

Unterscheidung der dynamischen Herzgeräusche,
DR VOTO und SAM, bei der Katze mittels des kardialen
Biomarkers Nt-proBNP

von Julia Leu, geb. Schlufte

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

Unterscheidung der dynamischen Herzgeräusche,
DR VOTO und SAM, bei der Katze mittels des kardialen
Biomarkers Nt-proBNP

von Julia Leu, geb. Schlufter

aus Schwedt/ Oder

München 2022

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. Mathias Ritzmann

Tag der Promotion: 12. Februar 2022

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Herztöne und Herzgeräusche.....	2
1.1.	Auskultation des Herzens.....	2
1.1.1.	<i>Technik</i>	<i>2</i>
1.1.2.	<i>Stethoskop.....</i>	<i>3</i>
1.2.	Herztöne	4
1.2.1.	<i>Erster Herzton (S₁)</i>	<i>4</i>
1.2.2.	<i>Zweiter Herzton (S₂).....</i>	<i>4</i>
1.2.3.	<i>Dritter Herzton (S₃).....</i>	<i>5</i>
1.2.4.	<i>Vierter Herzton (S₄).....</i>	<i>5</i>
1.3.	Herzgeräusche	6
1.3.1.	<i>Charakteristik.....</i>	<i>7</i>
1.3.1.1.	<i>Timing</i>	<i>7</i>
1.3.1.2.	<i>Intensität</i>	<i>8</i>
1.3.1.3.	<i>Lokalisation.....</i>	<i>8</i>
1.3.1.4.	<i>Frequenz</i>	<i>9</i>
1.3.1.5.	<i>Geräuscentwicklung</i>	<i>9</i>
1.3.2.	<i>Relevante Herzgeräusche bei der Katze.....</i>	<i>9</i>
1.3.2.1.	<i>Prävalenz von Herzgeräuschen bei der Katze</i>	<i>10</i>
1.3.2.2.	<i>SAM</i>	<i>11</i>
1.3.2.3.	<i>DR VOTO</i>	<i>15</i>
2.	Natriuretische Peptide	17
2.1.	Allgemein	17
2.1.1.	<i>ANP</i>	<i>19</i>
2.1.2.	<i>BNP</i>	<i>21</i>
2.1.2.1.	<i>Nt-proBNP</i>	<i>22</i>
2.1.3.	<i>CNP</i>	<i>23</i>
2.1.4.	<i>Urodilatin.....</i>	<i>24</i>
2.2.	Anwendung von BNP und Nt-proBNP in der Humanmedizin	24
2.3.	Anwendung von BNP und Nt-proBNP in der Veterinärmedizin	37
III.	MATERIAL UND METHODEN	53

1.	Patientengut	53
2.	Einschlusskriterien	54
3.	Ausschlusskriterien	54
4.	Malignitätskriterien	54
5.	Untersuchungen.....	54
5.1.	Anamnese	54
5.2.	Klinische Untersuchung	55
5.3.	Laborparameter	55
5.4.	Echokardiographie	55
5.5.	Elektrokardiogramm.....	58
5.6.	Blutdruckmessung.....	59
5.7.	Blutprobenentnahme	59
6.	Messung Nt-proBNP	59
6.1.	Blutprobenverarbeitung.....	60
6.2.	Blutprobenvorbereitung	60
6.3.	Testprinzip quantitative Nt-proBNP-Bestimmung	60
6.4.	Testdurchführung quantitative Nt-proBNP-Bestimmung	61
6.5.	Testprinzip semiquantitative Nt-proBNP-Bestimmung	63
6.6.	Testdurchführung semiquantitative Nt-proBNP-Bestimmung.....	64
7.	Statistische Auswertung.....	65
7.1.	Einflussfaktoren	65
7.2.	Berechnung von Cut-off-Werten.....	65
7.3.	Korrelation mit Herzgeräuschen	65
IV.	ERGEBNISSE	67
1.	Patientengruppierung und -charakterisierung	67
2.	Nt-proBNP	70
2.1.	Einflussfaktoren	70
2.2.	Vergleich zwischen DR VOTO und SAM.....	72
2.3.	Cut-off-Werte	73
2.3.1.	<i>Cut-off-Werte zur Unterscheidung nach Malignitätskriterien</i>	<i>78</i>
2.4.	Prädiktive Werte.....	81
2.5.	Korrelation mit Herzgeräuschen	81

2.6.	SNAP-Test	84
V.	DISKUSSION	89
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	101
VII.	SUMMARY.....	105
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	109
IX.	ANHANG	147
X.	DANKSAGUNG	155

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	Hemmstoffe des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
Ao	Aorta
AoS	Aortenstenose
AoR	Aortenklappenregurgitation/ Aortenklappeninsuffizienz
AS	Aminosäure
AUC	Area under the curve
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CHF	Kongestives Herzversagen (Congestive heart failure)
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DR VOTO	Dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (Dynamic right ventricular outflow tract obstruction)
DUST	Verdickung des basilareren interventrikulären Septums (Discrete upper septal thickening)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie

HWZ	Halbwertszeit
ICD	Implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
IVS	Interventrikuläres Septum
IVSd	Interventrikuläres Septum in der Diastole
IVSs	Interventrikuläres Septum in der Systole
LA	Linkes Atrium
LA/Ao	Verhältnis der Durchmesser von linkem Atrium und Aorta
LVFW	Linksventrikuläre freie Wand
LVFWd	Linksventrikuläre freie Wand in der Diastole
LVFWs	Linksventrikuläre freie Wand in der Systole
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVIDd	Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (Left ventricular outflow tract obstruction)
MR	Mitralklappenregurgitation/ Mitralklappeninsuffizienz
MS	Mitralklappenstenose
MVD	Mitralklappendegeneration (Mitral valve degeneration)

NPR-A	Natriuretischer Peptidrezeptor A
NPR-B	Natriuretischer Peptidrezeptor B
NPR-C	Natriuretischer Peptidrezeptor C
NPV	Negativer prädiktiver Wert
Nt- proBNP	N-terminales pro Brain bzw. B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
pg	pikogramm
PH	Pulmonäre Hypertension
pmol	pikomol
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RAAS	Renin-Angiotensin- Aldosteron-System
ROC	Receiver Operating Characteristics
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
S ₁	Erster Herzton
S ₂	Zweiter Herzton
S ₃	Dritter Herzton
S ₄	Vierter Herzton
SAM	Systolic Anterior Motion
TMB	Tetramethylbenzidin
VA	Ventrikuläre Arrhythmie
VT	Ventrikuläre Tachyarrhythmie

I. EINLEITUNG

Die Prävalenz von Herzgeräuschen in scheinbar gesunden Katzen beträgt zwischen 16,0 % und 34,0 % und die am häufigsten auftretenden Phänomene sind dabei Systolic Anterior Motion (SAM) des septalen Mitralklappensegels und eine dadurch bedingte dynamische linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion sowie die dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (DR VOTO) (CÔTÉ et al., 2004; PAIGE et al., 2009; WAGNER et al., 2010). Beide Phänomene können allein anhand der Auskultation nicht voneinander unterschieden werden, so dass die Echokardiographie als Goldstandard zur Unterscheidung gilt. SAM wird häufig im Zusammenhang mit strukturellen Herzerkrankungen wie der feline Hypertrophie Kardiomyopathie, aber auch mit der sekundären linksventrikulären Hypertrophie beobachtet und aus diesem Grund als malignes Herzgeräusch betrachtet (FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999). DR VOTO hingegen wird als Phänomen beschrieben, das vor allem mit systemischen Erkrankungen und hyperdynamischen Kreislaufzuständen einhergeht und seltener mit strukturellen Herzerkrankungen, weshalb es als benignes Herzgeräusch betrachtet wird (RISHNIW & THOMAS, 2002). In verschiedenen Studien konnte bisher gezeigt werden, dass sich der kardiale Biomarker Nt-proBNP gut zur Differenzierung von herzgesunden Katzen und jenen asymptomatischen Katzen mit strukturellen Herzerkrankungen eignet (CONNOLLY et al., 2008; FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a).

Ziel dieser Studie war es, basierend auf der Hypothese, dass SAM mit und DR VOTO ohne strukturelle Herzerkrankungen auftritt, eine Unterscheidung beider Phänomene anhand von Nt-proBNP vornehmen zu können. So wurden Cut-off-Werte zur Differenzierung von DR VOTO und SAM ermittelt.

Ein weiteres Ziel der Studie war die Untersuchung des IDEXX SNAP® Feline proBNP (SNAP-Test) als praxistauglichen Test zur Unterscheidung der beiden feline Herzgeräusche.

Des Weiteren wurden die bekannten Einflussfaktoren, Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen, auf die Nt-proBNP-Konzentration untersucht.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Herztöne und Herzgeräusche

Die Auskultation des Herzens mittels Stethoskops stellt einen sehr wichtigen Teil der klinischen und speziell der kardiovaskulären Untersuchung dar. Besonders zu achten ist auf die Frequenz, die Intensität, den Rhythmus und die Abgrenzbarkeit der Herztöne, sowie auf das Vorhandensein von Herzgeräuschen. Anhand der Kenntnisse über die physiologischen und pathophysiologischen Prozesse im Herzen und anhand von Erfahrungswerten können durch die sorgfältige Auskultation bereits Verdachtsdiagnosen gestellt werden.

