994, POTTER et al. 2006).

Vorwiegend werden ANP und CNP von NEP abgebaut, wohingegen BNP resistenter gegenüber dem Abbau durch NEP ist (STEPHENSON und KENNY 1987, KENNY et al. 1993, SMITH et al. 2000). Die Peptide werden also in folgender Reihenfolge abgebaut: CNP > ANP > BNP > DNP (DUSSAULE et al. 1993, KENNY et al. 1993, CHEN et al. 2002, POTTER et al. 2006).

2. BNP und NT-proBNP in der Humanmedizin

Sowohl BNP als auch NT-proBNP haben sich in der Humanmedizin als Biomarker vor allem im Bereich der Diagnose von kardialen Erkrankungen bewährt (GAGGIN und JANUZZI 2013, PONIKOWSKI et al. 2016, MUELLER et al. 2019). In diesem Bereich werden sie vor allem in der Diagnosefindung bei Patienten mit akuter Atemnot eingesetzt (MAISEL et al. 2002, JANUZZI et al. 2005). Außerdem findet die Messung der BNP und NT-proBNP-Konzentration Einsatz im Bereich der Therapieanpassung. Studien zeigen, dass eine auf Biomarkermessung basierende Therapie einer Therapie ohne Messung überlegen ist (TROUGHTON et al. 2000, JOURDAIN et al. 2007). Des Weiteren nutzt man BNP und NT-proBNP zur Einordnung hinsichtlich der Prognose bei Patienten mit Herzversagen, akutem Koronarsyndrom oder stabilen ischämischen Herzerkrankungen (OMLAND et al. 2002, OMLAND et al. 2005, JANUZZI et al. 2006).

2.1. BNP und NT-proBNP in der Diagnose von Herzversagen

Herzversagen ist in der Humanmedizin eine Erkrankung, dessen Mortalität sogar die der meisten Neoplasien übersteigt. Es betrifft aktuell zirka 23 Millionen Menschen weltweit (BENJAMIN et al. 2018, MURPHY et al. 2020). Patienten, die in der Notaufnahme mit akutem Herzversagen vorgestellt werden, sind meist in einem fortgeschrittenen Alter. Dies macht die Diagnostik aufgrund von zahlreichen Komorbiditäten teilweise schwierig.

Das Hauptsymptom bei Vorstellung der Patienten ist Dyspnoe, ein Symptom, das weder spezifisch noch sensitiv für Herzversagen ist. Zahlreiche klinisch-diagnostische und randomisierte Studien zeigen allerdings, dass die Messung von natriuretischen Peptiden, insbesondere BNP und NT-proBNP, von großem klinischen Wert ist. Das Hinzufügen der Messung von BNP und NT-proBNP zur Standardprozedur in der Notaufnahme bringt einen deutlichen Vorteil (MCCULLOUGH et al. 2002, JANUZZI et al. 2006, YANCY et al. 2013,

ROBERTS et al. 2015, PONIKOWSKI et al. 2016, JANUZZI et al. 2018). In einer Studie wurde ermittelt, dass die Diagnosegenauigkeit um 10,0 % gesteigert wurde (MCCULLOUGH et al. 2002). Auch andere natriuretische Peptide wie ANP oder mitregionales proANP (MR-proANP) werden in den genannten Bereichen eingesetzt, sind jedoch im Vergleich zu BNP und NT-proBNP seltener Teil klinischer Studien (MUELLER et al. 2019).

In den „Leitlinien der Heart Failure Association of the European Society of Cardiology für den Nutzen von natriuretischen Peptiden 2019“ wird die Messung von BNP und NT-proBNP bei Patienten mit akuter Atemnot als Teil der diagnostischen Aufarbeitung empfohlen (MUELLER et al. 2019). BNP und NT-proBNP haben dabei vergleichbare diagnostische und auch prognostische Akkuratess (LAINCHBURY et al. 2003, CLERICO et al. 2007, ROBERTS et al. 2015). Die Konzentrationen ebenso wie die optimalen Cut-off-Werte von BNP und NT-proBNP unterscheiden sich jedoch grundsätzlich voneinander (MUELLER et al. 2019). Es gilt jedoch, dass eine NT-proBNP- und BNP-Konzentration im Normalbereich, gemessen bei einem Patienten mit Dyspnoe, Herzversagen als Ursache nahezu ausschließt (PONIKOWSKI et al. 2016). In Tabelle 2 ist eine Zusammenfassung der Cut-off-Werte für BNP und NT-proBNP zu finden. Diese wird nachfolgend genauer beschrieben.

Eine BNP Cut-off-Konzentration von < 100 pg/ml ist mit einem exzellenten negativen prädiktiven Wert verbunden. Es lässt sich damit eine kardiale Ursache einer akuten Dyspnoe bei 9 von 10 Patienten ausschließen. Wählt man einen höheren Wert (> 400 pg/ml), so liefert dies einen sehr guten positiven prädiktiven Wert vor allem bei neu diagnostizierten und nicht vorbehandelten Patienten (MAISEL et al. 2002). Das Alter scheint zwar einen signifikanten Einfluss auf die BNP-Konzentration zu haben, jedoch wird in den aktuellen Leitlinien auf altersspezifische Cut-off-Werte verzichtet (MAISEL et al. 2004, RAY et al. 2004, CHENEVIER-GOBEAUX et al. 2008, KEYZER et al. 2014, MUELLER et al. 2019).

Die Cut-off-Werte zum Ausschluss einer kardialen Ursache für NT-proBNP hingegen liegen grundsätzlich in einem höheren Bereich. Für unterschiedliche Altersgruppen werden bei NT-proBNP unterschiedliche Werte für die Diagnose von Herzversagen empfohlen: Bei ältere Patienten sollten im Vergleich zu jüngeren Patienten höhere Cut-off-Werte angewendet werden (HILL et al. 2014,

JANUZZI et al. 2018, VERGARO et al. 2018, CHARMETANT et al. 2019). Für Patienten unter 50 Jahren liegt der Cut-off-Wert für Herzversagen bei > 450 pg/ml, bei 50–75 Jahren bei > 900 pg/ml und für Patienten über 75 Jahren bei > 1800 pg/ml (JANUZZI et al. 2006, JANUZZI et al. 2018). Unabhängig vom Alter gilt, dass NT-proBNP Werte < 300 pg/ml eine kardiale Ursache für eine Dyspnoe als unwahrscheinlich erscheinen lassen (MAISEL et al. 2002, IBRAHIM et al. 2017, JANUZZI et al. 2018).

Sowohl für BNP als auch für NT-proBNP existiert eine sogenannte Grauzone (MUELLER et al. 2019). Dies bedeutet, dass der Wert zwischen den Cut-off-Werten für die Diagnose von Herzversagen und dem Ausschluss von Herzversagen liegt (VAN KIMMENADE et al. 2006). Patienten, deren Werte in der Grauzone liegen, benötigen zusätzliche Untersuchungen, um eine sichere Diagnose stellen zu können (MUELLER et al. 2019). Ungefähr 20,0 % der Patienten, die mit Atemnot vorgestellt werden, zeigen NT-proBNP-Werte im Graubereich und bei etwa 50,0 % von diesen Patienten wird akutes Herzversagen diagnostiziert (JANUZZI et al. 2006).

NT-proBNP- und BNP-Werte, die in der Grauzone liegen, kommen vor allem bei kardialen Patienten vor, die nur milde Symptome für Herzversagen zeigen. Außerdem kommen diese bei Patienten vor bei denen kürzlich die Diagnose für akutes Herzversagen gestellt wurde bzw. chronisches Herzversagen vorliegt, sowie bei Patienten im nicht systolischen Herzversagen. Eine weitere Ursache für Werte im Graubereich sind adipöse Patienten im Herzversagen (MAISEL et al. 2003, KRAUSER et al. 2005, O'DONOGHUE et al. 2005, JANUZZI et al. 2006, BAYES-GENIS et al. 2007). Patienten ohne Herzversagen zeigen Werte in der Grauzone, wenn Vorhofflimmern, eine erniedrigte Hämoglobin-Konzentration, eine röntgenologische Kardiomegalie oder ein erniedrigter Body-Mass-Index oder ein vorangeschrittenes Alter sowie die in Tabelle 1 aufgelisteten Erkrankungen diagnostiziert wurden (KNUDSEN et al. 2005, VAN KIMMENADE et al. 2006). Atriale Arrhythmien wie Vorhofflimmern oder -flattern führen im Allgemeinen zu höheren Werten von natriuretischen Peptiden, auch bei Patienten ohne respiratorische Symptome. Dies kann zur Beeinträchtigung der diagnostischen Genauigkeit führen und sollte bei der Interpretation der Werte beachtet werden (RICHARDS et al. 2013).

Tabelle 1 Diagnosen von Patienten mit Atemnot mit Messwerten von NT-proBNP im Graubereich ohne kardiale Ursache. *inkludiert Anämie, gastrointestinale Erkrankungen, Tumor, Schlafapnoe und septischen Schock. (COPD = Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung) (VAN KIMMENADE et al. 2006).

Diagnose	Patienten n=99
COBP/Asthma	12 (12,0 %)
Pneumonie/Bronchitis	12 (12,0 %)
Akutes Koronarsyndrom/Angina pectoris	12 (12,0 %)
Arrhythmien/Bradykardie	8 (8,0 %)
Lungentumor (inklusive Metastasen)	5 (5,0 %)
Angststörung	5 (5,0 %)
Lungenembolie	3 (3,0 %)
Pulmonäre Hypertension	1 (1,0 %)
Perikarditis	1 (1,0 %)
Anderer*	21 (21,0 %)
Unbekannt	19 (19,0 %)

Weitere Parameter, die bei der Interpretation der NT-proBNP und BNP Werte beachtet werden sollten, sind Gewicht, Geschlecht sowie die Nierenfunktion der Patienten (WANG et al. 2002, WANG et al. 2004, CHARMETANT et al. 2019). Bei Patienten mit Übergewicht sind sowohl bei BNP als auch bei NT-proBNP und ungeachtet dessen, ob Herzversagen oder kein Herzversagen vorliegt, die Werte niedriger (MEHRA et al. 2004, WANG et al. 2004, DAS et al. 2005, DANIELS et al. 2006). Bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² wird deshalb empfohlen, niedrigere Cut-off-Werte zu verwenden und in Erwägung zu ziehen, diese um 50,0 % zu reduzieren (BAYES-GENIS et al. 2007, YANCY et al. 2013, MUELLER et al. 2019). Zum Ausschluss von Herzversagen wird deshalb bei übergewichtigen Patienten ein Cut-off-Wert von < 50 pg/ml empfohlen (MUELLER et al. 2019).

Weitere Gründe für unerwartet niedrige Werte bei normalgewichtigen Patienten können Herzversagen im Endstadium, Rechtsherzversagen sowie ein akut auftretendes Lungenödem (sogenanntes flush pulmonary oedema) sein (PONIKOWSKI et al. 2016). Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion die diagnostische Genauigkeit der Verwendung von NT-proBNP und BNP deutlich reduziert ist (MAISEL und

DANIELS 2012, CHARMETANT et al. 2019). Etwa ein Drittel der Patienten mit Herzversagen leidet gleichzeitig an einer Niereninsuffizienz (DRIES et al. 2000). Bei Patienten, die eine errechnete glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min aufweisen, sollte ein höherer Cut-off-Wert für den Ausschluss von Herzversagen von < 200 pg/ml für BNP verwendet werden (MCCULLOUGH et al. 2003). Da der Zusammenhang zwischen Alter und Niereninsuffizienz bei NT-proBNP sehr stark ist, ist es bei der Interpretation der Werte ausreichend die altersangepassten Cut-off-Werte für die Diagnose von Herzversagen zu verwenden (PONIKOWSKI et al. 2016, MUELLER et al. 2019).

Weder Rasse noch Geschlecht sollten Einfluss auf die Interpretation von NT-proBNP in Bezug auf die Diagnose von Herzversagen nehmen (MAISEL et al. 2004, KRAUSER et al. 2006). Es existieren jedoch Studien, die höhere NT-proBNP-Wert bei Frauen ermitteln konnten (WANG et al. 2002, CHEN et al. 2016).

In den „Leitlinien der Heart Failure Association of the European Society of Cardiology für den Nutzen von natriuretischen Peptiden 2019“ wird außerdem in Bezug auf die Cut-off-Werte zum Ausschluss von akutem Herzversagen zwischen den Werten bei akuter Atemnot und milden, chronischen Symptomen unterschieden (MUELLER et al. 2019). Diese sind ebenfalls in Tabelle 2 aufgeführt. Die Cut-off-Werte für Patienten mit milden Symptomen, die jedoch für Herzversagen sprechen könnten, liegen niedriger, um falsch-negative Resultate zu minimieren. Für NT-proBNP wird ein Wert < 125 pg/ml und für BNP ein Wert < 35 pg/ml empfohlen (PONIKOWSKI et al. 2016). Für NT-proBNP werden außerdem altersspezifische Cut-off-Werte empfohlen: < 50 pg/ml für Patienten unter 50 Jahren, < 75 pg/ml für Patienten zwischen 50–75 Jahren und < 250 pg/ml für Patienten über 75 Jahren (HILDEBRANDT et al. 2010, PONIKOWSKI et al. 2016).

Tabelle 2 Empfohlene Cut-off-Werte zur Diagnose von Herzversagen. Eine Reduktion der Cut-off-Werte um 50,0 % wird bei Personen mit Adipositas empfohlen (MUELLER et al. 2019).

	Cut-off-Werte (pg/ml)					
	NT-proBNP			BNP		
Alter (in Jahren)	< 50	50–75	> 75	< 50	50–75	> 75
Akutes Geschehen, akute Atemnot						
Herzversagen unwahrscheinlich	< 300			< 100		
Grauzone	300–400	300–900	300–1800	100–400		
Herzversagen wahrscheinlich	> 450	> 900	> 1800	> 400		
Chronisches Geschehen, milde respiratorische Symptome						
Herzversagen unwahrscheinlich	< 125			< 35		
Grauzone	125–600			35–150		
Herzversagen wahrscheinlich	> 600			> 150		

2.2. Prognostischer Nutzen von BNP und NT-proBNP

Eine der häufigsten Ursachen, die zu einer Hospitalisierung führen, ist Herzversagen. Die Prognose für Patienten, die mit dekompensierten Herzversagen eingeliefert werden, ist meist schlecht und die Rate der Rehospitalisierung liegt bei etwa 30,0 % (KRUMHOLZ et al. 1997, COWIE et al. 2002, JONG et al. 2002, FONAROW et al. 2007, SINNENBERG und GIVERTZ 2020). Eine stationäre Therapie von akutem Herzversagen zielt auf die klinische Besserung des Patienten ab. Anhand der klinischen Untersuchung ist es jedoch nicht möglich festzustellen, ob durch die Therapie die optimalen Füllungsdrücke des Herzens und eine Normovolämie wieder hergestellt wurden (MUELLER et al. 2019). In einer Studie wurde festgestellt, dass bei vielen Patienten bei Entlassung nach wie vor eine kardiale Kongestion bestand. Dabei ist das Ausmaß der bestehenden Kongestion mit einer höheren Mortalität und einem höheren Risiko der Rehospitalisierung verbunden (LOGEART et al. 2004).

Die Messung von BNP und NT-proBNP soll dabei helfen festzustellen, ob ein Patient eine ausreichende Therapie erhalten hat. Des Weiteren soll dadurch deutlich werden, wie hoch das Risiko einer Rehospitalisierung bei Entlassung ist. Es konnte gezeigt werden, dass niedrigere BNP und NT-proBNP Werte bei Aufnahme und Entlassung sowie ein deutlicher Abfall der Konzentrationen bei seriellen Messungen mit einer deutlich geringeren Mortalität und Morbidität verbunden waren (KOCIOL et al. 2011, SALAH et al. 2014, SANTAGUIDA et al. 2014).

Ein relativer Abfall der Konzentration von BNP um 30,0 % ist mit einer besseren Kurzzeitprognose assoziiert (COWIE et al. 2003). Die Messung des Wertes bei Entlassung ist jedoch der Messung des relativen Abfalls sowie der Messung bei Aufnahme überlegen. Es werden für BNP- Werte < 350 pg/ml sowie für NT-proBNP-Werte < 4000 pg/ml angestrebt (MAISEL et al. 2008). Außerdem gilt der Wert bei Entlassung als der beste Prädiktor in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität sowie in Bezug auf die Rehospitalisierungsrate (LOGEART et al. 2004, SALAH et al. 2014, SANTAGUIDA et al. 2014, STIENEN et al. 2015). Patienten, die während der Hospitalisierung steigende Werte aufweisen oder aber zwar sinkende Werte, die jedoch für BNP zwischen 600–700 pg/ml und für NT-proBNP bei > 7000 pg/ml liegen, haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach Entlassung (LOGEART et al. 2002). Je niedriger der Wert von BNP, umso niedriger ist das Risiko des kardialen Todes und der Rehospitalisierung (DOKAINISH et al. 2005). Bei Vorliegen von höheren Werten bei der Entlassung werden engmaschigere Kontrollen empfohlen (MAISEL et al. 2012).

Bei Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung liegt ein erhöhtes Risiko des Todes und der Rehospitalisierung bei BNP-Werten > 100 pg/ml vor. Pro Anstieg um 100 pg/ml erhöht sich dieses Risiko um 35,0 % (DOUST et al. 2005, LATINI et al. 2006, MASSON et al. 2006). Für NT-proBNP liegt ein erhöhtes Risiko bei Werten ab 200 pg/ml vor und steigt exponentiell mit steigenden Werten. Besonders hoch ist dieses Risiko bei NT-proBNP-Werten > 1000 pg/ml (CLELAND et al. 2009).

2.3. BNP und NT-proBNP als Hilfsmittel bei Therapieanpassung

BNP und NT-proBNP finden auch im Bereich der Therapieanpassung Verwendung (MAISEL et al. 2008, MUELLER et al. 2019). Eine Veränderung in

der Konzentration der natriuretischen Peptide ist dabei immer in Kombination mit klinischen Symptomen zu sehen. Eine Erhöhung ohne Symptome kann eine biologische oder analytische Variabilität darstellen. Die Referenzspanne der biologischen Variabilität für BNP und NT-proBNP bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung ist relativ weit, sie liegt in den unterschiedlichen Studien zwischen 40,0–130,0 % (BRUINS et al. 2004, WU 2006, O'HANLON et al. 2007). Eine weitere Möglichkeit für eine Erhöhung von BNP oder NT-proBNP ist jedoch eine Veränderung in der kardialen oder auch renalen Funktion, die bisher noch nicht zu Symptomen geführt hat (MAISEL et al. 2008).

Der Zusammenhang zwischen Therapie und Abfall der natriuretischen Peptide in Kombination mit Verbesserung der klinischen Symptome führt zu der Annahme, dass eine Therapieanpassung bei chronischem Herzversagen anhand der Konzentration der natriuretischen Peptide hilfreich sein könnte. Eine Erhöhung des Basiswerts von NT-proBNP und BNP um $> 30,0$ % bzw. $50,0$ % in Kombination mit klinischen Symptomen gilt als klinisch relevant (MAISEL et al. 2008, THYGESSEN et al. 2012). Veränderungen von $< 25,0$ % sind zu vernachlässigen (MAISEL et al. 2008).

Die erste Studie im Bereich der Biomarker-geleiteten Therapie wurde von TROUGHTON et al. (2000) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die mittels Biomarker-geleiteter Therapie behandelt wurden, einen Vorteil gegenüber der anderen Gruppe hatten. In dieser Gruppe fanden weniger kardiovaskuläre Ereignisse wie Tod, Hospitalisierung oder Dekompensation statt (19 vs. 54, $p = 0,02$) (TROUGHTON et al. 2000). Weitere Studien folgten, die einen Vorteil oder positiven Trend wie erniedrigte kardiovaskuläre Ereignisraten oder eine reduzierte Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen feststellten (JOURDAIN et al. 2007, LAINCHBURY et al. 2009, BERGER et al. 2010). In der PROTECT-Studie lag der Zielwert für NT-proBNP bei < 1000 pg/ml. Die Ereignisrate konnte dadurch von 100 auf 58 reduziert werden (JANUZZI et al. 2011). In einer weiteren Studie konnte eine Verbesserung der funktionellen und strukturellen echokardiografischen Parameter bei Patienten mit chronischem Herzversagen und NTproBNP-Werten < 1000 pg/ml festgestellt werden, die eine Therapie geleitet von Messungen der natriuretischen Peptide erhielten (WEINER et al. 2013). Hingegen hatten Patienten, deren Konzentration von NT-proBNP nach Beginn der Therapie nicht sank, ein schlechteres Outcome (KARLSTRÖM

et al. 2011, GAGGIN et al. 2013). Andere Studien wiederum lieferten neutrale Ergebnisse (PFISTERER et al. 2009, EURLINGS et al. 2010, KARLSTRÖM et al. 2011, SHAH et al. 2011).

Die größte und aktuellste, prospektive randomisierte Studie, die GUIDE-IT Studie, konnte nicht bestätigen, dass eine von NT-proBNP geleitete Therapie einer ohne Biomarker-geleiteten Therapie überlegen ist. In dieser Studie wurden 894 Patienten eingeschlossen. Als Zielwert für NT-proBNP wurde < 1000 pg/ml gewählt. Es konnten keine Unterschiede in Bezug auf Hospitalisierung und kardiovaskuläre Mortalität gezeigt werden (FELKER et al. 2017).

Grundsätzlich gilt, dass NT-proBNP für eine Biomarker-geleitete Therapie besser geeignet ist als BNP. Die Mortalität konnte mittels NT-proBNP um 28,0 % im Vergleich zu 19,0 % und die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzversagen um 47,0 % im Vergleich zu 40,0 % reduziert werden (SAVARESE et al. 2013). Insgesamt kann die Mortalität mittels Biomarker-geleiteter Therapie um 20,0–30,0 % gesenkt werden (SAVARESE et al. 2013, TROUGHTON et al. 2014). Eine Kombination aus Symptomen, Gewichtszunahme und der Messung der Konzentration der natriuretischen Peptide scheint am besten geeignet zu sein, um eine Dekompensation bzw. eine erneute Dekompensation früh zu erkennen (MAISEL et al. 2008, MUELLER et al. 2019).

3. BNP und NT-proBNP in der Tiermedizin

Auch in der Tiermedizin wird sowohl BNP als auch NT-proBNP in zahlreichen Gebieten eingesetzt. Erste Studien fanden, wie auch in der Humanmedizin, mit ANP statt und lieferten vielversprechende Ergebnisse. Höhere Konzentrationen von ANP sind mit Mitralklappenerkrankungen, Herzwurmerkrankungen und Herzversagen beim Hund assoziiert (TAKEMURA et al. 1991, VOLLMAR et al. 1991, HÄGGSTRÖM et al. 1994). Studien mit BNP und NT-proBNP lieferten erst positive Ergebnisse, nachdem ein hundespezifischer Test entwickelt wurde, da sich humanes und kanines BNP nur zu 45,0 % gleichen, während ANP eine Homologie zwischen Mensch und Hund von 87,0 % aufweist (OIKAWA et al. 1985, LIU et al. 2002). In der Tiermedizin ist im Vergleich zur Humanmedizin NT-proBNP häufiger Bestandteil von Studien als BNP.

3.1. BNP und NT-proBNP beim Hund

Bei Hunden wurde BNP und NT-proBNP als Test zur Unterscheidung einer kardialen von einer nicht kardialen Dyspnoe in zahlreichen Studien untersucht (MACDONALD et al. 2003, DEFRANCESCO et al. 2007, PROSEK et al. 2007, BOSWOOD et al. 2008, FINE et al. 2008, OYAMA et al. 2009, FOX et al. 2015). Darüber hinaus wurde die Verwendung von BNP und NT-proBNP als Screening-Test auf kardiale Erkrankungen sowie der Nutzen zur Schätzung des Schweregrads der Erkrankung bei asymptomatischen Hunden getestet (HÄGGSTRÖM et al. 2000, OYAMA et al. 2007, OYAMA et al. 2008, TARNOW et al. 2009, WESS et al. 2011, WOLF et al. 2013).

3.1.1. BNP und NT-proBNP-Messung bei asymptomatischen Hunden

BNP und NT-proBNP finden bei der Diagnose von Hunden mit Verdacht auf eine kardiale Erkrankung ohne klinische Symptome Einsatz. Hierzu gab es Untersuchungen zu kardialen Erkrankungen im Allgemeinen sowie an Hunden mit Dilatativer Kardiomyopathie (DCM), Mitralklappenendokardiose (ME) sowie Arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARVC) (BAUMWART und MEURS 2005, TAKEMURA et al. 2009, WESS et al. 2011).

Ein NT-proBNP Cut-off-Wert von > 445 pmol/l dient der Unterscheidung von Hunden mit kardialer Erkrankung von gesunden Hunden mit einer Sensitivität von 83,2 % und einer Spezifität von 90,0 % (OYAMA et al. 2008). In einer weiteren Studie lag der Cut-off-Wert für NT-proBNP zur Unterscheidung von Patienten mit kardialer Erkrankung von Patienten mit respiratorischer Erkrankung mit 210 pmol/l (Sensitivität: 85,0 %, Spezifität: 82,4 %) niedriger. In dieser Studie wurden in die kardiale Gruppe sowohl Patienten mit als auch ohne respiratorische Symptome eingeschlossen (BOSWOOD et al. 2008). Weiters konnte mittels NT-proBNP bei Hunden mit kardialer Erkrankung zwischen jenen mit röntgenologischer Kardiomegalie und jenen mit normalen Herzdimensionen unterschieden werden (OYAMA et al. 2008).

Die NT-proBNP-Werte unterscheiden sich außerdem bei unterschiedlichen Schweregraden einer Herzerkrankung. FOX et al. (2015) stellten fest, dass Hunde mit fortgeschrittener Herzerkrankung höhere Werte aufweisen als jene, die sich in einem früheren Krankheitsstadium befanden. Gleiche Ergebnisse in Bezug auf die letztgenannte Beobachtung lieferte eine Studie an Hunden mit ME. In der

gleichen Studie konnte außerdem eine positive Korrelation zwischen der NT-proBNP-Konzentration und der Intensität eines Herzgeräusches sowie Vetebral Heart Score (VHS) und dem Quotient aus linkem Atrium und Aorta (LA/Ao-Ratio) ermittelt werden (TAKEMURA et al. 2009). Eine positive Korrelation konnte auch zwischen NT-proBNP und Grad der Mitralklappeninsuffizienz ermittelt werden. Eine Verschlechterung des Insuffizienz-Jets ist mit einem Anstieg der NT-proBNP-Konzentration verbunden. NT-proBNP könnte somit als Vorhersagewert für die Verschlechterung einer Mitralklappenendokardiose dienen (TARNOW et al. 2009).

Eine weitere Studie untersuchte 328 Dobermänner mit verschiedenen Stadien der Dobermann Kardiomyopathie. Mit einem Cut-off-Wert von > 400 pmol/l können erkrankte Hunde unabhängig vom Stadium der Erkrankung von gesunden Hunden unterschieden werden. Die Sensitivität bei Hunden mit echokardiografischen Veränderungen lag bei 90,0 %, die Spezifität bei 75,0 %. Bei Hunden mit Veränderungen im EKG lagen diese Werte bei 69,9 % und 75,3 % (WESS et al. 2011). Eine weitere Studie an 155 Dobermännern untersuchte die Unterscheidung zwischen gesunden Hunden und okkulten Dobermann Kardiomyopathie. Sie ermittelten einen Cut-off-Wert von > 457 pmol/l mit einer Sensitivität von 69,9 %. Dabei lag die Sensitivität bei jenen Patienten, die nur EKG-Veränderungen aufwiesen, am niedrigsten (45,2 %). Durch das Hinzufügen von NT-proBNP zur Holteruntersuchung konnte die Sensitivität von 76,7 % auf 94,5 % erhöht werden. Bei Patienten mit EKG- und Ultraschallveränderungen lag die Sensitivität bei 96,0 % (SINGLETERY et al. 2012). Beide Studien zeigen, dass sich NT-proBNP besser zur Identifizierung von Dobermännern mit echokardiografischen Veränderungen eignet (WESS et al. 2011, SINGLETERY et al. 2012).

Bei Deutschen Boxern mit ARVC konnten keine Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Boxern in Bezug auf die BNP-Konzentration festgestellt werden. BNP stellt somit für die Diagnose einer ARVC keinen guten Indikator dar (BAUMWART und MEURS 2005).

Lediglich zwei Studien untersuchten die Verwendung der BNP-Konzentration zur Unterscheidung von gesunden Hunden und Hunden mit kardialer Erkrankung (MACDONALD et al. 2003). Mittels eines optimalen Cut-off-Werts von 23 pmol/l kann mit einer Sensitivität von 86,0 % und einer Spezifität von 70,0 % zwischen gesunden Hunden und Hunden mit ME unterschieden werden

(MACDONALD et al. 2003). Ein BNP-Wert $> 6,21$ ng/ml trennt gesunde Hunde von Hunden mit DCM (OYAMA et al. 2007).

3.1.2. BNP und NT-proBNP-Messung bei symptomatischen Hunden

Eine Unterscheidung zwischen kardialer Dyspnoe und primär respiratorisch bedingter Dyspnoe ist anhand der Messung von NT-proBNP möglich (FINE et al. 2008, OYAMA et al. 2009, FOX et al. 2015). Ein NT-proBNP-Wert < 800 pmol/l identifizierte 100,0 % der Hunde in der nicht kardialen Gruppe. Bei Verwendung eines Werts > 1400 pmol/l konnten 92,0 % der Patienten der kardialen Gruppe richtig erkannt werden (FINE et al. 2008). Ein ähnliches Ergebnis mit einem Cut-off-Wert von 874 pmol/l und einer moderaten Sensitivität und Spezifität von 70,0 % und 83,0 % lieferte eine Studie an 1134 Hunden. Es konnte auch ein Zusammenhang zwischen NT-proBNP und dem Stadium der kardialen Erkrankung gefunden werden (ETTINGER et al. 2012). In einer weiteren Studie wurde ein Cut-off-Wert von > 1158 pmol/l ermittelt. Mit diesem Wert konnte bei 83,6 % aller Hunde die richtige Diagnose gestellt werden (OYAMA et al. 2009). In den beiden letztgenannten Studien wurde eine frühere Version des kaninen NT-proBNP-Tests verwendet, für den bei der Probenentnahme keine Protease-Röhrchen verwendet wurden.

Eine weitere Studie an Hunden mit ME ermittelte einen Cut-off-Wert von 713,5 pmol/l (Sensitivität: 91,3 %, Spezifität: 85,7 %) (TAKEMURA et al. 2009). In einer Studie von 2015 wurde die 2. Generation des NT-proBNP-Tests verwendet. Mit der neuen Generation wurde der obere Wert, welcher erfasst werden konnte, von 3000 pmol/l auf 10000 pmol/l angehoben (CAHILL et al. 2015). Der Cut-off-Wert zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Atemnot lag mit 2447 pmol/l wesentlich höher. Die Sensitivität betrug 81,1 %, die Spezifität lag bei 73,1 % (FOX et al. 2015).

In einigen Studien wurde auch der diagnostische Nutzen von BNP zur Unterscheidung zwischen kardialer und respiratorischer Dyspnoe untersucht. Dabei ergab sich, dass Hunde mit kardialer Dyspnoe signifikant höhere BNP-Werte aufwiesen als Hunde mit respiratorischer Dyspnoe (PROSEK et al. 2007). Eine weitere Studie bestätigte diese Ergebnisse. Zusätzlich besteht eine Korrelation zwischen BNP-Konzentration und Stadium der kardialen Erkrankung. Hunde, die in eine höhere ISACHC-Klasse (International Small Animal Cardiac

Health Council-Klasse) eingeteilt waren, wiesen signifikant höhere BNP-Werte auf (DEFRANCESCO et al. 2007). In Studien an Hunden mit ME wurde ein optimaler Cut-off-Wert für BNP von 7 pmol/l bzw. 35 pmol/l zur Unterscheidung von Patienten mit kompensierter und dekomensierter ME ermittelt (HÄGGSTRÖM et al. 2000, MACDONALD et al. 2003). Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad des Herzversagens und der BNP-Konzentration (MACDONALD et al. 2003).

In Tabelle 3 ist eine Zusammenfassung inklusive Interpretation der Cut-off-Werte von NT-proBNP zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe bei Hunden aufgeführt.

Tabelle 3 NT-proBNP Cut-off-Werte und Interpretation bei Hunden (FINE et al. 2008, ETTINGER et al. 2012, REYNOLDS et al. 2012, FOX et al. 2015).

Klinischer Zustand	NT-proBNP (pmol/l)	Interpretation
Respiratorische Symptome, weiterführende Tests nicht eindeutig	< 800–900	Herzversagen unwahrscheinlich
	900–1400	Herzversagen möglich, Ergebnisse der vorherigen Tests erneut begutachten
	> 1400 > 2500	Herzversagen sehr wahrscheinlich
Mitralklappenendokardiose CHIEF Stadium B2 Einzelmessung	> 1500	Erhöhtes Risiko des Herzversagens innerhalb der nächsten 6–12 Monate
Mitralklappenendokardiose CHIEF Stadium B2 Serielle Messung	Erhöhung um > 750 oder 60,0 %	Erhöhtes Risiko des Herzversagens in den nächsten 6 Monaten, v. a. wenn > 1500 pmol/L

3.2. NT-proBNP bei der Katze

Bei Katzen findet die quantitative NT-proBNP-Messung als Diagnostikum zur Unterscheidung einer kardialen von einer nicht kardialen Dyspnoe sowie eines kardialen von einem nicht kardialen Thoraxerguss Verwendung (CONNOLLY et al. 2009, FOX et al. 2009, HASSDENTEUFEL et al. 2013, HUMM et al. 2013). Nachteilig an der quantitativen Messung ist jedoch in Notfallsituationen die wesentlich längere Zeit bis zum Vorliegen der Ergebnisse. Deshalb wurde in einigen Studien ein semiquantitativer Schnelltest untersucht (HEZZELL et al. 2016, WURTINGER et al. 2017, WARD et al. 2018). Beide Messmethoden wurden auch als Diagnostikum bei Katzen ohne Symptome als Screening-Test auf kardiale Erkrankungen untersucht und werden zu diesem Zweck verwendet (CONNOLLY et al. 2008, FOX et al. 2011, WESS et al. 2011, MACHEN et al. 2014, HARRIS et al. 2017).

3.2.1. Quantitative NT-proBNP-Messung bei asymptomatischen Katzen

Kardiomyopathien kommen sehr häufig bei Katzen vor und stellen eine der zehn häufigsten Todesursachen bei diesen dar (EGENVALL et al. 2009, FOX et al. 2019). Die Diagnose einer subklinischen (okkulten) Kardiomyopathie gestaltet sich aufgrund von vagen Befunden in der klinischen Allgemeinuntersuchung und der Limitation der Verfügbarkeit der Echokardiografie oft als schwierig (FOX et al. 2011). Es wurden einige Studien durchgeführt, die die Verwendung der quantitativen NT-proBNP-Messung als Screening-Test auf okkulte Kardiomyopathien untersucht haben. Die Ergebnisse zeigen, dass die Messung von NT-proBNP bei der Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit okkulten Kardiomyopathie hilfreich ist. Katzen mit einer okkulten Herzerkrankung weisen höhere NT-proBNP-Werte auf als gesunde Kontrollkatzen (FOX et al. 2011, TOMINAGA et al. 2011, WESS et al. 2011).

Eine NT-proBNP-Konzentration von > 99 pmol/l kann mit einer Sensitivität von 70,8 % und einer Spezifität von 100,0 % zur Unterscheidung von gesunden Katzen und Katzen mit Kardiomyopathie, unabhängig welche Form, herangezogen werden (FOX et al. 2011). Ein Cut-off-Wert von > 95 pmol/l unterscheidet zwischen gesunden Katzen und Katzen mit Kardiomegalie mit einer Sensitivität von 88,1 % und einer Spezifität von 100,0 % (TOMINAGA et al. 2011). Mit einem Cut-off-Wert von 49 pmol/l konnte eine Unterscheidung zwischen Kontrollkatzen und Katzen mit kardialer Erkrankung mit und ohne

Herzversagen erfolgen (CONNOLLY et al. 2008). Eine Unterscheidung von gesunden Katzen und Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) ist mit einem Cut-off-Wert von > 100 pmol/l (Sensitivität: 84,6–92,4 %; Spezifität: 93,9–100,0 %) möglich (WESS et al. 2011, HARRIS et al. 2017). Es besteht außerdem eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad einer HCM und der NT-proBNP-Konzentration (WESS et al. 2011). Zwei Studien untersuchten je eine Gruppe von 40 Maine Coon Katzen (HSU et al. 2009, SINGH et al. 2010). In der einen Studie war lediglich eine Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit hochgradiger, subklinischer HCM möglich, nicht jedoch zwischen gesunden Katzen und Katzen mit milder oder moderater HCM (HSU et al. 2009). In der zweiten Studie konnte anhand von NT-proBNP keine Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit HCM erfolgen (SINGH et al. 2010). Tabelle 4 liefert eine Zusammenfassung der bisher ermittelten Cut-off-Werte bei asymptomatischen Katzen.

Tabelle 4 Zusammenfassung der ermittelten Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit okkulten Kardiomyopathie. ¹(FOX et al. 2011), ²(WESS et al. 2011), ³(TOMINAGA et al. 2011), ⁴(HARRIS et al. 2017), ⁵(CONNOLLY et al. 2008).

NT-proBNP	Sensitivität	Spezifität
> 99 pmol/l ¹	70,8 %	100,0 %
> 46 pmol/l ¹	85,8 %	91,2 %
> 150 pmol/l ²	88,0 %	100,0 %
> 100 pmol/l ²	92,4 %	93,9 %
> 50 pmol/l ²	97,8 %	66,7 %
> 95 pmol/l ³	88,1 %	100,0 %
> 100 pmol/l ⁴	84,6 %	100,0 %
> 49 pmol/l ⁵	97,8 %	66,7 %

Zusammenfassend kann man sagen, dass Cut-off-Werte > 100 pmol/l bei Katzen mit Verdacht auf eine okkulte Kardiomyopathie auf morphologische Veränderungen am Herzen hindeuten. Weiterführende Untersuchungen mittels Echokardiografie werden deshalb empfohlen (FOX et al. 2011, WESS et al. 2011, OYAMA et al. 2013). Bei Werten zwischen 50–100 pmol/l sollte eine erneute Messung nach ein paar Wochen erfolgen oder aber direkt eine Echokardiografie durchgeführt werden (WESS et al. 2011). Werte < 50 pmol/l führen zu der Annahme, dass eine Herzerkrankung unwahrscheinlich ist (FOX et al. 2011, WESS et al. 2011).

In den aktuellen Leitlinien wird die quantitative Messung von NT-proBNP bei Katzen mit Verdacht auf eine okkulte Herzerkrankung als sinnvoll erachtet (LUIS FUENTES et al. 2020). Von der Verwendung von NT-proBNP zur Unterscheidung zwischen Katzen ohne Herzerkrankung und Katzen mit milder bis moderater HCM wird jedoch abgeraten (OYAMA et al. 2013, LUIS FUENTES et al. 2020).

3.2.2. Quantitative NT-proBNP-Messung bei symptomatischen Katzen

Die quantitative NT-proBNP-Messung bei Katzen mit Tachypnoe, Dyspnoe oder mit Husten ist in Bezug auf die Unterscheidung von kardial und nicht kardial bedingter Atemproblematik hilfreich. Das Hinzufügen der NT-proBNP-Messung zur klinischen Aufarbeitung bei Patienten mit Atemnot erhöhte die Diagnosegenauigkeit von 69,2 % auf 87,0 % (SINGLETERY et al. 2012).

Die Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen kardialer und respiratorischer Dyspnoe liegen bei > 220 pmol/l (Sensitivität: 93,9 %, Spezifität: 87,8 %) (CONNOLLY et al. 2009), > 265 pmol/l (Sensitivität: 90,2 %, Spezifität: 87,9 %) (FOX et al. 2009), > 277 pmol/l (Sensitivität: 95,0 %, Spezifität: 84,6 %) (WESS et al. 2008) und $> 380,6$ pmol/l (Sensitivität: 100,0 %, Spezifität: 97,0 %) (DAISENBERGER 2009). Für die Unterscheidung eines kardialen von einem nicht kardialen Thoraxerguss wurden folgende Cut-off-Werte ermittelt: > 258 pmol/l (Sensitivität: 93,9 %, Spezifität: 87,8 %) (HASSDENTEUFEL et al. 2013), $> 214,3$ pmol/l (Sensitivität: 86,4 %, Spezifität: 88,9 %) (HUMM et al. 2013), > 199 pmol/l (Sensitivität: 95,2 %, Spezifität: 82,4 %) (HEZZELL et al. 2016) und > 399 pmol/l (Sensitivität: 100,0 %, Spezifität: 85,7 %) (WURTINGER et al. 2017). Auch eine Bestimmung von NT-proBNP aus Pleuralerguss ist möglich.

Die ermittelten Cut-off-Werte liegen mit > 469 pmol/l (WURTINGER et al. 2017) und > 240 pmol/l (HEZZELL et al. 2016) im Vergleich zur Messung aus Plasma oder Serum in diesen Studienpopulationen etwas höher. Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung der ermittelten Cut-off-Werte inklusive Sensitivität und Spezifität.

Tabelle 5 Zusammenfassung der ermittelten Cut-off-Werte zur Unterscheidung einer kardialen von einer nicht kardial bedingten Dyspnoe bei Katzen. ¹(FOX et al. 2009) ²(WESS et al. 2008) ³(CONNOLLY et al. 2009) ⁴(HASSDENTEUFEL et al. 2013) ⁵(HEZZELL et al. 2016) ⁶(WURTINGER

NT-proBNP	Sensitivität	Spezifität	Differenzierung
> 220 pmol/l ¹	93,9 %	87,8 %	Dyspnoe kardial vs. nicht kardial
> 277 pmol/l ²	95,0 %	84,6 %	
> 265 pmol/l ³	90,2 %	84,6 %	
> 258 pmol/l ⁴	93,9 %	87,7 %	Thoraxerguss kardial vs. nicht kardial
> 199 pmol/l ⁵	96,2 %	82,4 %	
> 399 pmol/l ⁶	100 %	85,7 %	
>214,3 pmol/l ⁷	86,4 %	88,9 %	

et al. 2017) ⁷(HUMM et al. 2013).

Die aktuelle Empfehlung in Bezug auf den Cut-off-Wert zur Unterscheidung einer kardialen von einer respiratorisch bedingten Dyspnoe liegt bei 270 pmol/l mit einer Sensitivität von etwa 93,0 % und einer Spezifität von etwa 87,0 %. Darunter liegende Werte lassen auf eine respiratorische Genese schließen, Werte darüber sprechen für ein kardiales Geschehen (OYAMA et al. 2013). Dabei sollte der NT-proBNP-Wert immer zusammen mit weiterführenden Untersuchungen wie z.B. einer klinischen Allgemeinuntersuchung, einem Thoraxröntgen oder eines EKG interpretiert werden (SINGLETERARY et al. 2012).

In den aktuellen ACVIM-Leitlinien zur Klassifizierung von feline Kardiomyopathien wird die Anwendung der quantitativen NT-proBNP-Messung aufgrund des verzögerten Erhalts der Ergebnisse in Notfallsituationen jedoch nicht empfohlen (LUIS FUENTES et al. 2020). Tabelle 6 zeigt eine

Zusammenfassung der aktuell empfohlenen Cut-off-Werte bei Patienten mit und ohne respiratorische Symptome.

Tabelle 6 NT-proBNP Cut-off-Werte und Interpretation bei Patienten mit und ohne respiratorische Symptomatik (DE LIMA und FERREIRA 2017).