1.1. Auskultation des Herzens

Eine strukturierte Vorgehensweise während der Herzauskultation und Kenntnisse über die Lokalisation der vier Herzklappen sind unabdingbar, wie auch der gekonnte Umgang mit dem Stethoskop. Dies wird in den folgenden zwei Abschnitten dargelegt.

1.1.1. Technik

Die Auskultation des Herzens sollte in ruhiger Umgebung und stets am stehenden Tier durchgeführt werden. Liegt der Patient bei der Untersuchung, so kommt es zur Anlagerung des Herzens an die Thoraxwand, wodurch Reibungsgeräusche entstehen können, welche als Herzgeräusche fehlinterpretiert werden könnten. Weiterhin ist es notwendig bei der Auskultation nach einem Schema vorzugehen, so dass alle Bereiche gründlich untersucht werden (Abbildung 1). Bevorzugt ist so vorzugehen, dass der Herzspitzenstoß auf der linken Thoraxseite palpiert wird. Dieser Punkt entspricht der Lokalisation der Mitralklappe, ungefähr im Bereich des fünften Interkostalraumes. Von dort aus wird das Stethoskop nach kraniodorsal verschoben, bis auf die Höhe des dritten bzw. vierten Interkostalraumes im Axillarbereich. Das Vorderbein wird im optimalen Fall nach vorne ausgezogen. In diesem Bereich sind Aorten- und Pulmonalklappe auskultierbar, wobei die Aortenklappe etwas dorsokaudal versetzt zur Pulmonalklappe, im Bereich des vierten Interkostalraumes liegt. Nur bei sehr großen Hunden ist gegebenenfalls die Differenzierung zwischen beiden Klappen möglich. Aorten- und Pulmonalklappenregion überlagern sich bei kleinen Hunden und Katzen, weshalb

eine Unterscheidung nicht möglich ist. Anschließend findet der Seitenwechsel statt und die Trikuspidalklappenregion wird nach Palpation des Herzspitzenstoßes auf der rechten Thoraxwand im Bereich des vierten Interkostalraumes auskultiert. Auch auf der rechten Seite sollte die Herzbasis abgehört werden, da sich in diese Region Geräusche anderer Klappen projizieren können. Bei sehr kleinen Hunden und Katzen ist eine Differenzierung zwischen den vier Klappen des Herzens nur durch sehr geübte Untersuchung und mittels eines pädiatrischen Stethoskops möglich. Im Allgemeinen beschränkt sich die Herzauskultation bei Katzen auf den linken und rechten parasternalen Bereich und es findet lediglich eine Unterscheidung in rechts bzw. links kranial (Herzbasis) und kaudal (Herzspitze) statt. Auch bei Hunden kann die Beschreibung der Lokalisation von Herzgeräuschen auf die Bezeichnungen linke Herzbasis (Aorten- und Pulmonalklappenregion), linke Herzspitze (Mitralklappenregion), rechte Herzspitze (Trikuspidalklappenregion) ausgewichen werden (KITTLESON, 1998; SISSON & ETTINGER, 1999).

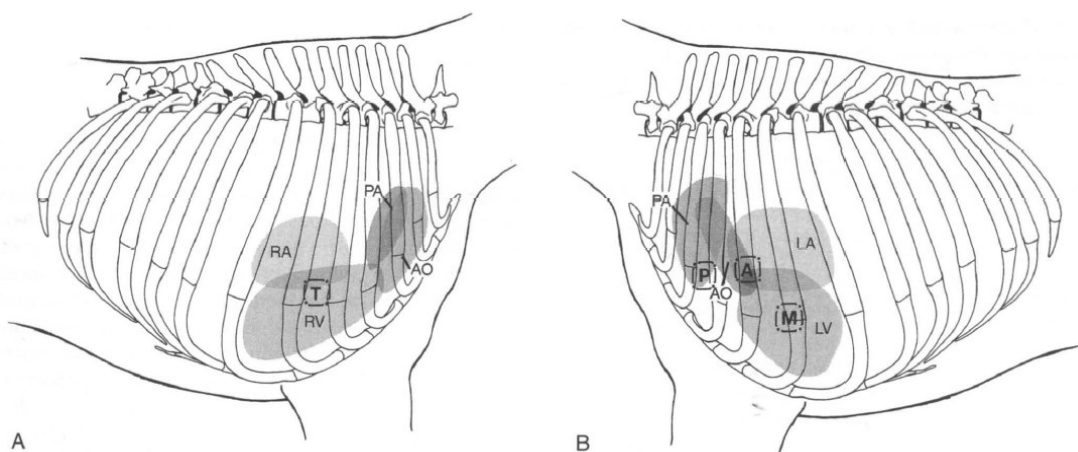


Abbildung 1: Bereiche der Herzauskultation. Dazu gehören die Trikuspidalklappenregion (T) auf der rechten Thoraxseite (A), sowie die Mitralklappen- (M), Aorten- (A) und Pulmonalklappenregion (P) auf der linken Thoraxseite (B). Weiterhin sind die Bereiche der Pulmonalarterie (PA) und der Aorta (AO), sowie des rechten Vorhofs (RA) und Ventrikels (RV) auf der rechten Thoraxseite (A) dargestellt, wie auch auf der linken Seite (B): Aorta (AO), Pulmonalarterie (PA), linker Vorhof (LA), linker Ventrikel (LV) (SISSON & ETTINGER, 1999).

1.1.2. Stethoskop

Die Größe des Stethoskops sollte an die des Tieres angepasst werden. So empfiehlt es sich bei großen Hunden auf ein Stethoskop für Erwachsene und bei kleinen Hunden und Katzen auf ein pädiatrisches zurückzugreifen. Da die zu auskultierenden Töne in der Frequenz variieren, ist es oft notwendig sowohl mit

Hilfe des Diaphragmas als auch der Glocke zu auskultieren. Höhere Frequenzen (> 300 Hz) können gut mittels des Diaphragmas auskultiert werden, dabei kann eine gewisse Frequenzbreite abgedeckt werden, indem die Membran während der Auskultation mehr oder weniger stark gegen die Thoraxwand gedrückt wird. Niedrige Frequenzen werden mit der Glocke auskultiert, indem diese nur sanft an die Brustwand gelegt wird. Wird dies nicht beachtet und die Glocke wird stärker gegen die Brustwand gedrückt, so spannt sich die darunterliegende Haut und wirkt wie eine Membran, wodurch die Auskultation niedriger Frequenzen erschwert wird. (KITTLESON, 1998; CÔTÉ et al., 2011a)

1.2. Herztöne

Kardiovaskuläre Töne unterscheiden zwischen kurzen, transienten Tönen, den physiologischen Herztönen und länger andauernden Vibrationen, den pathologischen Herzgeräuschen.

1.2.1. Erster Herzton (S_1)

Der erste Herzton signalisiert den Beginn der ventrikulären Systole und wird durch den Schluss und das Anspannen der Atrioventrikularklappen (Mitral- und Trikuspidalklappe) erzeugt. Die größte Intensität weist S_1 im Bereich der Herzspitze, auf der linken Thoraxwand, auf und ist mit dem Diaphragma des Stethoskops am besten zu hören. (KEENE et al., 2014; PROŠEK 2017)

1.2.2. Zweiter Herzton (S_2)

Der zweite Herzton stellt das Ende der ventrikulären Systole dar und wird durch den Schluss der Semilunarklappen (Aorten- und Pulmonalklappe) erzeugt. S_2 hat die größte Intensität auf der linken Thoraxseite im Bereich der Herzbasis, weist eine höhere Frequenz und kürzere Dauer als S_1 auf und ist am besten mittels des Diaphragmas des Stethoskops zu auskultieren. Der Schluss der Aorten- und Pulmonalklappe findet mit marginalem zeitlichem Unterschied statt. Diese zeitliche Differenz ist jedoch beim gesunden Tier für das menschliche Gehör nicht hörbar, so dass S_2 als ein einzelner Ton wahrgenommen wird. Während der Inspiration bei sehr großen Hunderassen kann unter Umständen physiologischer Weise ein gesplitteter zweiter Herzton auftreten. Der intrathorakale Druck und der pulmonale Gefäßwiderstand sinken während der Inspiration, wodurch der venöse Rückfluss zum rechten Ventrikel gesteigert und gleichzeitig der venöse Rückfluss zum linken Ventrikel gemindert wird. Dadurch wird die rechtsventrikuläre Auswurfzeit des

Blutes verlängert und die des linken Ventrikels verkürzt. Somit schließt die Aortenklappe früher und die Pulmonalklappe später, wodurch die zeitliche Differenz für das menschliche Gehör wahrnehmbar wird. Pathologische Gründe für den späteren Schluss der Pulmonalklappe stellen eine Herzwurmerkrankung mit pulmonärer Hypertension, ein rechts-links persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), eine Pulmonalstenose oder ein Rechtsschenkel-Block dar. Die Aortenklappe kann unter anderem aufgrund folgender Erkrankungen verfrüht schließen: einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz, Mitralklappenstenose oder eines Ventrikel-Septum-Defekts (KITTLESON, 1998; KEENE et al., 2014; PROŠEK 2017).