Klinischer Zustand	NT-proBNP (pmol/l)	Interpretation
Keine Symptome, gesunde Katze	< 50	Herzerkrankung unwahrscheinlich
Grauzone	50–100	Erneute Testung oder Rat zum Herzultraschall
Keine Symptome, V.a. okkulte Kardiomyopathie	101–270	Okkulte Kardiomyopathie wahrscheinlich
Respiratorische Symptome, Tachypnoe, Dyspnoe	> 270	Herzversagen sehr wahrscheinlich

3.2.3. Semiquantitative NT-proBNP-Messung bei asymptomatischen Katzen

Die Untersuchung der Verwendung des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests bei Katzen mit Verdacht auf eine kardiale Erkrankung lieferte vielversprechende Ergebnisse. Die Unterscheidung von gesunden Katzen und Katzen mit milder Herzerkrankung von Katzen mit moderater bis hochgradiger Herzerkrankung konnte dabei mit einer Sensitivität von 83,8 %, einer Spezifität von 82,6 % und einer Gesamtgenauigkeit von 82,9 % erfolgen. Es wurden ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 94,0 % sowie ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 64,0 % ermittelt. In dieser Studie lag der Umschlagpunkt von negativ auf positiv zwischen 108–122 pmol/l (MACHEN et al. 2014). Dieser Umschlagpunkt entspricht in etwa dem ermittelten Cut-off-Wert von 100 pmol/l zur Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit moderater bis hochgradiger okkulten Kardiomyopathie (FOX et al. 2011, WESS et al. 2011). In einer anderen Studie wurden eine Sensitivität von 65,4 % und eine Spezifität von 100,0 % zur Unterscheidung von gesunden Katzen von Katzen mit kardialer

Erkrankung ermittelt (HARRIS et al. 2017). Eine weitere Studie ermittelte eine Sensitivität und Spezifität von 68,4 % und 80,0 %, um Katzen mit kardialer Erkrankung von gesunden Katzen zu unterscheiden. Dabei setzte sich die kardiale Gruppe sowohl aus Katzen mit stabiler Herzerkrankung als auch aus Katzen im Herzversagen zusammen. Im Vergleich zu sechs anderen Methoden zur Unterscheidung zwischen den zwei Gruppen eignete sich der NT-proBNP-Schnelltest als alleiniger Test am besten (LAUDHITTIRUT et al. 2020). Eine Unterscheidung zwischen Katzen mit HCM und ohne HCM ist mit einer Sensitivität zwischen 74,0–87,5 % und einer Spezifität zwischen 61,9–98,0 % möglich (HANÅS et al. 2020, LAUDHITTIRUT et al. 2020). Dabei konnten auch Katzen mit HCM mit und ohne linksatrialer Vergrößerung von gesunden Katzen unterschieden werden (HANÅS et al. 2020).

Der NT-proBNP-Schnelltest eignet sich, um eine moderate bis hochgradige kardiale Erkrankung bei einem negativen Ergebnis auszuschließen. Es ist jedoch zu bedenken, dass bei einem negativen Ergebnis eine milde kardiale Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann (HANÅS et al. 2020). Der Test dient dem Ausschluss einer moderaten bis hochgradigen kardialen Erkrankung und nicht grundsätzlich der Diagnose einer kardialen Erkrankung (BORGEAT et al. 2015).

3.2.4. Semiquantitative NT-proBNP-Messung bei symptomatischen Katzen

Bei Katzen mit respiratorischen Symptomen findet der NT-proBNP-Schnelltest zur Unterscheidung zwischen kardial von respiratorisch bedingter Atemnot und zwischen kardial bedingtem Pleuralerguss und Pleuralerguss aufgrund anderer Genese Einsatz (HEZZELL et al. 2016, WURTINGER et al. 2017, WARD et al. 2018, JANSON et al. 2020, LAUDHITTIRUT et al. 2020). Eine Differenzierung von Katzen im Herzversagen von Katzen ohne Herzversagen konnte mit einer Sensitivität von 81,1–100,0 % und einer Spezifität von 66,7–86,7 % mittels Schnelltest erfolgen (WARD et al. 2018, JANSON et al. 2020, LAUDHITTIRUT et al. 2020). Es wurden 72,4–94,1 % der Katzen richtig kategorisiert (JANSON et al. 2020, LAUDHITTIRUT et al. 2020). Eine weitere Beurteilung der Genauigkeit des Schnelltests durch Bestimmung weiterer Leistungsdaten außer Sensitivität und Spezifität fand in diesen Studien nicht statt.

Zwei Studien untersuchten die Verwendung des NT-proBNP-SNAP-Tests bei

Katzen mit Dyspnoe und Pleuralerguss, also einer Untergruppe von Katzen mit Dyspnoe. Eine Unterscheidung eines kardialen Pleuralerguss von einem Pleuralerguss anderer Genese war bei Verwendung von Plasma mit einer Sensitivität von 95,2–100,0 % und einer Spezifität von 79,0–87,5 % möglich. Unter Verwendung von Pleuralerguss als Testmedium zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse in diesen beiden Studien. Die Sensitivität lag in beiden Studien bei 100,0 %, die Spezifität lag bei 64,7 % (WURTINGER et al. 2017) und 86,0 % (HEZZELL et al. 2016). In einer weiteren Studie ergab eine Testung von Pleuralerguss eine Falsch-Positiv-Rate von 42,9 % (WARD et al. 2018).

Grundsätzlich eignet sich der NT-proBNP-Schnelltest besser, um kongestives Herzversagen bei Katzen mit Dyspnoe auszuschließen, anstatt dieses zu diagnostizieren (HEZZELL et al. 2016).

3.3. Prognostischer Nutzen von BNP und NT-proBNP

Sowohl BNP als auch NT-proBNP können als prognostischer Indikator bei Hunden und Katzen bezogen auf Überlebenszeit und Vorhersage von Herzversagen von Nutzen sein.

Hunde, die mit einer erhöhten BNP-Konzentration zum Zeitpunkt der Diagnose der Herzerkrankung vorgestellt wurden, hatten ein erhöhtes Sterberisiko. Dabei erhöht sich die Mortalität pro 10 pg/ml BNP um 44,0 % (MACDONALD et al. 2003). Dobermänner mit NT-proBNP-Werten > 900 pmol/l zeigten signifikant kürzere Überlebenszeiten als Dobermännern, deren Werte darunter lagen (284 Tage vs. 1743 Tage) (SINGLETERARY et al. 2012). Ein NT-proBNP-Cut-off-Wert von 1500 pmol/l bei Hunden mit ME ist ein Prädiktor für Mortalität in den nächsten sechs Monaten. Hunde, die innerhalb der folgenden sechs Monate starben, konnten von Hunden, die nach sechs Monaten noch am Leben waren, mit einer Sensitivität und Spezifität von 80,0 % und 73,0 % unterschieden werden (SERRES et al. 2009). In einer weiteren Studie zeigten jene Hunde mit Werten > 739 pmol/l eine wesentlich kürzere Überlebenszeit als Hunde mit Werten zwischen > 391 und ≤ 739 pmol/l (319 Tage vs. 786 Tage). Eine Erhöhung von NT-proBNP um 100 pmol/l erhöhte die Mortalität um 7,0 % (MOONARMART et al. 2010). Bei einer Untersuchung von Hunden mit Herzversagen aufgrund einer ME wurde NT-proBNP bei Vorstellung sowie 7 und 30 Tage nach erfolgreicher

Behandlung gemessen. Ein NT-proBNP-Wert von < 965 pmol/l bei Kontrolle ist mit einer längeren Überlebenszeit verbunden. Die Messung von NT-proBNP bei der Kontrolle war der Messung bei Vorstellung überlegen (WOLF et al. 2012).

Eine Studie von CHETBOUL et al. (2009) untersuchte 55 Hunde mit präklinischer ME über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die NT-proBNP-Konzentrationen bei jenen Hunden, die innerhalb dieser 12 Monate im Herzversagen vorgestellt wurden, lagen wesentlich höher. NT-proBNP-Werte > 466 pmol/l waren 80,0 % sensitiv und 76,0 % spezifisch für die Vorhersage eines Herzversagens innerhalb der nächsten 12 Monate (CHETBOUL et al. 2009). In einer zweiten Studie an 65 Hunden mit ME wurden diese über einen Zeitraum von 335 Tagen verfolgt. Jene Hunde mit Werten > 1500 pmol/l zeigten ein 5,8–9,4-faches Risiko innerhalb der nächsten drei bis sechs Monate ins Herzversagen zu gelangen als jene Hunde mit niedrigeren Werten. Mit jedem Anstieg der NT-proBNP-Konzentration um 750 pmol/l stieg das Risiko für ein zukünftiges Herzversagen um das 1,4-fache (REYNOLDS et al. 2012). Obwohl das Fazit beider Studien gleich ist, liegen die Werte von NT-proBNP relativ weit auseinander. Gründe hierfür könnten sein, dass unterschiedliche Tests verwendet wurden und die Hunde über unterschiedliche Zeitspannen beobachtet wurden (OYAMA et al. 2013).

Bei Katzen existieren zu diesem Thema nur wenige Studien. Eine Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und Änderung der NT-proBNP-Konzentration zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei Katzen mit kongestivem Herzversagen. Katzen, die prozentuell einen höheren Abfall der NT-proBNP-Konzentration beim Kontrolltermin im Vergleich zum Zeitpunkt der Vorstellung zeigten, wiesen eine signifikant längere Überlebenszeit auf. Die absoluten NT-proBNP-Konzentrationen waren nicht mit der Überlebenszeit assoziiert (PIERCE et al. 2017). In der Studie von BORGEAT et al. (2014) war eine NT-proBNP-Konzentration von > 250 pmol/l in der univariablen Analyse mit einer reduzierten Überlebenszeit assoziiert. Diese Assoziation bleibt jedoch nicht bestehen, wenn auch die Größe des linken Vorhofs sowie die klinischen Symptome mit einbezogen wurden. Eine weitere aktuelle Studie zeigt, dass Katzen mit Herzversagen, welche bei Entlassung NT-proBNP-Werte > 1500 pmol/l aufwiesen, eine signifikant reduzierte Überlebenszeit aufwiesen. In der gleichen Studie wurden serielle Messungen über einen Zeitraum von 12 Monaten

bei 12 Katzen mit Herzversagen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass nach einem Jahr 50,0 % der Katzen verstorben sind. Insgesamt wiesen 67,0 % dieser 12 Katzen Werte > 1500 pmol/l auf und 100,0 % der Katzen, die starben. In der Gruppe, die überlebten, wiesen 80,0 % stabile NT-proBNP-Werte auf ($< 60,0$ % Anstieg) oder zeigten einen Abfall von $> 60,0$ % (LIU et al. 2020).

3.4. Limitationen der Interpretation von NT-proBNP bei Hunden und Katzen

Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Hyperthyreose und pulmonäre Hypertension können die Aussagekraft der NT-proBNP-Messung beeinflussen. Eine Interpretation der Werte sollte deshalb immer unter Beachtung von vorhandenen Begleiterkrankungen erfolgen (OYAMA et al. 2013).

3.4.1. Niereninsuffizienz

Eine Studie bei Hunden untersuchte Patienten mit Niereninsuffizienz ohne kardiale Begleiterkrankungen. Es wurde festgestellt, dass der Mittelwert der Serumkonzentration von NT-proBNP bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Hunden höher ist. Dieser betrug 261 pmol/l bei gesunden Hunden im Vergleich zu 617 pmol/l bei Hunden mit medianen Kreatininkonzentrationen von 3,4 mg/dl (IQR: 2,9–5,9 mg/dl) (SCHMIDT et al. 2009). In einer weiteren Studie konnte dieses Ergebnis bestätigt werden (RAFFAN et al. 2009). Eine erhöhte Kreatininkonzentration ist mit einer erhöhten NT-proBNP-Konzentration assoziiert (BOSWOOD et al. 2008). Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu einer weiteren Studie aus dem Jahr 2017, in der die glomeruläre Filtrationsrate nicht im Zusammenhang mit der NT-proBNP-Konzentration stand (PELANDER et al. 2017).

In einer Studie an Katzen mit Niereninsuffizienz wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Katzen mit milder Niereninsuffizienz ohne Hypertension, Katzen mit milder Niereninsuffizienz mit Hypertension, Katzen mit hochgradiger Niereninsuffizienz ohne Hypertension und gesunde Kontrollkatzen. Katzen mit normalem Blutdruck und milder (mediane Kreatinin-Konzentration: 2,8 mg/dl; IQR: 2,3–3,2 mg/dl) oder hochgradiger Niereninsuffizienz (mediane Kreatinin-Konzentration: 6,0 mg/dl; IQR: 5,5–6,9 mg/dl) hatten signifikant höhere NT-proBNP Werte als die gesunden Katzen der Kontrollgruppe. Die mediane NT-proBNP-Konzentration bei Katzen mit hochgradiger Niereninsuffizienz lag bei

79,8 pmol/l und mit milder Niereninsuffizienz bei 54,3 pmol/l im Vergleich zu 8,8 pmol/l bei gesunden Katzen. Die höchsten medianen NT-proBNP-Werte mit 311 pmol/l zeigten jene Katzen, die zwar nur eine milde Niereninsuffizienz aufwiesen, jedoch an einer Hypertension litten. In dieser Studie konnte jedoch keine Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und Kreatinin-Konzentration gefunden werden. Eine Azotämie sollte bei Abwesenheit einer Hypertension keinen Einfluss auf die Interpretation von NT-proBNP haben (LALOR et al. 2009). In einer Studie an 85 hyperthyreoten Katzen konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Konzentration und Kreatinin-Konzentration festgestellt werden (MENAUT et al. 2012). Dennoch wird empfohlen bei einem Kreatininwert über 2,3 mg/dl die NT-proBNP-Konzentration mit Vorsicht zu interpretieren (OYAMA et al. 2013).

3.4.2. Hyperthyreose

Hyperthyreose bei Katzen ist mit kardialer Hypertrophie und potenziellem Herzversagen verbunden (LIU et al. 1984). In einer Studie an 85 hyperthyreoten Katzen lag eine positive Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und totaler T4-Konzentration vor. Eine Therapie der Hyperthyreose führte zu einem zeitgleichen Absinken der NT-proBNP-Konzentration (MENAUT et al. 2012).

3.4.3. Pulmonäre Hypertension

Pulmonäre Hypertension führt zu rechtsventrikulärer Hypertrophie, welche wiederum ein Stimulus für NT-proBNP-Produktion und -Ausschüttung darstellt. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der pulmonären Hypertension und der NT-proBNP-Konzentration bei Hunden. Die Konzentrationen von NT-proBNP bei Hunden mit pulmonärer Hypertension überlappten sich dabei mit den NT-proBNP-Konzentrationen bei Hunden mit linksseitigem Herzversagen. Dies kann zu einer Fehldiagnose bei Hunden mit Atemnot führen (KELLIHAN et al. 2011). Bei Hunden mit Atemnot bedingt durch primär respiratorische Problematik lagen die Werte für NT-proBNP bei jenen Hunden, die zusätzlicher eine pulmonärer Hypertension zeigten, ebenfalls in höheren Bereichen als bei Hunden mit primär respiratorischer Problematik ohne pulmonäre Hypertension (OYAMA et al. 2009). Auch embolisch herbeigeführte pulmonäre Hypertension resultierte ebenfalls in einem Anstieg der NT-proBNP-Konzentration. Dieser Anstieg war bei Hunden mit chronischer, hochgradiger

pulmonärer Hypertension signifikant nicht jedoch bei milder Hypertension (HORI et al. 2012). Studien, die den Zusammenhang zwischen NT-proBNP und pulmonärer Hypertension bei Katzen untersuchten, existieren aktuell noch nicht.

3.4.4. Rasse

Bei Hunden wurden in zwei Studien Unterschiede der NT-proBNP-Konzentration im Zusammenhang mit der Rasse festgestellt (SJÖSTRAND et al. 2014, COUTO et al. 2015). Das Ergebnis einer weiteren Untersuchung zeigte im Gegensatz dazu keinen Zusammenhang (MISBACH et al. 2013).

Bei Katzen lieferten vorangegangene Studien bezüglich des Einflusses der Rasse auf NT-proBNP konträre Ergebnisse im Vergleich zu Hunden. In einer Studie, die zur Unterscheidung verschiedener Stadien der HCM mittels NT-proBNP konzipiert war, hatte die Rasse keinen Einfluss auf die NT-proBNP-Werte (WESS et al. 2011). In einer weiteren prospektiven Studie wurden drei Rassen in Bezug auf Unterschiede der NT-proBNP-Konzentration untersucht. Es konnte keine Korrelation zwischen Rasse und NT-proBNP-Konzentrationen zwischen den Rassen Europäisch Kurzhaar, Norwegische Waldkatze und Heilige Birma festgestellt werden (HANÅS et al. 2020).

3.4.5. Geschlecht

Die Ergebnisse von Studien an Hunden zeigen unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Geschlecht und NT-proBNP-Konzentration. In einer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und NT-proBNP-Konzentration ermittelt werden (BOSWOOD et al. 2008). Zwei weitere Studien hingegen stellten höhere Konzentrationen bei weiblichen Hunden fest (MISBACH et al. 2013, WOLF et al. 2013). Auch bei Katzen liefern die Studien diesbezüglich kein eindeutiges Ergebnis. Im Gegensatz zu Hunden wiesen in einer Untersuchung männliche Katzen höhere NT-proBNP-Konzentrationen auf als weibliche Katzen (HANÅS et al. 2020). In weiteren Studien konnte aber kein Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Geschlecht festgestellt werden (FOX et al. 2011, WESS et al. 2011).

3.4.6. Alter

Im Gegensatz zum Menschen scheint das Alter bei Hunden und Katzen nicht mit der NT-proBNP-Konzentration in Zusammenhang zu stehen (FOX et al. 2011,

WESS et al. 2011, MISBACH et al. 2013, HANÅS et al. 2020).

3.4.7. Gewicht

Auch in Bezug auf das Gewicht konnte im Gegensatz zum Menschen weder bei Hunden noch bei Katzen ein Zusammenhang festgestellt werden (FOX et al. 2011, WESS et al. 2011, MISBACH et al. 2013, HANÅS et al. 2020).

4. Die felines Kardiomyopathien

Die felines Kardiomyopathien stellen eine heterogene Gruppe an Krankheiten dar, welche zu einer strukturellen und funktionellen Einschränkung des Myokards führen (KUHN et al. 1996, FOX 1999, ELLIOTT et al. 2008). Sie kommen sehr häufig bei Katzen vor und gehören zu den zehn häufigsten Todesursachen (FOX et al. 2019). Als primäre (idiopathische) Kardiomyopathie wird jene Erkrankung bezeichnet, die den Herzmuskel selbst betrifft. Eine zugrundeliegende Ursache kann nicht gefunden werden. Eine sekundäre Kardiomyopathie liegt vor, wenn der Herzmuskel Veränderungen aufweist, die auf systemische, metabolische oder ernährungsbedingte Erkrankungen zurückzuführen sind (FOX 1999, FERASIN 2009).

Die Einteilung der felines Kardiomyopathien erfolgt unter anderem nach den folgenden zwei Systemen. Zum Einen nach der Klassifikation aus der Humanmedizin von der European Society of Cardiology (ESC-Klassifikation) von 2008, welche auf der Klassifikation der World Health Organisation (WHO-Klassifikation) beruht (RICHARDSON et al. 1996, ELLIOTT et al. 2008). Zum Anderen nach der tiermedizinischen Einteilung nach den Leitlinien des American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) von 2020. Die Leitlinien zur Einteilung, Diagnose und Behandlung der felines Kardiomyopathien wurden auf Basis der ESC-Klassifikation erstellt (LUIS FUENTES et al. 2020).

4.1. Einteilung nach ACVIM- Leitlinien

In den neuen Leitlinien findet eine Anpassung der ESC-Klassifikation statt. Die Einteilung erfolgt anhand von Phänotyp sowie strukturellen und funktionellen Eigenschaften. Die phänotypischen Kategorien beinhalten sowohl Kardiomyopathien mit (z.B. Hyperthyreose) als auch ohne zugrundeliegende Ursache. Es wird zwischen Hypertrophem Phänotyp, Restriktivem Phänotyp, Dilatativem Phänotyp sowie Arrhythmogenem Rechtsventrikulären Phänotyp

unterschieden. Manche Katzen leiden an einer Kardiomyopathie, welche in keine der Phänotyp-Kategorien passt. Diese Katzen werden in die Kategorie „Unspezifischer Phänotyp“ eingeordnet. Bis eine Ursache für die kardialen Veränderungen gefunden wird, wird also je nach kardialer Morphologie von einem „Hypertrophen Kardiomyopathie Phänotyp“ oder einem „Dilatativen Kardiomyopathie Phänotyp“ gesprochen. Dabei kann der Diagnose eine Grundursache hinzugefügt werden: HCM in Verbindung mit Hyperthyreose. Kann keine Ursache gefunden werden, lautet die Diagnose HCM, RCM, DCM oder ARVC (LUIS FUENTES et al. 2020). Eine Zusammenfassung ist in Abbildung 3 dargestellt. Die genaue Beschreibung der einzelnen Erkrankungen erfolgt im nachfolgenden Kapitel.

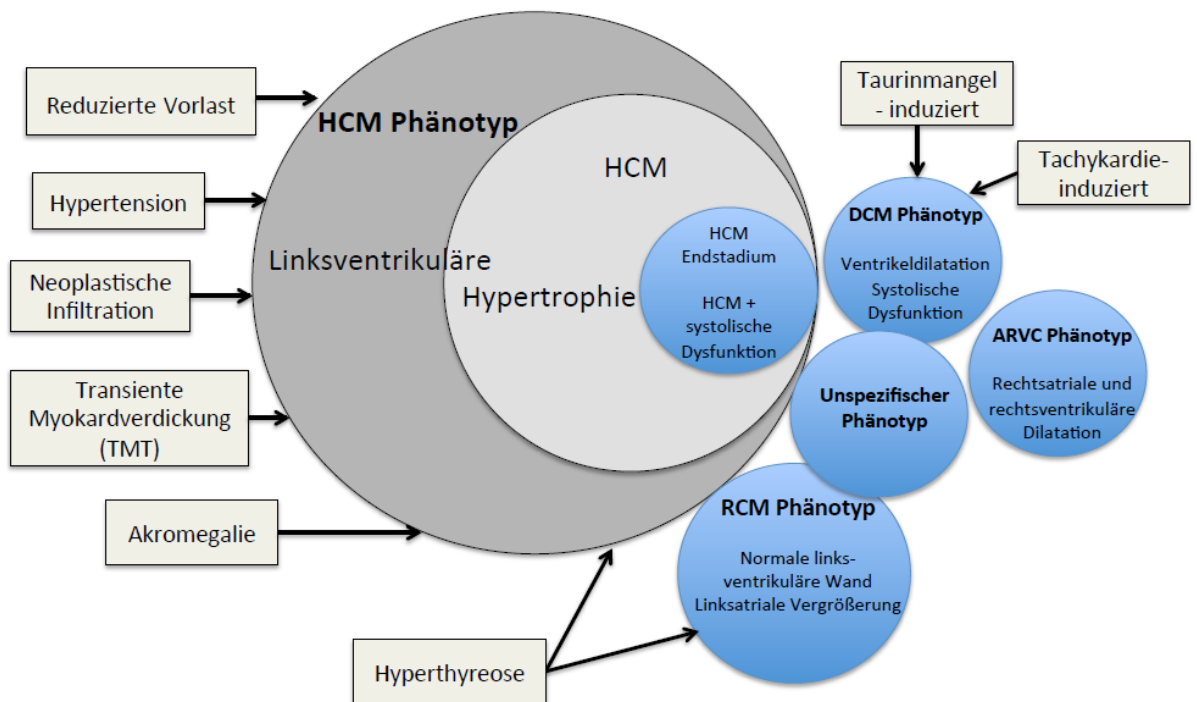


Abbildung 3 Klassifizierung der feline Kardiomyopathien. Modifiziert und adaptiert aus den aktuellen Leitlinien zur Klassifizierung feline Kardiomyopathien des ACVIM (LUIS FUENTES et al. 2020).

4.2. Einteilung nach ESC-Leitlinien

In der ESC-Klassifikation werden die Kardiomyopathien anhand des Phänotyps in fünf Gruppen eingeteilt: die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die restriktive Kardiomyopathie (RCM), die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) sowie die unklassifizierte Kardiomyopathie (UCM) (ELLIOTT et al. 2008).

4.2.1. Hypertrophe Kardiomyopathie

4.2.1.1. Definition

Die HCM ist eine primär myokardiale Erkrankung, die mit einer erhöhten kardialen Masse einhergeht (LIU et al. 1993). Dabei präsentiert sich vorwiegend der linke Ventrikel hypertrophiert und nicht dilatiert. Die linksventrikuläre Hypertrophie lässt sich dabei nicht anhand anderer zugrundeliegenden Krankheiten (z.B.: Aortenklappenstenose, systemische Hypertonie, Hyperthyreose) erklären (FOX et al. 1995).

4.2.1.2. Prävalenz

Die HCM stellt die am häufigsten diagnostizierte Kardiomyopathie bei der Katze und beim Menschen dar (FERASIN et al. 2003, TOWBIN 2009). Die Prävalenz bei Katzen liegt mit 14,5–15,5 % im Vergleich zum Menschen mit 0,2 % wesentlich höher (FERASIN et al. 2003, COTE et al. 2004, PAIGE et al. 2009, WAGNER et al. 2010, MARON und MARON 2013, PAYNE et al. 2015). Bei älteren Katzen liegt die Prävalenz mit 29,0 % auch nach Ausschluss von Patienten mit Hyperthyreose und Hypertension noch höher (PAYNE et al. 2015).

4.2.1.3. Populationscharakteristika

Katzen jeden Alters können an einer HCM erkranken, die meisten sind jedoch eher älter mit einem Durchschnittsalter von sechs Jahren bei Diagnosestellung (ATKINS et al. 1992, RUSH et al. 2002). Die erkrankten Katzen zeigen häufig ein systolisches Herzgeräusch und männliche Katzen sind dabei überrepräsentiert (RUSH et al. 2002, FERASIN et al. 2003, PAYNE et al. 2010, PAYNE et al. 2015).

Die meisten Katzen, die an einer HCM leiden, gehören keiner Rasse an. Die Rassen Maine Coon, Ragdoll, Britisch Kurzhaar, Perser, Bengale, Sphynx, Norwegische Waldkatze und Heilige Birma scheinen jedoch prädisponiert zu sein (MEURS et al. 2007, GRANSTROM et al. 2011, CHETBOUL et al. 2012, TREHIOU-SECHI et al. 2012, BERGEAT et al. 2014, MÄRZ et al. 2015). Bisher wurden zwei Mutationen des Myosin-bindenden Protein C (MYBPC3)-Gens identifiziert (MEURS et al. 2005, MEURS et al. 2007). Bei Maine Coon Katzen handelt es sich um einen autosomal dominanten Vererbungsgang (KITTLESON et al. 1999). Die errechnete Prävalenz für die MYBPC3-A31P-Mutation bei

Maine-Coon-Katzen liegt bei 35,0–42,0 % (FRIES et al. 2008, MARY et al. 2010). Maine-Coon-Katzen, die homozygot für diese Mutation sind sowie Ragdoll-Katzen, die homozygot für die MYBPC3-R820W-Mutation sind, weisen ein höheres Risiko auf, an einer HCM zu erkranken (MARY et al. 2010, BORGEAT et al. 2015). Das gleiche gilt für Verwandte ersten Grades von erkrankten Tieren von Nicht-Rassekatzen (KRAUS et al. 1999, BATY et al. 2001).

4.2.1.4. Diagnose und Echokardiografie

Den Goldstandard zur Diagnose der HCM stellt die Echokardiografie dar (GRANSTROM et al. 2011, HÄGGSTRÖM et al. 2015, LUIS FUENTES et al. 2020). Es erfolgt eine Messung der exakten maximalen enddiastolischen Wanddicke der linksventrikulären freien Wand (LVPWd) und des interventrikulären Septum (IVSd) im 2-dimensionalen (2D) Bild oder im M-Mode (HÄGGSTRÖM et al. 2015). Dabei variieren die publizierten Cut-off-Werte zur Diagnose einer HCM sehr stark (FOX et al. 1995, DROURR et al. 2005). Auch rassespezifische Werte wurden ermittelt (GUNDLER et al. 2008, GRANSTROM et al. 2011, CHETBOUL et al. 2012, FREEMAN et al. 2013). In den meisten Studien wird eine linksventrikuläre Wanddicke in der Enddiastole von > 6 mm als Cut-off-Wert verwendet (FOX et al. 1995, WESS et al. 2010).

Bei Patienten mit HCM kann der linke Ventrikel generalisiert oder asymmetrisch hypertrophiert sein. Dabei können das interventrikuläre Septum (IVS) und/oder die linksventrikuläre freie Wand (LVFW) betroffen sein. Auch fokale Hypertrophien, die nur das Septum, den Apex, die freie Wand, den Papillarmuskel oder das basale Septum einschließen, kommen vor (PETERSON et al. 1993, FOX et al. 1995). In einer Studie lag bei etwa 47,0 % der Katzen mit HCM auch eine rechtsventrikuläre Hypertrophie vor (SCHOBER et al. 2016).

Zusätzlich zu Veränderungen am linken Ventrikel sind auch andere echokardiografische Anomalitäten zu finden. Im Verlauf der Erkrankung vergrößert sich der linke Vorhof zunehmend und dilatiert. Die Wand des Vorhofs kann ebenfalls hypertrophiert sein, normal bleiben oder sich verdünnen (FOX 2003). Bei etwa 42,0 % der Katzen kommt zusätzlich eine linksventrikuläre Ausflusstraktverengung, die sogenannte systolic anterior motion (SAM), vor (FOX et al. 1995). Das septale Segel der Mitralklappe wird dabei während der

Systole in den Ausflusstrakt gesogen und erzeugt so eine dynamische Aortenstenose sowie eine Mitralklappeninsuffizienz. Die Ursache dieses Phänomens ist bisher noch nicht gänzlich geklärt. Bei Vorliegen eines SAM spricht man auch von einer hypertrophen, obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) (FOX 2003). Diese Veränderung kann auch im Bereich des rechten Ausflusstraktes vorliegen. Man spricht dann von einer dynamischen rechtsventrikulären Ausflusstraktverengung (dynamic right ventricular outflow tract obstruction, DRVOTO) (RISHNIW und THOMAS 2002). Mit Voranschreiten der Erkrankung führt die HCM zu einer diastolischen Dysfunktion (CARLOS SAMPEDRANO et al. 2006, HÄGGSTRÖM et al. 2015).

Im Endstadium der Erkrankung kann auch eine systolische Dysfunktion eintreten. Echokardiografisch stellt sich das Herz wie bei Patienten mit einer DCM mit einer linksventrikulären Dilatation dar. Man spricht auch von einer sogenannten End-Stage HCM (FOX 1999).

4.2.1.5. Pathologie

Auf histopathologischer Ebene ist die HCM durch eine „Unordnung“ (engl. Disarray) der Muskelfasern gekennzeichnet. Diese zeigt sich als bizarre, desorientierte zelluläre Architektur. Des Weiteren vergrößert sich die intrazelluläre Matrix und diese wird durch Bindegewebe ersetzt (Fibrosierung) (LIU et al. 1981, LIU et al. 1993).

4.2.1.6. Klinischer Verlauf

Die meisten Katzen zeigen einen subklinischen Verlauf mit einer kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der kardialen Mortalität von zirka 23,0 % unabhängig von Alter und Diagnose (FOX et al. 2019). Herzversagen ist bei Katzen mit HCM die häufigste Komplikation, gefolgt von Aortenthrombose (PAYNE et al. 2015, FREEMAN et al. 2017, FOX et al. 2019). Eine Minderheit verstirbt plötzlich und ohne vorherige klinische Anzeichen (PAYNE et al. 2015, WILKIE et al. 2015, FREEMAN et al. 2017, FOX et al. 2019).

Die mediane Überlebenszeit für Katzen mit HCM liegt zwischen 92 und 2153 Tagen, abhängig von der Population, die untersucht wurde. Bei Katzen mit HCM und Herzversagen liegt die mediane Überlebenszeit beispielsweise zwischen 92–563 Tagen (ATKINS et al. 1992, RUSH et al. 2002, PAYNE et al. 2013).

4.2.2. Restriktive Kardiomyopathie

4.2.2.1. Definition

Die RCM ist eine primär myokardiale Erkrankung charakterisiert durch eine diastolische Dysfunktion resultierend aus einer deutlichen Unbeweglichkeit vor allem des linken Ventrikels mit normaler oder nahezu normaler systolischer Funktion und normaler Wanddicke (RICHARDSON et al. 1996, FOX 1999).

Das Spektrum der pathologischen Phänotypen der RCM ist breit gefächert (FOX 2004). Beim Menschen unterscheidet man die myokardiale RCM und die endomyokardiale RCM (ANGELINI et al. 1997, KUSHWAHA et al. 1997). Diese Einteilung wird auch bei Katzen angewendet. Bei Katzen kommt die myokardiale Form wesentlich häufiger vor als die endomyokardiale Form (CHETBOUL et al. 2019). Die myokardiale RCM ist eine idiopathische, nicht-infiltrative myokardiale Erkrankung, die durch ein restriktives Füllungsmuster gekennzeichnet ist. Die Wanddicke des linken Ventrikels präsentiert sich meist normal, die systolische Funktion ist uneingeschränkt. Es liegt meist eine biatriale Vergrößerung vor (FOX 1999, FERASIN 2009). Die endomyokardiale Form, auch bekannt als Endomyokardiale Fibrose (EMF), ist durch eine hochgradige Fibrosierung des Endomyokards oder des Endo- auch Myokards gekennzeichnet (LIU 1977, FOX 1999, FOX 2004). Die Fibrosierung und Narbenbildung gestaltet sich dabei vielfältig.

Die Ätiologie der RCM ist bislang noch nicht zur Gänze geklärt. Sie könnte aber mit einem myokardialen Schaden gefolgt von einer reparativen Fibrose sowie mit einer Hypereosinophilie oder einer viralen oder immun-bedingten Erkrankung im Zusammenhang stehen. Aufgrund der vielfältigen Erscheinung wird auch von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen (FOX 2004).

4.2.2.2. Prävalenz

Die RCM ist die zweithäufigste Kardiomyopathie bei der Katze (TILLEY et al. 1977, FERASIN et al. 2003, LOCATELLI et al. 2018). Die Prävalenz variiert je nach Studie und diagnostischen Kriterien und liegt zwischen 5,0–21,0 % (FERASIN et al. 2003, FOX 2004, LOCATELLI et al. 2018). Die myokardiale Form kommt häufiger vor als die endomyokardiale Form. In etwa 90,0 % der Fälle wird die myokardiale Form diagnostiziert, im Vergleich dazu bei nur 10,0–13,0 % die endomyokardiale Form (KIMURA et al. 2016, CHETBOUL et al.

2019).

4.2.2.3. Populationscharakteristika

Die meisten Katzen sind mittelalt mit einem medianen bzw. mittleren Alter zwischen sechs bis zehn Jahren (FOX et al. 2014, LOCATELLI et al. 2018, CHETBOUL et al. 2019). Es liegt keine Rasseprädisposition vor (STALIS et al. 1995, KIMURA et al. 2016, CHETBOUL et al. 2019). Untersuchungen bezüglich der Geschlechtsdisposition liefern unterschiedliche Ergebnisse und sind nicht eindeutig (FERASIN et al. 2003, KIMURA et al. 2016, CHETBOUL et al. 2019).

4.2.2.4. Diagnose und Echokardiografie

Das Mittel der Wahl zur Diagnosestellung stellt die Echokardiografie dar. Mittels Ultraschall kann zwischen der myokardialen und endomyokardialen Form unterschieden werden (FOX 1999). Bei der myokardialen Form sind sowohl die linksventrikuläre Dimension als auch die Wanddicke normal. Eine geringgradige Verdickung des IVS oder der LVPW in der Enddiastole kann vorhanden sein. Meist liegt eine linksatriale oder biatriale Vergrößerung vor (FERASIN 2009, LUIS FUENTES et al. 2020). In manchen Fällen kann eine ungleichmäßige bis diffuse interstitielle myokardiale Fibrose festgestellt werden (CHETBOUL et al. 2019).

Bei der endomyokardialen Form stellen sich im Ultraschall die endokardialen Oberflächen als helles Echomuster von mehreren Millimetern Dicke dar. Sie bilden einen scharfen Kontrast zur normalen endokardialen Oberfläche. Diese Narbenbildung findet sich meist im Bereich des mittleren Ventrikels. Diese kann zu einer Brückenbildung zwischen freier Wand und Septum führen oder aber selten bei hochgradiger Fibrosierung zu einer Obliteration der apikalen linksventrikulären Kammer. Daraus können systolische und diastolische Druckgradienten resultieren, die mittels Dopplerechokardiografie erfasst werden können. (FOX 1999). Die Wanddicke des linken Ventrikels ist meist normal. In manchen Fällen kann das IVS sowie die LVPW geringgradig hypertrophiert sein oder aber lediglich fokal verdickt oder im Verlauf verdünnt sein (FOX 2004). Das linke Atrium präsentiert sich als hochgradig vergrößert mit Stauung des linken Aurikels. Oft liegt eine biatriale Vergrößerung vor (CHETBOUL et al. 2019). Involviert die Fibrosierung den Mitralklappenapparat, die Chordae tendinae oder den Papillarmuskeln, so kann dies zusätzlich zur einer Mitralklappen- und

Trikuspidalklappeninsuffizienz führen. Der rechte Ventrikel stellt sich dabei normal dar oder variiert zwischen Hypertrophie und Dilatation (FOX 1999, BONAGURA 2000, FOX 2004, FOX et al. 2014).

Die systolische Funktion ist bei beiden Formen der RCM erhalten oder nur geringgradig reduziert (FOX et al. 2014). Es liegt eine deutliche diastolische Dysfunktion vor. Anhand des Mitralklappeneinflussprofils können restriktive Muster, pseudonormale Muster oder gestörte Relaxationsmuster erfasst werden (BOON 2011, FOX et al. 2014). Die einzelnen Muster werden im Abschnitt III. „Material und Methoden“ genauer beschrieben. Zusätzlich kann zur Diagnose der RCM auch der Gewebedoppler sowie das Pulmonalvenenflussprofil herangezogen werden. Die diastolische Dysfunktion bei Katzen mit RCM ist im Gewebedoppler durch eine erniedrigte diastolische Myokardgeschwindigkeit (E') < 6 cm/s sowie durch ein erhöhtes E/E' -Verhältnis > 12 gekennzeichnet (GAVAGHAN et al. 1999). Dies ist auch in Abbildung 4 veranschaulicht (SCHOBER und CHETBOUL 2015).

4.2.2.5. Pathologie

Das Hauptmerkmal in der pathologischen Untersuchung von Katzen mit RCM ist eine hochgradige endokardiale Narbenbildung (LIU 1977, STALIS et al. 1995, FOX 2004). Dabei ist in den meisten Fällen nur der linke Ventrikel betroffen. Sehr selten sind beide Ventrikel betroffen. Eine isolierte rechtsventrikuläre Beteiligung wurde bei der Katze bislang nicht beschrieben (FOX 2004).

Morphologisch unterscheidet man grundsätzlich zwei Muster. Zum einen die Narbenbildung im linken Ventrikel, die zu einer Brückenbildung zwischen LVFW und IVS führt. Zum anderen die diffuse Narbenbildung im linken Ventrikel. Dies kann zu einer Obliteration des linken Ventrikels, zur Fusionierung der Papillarmuskeln oder zu einer Beeinträchtigung des Mitralklappenapparats mit einer Mitralklappeninsuffizienz als Folge führen (FOX 1999, FOX 2004).

Histopathologisch ist das Bild der hochgradigen ventrikulären, endokardialen Verdickung aufgrund von hylinem und fibrösem Bindegewebe sowie aufgrund von Granulationsgewebe und interstitieller Fibrose zu sehen (LIU 1977, STALIS et al. 1995, FOX 1999, FOX 2004). Zusätzlich kommen eine Myozytenhypertrophie, Nekrose, interstitielle Fibrose sowie eine Koronararteriosklerose hinzu. Die Atrien können ebenfalls eine endokardiale

Verdickung im Zusammenhang mit übermäßigen Kollagenfasern aufweisen. Eine Verdünnung der atrialen und aurikularen Wände ist aufgrund von diffuser Myozytennekrose sowie Ersatzfibrose teilweise zu sehen. Ein Myozytendisarray wie bei der HCM kann bei der RCM nicht beobachtet werden (FOX 2004).

4.2.2.6. Klinischer Verlauf

Wie auch bei den anderen Kardiomyopathien existieren ein subklinischer und im Anschluss ein klinischer Verlauf. Die meisten Katzen werden jedoch bereits mit klinischen Symptomen vorgestellt (KIMURA et al. 2016, LOCATELLI et al. 2018, CHETBOUL et al. 2019). Studien zeigten, dass 67,0–91,0 % der vorgestellten Katzen mit RCM bereits auf Herzversagen therapiert werden oder zum Zeitpunkt der Diagnose im Herzversagen sind (FOX et al. 2014, LOCATELLI et al. 2018, CHETBOUL et al. 2019). In der klinischen Untersuchung können Herzgeräusche, Galopprrhythmus oder Arrhythmien vorliegen. Katzen mit einer dekompensierten RCM werden mit Atemnot, Aszites, Synkopen oder Aortenthrombose vorgestellt. Die häufigste Todesursache sind progressives und refraktäres Herzversagen und Aortenthrombose, gefolgt von plötzlichem Tod (CHETBOUL et al. 2019).

In einer Studie lag die mediane Überlebenszeit für Katzen mit der myokardialen Form bei 436 Tagen und für Patienten mit der endomyokardialen Form bei 667 Tagen (CHETBOUL et al. 2019). In weiteren Studien lag die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit respiratorischen Symptomen mit 30–132 Tagen wesentlich niedriger (FERASIN et al. 2003, KIMURA et al. 2016, LOCATELLI et al. 2018). Die Langzeitprognose ist bei RCM grundsätzlich schlecht (LOCATELLI et al. 2018).

4.2.3. Dilatative Kardiomyopathie

4.2.3.1. Definition

Bei der DCM kommt es zum Myokardversagen aufgrund einer primär myokardialen Erkrankung. Man spricht dann von einer primären DCM. Eine sekundäre DCM ist zu diagnostizieren, wenn ein Myokardversagen aufgrund einer anderen Ursache, wie zum Beispiel Tachykardie-induziert, vorliegt (KITTLESON 2005). Die DCM ist durch eine linksventrikuläre oder biventrikuläre Dilatation mit systolischer Dysfunktion gekennzeichnet (RICHARDSON et al. 1996, LUIS

FUENTES et al. 2020).

Im Jahr 1987 wurde Taurinmangel als Ursache der DCM bei der Katze identifiziert (PION et al. 1987, PION et al. 1992). Neben eines Taurinmangels stehen auch ein Mangel an Taurin in Zusammenhang mit einer kaliumarmen Ernährung sowie eine genetische Prädisposition als Ursache zur Debatte (PION et al. 1987, DOW et al. 1992, LAWLER et al. 1993). Bei Patienten, die nicht auf eine Taurinsupplementierung ansprechen, wird von einer idiopathischen DCM gesprochen (FOX 1999).

4.2.3.2. Prävalenz

Die DCM galt lange als die zweithäufigste Kardiomyopathie bei der Katze (FOX 1999). Nachdem jedoch 1987 ein Zusammenhang zwischen DCM und Taurinmangel festgestellt wurde und draufhin die Zusammensetzung des Futters angepasst wurde und diese Patienten mit Taurinsupplementierung behandelt wurden, ging die Prävalenz deutlich zurück (PION et al. 1987, SISSON et al. 1991). Aktuell gilt sie als die dritthäufigste Kardiomyopathie mit einer Prävalenz von 4,4–10,4 % (FERASIN et al. 2003, LOCATELLI et al. 2018).

4.2.3.3. Populationscharakteristika

In Bezug auf die Geschlechtsdisposition sind die Ergebnisse unterschiedlich (LIU und TILLEY 1980, PION et al. 1992, FERASIN et al. 2003). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der DCM liegt bei 9,1 Jahren (FERASIN et al. 2003). Katzen der Rassen Abessinier, Siam, Perser und Himalaya scheinen häufiger an einer DCM zu leiden (SISSON et al. 1991, PION et al. 1992, FERASIN et al. 2003).

4.2.3.4. Diagnose und Echokardiografie

In der echokardiografischen Untersuchung liegt eine linksventrikuläre Dilatation mit systolischer Dysfunktion vor. Der Diameter der linken Kammer in der Systole ist dabei vergrößert (KITTLESON 2005). Die Ejektionsfraktion (EF) ist < 30,0 %. Das IVS und die LVPW sind hypokinetisch. Die Wanddicke des linken Ventrikels ist entweder normal oder verdünnt. Es liegt eine Dilatation des linken Atriums oder beider Atrien vor (LUIS FUENTES et al. 2020). In der Doppleruntersuchung zeigt sich häufig eine milde Mitralklappeninsuffizienz. Bei der klassischen Taurinmangel-Kardiomyopathie sind alle vier Herzkammern dilatiert (SISSON et

al. 1991, FOX 1999). Differentialdiagnostisch ist an eine end-stage HCM, Myokardversagen infolge einer Mitralklappendegeneration oder -dysplasie oder eine Tachykardie-induzierte DCM zu denken (KITTLESON 2005).

4.2.3.5. Pathologie

In der pathologischen Untersuchung zeigen sich bei Patienten mit Taurinmangel beide Vorhöfe und beide Kammern dilatiert. Die Ventrikelwände erscheinen normal oder verdünnt, die Papillarmuskeln und Trabekel sind atrophiert. Eine aneurysmaartige Ausbuchtung im Bereich der Apex kann vorhanden sein (TILLEY et al. 1977, FOX 1999). Bei Patienten mit idiopathischer DCM betrifft dies meist nur die linke Seite des Herzens. Meist sind beide Atrien vergrößert. Zusätzlich kann auch der rechte Ventrikel dilatiert sein (FOX 1999). Die histopathologischen Befunde sind meist wenig auffällig.

4.2.3.6. Klinischer Verlauf

Die DCM bei der Katze hat eine lange subklinische Phase (KITTLESON 2005). Katzen in der klinischen Phase werden meist mit Symptomen von Linksherzversagen vorgestellt. Ist der rechte Ventrikel mitbetroffen, so liegen zusätzlich Symptome für Rechtsherzversagen vor (FERASIN et al. 2003, KITTLESON 2005).

Die Prognose hängt davon ab, ob ein Taurinmangel vorliegt und ob eine Besserung auf Taurinsupplementierung eintritt (PION et al. 1992). Normalerweise tritt eine Besserung der klinischen Symptomatik innerhalb von zwei Wochen ein und eine Besserung der echokardiografischen Messwerte innerhalb von vier Wochen. Die Prognose ist gut, wenn ein Patient länger als 30 Tage überlebt. Diese Patienten haben die Chance auf vollständige Heilung (SISSON et al. 1991, PION et al. 1992). Die mediane Überlebenszeit bei Katzen, die nicht auf Taurintherapie ansprechen, liegt bei elf Tagen (FERASIN et al. 2003). Bei einer Therapie mit Pimobendan liegt die mediane Überlebenszeit bei 49 Tagen (HAMBROOK und BENNETT 2012).

4.2.4. Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

4.2.4.1. Definition

Die ARVC oder Arrhythmogene Kardiomyopathie (AC) ist durch eine hochgradige rechtsatriale und rechtsventrikuläre Dilatation gekennzeichnet. Diese

tritt in Kombination mit einer rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion und Verdünnung der rechtsventrikulären Wand auf. Des Weiteren zeigen Patienten Arrhythmien und rechtsseitiges Herzversagen. Das linke Herz kann ebenfalls mitbetroffen sein (FOX et al. 2000, CIARAMELLA et al. 2009, LUIS FUENTES et al. 2020). Die Ursache der ARVC ist bislang ungeklärt, es wird jedoch vermutet, dass eine vorangegangene Myokarditis beteiligt sein könnte (FOX et al. 2000).

4.2.4.2. Prävalenz

Die Prävalenz der ARVC bei der Katze galt bislang als unbekannt. In einer aktuellen Studie lag sie bei 0,5 % (LOCATELLI et al. 2018). Geschätzt wird sie auf 2,0–4,0 % (FOX 1999). Es gibt Fallberichte von zwölf Katzen aus den USA, zwei Katzen aus Großbritannien und einer Katze aus Italien (HARVEY et al. 2005, CIARAMELLA et al. 2009).

4.2.4.3. Populationscharakteristika

Es wurde bislang keine Rasseprädisposition oder Geschlechtsdisposition festgestellt. Das Alter variiert und kann zwischen zwei und 20 Jahren liegen (FOX 1999, CIARAMELLA et al. 2009).

4.2.4.4. Diagnose und Echokardiografie

Die Echokardiografie gilt als Mittel der Wahl zur Diagnose der ARVC. Im Ultraschall ist eine hochgradig rechtsventrikuläre Dilatation mit Verdünnung der rechten Ventrikelwand zu sehen. Diese Verdünnung kann sowohl nur bestimmte Bereiche betreffen oder aber generalisiert auftreten. Die apikale, subtrikuspidale und infundibuläre Region sind dabei am häufigsten betroffen. Die Wand kann so weit verdünnt sein, dass sie sich aneurysmaartig präsentiert. Die ansonsten auffälligen Trabekel im rechten Ventrikel erscheinen abgeflacht oder fusionieren miteinander, speziell im Bereich der Apex. Der rechte Ventrikel ist hypokinetisch. Das rechte Atrium ist ebenfalls vergrößert und auch die Wand ist verdünnt (FOX et al. 2000). Mittels Doppleruntersuchung kann meist eine milde bis moderate Trikuspidalklappeninsuffizienz detektiert werden (HARVEY et al. 2005). Eine Vergrößerung des linken Atriums kann ebenfalls vorkommen. Der linke Ventrikel präsentiert sich in den meisten Fällen als normal (FOX et al. 2000).

4.2.4.5. Pathologie

Histopathologisch kommt es zu einer myokardialen Atrophie des rechten Ventrikels und der Infiltration des Myokards mit Fett- und Bindegewebe. Histopathologisch werden dabei zwei Muster unterschieden, das fibröse bzw. fibroadipöse Muster und das adipöse Muster. Bei der ersten Form besteht eine fokale oder diffuse myokardiale Atrophie. Anstelle der Myozyten ist eine Ansammlung von Fett- und Bindegewebe zu finden. Die Ausbreitung beginnt am Epikard und breitet sich zum Endokard hin aus. Die adipöse Form ist durch multifokale Areale von Adipozyteninfiltrationen mit nur wenig Bindegewebe innerhalb der rechten Ventrikelwand und Trabekel gekennzeichnet. Bei beiden Formen sind innerhalb der Areale von Fett- und Bindegewebe Residuen von Myozyten zu finden. Das fibröse Muster scheint bei Katzen häufiger vorzukommen. Auch das rechte und linke Atrium sowie die linksventrikuläre freie Wand können in diesem Fall betroffen sein. Bei einigen Katzen wurde auch eine Myokarditis im rechten und seltener auch im linken Ventrikel festgestellt (FOX et al. 2000).

4.2.4.6. Klinischer Verlauf

Katzen mit einer dekompensierten ARVC werden mit Anzeichen für rechtsseitiges Herzversagen vorgestellt. Dies beinhaltet Dyspnoe, Jugularvenendistension, Aszites, Pleuralerguss, Perikarderguss sowie Hepato- und Splenomegalie und Synkopen. Im EKG können unterschiedliche Arten von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien, vor allem Vorhofflimmern, nachgewiesen werden (FOX et al. 2000, HARVEY et al. 2005, CIARAMELLA et al. 2009).

Die Prognose der ARVC ist schlecht, da die Diagnosestellung meist erst erfolgt, wenn der Patient bereits klinische Symptome zeigt (HARVEY et al. 2005, CIARAMELLA et al. 2009). In einer Studie mit zwölf Katzen lag die mediane Überlebenszeit bei vier Wochen nach Eintritt von klinischen Symptomen (FOX et al. 2000). In zwei Fallberichten starben die Patienten nach drei, zehn und 16 Tagen (HARVEY et al. 2005, CIARAMELLA et al. 2009).

4.2.5. Unklassifizierte Kardiomyopathie

In der Humanmedizin beinhalten die unklassifizierten Kardiomyopathien all jene Fälle, die sich anhand der Befunde in keine der erwähnten Gruppen von

Kardiomyopathien einordnen lassen (RICHARDSON et al. 1996). Auch bei Katzen gibt es Patienten, die nicht eindeutig einer der vorher genannten Gruppen zugeordnet werden können (FERASIN et al. 2003). Diese Patienten werden in die Gruppe der UCM eingeteilt. Die kardiale Morphologie und Funktion sollten genau beschrieben werden (LUIS FUENTES et al. 2020). Es könnte sich bei diesen Fällen auch um Vor- oder Spätstadien der anderen Kardiomyopathien handeln (FERASIN 2009).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden alle Katzen mit Dyspnoe eingeschlossen, die an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in der kardiologischen Sprechstunde oder im Notdienst vorgestellt wurden. Es erfolgte anhand der echokardiografischen Untersuchung sowie der Ergebnisse der weiterführenden Untersuchungen eine Einteilung in zwei Gruppen: Katzen mit kardial bedingter Atemnot (K-Gruppe) sowie Katzen mit nicht kardial bedingter Atemnot (NK-Gruppe). Es wurde eine Patientenzahl von etwa 100 Katzen geplant. Eine gleichmäßige Aufteilung in diese zwei Gruppen war optimalerweise erwünscht. Alle in die Studie eingeschlossenen Katzen erfüllten die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien, welche unter den Punkten zwei und drei aufgeführt werden.

2. Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Katzen mit Atemnot ungeachtet ihres Alters, der Rasse, des Geschlechts oder der zugrundeliegenden Ursache für die Atemnot. Der Begriff Dyspnoe wurde folgendermaßen definiert: erschwerte oder angestrenzte Atmung (Tachypnoe), paradoxe Atemmuster, Atmung mit offenem Maul oder eine Kombination aus den oben genannten (GOMPFF 2015).

Bei allen Patienten erfolgte eine komplette oder abgekürzte echokardiografische Untersuchung, um eine Einteilung in die K- oder NK-Gruppe zu ermöglichen. Ausnahmen wurden zugelassen, wenn anhand einer weiterführenden Untersuchung eine eindeutige nicht kardiale Diagnose gestellt werden konnte.

Jedem Patienten wurde Blut abgenommen, um sowohl die quantitative (Feline Cardiopet® proBNP-Test) als auch die semiquantitative (SNAP® Feline proBNP-Test) NT-proBNP-Messung durchzuführen. Die Menge an Blut musste ausreichend sein, um beide Tests durchführen zu können.

3. Ausschlusskriterien

Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte bei unzureichender Menge an Blut, die ein Nichtdurchführen eines oder beider NT-proBNP-Tests zur Folge hatte. Des Weiteren erfolgte ein Ausschluss aus der Studie, wenn anhand der Ergebnisse der Untersuchungen keine eindeutige Einteilung in die K- oder NK-Gruppe erfolgen konnte.

4. Kriterien zur Klassifizierung der Patienten

Eine Einteilung in die K-Gruppe erfolgte dann, wenn zwei oder mehrere der folgenden Kriterien für kongestives Herzversagen bei dem Patienten zutrafen:

1. LA/Ao- Ratio $> 1,5$
2. Besserung des klinischen Zustandes infolge des Beginns einer diuretischen Therapie
3. Vorhandensein eines Lungenödems im Thoraxröntgen
4. Vorhandensein eines Thoraxergusses im Thoraxröntgen oder im Ultraschall

Erfüllte der Patient nur eines oder keines dieser Kriterien oder konnte anhand der weiterführenden Untersuchungen eine eindeutige nicht kardiale Diagnose gestellt werden, so wurde er in die NK-Gruppe kategorisiert.

5. Untersuchungsablauf

Es erfolgte bei allen Patienten die Erhebung einer kompletten Anamnese. Bei allen Katzen wurden im Anschluss eine klinische Allgemeinuntersuchung sowie eine kardiovaskuläre Untersuchung durchgeführt. Sobald der klinische Zustand als stabil für eine Blutentnahme eingestuft wurde, erfolgte die Blutprobenentnahme. Ein genauer Zeitpunkt der Blutentnahme konnte deshalb im Vorfeld nicht bestimmt werden. Die Blutproben wurden direkt verarbeitet und asserviert.

Zur Diagnosestellung einer kardial bedingten Dyspnoe wurde eine echokardiografische Untersuchung durchgeführt. Bei Patienten der NK-Gruppe wurden zusätzlich diejenigen weiterführenden Untersuchungen eingeleitet, die für eine Diagnosestellung notwendig waren. Die weiterführenden diagnostischen Tests waren nicht standardisiert. Welche weiterführenden Tests durchgeführt

wurden, lag im Ermessen des behandelnden tierärztlichen Personals und war auch abhängig vom Wunsch des Besitzers bzw. der Besitzerin. Im Zuge der Notfallbehandlung erfolgte bei manchen Patienten als Teil der Diagnostik direkt die Durchführung des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests. Nach Abschluss der Patientenrekrutierung erfolgte die Bestimmung des quantitativen NT-proBNP-Wertes bei allen Patienten sowie die Durchführung des semiquantitativen NT-proBNP-Tests jener Patienten, bei denen dieser im Notdienst noch nicht durchgeführt wurde. Diese wurden in einem externen Labor (IDEXX Laboratories, Ludwigsburg, Deutschland) durchgeführt. Die Durchführer/innen der Tests hatten über die Diagnose keine Kenntnis.

Zum Ausschluss einer Hyperthyreose wurden außerdem die T4-Werte bestimmt. T4-Werte zwischen 0,8–4,7 µg/dl wurden als normal angesehen. Die Beurteilung der Nierenfunktion erfolgte anhand der Konzentrationen von Harnstoff und Kreatinin. Der Referenzbereich für Kreatinin liegt zwischen 0,9–2,3 µg/dl. Die Einteilung des Schweregrads bei vorhandener Azotämie erfolgte anhand der Angaben des Kreatinin-Werts des IRIS-Stagings (SPARKES et al. 2016). Eine milde Azotämie lag bei Werten zwischen 1,7–2,8 mg/dl vor, eine moderate Azotämie bei Werten zwischen 2,8–5,0 mg/dl und eine hochgradige Azotämie ab Kreatinin-Werten > 5 mg/dl. Es erfolgte keine weitere Unterscheidung in prärenale und renale Azotämie.

5.1. Signalement und Anamnese

Die Erhebung des Signalements umfasste das Geschlecht, den Kastrationsstatus, die Rasse, das Gewicht sowie das Alter der Patienten, sofern dieses bekannt war. In der Anamnese wurden der Vorstellungsgrund sowie der Krankheitsverlauf erhoben. Es wurde zudem vermerkt, ob bereits behandelt wurde und ob eine dauerhafte Medikamentengabe erfolgte.

5.2. Klinische Allgemeinuntersuchung

Es wurde eine komplette klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Diese beinhaltete die Begutachtung der Schleimhäute und das Messen der kapillären Rückfüllzeit. Die peripheren Lymphknoten wurden ertastet und das Abdomen durchpalpiert. Die Körperinnentemperatur wurde rektal gemessen. Des Weiteren wurde eine Auskultation der Lunge durchgeführt. Die Atemfrequenz sowie das Atemmuster wurden dokumentiert. Die kardiovaskuläre Untersuchung

beinhaltete die ausführliche Auskultation des Herzens bei gleichzeitiger Palpation der Arteria femoralis. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf vorhandene Herzgeräusche sowie Herzrhythmus gelegt.

5.3. Echokardiografie

Bei jedem Patienten erfolgte, sofern es der klinische Zustand zuließ, eine komplette transthorakale echokardiografische Untersuchung durch eine/n der vier Kardiologen/-innen. War dies aufgrund von Instabilität des Patienten nicht möglich, so wurde eine abgekürzte echokardiografische Untersuchung durchgeführt. Die Durchführung erfolgte mit zwei verschiedenen Geräten: Vivid 7® der Firma General Electric Medical System (Horten, Norwegen) mit einer Schallkopfsonde mit einer Frequenz von 7 MHz sowie Philips EPIQ 7® der Firma Philips (Hamburg, Deutschland) mit einer Schallkopfsonde mit einer Frequenz von 12,0–4,0 MHz.

Die Patienten wurden bis auf eine Ausnahme unседiert in rechter und linker Seitenlage sanft fixiert und geschallt. Während der kompletten Untersuchung waren zwei oder drei EKG-Elektroden angebracht. Diese waren mit dem Gerät gekoppelt und dienten zur Erfassung der zweiten Ableitung nach Goldberger. Es wurden standardisierte Längs- und Kurzachsenschnitte von rechts parasternal und links apikal aufgenommen (THOMAS et al. 1993). Die Messungen erfolgten im Anschluss an die Untersuchung anhand der gespeicherten Bilder, diese enthielten mindestens drei Herzzyklen. Abhängig von den gemessenen Werten wurde der kardiale Phänotyp bestimmt.

5.3.1. 2D-Ultraschall

Anhand der 2D-Bilder wurden die beiden Ventrikel sowie Atrien auf abnorme Dimensionierung überprüft. Die Klappen wurden begutachtet und etwaige Anomalien wurden notiert. Des Weiteren dienten die 2D-Bilder der Messung des linken Ventrikels. Es wurden das interventrikuläre Septum (IVSd) sowie die linksventrikuläre posteriore Wand in der Enddiastole (LVPWd) mittels leading-edge-to-leading-edge Methode gemessen. Der Zeitpunkt der Enddiastole wurde als letztes Bild vor Öffnung der Mitralklappe definiert. Der Innendurchmesser des linken Ventrikels in der Systole (LVIDs) und Diastole (LVIDd) wurde unterhalb der Mitralklappe auf Höhe des Papillarmuskels und parallel zum Mitralklappenannulus bestimmt. Diese Werte wurden anhand des Kurz- oder

Längsachsenschnitts gemessen. Das Verhältnis aus linkem Atrium zu Aorta (LA/Ao-Ratio) wurde in der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Herzbasis zum Zeitpunkt der Endsystole erfasst. Diese wurde als Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses nach Vollendung der T-Welle im EKG definiert. Alle Messungen erfolgten drei Mal und der Mittelwert aus diesen drei Werten wurde erstellt.

5.3.2. Dopplerechokardiografie

Mit Hilfe der Dopplerechokardiografie wurden alle vier Herzklappen auf Insuffizienzen sowie Stenosen untersucht. Zur Messung der Geschwindigkeit des Blutflusses an den einzelnen Klappen wurde ein gepulster (PW-) oder kontinuierlicher Spektraldoppler (CW-Doppler) verwendet. Eine Blutflussgeschwindigkeit von $> 2,2$ m/s über der Aorten- und Pulmonalklappe wurde als abnorm tituliert. Bei Vorliegen einer dynamischen Stenose über der Aorta, welche durch eine systolische Verlagerung der Mitralklappe in den linksventrikulären Ausflusstrakt verursacht wird und eine gleichzeitige Insuffizienz der Mitralklappe zur Folge hat, wurde von einer systolic anterior motion (SAM) gesprochen. Die Diagnose der dynamic right ventricular outflow tract obstruction (DRVOTO) wurde gestellt, wenn im rechts parasternalen Kurzachsenschnitt eine Turbulenz im rechten Ausflusstrakt sowie eine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit und ein dynamisches Flussprofil während der Systole identifiziert wurde.

Des Weiteren erfolgte die Aufnahme des Mitraleinflussprofils anhand des linksapikalen Zwei- oder Vierkammerblicks. Dies diente der Beurteilung der diastolischen Funktion. Nach Aufnahme der Bilder wurden Messungen der E-Welle, der A-Welle sowie der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) sowie der DT_E (deceleration time of early diastolic filling) durchgeführt. Anhand der Ergebnisse wurden die Patienten einem der folgenden vier Muster zugeteilt: physiologisch, gestörte Relaxation, pseudonormal und restriktiv. Ein normales Muster liegt vor, wenn die IVRT zwischen 37–60 ms und das Verhältnis von E:A zwischen 1,0–2,0 liegt. Eine gestörte Relaxation führt zu einer erhöhten IVRT und DT_E sowie einem E:A-Verhältnis $< 1,0$. Es wurde von einer geringgradigen diastolischen Dysfunktion gesprochen. Eine Pseudonormalisierung zeigt sich durch eine Normalisierung von IVRT und DT_E sowie einem E:A-Verhältnis zwischen 1,0–2,0. Die diastolische Dysfunktion ist mittelgradig. Das restriktive

Muster ist gekennzeichnet durch eine verringerte IVRT sowie ein E:A-Verhältnis > 2,0. Es liegt eine hochgradige diastolische Dysfunktion vor. Zur Unterscheidung zwischen normalem und pseudonormalem Muster wurden das Pulmonalvenenflussprofil und die Gewebedoppleraufnahmen herangezogen. Eine Zusammenfassung der Parameter ist in Abbildung 4 zu sehen.

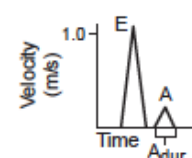
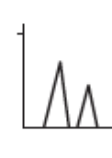
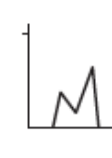

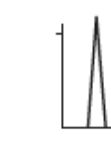
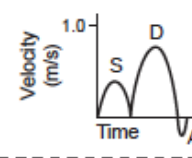
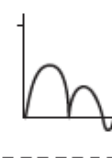
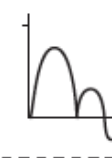


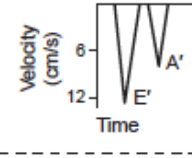
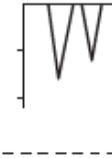
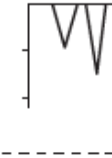
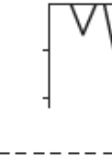
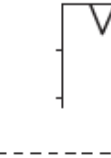
Echocardiographic Classification of LV Diastolic Function in Cats					
Supernormal	Normal	Abnormal Class of Diastolic Dysfunction*			
		I Impaired Relaxation	II Pseudo-normal	III Restrictive	
Max LAD	Normal	12-16 mm	Normal to ↑	↑	↑↑↑
Mitral inflow					
IVRT (ms)	↓	37-60	↑	Normal	↓
E:A	>2.0	1.0-2.0	<1.0	1.0-2.0	>2.0
					
Pulmonary venous flow					
Flow dominance	Diastolic	Systolic	Systolic	Diastolic	Diastolic
Adur:ARdur	>1.0	>1.0	>1.0	<1.0	≤1.0
					
Tissue Doppler					
E'	>6	>6	≤6	<<6	<<<6
E:E'	<12	<12	<12	>12	>>12
					
LV relaxation	↑	Normal	Impaired	Impaired	Impaired
LV stiffness	Normal	Normal	↑	↑↑	↑↑↑
Filling pressures	Normal	Normal	Normal to ↑	↑↑	↑↑↑
* , Variable most applicable to cats with HCM; **, Likely a "normal" filling pattern in cats > 12 years old ↑, Increased; ↑↑, Moderately increased; ↑↑↑, Severely increased; ↓ Decreased					

Abbildung 4 Echokardiografische Klassifizierung der diastolischen Dysfunktion anhand der linksatrialen Größe und Variablen der Dopplerechokardiografie wie Mitralklappeneinflussprofil, pulmonärer Venenfluss sowie PW-Gewebedoppler des Mitralannulus. (SCHOBER und CHETBOUL 2015).

5.3.3. Gewebedoppler

Die Farbgewebedoppleruntersuchung diente der Beurteilung der diastolischen Funktion. Es wurden die longitudinalen Gewebegeschwindigkeiten von IVS und LVPW gemessen. Hierfür erfolgte die Aufnahme eines linksapikalen Vierkammerblicks und jede Wand wurde im Graubild sowie mit Farbgewebedoppler dargestellt. Die Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenannulus wurde mittels PW-Gewebedoppler ermittelt. Zur Beurteilung der diastolischen Funktion wurden die A'- und E'-Welle herangezogen. Die S'-Welle diente der Beurteilung der systolischen Funktion. Die Gewebedoppler-Untersuchung ermöglicht eine bessere Einschätzung der diastolischen Funktion. Sie wird außerdem zur Unterscheidung zwischen physiologischem und pseudonormalem sowie supernormalem und restriktivem Muster des Mitraleinflussprofils herangezogen (SCHOBER und CHETBOUL 2015). Die verschiedenen Muster sind in Abbildung 4 dargestellt.

5.3.4. Diagnosestellung

Die Diagnose HCM wurde gestellt, wenn eine fokale oder generalisierte konzentrische Hypertrophie mit diastolischen Wanddicken > 6 mm des IVS oder der LVPW vorlag. Eine weitere Gradeinteilung erfolgte anhand der exakten diastolischen Wanddicken sowie der Messungen der LA/Ao-Ratio. Diese sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die Diagnose RCM wurde beim Vorliegen einer linksatrialen oder biatrialen Vergrößerung ohne Hypertrophie oder Dilatation der Ventrikel und gleichzeitigem Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion gestellt. Diese wurde anhand des Mitralklappeneinflussprofils sowie des Farbgewebedopplers beurteilt. Ein restriktives Muster im Mitralklappeneinflussprofil ist charakterisiert durch eine E:A-Ratio > 2 . Im Gewebedoppler zeigt sich eine erniedrigte diastolische Myokardgeschwindigkeit (E'-, A' und EA'-Welle), eine erniedrigte E'-Welle < 6 cm/s sowie ein erhöhtes E/E' Verhältnis > 12 .

Eine DCM zeigt sich durch eine linksventrikuläre Dilatation mit systolischer Dysfunktion, LVIDs ist vergrößert und die Ejektionsfraktion (EF) ist $< 30,0$ %. Das Septum und die linksventrikuläre freie Wand sind hypokinetisch.

Eine UCM wurde diagnostiziert, wenn die Ergebnisse der echokardiografischen Untersuchung keine definitive Zuordnung zu HCM, RCM oder DCM zuließen

oder Merkmale mehrerer Erkrankungen festgestellt werden konnten.

Zur Diagnose von angeborenen Erkrankungen wie Mitralklappendysplasie (MD) oder Ventrikel-Septum-Defekt (VSD) wurden die Dopplerechokardiografie sowie die Beurteilung der 2D-Bilder genutzt.

Tabelle 7 Einteilung der Schweregrade der HCM (LVPWd = linksventrikuläre freie Wand in der Enddiastole, IVSd = interventrikuläres Septum in der Enddiastole, LA/Ao-Ratio = Verhältnis linker Vorhof zu Aorta) (WESS et al. 2011).

Schweregrad	LVPWd und/oder IVSd	LA/Ao
Normal	< 5,5 mm	< 1,5
Equivokal (Grauzone)	5,5–6,0 mm	< 1,5
Geringgradig	6,0–6,5 mm	< 1,5
Mittelgradig	6,5–7,0 mm	< 1,8
	6,0–6,5 mm	1,5–1,8
Hochgradig	> 7,0 mm	> 1,8
	> 6,0 mm	

5.4. Elektrokardiogramm

Wurde im mitlaufenden Elektrokardiogramm (EKG) oder bei der Auskultation eine Arrhythmie festgestellt, so wurde diese durch die Anfertigung eines EKGs genauer spezifiziert. Mittels des EKG-Geräts Cardovit® der Firma Schiller Medizintechnik GmbH (Ottobrunn, Deutschland) erfolgte die Anfertigung des EKGs in rechter Seitenlage. Es wurden die bipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven und die unipolaren Ableitungen aVR, aVL und aVF nach Goldberger aufgezeichnet. Im Anschluss wurden die mittlere elektrische Herzachse, die Herzfrequenz, der Rhythmus sowie etwaige Arrhythmien bestimmt und beschrieben.

5.5. Radiografie

Die Erstellung eines Röntgenbilds in zwei Ebenen erfolgte als Teil der weiterführenden Untersuchung. Es wurden Aufnahmen des Thorax in zwei Ebenen durchgeführt. Die Aufnahmen wurden auf das Vorhandensein eines Lungenödems oder Thoraxergusses beurteilt. Die Beurteilung der Röntgenbilder erfolgte auf Grundlagen publizierter Studien über die Beurteilung von Röntgenbildern bei Katzen (BENIGNI et al. 2009, SLEEPER et al. 2013, GUGLIELMINI und DIANA 2015).

5.6. Blutdruckmessung

Die systemische Blutdruckmessung erfolgte bei jenen Patienten, die klinisch stabil waren. Diese wurde mit dem Gerät MDS[®] (S + D medVet GmbH, Babenhausen, Deutschland) durchgeführt. Den Tieren wurde dafür im Liegen eine Blutdruckmanschette an der Schwanzwurzel angebracht. Es wurden der systolische und diastolische Blutdruck aus mindestens vier bis fünf Messungen ermittelt, wobei systolische Blutdruckwerte < 160 mmHg als normotensiv eingestuft wurden.

6. Messung von NT-proBNP

6.1. Blutprobengewinnung

Es wurde ein venöser Zugang (Vasofix Safety Braunüle, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, 0.9 x 25 mm, G22, blau) in die *Vena cephalica antebrachii dextra* oder *sinistra* oder die *Vena saphena medialis dextra* oder *sinistra* gelegt. Dies erfolgte, sobald dies aus klinischer Sicht möglich war, ohne das Leben der Katze zu gefährden. In den meisten Fällen geschah dies, als die Patienten immer noch Atemnot zeigten. Im selben Zuge erfolgte die Blutprobenentnahme. Das Blut wurde bei Entnahme in je zwei EDTA-Röhrchen und je zwei Serum-Röhrchen mit einer Füllmenge von je 1,2 Milliliter gefüllt.

6.2. Blutprobenverarbeitung

Es erfolgte nach Blutentnahme die Zentrifugierung der Serum- und Plasmaröhrchen bei 4000 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten. Im Anschluss daran wurde der Überstand im Röhrchen mittels einer Pipette in Schraubröhrchen überführt und bei -20 °C eingefroren. Zur Aufbewahrung bis zur Probenbestimmung wurden diese in Tiefkühlschränken bei -80 °C gelagert.

6.3. Quantitative NT-proBNP-Messung

Die quantitative Bestimmung des NTproBNP-Wertes erfolgte mittels des Feline Cardiopet® proBNP Tests der zweiten Generation der Firma IDEXX (Ludwigsburg, Deutschland). Es handelt sich hierbei um einen Enzyme Linked Immunosorbent Essay (ELISA), welcher als sogenannter Sandwich-ELISA fungiert. Dies ist ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, welches die Immunoreaktivität von NT-proBNP aus feline Plasma oder Serum misst. Laut Hersteller können Werte zwischen 24–1500 pmol/l erfasst werden. Werte, die unterhalb bzw. oberhalb dieses Bereichs liegen, werden als < 24 pmol/l bzw. > 1500 pmol/l angegeben. In der vorliegenden Studie wurde statistisch bei einem Wert < 24 pmol/l mit einem Wert von 24 pmol/l bzw. bei einem Wert > 1500 pmol/l mit einem Wert von 1500 pmol/l gerechnet. Die Validierung des quantitativen NT-proBNP-Tests der zweiten Generation wurde 2015 durchgeführt. Die Intra-Assay-Präzision ergab Werte zwischen 1,6–6,3 %, die Inter-Assay-Präzision Werte zwischen 4,3–8,8 % (MAINVILLE et al. 2015).

6.3.1. Testprinzip

Der Test beinhaltet zwei immunoaffine, gereinigte Schafsantikörper, die spezifisch an felines NT-proBNP-Antigen binden. Der Capture-Antikörper anti-NT-proBNP ist an die Wells der Mikrotiterplatte gebunden. Den Erkennungsantikörper (Tracer) stellt der Antikörper anti-NT-proBNP dar, welcher an die Meerrettichperoxidase gebunden ist. Ist in der Probe NT-proBNP vorhanden, so bindet es an den Capture-Antikörper in den Wells. Im Anschluss bindet der Tracer an das NT-proBNP, wodurch der Sandwich-Komplex entsteht. Dieser ist in Abbildung 5 dargestellt.

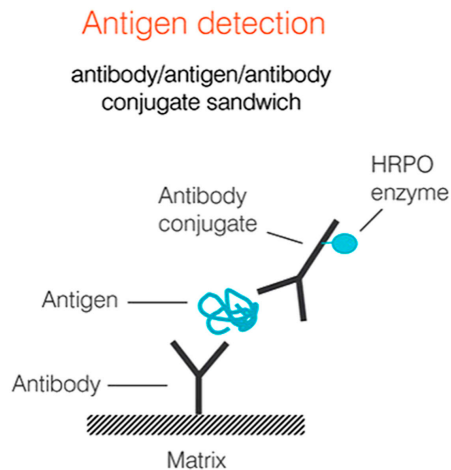


Abbildung 5 Darstellung des Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex (Sandwich-Komplex). Das nachgewiesene Antigen ist in diesem Fall das feline NT-proBNP (HRPO = Horsereddishperoxidase = Meerrettichperoxidase) (O'CONNOR 2015).

Die Platte wird im Anschluss mehrmals gewaschen (Washer EL406, Biotek, Bad Friedrichshall, Deutschland), um unspezifisch gebundenes Material zu entfernen. Nach der Waschung wird das Substrat Tetramethylbenzidin (TMB) hinzugefügt. Die Reaktion mit der Meerrettichperoxidase ergibt einen Farbumschlag, dessen Intensität proportional zur Menge des NT-proBNP ist. Dieser Enzym-katalysierte Farbumschlag kann dann mittels eines Mikrotiterplattenlesers (Sunrise™, Magellan-Software 7.2, Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz) quantifiziert werden. Anhand der mitlaufenden Standards wird eine Standardkurve errechnet (siehe dazu Abbildung 6). Die Standardkurve dient dazu, die Konzentrationen des NT-proBNP in den Proben mittels einer IDEXX-eigenen Software (Quadratische Software LinReg) zu errechnen.

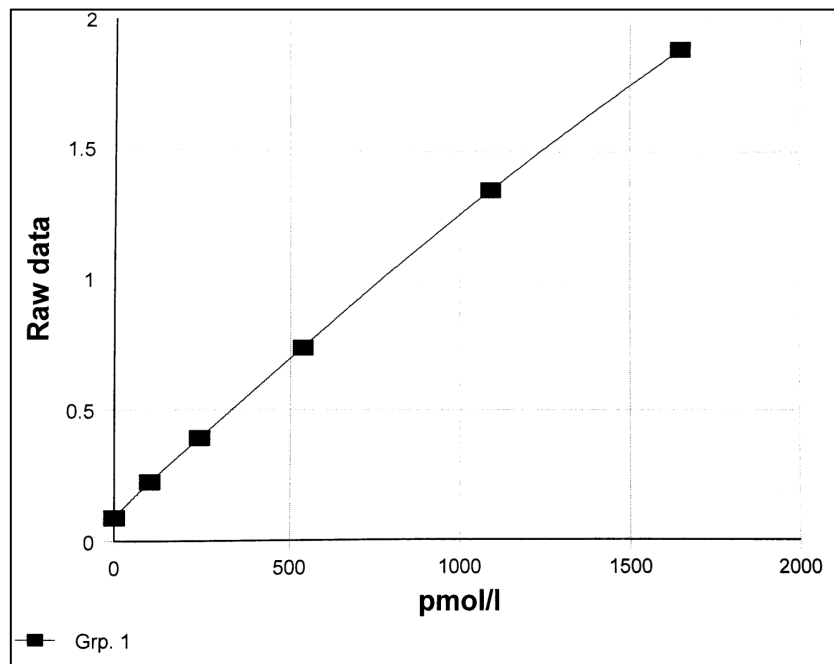


Abbildung 6 Darstellung der erstellten Standardkurve anhand der mitlaufenden Standardtestproben.

6.3.2. Testdurchführung

Zur Testdurchführung wurden alle Reagenzien sowie die Blutproben in einem Wasserbad auf Raumtemperatur (24–25 °C) erwärmt. Es wurden dann 150 µl des Probeverdünners sowie entweder 50 µl der Standardlösung 1–6, der Probe oder der Kontrollproben 1–3 in einem Röhrchen vermischt. Im Anschluss wurden diese Substanzen mehrfach im jeweiligen Röhrchen auf- und abpipettiert. Daraufhin wurden diese bei moderater Geschwindigkeit mit einem Vortex-Vermischer gemischt.

Es folgt danach die Pipettierung in die 96-Well Mikrotiterplatte anhand des Schemas in Tabelle 8. Die Standardlösungen 1–6, die Kontrollen 1–3 sowie die Proben werden jeweils als Doppelproben von 75 µl Volumen in die vorgesehenen Wells überführt (Mehrkanalpipette, Eppendorf Research plus 30–300 µl). Nach jeder Doppelprobe wurden die Pipettenspitzen gewechselt. Es konnten pro Platte insgesamt 39 Patienten getestet werden.

Im Anschluss wurde die Platte abgedeckt und bei 24–25 °C für eine Stunde in einen Inkubator gegeben. Es war darauf zu achten, dass die Platte nicht geschüttelt wird. Während dieser Zeit wurde die Waschlösung vorbereitet, hierfür wurden

100 ml der Waschlösung mit 900 ml destilliertem Wasser vermischt. Nach einer Stunde Inkubation wurde die Platte fünf Mal gewaschen (Washer EL406, Biotek, Bad Friedrichshall, Deutschland). Nach fünfmaliger Waschung wurde die Platte gut ausgeschüttelt, um noch vorhandene überflüssige Waschlösung zu beseitigen.

Anschließend wird das Konjugat hinzugefügt. Mit einer Mehrkanalpipette (Eppendorf Research plus 30–300 µl, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) wurde pro Well 75 µl des Konjugats hinzugefügt. Es folgte eine erneute Inkubation für eine Stunde bei 24–25 °C. Daraufhin wurde die Platte erneut fünf Mal mittels eines Washer (Washer EL406, Biotek, Bad Friedrichshall, Deutschland) gewaschen. Überflüssige Waschlösung wurde durch Ausschütteln beseitigt. Mittels Mehrkanalpipette von Eppendorf wurde nun pro Well 100 µl TMB-Substrat hinzugegeben. Die Platte wurde mit Folie abgedeckt und für weitere 15 Minuten bei 25 °C im Dunklen inkubiert. Nach dieser Zeit wurde pro Well 50 µl der Stop-Lösung hinzugefügt. Im Anschluss erfolgt die Quantifizierung und Berechnung des NT-proBNP mittels Mikrotiterplattenleser und IDEXX-eigener Software.

Tabelle 8 Darstellung der Belegung der 96-Well Mikrotiterplatte des quantitativen ELISA. (S. = Standard, K. = Kontrolle, P. = Patient).

A	S. 1	S. 2	S. 3	S. 4	S. 5	S. 6	K. 1	K. 2	K. 3	P. 1	P. 2	P. 3
B	S. 1	S. 2	S. 3	S. 4	S. 5	S. 6	K. 1	K. 2	K. 3	P. 1	P. 2	P. 3
C	P. 4	P. 5	P. 6	P. 7	P. 8	P. 9	P. 10	P. 11	P. 12	P. 13	P. 14	P. 15
D	P. 4	P. 5	P. 6	P. 7	P. 8	P. 9	P. 10	P. 11	P. 12	P. 13	P. 14	P. 15
E	P. 16	P. 17	P. 18	P. 19	P. 20	P. 21	P. 22	P. 23	P. 24	P. 25	P. 26	P. 27
F	P. 16	P. 17	P. 18	P. 19	P. 20	P. 21	P. 22	P. 23	P. 24	P. 25	P. 26	P. 27
G	P. 28	P. 29	P. 30	P. 31	P. 32	P. 33	P. 34	P. 35	P. 36	P. 37	P. 38	P. 39
H	P. 28	P. 29	P. 30	P. 31	P. 32	P. 33	P. 34	P. 35	P. 36	P. 37	P. 38	P. 39

6.4. Semiquantitative NT-proBNP-Messung

Die semiquantitative NT-proBNP-Messung erfolgte mittels SNAP® Feline NT-proBNP-Test der Firma IDEXX (Ludwigsburg, Deutschland), er liefert entweder ein positives oder ein negatives Ergebnis. Der Umschlagpunkt von negativ zu positiv liegt laut Hersteller bei einer NT-proBNP-Konzentration von 150–200 pmol/l.

6.4.1. Testprinzip

Der NT-proBNP-Test ist ein ELISA-Schnelltest. Das Testprinzip ist gleich wie das des quantitativen ELISA, nur dass jeder Schritt in einem Gerät verbaut wurde. Zu Beginn werden die Probe und das Konjugat vermischt. Das Konjugat besteht aus dem Erkennungs-Antikörper (Tracer), der an die Meerrettichperoxidase gebunden ist. Sofern NT-proBNP in der Probe vorhanden ist, bildet dieses mit dem Tracer einen Antigen-Antikörper-Komplex. Im Inneren des Tests befindet sich ein poröses Polyethylenmaterial, welches das Fließmedium bildet. Bei Anwendung des Tests fließen die Probe mit Konjugat, die Waschlösung und die Substratlösung durch das Polyethylenmaterial.

Die Capture-Antikörper sowie immobilisierte Reagenzien sind auf verschiedenen Arealen der Matrix fixiert und werden später als Kontroll- und Probenpunkt sichtbar. Fließt das Probenmaterial durch die Matrix, so binden die mit dem Tracer gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe an die Capture-Antikörper und bilden Immunkomplexe (Sandwich-Komplexe). Sobald das Probenmaterial den Aktivierungskreis erreicht hat, wird der SNAP-Test durch manuelles Drücken des Aktivators aktiviert. Durch die Aktivierung des Tests wird der Fluss der Waschlösung und der Substratlösung (TMB) aktiviert. Aufgrund eines Absorbers am anderen Ende der Testeinheit erfolgt dieser Fluss in die entgegengesetzte Richtung des Probenflusses, die Flussrichtung ist somit bidirektional. Durch die Waschlösung wird der Hintergrund des Tests von unspezifischem und ungebundenem Material gereinigt. Dies dient der besseren Interpretation der Testergebnisse. Die Substratlösung bindet an die Sandwichkomplexe und führt durch Bindung an die Meerrettichperoxidase zu einem Farbumschlag. Dieser Farbumschlag kann dann im Vergleich zum Kontrollpunkt interpretiert werden (O'CONNOR 2015). In Abbildung 7 ist das Testprinzip bildlich dargestellt.

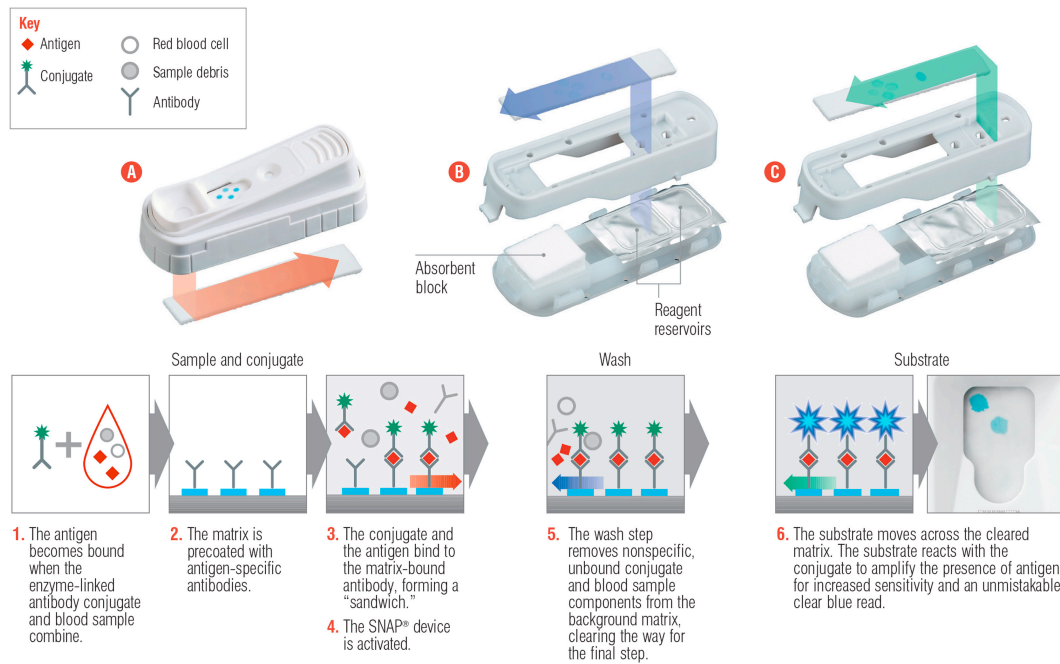


Abbildung 7 Darstellung des Mechanismus des SNAP-Tests. Das Testprinzip ist in der unteren Reihe vereinfacht dargestellt (O'CONNOR 2015).