1.2.3. Dritter Herzton (S₃)

Der dritte Herzton ist physiologischerweise bei Hund und Katze nicht hörbar. Während der frühen Diastole fließt das Blut mit einer hohen Geschwindigkeit in den Ventrikel. Ein gesunder Ventrikel nimmt das Blutvolumen ohne wahrnehmbare Töne auf. Trifft das Blut aber auf eine steife Ventrikelwand, so führt dies zu wahrnehmbaren Vibrationen, wie im Falle der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM). Der dritte Herzton kann aber auch dann hörbar werden, wenn ein großes Blutvolumen mit hoher Geschwindigkeit auf gesundes Ventrikelmyokard trifft. In diesem Fall erreicht der Ventrikel schnell seine maximale Ausdehnung und die Ventrikelwände beginnen zu vibrieren, während das weiter einfließende Blut aufgenommen wird. Erkrankungen, die mit einem solchen Zustand der linksventrikulären Volumenüberladung einhergehen, sind jene, die eine hochgradige Mitralklappen- und/oder Aorteninsuffizienz aufweisen, die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) oder links-rechts Shunts. Die Auskultation erfolgt am besten mit der Glocke des Stethoskops im Bereich der Herzspitze auf der linken Thoraxwand (KITTLESON, 1998; KEENE et al., 2014; PROŠEK 2017).

1.2.4. Vierter Herzton (S₄)

Der vierte Herzton tritt direkt nach der Vorhofkontraktion, kurz vor der ventrikulären Systole, auf. Die Pathogenese des S₄ ist ähnlich derer von S₃. Innerhalb kurzer Zeit muss der Ventrikel schnellfließendes Blut aufnehmen, welches durch die Vorhofkontraktion in die Hauptkammer gepumpt wird. Trifft dieses Blut auf eine steife, wenig dehnbare Ventrikelwand oder einen bereits übermäßig gefüllten Ventrikel, so werden auskultierbare Vibrationen erzeugt.

Ein gesundes Herz nimmt das einströmende Blut ohne hörbare Töne auf. Krankheiten, bei denen der vierte Herzton wahrnehmbar ist, sind z. B. die HCM oder die Restriktive Kardiomyopathie (RCM).

Sind S₃ oder S₄ bei der Auskultation des Herzens wahrnehmbar, so spricht man häufig von einem Galopprhythmus, da diese zusammen mit S₁ und S₂ wie ein galoppierendes Pferd klingen (KITTLESON, 1998; KEENE et al., 2014; PROŠEK 2017).

1.3. Herzgeräusche

Herzgeräusche sind, im Vergleich zu den transienten Herztönen, länger andauernde und hörbare Vibrationen. Die Ursache für die Entstehung von Herzgeräuschen liegt im turbulenten Blutfluss im Herzen und/oder den dazugehörigen großen Gefäßen. Für gewöhnlich liegt im Herzen und den Gefäßen ein laminarer Blutfluss vor. Durch eine hohe Blutflussgeschwindigkeit, Einengung der Blutflussbahn oder verminderte Blutviskosität kann dieser laminare Blutfluss unterbrochen und turbulent werden. Die Tendenz zur Entstehung von Herzgeräuschen kann über die Reynolds-Zahl erklärt werden. Die Reynolds-Zahl gibt das Turbulenzverhalten des Blutflusses in Abhängigkeit von der Blutflussgeschwindigkeit, der Gefäßgröße und der Blutviskosität wieder.

$$\text{Reynolds – Zahl} = \frac{(\text{Radius})(\text{Geschwindigkeit})(\text{Dichte})}{\text{Viskosität}}$$

Nicht alle Herzgeräusche können auf zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankungen zurückgeführt werden. Beispielweise treten bei Welpen sogenannte Innocent Murmurs (unschuldige Geräusche) auf. Welpen scheinen im Verhältnis zum Durchmesser ihrer großen Blutgefäße ein größeres Schlagvolumen aufzuweisen als ausgewachsene Tiere. Innocent Murmurs verlieren sich im adulten Tier. Ein weiteres funktionelles Herzgeräusch kann im Zuge einer Anämie auftreten. Da bei einer Anämie weniger Erythrozyten im Blut vorliegen als normalerweise, sinkt demzufolge die Viskosität des Blutes. Mit Abnahme der Viskosität steigt die Turbulenzanfälligkeit. Zusätzlich erhöht sich zur Kompensation des verminderten Sauerstofftransportes das Schlagvolumen und damit die Blutflussgeschwindigkeit. Sinkt der Hämoglobingehalt des Blutes unter 6 mg/dl bzw. der Hämatokrit des Hundes unter 22,0 – 25,0 % und der der Katze unter 18,0 – 22,0 % (SISSON & ETTINGER, 1999), so steigt die

Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung eines Herzgeräusches deutlich an. Generell können systemische Erkrankungen wie Hyperthyreose, Fieber oder Hypertension, also jene mit einem erhöhten kardialen Auswurf bzw. Schlagvolumen, zu funktionellen Herzgeräuschen führen. Diese sind meist leise, haben eine hohe Frequenz und sind am lautesten im Bereich der Herzbasis auf der linken Thoraxwand (Region der Aorten- und Pulmonalklappe) zu hören. Bei der Katze stellt die dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (DR VOTO) den häufigsten und wichtigsten Grund für funktionelle Herzgeräusche dar und scheint nicht mit strukturellen Herzerkrankungen assoziiert zu sein (RISHNIW et al., 1996; RISHNIW & THOMAS, 2002; ALLEN et al., 2010), sondern im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen und hoher kardialer Auswurfleistung zu stehen.

Am häufigsten resultieren turbulente kardiale Blutflüsse jedoch aus strukturellen Herzerkrankungen, bei denen die Turbulenz zumeist aufgrund einer erhöhten Blutflussgeschwindigkeit und der Unterbrechung des laminaren Blutflusses entsteht. Solche Unterbrechungen werden z. B. durch Klappeninsuffizienzen, Klappenstenosen oder Shunts verursacht. Die Turbulenzanfälligkeit steigt im Falle der strukturellen Herzgeräusche häufig, weil das Blut zumeist mit einer hohen Flussgeschwindigkeit durch eine eingengegte Region fließt. Die Unterscheidung von funktionellen und strukturellen Herzgeräuschen allein durch die Auskultation ist nicht möglich (KITTLESON, 1998; SISSON & ETTINGER, 1999; CÔTÉ et al., 2011a; PROŠEK 2017).

1.3.1. Charakteristik

Herzgeräusche können anhand folgender Punkte charakterisiert werden: Timing, Intensität, Lokalisation, Frequenz und Geräuschentwicklung.

1.3.1.1. Timing

Das Timing beschreibt den Zeitpunkt, in dem das Herzgeräusch während des kardialen Zyklus auftritt. Man unterscheidet systolische, diastolische und kontinuierliche Herzgeräusche.

Systolische Herzgeräusche treten zwischen S_1 und S_2 auf. Diastolische Herzgeräusche sind zwischen S_2 und S_1 auskultierbar. Kontinuierliche Herzgeräusche treten in beiden Phasen des Herzzyklus auf.

Weiterhin kann zwischen holosystolisch – auftretend direkt nach S_1 bis hin zu S_2 – und pansystolisch – auftretend direkt nach S_1 bis über S_2 – unterschieden werden. Herzgeräusche können ebenfalls auch lediglich über einen Teil des jeweiligen Herzzyklus auftreten und werden je nachdem als früh-, spät- oder midsystolisch bezeichnet. Selbige Bezeichnungen können für diastolische Herzgeräusche genutzt werden. Wobei der Anteil systolischer Herzgeräusche deutlich überwiegt (KITTLESON, 1998; PROŠEK 2017).

1.3.1.2. Intensität

Die Intensität beschreibt die Lautstärke des wahrgenommenen Herzgeräusches. Hierbei hat sich eine Unterteilung in sechs Grade etabliert.

Grad 1	Sehr leise, nur in ruhiger Umgebung hörbar und nach längerer Auskultation	Deutlich leiser als S_1
Grad 2	Leise, aber direkt hörbar	Ähnlich laut wie S_1
Grad 3	Moderat, direkt hörbar	Lauter als S_1
Grad 4	Laut	
Grad 5	Laut mit palpierbarem Thrill (Vibration der Brustwand)	
Grad 6	Sehr laut, mit palpierbarem Thrill, auch hörbar, wenn das Stethoskop die Brustwand nicht berührt	

(KEREN et al., 2005; PROŠEK 2017)

Die Intensität eines Herzgeräusches korreliert nicht zwingend mit dem Schweregrad einer Erkrankung.

1.3.1.3. Lokalisation

Die Lokalisation bezieht sich auf die Klappenregion, in der das Herzgeräusch am besten zu hören ist, und wird auch als Punktum Maximum der Intensität (PMI) bezeichnet. Gängige Bezeichnungen sind auch apikal und basal, rechts und links. So kann ein Herzgeräusch mit Punktum Maximum über der Mitralklappe auch als links apikal beschrieben werden (PROŠEK 2017).