6.4.2. Testdurchführung

Vor der Testdurchführung mussten alle Testkomponenten Raumtemperatur (18–25°C) erreicht haben. Hierfür waren etwa 30 Minuten notwendig. Im ersten Schritt wurden drei Tropfen der Probe mittels dem Testkit beiliegender Transferpipette in ein Probenröhrchen überführt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von fünf Tropfen des grünen Konjugats. Das Probenröhrchen wurde verschlossen und durch drei- bis fünfmaliges Schwenken gründlich durchmischt. Die SNAP-Testeinheit wurde auf eine ebene Fläche gelegt. Nun wurde die gesamte Menge des Probenröhrchens ohne Luftbläschen in die Probenvertiefung pipettiert. Die Probe floss dann durch das Auswertefenster und erreichte nach etwa 30–60 Sekunden den Aktivierungskreis. Wenn etwas Probenmaterial in der Vertiefung zurückblieb, so stellte dies kein Problem dar. Sobald die Probe im Aktivierungskreis erschien, wurde der Aktivator fest eingedrückt bis er auf gleicher Ebene mit der Testeinheit war. In manchen Fällen kam es vor, dass die Probe nicht nach 60 Sekunden den Aktivierungskreis erreicht hatte. In diesem Fall wurde der Aktivator gedrückt, nachdem die Probe durch das Auswertefenster geflossen war. Nach Drücken des Aktivators konnte das Ergebnis nach einer Wartezeit von 10 Minuten abgelesen werden. In Abbildung 8 ist ein SNAP-Test mit Beschreibungen der einzelnen Bestandteile abgebildet.



Abbildung 8 Darstellung eines SNAP-Tests mit Beschreibung der einzelnen Bestandteile und Felder (O'CONNOR 2015).

6.4.3. Testinterpretation

Eine Interpretation der Testergebnisse ist anhand des Vergleichs des Referenzpunktes mit dem Probenpunkt möglich. Stellt sich der Probenpunkt heller dar oder ist er gar nicht vorhanden, so ist das Ergebnis negativ bzw. die Konzentration von NT-proBNP ist normal. Ist die Farbintensität des Probenpunkts gleich stark oder dunkler als der Referenzpunkt, so ist das Ergebnis positiv bzw. die Konzentration von NT-proBNP abnormal. Beide Möglichkeiten sind in Abbildung 9 dargestellt. Bei farblosem Referenzpunkt ist der Test nicht auswertbar und muss wiederholt werden.

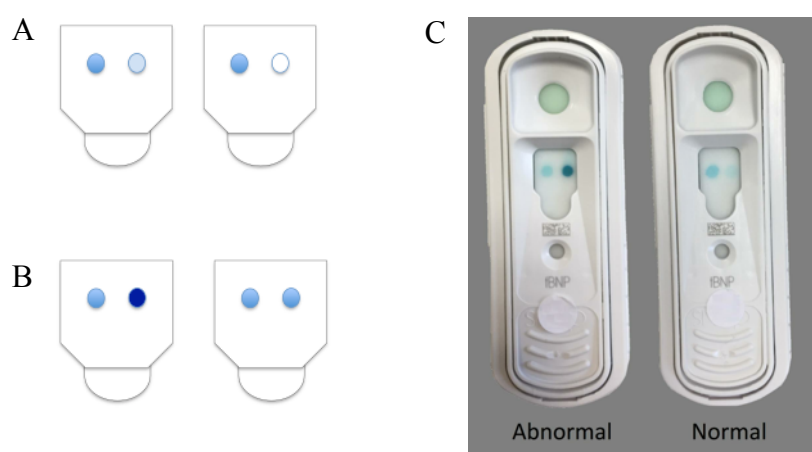


Abbildung 9 Interpretation des NT-proBNP-SNAP-Tests. Der linke Punkt ist der Referenzpunkt, der rechte Punkt der Probenpunkt. A: negatives Ergebnis (normale NT-proBNP-Konzentration), B: positives Ergebnis (abnormale NT-proBNP-Konzentration), C: links positives Ergebnis, rechts negatives Ergebnis.

7. Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten mit den Statistikprogrammen MedCalc Version 19.2.1 für Microsoft Windows (MedCalc Software, Ostend, Belgien) sowie Rstudio Team (2020) Version 1.2.5042 für Microsoft Windows (RStudio: Integrated Development for R. Rstudio, Inc., Boston, USA).

Die deskriptiven Daten wurden bei kategorischen Daten mittels absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt. Bei quantitativen Daten erfolgten die Angaben mittels Mittelwert und Interquartilsabstand, bei nicht normal verteilten Daten und mittels Median und Standardabweichung bei normalverteilten Daten. Auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test getestet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Zum Vergleich der Basisdaten und echokardiografischen Messwerten sowie der quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Messungen der K- und NK-Gruppe wurden folgende Tests verwendet: Für kontinuierliche und normalverteilte Daten wurde der Student's t-Test für zwei unverbundene Stichproben verwendet. Für Daten, die kontinuierlich und nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney U Test herangezogen. Für kategorische Daten wurde eine Chi²-Analyse durchgeführt. Die lineare Regression wurde angewendet, um auf Zusammenhänge zu untersuchen.

Um das Unterscheidungspotential des quantitativen NT-proBNP-Tests zwischen K- und NK-Gruppe zu überprüfen, wurde ein Cut-off-Wert errechnet. Hierfür wurden Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven erstellt und die Fläche unter der Kurve (area under the curve =AUC) wurde berechnet. Des Weiteren wurden die Sensitivität und Spezifität verschiedener Cut-off-Werte berechnet.

Zur Überprüfung der Genauigkeit des quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Tests zur Unterscheidung von K- und NK-Gruppe wurden folgende Parameter berechnet: Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV), positiver und negativer Plausibilitätsquotient (positive und negative Likelihood-Ratio, LR⁺ und LR⁻) sowie der Prozentsatz richtig kategorisierter Patienten. Das 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) wurde für alle Parameter berechnet. Die Ermittlung des Umschlagbereichs erfolgte anhand der Berechnung des unteren fünften Perzentils des quantitativen NT-proBNP-Werts bei dem ein positives bzw. abnormales Schnelltest-Ergebnis

vorlag sowie des oberen 95. Perzentils, wo ein negatives bzw. normales Schnelltest-Ergebnis vorlag.

IV. ERGEBNISSE

1. Patientengut

Es wurden im Zeitraum von März 2014 bis Januar 2019 insgesamt 107 Katzen mit Atemnot rekrutiert. Anhand der Befunde erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen: Katzen mit kardial bedingter Dyspnoe (K-Gruppe) sowie Katzen mit nicht kardial bedingter Dyspnoe (NK-Gruppe). Die Gruppe der Katzen mit kardial bedingter Atemnot enthält 67 Patienten (62,6 %), die Gruppe mit nicht kardial bedingter Atemnot besteht aus 40 Patienten (37,4 %). In Tabelle 9 ist die Verteilung in Bezug auf Geschlecht, Alter, Gewicht und Rasse in den beiden Gruppen dargestellt, des Weiteren sind die Atem- und Herzfrequenz aufgeführt.

1.1. Gruppenunterschiede

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter oder Rasse festgestellt werden ($p = 0,362$; $p = 0,149$). Das Alter der Katzen lag insgesamt zwischen 0,56 und 18,14 Jahren mit einem Mittelwert von 9,21 Jahren und einem Median von 9,6 Jahren. Die Rasse, die am häufigsten vorkam, war Europäisch Kurzhaar (74 Katzen, 69,2 %) gefolgt von den Rassen Britischen Kurzhaar (6 Katzen, 5,6 %), Maine-Coon (6 Katzen, 5,6 %), Perser (4 Katzen, 3,7 %), Karthäuser (4 Katzen, 3,7 %), Siam (3 Katzen, 2,8 %), Norwegische Waldkatze (2 Katzen, 1,9 %) sowie jeweils eine Katze (0,9 %) der Rassen Abyssinier, Bengale, Burma, Heilige Birma, Sphynx, Thai, Türkisch Van und Ägyptisch Mau. Die K-Gruppe wies mehr Rassekatzen auf als die NK-Gruppe, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,149$). Die Rassen, die in der K-Gruppe überrepräsentiert waren, waren Maine-Coon und Britisch Kurzhaar.

Die Geschlechterverteilung war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,629$). In der K-Gruppe befanden sich 55,2 % männliche Tiere im Vergleich zu 60 % in der NK-Gruppe. Der Anteil an weiblichen Tieren lag in der K-Gruppe bei 44,8 % und in der NK-Gruppe bei 40,0 %.

Insgesamt handelte es sich bei den Patienten um 61 männliche sowie 46 weibliche Patienten. Es waren 35 der weiblichen und 56 der männlichen Patienten kastriert. Die Patienten in der NK-Gruppe waren signifikant schwerer als die Patienten in der K-Gruppe ($p = 0,039$).

Tabelle 9 Darstellung der Verteilung von Alter (in Jahren), Geschlecht (Anzahl der Patienten), Gewicht (in Kilogramm), Rasse (Anzahl der Patienten), Herzfrequenz (Schläge pro Minute) und Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute) bezogen auf die gesamte Studienpopulation in den beiden Gruppen. Statistisch signifikante P-Werte sind mit einem Stern markiert. ⁺n = 66 in der K-Gruppe, n = 39 in der NK-Gruppe; ⁺⁺n = 60 in der K-Gruppe, n = 36 in der NK-Gruppe; ⁺⁺⁺n = 63 in der K-Gruppe, n = 40 in der NK-Gruppe (K = Kardiale Gruppe, NK = Nicht kardiale Gruppe).

		K-Gruppe	NK-Gruppe	p-Wert
Patienten gesamt		67	40	
Geschlecht	Männlich	37	24	0,629
	Weiblich	30	16	
Alter (Jahre)⁺	1. Quartil	4,60	6,51	0,326
	Median	9,30	9,97	
	3. Quartil	12,67	13,82	
	Mean	8,95	9,67	
Gewicht (kg)	1. Quartil	3,44	3,60	0,039*
	Median	4,05	5,20	
	3. Quartil	4,90	5,93	
	Mean	4,30	4,81	
Rasse (ja/nein)		24/43	9/31	0,149
Atemfrequenz⁺⁺	1. Quartil	55	55	0,959
	Median	66	68	
	3. Quartil	98	93	
	Mean	75	75	
Herzfrequenz⁺⁺⁺	1. Quartil	174	164	0,817
	Median	200	180	
	3. Quartil	200	200	
	Mean	190	191	

1.2. Korrelationen

Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP und den Variablen Alter ($r = 0,034$, $p = 0,715$) und Gewicht ($r = -0,103$, $p = 0,290$) festgestellt werden. Eine Korrelation zwischen Geschlecht und NT-proBNP-Konzentration konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis der Studie ist in Abbildung 10 dargestellt.

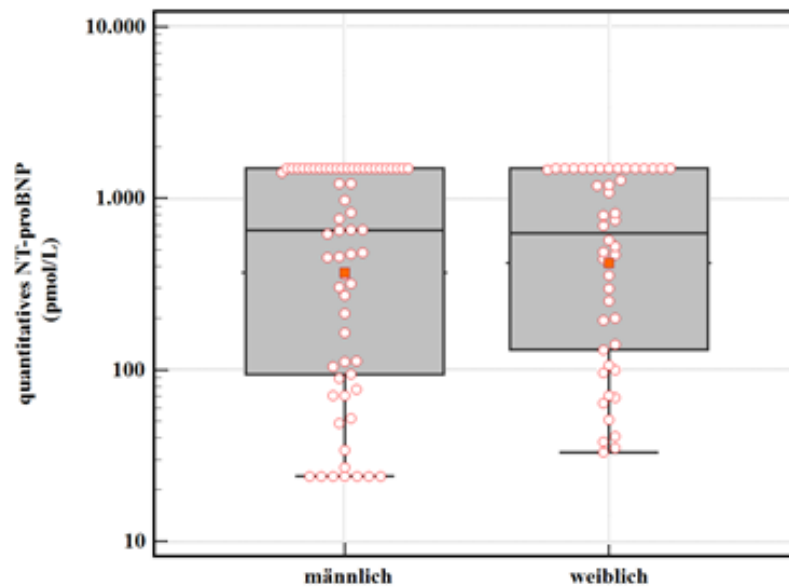


Abbildung 10 Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen der weiblichen und männlichen Katzen der Gesamtpopulation. Es erfolgte eine logarithmische Transformation der Y-Achse.

1.3. Diagnosen in den beiden Gruppen

Die Diagnosen der Patienten in der K-Gruppe sind in Tabelle 10 aufgelistet. Die häufigste Erkrankung stellte die HCM mit 62,6 % dar. Die Ursachen der Dyspnoe in der NK-Gruppe waren: Neoplasie (13 Katzen; 32,5 %), felines Asthma (acht Katzen; 20,0 %), Diagnose unbekannt, aber kardiale Ursache ausgeschlossen (fünf Katzen, 12,5 %), Erkrankung der oberen Atemwege (drei Katzen; 7,5 %), Intoxikation (zwei Katzen; 5,0 %) und idiopathischer Chylothorax (zwei Katzen; 5,0 %). Jeweils eine Katze (2,5 %) litt an einer der folgenden Erkrankungen: Lungenwurminfektion, Pneumonie, Sepsis, Anämie, extrahepatischer Shunt, Pyothorax und hochgradige Hyperthyreose. In der NK-Gruppe wiesen sieben Katzen eine begleitende linksventrikuläre Hypertrophie auf. Von diesen zeigte eine Katze grenzwertige (equivocal) Messungen. Vier Katzen wiesen eine geringgradige und zwei Katzen eine hochgradige Hypertrophie auf. Bei drei von diesen sieben Katzen wurde eine erhöhte T4-Konzentration festgestellt.

Tabelle 10 Diagnosen der Katzen in der kardialen Gruppe (MD = Mitralklappendysplasie, VSD = Ventrikel-Septum-Defekt).

Diagnose	Anzahl der Katzen (n = 67)
HCM	42 (62,6 %)
UCM	5 (7,5 %)
DCM	4 (6,0 %)
Myokarditis	4 (6,0 %)
End-stage HCM	3 (4,5 %)
MD	3 (4,5 %)
VSD + MD	1 (1,5 %)
VSD	1 (1,5 %)
RCM	1 (1,5 %)
Taurinmangel-Kardiomyopathie	1 (1,5 %)
Cor triatriatum sinister	1 (1,5 %)
Hypertensive Kardiomyopathie	1 (1,5 %)

2. Thoraxröntgen

Ein Röntgen des Thorax wurde bei insgesamt 51,4 % aller Patienten durchgeführt. Dies erfolgte bei 46,3 % der Patienten der K-Gruppe und bei 60,0 % der Patienten der NK-Gruppe. Ein Lungenödem wurde bei allen Patienten der K-Gruppe, bei denen ein Röntgen durchgeführt wurde, befundet. Ein Thoraxerguss wurde bei 33,6 % aller Patienten im Röntgen und/oder Ultraschall diagnostiziert. In der K-Gruppe waren dies 23 Patienten (34,3 %), in der NK-Gruppe 13 Patienten (32,5 %).

3. Echokardiografische Messwerte

3.1. Gruppenunterschiede

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der echokardiografischen Messungen der Gesamtpopulation in den beiden Gruppen aufgeführt. Es wurden signifikant höhere Messwerte für die Variablen IVSd ($p < 0,001$), LVPWd ($p < 0,001$) sowie LA/Ao-Ratio ($p < 0,001$) in der K-Gruppe festgestellt. Die Messwerte LVIDd ($p = 0,433$) sowie LVIDs ($p = 0,750$) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Messwerte in den beiden Gruppen sind in Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13 visualisiert.

Tabelle 11 Echokardiografische Messwerte der Gesamtpopulation in den beiden Gruppen. Die Messwerte sind bei normalverteilten Werten als Mittelwert \pm Standardabweichung und bei nicht normalverteilten Werten als Median und Interquartilsabstand angegeben. Statistisch signifikante P-Werte sind mit einem Stern markiert (LVIDd = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole, LVIDs = linksventrikulärer Durchmesser in der Systole, IVSd = Wanddicke des interventrikulären Septums in der Enddiastole, LVPWd = linksventrikuläre freie Wand in der Enddiastole, LA/Ao-Ratio = Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta).

	LVIDd	LVIDs	IVSd	LVPWd	LA/Ao-Ratio
K-Gruppe	13,47 \pm 3,16 [n = 61]	8,20 (6,57–8,88) [n = 61]	6,19 (5,10–7,29) [n = 62]	6,69 \pm 1,77 [n = 62]	1,96 \pm 0,41 [n = 66]
NK-Gruppe	13,91 \pm 2,26 [n = 34]	7,70 (6,34–8,94) [n = 34]	4,93 (4,28–5,27) [n = 34]	5,15 \pm 0,86 [n = 34]	1,27 \pm 0,16 [n = 37]
p-Wert	0,433	0,750	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*

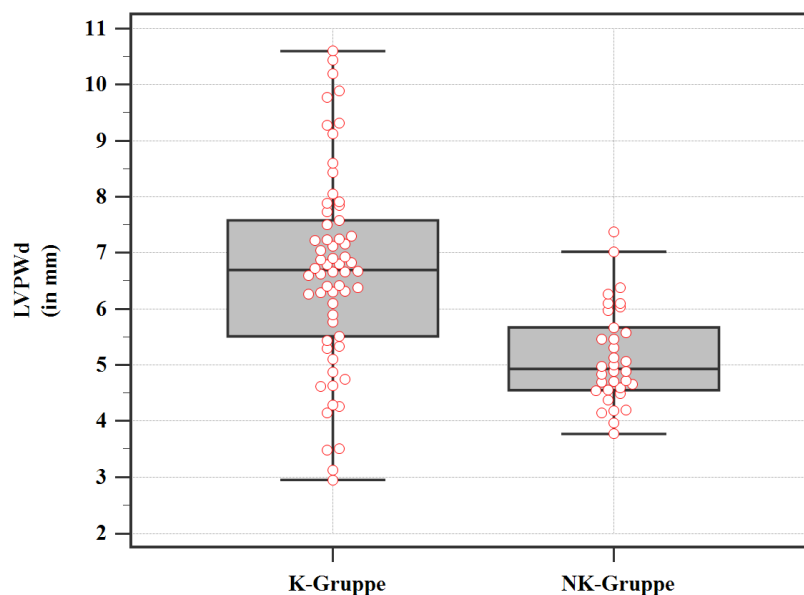


Abbildung 11 Darstellung der Werte der Messungen von LVPWd in den beiden Gruppen.

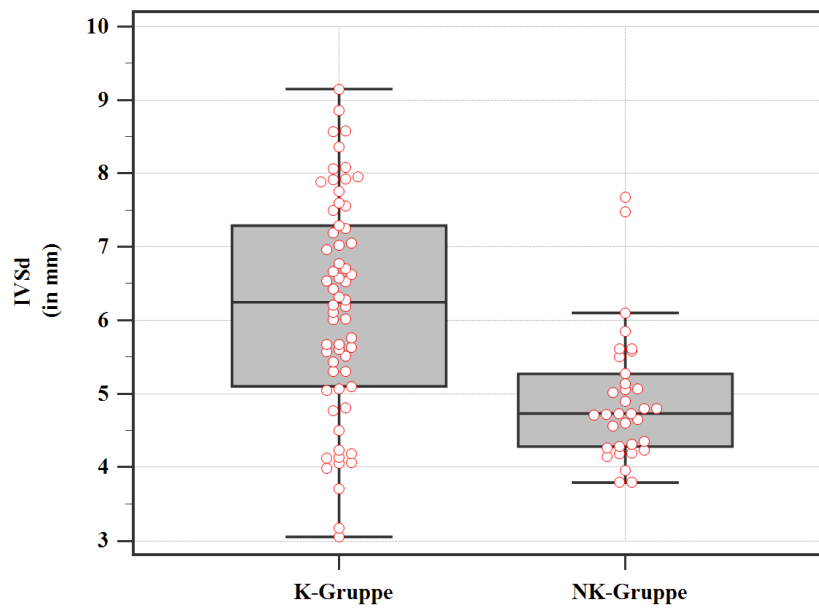


Abbildung 12 Darstellung der Werte der Messungen von IVSd in den beiden Gruppen.

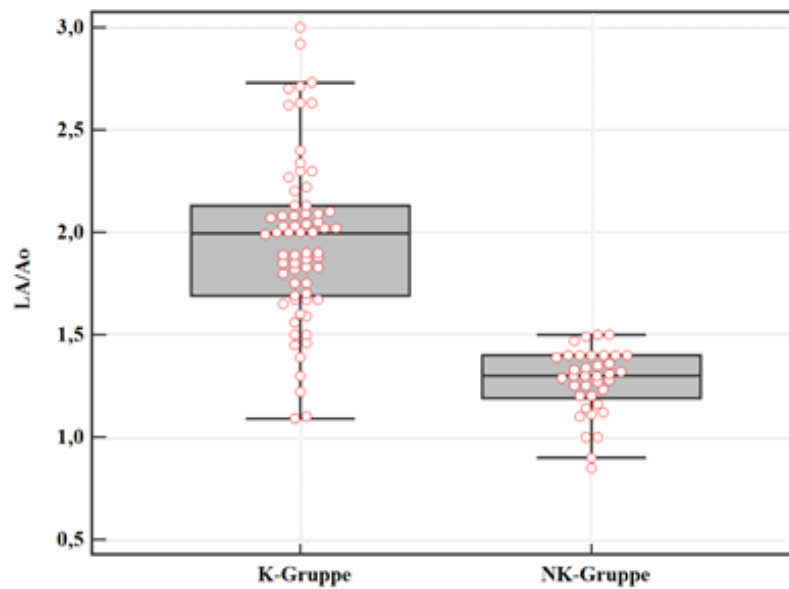


Abbildung 13 Darstellung der Werte der Messungen der LA/Ao-Ratio in den beiden Gruppen.

3.2. Korrelationen

In der Studie konnten positive Korrelationen zwischen der NT-proBNP-Konzentration und den Messwerten LA/Ao-Ratio ($r = 0,61$, $p \leq 0,001$), LVPWd ($r = 0,53$, $p \leq 0,001$) sowie IVSd ermittelt werden ($r = 0,40$, $p \leq 0,001$). In Abbildung 14, Abbildung 15 und Abbildung 16 ist dies visualisiert. Eine Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und LVIDd ($r = 0,00$, $p = 0,994$) und LVIDs ($r = -0,04$, $p = 0,698$) konnte nicht eruiert werden. Dies ist in Abbildung 17 und Abbildung 18 dargestellt.

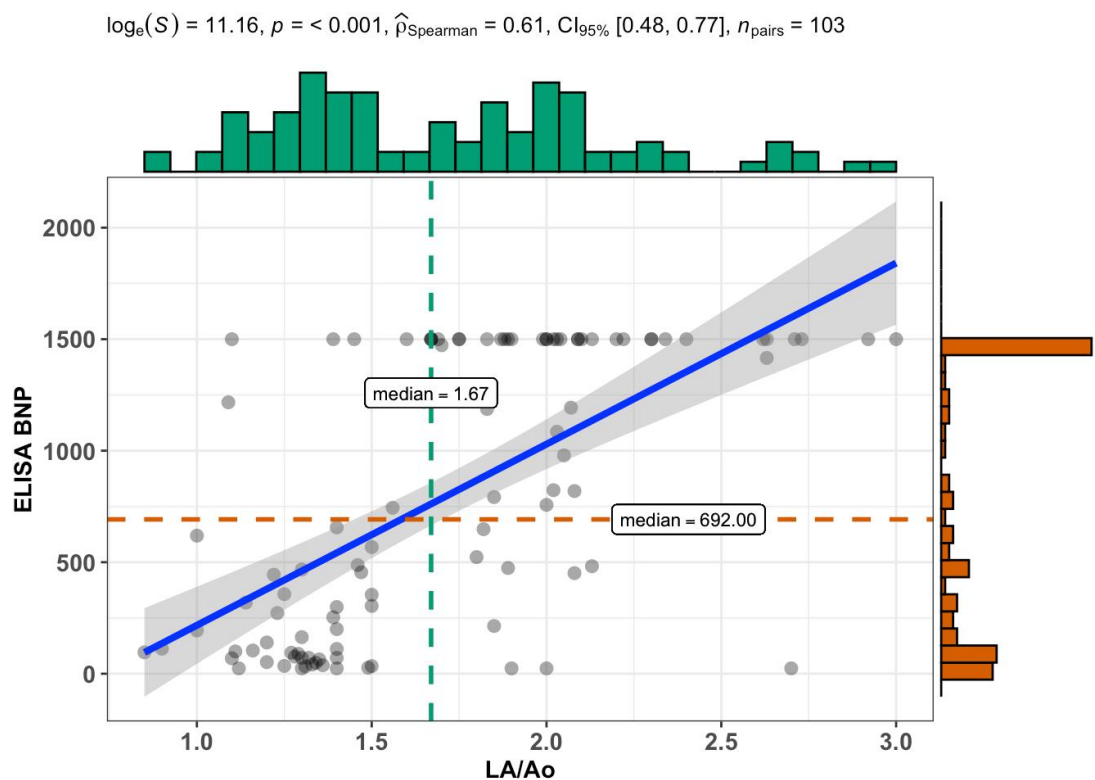


Abbildung 14 Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem echokardiografischen Messwert LA/Ao-Ratio aller Katzen.

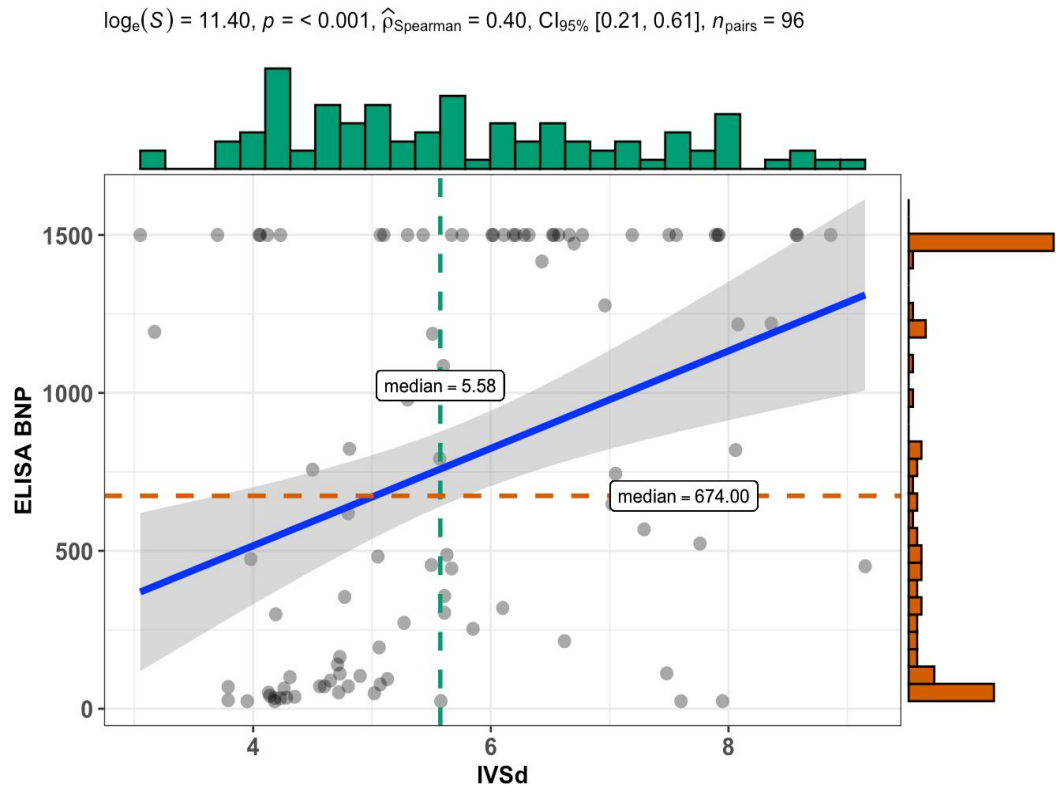


Abbildung 15 Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem echokardiografischen Messwert IVSd aller Katzen.

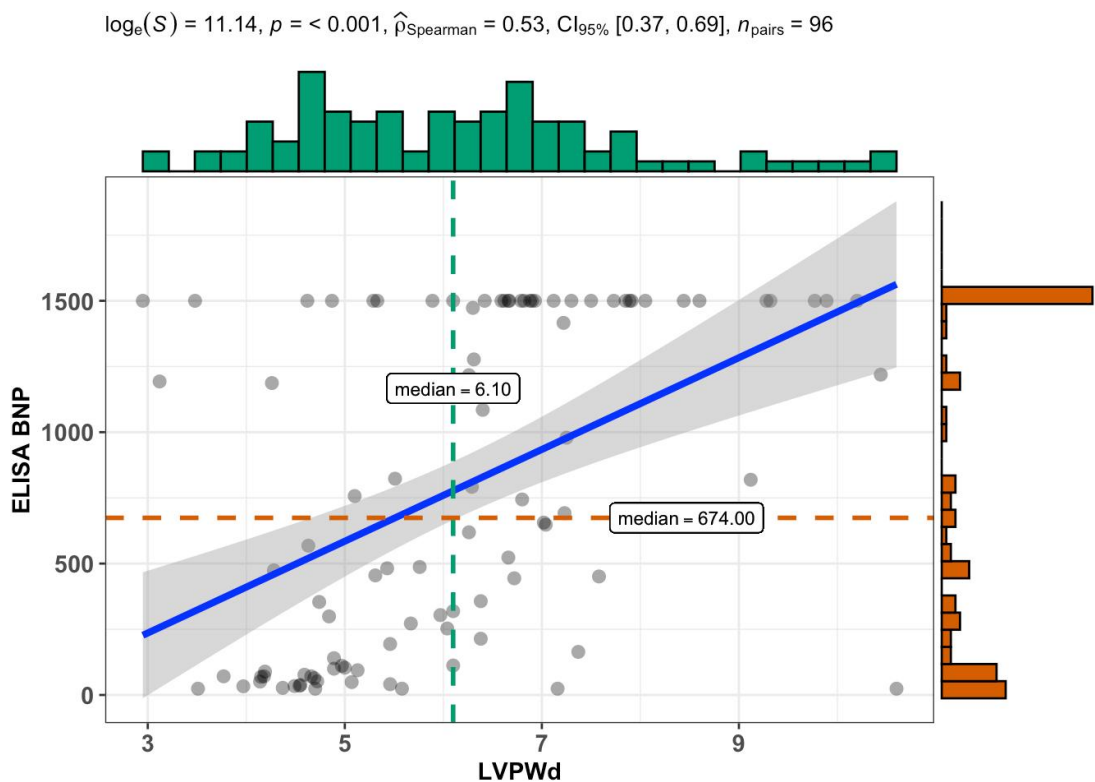


Abbildung 16 Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem echokardiografischen Messwert LVPWd aller Katzen.

$$\log_e(S) = 11.91, \rho = 0.698, \hat{\rho}_{\text{Spearman}} = -0.04, \text{CI}_{95\%} [-0.22, 0.15], n_{\text{pairs}} = 95$$

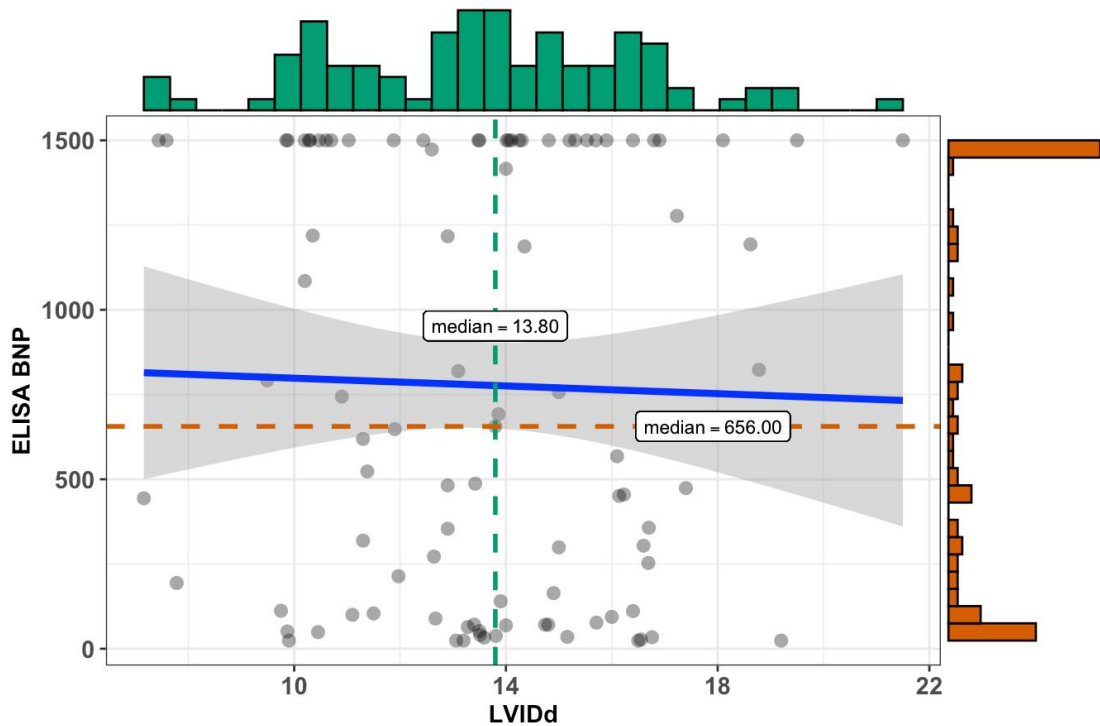


Abbildung 17 Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem echokardiografischen Messwert LVIDd aller Katzen.

$$\log_e(S) = 11.87, \rho = 0.994, \hat{\rho}_{\text{Spearman}} = 0.00, \text{CI}_{95\%} [-0.24, 0.20], n_{\text{pairs}} = 95$$

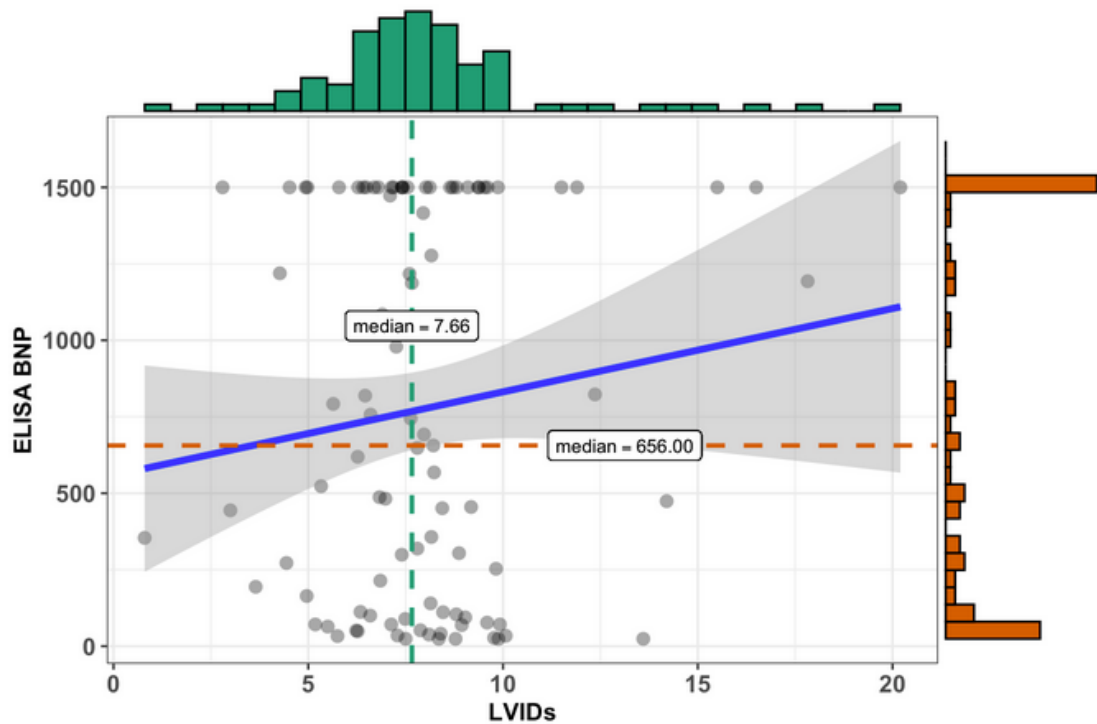


Abbildung 18 Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem echokardiografischen Messwert LVIDs aller Katzen

4. Blutparameter

4.1. Gruppenunterschiede

In der K-Gruppe zeigten insgesamt 49 Patienten Kreatinin-Werte über dem Referenzbereich. Eine Gradeinteilung der Azotämie erfolgte nach IRIS-Klassifikation folgendermaßen: 42 Patienten mit milder, sechs Patienten mit moderater und ein Patient mit hochgradiger Azotämie. In der NK-Gruppe zeigten insgesamt 22 Katzen Werte über dem Referenzbereich. Davon wiesen 20 Katzen eine milde, und jeweils eine Katze eine moderate und hochgradige Azotämie auf. Die Messwerte Harnstoff ($p < 0,001$) und Kreatinin ($p < 0,001$) waren in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Die T4-Werte unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht ($p = 0,678$). In Tabelle 12 sind die Werte für Harnstoff, Kreatinin sowie T4 in den beiden Gruppen aufgelistet.

4.2. Korrelationen

Es konnte eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP-Werten und Kreatinin-Konzentrationen festgestellt werden ($r = 0,26$; $p = 0,008$). Eine schwache Korrelation zwischen NT-proBNP- und Harnstoff-Konzentration konnte ebenfalls ermittelt werden ($r = 0,23$; $p = 0,008$). Eine Korrelation zwischen T4 und NT-proBNP konnte nicht festgestellt werden ($r = 0,055$; $p = 0,781$).

Tabelle 12 Ergebnisse der Messungen von Harnstoff, Kreatinin und T4 der Gesamtpopulation in den beiden Gruppen. Es erfolgte eine Angabe der Werte als Median und IQR. In den eckigen Klammern ist jeweils die Anzahl der gemessenen Patienten angegeben. Statistisch signifikante P-Werte sind mit einem Stern markiert.

	Harnstoff	Kreatinin	T4
K-Gruppe	44,00 (37,0–72,93) [n = 66]	1,90 (1,50–2,40) [n = 67]	1,40 (1,08–1,76) [n = 67]
NK-Gruppe	30,00 (21,50–43,50) [n = 40]	1,35 (1,08–1,76) [n = 40]	1,50 (0,90–2,05) [n = 36]
p-Wert	< 0,001*	< 0,001*	0,678

5. Quantitative NT-proBNP-Messung

5.1. Leistungsdaten und Cut-off-Wert

Für die Messung des quantitativen NT-proBNP-Werts wurde ein optimaler Cut-off-Wert zur Unterscheidung zwischen kardial und nicht kardial bedingter Dyspnoe von 319 pmol/l berechnet. Die Sensitivität liegt bei 92,5 %, die Spezifität bei 90,0 %. In Abbildung 19 ist die errechnete ROC-Kurve zu sehen. Die Area under the curve (AUC) lag bei 0,935 ($p < 0,001$). Nach Ausschluss jener Patienten der NK-Gruppe mit begleitender linksventrikulärer Hypertrophie verminderte sich der Cut-off-Wert auf 304 pmol/l mit einer Sensitivität von 92,5 % und einer Spezifität von 97,0 %. In Tabelle 13 sind weitere errechnete Cut-off-Werte inklusive Sensitivität und Spezifität sowie LR^+ und LR^- aufgeführt. Die weiteren Leistungsdaten der quantitativen Messmethode sind in Tabelle 16 zu finden und werden im Abschnitt 7 „Vergleich der Leistungsdaten der semiquantitativen und quantitativen NT-proBNP-Messung“ genauer erläutert.

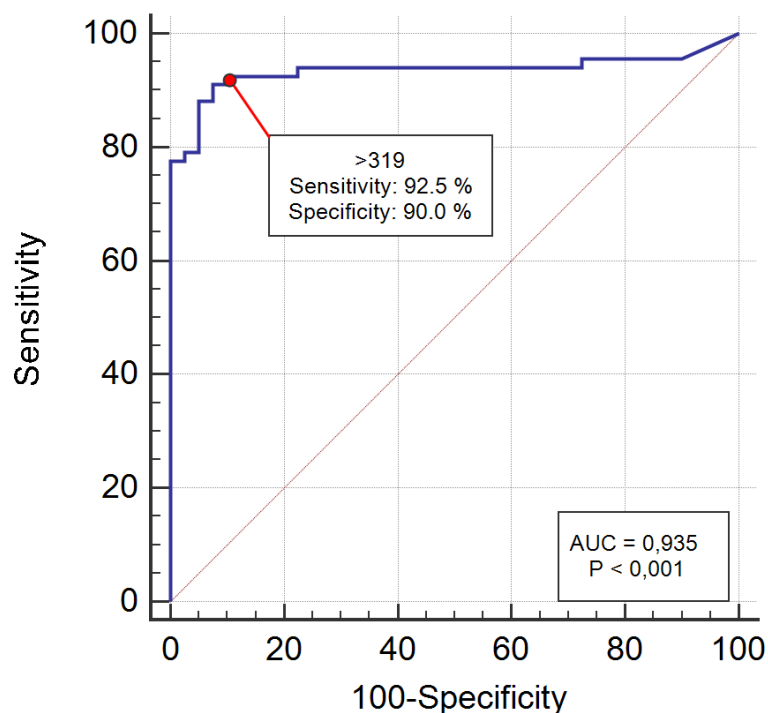


Abbildung 19 Darstellung der ROC-Kurve zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe. Es wurde ein optimaler Cut-off-Wert von 319 pmol/l ermittelt. Die AUC betrug 0,935 ($p < 0,001$).

Tabelle 13 Errechnete Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe (Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, CI = Konfidenzintervall, LR⁺ = positive Likelihood-Ratio, LR⁻ = negative Likelihood-Ratio).

Cut-off-Wert (pmol/L)	Sens. (in %)	95 % CI (in %)	Spez. (in %)	95 % CI (in %)	LR ⁺	LR ⁻
≥ 24	100,0	95,6–100,0	0,0	0,0–8,8	1,00	
> 24	95,5	87,5–99,1	10,0	2,8–23,7	1,06	0,45
> 49	95,5	87,5–99,1	27,5	14,6–43,9	1,32	0,16
> 51	94,0	85,4–98,3	27,5	14,6–43,9	1,30	0,22
> 200	94,0	85,4–98,3	77,5	61,5–89,2	4,18	0,077
> 214	92,5	83,4–97,5	77,5	61,5–89,2	4,11	0,096
> 319	92,5	83,4–97,5	90,0	76,3–97,2	9,25	0,083
> 354	91,0	81,5–96,6	90,0	76,3–97,2	9,10	0,100
> 357	91,0	81,5–96,6	92,5	79,6–98,4	12,14	0,097
> 451	88,1	77,8–94,7	92,5	79,6–98,4	11,74	0,13
> 455	88,1	77,8–94,7	95,0	83,1–99,4	17,61	0,13
> 568	79,1	67,4–88,1	95,0	83,1–99,4	15,82	0,22
> 619	79,1	67,4–88,1	97,5	86,8–99,9	31,64	0,21
> 648	77,6	65,8–86,9	97,5	86,8–99,9	31,04	0,23
> 656	77,6	65,8–86,9	100,0	91,2–100,0		0,22
> 1500	0,0	0,0–5,4	100,0	91,2–100,0		1,00

5.2. Gruppenunterschiede

Die mediane NT-proBNP-Konzentration lag bei Katzen der K-Gruppe signifikant höher als bei Katzen der NK-Gruppe ($p < 0,001$). Katzen der K-Gruppe wiesen mediane Konzentrationen von 1500 pmol/l (IQR: 747–1500 pmol/l) auf. In der NK-Gruppe lag dieser Wert bei 95 pmol/l (IQR: 45–197). Die medianen NT-proBNP-Konzentrationen in den beiden Gruppen sind in Tabelle 14 zusammengefasst sowie in Abbildung 20 grafisch dargestellt.

Tabelle 14 Ergebnisse der quantitativen NT-proBNP-Messung in der K- und NK-Gruppe. Die Werte sind als Median und IQR dargestellt.

Gruppe	Quantitatives NT-proBNP (pmol/l)
K-Gruppe	1500 (747–1500)
NK-Gruppe	95 (47–195)
p-Wert	< 0,001

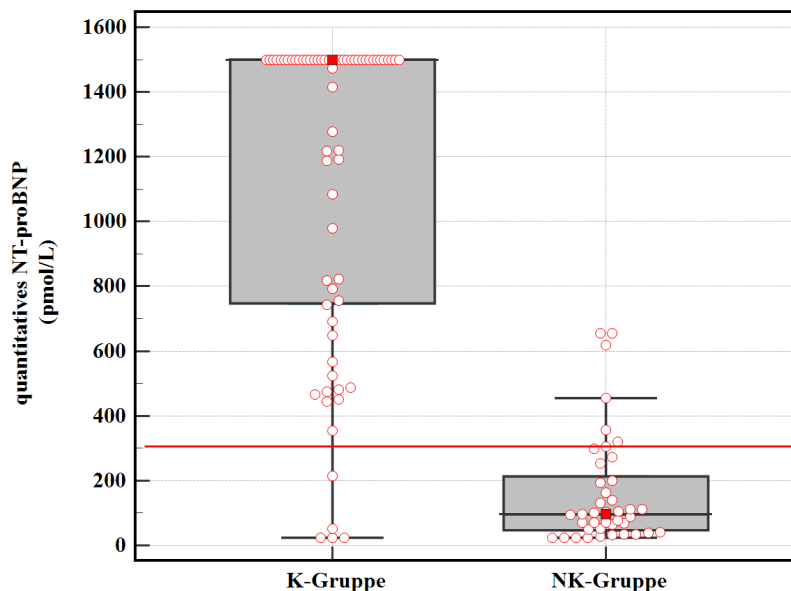


Abbildung 20 Darstellung der quantitativen NT-proBNP-Konzentrationen bezogen auf die Gesamtpopulation beider Gruppen. Der mediane Wert ist durch das rote Viereck markiert. Die rote Linie markiert den errechneten Cut-off-Wert von 319 pmol/l zur Unterscheidung beider Gruppen.

5.3. Falsch-positive und falsch-negative Patienten

In der K-Gruppe lagen fünf Patienten (7,5 %) unter sowie vier Patienten (10,0 %) der NK-Gruppe über dem ermittelten Cut-off-Wert von 319 pmol/L. Es wurden somit 91,6 % der Patienten anhand des Cut-off-Werts in die richtige Gruppe kategorisiert. Die vier Patienten mit falsch-positivem Ergebnis in der NK-Gruppe zeigten eine begleitende linksventrikuläre Hypertrophie. Die quantitativen NT-proBNP-Werte lagen zwischen 357–656 pmol/l. In der kardialen Gruppe litt ein Patient an einem Cor triatriatum sinister. Der quantitative Wert lag bei 51 pmol/l. Drei Patienten mit Werten von 24 pmol/l litten an einer hochgradigen HCM, an einer burn-out HCM und bei einem Patienten bestand der Verdacht auf eine Myokarditis. Der fünfte Patient litt an einer hochgradigen HCM und wies einen Wert von 214 pmol/l auf. Eine Übersicht aller falsch-positiven und falsch-negativen Patienten inklusive der Ergebnisse des NT-proBNP-Schnelltests bietet Abbildung 21.

6. Semiquantitative NT-proBNP- Messung

6.1. Leistungsdaten

Die semiquantitative Messung von NT-proBNP unterschied die K-Gruppe von der NK-Gruppe mit einer Sensitivität von 98,5 % und einer Spezifität von 75,0 %. Es konnten ein negativer prädiktiver Wert (NPV) von 87,0 % sowie ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 97,0 % ermittelt werden. Es wurde eine LR^+ und LR^- von 3,94 und 0,02 berechnet. Es konnten 89,7 % der Patienten anhand des NT-proBNP-Schnelltests in die richtige Gruppe eingeordnet werden. Diese Werte sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

6.2. Gruppenunterschiede

Patienten mit einem positiven Testergebnis hatten mit einem medianen NT-proBNP-Wert von 1145 pmol/l (IQR: 505–1500 pmol/l) signifikant höhere Werte ($p < 0,0001$) als jene mit einem negativen Testergebnis (71 pmol/l; IQR: 36–106 pmol/l). Der errechnete Umschlagbereich des NT-proBNP-Schnelltests von negativ zu positiv lag für diese Studienpopulation zwischen 123–233 pmol/l.

6.3. Falsch-positive und falsch-negative Patienten

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse des Schnelltests in den jeweiligen Gruppen aufgeführt. In der K-Gruppe zeigte ein Patient (1,5 %) ein falsch-negatives Ergebnis im Vergleich zu zehn Patienten (25,0 %) in der NK-Gruppe mit falsch-positivem Ergebnis. Daraus kann geschlossen werden, dass 89,7 % der Patienten anhand des Schnelltests richtig klassifiziert wurden.

Der Patient mit falsch-negativem Ergebnis der K-Gruppe zeigte im quantitativen Test einen Wert von 51 pmol/l. Unter den zehn Patienten mit falsch-positivem Ergebnis der NK-Gruppe waren fünf der sieben Patienten, welche eine begleitende linksventrikuläre Hypertrophie aufwiesen. Sie hatten Werte zwischen 253–656 pmol/l. Von den übrigen fünf Patienten wurde bei zwei Patienten ein felines Asthma diagnostiziert. Sie wiesen quantitative NT-proBNP-Konzentrationen von 71 pmol/l und 140 pmol/l auf. Die drei übrigen Patienten litten an Diabetes mellitus, hochgradiger Anämie mit Pseudohypertrophie des linken Ventrikels sowie Urolithiasis in Kombination mit einer Pneumonie und Pseudohypertrophie des linken Ventrikels. Die Werte dieser Patienten lagen bei 200 pmol/l, 304 pmol/l und 619 pmol/l. Eine Zusammenfassung der falsch-negativen und falsch-positiven Patienten inklusive der Ergebnisse der quantitativen Messmethode ist in Abbildung 21 visualisiert.

Tabelle 15 Ergebnisse des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltest der Gesamtpopulation in den beiden Gruppen.

Testergebnis	K-Gruppe	NK-Gruppe	Gesamt	P-Wert
Positiv	66	10	76	< 0,001
Negativ	1	30	31	< 0,001
Gesamt	67	40	107	

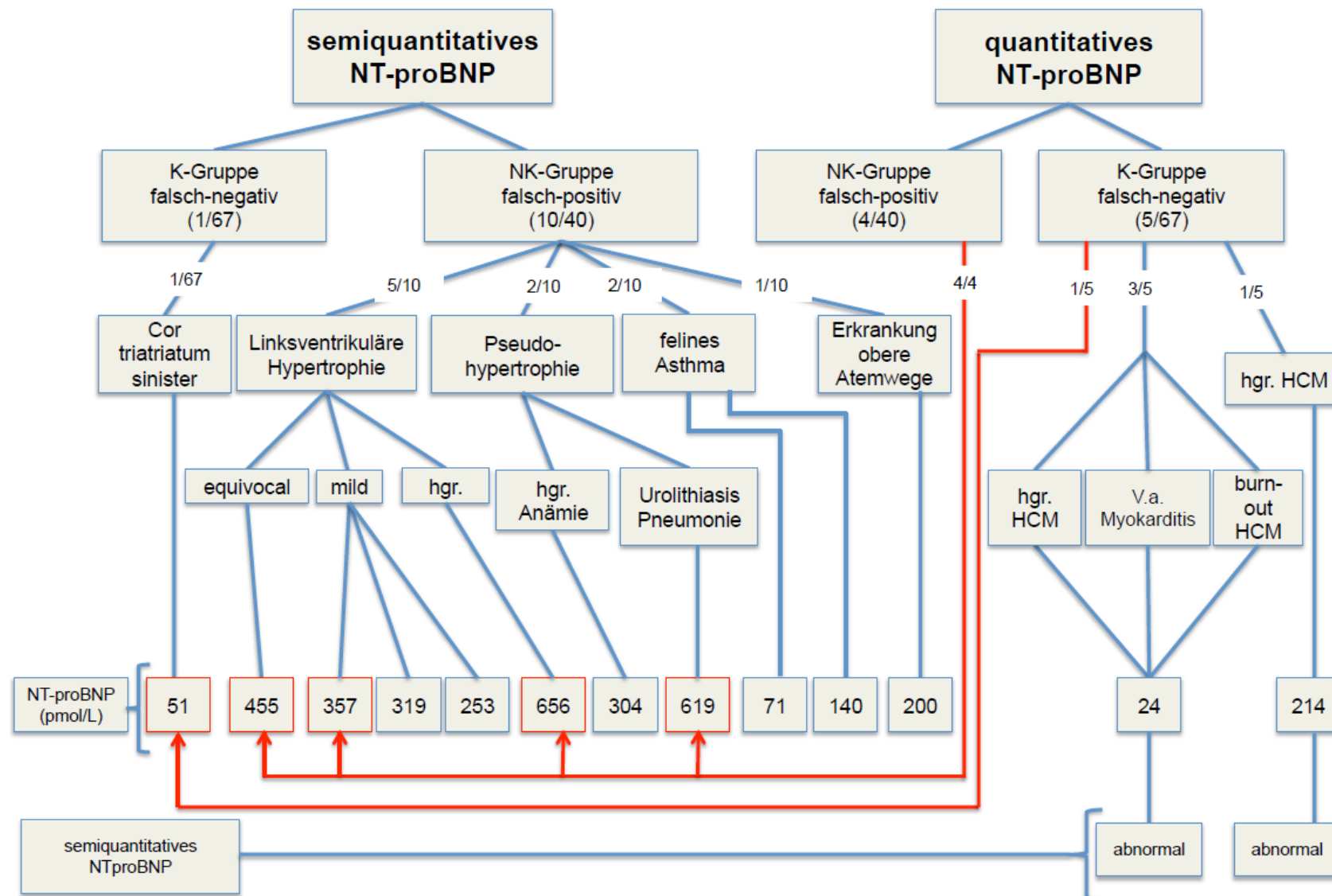


Abbildung 21 Flussdiagramm der falsch-positiven und falsch-negativen Patienten in den beiden Gruppen. In Zeile 5 ist der Wert der quantitativen NT-proBNP-Messung sowie in Zeile 6 das Ergebnis des semiquantitativen Tests aufgeführt (hgr. = hochgradig).

7. Vergleich der Ergebnisse der Leistungsdaten der quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Messung

In Tabelle 16 ist eine Auflistung der Ergebnisse der Leistungsdaten des quantitativen NT-proBNP-Labortests und des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests im Vergleich zu finden. Die Spezifität lag mit 75,0 % beim semiquantitativen Schnelltest niedriger als die Spezifität des quantitativen Tests mit 90,0 %. Hingegen konnte für den semiquantitativen Test eine höhere Sensitivität mit einem Wert von 98,5 % im Vergleich zu 92,5% im quantitativen Test ermittelt werden. Dies führte zu einem höheren NPV und einem niedrigeren PPV des semiquantitativen Tests. Durch den semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltest wurden 89,7 % der Patienten richtig klassifiziert. Der quantitative NT-proBNP-Labortest hingegen stellte in 91,6 % der Patienten eine richtige Diagnose. In Abbildung 22 sind die Ergebnisse beider Tests anhand eines Punktdiagramms dargestellt. Die falsch-positiven und falsch-negativen Patienten beider Tests sind farblich markiert.

Tabelle 16 Ergebnisse der Leistungsdaten des NT-proBNP-Schnelltests (semiquantitativ) sowie des NT-proBNP-Labortest (quantitativ). In Klammern ist das 95 % CI angegeben (PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert, LR⁺ = positive Likelihood-Ratio, LR⁻ = negative Likelihood-Ratio).

	NT-proBNP-Schnelltest Semiquantitativ	NT-proBNP-Labortest Quantitativ
Spezifität (%)	75,0 % (59,0–87,0)	90,0 % (76,0–97,0)
Sensitivität (%)	98,5 % (92,0–100,0)	92,5 % (83,0–98,0)
PPV (%)	87,0 % (77,0–94,0)	93,9 % (86,0–98,0)
NPV (%)	97,0 % (83,0–100,0)	87,8 % (85,0–96,0)
LR ⁺	3,94 (2,30–6,75)	9,25 (3,64–23,51)
LR ⁻	0,02 (0,00–0,14)	0,08 (0,04–0,19)
Korrekt klassifiziert (%)	89,7 %	91,6 %

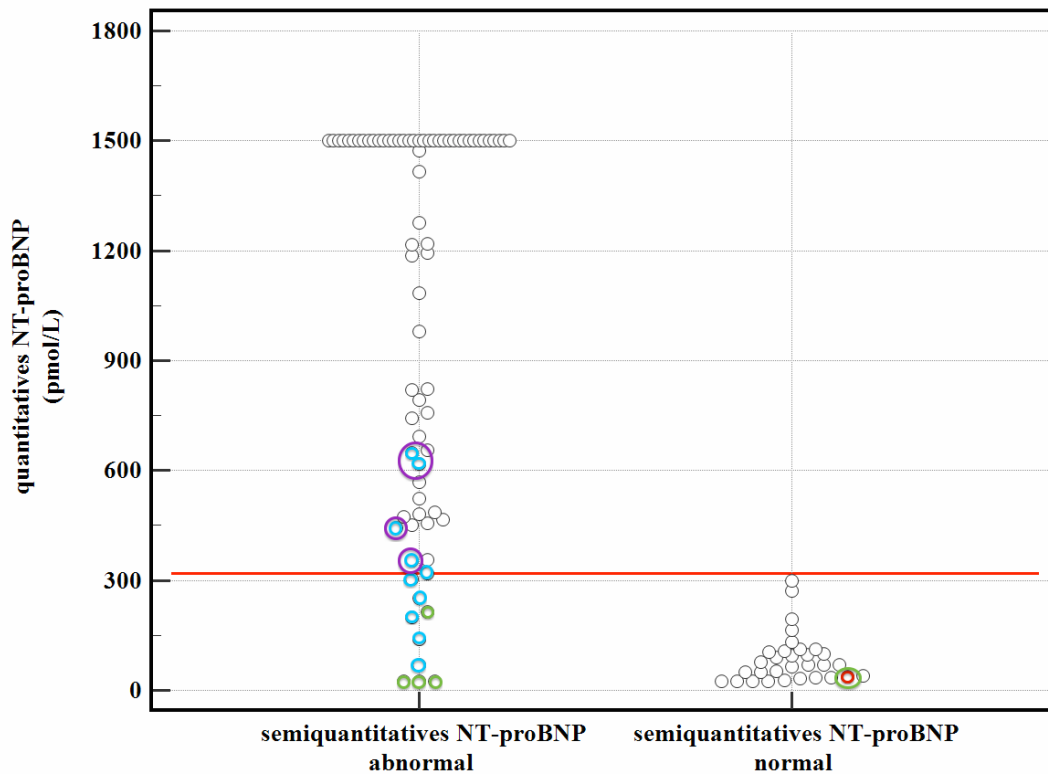


Abbildung 22 Punktdiagramm zur Darstellung der Ergebnisse der quantitativen und semiquantitativen Messmethode von NT-proBNP der Gesamtpopulation. Die Linie markiert den errechneten Cut-off-Wert von 319 pmol/l (grün = falsch-negativ im quantitativen Labortest der K-Gruppe, lila = falsch-positiv im quantitativen Labortest der N-Gruppe, blau = falsch-positiv im semiquantitativen Schnelltest der NK-Gruppe, rot = falsch-negativ im semiquantitativen Schnelltest der K-Gruppe).

Anhand der LR^+ und LR^- lassen sich die Vor- und Nachtestwahrscheinlichkeit der beiden Tests berechnen. In Abbildung 23 ist dies für den semiquantitativen Schnelltest anhand eines Fagan Nomogramms grafisch dargestellt. Bei einem negativen Testergebnis des Schnelltests verringerte sich die Nachtestwahrscheinlichkeit des Vorliegens einer kardialen Erkrankung im Vergleich zur Vortestwahrscheinlichkeit von 62,6 % auf 3,2 %. Ein positives Testergebnis führte zum Anstieg von 62,6 % auf 86,8 %.

Für den quantitativen NT-proBNP-Labortest ist dies in Abbildung 23 dargestellt. Ein Ergebnis über dem errechneten Cut-off-Wert von 319 pmol/l führte zu einem Anstieg der Nachtestwahrscheinlichkeit auf 93,9 %. Bei einem Ergebnis unter dem errechneten Cut-off-Wert resultierte dies in einer Reduktion von 62,6 % auf 11,8 %.

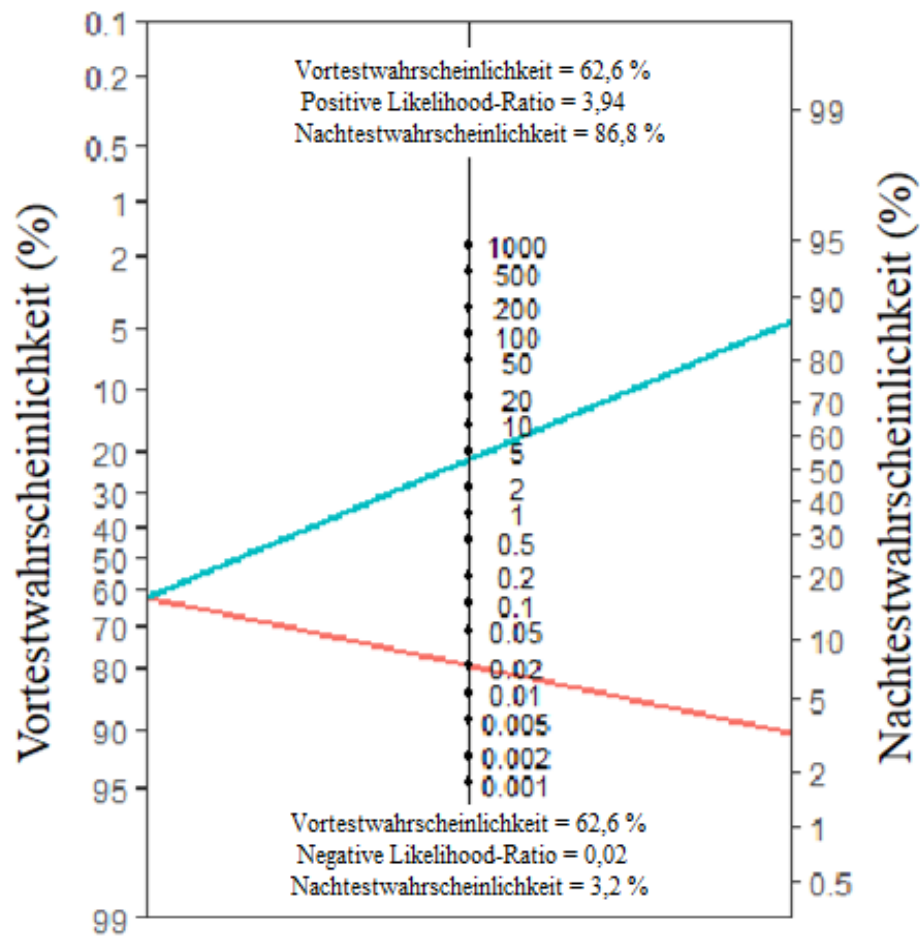


Abbildung 23 Fagan Nomogramm zur Darstellung der Vor- und Nachtestwahrscheinlichkeit bei positivem bzw. negativem Ergebnis des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests. Die Punkte zwischen der roten Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die Nachtestwahrscheinlichkeit bei negativem Testergebnis dar. Die Punkte zwischen der blauen Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die Nachtestwahrscheinlichkeit bei positivem Testergebnis dar.

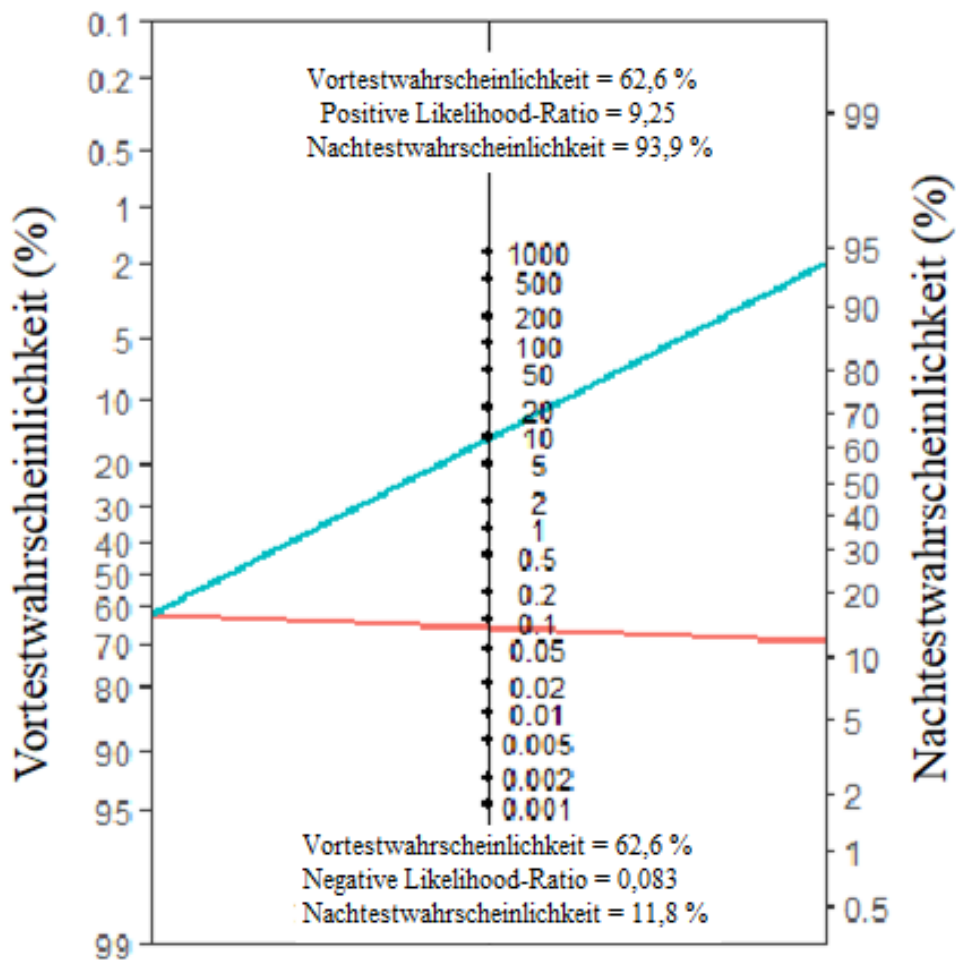


Abbildung 24 Fagan Nomogramm zur Darstellung der Vor- und Nachttestwahrscheinlichkeit bei Werten über bzw. unter dem errechneten Cut-off-Wert von 319 pmol/l des quantitativen NT-proBNP-Labortests. Die Punkte zwischen der roten Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die Nachttestwahrscheinlichkeit bei Werten unter dem Cut-off-Wert dar. Die Punkte zwischen der blauen Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die Nachttestwahrscheinlichkeit bei Werten über dem Cut-off-Wert dar.

V. DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war es, die Verwendung des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests in Notfallsituationen bei Katzen mit Dyspnoe zu untersuchen und die Ergebnisse mit der quantitativen NT-proBNP Messung zu vergleichen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich beide Tests eignen, um eine kardiale Dyspnoe von einer nicht kardialen Dyspnoe zu unterscheiden.

In der Humanmedizin ist die Messung von NT-proBNP bereits als Teil der Standarddiagnostik in der Notaufnahme bei Patienten mit Atemnot etabliert (MUELLER et al. 2019). Das Hinzufügen der Messung zur Standardprozedur erhöhte die Diagnosegenauigkeit um 10,0 % und verbesserte die Sicherheit der behandelnden Ärzte (MCCULLOUGH et al. 2002, ROBAEI et al. 2011). Ein ähnliches Ergebnis lieferte auch eine Studie an Katzen. Die Diagnosegenauigkeit konnte von 69,2 % auf 87,0 % erhöht werden (SINGLETARY et al. 2012). Aufgrund dessen ist NT-proBNP auch in der Tiermedizin Bestand vieler Studien sowohl bei Hunden als auch bei Katzen.

Bisher war vorwiegend die Eignung des quantitativen Tests Teil von Studien. Die Studienpopulationen beinhalteten sowohl asymptomatische Katzen zur Untersuchung auf Herzerkrankungen (CONNOLLY et al. 2008, HSU et al. 2009, FOX et al. 2011, TOMINAGA et al. 2011, WESS et al. 2011) als auch Katzen mit Atemnot (WESS et al. 2008, CONNOLLY et al. 2009, FOX et al. 2009, HUMM et al. 2013). Die Studien, die den semiquantitativen Schnelltest untersuchten, sind begrenzt. Zwei Studien testeten den Nutzen des Schnelltests bei asymptomatischen Katzen für die Diagnose einer Herzerkrankung (MACHEN et al. 2014, HARRIS et al. 2017). Eine weitere Studie evaluierte den Schnelltest in Kombination mit sechs anderen Tests zur Unterscheidung von kardialen Patienten mit und ohne Symptomen von einer gesunden Kontrollgruppe (LAUDHITTIRUT et al. 2020). Die Untersuchung einer Untergruppe von Katzen mit Dyspnoe, Katzen mit Thoraxerguss, fand in zwei weiteren Studien statt (HEZZELL et al. 2016, WURTINGER et al. 2017). HEZZELL et al. (2016) verglich dabei auch den semiquantitativen und quantitativen Test. In zwei weiteren Untersuchungen wurden Katzen mit Dyspnoe mit und ohne Thoraxerguss analysiert. Es wurde die Genauigkeit des semiquantitativen NT-proBNP-Tests in Kombination mit

fokussiertem kardialen Notfallultraschall evaluiert (WARD et al. 2018, JANSON et al. 2020). In diesen Studien wurden aber nicht quantitativer und semiquantitativer NT-proBNP-Test miteinander verglichen, die Studienpopulationen waren außerdem mit 37 und 51 Katzen kleiner als in dieser Studie.

Die vorliegende Studie ist zum aktuellen Zeitpunkt die einzige Studie, die den quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Test als Hauptthema anhand einer größeren Studienpopulation von 107 Katzen direkt vergleicht. Es wurden alle Katzen mit Dyspnoe eingeschlossen ungeachtet, ob ein Thoraxerguss vorliegt oder nicht. Des Weiteren wurden auch Katzen mit Azotämie und Hyperthyreose in die Studie eingeschlossen, was in den zuvor genannten Studien zum Studienausschluss führte. Durch dieses Studiendesign besteht die Möglichkeit, die Ergebnisse auf eine breitere Population in der Praxis zu übertragen.

1. Patientengut

Die Patienten der Studie wurden anhand 1.) der Ergebnisse der Herzultraschalluntersuchung (LA/Ao-Ratio $> 1,5$) sowie 2.) der Besserung auf diuretische Therapie und 3.) des Vorliegens eines Thoraxergusses oder Lungenödems in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Einteilung in die K-Gruppe erfolgte, wenn zwei oder mehr der oben genannten Kriterien zutrafen. Die Verteilung auf die K- und NK-Gruppe war mit 67 Patienten (62,5 %) in der K-Gruppe und 40 Patienten (37,5 %) in der NK-Gruppe inhomogen. Diese Verteilung entspricht den Ergebnissen der RAPID CAT Studie. In der Population lag die Prävalenz für kardiale Erkrankungen bei 65,0 % und für nicht kardiale Erkrankungen bei 35,0 % (DICKSON et al. 2018). Ähnliche Verteilungen sind auch in anderen Studien zu finden (HERNDON et al. 2008, FOX et al. 2009, WARD et al. 2018). Die Verteilung der kardialen Patienten ist dabei jedoch etwas höher als in einer weiteren Studie, die 38,0 % kardiale Patienten beinhaltete (SWIFT et al. 2009).

Es konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Alter, Gewicht oder Geschlecht und NT-proBNP-Konzentration festgestellt werden. In der Humanmedizin weisen Menschen mit einem höheren BMI eine signifikant niedrigere NT-proBNP-Konzentration auf (DAS et al. 2005, DANIELS et al. 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit den Ergebnissen

anderer Studien mit Katzen in Bezug auf die Korrelation von Gewicht und NT-proBNP-Konzentration überein (WESS et al. 2011, HUMM et al. 2013, HANÅS et al. 2020). Studien beim Menschen haben gezeigt, dass Frauen höhere NT-proBNP-Werte haben als Männer (REDFIELD et al. 2002, LOKE et al. 2003, RAYMOND et al. 2003). Die bisherigen Ergebnisse der Studien in der Tiermedizin sind diesbezüglich unterschiedlich. Die Ergebnisse einer Studie decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (WESS et al. 2011). Eine andere Studie zeigt höhere Werte bei männlichen Tieren (HANÅS et al. 2020). Das Alter der Probanden wies sowohl in unserer Studie als auch in anderen Studien keinen Zusammenhang mit der NT-proBNP-Konzentration auf (WESS et al. 2011, HUMM et al. 2013, HANÅS et al. 2020). Lediglich eine Studie deckte sich mit den Ergebnissen der Humanmedizin und es konnte eine negative Korrelation zwischen Alter und NT-proBNP-Konzentration bei Katzen mit kardialer Atemnot festgestellt werden. In der Gruppe der nicht kardial bedingten Atemnot konnte jedoch keine Korrelation festgestellt werden (FOX et al. 2009). In der Humanmedizin wurden aufgrund dieses Zusammenhangs auch altersspezifische Cut-off-Werte für NT-proBNP etabliert (MUELLER et al. 2019). Das mittlere Alter der Gesamtpopulation in der vorliegenden Studie lag bei 9,21 Jahren. In einer anderen Studie wurde ebenfalls ein mittleres Alter von 9,0 Jahren ermittelt (SMITH und DUKES-MCEWAN 2012). Im Vergleich zu zwei anderen Studien war das mittlere Alter höher. Die Untersucher ermittelten ein mittleres Alter von 6,4 und 6,8 Jahren (FERASIN et al. 2003, SWIFT et al. 2009).

Zwischen den beiden Gruppen konnten keine Unterschiede in Bezug auf Atem- oder Herzfrequenz festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in anderen Studien diesbezüglich unterschiedlich. In einer Studie konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Atemfrequenz festgestellt werden (SWIFT et al. 2009). Eine andere Studie hingegen stellte signifikant höhere Atemfrequenzen bei Katzen mit kardialer Dyspnoe fest. In dieser Studie war die Atemfrequenz in der univariaten logistischen Regressionsanalyse auch eine Indikator für Herzversagen (DICKSON et al. 2018). Die Ergebnisse in Bezug auf die Herzfrequenz hingegen waren in diesen Studien umgekehrt. Einerseits konnte kein Unterschied festgestellt werden (DICKSON et al. 2018), andererseits wurde eine signifikant höhere Herzfrequenz bei Katzen der kardialen Gruppe detektiert (SWIFT et al. 2009).

Die zwei häufigsten Ursachen für nicht kardiale Dyspnoe in der vorliegenden Studienpopulation waren Neoplasie (32,5 %) und felines Asthma (20,0 %). Der hohe Anteil an Katzen mit felinem Asthma entspricht der Tatsache, dass felines Asthma einer der Hauptgründe für Dyspnoe bei Katzen ist (SHARP und ROZANSKI 2013). In einer Studie, die Katzen mit traumatisch bedingter Atemnot in die nicht kardiale Gruppe einschlossen, lag der Prozentsatz für Neoplasien bei 31,3 % und für felines Asthma bei 12,5 % (DICKSON et al. 2018). In einer weiteren Studie wurden für 20,0 % der nicht kardial bedingten Katzen mit Atemnot eine neoplastische Ursache und für 7,7 % felines Asthma ermittelt (SWIFT et al. 2009). Die HCM ist mit 62,6 % die Hauptursache in der K-Gruppe. Diese Ergebnis war anhand der Tatsache, dass die HCM die am häufigsten diagnostizierte Kardiomyopathie in der feline Population darstellt, zu erwarten (FERASIN et al. 2003). Gleiche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien ermittelt (CONNOLLY et al. 2009, FOX et al. 2009, GOUTAL et al. 2010, LIU et al. 2020).

2. Echokardiografische Messwerte

Die echokardiografischen Messwerte IVSd, LVPWd sowie LA/Ao-Ratio sind zwischen der K- und NK-Gruppe signifikant unterschiedlich. Dieser signifikante Unterschied der Messwerte IVSd und LVPWd lässt sich durch den hohen Anteil an Katzen, die an HCM erkrankt sind (62,6 %), erklären. In einer Studie, die untersuchte, ob mittels semiquantitative NT-proBNP-Messung gesunde Katzen, Katzen mit grenzwertigen und milden Herzerkrankungen von Katzen mit mittel- und hochgradigen Herzerkrankungen unterschieden werden könnten, konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Katzen mit mittel- und hochgradigen Herzerkrankungen zeigten signifikant höhere Werte für IVSd und LVPWd. Der Anteil an Katzen mit HCM lag bei 74,7 % (MACHEN et al. 2014). Eine weitere Studie, die mittels quantitativem und semiquantitativem NT-proBNP-Test eine Unterscheidung zwischen kardialem und nicht kardialem Pleuralerguss vollzog, konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden. Eine Angabe zur Häufigkeit der einzelnen Herzerkrankungen wurde nicht gemacht (HEZZELL et al. 2016). TOMINAGA et al. (2011) unterschieden mittels quantitativem NT-proBNP-Test zwischen asymptomatischen Katzen mit Herzerkrankung und gesunden Katzen und erhielten bezüglich aller der oben genannten Messwerte gleiche Ergebnisse.

Katzen mit kardialer Erkrankung wiesen signifikant höhere Werte auf. Die signifikant höheren Werte für die LA/Ao-Ratio konnten auch in weiteren Studien bestätigt werden (TOMINAGA et al. 2011, SMITH und DUKES-MCEWAN 2012, MACHEN et al. 2014, HEZZELL et al. 2016, JANSON et al. 2020). Dieses Ergebnis war jedoch angesichts dessen, dass die Messung der LA/Ao-Ratio in mehreren Studien als Kriterium zur Diagnose einer kardialen Dekompensation verwendet wurde (HANSSON et al. 2002, ABBOTT und MACLEAN 2006, SMITH und DUKES-MCEWAN 2012, DULER et al. 2019) und auch in der vorliegenden Studie als ein Kriterium zur Einteilung in die K-Gruppe verwendet wurde, zu erwarten. In der K-Gruppe zeigten insgesamt neun (13,4 %) Katzen eine LA/Ao-Ratio $< 1,5$. Von diesen wurden acht Katzen aufgrund des klinischen Zustandes sowie der Vorstellung im Notdienst jedoch erst 24–48 Stunden nach Entwässerung geschallt. Dies könnte eine LA/Ao-Ratio $< 1,5$ erklären, da eine ausreichende Entwässerung zu einer Verkleinerung des linken Atriums führt. All jene Patienten sprachen initial sehr gut auf die gestartete Entwässerungstherapie an und/oder zeigten im Röntgen des Thorax ein Lungenödem. Der neunte Patient litt an einem VSD mit hochgradiger pulmonärer Hypertension mit einem normaldimensionierten linken Atrium.

In dieser Studie konnte eine positive Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und den Messwerten LA/Ao-Ratio, LVPWd und IVSd ermittelt werden. Diese Korrelation ist für den Messwert LA/Ao-Ratio am stärksten. NT-proBNP wird im gesunden Herzen vorwiegend in den Atrien gebildet und nur zu einem geringen Anteil im Ventrikel. Bei vermehrter Dehnung der Atrien und Ventrikel durch Volumenüberladung oder durch erhöhten Druck wird die Produktion von NT-proBNP stimuliert (HAUG et al. 1993, QI et al. 2001). Eine erhöhte LA/Ao-Ratio spricht für eine Volumenüberladung der Atrien. Erhöhte LVPWd- und IVSd-Werte führen zu einer erhöhten Dehnung des Ventrikels. Eine positive Korrelation zwischen NT-proBNP und diesen Messwerten könnte also durch diesen pathophysiologischen Vorgang erklärt werden. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse einer Studie an Katzen mit HCM bestärkt. In der genannten Studie wurde mittels Immunhistochemie die Produktion von BNP im Herzen von gesunden Kontrollkatzen und von Katzen mit HCM untersucht. Bei gesunden Katzen beschränkte sich die Produktion auf den Vorhof, erkrankte Katzen zeigten eine zusätzliche Produktion im Ventrikel (BIONDO et al. 2003). Auch

vorangegangenen Studien lieferten bezüglich der Korrelationen gleiche Ergebnisse (CONNOLLY et al. 2008, TOMINAGA et al. 2011, WESS et al. 2011). FOX et al. (2008) stellten eine positive Korrelation zwischen NT-proBNP und IVSd sowie LVWd, nicht aber mit der LA/Ao-Ratio fest. Eine Korrelation zwischen NT-proBNP und LVIDd und LVIDs wurde in der vorliegenden Studie nicht festgestellt. Gleiche Ergebnisse wurden in anderen Studien ermittelt (FOX et al. 2009, TOMINAGA et al. 2011, WESS et al. 2011). Gründe für die fehlenden Korrelationen zwischen diesen Parametern könnten sein, dass die Anzahl der Patienten mit abnormen Werten für LVIDd und LVIDs gering waren. Möglicherweise lässt sich in zukünftigen Studien ein Zusammenhang bei einer höheren Patientenzahl mit abnormen Werten für diese Messwerte ermitteln.

3. Blutparameter

In der vorliegenden Studie waren in der K-Gruppe die Werte für Harnstoff und Kreatinin signifikant höher als in der NK-Gruppe. In der K-Gruppe zeigten 73,1 % der Katzen eine erhöhte Kreatinin-Konzentration im Vergleich zu 55,0 % der Katzen in der NK-Gruppe. Es wurde bereits in anderen Studien ermittelt, dass eine Azotämie bei Katzen mit Herzerkrankungen und mit Herzversagen gehäuft vorkommt. Die Prävalenz liegt bei Katzen mit Herzversagen zwischen 50,0–59,0 % (GOUNI et al. 2008, GOUTAL et al. 2010, LIU et al. 2020). Die Ursachen für die hohe Prävalenz könnten einerseits eine zusätzliche renale Insuffizienz unabhängig von der kardialen Erkrankung sein oder aber eine durch Diuretika iatrogen verursachte Niereninsuffizienz. Außerdem ist zu erwähnen, dass die Messung der Kreatinin-Konzentration sowohl von der Fütterung und dem Hydratationsstatus als auch von der Körperzusammensetzung abhängig ist und nicht alleine durch die Nierenfunktion bestimmt wird (BACKLUND et al. 2011, HALL et al. 2014). Es wird im IRIS-Staging eine zweimalige Messung der Kreatinin-Konzentration bei gefasteten und stabilen Tieren empfohlen (SPARKES et al. 2016). In der vorliegenden Studie waren die Tiere weder stabil noch wurde die letzte Fütterung anamnestisch dokumentiert. Des Weiteren wurden keine weiterführenden Untersuchungen, wie z.B. die Bestimmung des urinspezifischen Gewichts (USG) oder die Bestimmung der Konzentration des Symmetrischen Dimethylarginin (SDMA) zur weiteren Beurteilung der Nierenfunktion vorgenommen. Es könnte daher bei einigen Katzen fütterungsbedingt eine erhöhte Kreatinin-Konzentration vorliegen, ohne dass eine

Niereninsuffizienz besteht. Des Weiteren wurden in die Studie alle Katzen aufgenommen unabhängig von etwaigen Vorbehandlungen. Eine Vorbehandlung mit Diuretika sowie ACE-Hemmern kann zu einer prärenalen Azotämie sowie auch zu einer Nierenschädigung führen (GHANE SHAHRBAF und ASSADI 2015, LIU et al. 2020). Eine Unterscheidung der beiden Formen ist in der vorliegenden Studie anhand der gemessenen Parameter nicht möglich.

Zwischen den Parametern Harnstoff und Kreatinin und NT-proBNP lag lediglich jeweils eine schwache aber signifikante positive Korrelation vor. In der Humanmedizin wurde festgestellt, dass eine negative Korrelation zwischen NT-proBNP und glomerulärer Filtrationsrate (GFR) besteht. Die Werte sind daher bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen mit Vorsicht zu interpretieren (CHARMETANT et al. 2019, GERGEI et al. 2019). Auch bei Hunden konnte eine mäßige positive Korrelation zwischen NT-proBNP und Kreatinin bestätigt werden (BOSWOOD et al. 2008). Es existiert aktuell nur eine retrospektive Studie an Katzen von LALOR et al. (2009), die NT-proBNP bei Katzen mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Hypertension untersucht hat. Die NT-proBNP-Konzentration war bei Katzen mit chronischer Niereninsuffizienz signifikant höher als bei gesunden Katzen. Die höchsten Werte zeigten Katzen mit Hypertension und milder bis moderater Niereninsuffizienz. Die Werte dieser Patienten lagen sogar höher als bei Patienten mit hochgradiger, normotensiver Niereninsuffizienz, obwohl keine statistische Signifikanz zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Es wurde auch eine signifikante und deutliche positive Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und NT-proBNP-Konzentration ermittelt. Es konnte in dieser Studie jedoch keine Korrelation zwischen NT-proBNP und Kreatinin festgestellt werden. Es ist weiter zu erwähnen, dass in der genannten Studie bei keiner Katze die Durchführung einer Echokardiografie erfolgte. Ein direkter Vergleich der genannten Studie mit der vorliegenden Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Populationscharakteristika nicht direkt möglich. Auch in einer weiteren Studie an Katzen mit Hyperthyreose konnte keine Korrelation zwischen NT-proBNP- und Kreatinin-Konzentration ermittelt werden. In dieser Studie wurde zudem festgestellt, dass trotz sinkender GFR die NT-proBNP-Konzentration nach Therapie der Hyperthyreose abnahm. Die Autoren dieser Publikation schlussfolgerten aufgrund dessen, dass NT-proBNP bei der Katze anders als bei Hund und Mensch wenig von der renalen

Funktion beeinflusst wird (MENAUT et al. 2012). In einer anderen Studie, die Katzen mit präklinischer und klinischer Kardiomyopathie einschloss, konnte eine moderate positive Korrelation zwischen NT-proBNP und der Kreatinin-Konzentration festgestellt werden. Katzen im kongestiven Herzversagen wiesen signifikant höhere Kreatinin-Werte auf (LIU et al. 2020). Eine Differenzierung von prärenal und renaler Azotämie wurde jedoch auch in der Studie von LUI et al. (2020) nicht durchgeführt. Die positive Korrelation zwischen NT-proBNP- und Harnstoff- und Kreatinin-Konzentration könnte also durch eine grundsätzlich höhere Konzentration von Harnstoff und Kreatinin bei Katzen, die mit Diuretika behandelt wurden, resultieren. Zur Bestätigung dieser Hypothese sind jedoch weitere Studien notwendig. In einer Studie wird empfohlen die NT-proBNP-Werte ab einer Kreatinin-Konzentration von $> 2,3$ mg/dl mit Vorsicht zu interpretieren (OYAMA et al. 2013).