1.3.1.4. Frequenz

Man unterscheidet zwischen hohen und niedrigen Frequenzen. Dabei sind hohe Frequenzen besser mit dem Diaphragma des Stethoskops und niedrige Frequenzen besser mit der Glocke zu auskultieren (SISSON & ETTINGER, 1999).

1.3.1.5. Geräuschentwicklung

Die Geräuschentwicklung bezeichnet das auskultierte Muster des Herzgeräusches. Bandförmig bzw. plateauförmig beschreibt Herzgeräusche, die während der auftretenden Zeitspanne eine gleichbleibende Intensität aufweisen, wie z. B. bei der Mitralklappeninsuffizienz.

Crescendoform sind Herzgeräusche, die zunächst leise sind und im Verlauf des Herzzyklus an Intensität zunehmen.

Decrescendoform sind Herzgeräusche, die über den Herzzyklus langsam an Intensität abnehmen.

Crescendo-decrescendoforme Herzgeräusche nehmen erst langsam an Intensität zu bis zu einem Peak und nehmen dann langsam an Intensität ab, wie bei der Aorten- und Pulmonalstenose (KITTLESON, 1998; PROŠEK 2017).

1.3.2. Relevante Herzgeräusche bei der Katze

Herzgeräusche verursacht durch angeborene Herzerkrankungen treten bei der Katze nur sehr selten auf. Häufiger sind sie im Zusammenhang mit myokardialen Erkrankungen zu sehen. So zeigten WAGNER und Mitarbeiter (2010) in einer Studie, die 92 Katzen mit Herzgeräuschen inkludierte, dass je nach angewandtem Messkriterium 18,0 – 62,0 % der Tiere eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) aufwiesen, aber keine Katze hatte eine zugrundeliegende angeborene Herzerkrankung. DIRVEN und Mitarbeiter (2010) untersuchten 57 Katzen mit Herzgeräuschen und konnten in 88,0 % der Fälle zugrundeliegende Herzerkrankungen nachweisen. Von diesen 88,0 % zeigte ein Großteil (77,0 %) eine LVH. Die restlichen 11,0 % wiesen kongenitale Herzerkrankungen auf. In diversen Studien konnten vor allem systolische Herzgeräusche in Katzen festgestellt werden, welche zumeist rechts und/oder links parasternal ihr Punktum Maximum aufwiesen (CÔTÉ et al., 2004; DIRVEN et al., 2010; WAGNER et al., 2010). Dies zeigt, dass bei der Auskultation des Katzenherzens die Untersuchung rechts und links parasternal unerlässlich für eine vollständige Untersuchung ist. Vor

allem ist die auch bei älteren Katzen wichtig, bei denen sich die Lage des Herzens im Thorax dahingehend ändert, dass es vermehrt sternal aufliegt. Dadurch wird auch die Unterscheidung zwischen den einzelnen Klappenregionen immer schwieriger, da alle Klappen parasternal liegen (CÔTÉ et al., 2011a). Systolischen Herzgeräuschen, die links parasternal zu auskultieren sind, liegt häufig das Phänomen Systolic Anterior Motion (SAM) des septalen Mitralklappensegels zugrunde und die unter anderem dadurch bedingte dynamische linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (LVOTO). Seltener ist eine angeborene Aortenstenose oder ein unvollständig auskultierter PDA die Ursache (RISHNIW & THOMAS, 2002; DIRVEN et al., 2010; CÔTÉ et al., 2011a). Auch DR VOTO kann häufig links parasternal auskultiert werden, aber ebenfalls rechts parasternal (RISHNIW & THOMAS, 2002; DIRVEN et al., 2010). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass SAM und DR VOTO die häufigsten und relevantesten Herzgeräusche bei der Katze darstellen.

1.3.2.1. Prävalenz von Herzgeräuschen bei der Katze

Die Prävalenz von Herzgeräuschen in offenkundig gesunden Katzen wurde in verschiedenen Studien untersucht. So zeigten CÔTÉ und Mitarbeiter (2004) eine Prävalenz von 21,0 % systolischer Herzgeräusche in einer Population von 103 untersuchten und klinisch gesunden Katzen. PAIGE und Mitarbeiter (2009) wiesen bei 103 untersuchten Katzen in 16,0 % der Fälle Herzgeräusche nach. Nach Provokation (zweimaliges schnelles Hochheben der Katze) zeigten 28,0 % ein Herzgeräusch. Bei WAGNER und Mitarbeitern (2010) betrug die Prävalenz 34,0 %. Im Gegensatz zu CÔTÉ und Mitarbeitern (2004) stellten WAGNER und Mitarbeiter (2010) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Herzgeräuschen und der Herzfrequenz fest. So zeigten Katzen mit einem Herzgeräusch eine durchschnittlich höhere Herzfrequenz (190/min) als jene ohne Herzgeräusch (170/min). WAGNER und Mitarbeiter (2010) registrierten zusätzlich in 87,0 % der Katzen mit Herzgeräusch eine Veränderung in der Intensität des wahrgenommenen Herzgeräusches. Ebenfalls konnte bei 54,0 % der Katzen mit Herzgeräusch festgestellt werden, dass dieses intermittierend auftritt. In diesem Fall konnte aber kein Zusammenhang mit der Herzfrequenz dargelegt werden. Das Vorliegen eines Herzgeräusches ist in klinisch gesunden Katzen kein verlässlicher Indikator für das Vorhandensein struktureller Herzerkrankungen. So konnten bei 25,0 % (BONAGURA, 2000) bis 69,0 % (PAIGE et al., 2009) der

Katzen mit Herzgeräusch keine zugrundeliegende Herzerkrankung diagnostiziert werden.

1.3.2.2. SAM

SAM ist ein Phänomen, das häufig im Zusammenhang mit HCM beim Menschen und der Katze beobachtet wird. FOX und Mitarbeiter (1995) konnten SAM in 67,0 % der Katzen mit HCM identifizieren. Demnach wird SAM als ein malignes Herzgeräusch betrachtet, d. h. im Zusammenhang mit strukturellen Herzerkrankungen stehend.

Allgemein bedeutet SAM, dass es durch eine anteriore Verlagerung des septalen Mitralklappensegels während der Systole zu einer dynamischen Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes kommt und somit zu auskultierbaren Flussturbulenzen und Vibrationen kardialer Strukturen. Die Spitze des Klappensegels macht eine abrupte Biegung hinein in den linksventrikulären Ausflusstrakt und das distale Ende berührt das interventrikuläre Septum und führt zur Obstruktion (FOX et al., 1995; SCHÖBER & TODD, 2010).

Es gab im Laufe der Zeit unterschiedliche Theorien zur Entstehung der anterioren Verlagerung des Mitralklappensegels während der Systole.

Ursprünglich führten Forscher das Phänomen auf den Venturi-Effekt zurück. Demnach besteht durch die bei der HCM auftretende septale Hypertrophie eine Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes. Durch diese Einengung strömt das Blut mit einer höheren Geschwindigkeit und aufgrund dessen wird das anteriore Mitralklappensegel in den Ausflusstrakt gezogen und engt diesen zusätzlich ein (SHERRID et al., 1988; FOX et al., 1995; KRASNOW, 1997; SHERRID et al., 1998).

Diese Theorie wurde später durch die sogenannte „Verlagerungs-Theorie“ widerlegt. Der Venturi-Effekt konnte nämlich nicht erklären, warum SAM bereits vor oder mit der Öffnung der Aortenklappe auftritt, zu einem Zeitpunkt, an dem die Blutflussgeschwindigkeit noch relativ gering ist (LEVINE et al., 1995; SHERRID et al., 2000; SHERRID et al., 2003). So fanden LEVINE und Mitarbeiter (1995) heraus, dass SAM auch ohne eine septale Hypertrophie, allein aufgrund von primären Veränderungen im Mitralklappenapparat, auftreten kann sowie durch die anteriore Verlagerung der Papillarmuskeln.

In der Humanmedizin sind diverse Mechanismen, die SAM verursachen, beschrieben.

Die Verlängerung des anterioren und posterioren Mitralklappensegels wird in vielen Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HoCM) beschrieben. Die verlängerten Klappensegel ragen deutlich in das linke Kammerlumen hinein und über den Mitralklappenannulus hinaus (RO et al., 2014). Ein größerer, nicht unbedeutender Teil des anterioren Mitralklappensegels ragt zusätzlich noch deutlich über den Punkt des Zusammenschlusses beider Klappensegel hinaus und bewegt sich, auch bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten, frei mit dem Blutfluss in der linken Herzkammer (SHAH et al., 1981). In der Folge treffen der spät-diastolische und früh-systolische Blutfluss mit einem steilen Winkel auf die posteriore Seite des freien Klappensegelteiles auf und drücken es gegen das interventrikuläre Septum (SHERRID et al., 1993; SHERRID et al., 2000)

Die anteriore Verlagerung der Papillarmuskeln resultiert in der ebenfalls anterioren Verlagerung der Kontaktlinie der Mitralklappensegel, hinein in das linksventrikuläre Lumen (LEVINE et al., 1995). Häufig betrifft die Verlagerung vor allem den anterolateralen Papillarmuskel (KWON et al., 2008).