In der vorliegenden Studie lag der Anteil an Katzen, bei denen eine Hyperthyreose diagnostiziert wurde bei 6,5 % in Bezug auf die Gesamtpopulation. Es zeigten 4,5 % der K-Gruppe und 10,0 % der NK-Gruppe erhöhte T4-Werte. Die Folge einer feline Hyperthyreose können sowohl milde als auch hochgradige Veränderungen am Herzen sein, die auch zu Herzversagen führen können (LIU et al. 1984, SANGSTER et al. 2014). Die Hyperthyreose war eine der häufigsten Begleiterkrankungen in einer Studie an Katzen mit Herzversagen (GOUTAL et al. 2010). Von den 10,0 % der Katzen der NK-Gruppe, die einen erhöhten T4-Wert aufwiesen, zeigten Dreiviertel der Katzen eine linksventrikuläre Hypertrophie. Die Hälfte davon wies NT-proBNP-Werte über dem ermittelten Cut-off-Wert von 319 pmol/l auf. Sie waren demnach im quantitativen Labortest und zusätzlich auch im semiquantitativen Schnelltest falsch-positiv. Dies lässt sich anhand der Hypertrophie der Patienten erklären, die Patienten waren aber nicht im kongestiven Herzversagen. In der Studie von SANGSTER et al. (2014) zeigten 62,0 % der Katzen mit Hyperthyreose, deren Echokardiografie als herzgesund befundet wurde, erhöhte NT-proBNP-Werte. Dieses Ergebnis spricht für einen direkten Einfluss von T4 auf die NT-proBNP-Konzentration. In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine Korrelation zwischen der T4-Konzentration und NT-proBNP-Konzentration ermittelt werden. Dieses Ergebnis steht auch im Kontrast zu zwei Studien bei Katzen mit Hyperthyreose, in denen signifikant positive Korrelationen festgestellt wurden (MENAUT et al. 2012, SANGSTER et al.

2014). Eine mögliche Erklärung für die nicht vorhandene Korrelation zwischen NT-proBNP- und T4-Konzentration in der vorliegenden Studie könnte die geringe Anzahl an hyperthyreoten Katzen sein. Eine Korrelation würde möglicherweise bei einer höheren Patientenzahl statistisch signifikant sein. Dieser Aspekt sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

4. Quantitative NT-proBNP-Messung

Die Werte des quantitativen NT-proBNP-Tests der Patienten in der K-Gruppe unterschieden sich signifikant von jenen der NK-Gruppe. Mit einem medianen Wert von 1500 pmol/l sind die Werte etwa 16-fach höher als in der NK-Gruppe, die einen medianen Wert von 95 pmol/l aufweisen. Der ermittelte Cut-off-Wert zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe liegt in der vorliegenden Studie bei 319 pmol/l mit einer Sensitivität von 92,5 % und einer Spezifität von 90,0 %. In der ROC-Analyse wurde eine AUC von 0,935 ermittelt. Es konnte ein NPV von 87,8 % sowie ein PPV von 93,9 % errechnet werden. Die LR^+ lag bei 9,25 und LR^- bei 0,08. Grundsätzlich gilt, dass eine $LR^+ > 10$ die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung bei positivem Testergebnis um etwa 45,0 % erhöht. Liegt die LR^- wiederum $< 0,1$ so vermindert sich die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung bei negativem Testergebnis um etwa 45,0 % (MCGEE 2002). Dies würde für die errechneten Likelihood Ratios in der vorliegenden Studie eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer kardialen Erkrankung bei Werten < 319 pmol/l von 62,6 % auf 11,8 % bedeuten. Zeigt ein Patient Werte > 319 pmol/l, so würde sich die Wahrscheinlichkeit einer kardialen Dyspnoe von 62,6 % auf 93,9 % erhöhen. Die quantitative NT-proBNP-Testmethode eignet sich demnach sehr gut zur Unterscheidung einer kardialen von einer nicht kardialen Dyspnoe.

Die bisher ermittelten Cut-off-Werte liegen bei 220 pmol/l (CONNOLLY et al. 2009), 265 pmol/l (FOX et al. 2009), 277 pmol/l (WESS et al. 2008) und 380,6 pmol/l (DAISENBERGER 2009). Die erzielten Werte lagen bis auf eine Ausnahme niedriger. Zur Unterscheidung zwischen einem kardial und nicht kardial bedingtem Pleuralerguss wurden Cut-off-Werte von 258 pmol/l (HASSDENTEUFEL et al. 2013), 214,3 pmol/l (HUMM et al. 2013), 199 pmol/l (HEZZELL et al. 2016) und 399 pmol/l (WURTINGER et al. 2017) errechnet. Bezugnehmend auf Sensitivität und Spezifität wurde in den genannten Studien,

die alle Katzen mit Dyspnoe einschlossen und nicht nur jene mit Pleuralerguss, jeweils eine höhere Sensitivität als Spezifität ermittelt. Die genauen Werte sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Der Test eignet sich demnach besser, um eine kardiale Erkrankung bei Werten unterhalb des Cut-off-Werts auszuschließen. Zu dem gleichen Schluss führen auch die Ergebnisse in der vorliegenden Studie. Die Unterschiede der Sensitivität bzw. Spezifität sind jedoch eher gering und liegen in den genannten Studien zwischen 90,2–100,0 % bzw. 84,6–93,9 % (WESS et al. 2008, CONNOLLY et al. 2009, DAISENBERGER 2009, FOX et al. 2009). Der Wert für die Sensitivität ist in der vorliegenden Studie mit 92,5 % ähnlich. Die Spezifität von 90,0 % liegt in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Werten der anderen Studie bis auf eine Ausnahme etwas höher.

Eine mögliche Erklärung für den etwas höheren Cut-off-Wert der vorliegenden Studie als in der Mehrheit der genannten Studien könnte die Inkludierung der sieben Katzen der NK-Gruppe mit begleitender linksventrikulärer Hypertrophie in die Berechnung sein. Bei vier der sieben Katzen lagen die NT-proBNP-Werte über dem Cut-off-Wert von 319 pmol/l. Die erhöhten Werte dieser Katzen sind angesichts des Anstiegs der NT-proBNP-Ausschüttung aus kardialen Myozyten bei vermehrter Wandspannung und vermehrtem Druck nicht überraschend (HAUG et al. 1993, WILKINS et al. 1997, LEVIN et al. 1998). In einer Studie, in der in die nicht kardiale Gruppe auch Katzen mit linksventrikulärer Hypertrophie eingeschlossen wurden, liegt der Cut-off-Wert mit 265 pmol/l ebenfalls im etwas höheren Bereich (FOX et al. 2009). Nach Ausschluss jener Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie in der NK-Gruppe senkte sich der Cut-off-Wert in der vorliegenden Studie auf 304 pmol/l mit einer Sensitivität von 92,5 % und einer Spezifität von 97,0 %. Der Cut-off-Wert bei FOX et al. (2009) senkte sich nach Ausschluss dieser Patienten ebenfalls auf 207 pmol/l. Eine weitere Gemeinsamkeit mit der zuvor genannten Studie ist, dass auch Katzen mit einem erhöhten T4-Wert in die Studie eingeschlossen wurden. Für alle anderen Studien war ein erhöhter T4-Wert ein Ausschlusskriterium. Dies könnte eine weitere Erklärung für den höheren Cut-off-Wert sein, da in anderen Studien eine Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und T4-Wert festgestellt wurde (MENAUT et al. 2012, SANGSTER et al. 2014). Wie bereits zuvor erwähnt, konnte in der vorliegenden Studie keine Korrelation festgestellt werden, jedoch war die Anzahl an hyperthyreoten Katzen gering. Eine Analyse nach Ausschluss

der Katzen mit erhöhtem T4-Wert ergab ebenfalls einen Cut-off-Wert von 304 pmol/l. Nach Ausschluss dieser Patienten führte dies bei FOX et al. (2009) zu keiner Veränderung des Cut-off-Werts und nur zu geringgradigen Veränderungen der Sensitivität und Spezifität.

In der Studie von DAISENBERGER et al. (2009) wurden Katzen mit Hyperthyreose und Niereninsuffizienz grundsätzlich aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren erfolgte ein Ausschluss von Katzen mit begleitender kardialer Erkrankung aus der nicht kardialen Dyspnoe-Gruppe. Trotzdem lag der errechnete Cut-off-Wert mit 380,6 pmol/l höher als jener der vorliegenden Studie. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass in dieser Studie ein quantitativer NT-proBNP-Test eines anderen Herstellers (ELISA VETSIGN™ Feline CardioSCREEN Nt-proBNP, Biomedica Gruppe) verwendet wurde. Das obere Limit der Detektion von NT-proBNP lag ohne die Verdünnung der Proben in der vorliegenden Studie bei 1500 pmol/l. Eine Verdünnung der Proben wurde nicht vorgenommen und bei einem Ergebnis von > 1500 pmol/l wurde statistisch mit einem Wert von 1500 pmol/l gerechnet. In der Studie von DAISENBERGER et al. (2009) wurden auch Werte über 1500 pmol/l ermittelt, was zu einem insgesamt höheren Wert führen könnte. Eine weitere mögliche Erklärung für den höher liegenden Cut-off-Wert könnte sein, dass die Patienten der respiratorischen Gruppe Erkrankungen aufwiesen, die grundsätzlich zu höheren NT-proBNP-Werten führen.

Eine weitere Studie verwendete jedoch ebenfalls den gleichen Test der Biomedica Gruppe der oben genannten Studie und ermittelte einen Cut-off-Wert von 220 pmol/l (CONNOLLY et al. 2009). Die mediane Konzentration der Katzen der kardialen Gruppe lag jedoch mit 523 pmol/l grundsätzlich 3-mal niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Es wurden außerdem in der Studie von CONNOLLY et al. (2009) Katzen mit begleitender kardialer Erkrankung aus der nicht kardialen Gruppe ausgeschlossen. Dies könnten Gründe für den niedrigeren Cut-off-Wert sein.

Ein Vergleich der Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Tests grundsätzlich nur bedingt möglich. Eine Studie, die diese beiden Tests anhand einer Studienpopulation miteinander vergleicht, existiert zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht. Die Studie von FOX et al. (2009), die einen

ähnlichen Cut-off-Wert ermittelte, verwendete den quantitativen NT-proBNP-Test des gleichen Herstellers, jedoch den der ersten Generation. In der Validierungsstudie des Tests der zweiten Generation wurde auch ein Vergleich der Tests der ersten und zweiten Generation vorgenommen. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den NT-proBNP-Werten des Tests der ersten und zweiten Generation festgestellt werden. Beide Tests unterschieden mit gleicher Genauigkeit zwischen gesunden Katzen und Katzen mit kardialer Erkrankung (MAINVILLE et al. 2015).

Anhand des errechneten Cut-off-Werts wurden 91,6 % der Patienten in die richtige Gruppe eingeordnet. In der NK-Gruppe zeigten vier Patienten (10,0 %) ein falsch-positives Ergebnis sowie fünf Patienten (7,5 %) in der K-Gruppe ein falsch-negatives Ergebnis bezogen auf einen Cut-off-Wert von 319 pmol/l. Eine Darstellung der genannten Patienten ist in Abbildung 21 zu finden.

Die vier Patienten der NK-Gruppen wiesen NT-proBNP-Werte zwischen 357–656 pmol/l auf. Drei dieser vier Patienten zeigten eine begleitende linksventrikuläre Hypertrophie. Der vierte Patient litt an einer Urolithiasis in Kombination mit einer Bronchopneumonie. Auch der semiquantitative NT-proBNP-Test ergab bei diesen Katzen ein falsch-positives Ergebnis. Da der NT-proBNP-Wert bei Patienten mit kardialer Erkrankung signifikant höher ist als bei gesunden Patienten, ist dieses Ergebnis bei den drei Katzen mit begleitender kardialer Erkrankung nicht überraschend (FOX et al. 2011, WESS et al. 2011, HARRIS et al. 2017). Eine weitere Studie zeigt, dass Katzen mit einer präklinischen kardialen Erkrankung signifikant höhere Werte aufweisen als gesunde Katzen, aber signifikant niedrigere Werte als Katzen im Herzversagen (LIU et al. 2020). Insgesamt zeigten sieben Patienten in der NK-Gruppe eine linksventrikuläre Hypertrophie. Von diesen zeigten sechs Patienten Werte über dem in einer anderen Studie ermittelten Cut-off-Wert von 100 pmol/l zur Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit HCM. In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass Katzen mit hochgradiger HCM signifikant höhere NT-proBNP-Werte hatten als Katzen mit milderer Formen der HCM (WESS et al. 2011). Auch in der vorliegenden Studie zeigte jener Patient, der die höchsten Werte der Messung von IVS und LVPW aufwies, auch den höchsten NT-proBNP-Wert von 656 pmol/l. Zusätzlich wurde bei dieser Katze auch ein SAM diagnostiziert. Katzen mit HCM und SAM haben signifikant höhere NT-proBNP Werte als Katzen mit HCM ohne SAM (SEO et al.

2020). Jene Katze der NK-Gruppe mit Messungen der Wand des linken Ventrikels im Graubereich (equivocal) zeigte einen verhältnismäßig hohen NT-proBNP-Wert. Dieser lag bei 455 pmol/l. In zwei Studien wurden für Katzen mit Messwerten im Graubereich mediane NT-proBNP Werte von 19 pmol/l (HSU et al. 2009) und 86,8 pmol/l (WESS et al. 2011) ermittelt. Die nicht kardiale Diagnose für Dyspnoe war bei der oben genannten Katze eine laryngeale Neoplasie mit Verdacht auf Lymphom. In Studien aus der Humanmedizin wiesen Patienten mit Neoplasien signifikant höhere NT-proBNP-Werte auf (GIMENO et al. 2011, ANDREU und GUGLIN 2012). Dies könnte eine mögliche Erklärung für den nicht erwarteten hohen Wert bei der Katze mit Verdacht auf ein laryngeales Lymphom sein.

Der Patient mit Urolithiasis in Kombination mit einer Bronchopneumonie wies einen NT-proBNP-Wert von 619 pmol/l auf. Der hohe NT-proBNP-Wert könnte durch die vorliegende Bronchopneumonie bedingt sein. Studien an Menschen zeigen, dass Entzündungen zu einer Erhöhung des NT-proBNP-Werts führen können (JENSEN et al. 2010). Dies könnte auch bei Katzen der Fall sein, jedoch existieren aktuell keine Studien, die speziell diesen Zusammenhang untersuchen.

Eine Erhöhung der T4-Konzentration lag nur bei der Katze mit einem NT-proBNP-Wert von 357 pmol/l vor. Dies könnte in Kombination mit der milden linksventrikulären Hypertrophie, die eventuell durch die erhöhte T4-Konzentration bedingt ist, zu dem falsch-positiven Ergebnis geführt haben. Wie zuvor erwähnt, ist die NT-proBNP-Konzentration bei Katzen mit Hyperthyreose im Vergleich zu gesunden Katzen signifikant erhöht (MENAUT et al. 2012, SANGSTER et al. 2014). Die Kreatinin-Konzentration war lediglich bei einer Katze mit 1,8 mg/dl milde erhöht. Eine schwache positive Korrelation der NT-proBNP-Konzentration mit Kreatinin wurde in der vorliegenden Arbeit ermittelt. Kreatinin-Werte < 2,3 mg/dl bzw. eine milde und moderate Azotämie sollten aber die Interpretation von NT-proBNP nicht beeinflussen (LALOR et al. 2009, OYAMA et al. 2013). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Ergebnisse anderer Studien, dass Vorsicht bei der Interpretation der NT-proBNP-Konzentration geboten ist, wenn begleitende kardiale Erkrankungen sowie erhöhte T4-Konzentrationen vorliegen.

Bei zwei der fünf Patienten der K-Gruppe, die ein falsch-negatives Ergebnis im quantitativen NT-proBNP-Test zeigten, wurde eine hochgradige HCM

diagnostiziert, bei zwei weiteren jeweils eine end-stage HCM sowie der Verdacht auf eine Myokarditis. Auffällig ist, dass bei drei dieser Patienten der gemessene NT-proBNP-Wert bei 24 pmol/l, also der untersten Nachweisgrenze, lag, obwohl zwei der Katzen eine hochgradige linksventrikuläre Hypertrophie mit Messwerten bis 10 mm zeigten. Bei der vierten Katze lag dieser Wert bei 214 pmol/l. Alle vier Patienten zeigten im semiquantitativen Schnelltest ein positives Ergebnis. Eine mögliche Erklärung für die niedrigen NT-proBNP-Werte der drei Katzen könnte sein, dass bei diesen drei Patienten der Schnelltest im Rahmen der Notfalldiagnostik direkt durchgeführt wurde. Die Analyse des quantitativen Werts erfolgte erst nach Abschluss der Patientenrekrutierung. Die Asservierung der Blutproben wurde von verschiedenen Personen durchgeführt. Es besteht also die Möglichkeit, dass die Handhabung der Proben nicht immer gleich war und es zu einer Unterbrechung der Kühlkette gekommen sein könnte. Dies wiederum könnte zu einem Abbau von NT-proBNP geführt haben. In einer Studie wurde herausgefunden, dass eine Aufbewahrung der Proben bei 4 °C über einen Zeitraum von bis zu sieben Tagen zu keiner deutlichen Reduktion der NT-proBNP-Konzentration führt. Eine Aufbewahrung bei 25 °C über 48 und 72 Stunden hingegen resultierte in einer Reduktion um 15,0 bzw. 20,0 % (MAINVILLE et al. 2015). Zwei weitere Studien aus der Humanmedizin untersuchten die Langzeitstabilität von NT-proBNP. Bei einer Aufbewahrung von über vier Monaten bei -20°C konnte keine deutliche Reduktion der Konzentration festgestellt werden (MUELLER et al. 2004). Die Aufbewahrung bei -20°C über zwei Jahre zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die NT-proBNP Konzentration (CAULIEZ et al. 2008). Die drei oben genannten Proben wurden bis zu 2,5 Jahre aufbewahrt. Studien über die Stabilität von NT-proBNP an felinem Blut über diesen Zeitraum existieren aktuell jedoch noch nicht. Weitere mögliche Erklärungen für die niedrigen NT-proBNP-Werte könnten ein Messfehler bei der Bestimmung des quantitativen NT-proBNP sein oder aber ein Ablesefehler des Schnelltests. Der fünfte Patient mit einem falsch-negativen Ergebnis im quantitativen NT-proBNP-Test mit einem Wert von 51 pmol/l wird im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

5. Semiquantitative NT-proBNP-Messung

Der semiquantitative NT-proBNP-Schnelltest unterschied zwischen der K-Gruppe und der NK-Gruppe mit einer Sensitivität von 98,5 % und einer Spezifität von 75 %. Es wurden 89,7 % aller Patienten anhand der Testergebnisse in die richtige Gruppe eingeteilt. Die Berechnung des NPV ergab 97,0 % und des PPV 87,0 %. Die LR^+ liegt bei 3,94 und die LR^- bei 0,02. In Untersuchungen, die bisher durchgeführt wurden, lag die Sensitivität zwischen 81,8–100,0 % und die Spezifität zwischen 66,7–87,5 % zur Unterscheidung zwischen Katzen mit nicht kardialer Erkrankung und Katzen mit kardialer Erkrankung (HEZZELL et al. 2016, WURTINGER et al. 2017, WARD et al. 2018, JANSON et al. 2020, LAUDHITTIRUT et al. 2020).

Eine Studie untersuchte den NT-proBNP-Schnelltest als einen von sieben Tests, um eine kardiale Erkrankung zu erkennen. Ein Teilergebnis dieser Studie war, dass die Unterscheidung zwischen Katzen mit Herzversagen und einer Gruppe, die Katzen mit kompensierter kardialer Erkrankung und gesunde Katzen beinhaltete, mit dem semiquantitativen NT-proBNP-Test mit einer Sensitivität von 81,8 % und einer Spezifität von 66,7 % möglich war (LAUDHITTIRUT et al. 2020). Die Patientenzahl von insgesamt 58 Katzen, wovon nur 22 Katzen im Herzversagen waren, ist deutlich geringer als in der vorliegenden Studie. Die Ergebnisse dieser Studie sind nur bedingt mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar, da sich die Studienpopulation voneinander unterscheidet. Diese beinhaltete Katzen mit Atemnot in der einen Gruppe und sowohl gesunde Katzen als auch symptomlose Katzen mit kardialer Erkrankung in der anderen Gruppe. Die Population der vorliegenden Studie hingegen beinhaltete nur Katzen mit Atemnot.

Zwei Studien untersuchten den Einsatz des semiquantitativen NT-proBNP-Tests bei Katzen mit Atemnot. Es wurden jedoch nur Patienten mit Atemnot und Pleuralerguss eingeschlossen, es wurde also eine Untergruppe von Katzen mit Atemnot untersucht (HEZZELL et al. 2016, WURTINGER et al. 2017). Die Werte für die Sensitivität lagen in der einen Studie bei 95,2 % und für die Spezifität bei 87,5 % (HEZZELL et al. 2016). WURTINGER et al. (2017) ermittelte für die Sensitivität einen Wert von 100,0 % und für die Spezifität einen Wert von 79,0 %. In zwei weiteren Studien wurde der NT-proBNP-Schnelltest anhand einer Population von Katzen mit Atemnot sowohl mit als auch ohne

Pleuralerguss untersucht (WARD et al. 2018, JANSON et al. 2020). In der Studie von WARD et al. (2018) wurde neben dem NT-proBNP-Schnelltest der fokussierte Lungensonographie und die fokussierte Echokardiografie untersucht. Die Untersuchung ergab eine Sensitivität von 93,3 % und eine Spezifität von 72,2 % zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe. Die zweite Studie untersuchte den semiquantitativen Test sowie die fokussierte Echokardiografie. Es wurde eine Sensitivität von 100,0 % und eine Spezifität von 86,7 % errechnet (JANSON et al. 2020). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit wurden mit 51 bzw. 37 Katzen deutlich weniger Patienten in die Studie eingeschlossen. Es erfolgte in beiden Studien kein Vergleich mit den quantitativen NT-proBNP-Messwerten.

Wie auch in der vorliegenden Studie ist die ermittelte Sensitivität in den bisherigen Studien sehr hoch, die Spezifität hingegen jedoch vergleichsweise niedrig. Dies bedeutet, dass ein negatives Testergebnis die Wahrscheinlichkeit einer kardialen Erkrankung deutlich senkt. In dieser Studienpopulation ergibt sich eine Senkung der Wahrscheinlichkeit einer kardialen Erkrankung von 62,6 % vor der Testung auf 3,2 % nach der Testung. Bei einem positiven Ergebnis erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit einer kardialen Erkrankung von 62,6 % auf 86,7 %. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 23 zu finden. Es zeigten alle Patienten bis auf eine Ausnahme, die kardial bedingt an Dyspnoe litt, auch ein positives Ergebnis im semiquantitativen NT-proBNP-Test. Die Falsch-Negativ-Rate lag somit bei 0,9 %.

Der Patient der K-Gruppe, der im Schnelltest ein negatives Ergebnis aufwies, hatte auch im quantitativen Test einen Wert von 51 pmol/l. Die echokardiografische Untersuchung führte zur Diagnose eines Cor triatriatum sinister. In der Untersuchung präsentierten sich der linke und rechte Ventrikel normal, es lag keine Hypertrophie oder Dilatation vor. Das linke Atrium war durch ein Septum getrennt und es konnte in der Doppleruntersuchung eine Turbulenz im linken Atrium detektiert werden. Eine Vergrößerung des linken Atriums war weder echokardiografisch noch radiologisch detektierbar. Dies könnte eine mögliche Erklärung für den niedrigen NT-proBNP-Wert trotz kardialer Erkrankung sein, da ein Anstieg der NT-proBNP-Konzentration als Antwort auf atriale und myokardiale Dehnung erfolgt (WILKINS et al. 1997). Bei jungen Patienten mit Atemnot und angeborenen Erkrankungen sollte Vorsicht bei

der Interpretation der Ergebnisse des quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Tests walten. Nicht jede angeborene Erkrankung führt zu einer Vergrößerung der Atrien oder Veränderungen der Wand des linken Ventrikels trotz des Vorliegens eines linksseitigen Herzversagens. Weitere Beispiele neben dem Cor triatriatum sinister sind eine Pulmonalvenenstenose, eine supralvalvuläre Mitralklappenstenose, eine Lungenvenenfehlmündung sowie ein Double outlet right atrium (SCANSEN et al. 2015). In der Humanmedizin wird ein seltenes Phänomen des sogenannten „Flash pulmonary oedema“ beschrieben. Hierbei zeigen Patienten innerhalb kürzester Zeit Atemnot aufgrund eines abrupt auftretenden Lungenödems. Das Intervall zwischen Auftreten der Symptome und NT-proBNP-Messung ist so gering, dass noch kein Anstieg der NT-proBNP-Konzentration erfolgt ist (MUELLER et al. 2019). Dieses Phänomen könnte auch bei dem genannten Patienten ein Grund für die niedrige NT-proBNP-Konzentration sein.

Der Schnelltest eignet sich gut, um eine kardiale Erkrankung auszuschließen, jedoch ergibt sich aufgrund der Spezifität von 75,0 % eine falsch-positiv-Rate von 9,3 %. In der NK-Gruppe zeigten insgesamt zehn Katzen ein falsch-positives Ergebnis. Von diesen zehn Katzen zeigte die Hälfte eine begleitende kardiale Erkrankung und bei drei von diesen fünf lag auch eine quantitativer NT-proBNP-Wert vor, der über 319 pmol/l lag. Die verbleibenden zwei Katzen wiesen Werte von 253 pmol/l und 319 pmol/l auf. Die quantitativen NT-proBNP-Werte lagen bei diesen fünf Katzen über dem vom Hersteller angegebenen Umschlagbereich von 150–200 pmol/l. Der Test an sich zeigte also auch das richtige Ergebnis an. Das Vorliegen einer begleitenden kompensierten, kardialen Erkrankung mit linksventrikulärer Hypertrophie sollte bei der Interpretation eines positiven Testergebnisses bedacht werden. In der vorliegenden Studie scheint dies bei 50,0 % der Patienten der NK-Gruppe mit positivem Testergebnis die Ursache zu sein. Bei der Katze mit einem Wert von 319 pmol/l lag zusätzlich ein systolischer Blutdruck von 160 mmHg vor. In einer Studie wurde gezeigt, dass eine Hypertension zu einem signifikanten Anstieg der NT-proBNP-Konzentration führt (LALOR et al. 2009). Zwei der zehn Katzen zeigten im Ultraschall eine Pseudohypertrophie. Die nicht kardialen Diagnosen waren eine Urolithiasis in Kombination mit einer Bronchopneumonie sowie eine hochgradige Anämie. Der Patient, der an einer Urolithiasis litt, wurde bereits im Abschnitt „Quantitative

NT-proBNP-Messung“ des vorliegenden Kapitels diskutiert, da dieser Patient auch ein falsch-positives Ergebnis im quantitativen Test zeigte. Die Katze mit der hochgradigen Anämie wies ein quantitatives NT-proBNP-Ergebnis von 304 pmol/l auf. In einer Studie an Katzen wurde festgestellt, dass eine hochgradige Anämie zu einer Erhöhung des kardialen Troponin I (cTnI) führt (LALOR et al. 2014). Des Weiteren konnten in zwei Studien bei Hunden mit immunmediierter hämolytischer Anämie (IMHA) ebenfalls erhöhte cTnI-Werte eruiert werden (GOW et al. 2011). Dies könnte auch für NT-proBNP zutreffen. Diese Hypothese wird durch Studien aus der Humanmedizin bestärkt, die eine Erhöhung von NT-proBNP bei Patienten mit Anämie ermitteln konnten (WILLIS et al. 2005, BAGGISH et al. 2008). Die gemessenen Werte lagen teilweise sogar über dem Cut-off-Wert zur Diagnose von Herzversagen (WILLIS et al. 2005). In diesem Zusammenhang sei zu erwähnen, dass sowohl bei Hunden als auch bei Menschen eine Korrelation zwischen der NT-proBNP-Konzentration und dem Hämatokrit sowie dem Plasmavolumen ermittelt wurde (MUSCARI et al. 2006, PELANDER et al. 2017). Bei Patienten mit Anämie kommt es vermutlich aufgrund des verminderten Blutdrucks und des verminderten Blutflusses durch die Niere zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und in der Folge zur Elektrolyt- und Flüssigkeitsretention (ANAND et al. 1993). Das erhöhte Blutvolumen wiederum führt zu einer Dehnung der Atrien und Ventrikel. Dies gilt als Stimulus für die Freisetzung von NT-proBNP (HAUG et al. 1993). Dieser Sachverhalt könnte auch bei Katzen zutreffen und dies könnte eine mögliche Erklärung für den höheren NT-proBNP-Wert und das positive Testergebnis im Schnelltest bei der Katze mit hochgradiger Anämie sein. Es existieren aktuell noch keine Studien, in denen dieser Zusammenhang bei Katzen untersucht wurde.

Die drei übrigen falsch-positiven Katzen der vorliegenden Studie litten an einer Erkrankung der oberen Atemwege in Kombination mit Diabetes mellitus sowie je eine Katze an felinem Asthma. Die gemessenen NT-proBNP-Werte lagen bei 200 pmol/l, 71 pmol/l und 140 pmol/l. Der Umschlagbereich des semiquantitativen NT-proBNP-Tests liegt laut Hersteller zwischen 150–200 pmol/l. Der errechnete Umschlagpunkt in der vorliegenden Studienpopulation liegt im Bereich von 123–233 pmol/l. In vorherigen Studien konnten Umschlagpunkte zwischen 108–122 pmol/l (MACHEN et al. 2014) und 69–117 pmol/l (HANÅS et al. 2020) ermittelt werden. Die Ergebnisse der Messungen der oben genannten Patienten liegen

genau in diesen Bereichen. Möglicherweise erschwerte dies das Ablesen des Ergebnisses und führte zu einem Ablesefehler.

Für die klinische Anwendung des NT-proBNP-Schnelltest bedeutet dies zusammenfassend, dass bei einem positiven Testergebnis der Start einer diuretischen Therapie indiziert ist. Ein verzögerter Start einer diuretischen Therapie bei einem Patienten mit Herzversagen ist mit einem schlechteren Outcome verbunden (CERBIN et al. 2018). Der Beginn einer diuretischen Therapie bei Patienten mit nicht kardialer Erkrankung hingegen hat wesentlich geringere Nebenwirkungen für den Patienten. Sollte aufgrund der Therapie keine Besserung der Symptomatik eintreten, so sollten weiterführende Untersuchungen angeschlossen werden. Es ist immer an eine kompensierte kardiale Begleiterkrankung bei Patienten mit nicht kardialer Atemnot zu denken. Bei einem negativen Testergebnis kann eine kardiale Erkrankung nahezu ausgeschlossen werden. Vorsicht ist bei jungen Patienten in Bezug auf angeborene Erkrankungen, die zu keiner Vergrößerung des linken Atriums oder Veränderungen der Ventrikel führen, geboten. Der semiquantitative NT-proBNP-Schnelltest eignet sich in Notfallsituationen zur Unterscheidung einer kardialen von einer nicht kardialen Dyspnoe bei Katzen.

6. Vergleich der quantitativen und semiquantitativen NT-proBNP-Messung

Die vorliegende Studie untersuchte die Anwendbarkeit des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests, der für asymptotische Katzen als Screening-Test etabliert wurde, bei Katzen mit Atemnot zur Unterscheidung von kardialer und nicht kardialer Dyspnoe. In mehreren Studien wurde bereits bestätigt, dass der quantitative NT-proBNP-Labortest zur Unterscheidung von kardialer und respiratorisch bedingter Dyspnoe geeignet ist (WESS et al. 2008, CONNOLLY et al. 2009, FOX et al. 2009, HUMM et al. 2013). Der Nachteil dieses Tests ist jedoch, dass die Zeit bis zum Vorliegen der Ergebnisse für Patienten mit Atemnot zu lang ist. Dies ist einer der Vorteile des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests der innerhalb von etwa zehn Minuten ein Ergebnis liefert. Der Start einer schnellen und adäquaten Therapie bei Katzen mit Atemnot ist oft ausschlaggebend für den weiteren klinischen Verlauf des Patienten.

In der vorliegenden Studie erzielte der semiquantitative NT-proBNP-Schnelltest in Bezug auf die Gesamtgenauigkeit ähnliche Ergebnisse wie der quantitative Labortest. Die Gesamtgenauigkeit des semiquantitativen Tests lag bei 89,7 % im Vergleich zu 91,6 % des quantitativen Tests. Der semiquantitative Schnelltest eignet sich besser, um eine kardiale Erkrankung bei negativem Testergebnis auszuschließen, als eine kardiale Erkrankung bei einem positiven Testergebnis zu diagnostizieren. Dies wird auch anhand der errechneten Sensitivität und Spezifität von 98,5 % und 75,0 % sichtbar. Diese betragen beim quantitativen Test 92,5 % und 90,0 %. Der NPV zeigt, dass der Schnelltest bei negativem Testergebnis eine kardiale Erkrankung in der vorliegenden Population mit 97%iger Wahrscheinlichkeit ausschließt. Im Vergleich dazu liegt dieser Wert für den quantitativen Test bei 87,8 %. Der PPV zeigt beim quantitativen Test mit 93,9 % ein besseres Ergebnis als der Schnelltest mit 87,0 %. Diese Feststellung wird durch die Errechnung der Vor- und Nachtest-Wahrscheinlichkeit anhand der LR⁻ und LR⁺ beider Tests bestätigt. Ein negatives Testergebnis des Schnelltests resultiert in einer Reduktion der Nachtestwahrscheinlichkeit von 62,6 % auf 3,2 %. Eine quantitative NT-proBNP-Konzentration < 319 pmol/l führt zu einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer kardialen Erkrankung von 62,6 % auf 11,8 %. Ein positives Ergebnis des Schnelltests bzw. ein NT-proBNP-Wert über dem ermittelten Cut-off-Wert führt zu einem Anstieg der Nachtestwahrscheinlichkeit auf 86,8 % bzw. 93,9 %. Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich der NT-proBNP-Schnelltest in Notfallsituationen angewendet bei Katzen mit Atemnot zur Unterscheidung von kardialer und nicht kardialer Dyspnoe eignet. Er stellt unter Beachtung weniger Ausnahmen ein zuverlässiges und zudem kostengünstiges und schnell sowie leicht durchzuführendes Diagnostikum dar.

7. Limitationen

In der vorliegenden Studie ist als Limitation die nicht standardisierte Blutentnahmezeit der Proben zu nennen. Eine genaue Festlegung des Zeitpunktes war aufgrund der unterschiedlichen klinischen Zustände der Patienten nicht möglich. Des Weiteren war die initiale Therapie nicht standardisiert. Die Art der Medikation sowie die Dosis und das Intervall der Gabe lagen im Ermessen des erstbehandelnden Tierarztes bzw. der erstbehandelnden Tierärztin. Des Weiteren konnte eine Vorbehandlung der Patienten vor Vorstellung in der Klinik durch den

Haustierarzt bzw. die Haustierärztin nicht zur Gänze ausgeschlossen werden. Eine Therapie mit Diuretika, Bronchodilatoren oder Kalzium-Sensitizer könnte zu einer Senkung oder Steigerung der NT-proBNP-Konzentration geführt haben. Ein Effekt der Medikation auf die NT-proBNP-Konzentration wurde in der Humanmedizin sowie beim Hund bereits nachgewiesen (TSUTAMOTO et al. 2001, ANAND et al. 2003, ATKINSON et al. 2009, ZILE et al. 2016).

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die Proben über einen Zeitraum von vier Jahren und neun Monaten gesammelt und asserviert wurden. Beim Menschen wurde bisher der Einfluss der Aufbewahrung über zwei Jahre untersucht und es wurde keine Beeinflussung der NT-proBNP-Konzentration festgestellt (CAULIEZ et al. 2008). Studien über den Einfluss von Langzeit-Aufbewahrung auf die Konzentration von NT-proBNP in felinem Blut wurden bisher jedoch noch nicht durchgeführt.

Des Weiteren wurde die Blutprobenentnahme, die Blutprobenasservierung sowie die Durchführung des NT-proBNP-Schnelltests, sofern dieser im Rahmen der Notfalldiagnostik durchgeführt wurde, von unterschiedlichen Personen durchgeführt. Die genannten Prozeduren wurden auf Grundlage einer Standardvorgehensweise sowie nach Anweisung des Herstellers durchgeführt, jedoch kann dies trotzdem zu Abweichungen geführt haben.

Eine weitere Diskrepanz könnte die Tatsache darstellen, dass der NT-proBNP-Schnelltest dafür vorgesehen ist, direkt nach Blutentnahme durchgeführt zu werden. In der vorliegenden Studie wurde der Test bei der Mehrheit der Patienten jedoch erst nach Abschluss der Patientenrekrutierung durchgeführt. Zukünftige Studien, die diesen Aspekt beachten, wären von großem Interesse.

Bei der Messung des quantitativen NT-proBNP-Werts war der gemessene Bereich auf ein Intervall von 24–1500 pmol/l beschränkt. Dies könnte zu einer Unterschätzung des medianen NT-proBNP-Wertes geführt haben. Da die Studie außerdem auf eine einzelne NT-proBNP-Messung ausgerichtet war, wurden die wöchentliche und tägliche Variabilität der Konzentration nicht untersucht. Dies stellt eine weitere Limitation dar und könnten Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Die Variationskoeffizienten bei gesunde Katzen für die wöchentliche Variabilität liegen bei 21,2 % und die tägliche Variabilität bei 13,1 % (HARRIS et al. 2017). Bei Katzen im Herzversagen könnten die Variabilität noch höher liegen

oder aber eine gleiche Variabilität aufweisen. Untersuchungen hierzu haben bisher noch nicht stattgefunden. Nichtsdestotrotz konnte aber anhand einer Einzelmessung eine Unterscheidung zwischen Katzen mit respiratorischer von Katzen mit kardialer Dyspnoe stattfinden.

Die Einteilung der Patienten in die K- und NK-Gruppe erfolgte auf Grundlage der echokardiografischen Untersuchung in Kombination mit Röntgen des Thorax sowie Ansprechen auf eine diuretische Therapie. Die Echokardiografie wurde pro Patient von je einem der vier Kardiologen/innen durchgeführt. Die Inter- und Intra-Observer-Variabilität wurde nicht untersucht. Eine Studie hat gezeigt, dass die Intra- und Inter-Observer-Variabilität zwischen 14,9–22,6 % liegt (CHETBOUL et al. 2003). Aufgrund dessen könnte eine Fehlklassifizierung bei Patienten mit grenzwertigen Messwerten erfolgt sein. Des Weiteren wurde bei manchen Patienten die Ultraschalluntersuchung erst nach dem Start der Entwässerungstherapie durchgeführt. Dies könnte zu einer Unterschätzung der LA/Ao-Ratio geführt haben. In zwei Studien an Hunden konnte diese Hypothese jedoch nicht bewiesen werden. Weder die einmalige orale noch die parenterale Gabe von Diuretika führte zu einer signifikanten Veränderung der LA/Ao-Ratio (SUZUKI et al. 2011, SUZUKI et al. 2013). Studien an Katzen existieren aktuell zu diesem Sachverhalt noch nicht. Um jedoch eine Fehlklassifizierung aufgrund einer Unterschätzung der LA/Ao-Ratio nach Entwässerung entgegenzuwirken, wurde zur Diagnosestellung auch die Auswertung der Röntgenuntersuchung sowie die Besserung auf diuretische Therapie mit einbezogen.

Aufgrund des kritischen Zustands bei der Mehrheit der Katzen in Kombination mit Unkooperativität konnte die Blutdruckmessung nur bei 19,6 % aller Patienten durchgeführt werden. Eine Hypertension zeigte in einer Studie einen deutlichen Einfluss auf die NT-proBNP-Konzentration (LALOR et al. 2009). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei manchen Patienten durch eine nicht erfasste vorliegende Hypertension die NT-proBNP-Werte erhöht waren.

Als letzte Limitation ist zu nennen, dass mit den durchgeführten Untersuchungen nicht alle möglichen Faktoren, die die Messung von NT-proBNP beeinflussen könnten, erfasst wurden. Bei manchen Patienten konnte die nicht kardiale Diagnose nicht bis ins letzte Detail gestellt werden. Bei einigen kardialen Patienten konnten begleitende nicht kardiale Ursachen nicht bis ins Letzte ausgeschlossen werden. Dies ließ sich jedoch aufgrund des klinischen Zustandes

mancher Patienten sowie aufgrund der finanziellen Mittel nicht umsetzen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ein häufiger Vorstellungsgrund bei Katzen in der tierärztlichen Praxis und Klinik ist akute Atemnot (ROZANSKI und CHAN 2005). Eine schnelle und korrekte Diagnose ist für den weiteren klinischen Verlauf des Patienten essentiell. Der aktuelle Goldstandard zur Diagnose einer Herzerkrankung ist die Echokardiografie meist in Kombination mit Thoraxröntgen (LUIS FUENTES et al. 2020). Die Durchführung dieser Untersuchungen ist jedoch meist durch den klinisch instabilen und dyspnöischen Zustand der Patienten limitiert und aufgrund fehlender Fachkräfte im Notdienst oft nicht möglich.

In vorherigen Studien wurde bereits herausgefunden, dass die quantitativen NT-proBNP-Werte bei Patienten mit kardialer Erkrankung höher sind als bei gesunden Patienten. Dies trifft sowohl auf Patienten mit als auch ohne Symptome zu (CONNOLLY et al. 2008, FOX et al. 2009, FOX et al. 2011, WESS et al. 2011). Ein Nachteil des quantitativen NT-proBNP-Tests ist die lange Zeitspanne bis zum Erhalt der Ergebnisse. Ein schneller, kostengünstiger, einfach durchzuführender und mit wenig Stress für den Patienten verbundener Test wäre in Notfallsituationen von großem Vorteil. Der semiquantitative NT-proBNP-Schnelltest bietet dies alles.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob sich der semiquantitative NT-proBNP-Schnelltest eignet, um in Notfallsituationen bei Katzen mit Atemnot jene mit respiratorischer Dyspnoe von jenen mit kardialer Dyspnoe zu unterscheiden und den Schnelltest mit der quantitativen NT-proBNP-Messung zu vergleichen. Es wurden zwischen 2014 und 2019 107 Patienten mit Atemnot an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München im Notdienst und in der kardiologischen Sprechstunde in die Studie eingeschlossen. Anhand der echokardiografischen Untersuchung wurde bei 67 Patienten eine kardiale Dyspnoe und bei 40 Patienten eine respiratorische Dyspnoe diagnostiziert. Im Anschluss erfolgte die Durchführung des quantitativen Feline Cardiopet[®] proBNP Tests der zweiten Generation der Firma IDEXX und des semiquantitativen SNAP[®] Feline NT-proBNP-Schnelltests der Firma IDEXX. Beide Tests wurden miteinander verglichen.

Patienten der NK-Gruppe zeigten mit einem medianen Wert von 95 pmol/l statistisch signifikant niedrigere quantitative NT-proBNP-Werte als Patienten der K-Gruppe, die einen medianen Wert von 1500 pmol/l aufwiesen. Eine Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe war bei einem errechneten optimalen Cut-off-Wert von 319 pmol/l mit einer Sensitivität von 92,5 % und einer Spezifität von 90,0 % möglich. Anhand des quantitativen NT-proBNP-Labortests wurden 91,6 % der Patienten richtig klassifiziert. Es konnte eine positive Korrelation zwischen der NT-proBNP-Konzentration und den echokardiografischen Messwerten IVSd, LVPWd und LA/Ao-Ratio ermittelt werden. Zwischen NT-proBNP und den Messwerten LVIDd und LVIDs wurde keine Korrelation festgestellt.

Der NT-proBNP-Schnelltest erlaubte die richtige Einordnung von 89,7 % aller Patienten. Es wurden eine Sensitivität von 98,5 % und eine Spezifität von 75,0 % errechnet. Lediglich ein Patient der K-Gruppe zeigte im Schnelltest ein negatives Ergebnis. In der NK-Gruppe zeigten zehn Patienten ein falsch-positives Ergebnis. Bei der Hälfte dieser zehn Patienten konnte neben der nicht kardialen Diagnose eine begleitende linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden.

Für die klinische Anwendung bedeutet dies, dass ein negatives Ergebnis des NT-proBNP-Schnelltests eine kardiale Ursache für Dyspnoe nahezu ausschließt. Bei einem positiven Ergebnis sollte auf Verdacht mit einer diuretischen Therapie begonnen werden, eine nicht kardiale Ursache, die ebenfalls zu einer Erhöhung von NT-proBNP führen kann, kann dabei jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sollte sich der Zustand des Patienten infolge der Therapie nicht verbessern, so sollten weiterführende Untersuchungen angeschlossen werden. Die Echokardiografie als Methode der Wahl zur Diagnose einer kardialen Erkrankung kann durch die Anwendung des Schnelltests nicht ersetzt werden. Der Schnelltest stellt jedoch für die initiale Therapie unter Beachtung von möglichen kardialen Begleiterkrankungen oder des Vorhandenseins einer Hyperthyreose ein gutes Diagnostikum dar.

Im Vergleich schnitten der semiquantitative Schnelltest und der quantitative Labortest ähnlich ab. Der semiquantitative NT-proBNP-Schnelltest eignet sich bei Katzen mit Atemnot gut zur Unterscheidung einer kardialen von einer respiratorischen Dyspnoe in Notfallsituationen

VII. SUMMARY

Acute feline dyspnea is a common presenting complaint in veterinary practice (ROZANSKI und CHAN 2005). A fast and correct diagnosis is essential for the outcome of the patient. The current gold standard for the diagnosis of a cardiac disease is echocardiography, often in combination with thoracic x-ray (LUIS FUENTES et al. 2020). However, the performance of these examinations is usually limited by the clinically unstable and dyspneic condition of the patient.

Previous studies have shown that quantitative NT-proBNP levels are higher in patients with cardiac disease than in healthy patients. (CONNOLLY et al. 2008, FOX et al. 2009, FOX et al. 2011, WESS et al. 2011). Nevertheless, this test is not recommended in cats with respiratory distress for therapeutic decision-making due to delayed test results. A test that is rapid, cheap and easy to perform without further stress to the patient would be of great benefit in veterinary emergency medicine. The semiquantitative NT-proBNP-point-of-care-test (NT-proBNP-POC-test) offers these characteristics

The aim of the present study was to investigate whether the semiquantitative NT-proBNP-POC-test is suitable to differentiate cats with respiratory dyspnea from those with cardiac dyspnea presenting as emergency patients and to compare those results with the results of the quantitative NT-proBNP laboratory test. The study was conducted at the emergency and cardiology department of the Small animal clinic of the LMU Munich. Between 2014 and 2019 107 patients with respiratory distress were included. Based on echocardiographic examination the patients were divided into two groups: the cardiac group (C-Group) and the noncardiac group (NC-group). The C-group included 67 patients and the NC-group 40 patients. The quantitative Feline Cardiopet® proBNP test of the 2nd generation from IDEXX and the semiquantitative SNAP® Feline NT-proBNP-test from IDEXX were performed. Both tests were compared with each other.

Patients in the NC-group, with a median value of NT-proBNP of 95 pmol/l, showed statistically significantly lower quantitative values than patients in the C-group, who had a median value of 1500 pmol/l. Differentiation between cardiac and noncardiac dyspnea was possible using a calculated optimal cut-off value of 319 pmol/l with a sensitivity of 92.5 % and a specificity of 90.0 %. Based on the

quantitative NT-proBNP laboratory test, 91.6 % of the patients were correctly classified. A positive correlation between NT-proBNP concentration and echocardiographic measurements IVSd, LVPWd, and LA/Ao-ratio was determined. No correlation was found between NT-proBNP and the LVIDd and LVIDs measurements.

The semiquantitative NT-proBNP-POC-test allowed the correct classification of 89.7 % of all patients. Sensitivity was 98.5 % and specificity 75.0 %. Only one patient in the C-group showed a negative result in the NT-proBNP-POC-test. In the NC-group, ten patients had a false positive result. In half of these ten patients echocardiography revealed concomitant left ventricular hypertrophy in addition to the diagnosis of respiratory dyspnea.

In conclusion, a negative result almost perfectly excludes a cardiac cause of dyspnea. In case of a positive result, diuretic therapy should be started, but a non-cardiac cause, which may also lead in a few cases to an elevation of NT-proBNP, cannot be excluded. Therefore, if the patient's condition does not improve as a result of diuretic therapy, further investigations should be followed. Echocardiography as the method of choice for the diagnosis of cardiac disease cannot be replaced by the use of the NT-proBNP-POC-test. This study proofs the NT-proBNP-POC-test as a reliable diagnostic tool to support the decision-making for the initial therapy, taking into account possible concomitant cardiac diseases or the presence of hyperthyroidism.

The semiquantitative NT-proBNP-POC-test and the quantitative NT-proBNP laboratory test performed similarly. Therefore, the semiquantitative NT-proBNP-POC-test can be used to differentiate cardiac from respiratory dyspnea in case of emergency.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abbott JA, MacLean HN

Two-dimensional echocardiographic assessment of the feline left atrium.

J Vet Intern Med. 2006; 20(1): 111-119

Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC

Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones.

Br Heart J. 1993; 70(4): 357-362

Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN

Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT).

Circulation. 2003; 107(9): 1278-1283

Andreu A, Guglin M

Exaggerated NT-proBNP production in patients with hematologic malignancies: a case series.

Congest Heart Fail. 2012; 18(6): 333-336

Angelini A, Calzolari V, Thiene G, Boffa GM, Valente M, Daliento L, Basso C, Calabrese F, Razzolini R, Livi U, Chioin R

Morphologic spectrum of primary restrictive cardiomyopathy.

Am J Cardiol. 1997; 80(8): 1046-1050

Atkins CE, Gallo AM, Kurzman ID, Cowen P

Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989).

J Am Vet Med Assoc. 1992; 201(4): 613-618

Atkinson KJ, Fine DM, Thombs LA, Gorelick JJ, Durham HE

Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs.

J Vet Intern Med. 2009; 23(6): 1190-1196

Backlund B, Zoran DL, Nabity MB, Norby B, Bauer JE

Effects of dietary protein content on renal parameters in normal cats.

J Feline Med Surg. 2011; 13(10): 698-704

Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr.

The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level.

Am J Cardiol. 2008; 101(3a): 43-48

Bahrami S, Pelinka L, Khadem A, Maitzen S, Hawa G, van Griensven M, Redl H

Circulating NT-proCNP predicts sepsis in multiple-traumatized patients without traumatic brain injury.

Crit Care Med. 2010; 38(1): 161-166

Baty CJ, Malarkey DE, Atkins CE, DeFrancesco TC, Sidley J, Keene BW

Natural history of hypertrophic cardiomyopathy and aortic thromboembolism in a family of domestic shorthair cats.

J Vet Intern Med. 2001; 15(6): 595-599

Baumwart RD, Meurs KM

Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

Am J Vet Res. 2005; 66(12): 2086-2089

Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordoñez-Llanos J, Santaló M, Pinto YM, Januzzi JL, Jr.

Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea.

Arch Intern Med. 2007; 167(4): 400-407

Beaulieu P, Cardinal R, Pagé P, Francoeur F, Tremblay J, Lambert C

Positive chronotropic and inotropic effects of C-type natriuretic peptide in dogs.

Am J Physiol. 1997; 273(4): H1933-1940

Benigni L, Morgan N, Lamb CR

Radiographic appearance of cardiogenic pulmonary oedema in 23 cats.

J Small Anim Pract. 2009; 50(1): 9-14

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT,

Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P

Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association.

Circulation. 2018; 137(12): e67-e492

Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study.

J Am Coll Cardiol. 2010; 55(7): 645-653

Best PJ, Burnett JC, Wilson SH, Holmes DR, Jr., Lerman A

Dendroaspis natriuretic peptide relaxes isolated human arteries and veins.

Cardiovasc Res. 2002; 55(2): 375-384

Biondo AW, Ehrhart EJ, Sisson DD, Bulmer BJ, De Morais HS, Solter PF

Immunohistochemistry of atrial and brain natriuretic peptides in control cats and cats with hypertrophic cardiomyopathy.

Vet Pathol. 2003; 40(5): 501-506

Biondo AW, Liu ZL, Wiedmeyer CE, de Morais HS, Sisson DD, Solter PE

Genomic sequence and cardiac expression of atrial natriuretic peptide in cats.

Am J Vet Res. 2002; 63(2): 236-240

Bonagura JD

Feline echocardiography.

J Feline Med Surg. 2000; 2(3): 147-151

Boon JA

Myocardial Diseases

In Boon JA: Veterinary Echocardiography, Chichester (UK), Wiley-Blackwell, 2011

Borgeat K, Casamian-Sorrosal D, Helps C, Luis Fuentes V, Connolly DJ

Association of the myosin binding protein C3 mutation (MYBPC3 R820W) with cardiac death in a survey of 236 Ragdoll cats.

J Vet Cardiol. 2014; 16(2): 73-80

Borgeat K, Connolly DJ, Luis Fuentes V

Cardiac biomarkers in cats.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S74-86

Borgeat K, Stern J, Meurs KM, Fuentes VL, Connolly DJ

The influence of clinical and genetic factors on left ventricular wall thickness in Ragdoll cats.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S258-267

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(1): 26-32

Bruins S, Fokkema MR, Römer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM, Muskiet FA

High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure.

Clin Chem. 2004; 50(11): 2052-2058

Brusq JM, Mayoux E, Guigui L, Kirilovsky J

Effects of C-type natriuretic peptide on rat cardiac contractility.

Br J Pharmacol. 1999; 128(1): 206-212

Burke MA, Cotts WG

Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions.

Heart Fail Rev. 2007; 12(1): 23-36

Cahill RJ, Pigeon K, Strong-Townsend MI, Drexel JP, Clark GH, Buch JS

Analytical validation of a second-generation immunoassay for the quantification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in canine blood.

J Vet Diagn Invest. 2015; 27(1): 61-67

Carlos Sampedrano C, Chetboul V, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R

Systolic and diastolic myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension.

J Vet Intern Med. 2006; 20(5): 1106-1115

Cauliez B, Guignery J, Marinier S, Mariau I, Lavoinne A

Two-year stability of NT-proBNP in frozen samples using the Roche Elecsys system.

Ann Clin Biochem. 2008; 45(Pt 3): 318-319

Cerbin LP, Ambrosy AP, Greene SJ, Armstrong PW, Butler J, Coles A, DeVore AD, Ezekowitz JA, Hernandez AF, Metra M, Starling RC, Tang W, Teerlink JR, Voors AA, Wu A, O'Connor CM, Mentz RJ

Is Time of the Essence? The Impact of Time of Hospital Presentation in Acute Heart Failure: Insights From ASCEND-HF Trial.

JACC Heart Fail. 2018; 6(4): 298-307

Charmetant X, Pecquet M, Poirié P, Agi D, Aupetit JF, Villar E

Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure .

Clin Nephrol. 2019; 92(2): 65-72

Chen C, Sung KT, Shih SC, Liu CC, Kuo JY, Hou CJ, Hung CL, Yeh HI

Age, Gender and Load-Related Influences on Left Ventricular Geometric Remodeling, Systolic Mid-Wall Function, and NT-ProBNP in Asymptomatic Asian Population.

PLoS One. 2016; 11(6): e0156467

Chen HH, Lainchbury JG, Burnett JC, Jr.

Natriuretic peptide receptors and neutral endopeptidase in mediating the renal actions of a new therapeutic synthetic natriuretic peptide dendroaspis natriuretic peptide.

J Am Coll Cardiol. 2002; 40(6): 1186-1191

Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo JC, Arthaud M, Claessens YE, Ekindjian OG, Riou B, Ray P

B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients.

Clin Biochem. 2008; 41(13): 1049-1054

Chetboul V, Concordet D, Pouchelon JL, Athanassiadis N, Muller C, Benigni L, Munari AC, Lefebvre HP

Effects of inter- and intra-observer variability on echocardiographic measurements in awake cats.

J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2003; 50(6): 326-331

Chetboul V, Passavin P, Trehiou-Sechi E, Gouni V, Poissonnier C, Pouchelon JL, Desquilbet L

Clinical, epidemiological and echocardiographic features and prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: A retrospective study of 92 cases (2001-2015).

J Vet Intern Med. 2019

Chetboul V, Petit A, Gouni V, Trehiou-Sechi E, Misbach C, Balouka D, Carlos Sampedrano C, Pouchelon JL, Tissier R, Abitbol M

Prospective echocardiographic and tissue Doppler screening of a large Sphynx cat population: reference ranges, heart disease prevalence and genetic aspects.

J Vet Cardiol. 2012; 14(4): 497-509

Chetboul V, Serres F, Tissier R, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Poujol L, Hawa G, Pouchelon J

Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease.

J Vet Intern Med. 2009; 23(5): 984-994

Christensen G, Leistad E

Atrial systolic pressure, as well as stretch, is a principal stimulus for release of ANF.

Am J Physiol. 1997; 272(2 Pt 2): H820-826

Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Suda M, Miyazawa T, Nakamura K, Nakao K, Kurihara T, Komatsu Y, Itoh H, Tanaka K, Saito Y, Katsuki M, Nakao K

Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98(7): 4016-4021

Ciaramella P, Basso C, Di Loria A, Piantedosi D

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy associated with severe left ventricular involvement in a cat.

J Vet Cardiol. 2009; 11(1): 41-45

Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Hjalmarson A, Korewicki J, Lindberg M, Ranjith N, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J

Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic

heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure).

J Am Coll Cardiol. 2009; 54(20): 1850-1859

Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M

Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review.

Clin Chem. 2007; 53(5): 813-822

Cohen D, Koh GY, Nikonova LN, Porter JG, Maack T

Molecular determinants of the clearance function of type C receptors of natriuretic peptides.

J Biol Chem. 1996; 271(16): 9863-9869

Connolly DJ, Magalhaes RJ, Syme HM, Boswood A, Fuentes VL, Chu L, Metcalf M

Circulating natriuretic peptides in cats with heart disease.

J Vet Intern Med. 2008; 22(1): 96-105

Connolly DJ, Soares Magalhaes RJ, Fuentes VL, Boswood A, Cole G, Boag A, Syme HM

Assessment of the diagnostic accuracy of circulating natriuretic peptide concentrations to distinguish between cats with cardiac and non-cardiac causes of respiratory distress.

J Vet Cardiol. 2009; 11 Suppl 1: S41-50

Cote E, Manning AM, Emerson D, Laste NJ, Malakoff RL, Harpster NK

Assessment of the prevalence of heart murmurs in overtly healthy cats.

J Am Vet Med Assoc. 2004; 225(3): 384-388

Couto KM, Iazbik MC, Marín LM, Zaldivar-López S, Beal MJ, Gómez Ochoa P, Couto CG

Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in healthy retired racing Greyhounds.

Vet Clin Pathol. 2015; 44(3): 405-409

Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Metcalfe C, Thompson SG, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Sutton GC

Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study.

Eur Heart J. 2002; 23(11): 877-885

Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, Luchner A, McDonagh T, Mair J, Nieminen M, Francis G

Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing.

Eur Heart J. 2003; 24(19): 1710-1718

Daisenberger P

Nt-proBNP-Mesung bei verschiedenen Schweregraden der hypertrophen Kardiomyopathie, anderen Kardiomyopathien sowie zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe. [Hochschulschrift, Dissertation]

, München: Ludwig-Maximilians-Universität, 2009

Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS

How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study.

Am Heart J. 2006; 151(5): 999-1005

Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH, Jr., de Lemos JA

Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study.

Circulation. 2005; 112(14): 2163-2168

de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H

A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats.

Life Sci. 1981; 28(1): 89-94

de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH

B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease.

Lancet. 2003; 362(9380): 316-322

de Lima GV, Ferreira FDS

N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review.

Vet World. 2017; 10(9): 1072-1082

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(2): 243-250

Del Ry S, Cabiati M, Lionetti V, Emdin M, Recchia FA, Giannessi D

Expression of C-type natriuretic peptide and of its receptor NPR-B in normal and failing heart.

Peptides. 2008; 29(12): 2208-2215

Del Ry S, Cabiati M, Vozzi F, Battolla B, Caselli C, Forini F, Segnani C, Prescimone T, Giannessi D, Mattii L

Expression of C-type natriuretic peptide and its receptor NPR-B in cardiomyocytes.

Peptides. 2011; 32(8): 1713-1718

Dickey DM, Flora DR, Bryan PM, Xu X, Chen Y, Potter LR

Differential regulation of membrane guanylyl cyclases in congestive heart failure: natriuretic peptide receptor (NPR)-B, Not NPR-A, is the predominant natriuretic peptide receptor in the failing heart.

Endocrinology. 2007; 148(7): 3518-3522

Dickson D, Little CJL, Harris J, Rishniw M

Rapid assessment with physical examination in dyspnoeic cats: the RAPID CAT study.

Journal of Small Animal Practice. 2018; 59(2): 75-84

Doi K, Ikeda T, Itoh H, Ueyama K, Hosoda K, Ogawa Y, Yamashita J, Chun TH, Inoue M, Masatsugu K, Sawada N, Fukunaga Y, Saito T, Sone M, Yamahara K, Kook H, Komeda M, Ueda M, Nakao K

C-type natriuretic peptide induces redifferentiation of vascular smooth muscle cells with accelerated reendothelialization.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21(6): 930-936

Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA, Nagueh SF

Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure.

J Am Coll Cardiol. 2005; 45(8): 1223-1226

Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P

How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review.

Bmj. 2005; 330(7492): 625

Dow SW, Fettman MJ, Smith KR, Ching SV, Hamar DW, Rogers QR

Taurine depletion and cardiovascular disease in adult cats fed a potassium-depleted acidified diet.

Am J Vet Res. 1992; 53(3): 402-405

Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW

The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction.

J Am Coll Cardiol. 2000; 35(3): 681-689

Drourr L, Lefbom BK, Rosenthal SL, Tyrrell WD, Jr.

Measurement of M-mode echocardiographic parameters in healthy adult Maine Coon cats.

J Am Vet Med Assoc. 2005; 226(5): 734-737

Duler L, Scollan KF, LeBlanc NL

Left atrial size and volume in cats with primary cardiomyopathy with and without congestive heart failure.

J Vet Cardiol. 2019; 24: 36-47

Dussaule JC, Stefanski A, Béa ML, Ronco P, Ardaillou R

Characterization of neutral endopeptidase in vascular smooth muscle cells of rabbit renal cortex.

Am J Physiol. 1993; 264(1 Pt 2): F45-52

Egenvall A, Nødtvedt A, Häggström J, Ström Holst B, Möller L, Bonnett BN

Mortality of life-insured Swedish cats during 1999-2006: age, breed, sex, and diagnosis.

J Vet Intern Med. 2009; 23(6): 1175-1183

Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.

Eur Heart J. 2008; 29(2): 270-276

Elsner D, Muders F, Müntze A, Kromer EP, Forssmann WG, Riegger GA

Efficacy of prolonged infusion of urodilatin [ANP-(95-126)] in patients with congestive heart failure.

Am Heart J. 1995; 129(4): 766-773

Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Nicholls MG

Natriuretic hormones.

Endocrinol Metab Clin North Am. 1995; 24(3): 481-509

Ettinger SJ, Farace G, Forney SD, Frye M, Beardow A

Evaluation of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with and without cardiac disease.

J Am Vet Med Assoc. 2012; 240(2): 171-180

Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, Lok DJ, Crijns HJ, van Kraaij DJ, de Jonge N, Meeder JG, Prins M, Pinto YM

Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRo-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study.

J Am Coll Cardiol. 2010; 56(25): 2090-2100

Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Jr., Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O'Connor CM

Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial.

Jama. 2017; 318(8): 713-720

Ferasin L

Feline myocardial disease. 1: Classification, pathophysiology and clinical presentation.

J Feline Med Surg. 2009; 11(1): 3-13

Ferasin L, Sturgess CP, Cannon MJ, Caney SM, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR

Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994-2001).

J Feline Med Surg. 2003; 5(3): 151-159

Fine DM, DeClue AE, Reiner CR

Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease.

J Am Vet Med Assoc. 2008; 232(11): 1674-1679

Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ

The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties.

Biochem Biophys Res Commun. 1983; 117(3): 859-865

Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB

Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry.

J Am Coll Cardiol. 2007; 50(8): 768-777

Forssmann W, Meyer M, Forssmann K

The renal urodilatin system: clinical implications.

Cardiovasc Res. 2001; 51(3): 450-462

Forssmann WG, Richter R, Meyer M

The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system.

Histochem Cell Biol. 1998; 110(4): 335-357

Fox PR

Feline Cardiomyopathies

In Fox PR, Sisson D and Moïse NS: Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, Philadelphia, Saunders, 1999

Fox PR

Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates.

J Vet Cardiol. 2003; 5(2): 39-45

Fox PR

Endomyocardial fibrosis and restrictive cardiomyopathy: pathologic and clinical features.

J Vet Cardiol. 2004; 6(1): 25-31

Fox PR, Basso C, Thiene G, Maron BJ

Spontaneously occurring restrictive nonhypertrophied cardiomyopathy in domestic cats: a new animal model of human disease.

Cardiovasc Pathol. 2014; 23(1): 28-34

Fox PR, Keene BW, Lamb K, Schober KE, Chetboul V, Luis Fuentes V, Payne JR, Wess G, Hogan DF, Abbott JA, Häggström J, Culshaw G, Fine-Ferreira D, Cote E, Trehou-Sechi E, Motsinger-Reif AA, Nakamura RK, Singh M, Ware WA, Riesen SC, Borgarelli M, Rush JE, Vollmar A, Lesser MB, Van Israel N, Lee PM, Bulmer B, Santilli R, Bossbaly MJ, Quick N, Bussadori C, Bright J, Estrada AH, Ohad DG, Del Palacio MJF, Brayley JL, Schwartz DS, Gordon SG, Jung S, Bove CM, Brambilla PG, Moïse NS, Stauthammer C, Quintavalla C, Manczur F, Stepien RL, Mooney C, Hung YW, Lobetti R, Tamborini A, Oyama MA, Komolov A, Fujii Y, Pariaut R, Uechi M, Yukie Tachika Ohara V

Long-term incidence and risk of noncardiovascular and all-cause mortality in apparently healthy cats and cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy.

J Vet Intern Med. 2019; 33(6): 2572-2586

Fox PR, Liu SK, Maron BJ

Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease.

Circulation. 1995; 92(9): 2645-2651

Fox PR, Maron BJ, Basso C, Liu SK, Thiene G

Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: A new animal model similar to the human disease.

Circulation. 2000; 102(15): 1863-1870

Fox PR, Oyama MA, Hezzell MJ, Rush JE, Nguyenba TP, DeFrancesco TC, Lehmkuhl LB, Kellihan HB, Bulmer B, Gordon SG, Cunningham SM, MacGregor J, Stepien RL, Lefbom B, Adin D, Lamb K

Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay.

J Vet Intern Med. 2015; 29(1): 171-179

Fox PR, Oyama MA, Reynolds C, Rush JE, DeFrancesco TC, Keene BW, Atkins CE, Macdonald KA, Schober KE, Bonagura JD, Stepien RL, Kellihan HB, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Lefbom BK, Moïse NS, Hogan DF

Utility of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) to distinguish between congestive heart failure and non-cardiac causes of acute dyspnea in cats.

J Vet Cardiol. 2009; 11 Suppl 1: S51-61

Fox PR, Rush JE, Reynolds CA, Defrancesco TC, Keene BW, Atkins CE, Gordon SG, Schober KE, Bonagura JD, Stepien RL, Kellihan HB, Macdonald KA, Lehmkuhl LB, Nguyenba TP, Sydney Moise N, Lefbom BK, Hogan DF, Oyama MA

Multicenter evaluation of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-pro BNP) as a biochemical screening test for asymptomatic (occult) cardiomyopathy in cats.

J Vet Intern Med. 2011; 25(5): 1010-1016

Freeman LM, Rush JE, Meurs KM, Bulmer BJ, Cunningham SM

Body size and metabolic differences in Maine Coon cats with and without hypertrophic cardiomyopathy.

J Feline Med Surg. 2013; 15(2): 74-80

Freeman LM, Rush JE, Stern JA, Huggins GS, Maron MS

Feline Hypertrophic Cardiomyopathy: A Spontaneous Large Animal Model of Human HCM.

Cardiol Res. 2017; 8(4): 139-142

Fries R, Heaney AM, Meurs KM

Prevalence of the myosin-binding protein C mutation in Maine Coon cats.

J Vet Intern Med. 2008; 22(4): 893-896

Gagelmann M, Hock D, Forssmann WG

Urodilatin (CDD/ANP-95-126) is not biologically inactivated by a peptidase from dog kidney cortex membranes in contrast to atrial natriuretic peptide/cardiodylatin (alpha-hANP/CDD-99-126).

FEBS Lett. 1988; 233(2): 249-254

Gaggin HK, Januzzi JL, Jr.

Biomarkers and diagnostics in heart failure.

Biochim Biophys Acta. 2013; 1832(12): 2442-2450

Gaggin HK, Truong QA, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Parks KA, Sullivan DA, Chen-Tournoux A, Moore SA, Richards AM, Troughton RW, Lainchbury JG, Weiner RB, Baggish AL, Semigran MJ, Januzzi JL, Jr.

Characterization and prediction of natriuretic peptide "nonresponse" during heart failure management: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) and the NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death (BATTLESCARRED) study.

Congest Heart Fail. 2013; 19(3): 135-142

Gavaghan BJ, Kittleson MD, Fisher KJ, Kass PH, Gavaghan MA

Quantification of left ventricular diastolic wall motion by Doppler tissue imaging in healthy cats and cats with cardiomyopathy.

Am J Vet Res. 1999; 60(12): 1478-1486

Gergei I, Krämer BK, Scharnagl H, Stojakovic T, März W

Renal function, N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide, propeptide big-endothelin and patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Peptides. 2019; 111: 112-117

Ghane ShahrbaF F, Assadi F

Drug-induced renal disorders.

J Renal Inj Prev. 2015; 4(3): 57-60

Gimeno E, Gómez M, González JR, Comín J, Alvarez-Larrán A, Sánchez-González B, Molina L, Domingo-Domenech E, Garcia-Pallarols F, Pedro C, Abella E, Vilaplana C, de Sanjosé S, Besses C, Salar A

NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma.

Leuk Res. 2011; 35(6): 715-720

Gompf R

History and Physical Examination

In Smith F, Tilley L, Oyama M and Sleeper M: Manual of Canine and Feline Cardiology St.Louis (MO), Saunders Elsevier 2015

Gouni V, Chetboul V, Pouchelon JL, Carlos Sampedrano C, Maurey C, Lefebvre HP

Azotemia in cats with feline hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and relationships with echocardiographic variables.

J Vet Cardiol. 2008; 10(2): 117-123

Goutal CM, Keir I, Kenney S, Rush JE, Freeman LM

Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008).

J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2010; 20(3): 330-337

Gow DJ, Gow AG, Bell R, Spratt D, Cash R, Ricketts S, Archer J, Mellanby RJ

Serum cardiac troponin I in dogs with primary immune-mediated haemolytic

anaemia.

J Small Anim Pract. 2011; 52(5): 259-264

Granstrom S, Godiksen MT, Christiansen M, Pipper CB, Willesen JL, Koch J

Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a cohort of British Shorthair cats in Denmark.

J Vet Intern Med. 2011; 25(4): 866-871

Gruden G, Landi A, Bruno G

Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research.

Diabetes Care. 2014; 37(11): 2899-2908

Guglielmini C, Diana A

Thoracic radiography in the cat: Identification of cardiomegaly and congestive heart failure.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S87-101

Gundler S, Tidholm A, Häggström J

Prevalence of myocardial hypertrophy in a population of asymptomatic Swedish Maine coon cats.

Acta Vet Scand. 2008; 50(1): 22

Häggström J, Hansson K, Karlberg BE, Kwart C, Olsson K

Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels.

Am J Vet Res. 1994; 55(5): 698-703

Häggström J, Hansson K, Kwart C, Pedersen HD, Vuolteenaho O, Olsson K

Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease.

J Vet Cardiol. 2000; 2(1): 7-16

Häggström J, Luis Fuentes V, Wess G

Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S134-149

Hall C

Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP.

Eur J Heart Fail. 2004; 6(3): 257-260

Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Yu S, Jewell DE

Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides.

Vet J. 2014; 202(3): 588-596

Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y, et al.

Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction.

Circulation. 1995; 92(6): 1558-1564

Hama N, Itoh H, Shirakami G, Suga S, Komatsu Y, Yoshimasa T, Tanaka I, Mori K, Nakao K

Detection of C-type natriuretic peptide in human circulation and marked increase of plasma CNP level in septic shock patients.

Biochem Biophys Res Commun. 1994; 198(3): 1177-1182

Hambrook LE, Bennett PF

Effect of pimobendan on the clinical outcome and survival of cats with non-auricular responsive dilated cardiomyopathy.

J Feline Med Surg. 2012; 14(4): 233-239

Hanås S, Holst BS, Höglund K, Häggström J, Tidholm A, Ljungvall I

Effect of feline characteristics on plasma N-terminal-prohormone B-type natriuretic peptide concentration and comparison of a point-of-care test and an ELISA test.

J Vet Intern Med. 2020

Hansson K, Haggstrom J, Kwart C, Lord P

Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement.

Vet Radiol Ultrasound. 2002; 43(6): 568-575

Harris AN, Beatty SS, Estrada AH, Winter B, Bohannon M, Sosa I, Hanscom J, Mainville CA, Gallagher AE

Investigation of an N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide Point-of-Care ELISA in Clinically Normal Cats and Cats With Cardiac Disease.

J Vet Intern Med. 2017; 31(4): 994-999

Harris AN, Estrada AH, Gallagher AE, Winter B, Lamb KE, Bohannon M, Hanscom J, Mainville CA

Biologic variability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in adult healthy cats.

J Feline Med Surg. 2017; 19(2): 216-223

Harvey AM, Battersby IA, Faena M, Fewes D, Darke PG, Ferasin L

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in two cats.

J Small Anim Pract. 2005; 46(3): 151-156

Hashimoto Y, Nakao K, Hama N, Imura H, Mori S, Yamaguchi M, Yasuhara M, Hori R

Clearance mechanisms of atrial and brain natriuretic peptides in rats.

Pharm Res. 1994; 11(1): 60-64

Hassdenteufel E, Henrich E, Hildebrandt N, Stosic A, Schneider M

Assessment of circulating N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentration to differentiate between cardiac from noncardiac causes of pleural effusion in cats.

J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2013; 23(4): 416-422

Haßdenteufel E, Kresken JG, Henrich E, Hildebrandt N, Schneider C, Stosic A, Schneider M

[NT-proBNP as a diagnostic marker in dogs with dyspnea and in asymptomatic dogs with heart murmur].

Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 2012; 40(3): 171-179

Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grünert A

Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure.

Clin Cardiol. 1993; 16(7): 553-557

Herndon WE, Rishniw M, Schrope D, Sammarco CD, Boddy KN, Sleeper MM

Assessment of plasma cardiac troponin I concentration as a means to differentiate cardiac and noncardiac causes of dyspnea in cats.

J Am Vet Med Assoc. 2008; 233(8): 1261-1264

Hezzell MJ, Rush JE, Humm K, Rozanski EA, Sargent J, Connolly DJ, Boswood A, Oyama MA

Differentiation of Cardiac from Noncardiac Pleural Effusions in Cats using Second-Generation Quantitative and Point-of-Care NT-proBNP Measurements.

J Vet Intern Med. 2016; 30(2): 536-542

Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, Januzzi J, Rosenberg J, Senior R, Richards M

Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care.

Eur Heart J. 2010; 31(15): 1881-1889

Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, Ali U, Bustamam A, Sohel N, McKelvie R, Balion C, Raina P

Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence.

Heart Fail Rev. 2014; 19(4): 421-438

Hirose M, Furukawa Y, Kurogouchi F, Nakajima K, Miyashita Y, Chiba S

C-type natriuretic peptide increases myocardial contractility and sinus rate mediated by guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors in isolated, blood-perfused dog heart preparations.

J Pharmacol Exp Ther. 1998; 286(1): 70-76

Hori Y, Uchide T, Saitoh R, Thoei D, Uchida M, Yoshioka K, Chikazawa S, Hoshi F

Diagnostic utility of NT-proBNP and ANP in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension.

Vet J. 2012; 194(2): 215-221

Hori Y, Yamano S, Iwanaga K, Kano T, Tanabe M, Uechi M, Kanai K, Nakao R, Hoshi F, Higuchi S

Evaluation of plasma C-terminal atrial natriuretic peptide in healthy cats and cats with heart disease.

J Vet Intern Med. 2008; 22(1): 135-139

Horio T, Tokudome T, Maki T, Yoshihara F, Suga S, Nishikimi T, Kojima M, Kawano Y, Kangawa K

Gene expression, secretion, and autocrine action of C-type natriuretic peptide in cultured adult rat cardiac fibroblasts.

Endocrinology. 2003; 144(6): 2279-2284

Houben AJ, van der Zander K, de Leeuw PW

Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology.

Fundam Clin Pharmacol. 2005; 19(4): 411-419

Hsu A, Kittleson MD, Paling A

Investigation into the use of plasma NT-proBNP concentration to screen for feline hypertrophic cardiomyopathy.

J Vet Cardiol. 2009; 11 Suppl 1: S63-70

Humm K, Hezzell M, Sargent J, Connolly DJ, Boswood A

Differentiating between feline pleural effusions of cardiac and non-cardiac origin using pleural fluid NT-proBNP concentrations.

J Small Anim Pract. 2013; 54(12): 656-661

Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG

Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man.

J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78(6): 1428-1435

Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA

Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment.

Clin Endocrinol (Oxf). 1997; 47(3): 287-296

Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C, Troughton R, Liew OW, Chong JP, Chan SP, Tan LL, Lin WQ, Pemberton CJ, Ooi SB, Richards AM

Superior performance of N-terminal pro brain natriuretic peptide for diagnosis of acute decompensated heart failure in an Asian compared with a Western setting.

Eur J Heart Fail. 2017; 19(2): 209-217

Ichiki T, Dzhojashvili N, Burnett JC, Jr.

Natriuretic peptide based therapeutics for heart failure: Cenderitide: A novel first-in-class designer natriuretic peptide.

Int J Cardiol. 2019; 281: 166-171

Igaki T, Itoh H, Suga SI, Hama N, Ogawa Y, Komatsu Y, Yamashita J, Doi K, Chun TH, Nakao K

Effects of intravenously administered C-type natriuretic peptide in humans: comparison with atrial natriuretic peptide.

Hypertens Res. 1998; 21(1): 7-13

Inoue K, Takei Y

Molecular evolution of the natriuretic peptide system as revealed by comparative genomics.

Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics. 2006; 1(1): 69-76

Janson CO, Hezzell MJ, Oyama MA, Harries B, Drobatz KJ, Reineke EL

Focused cardiac ultrasound and point-of-care NT-proBNP assay in the emergency room for differentiation of cardiac and noncardiac causes of respiratory distress in cats.

J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2020; 30(4): 376-383

Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB

The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study.

Am J Cardiol. 2005; 95(8): 948-954

Januzzi JL, Jr., Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, Nagurney JT, Nowak RM, Pang PS, Patel D, Peacock WF, Rivers EJ, Walters EL, Gaggin HK

N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study.

J Am Coll Cardiol. 2018; 71(11): 1191-1200

Januzzi JL, Jr., Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, Kim HN, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Moore SA, Carlson WD, Lewis GD, Shin J, Sullivan D, Parks K, Wang TJ, Gregory SA, Uthamalingam S, Semigran MJ

Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction.

J Am Coll Cardiol. 2011; 58(18): 1881-1889

Januzzi JL, Jr., Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, Cameron R, Krauser DG, Tung R, Camargo CA, Jr., Lloyd-Jones DM

Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department.

Arch Intern Med. 2006; 166(3): 315-320

Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M

NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study.

Eur Heart J. 2006; 27(3): 330-337

Jensen J, Ma LP, Fu ML, Svaninger D, Lundberg PA, Hammarsten O

Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio.

Clin Res Cardiol. 2010; 99(7): 445-452

John SW, Krege JH, Oliver PM, Hagaman JR, Hodgins JB, Pang SC, Flynn TG, Smithies O

Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension.

Science. 1995; 267(5198): 679-681

Jong P, Vowinkel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV

Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study.

Arch Intern Med. 2002; 162(15): 1689-1694

Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juillière Y

Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study.

J Am Coll Cardiol. 2007; 49(16): 1733-1739

Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U

Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome.

Eur J Heart Fail. 2011; 13(10): 1096-1103

Kashiwagi M, Katafuchi T, Kato A, Inuyama H, Ito T, Hagiwara H, Takei Y, Hirose S

Cloning and properties of a novel natriuretic peptide receptor, NPR-D.

Eur J Biochem. 1995; 233(1): 102-109

Kellihan HB, Mackie BA, Stepien RL

NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension.

J Vet Cardiol. 2011; 13(3): 171-182

Kenny AJ, Bourne A, Ingram J

Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11.

Biochem J. 1993; 291 (Pt 1)(Pt 1): 83-88

Kerr MA, Kenny AJ

The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border.

Biochem J. 1974; 137(3): 477-488

Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ

Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care.

Clin Chem Lab Med. 2014; 52(9): 1341-1346

Kimura K, Yamaguchi Y, Horii M, Kawata H, Yamamoto H, Uemura S, Saito Y

ANP is cleared much faster than BNP in patients with congestive heart failure.

Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63(7): 699-702

Kimura Y, Fukushima R, Hirakawa A, Kobayashi M, Machida N

Epidemiological and clinical features of the endomyocardial form of restrictive cardiomyopathy in cats: a review of 41 cases.

J Vet Med Sci. 2016; 78(5): 781-784

Kittleson M

Feline Myocardial Disease.

In Ettinger S and Feldmann E: Textbook of Veterinary Internal Medicine Bd. 2, St. Louis (MO), Saunders Elsevier 2005

Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, Kittleson JA, Liu SK, Pion PD, Towbin JA

Familial hypertrophic cardiomyopathy in maine coon cats: an animal model of human disease.

Circulation. 1999; 99(24): 3172-3180

Knudsen CW, Clopton P, Westheim A, Klemsdal TO, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel AS, Omland T

Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study.

Ann Emerg Med. 2005; 45(6): 573-580

Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, Felker GM, Hernandez AF

Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims.

Circ Heart Fail. 2011; 4(5): 628-636

Kraus MS, Calvert CA, Jacobs GJ

Hypertrophic cardiomyopathy in a litter of five mixed-breed cats.

J Am Anim Hosp Assoc. 1999; 35(4): 293-296

Krauser DG, Chen AA, Tung R, Anwaruddin S, Baggish AL, Januzzi JL, Jr.

Neither race nor gender influences the usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in dyspneic subjects: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy.

J Card Fail. 2006; 12(6): 452-457

Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A, Tung R, Januzzi JL, Jr.

Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy.

Am Heart J. 2005; 149(4): 744-750

Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Hennen J

Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries.

Arch Intern Med. 1997; 157(1): 99-104

Kuhn H, Beer G, Gietzen F

Definition and classification of cardiomyopathies.

Circulation. 1996; 94(11): 2991-2992

Kuhn M

Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors.

Physiol Rev. 2016; 96(2): 751-804

Kumar R, Grammatikakis N, Chinkers M

Regulation of the atrial natriuretic peptide receptor by heat shock protein 90 complexes.

J Biol Chem. 2001; 276(14): 11371-11375

Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V

Restrictive cardiomyopathy.

N Engl J Med. 1997; 336(4): 267-276

Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM

Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath.

J Am Coll Cardiol. 2003; 42(4): 728-735

Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, Hamid AK, Nicholls MG, Richards AM

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial.

J Am Coll Cardiol. 2009; 55(1): 53-60

Lalor SM, Connolly DJ, Elliott J, Syme HM

Plasma concentrations of natriuretic peptides in normal cats and normotensive and hypertensive cats with chronic kidney disease.

J Vet Cardiol. 2009; 11 Suppl 1: S71-79

Lalor SM, Gunn-Moore DA, Cash R, Foot A, Reed N, Mellanby RJ

Serum Cardiac Troponin I concentrations in cats with anaemia - a preliminary, single-centre observational study.

J Small Anim Pract. 2014; 55(6): 320-322

Latini R, Masson S, Wong M, Barlera S, Carretta E, Staszewsky L, Vago T, Maggioni AP, Anand IS, Tan LB, Tognoni G, Cohn JN

Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure.

Am J Med. 2006; 119(1): 70.e23-30

Laudhittirut T, Rujvipat N, Saringkarisate K, Soponpattana P, Tunwichai T, Surachetpong SD

Accuracy of methods for diagnosing heart diseases in cats.

Vet World. 2020; 13(5): 872-878

Lawler DF, Templeton AJ, Monti KL

Evidence for genetic involvement in feline dilated cardiomyopathy.

J Vet Intern Med. 1993; 7(6): 383-387

Lee CY, Burnett JC, Jr.

Natriuretic peptides and therapeutic applications.

Heart Fail Rev. 2007; 12(2): 131-142

Levin ER, Gardner DG, Samson WK

Natriuretic Peptides.

New England Journal of Medicine. 1998; 339(5): 321-328

Lipinska-Gediga M, Mierzchala M, Durek G

Pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) level in patients with severe sepsis and septic shock: prognostic and diagnostic significance.

Infection. 2012; 40(3): 303-309

Lisy O, Huntley BK, McCormick DJ, Kurlansky PA, Burnett JC, Jr.

Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide: CD-NP.

J Am Coll Cardiol. 2008; 52(1): 60-68

Lisy O, Jougasaki M, Heublein DM, Schirger JA, Chen HH, Wennberg PW, Burnett JC

Renal actions of synthetic dendroaspis natriuretic peptide.

Kidney Int. 1999; 56(2): 502-508

Liu M, Köster LS, Fosgate GT, Chadwick CC, Sanz-González Í, Eckersall PD, Wotton PR, French AT

Cardiovascular-renal axis disorder and acute-phase proteins in cats with congestive heart failure caused by primary cardiomyopathy.

J Vet Intern Med. 2020; 34(3): 1078-1090

Liu SK

Pathology of feline heart diseases.

Vet Clin North Am. 1977; 7(2): 323-339

Liu SK, Maron BJ, Tilley LP

Feline hypertrophic cardiomyopathy: gross anatomic and quantitative histologic features.

Am J Pathol. 1981; 102(3): 388-395

Liu SK, Peterson ME, Fox PR

Hypertropic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat.

J Am Vet Med Assoc. 1984; 185(1): 52-57

Liu SK, Roberts WC, Maron BJ

Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats and dogs.

Am J Cardiol. 1993; 72(12): 944-951

Liu SK, Tilley LP

Animal models of primary myocardial diseases.

Yale J Biol Med. 1980; 53(3): 191-211

Liu ZL, Wiedmeyer CE, Sisson DD, Solter PF

Cloning and characterization of feline brain natriuretic peptide.

Gene. 2002; 292(1-2): 183-190

Locatelli C, Pradelli D, Campo G, Spalla I, Savarese A, Brambilla PG, Bussadori C

Survival and prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: a review of 90 cases.

J Feline Med Surg. 2018; 20(12): 1138-1143

Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, Zanker C, Bouvier E, Solal AC

Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea.

J Am Coll Cardiol. 2002; 40(10): 1794-1800

Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC

Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure.

J Am Coll Cardiol. 2004; 43(4): 635-641

Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL

Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate.

Eur J Heart Fail. 2003; 5(5): 599-606

Loretz CA, Pollina C

Natriuretic peptides in fish physiology.

Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2000; 125(2): 169-187

Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, Burnett JC, Jr.

Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure.

Am J Physiol. 1998; 274(5): H1684-1689

Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, Talha S

The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure.