Eine weitere Abweichung stellt die direkte Insertion des anterolateralen Papillarmuskels in die Mitte des anterioren Mitralklappensegels dar (ROWIN et al., 2013). Mit jedem Herzschlag kommt es somit zur Anlagerung des Papillarmuskels an das interventrikuläre Septum und zur Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.

In sehr seltenen Fällen kann auch die alleinige Verlängerung des posterioren Mitralklappensegels beobachtet werden. Die beiden Klappensegel berühren sich in diesem Fall, wie auch bei der häufiger auftretenden Verlängerung des anterioren Segels, nicht wie gewöhnlich an ihren distalen Enden. Die Spitze des anterioren Klappenanteils berührt viel mehr den basalen Anteil des posterioren Segel. Der distale restliche Teil des posterioren Klappensegels ist frei beweglich im Blutfluss und berührt schließlich das interventrikuläre Septum und führt dadurch zur Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (MARON et al., 1983).

SAM tritt viel seltener bei sekundärer LVH auf, z. B. verursacht durch Hypertension, Amyloidose oder Hyperthyreose, als bei der primären HCM. Dies lässt vermuten, dass primäre Veränderungen des Mitralklappenapparats, welche

spezifisch mit HCM einhergehen, eine größere Prädisposition für die Entstehung von SAM und LVOTO verursachen (TEO et al., 2015). MARON und Mitarbeiter (2011) beschrieben, dass Veränderungen der Länge der Mitralklappensegel auch schon in Patienten beobachtet werden konnten, die keine LVH aufwiesen, aber genotypisch positiv auf HCM getestet wurden. Somit ist die Verlängerung der Mitralklappensegel bereits als erste phänotypische Expression der HCM zu betrachten und tritt nicht sekundär zu dem vermehrten Zug am Klappensegel durch SAM auf.

SAM kann in 3 Schweregrade eingeteilt werden. Mild – Das Mitralklappensegel nähert sich dem interventrikulären Septum in der Systole an, berührt dieses aber nicht. Moderat – Es besteht ein kurzer midseptaler Kontakt. Hochgradig – Der Kontakt zwischen dem Klappensegel und dem interventrikulären Septum besteht über eine verlängerte Zeitspanne (GILBERT et al., 1980; SCHOBER & TODD, 2010).

In der Tiermedizin konnten ähnliche Veränderungen des Mitralklappenapparates und Verlängerungen der Papillarmuskeln nachgewiesen werden. SCHOBER und TODD (2010) untersuchten Katzen unterteilt in 3 Gruppen – Kontrollgruppe, Katzen mit HCM ohne LVOTO, Katzen mit HCM und LVOTO. Die Gruppe der Katzen mit HCM und LVOTO wies im Vergleich zu jenen ohne LVOTO deutlich größere linksventrikuläre und Papillarmuskel-Hypertrophie auf, das anteriore Mitralklappensegel war signifikant länger und die Prävalenz für False Tendon im linksventrikulären Ausflusstrakt war deutlich höher. Die Länge des anterioren Mitralklappensegels korrelierte mit dem Schweregrad der dynamischen Obstruktion und dem Ausmaß der LVH. Wie in der Humanmedizin gibt es jedoch auch in der Veterinärmedizin, bei der Katze, die Beobachtung, dass SAM in einigen Fällen ohne bereits darstellbare LVH auftritt (FERASIN & HEIDI, 2012; FERASIN et al., 2020). Dabei ist unklar, ob SAM in diesen Fällen bereits als frühes Stadium einer Erkrankung, die mit LVH einhergeht, zu betrachten ist. Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass auch primäre Klappenerkrankungen, wie die Mitralklappendysplasie, mit SAM einhergehen können (KUIJPERS & SZATMÁRI, 2011).

Die Messung der linksventrikulären Ausflussgeschwindigkeit mit dem CW-Doppler (Continuous-wave-Doppler) ergibt eine typisch konkave, asymmetrische Kurve für SAM. Die Ausflussgeschwindigkeit steigt nur langsam in

der frühen Systole an, dann aber abrupt und erreicht ihr Maximum midsystolisch (FOX et al., 1995).

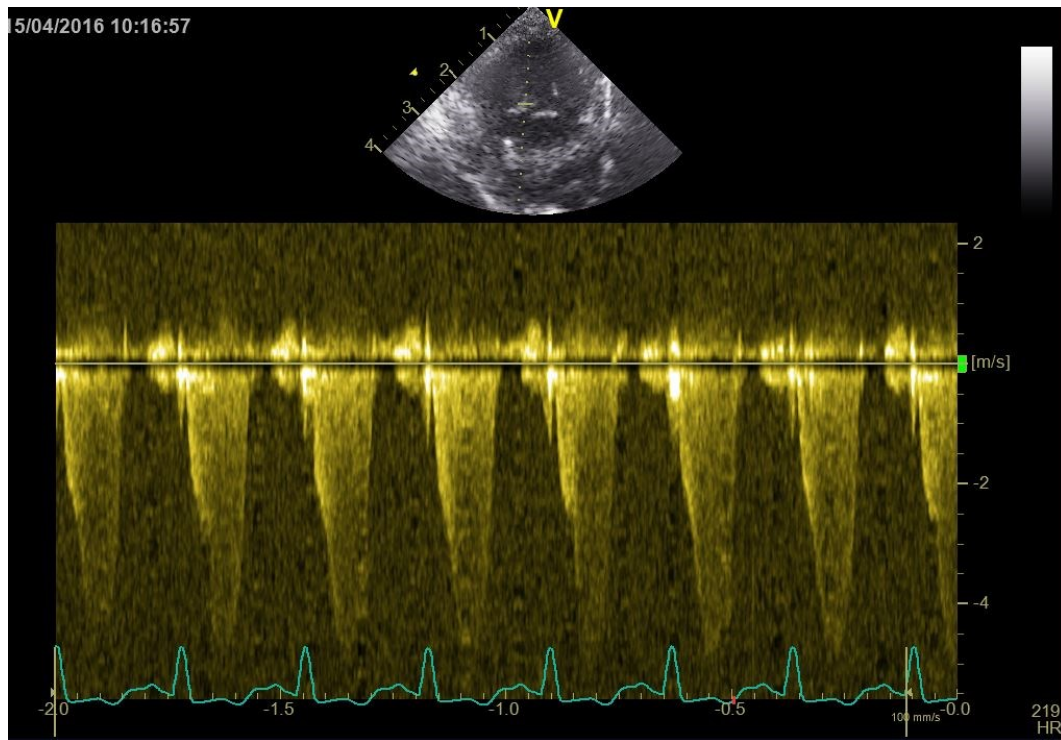


Abbildung 2: CW-Doppler-Flussprofil im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes beim Vorliegen von SAM. Es stellt sich eine beschleunigte Blutflussgeschwindigkeit mit typisch langsamem frühsystolischem Anstieg der Flussgeschwindigkeit und midsystolischem Peak dar.

Zusätzlich zu SAM bzw. sekundär dazu kommt es zeitgleich zur Mitralklappeninsuffizienz. In der Regel kann das posteriore Mitralklappensegel aufgrund dessen, dass es zumeist das kürzere der beiden ist, nicht genauso weit in den linksventrikulären Ausflusstrakt ragen wie das anteriore. Somit kommt es nicht zum vollständigen Mitralklappenschluss während der Systole. Im Gegenteil, es entsteht eine Lücke zwischen beiden Segeln. Folglich fließt das Blut aus der linken Herzkammer während der Systole nicht nur über den linksventrikulären Ausflusstrakt in die Aorta, sondern auch zurück in den linken Vorhof. Der Jet der Mitralklappeninsuffizienz ist aufgrund der Pathogenese der sekundären Insuffizienz zumeist exzentrisch in Richtung der posterioren Wand des Vorhofs gerichtet (FOX et al., 1995; SCHWAMMENTHAL et al., 1998).