J Clin Med. 2019; 8(10)

Luis Fuentes V, Abbott J, Chetboul V, Cote E, Fox PR, Haggstrom J, Kittleson MD, Schober K, Stern JA

ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats.

J Vet Intern Med. 2020

MacDonald KA, Kittleson MD, Munro C, Kass P

Brain natriuretic peptide concentration in dogs with heart disease and congestive heart failure.

J Vet Intern Med. 2003; 17(2): 172-177

Machen MC, Oyama MA, Gordon SG, Rush JE, Achen SE, Stepien RL, Fox PR, Saunders AB, Cunningham SM, Lee PM, Kellihan HB

Multi-centered investigation of a point-of-care NT-proBNP ELISA assay to detect moderate to severe occult (pre-clinical) feline heart disease in cats referred for cardiac evaluation.

J Vet Cardiol. 2014; 16(4): 245-255

Mainville CA, Clark GH, Esty KJ, Foster WM, Hanscom JL, Hebert KJ, Lyons HR

Analytical validation of an immunoassay for the quantification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in feline blood.

J Vet Diagn Invest. 2015; 27(4): 414-421

Maisel A, Januzzi J, Xue Y, Silver MA

Post-acute care: the role of natriuretic peptides.

Congest Heart Fail. 2012; 18 Suppl 1: S14-16

Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E

State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice.

Eur J Heart Fail. 2008; 10(9): 824-839

Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA

Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study.

Am Heart J. 2004; 147(6): 1078-1084

Maisel AS, Daniels LB

Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn.

J Am Coll Cardiol. 2012; 60(4): 277-282

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA

Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.

N Engl J Med. 2002; 347(3): 161-167

Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA

Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study.

J Am Coll Cardiol. 2003; 41(11): 2010-2017

Maron BJ, Maron MS

Hypertrophic cardiomyopathy.

Lancet. 2013; 381(9862): 242-255

Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL, Jr.

Biology of the natriuretic peptides.

Am J Cardiol. 2008; 101(3a): 3-8

Mary J, Chetboul V, Sampedrano CC, Abitbol M, Gouni V, Trehou-Sechi E, Tissier R, Queney G, Pouchelon JL, Thomas A

Prevalence of the MYBPC3-A31P mutation in a large European feline population and association with hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon breed.

J Vet Cardiol. 2010; 12(3): 155-161

März I, Wilkie LJ, Harrington N, Payne JR, Muzzi RA, Häggström J, Smith K, Luis Fuentes V

Familial cardiomyopathy in Norwegian Forest cats.

J Feline Med Surg. 2015; 17(8): 681-691

Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, Missov ED, Clerico A, Tognoni G, Cohn JN

Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data.

Clin Chem. 2006; 52(8): 1528-1538

Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, Pandey KN, Pang S, Yamauchi M, Smithies O

The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96(13): 7403-7408

Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N

Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use.

Peptides. 2019; 111: 3-17

McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS

B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study.

Am J Kidney Dis. 2003; 41(3): 571-579

McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg

PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS

B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study.

Circulation. 2002; 106(4): 416-422

McCullough PA, Omland T, Maisel AS

B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians.

Rev Cardiovasc Med. 2003; 4(2): 72-80

McDowell G, Patterson C, Maguire S, Shaw C, Nicholls DP, Hall C

Variability of Nt-proANP and C-ANP.

Eur J Clin Invest. 2002; 32(8): 545-548

McGee S

Simplifying likelihood ratios.

J Gen Intern Med. 2002; 17(8): 646-649

McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ

The endocrine function of the heart.

Trends Endocrinol Metab. 2005; 16(10): 469-477

Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED

Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure.

J Am Coll Cardiol. 2004; 43(9): 1590-1595

Menaut P, Connolly DJ, Volk A, Pace C, Luis Fuentes V, Elliott J, Syme H

Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats.

J Small Anim Pract. 2012; 53(12): 673-678

Mendonça MC, Koles N, Doi SQ, Sellitti DF

Transforming growth factor-beta1 regulation of C-type natriuretic peptide expression in human vascular smooth muscle cells: dependence on TSC22D1.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 299(6): H2018-2027

Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, Hendrix KP, Kittleson MD

A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy.

Genomics. 2007; 90(2): 261-264

Meurs KM, Sanchez X, David RM, Bowles NE, Towbin JA, Reiser PJ, Kittleson JA, Munro MJ, Dryburgh K, Macdonald KA, Kittleson MD

A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy.

Hum Mol Genet. 2005; 14(23): 3587-3593

Meyer M, Richter R, Brunkhorst R, Wrenger E, Schulz-Knappe P, Kist A, Mentz P, Brabant EG, Koch KM, Rechkemmer G, Forssmann WG

Urodilatin is involved in sodium homeostasis and exerts sodium-state-dependent natriuretic and diuretic effects.

Am J Physiol. 1996; 271(3 Pt 2): F489-497

Minamino N, Kangawa K, Matsuo H

N-terminally extended form of C-type natriuretic peptide (CNP-53) identified in porcine brain.

Biochem Biophys Res Commun. 1990; 170(2): 973-979

Misbach C, Chetboul V, Concordet D, Gruet P, Speranza C, Hoffmann AC, Rocha A, Balouka D, Petit AM, Trehiou-Sechi E, Pouchelon JL, Lefebvre HP

Basal plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in clinically healthy adult small size dogs: effect of body weight, age, gender and breed, and reference intervals.

Res Vet Sci. 2013; 95(3): 879-885

Moonarmart W, Boswood A, Luis Fuentes V, Brodbelt D, Souttar K, Elliott J

N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease.

J Small Anim Pract. 2010; 51(2): 84-96

Moyes AJ, Chu SM, Aubdool AA, Dukinfield MS, Margulies KB, Bedi KC, Hodivala-Dilke K, Baliga RS, Hobbs AJ

C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function.

Eur Heart J. 2020; 41(9): 1006-1020

Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, Bubb KJ, Baliga RS, Lumsden NG, Xiao F, Gane PJ, Rebstock AS, Worthington RJ, Simone MI, Mota F, Rivilla F, Vallejo S, Peiró C, Sánchez Ferrer CF, Djordjevic S, Caulfield MJ, MacAllister RJ, Selwood DL, Ahluwalia A, Hobbs AJ

Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis.

J Clin Invest. 2014; 124(9): 4039-4051

Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL, Jr.

Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations.

Eur J Heart Fail. 2019; 21(6): 715-731

Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M

Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples.

Clin Chem Lab Med. 2004; 42(8): 942-944

Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr

Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review.

JAMA. 2020; 324(5): 488-504

Muscari A, Berzigotti A, Bianchi G, Giannoni C, Ligabue A, Magalotti D, Sbano D, Zacchini A, Zoli M

Non-cardiac determinants of NT-proBNP levels in the elderly: relevance of haematocrit and hepatic steatosis.

Eur J Heart Fail. 2006; 8(5): 468-476

Nakamura M, Arakawa N, Yoshida H, Makita S, Hiramori K

Vasodilatory effects of C-type natriuretic peptide on forearm resistance vessels are distinct from those of atrial natriuretic peptide in chronic heart failure.

Circulation. 1994; 90(3): 1210-1214

Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H

Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors.

J Hypertens. 1992; 10(10): 1111-1114

Nakao K, Sugawara A, Morii N, Sakamoto M, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Saito Y, Nishimura K, Ban T, et al.

The pharmacokinetics of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in healthy subjects.

Eur J Clin Pharmacol. 1986; 31(1): 101-103

Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K

Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic

peptides.

J Cardiol. 2011; 57(2): 131-140

Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H

The role of natriuretic peptides in cardioprotection.

Cardiovasc Res. 2006; 69(2): 318-328

Nishikimi T, Minamino N, Ikeda M, Takeda Y, Tadokoro K, Shibasaki I, Fukuda H, Horiuchi Y, Oikawa S, Ieiri T, Matsubara M, Ishimitsu T

Diversity of molecular forms of plasma brain natriuretic peptide in heart failure--different proBNP-108 to BNP-32 ratios in atrial and ventricular overload.

Heart. 2010; 96(6): 432-439

Nobata S, Ventura A, Kaiya H, Takei Y

Diversified cardiovascular actions of six homologous natriuretic peptides (ANP, BNP, VNP, CNP1, CNP3, and CNP4) in conscious eels.

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010; 298(6): R1549-1559

O'Connor TP

SNAP Assay Technology.

Top Companion Anim Med. 2015; 30(4): 132-138

O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, Anwaruddin S, Krauser DG, Tung R, Januzzi JL

The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study.

J Card Fail. 2005; 11(5 Suppl): S9-14

O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, O'Loughlin C, Lange S, Conlon C, Phelan D, Cunningham S, McDonald K

The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients.

J Card Fail. 2007; 13(1): 50-55

Ohno N, Itoh H, Ikeda T, Ueyama K, Yamahara K, Doi K, Yamashita J, Inoue M, Masatsugu K, Sawada N, Fukunaga Y, Sakaguchi S, Sone M, Yurugi T, Kook H, Komeda M, Nakao K

Accelerated reendothelialization with suppressed thrombogenic property and neointimal hyperplasia of rabbit jugular vein grafts by adenovirus-mediated gene transfer of C-type natriuretic peptide.

Circulation. 2002; 105(14): 1623-1626

Oikawa S, Imai M, Inuzuka C, Tawaragi Y, Nakazato H, Matsuo H

Structure of dog and rabbit precursors of atrial natriuretic polypeptides deduced from nucleotide sequence of cloned cDNA.

Biochem Biophys Res Commun. 1985; 132(3): 892-899

Okahara K, Kambayashi J, Ohnishi T, Fujiwara Y, Kawasaki T, Monden M

Shear stress induces expression of CNP gene in human endothelial cells.

FEBS Lett. 1995; 373(2): 108-110

Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K

N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes.

Circulation. 2002; 106(23): 2913-2918

Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H

B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease.

Am J Cardiol. 2005; 95(1): 24-28

Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, Beringer T

Neuropeptide secretion in exercise.

Neuropeptides. 1998; 32(4): 319-325

Osterbur K, Yu DH, DeClue AE

Interleukin-1 β , tumour necrosis factor- α and lipopolysaccharide induce C-type natriuretic peptide from canine aortic endothelial cells.

Res Vet Sci. 2013; 94(3): 478-483

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(1): 71-82

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(10): 1496-1503

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(11): 1319-1325

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(1): 42-47

Paige CF, Abbott JA, Elvinger F, Pyle RL

Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats.

J Am Vet Med Assoc. 2009; 234(11): 1398-1403

Payne J, Luis Fuentes V, Boswood A, Connolly D, Koffas H, Brodbelt D

Population characteristics and survival in 127 referred cats with hypertrophic cardiomyopathy (1997 to 2005).

J Small Anim Pract. 2010; 51(10): 540-547

Payne JR, Borgeat K, Brodbelt DC, Connolly DJ, Luis Fuentes V

Risk factors associated with sudden death vs. congestive heart failure or arterial thromboembolism in cats with hypertrophic cardiomyopathy.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S318-328

Payne JR, Borgeat K, Connolly DJ, Boswood A, Dennis S, Wagner T, Menaut P, Maerz I, Evans D, Simons VE, Brodbelt DC, Luis Fuentes V

Prognostic indicators in cats with hypertrophic cardiomyopathy.

J Vet Intern Med. 2013; 27(6): 1427-1436

Payne JR, Brodbelt DC, Luis Fuentes V

Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study).

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S244-257

Pelander L, Häggström J, Ley CJ, Ljungvall I

Cardiac Troponin I and Amino-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide in Dogs With Stable Chronic Kidney Disease.

J Vet Intern Med. 2017; 31(3): 805-813

Peterson EN, Moise NS, Brown CA, Erb HN, Slater MR

Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease.

J Vet Intern Med. 1993; 7(3): 183-189

Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP

BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial.

Jama. 2009; 301(4): 383-392

Pham I, Sediame S, Maistre G, Roudot-Thoraval F, Chabrier PE, Carayon A, Adnot S

Renal and vascular effects of C-type and atrial natriuretic peptides in humans.

Am J Physiol. 1997; 273(4): R1457-1464

Pierce KV, Rush JE, Freeman LM, Cunningham SM, Yang VK

Association between Survival Time and Changes in NT-proBNP in Cats Treated for Congestive Heart Failure.

J Vet Intern Med. 2017; 31(3): 678-684

Pion PD, Kittleson MD, Rogers QR, Morris JG

Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy.

Science. 1987; 237(4816): 764-768

Pion PD, Kittleson MD, Skiles ML, Rogers QR, Morris JG

Dilated cardiomyopathy associated with taurine deficiency in the domestic cat: relationship to diet and myocardial taurine content.

Adv Exp Med Biol. 1992; 315: 63-73

Pion PD, Kittleson MD, Thomas WP, Delellis LA, Rogers QR

Response of cats with dilated cardiomyopathy to taurine supplementation.

J Am Vet Med Assoc. 1992; 201(2): 275-284

Pion PD, Kittleson MD, Thomas WP, Skiles ML, Rogers QR

Clinical findings in cats with dilated cardiomyopathy and relationship of findings to taurine deficiency.

J Am Vet Med Assoc. 1992; 201(2): 267-274

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.

Eur J Heart Fail. 2016; 18(8): 891-975

Potter LR

Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation.

Febs j. 2011; 278(11): 1808-1817

Potter LR

Regulation and therapeutic targeting of peptide-activated receptor guanylyl cyclases.

Pharmacol Ther. 2011; 130(1): 71-82

Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM

Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions.

Endocr Rev. 2006; 27(1): 47-72

Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM

Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications.

Handb Exp Pharmacol. 2009(191): 341-366

Prosek R, Sisson DD, Oyama MA, Solter PF

Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I.

J Vet Intern Med. 2007; 21(2): 238-242

Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjørnerheim R, Endresen K, Hall C

Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis.

Am Heart J. 2001; 142(4): 725-732

Raffan E, Loureiro J, Dukes-McEwan J, Fonfara S, James R, Swift S, Bexfield N, Herrtage ME, Archer J

The cardiac biomarker NT-proBNP is increased in dogs with azotemia.

J Vet Intern Med. 2009; 23(6): 1184-1189

Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B

Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea.

Intensive Care Med. 2004; 30(12): 2230-2236

Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F

The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population.

Heart. 2003; 89(7): 745-751

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr.

Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender.

J Am Coll Cardiol. 2002; 40(5): 976-982

Reynolds CA, Brown DC, Rush JE, Fox PR, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Gordon SG, Kellihan HB, Stepien RL, Lefbom BK, Meier CK, Oyama MA

Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study.

J Vet Cardiol. 2012; 14(1): 193-202

Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, Hartmann O, Anker SD, Maisel A

Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure).

JACC Heart Fail. 2013; 1(3): 192-199

Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P

Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies.

Circulation. 1996; 93(5): 841-842

Riegger GA, Elsner D, Forssmann WG, Kromer EP

Effects of ANP-(95-126) in dogs before and after induction of heart failure.

Am J Physiol. 1990; 259(6 Pt 2): H1643-1648

Rishniw M, Thomas WP

Dynamic right ventricular outflow obstruction: a new cause of systolic murmurs in cats.

J Vet Intern Med. 2002; 16(5): 547-552

Robaei D, Koe L, Bais R, Gould I, Stewart T, Tofler GH

Effect of NT-proBNP testing on diagnostic certainty in patients admitted to the emergency department with possible heart failure.

Ann Clin Biochem. 2011; 48(Pt 3): 212-217

Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J

The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting.

Bmj. 2015; 350: h910

Ross R

Atherosclerosis — An Inflammatory Disease.

New England Journal of Medicine. 1999; 340(2): 115-126

Rozanski E, Chan DL

Approach to the patient with respiratory distress.

Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2005; 35(2): 307-317

Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, Stanzione R, Volpe M

Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases.

Am J Hypertens. 2008; 21(7): 733-741

Rush JE, Freeman LM, Fenollosa NK, Brown DJ

Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999).

J Am Vet Med Assoc. 2002; 220(2): 202-207

Ruskoaho H

Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism.

Pharmacol Rev. 1992; 44(4): 479-602

Saito Y, Nakao K, Itoh H, Yamada T, Mukoyama M, Arai H, Hosoda K, Shirakami G, Suga S, Minamino N, et al.

Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone.

Biochem Biophys Res Commun. 1989; 158(2): 360-368

Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Bettari L, Lazzarini V, Damman P, Tijssen JG, Pinto YM

A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score.

Heart. 2014; 100(2): 115-125

Sangster JK, Panciera DL, Abbott JA, Zimmerman KC, Lantis AC

Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats.

J Vet Intern Med. 2014; 28(2): 465-472

Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Sohel N, Raina P

BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review.

Heart Fail Rev. 2014; 19(4): 453-470

Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P

Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials.

PLoS One. 2013; 8(3): e58287

Scansen BA, Schneider M, Bonagura JD

Sequential segmental classification of feline congenital heart disease.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S10-52

Schachner T, Zou Y, Oberhuber A, Mairinger T, Tzankov A, Laufer G, Ott H, Bonatti J

Perivascular application of C-type natriuretic peptide attenuates neointimal

hyperplasia in experimental vein grafts.

Eur J Cardiothorac Surg. 2004; 25(4): 585-590

Schmidt MK, Reynolds CA, Estrada AH, Prosek R, Maisenbacher HW, Sleeper MM, Oyama MA

Effect of azotemia on serum N-terminal proBNP concentration in dogs with normal cardiac function: a pilot study.

J Vet Cardiol. 2009; 11 Suppl 1: S81-86

Schober KE, Chetboul V

Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in cats: Hemodynamic determinants and pattern recognition.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S102-133

Schober KE, Savino SI, Yildiz V

Right ventricular involvement in feline hypertrophic cardiomyopathy.

J Vet Cardiol. 2016; 18(4): 297-309

Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG

Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine.

Klin Wochenschr. 1988; 66(17): 752-759

Schulz-Knappe P, Honrath U, Forssmann WG, Sonnenberg H

Endogenous natriuretic peptides: effect on collecting duct function in rat kidney.

Am J Physiol. 1990; 259(3 Pt 2): F415-418

Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M

A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*).

J Biol Chem. 1992; 267(20): 13928-13932

Seo J, Payne JR, Novo Matos J, Fong WW, Connolly DJ, Luis Fuentes V

Biomarker changes with systolic anterior motion of the mitral valve in cats with hypertrophic cardiomyopathy.

J Vet Intern Med. 2020; 34(5): 1718-1727

Serres F, Pouchelon JL, Poujol L, Lefebvre HP, Trumel C, Daste T, Sampedrano CC, Gouni V, Tissier R, Hawa G, Chetboul V

Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission.

J Vet Cardiol. 2009; 11(2): 103-121

Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, Fiuzat M, Stevenson LW, O'Connor CM

The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure.

J Card Fail. 2011; 17(8): 613-621

Sharp CR, Rozanski EA

Physical examination of the respiratory system.

Top Companion Anim Med. 2013; 28(3): 79-85

Singh G, Kuc RE, Maguire JJ, Fidock M, Davenport AP

Novel snake venom ligand dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart: downregulation of natriuretic peptide receptor-A in heart failure.

Circ Res. 2006; 99(2): 183-190

Singh MK, Cocchiaro MF, Kittleson MD

NT-proBNP measurement fails to reliably identify subclinical hypertrophic cardiomyopathy in Maine Coon cats.

J Feline Med Surg. 2010; 12(12): 942-947

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(6): 1330-1336

Singletary GE, Rush JE, Fox PR, Stepien RL, Oyama MA

Effect of NT-pro-BNP assay on accuracy and confidence of general practitioners in diagnosing heart failure or respiratory disease in cats with respiratory signs.

J Vet Intern Med. 2012; 26(3): 542-546

Sinnenberg L, Givertz MM

Acute heart failure.

Trends Cardiovasc Med. 2020; 30(2): 104-112

Sisson DD, Knight DH, Helinski C, Fox PR, Bond BR, Harpster NK, Moise

NS, Kaplan PM, Bonagura JD, Czarnecki G, et al.

Plasma taurine concentrations and M-mode echocardiographic measures in healthy cats and in cats with dilated cardiomyopathy.

J Vet Intern Med. 1991; 5(4): 232-238

Sjöstrand K, Wess G, Ljungvall I, Häggström J, Merveille AC, Wiberg M, Gouni V, Lundgren Willesen J, Hanås S, Lequarré AS, Mejer Sørensen L, Wolf J, Tired L, Kierczak M, Forsberg S, McEntee K, Battaille G, Seppälä E, Lindblad-Toh K, Georges M, Lohi H, Chetboul V, Fredholm M, Höglund K

Breed differences in natriuretic peptides in healthy dogs.

J Vet Intern Med. 2014; 28(2): 451-457

Sleeper MM, Roland R, Drobatz KJ

Use of the vertebral heart scale for differentiation of cardiac and noncardiac causes of respiratory distress in cats: 67 cases (2002-2003).

J Am Vet Med Assoc. 2013; 242(3): 366-371

Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM

Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase.

J Endocrinol. 2000; 167(2): 239-246

Smith S, Dukes-McEwan J

Clinical signs and left atrial size in cats with cardiovascular disease in general practice.

J Small Anim Pract. 2012; 53(1): 27-33

Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, Elliott J, Finch N, Gajanayake I, Langston C, Lefebvre HP, White J, Quimby J

ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease.

J Feline Med Surg. 2016; 18(3): 219-239

Stalis IH, Bossbaly MJ, Van Winkle TJ

Feline endomyocarditis and left ventricular endocardial fibrosis.

Vet Pathol. 1995; 32(2): 122-126

Steinhelper ME, Cochrane KL, Field LJ

Hypotension in transgenic mice expressing atrial natriuretic factor fusion genes.

Hypertension. 1990; 16(3): 301-307

Stephenson SL, Kenny AJ

The hydrolysis of α -human atrial natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidase-24.11.

Biochemical Journal. 1987; 243(1): 183-187

Stienen S, Salah K, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Bettari L, Lazzarini V, Tijssen JP, Pinto YM, Kok WE

Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels?

Eur J Heart Fail. 2015; 17(9): 936-944

Stingo AJ, Clavell AL, Heublein DM, Wei CM, Pittelkow MR, Burnett JC, Jr.

Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and plasma.

Am J Physiol. 1992; 263(4 Pt 2): H1318-1321

Stoupakis G, Klapholz M

Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure.

Heart Dis. 2003; 5(3): 215-223

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H

A new natriuretic peptide in porcine brain.

Nature. 1988; 332(6159): 78-81

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H

C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain.

Biochem Biophys Res Commun. 1990; 168(2): 863-870

Suga S, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Yoshimasa T, Nakao K

Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells--evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells.

Endocrinology. 1993; 133(6): 3038-3041

Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K, et al.

Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide.

Endocrinology. 1992; 130(1): 229-239

Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H

Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system".

J Clin Invest. 1992; 90(3): 1145-1149

Suga SI, Itoh H, Komatsu Y, Ishida H, Igaki T, Yamashita J, Doi K, Chun TH, Yoshimasa T, Tanaka I, Nakao K

Regulation of endothelial production of C-type natriuretic peptide by interaction between endothelial cells and macrophages.

Endocrinology. 1998; 139(4): 1920-1926

Suzuki S, Fukushima R, Yamamoto Y, Ishikawa T, Hamabe L, Kim S, Yoshiyuki R, Fukayama T, Machida N, Tanaka R

Comparative effect of carperitide and furosemide on left atrial pressure in dogs with experimentally induced mitral valve regurgitation.

J Vet Intern Med. 2013; 27(5): 1097-1104

Suzuki S, Ishikawa T, Hamabe L, Aytemiz D, Huai-Che H, Fukushima R, Machida N, Tanaka R

The effect of furosemide on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation.

J Vet Intern Med. 2011; 25(2): 244-250

Swift S, Dukes-McEwan J, Fonfara S, Loureiro JF, Burrow R

Aetiology and outcome in 90 cats presenting with dyspnoea in a referral population.

J Small Anim Pract. 2009; 50(9): 466-473

Takei Y, Hirose S

The natriuretic peptide system in eels: a key endocrine system for euryhalinity?

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002; 282(4): R940-951

Takei Y, Takahashi A, Watanabe TX, Nakajima K, Sakakibara S

A novel natriuretic peptide isolated from eel cardiac ventricles.

FEBS Lett. 1991; 282(2): 317-320

Takemura N, Koyama H, Sako T, Ando K, Motoyoshi S, Marumo F

Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) in dogs with mild heartworm infection.

J Vet Med Sci. 1991; 53(2): 323-325

Takemura N, Toda N, Miyagawa Y, Asano K, Tejima K, Kanno N, Arisawa K, Kurita T, Nunokawa K, Hirakawa A, Tanaka S, Hirose H

Evaluation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in dogs with mitral valve insufficiency.

J Vet Med Sci. 2009; 71(7): 925-929

Tamura N, Doolittle LK, Hammer RE, Shelton JM, Richardson JA, Garbers DL

Critical roles of the guanylyl cyclase B receptor in endochondral ossification and development of female reproductive organs.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(49): 17300-17305

Tarnow I, Olsen LH, Kwart C, Hoglund K, Moesgaard SG, Kamstrup TS, Pedersen HD, Häggström J

Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease.

Vet J. 2009; 180(2): 195-201

Thibault G, Garcia R, Gutkowska J, Bilodeau J, Lazure C, Seidah NG, Chrétien M, Genest J, Cantin M

The propeptide Asn1-Tyr126 is the storage form of rat atrial natriuretic factor.

Biochem J. 1987; 241(1): 265-272

Thomas CJ, Woods RL

Haemodynamic action of B-type natriuretic peptide substantially outlasts its plasma half-life in conscious dogs.

Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003; 30(5-6): 369-375

Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL

Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine.

J Vet Intern Med. 1993; 7(4): 247-252

Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS

Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care.

Eur Heart J. 2012; 33(16): 2001-2006

Tilley LP, Liu SK, Gilbertson SR, Wagner BM, Lord PF

Primary myocardial disease in the cat. A model for human cardiomyopathy.

Am J Pathol. 1977; 86(3): 493-522

Tokudome T, Horio T, Soeki T, Mori K, Kishimoto I, Suga S, Yoshihara F, Kawano Y, Kohno M, Kangawa K

Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide (CNP) on cultured cardiac myocyte hypertrophy: interference between CNP and endothelin-1 signaling pathways.

Endocrinology. 2004; 145(5): 2131-2140

Tominaga Y, Miyagawa Y, Toda N, Takemura N

The diagnostic significance of the plasma N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide concentration in asymptomatic cats with cardiac enlargement.

J Vet Med Sci. 2011; 73(8): 971-975

Towbin JA

Hypertrophic cardiomyopathy.

Pacing Clin Electrophysiol. 2009; 32 Suppl 2: S23-31

Trehiou-Sechi E, Tissier R, Gouni V, Misbach C, Petit AM, Balouka D, Sampedrano CC, Castaignet M, Pouchelon JL, Chetboul V

Comparative echocardiographic and clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in 5 breeds of cats: a retrospective analysis of 344 cases (2001-2011).

J Vet Intern Med. 2012; 26(3): 532-541

Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL, Jr.

Natriuretic peptide-guided heart failure management.

Eur Heart J. 2014; 35(1): 16-24

Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM

Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations.

Lancet. 2000; 355(9210): 1126-1130

Tsukada T, Takei Y

Relative potency of three homologous natriuretic peptides (ANP, CNP and VNP) in eel osmoregulation.

Zoolog Sci. 2001; 18(9): 1253-1258

Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Matsui T, Kinoshita M

Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure.

J Am Coll Cardiol. 2001; 37(5): 1228-1233

Valli N, Gobinet A, Bordenave L

Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology.

J Lab Clin Med. 1999; 134(5): 437-444

van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr.

The evolution of the natriuretic peptides - Current applications in human and animal medicine.

J Vet Cardiol. 2009; 11 Suppl 1: S9-21

van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL, Jr.

Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure.

Am J Cardiol. 2006; 98(3): 386-390

Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M

Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects.

Eur J Heart Fail. 2004; 6(3): 261-268

Vergaro G, Januzzi JL, Jr., Cohen Solal A, Aimo A, Arzilli C, Zyw L, Valleggi A, Giannoni A, Prontera C, Barison A, Poletti R, Gabutti A, Mammì C, Passino C, Emdin M

NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure.

Int J Cardiol. 2018; 271: 324-330

Villar IC, Panayiotou CM, Sheraz A, Madhani M, Scotland RS, Nobles M, Kemp-Harper B, Ahluwalia A, Hobbs AJ

Definitive role for natriuretic peptide receptor-C in mediating the vasorelaxant activity of C-type natriuretic peptide and endothelium-derived hyperpolarising

factor.

Cardiovasc Res. 2007; 74(3): 515-525

Vollmar AM, Reusch C, Kraft W, Schulz R

Atrial natriuretic peptide concentration in dogs with congestive heart failure, chronic renal failure, and hyperadrenocorticism.

Am J Vet Res. 1991; 52(11): 1831-1834

Volpe M, Rubattu S, Burnett J, Jr.

Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives.

Eur Heart J. 2014; 35(7): 419-425

Wagner T, Fuentes VL, Payne JR, McDermott N, Brodbelt D

Comparison of auscultatory and echocardiographic findings in healthy adult cats.

J Vet Cardiol. 2010; 12(3): 171-182

Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard-Saussine S, Fareh J, Clopton P, Fitzgerald RL, Maisel AS

Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure.

J Am Coll Cardiol. 2008; 51(19): 1874-1882

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasani RS

Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels.

Circulation. 2004; 109(5): 594-600

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasani RS

Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults.

Am J Cardiol. 2002; 90(3): 254-258

Ward JL, Lisciandro GR, Ware WA, Viall AK, Aona BD, Kurtz KA, Reina-Doreste Y, DeFrancesco TC

Evaluation of point-of-care thoracic ultrasound and NT-proBNP for the diagnosis of congestive heart failure in cats with respiratory distress.

J Vet Intern Med. 2018; 32(5): 1530-1540

Wei CM, Aarhus LL, Miller VM, Burnett JC, Jr.

Action of C-type natriuretic peptide in isolated canine arteries and veins.

Am J Physiol. 1993; 264(1 Pt 2): H71-73

Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, Marshall JE, Gaggin HK, Bhardwaj A, Mohammed AA, Rehman SU, Barajas L, Barajas J, Gregory SA, Moore SA, Semigran MJ, Januzzi JL, Jr.

Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study.

Eur J Heart Fail. 2013; 15(3): 342-351

Wennberg PW, Miller VM, Rabelink T, Burnett JC, Jr.

Further attenuation of endothelium-dependent relaxation imparted by natriuretic peptide receptor antagonism.

Am J Physiol. 1999; 277(4): H1618-1621

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(5): 642-649

Wess G, Daisenberger P, Hirschberger J

The utility of NT-proBNP to differentiate cardiac and respiratory causes of dyspnea in cats [abstract].

J Vet Intern Med. 2008; 22: 707-708

Wess G, Daisenberger P, Mahling M, Hirschberger J, Hartmann K

Utility of measuring plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting hypertrophic cardiomyopathy and differentiating grades of severity in cats.

Vet Clin Pathol. 2011; 40(2): 237-244

Wess G, Sarkar R, Hartmann K

Assessment of left ventricular systolic function by strain imaging echocardiography in various stages of feline hypertrophic cardiomyopathy.

J Vet Intern Med. 2010; 24(6): 1375-1382

Wilkie LJ, Smith K, Luis Fuentes V

Cardiac pathology findings in 252 cats presented for necropsy; a comparison of cats with unexpected death versus other deaths.

J Vet Cardiol. 2015; 17 Suppl 1: S329-340

Wilkins MR, Redondo J, Brown LA

The natriuretic-peptide family.

Lancet. 1997; 349(9061): 1307-1310

Willis MS, Lee ES, Grenache DG

Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP.

Clin Chim Acta. 2005; 358(1-2): 175-181

Wolf J, Gerlach N, Weber K, Klima A, Wess G

Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease.

J Vet Cardiol. 2012; 14(3): 399-408

Wolf J, Gerlach N, Weber K, Klima A, Wess G

The diagnostic relevance of NT-proBNP and proANP 31-67 measurements in staging of myxomatous mitral valve disease in dogs.

Vet Clin Pathol. 2013; 42(2): 196-206

Wu AH

Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results.

Am Heart J. 2006; 152(5): 828-834

Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q

Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide.

J Biol Chem. 2003; 278(28): 25847-25852

Wurtinger G, Henrich E, Hildebrandt N, Wiedemann N, Schneider M, Hassdenteufel E

Assessment of a bedside test for N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) to differentiate cardiac from non-cardiac causes of pleural effusion in cats.

BMC Vet Res. 2017; 13(1): 394

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL

2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.

Circulation. 2013; 128(16): e240-327

Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH

Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man.

Life Sci. 1986; 38(20): 1827-1833

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K

Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure.

Circulation. 1994; 90(1): 195-203

Zhang Z, Xiao Z, Diamond SL

Shear stress induction of C-type natriuretic peptide (CNP) in endothelial cells is independent of NO autocrine signaling.

Ann Biomed Eng. 1999; 27(4): 419-426

Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD

Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure.

J Am Coll Cardiol. 2016; 68(22): 2425-2436

IX. ANHANG

1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 Diagnosen von Patienten mit Atemnot mit Messwerten von NT-proBNP im Graubereich ohne kardiale Ursache. *inkludiert Anämie, gastrointestinale Erkrankungen, Tumor, Schlafapnoe und septischen Schock. (COPD = Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung) (VAN KIMMENADE et al. 2006).	17
Tabelle 2 Empfohlene Cut-off-Werte zur Diagnose von Herzversagen. Eine Reduktion der Cut-off-Werte um 50,0 % wird bei Personen mit Adipositas empfohlen (MUELLER et al. 2019).	19
Tabelle 3 NT-proBNP Cut-off-Werte und Interpretation bei Hunden (FINE et al. 2008, ETTINGER et al. 2012, REYNOLDS et al. 2012, FOX et al. 2015).	26
Tabelle 4 Zusammenfassung der ermittelten Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen gesunden Katzen und Katzen mit okkulten Kardiomyopathie. ¹ (FOX et al. 2011), ² (WESS et al. 2011), ³ (TOMINAGA et al. 2011), ⁴ (HARRIS et al. 2017), ⁵ (CONNOLLY et al. 2008).	28
Tabelle 5 Zusammenfassung der ermittelten Cut-off-Werte zur Unterscheidung einer kardialen von einer nicht kardial bedingten Dyspnoe bei Katzen. ¹ (FOX et al. 2009) ² (WESS et al. 2008) ³ (CONNOLLY et al. 2009) ⁴ (HASSDENTEUFEL et al. 2013) ⁵ (HEZZELL et al. 2016) ⁶ (WURTINGER et al. 2017) ⁷ (HUMM et al. 2013).	30
Tabelle 6 NT-proBNP Cut-off-Werte und Interpretation bei Patienten mit und ohne respiratorische Symptomatik (DE LIMA und FERREIRA 2017).	31
Tabelle 7 Einteilung der Schweregrade der HCM (LVPWd = linksventrikuläre freie Wand in der Enddiastole, IVSd = interventrikuläres Septum in der Enddiastole, LA/Ao-Ratio = Verhältnis linker Vorhof zu Aorta) (WESS et al. 2011).	59
Tabelle 8 Darstellung der Belegung der 96-Well Mikrotiterplatte des quantitativen ELISA. (S. = Standard, K. = Kontrolle, P. = Patient).	64
Tabelle 9 Darstellung der Verteilung von Alter (in Jahren), Geschlecht (Anzahl der Patienten), Gewicht (in Kilogramm), Rasse (Anzahl der Patienten), Herzfrequenz (Schläge pro Minute) und Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute) bezogen auf die gesamte Studienpopulation in den beiden Gruppen. Statistisch signifikante P-Werte sind mit	

einem Stern markiert. ⁺ n = 66 in der K-Gruppe, n = 39 in der NK-Gruppe; ⁺⁺ n = 60 in der K-Gruppe, n = 36 in der NK-Gruppe; ⁺⁺⁺ n = 63 in der K-Gruppe, n = 40 in der NK-Gruppe (K = Kardiale Gruppe, NK = Nicht kardiale Gruppe).	71
Tabelle 10 Diagnosen der Katzen in der kardialen Gruppe (MD = Mitralklappendysplasie, VSD = Ventrikel-Septum-Defekt).	73
Tabelle 11 Echokardiografische Messwerte der Gesamtpopulation in den beiden Gruppen. Die Messwerte sind bei normalverteilten Werten als Mittelwert +/- Standardabweichung und bei nicht normalverteilten Werten als Median und Interquartilsabstand angegeben. Statistisch signifikante P-Werte sind mit einem Stern markiert (LVIDd = linksventrikulärer Durchmesser in der Diastole, LVIDs = linksventrikulärer Durchmesser in der Systole, IVSd = Wanddicke des interventrikulären Septums in der Enddiastole, LVPWd = linksventrikuläre freie Wand in der Enddiastole, LA/Ao-Ratio = Verhältnis von linkem Vorhof zu Aorta).	74
Tabelle 12 Ergebnisse der Messungen von Harnstoff, Kreatinin und T4 der Gesamtpopulation in den beiden Gruppen. Es erfolgte eine Angabe der Werte als Median und IQR. In den eckigen Klammern ist jeweils die Anzahl der gemessenen Patienten angegeben. Statistisch signifikante P-Werte sind mit einem Stern markiert.	79
Tabelle 13 Errechnete Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe (Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, CI = Konfidenzintervall, LR ⁺ = positive Likelihood-Ratio, LR ⁻ = negative Likelihood-Ratio).	81
Tabelle 14 Ergebnisse der quantitativen NT-proBNP-Messung in der K- und NK-Gruppe. Die Werte sind als Median und IQR dargestellt.	82
Tabelle 15 Ergebnisse des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltest der Gesamtpopulation in den beiden Gruppen.	84
Tabelle 16 Ergebnisse der Leistungsdaten des NT-proBNP-Schnelltests (semiquantitativ) sowie des NT-proBNP-Labortest (quantitativ). In Klammern ist das 95 % CI angegeben (PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert, LR ⁺ = positive Likelihood-Ratio, LR ⁻ = negative Likelihood-Ratio).	86

- Abbildung 1 Darstellung der natriuretischen Peptide. Atriales natriuretisches Peptid (ANP), B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), Dendroaspis natriuretisches Peptid (DNP) und Urodilatin (ICHIKI et al. 2019). 3
- Abbildung 5 Darstellung des Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex (Sandwich-Komplex). Das nachgewiesene Antigen ist in diesem Fall das feline NT-proBNP (HRPO = Horsereidishperoxidase = Meerrettichperoxidase) (O'CONNOR 2015). 62
- Abbildung 7 Darstellung des Mechanismus des SNAP-Tests. Das Testprinzip ist in der unteren Reihe vereinfacht dargestellt (O'CONNOR 2015). 66
- Abbildung 10 Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen der weiblichen und männlichen Katzen der Gesamtpopulation. Es erfolgte eine logarithmische Transformation der Y-Achse. 72
- Abbildung 11 Darstellung der Werte der Messungen von LVPWd in den beiden Gruppen. 74
- Abbildung 12 Darstellung der Werte der Messungen von IVSd in den beiden Gruppen. 75
- Abbildung 13 Darstellung der Werte der Messungen der LA/Ao-Ratio in den beiden Gruppen. 75
- Abbildung 17 Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem echokardiografischen Messwert LVIDd aller Katzen. 78
- Abbildung 18 Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen NT-proBNP-Konzentration und dem echokardiografischen Messwert LVIDs aller Katzen 78
- Abbildung 19 Darstellung der ROC-Kurve zur Unterscheidung zwischen kardialer und nicht kardialer Dyspnoe. Es wurde ein optimaler Cut-off-Wert von 319 pmol/l ermittelt. Die AUC betrug 0,935 ($p < 0,001$). 80
- Abbildung 22 Punktdiagramm zur Darstellung der Ergebnisse der quantitativen und semiquantitativen Messmethode von NT-proBNP der Gesamtpopulation. Die Linie markiert den errechneten Cut-off-Wert von 319 pmol/l (grün = falsch-negativ im quantitativen Labortest der K-Gruppe, lila = falsch-positiv im quantitativen Labortest der N-Gruppe, blau = falsch-positiv im semiquantitativen Schnelltest der NK-Gruppe, rot = falsch-negativ im semiquantitativen Schnelltest der K-Gruppe). 87
- Abbildung 23 Fagan Nomogramm zur Darstellung der Vor- und Nachtestwahrscheinlichkeit bei positivem bzw. negativem Ergebnis des semiquantitativen NT-proBNP-Schnelltests. Die Punkte zwischen der roten Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die

Nachtestwahrscheinlichkeit bei negativem Testergebnis dar. Die Punkte zwischen der blauen Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die Nachtestwahrscheinlichkeit bei positivem Testergebnis dar. 88

Abbildung 24 Fagan Nomogramm zur Darstellung der Vor- und Nachtestwahrscheinlichkeit bei Werten über bzw. unter dem errechneten Cut-off-Wert von 319 pmol/l des quantitativen NT-proBNP-Labortests. Die Punkte zwischen der roten Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die Nachtestwahrscheinlichkeit bei Werten unter dem Cut-off-Wert dar. Die Punkte zwischen der blauen Linie stellen auf der linken Seite die Vortestwahrscheinlichkeit (=Prävalenz der Population) und auf der rechten Seite die Nachtestwahrscheinlichkeit bei Werten über dem Cut-off-Wert dar. 89

X. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Menschen danken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Gerhard Wess bedanken. Vielen Dank Gerhard für die Überlassung dieses interessanten Themas, für deine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, für die Möglichkeit, mich im Bereich der Kardiologie fortzubilden und für alles, was ich in der Zeit von dir lernen durfte.

Ein herzlicher Dank geht auch an die Firma IDEXX Laboratories, die uns die NT-proBNP-Schnelltests zur Verfügung gestellt hat und die auch die Auswertung in ihrem Labor ermöglicht hat. Ein spezieller Dank geht in diesem Zusammenhang an Dr. Gerhard Kern, der mich an diesem Tag sehr unterstützt und mir mit seinen Erklärungen sehr weitergeholfen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Yury Zablotzki für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung und die sehr ausführliche und schnelle Beantwortung meiner Fragen diesbezüglich bedanken.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an das beste Kardio-Team. Lena, Marin und Sabine, Danke für die super Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und für die Beantwortung meiner vielen fachlichen Fragen. Danke für alles, was ihr mir beigebracht habt und für eure Geduld. Danke Jenny, Jana, Lilith, Bine, Steffi, Natalie und Jill für die schöne Zeit, manche stressigen und langen Tage wären ohne euch weit nicht so lustig gewesen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Ein großer Dank an meine Eltern, die mich finanziell sowohl im Studium als auch während der Zeit meiner Doktorarbeit immer unterstützt haben. Ohne euch wäre dies alles nicht möglich gewesen. Danke an meinen Papa, der meine Arbeit Korrektur gelesen hat und mich mit seinen Worten oft aufgebaut und motiviert hat.

Danke an meine beiden Schwestern Anna und Sophie, denn ohne euch wäre ich oft verzweifelt. Für eure Unterstützung bei Fach- und Statistikfragen und bei der Fertigstellung meiner Präsentationen sowie für eure Worte und oft langen aufbauenden Gespräche bin ich euch sehr dankbar. Danke Sophie fürs Korrekturlesen und die aufmunternden Bilder von Maxi.

Vielen Dank an die allerbeste Freundin, die man sich wünschen kann. Danke Dani, dass du mich zu jeder Zeit unterstützt, motiviert und aufgebaut hast, mich nie aufgeben hast lassen und fürs Korrekturlesen der Arbeit. Ohne dich wäre diese Zeit viel schwieriger gewesen.

Danke auch an meine Freundin Pia, die mich mit ihren Worten vorangetrieben hat und mich immer unterstützt hat. Danke an Elli und Helena, die mich bei unzähligen Fernsehabenden und vielen Abendessen oft sehr gut ablenken konnten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund Toni bedanken, der mir bei allen IT-Fragen und beim Formatieren geholfen hat. Danke aber vor allem für deine unbeschreibliche Geduld und Nachsicht mit mir sowie für deine Unterstützung jeglicher Art während der Zeit der Fertigstellung dieser Arbeit.