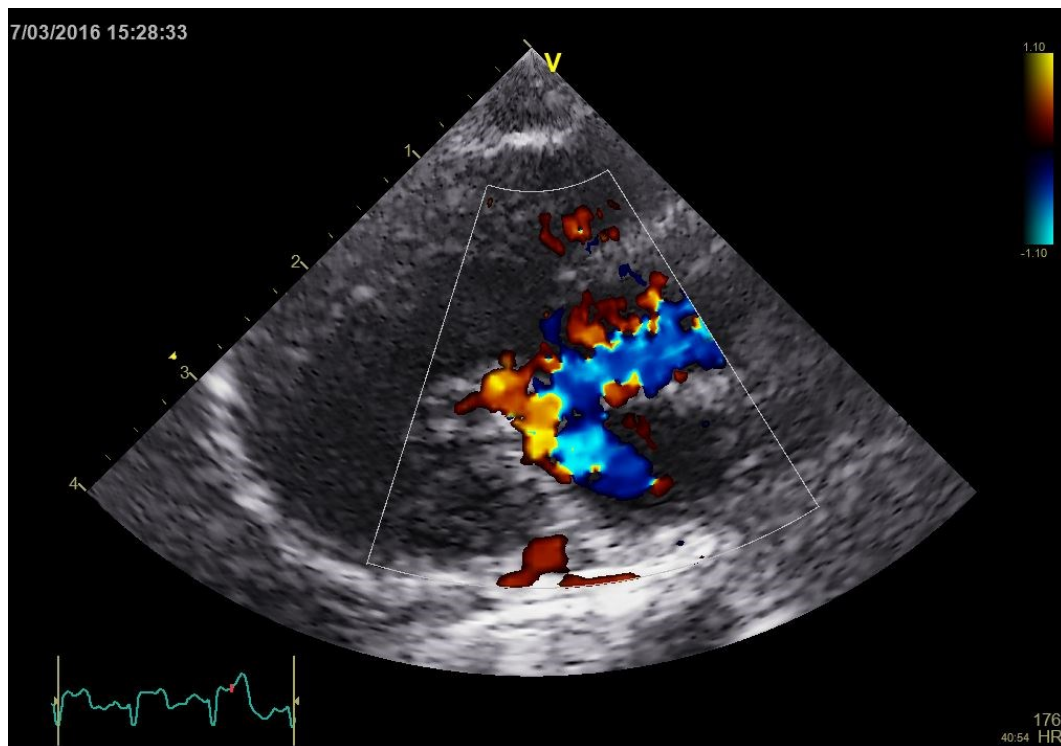


Abbildung 3: Darstellung von SAM mittels Farbdoppler. Ersichtlich ist der typische Doppeljet bestehend aus der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion und der zeitgleich vorliegenden exzentrischen Mitralklappeninsuffizienz.

1.3.2.3. DR VOTO

DR VOTO ist im Vergleich zu SAM ein Phänomen, das als benigne bezeichnet wird, weil es häufig isoliert und ohne eine strukturelle kardiale Veränderung auftritt (RISHNIW et al., 1996; RISHNIW & THOMAS, 2002).

DR VOTO bedeutet, dass es in der Regel bei hoher Herzfrequenz, während der Systole, zur Annäherung der midlateralen rechtsventrikulären Wand an das interventrikuläre Septum kommt. Dadurch kommt es zu einer dynamischen Einengung des proximalen rechtsventrikulären Ausflusstraktes, wie auch die Bezeichnung DR VOTO – Dynamic right ventricular outflow tract obstruction – schlussfolgern lässt (RISHNIW & THOMAS, 2002).

Echokardiographisch lässt DR VOTO sich am besten in der rechtsparasternalen Kurzachse darstellen. Mittels des Farbdopplers ist eine Farbturbulenz im rechtsventrikulären Ausflusstrakt ersichtlich, die ihren Ursprung direkt kranial der Trikuspidalklappe hat. Diese Turbulenz bezieht sich lediglich auf den rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Im Bereich der Pulmonalklappe zeigen die

Doppleruntersuchungen keine Auffälligkeiten. Das Flussprofil der dynamischen Stenose im PW- bzw. CW-Doppler ist konkav mit einem langsamen Geschwindigkeitseinstieg und einer spätsystolischen maximalen Flussgeschwindigkeit. (RISHNIW et al., 1996; RISHNIW & THOMAS, 2002).

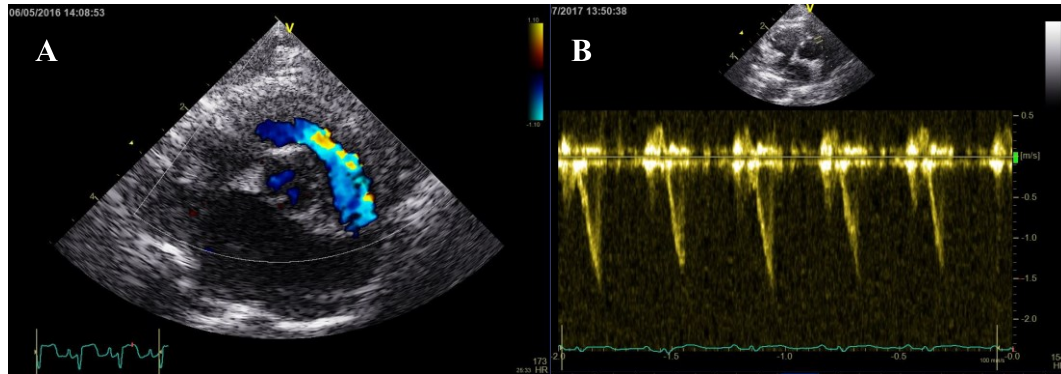


Abbildung 4: (A) DR VOTO in der Farbdoppleruntersuchung: Ersichtlich ist eine Farbturbulenz im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit Ursprung direkt kranial der Trikuspidalklappe. (B) Darstellung einer PW-Doppleruntersuchung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt beim Vorliegen von DR VOTO. Ersichtlich ist das typisch konkave Blutflussprofil mit spätsystolischem Peak.

Dieses Phänomen wurde bisher selten beim Menschen beschrieben und tritt isoliert nur sehr selten und eher in jüngeren Patienten auf. Die Assoziation mit strukturellen Erkrankungen, wie einer Pulmonalstenose und rechtsventrikulärer Hypertrophie, ist wahrscheinlicher (ATTENHOFER JOST et al., 2000).

Bei der Katze ist DR VOTO häufig im Zusammenhang mit anderen systemischen Erkrankungen wie Hyperthyreose, Anämie, Entzündungen, chronischer Nierenerkrankung oder Hypertension zu beobachten (RISHNIW & THOMAS, 2002).

RISHNIW und THOMAS (2002) untersuchten einige Katzen mit DR VOTO wiederholt nach einer längeren Zeitspanne und konnten keine strukturellen Veränderungen feststellen, womit sie zu dem Schluss kamen, dass DR VOTO kein Hinweisgeber auf das Entstehen kardialer Erkrankungen ist. Zu diesem Schluss kamen auch ALLEN und Mitarbeiter (2010), wenn DR VOTO isoliert auftritt.

2. Natriuretische Peptide

2.1. Allgemein

Natriuretische Peptide sind eine Familie natürlich vorkommender, strukturell ähnlicher, aber genetisch unterschiedlicher Hormone. Sie agieren als Regulatoren für die Salz- und Wasserhomöostase sowie die Blutdruckkontrolle. Zu den vier, für Säugetiere relevanten Hormonen zählen das atriale natriuretische Peptid (ANP), das Brain bzw. B-Typ natriuretische Peptid (BNP), das C-Typ natriuretische Peptid (CNP) und das Urodilatin (SCHOBER, 2004; POTTER et al., 2009; POTTER, 2011).

Alle natriuretischen Peptide werden als Prä-Propeptid synthetisiert und anschließend zu kleineren Oligopeptiden gespalten. Ihnen allen ist eine aus 17 Aminosäuren bestehende Ringstruktur gemeinsam, die über eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten verbunden ist (LEVIN et al., 1998; SISSON, 2004; POTTER, 2011).

Die Sekretion und Ausschüttung der natriuretischen Peptide ist gewebsspezifisch. So gehören ANP und BNP zu den kardialen Hormonen, da sie beim gesunden Säuger vor allem in atrialen Myozyten gebildet werden (MUKOYAMA et al., 1991; SCHOBER, 2004; MATSUOKA et al., 2006; CÔTÉ et al., 2011b; POTTER, 2011). CNP hingegen wird im Gehirn gebildet (OGAWA et al., 1992), in Gefäßendothelzellen (SUGA et al., 1992b; LEVIN et al., 1998) und Chondrozyten (POTTER et al., 2009).

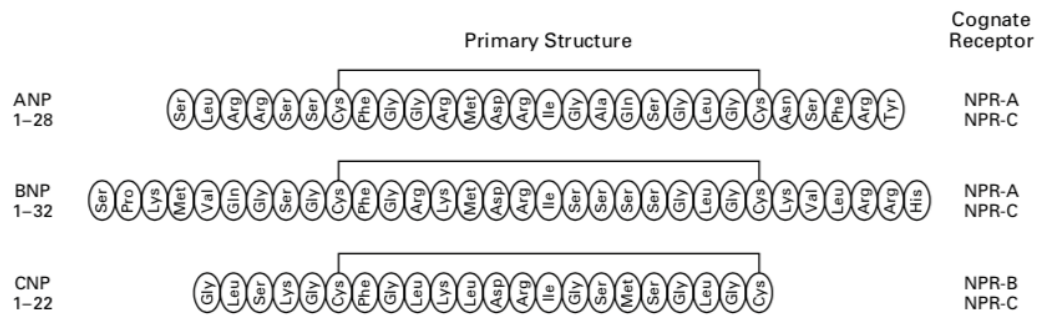


Abbildung 5: Aminosäuresequenz humaner natriuretischer Peptide. Die Klammer stellt die Lokalisation der Disulfidbrücke zwischen den jeweiligen Cysteinbausteinen dar. Die primären natriuretischen Peptidrezeptoren (NPRs), an die das jeweilige Peptid bindet, sind rechts aufgelistet. (ANP = atriales natriuretisches Peptid, BNP = B-Typ natriuretisches Peptid, CNP = C-Typ natriuretisches Peptid) (LEVIN et al., 1998)

Die Wirkung der natriuretischen Peptide tritt über Rezeptorbindung ein. Es werden drei Rezeptoren unterschieden, die auf der Oberfläche verschiedener Gewebe lokalisiert sind (KONE, 2001): der natriuretische Peptidrezeptor A (NPR-A), der natriuretische Peptidrezeptor B (NPR-B) sowie der natriuretische Peptidrezeptor C (NPR-C) (KONE, 2001; SISSON, 2004; WONG et al., 2017). NPR-A wird vor allem in großen Blutgefäßen, der Niere, der Nebenniere und der Lunge exprimiert, NPR-B vor allem im Gehirn. Beide Rezeptoren sind ebenfalls in der Niere und Nebenniere zu finden (LEVIN et al., 1998; RADEMAKER & RICHARDS, 2005). Die Wirkung von ANP und BNP erfolgt hauptsächlich über NPR-A. NPR-B bindet CNP. Bei NPR-A und -B handelt sich um Rezeptoren mit katalytischer Aktivität. Durch die Bindung des Liganden an den Rezeptor wird die membranständige Guanylylcyclase aktiviert. In der Folge steigt die intrazelluläre cGMP (cyclische Guanosinmonophosphat) -Konzentration und eine cGMP-abhängige Signalkaskade wird ausgelöst. Bei NPR-C handelt es sich um den sogenannten Clearance-Rezeptor ohne katalytische Aktivität. Er bindet ANP, BNP und CNP. Dieser Rezeptor dient der Aufnahme der bindenden natriuretischen Peptide in die Zelle, ihrem Transport zum Lysosom und folglich dem Abbau der Peptide. Demnach werden über NPR-C die zirkulierenden natriuretischen Peptide aus der Blutbahn entfernt. (LEVIN et al., 1998; KONE, 2001; SISSON, 2004; POTTER et al., 2009; NAKAGAWA et al., 2019).

2.1.1. ANP

Das atriale natriuretische Peptid wird primär in den Myozyten des rechten und linken Vorhofs des Herzens als prä-proANP gebildet (DE BOLD et al., 1981; SCHOBER, 2004). Das prä-proANP besteht beim Menschen aus 151 Aminosäuren (AS) und bei der Katze aus 153 AS. Nach Abspaltung eines Signalpeptids (Mensch und Katze: 25 AS) entsteht das proANP (Mensch 126 AS, Katze 128 AS). ProANP wird in membrangebundener Granula in den Myozyten gespeichert (OIKAWA et al., 1984; SCHOBER, 2004; NAKAGAWA et al., 2019). Zahlreiche Hormone und Neurotransmitter wie Endothelin, Vasopressin oder Katecholamine stimulieren direkt die Sekretion von ANP. Dominanter Stimulator für die Freisetzung ist jedoch eine erhöhte atriale Wandspannung infolge von intravasaler Volumenüberladung (LEVIN et al., 1998). Als Reaktion auf die Stimuli wird proANP durch die membrangebundene Serinprotease Corin in ein inaktives Stickstoff-terminales Fragment (N-terminales proANP bzw. Nt-proANP) bestehend aus 98 AS und in ein 28 AS haltiges, aktives carboxy-terminales ANP (C-ANP) aufgespalten. Beide Anteile werden gleichermaßen in die Blutbahn sezerniert. Aufgrund der Speicherung von proANP in den Myozyten kann aktives ANP bei Bedarf sehr schnell in die Zirkulation abgegeben werden (LEVIN et al., 1998; YAN et al., 2000; SCHOBER, 2004; SISSON, 2004; WONG et al., 2017).

Die physiologischen Effekte von ANP nach seiner Bindung an NPR-A sind vielfältig. Zu den wichtigsten Effekten zählt die potente Natriurese und Diurese sowie die Senkung des Blutdrucks. Die Resorption von Natrium in den medullären Sammelrohren der Niere ist hauptsächlich von den apikalen Natrium (Na^+)-Kanälen anhängig. Diese erlauben den passiven Eintritt von Na^+ aus dem Tubuluslumen. Die Natrium-Kalium-ATPase pumpt Natrium dann aktiv aus den Endothelzellen in den peritubulären Raum und ggf. zurück in die Blutbahn. ANP inhibiert die apikalen Na^+ -Kanäle und die Natrium-Kalium-ATPase. Schließlich führt dies zu einer verminderten Reabsorption von Na^+ aus den Sammelrohren und steigert die Ausscheidung von Na^+ mit dem Urin (THEILIG & WU, 2015). Die Natriurese wird ebenfalls durch die direkte Inhibition der Renin-Freisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere gefördert, wie auch durch die verminderte Synthese und Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde (KURTZ et al., 1986; BRENNER et al., 1990; SISSON, 2004). Die Diurese wird auch durch die Inhibition der Angiotension II-induzierten

Ausschüttung von Vasopressin bewirkt (MATSUKAWA & MIYAMOTO, 2011). Die Senkung des Blutdrucks wird unter anderem durch die Natriurese, Diurese und die Antagonisierung des Renin-Angiotension-Aldosteron-Systems (RAAS) erreicht, aber auch durch den vasodilatatorischen Effekt von ANP und die Steigerung der Permeabilität von Gefäßendothelzellen. (LEVIN et al., 1998; MATSUOKA et al., 2006; POTTER et al., 2009; AXELSSON et al., 2011; NAKAGAWA et al., 2019). ANP steigert weiterhin die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), indem es einen vasodilatatorischen Effekt auf die afferenten, renalen Arteriolen und einen vasokonstriktiven Effekt auf die efferenten, renalen Arteriolen hat und so eine Steigerung des kapillaren Füllungsdrucks im Glomerulum bewirkt (DUNN et al., 1986; MARIN-GREZ et al., 1986; OHISHI et al., 1988; VELDKAMP et al., 1988). ANP hat ebenfalls das Potential die kardiale Hypertrophie und das Remodeling zu inhibieren, indem es eine wichtige Rolle in der Regulierung des Wachstums und der Proliferation kardialer Fibroblasten spielt (CAO & GARDNER, 1995; MATSUOKA et al., 2006; WONG et al., 2017). BARBEE (1994) sowie STEINHELPER und Mitarbeiter (1990) zeigten, dass Mäuse mit einem geringen bzw. sehr niedrigen ANP-Level größere Herzen mit gesteigerter Muskelmasse aufwiesen als jene mit einem deutlich erhöhten ANP-Gehalt im Blut. Letztere zeigten im Vergleich eine geringere kardiale Masse.

Der Gehalt an natriuretischen Peptiden in der Zirkulation steigt bei erhöhtem Flüssigkeitsvolumen im Körper, bei verminderter renaler Ausscheidung und durch verschiedene Stimuli für die Peptidproduktion, wie: ventrikuläre Hypertrophie, systemische Hypertension, Tachykardie und Hypoxie. So sind Krankheitsbilder, die mit einem erhöhten ANP-Gehalt im Blut einhergehen, Zustände mit Volumenüberladung, wie degenerative Mitralklappenerkrankungen, die dilatative Kardiomyopathie oder kongestives Herzversagen. Auch Tachyarrhythmien, wie die supraventrikuläre Tachykardie, können zur Steigerung der ANP-Ausschüttung führen (BURNETT et al., 1986; BRENNER et al., 1990; SCHOBER, 2004; RADEMAKER & RICHARDS, 2005; WONG et al., 2017). Im Falle diverser Herzerkrankungen und im kongestiven Herzversagen wird ANP nicht nur von atrialen, sondern auch von ventrikulären Myozyten synthetisiert und ausgeschüttet (SUGAWARA et al., 1988; GU et al., 1989; SAITO et al., 1989b).

Die Halbwertszeit (HWZ) von aktivem ANP ist sehr kurz und beträgt nur ein bis vier Minuten (YANDLE et al., 1989; BRENNER et al., 1990). Das inaktive

Nt-proANP hingegen weist zum Teil eine zehnfach längere HWZ auf (LEVIN et al., 1998). Der Abbau von ANP erfolgt durch 2 Mechanismen: Einerseits durch zinkhaltige, membranständige Ektoenzyme – die neutralen Endopeptidasen – (YANDLE et al., 1989), andererseits über den NPR-C, wobei ANP endozytotisch in die Zelle aufgenommen und lysosomal gespalten wird. Ein sehr geringer Anteil, weniger als 15 %, wird renal ausgeschieden (LEVIN et al., 1998; MATSUKAWA et al., 1999; SCHÖBER, 2004).

2.1.2. BNP

Das Brain bzw. B-Typ natriuretische Peptid wurde erstmals 1988 aus dem Schweinehirn isoliert und erhielt so initial seinen Namen (SUDOH et al., 1988). Später wurde es aber auch aus anderen Organen und vor allem dem Herzen isoliert und erhielt so den Namen B-Typ natriuretisches Peptid (SAITO et al., 1989a; KAMBAYASHI et al., 1990; MUKOYAMA et al., 1991). Es wird, wie auch das ANP, als Prä-Propeptid gebildet. Dieses besteht beim Menschen aus 134 AS. Nach Abspaltung des Signalpeptids, bestehend aus 26 AS, entsteht das proBNP (108 AS). Im Gegensatz zu proANP wird proBNP nur in einem sehr geringen Maß in atrialer Granula gespeichert. Im gesunden Patienten findet die BNP-Synthese hauptsächlich in den atrialen Myozyten statt. Im gestressten Herzen, das heißt, wenn Stressoren wie Dehnung durch volumenüberladene Kreislaufzustände auf das Herz wirken oder bei Hypertrophie und Hypertonie, findet die Produktion von BNP vor allem in den ventrikulären Myozyten statt. Dort kann es aber in keiner Form gespeichert werden. Somit ist klar, dass die Regulation der Synthese und der Plasmakonzentration auf Transkriptionsebene erfolgt. ProBNP wird durch die Aktivität von Furin (intrazelluläre Propeptid-Konvertase), aber auch durch die Aktivität der Serinprotease Corin in das aktive carboxy-terminale BNP (C-BNP, 32 AS) und das inaktive Stickstoff-terminale proBNP (N-terminales- bzw. Nt-proBNP, 76 AS) gespalten. Beide Teile werden gleichermaßen in die Zirkulation abgegeben. Die Plasmakonzentration von aktivem BNP steigt nicht vergleichsweise schnell wie jene von ANP nach dem Wirken eines Stimulus. Der Stimulus muss, für eine deutliche Erhöhung des BNP-Levels im Blut, über einen gewissen Zeitraum wirken. BNP wird unter anderem auch in kardialen Fibroblasten produziert (GREPIN et al., 1994; SAWADA et al., 1997; LEVIN et al., 1998; SCHÖBER, 2004; SISSON, 2004; POTTER et al., 2009; POTTER, 2011; WONG et al., 2017; NAKAGAWA et al., 2019).

Da BNP über den gleichen Rezeptor wie ANP wirkt, nämlich über NPR-A, hat es die gleiche Wirkung: Natriurese, Diurese, balancierte Vasodilatation und Blutdrucksenkung, Antagonisierung des RAAS, Inhibition und Freisetzung von Vasopressin, Steigerung der GFR sowie Vorbeugen der kardialen Fibrose, durch Reduktion der Mitoserate kardialer Fibroblasten (LEVIN et al., 1998; TAMURA et al., 2000; SCHOBER, 2004; SISSON, 2004; WONG et al., 2017; NAKAGAWA et al., 2019).

Zirkulierendes, aktives BNP hat mit ca. 20 bis 22 Minuten eine deutlich längere HWZ als ANP (MUKOYAMA et al., 1990; MUKOYAMA et al., 1991; RADEMAKER & RICHARDS, 2005). Wie für ANP gibt es auch für BNP zwei Mechanismen für die Entfernung aus der Zirkulation und den folgenden Abbau. Bevor BNP durch neutrale Endopeptidasen abgebaut werden kann, muss ein Fragment bestehend aus 6 AS durch die Metalloprotease Meprin A in den Epithelzellen des proximalen Tubulus der Niere abgespalten werden. Anschließend ist es für die Degradierung durch neutrale Endopeptidasen zugänglich (PANKOW et al., 2007). Den zweiten Mechanismus zur Entfernung von BNP aus dem Extrazellularraum stellt die Bindung an den Clearance-Rezeptor NPR-C dar. Die neutralen Endopeptidasen, wie auch der NPR-C besitzen eine höhere Affinität für ANP als für BNP. Dies ist auch die Begründung für die deutlich längere HWZ von BNP (BENNETT et al., 1991; SISSON, 2004; WONG et al., 2017).

BNP ist als Marker für chronische Erkrankungen mit diastolischer oder systolischer Dysfunktion bzw. ventrikulärer Hypertrophie sensitiver als ANP, da es eine längere HWZ aufweist und die Plasmakonzentration erst nach längerem Wirken des Stimulus ansteigt. Der Plasmagehalt steigt proportional zum Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion an (SCHOBER, 2004).

2.1.2.1. Nt-proBNP

Das Stickstoff-terminale proBNP (Nt-proBNP) ist das inaktive Äquivalent zum aktiven carboxy-terminalen BNP nach Spaltung des proBNP durch die Propeptid-Konvertase Furin. Beide Peptide werden gleichermaßen in die Zirkulation abgegeben (LEVIN et al., 1998; DANIELS & MAISEL, 2007). Nt-proBNP wurde erstmals im Jahr 1995 im humanen Plasma nachgewiesen (HUNT et al., 1995) und es wurde gezeigt, dass der Gehalt an BNP und Nt-proBNP im Plasma gut miteinander korreliert. Beide Spaltprodukte des proBNP haben sich

gut als kardiale Biomarker etabliert, wohingegen Nt-proBNP den Vorteil hat, dass es eine deutlich längere HWZ aufweist als aktives BNP. So liegt die HZW von Nt-proBNP bei ein bis zwei Stunden und jene von BNP bei ca. 20 Minuten. Weiterhin scheint Nt-proBNP in einem geringeren Maße Schwankungen zu unterliegen und aufgrund seiner längeren HWZ höhere Konzentrationen im Plasma zu erreichen (DANIELS & MAISEL, 2007). Eine Studie aus dem Jahr 1997 zeigte, dass das Plasmalevel von Nt-proBNP bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion ca. viermal höher war als jenes von BNP (HUNT et al.).

2.1.3. CNP

Das C-Typ natriuretische Peptid wurde erstmals 1990 aus dem Gehirn von Schweinen isoliert (SUDOH et al., 1990). Es wird aber auch in Gefäßendothelzellen (SUGA et al., 1992b; LEVIN et al., 1998) und Chondrozyten (POTTER et al., 2009) gebildet. Wie auch die anderen Mitglieder der Familie der natriuretischen Peptide ist CNP ein Oligopeptid, das als Prä-Propeptid synthetisiert wird. Dieses besteht aus 126 AS. Nach Abspaltung eines Signalpeptids (23 AS) entsteht das proCNP (103 AS). Mittels der intrazellulären Endoprotease Furin wird proCNP in das aktive carboxy-terminale CNP (C-CNP) und das inaktive Stickstoff-terminale proCNP (N-terminale- bzw. Nt-proCNP) gespalten. Nach der Spaltung des proCNP durch Furin besteht das aktive CNP aus 53 AS (CNP-53) (WU et al., 2003). Es konnte aber ein weiteres CNP, bestehend aus 22 AS (CNP-22), identifiziert werden. Diese Aminosäurekombination ist in dem C-terminalen Teil des CNP-53 enthalten. CNP-22 ist dominierend im Zentralnervensystem (ZNS), der vorderen Hypophyse, der Niere, den vaskulären Endothelzellen und in der Zirkulation. Es ist potenter als CNP-53 (LEVIN et al., 1998).

ProCNP wird nicht in der Granula der produzierenden Zellen gespeichert. Die Sekretion wird durch Ausschüttung von Wachstumshormonen (SUGA et al., 1992a; SUGA et al., 1993) und die Wirkung von Scherkräften (CHUN et al., 1997) auf die Endothelzellen gesteigert. Die Expression aus der glatten Muskulatur wird als Reaktion auf Gefäßverletzungen gesteigert (BROWN et al., 1997). Im gesunden Menschen ist die Plasmakonzentration von CNP sehr gering. Die Konzentration steigt beim Vorliegen von kongestivem Herzversagen, aber in einem deutlich geringerem Maße als jene von ANP und BNP (CHARLES et al., 2006).

Die Wirkung von CNP erfolgt über den natriuretischen Peptidrezeptor B (NPR-B).

Dieser wird vor allem in Knochen, in Fibroblasten, im Gehirn, im Herzen, in der Niere, der Leber, der Lunge, dem Uterus und in glatter Gefäßmuskulatur exprimiert (CHRISMAN et al., 1993; HERMAN et al., 1996; BRYAN et al., 2006; DICKEY et al., 2007). CNP ist durch seine lokale Ausschüttung ein potenter lokaler Vasodilatator. Es inhibiert ebenfalls die Aldosteronsekretion, hat aber einen deutlich geringeren natriuretischen und diuretischen Effekt als ANP und BNP (LEVIN et al., 1998; SISSON, 2004). CNP hat zusätzlich und hauptsächlich Einfluss auf das Knochenwachstum und die Ossifikation (TAMURA et al., 2004).

Der Abbau von CNP erfolgt ebenfalls über neutrale Endopeptidasen und NPR-C (WONG et al., 2017).

2.1.4. Urodilatin

Urodilatin wurde erstmals von SCHULZ-KNAPPE und Mitarbeitern (1988) aus dem Urin isoliert. Es handelt sich bei dem Oligopeptid um einen Abkömmling des ANP. Die Produktion findet lokal in der Niere im distalen Tubulus statt. Durch eine alternative Aufspaltung des proANP besitzt das Urodilatin ein um vier AS längeres Stickstoff-terminales Ende und besteht damit aus insgesamt 32 AS (GUNNING & BRENNER, 1993; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009; POTTER, 2011). Urodilatin hat eine lokale, renale Funktion in der Regulierung des Wasser- und Natriumhaushaltes. Es mindert, wie auch ANP, die Reninsekretion und inhibiert die Aldosteronfreisetzung sowie die Angiotensin-II-stimulierte Reabsorption von Wasser und Natrium (GOETZ et al., 1990; ZEIDEL, 1995; MEYER et al., 1998; VAN KIMMENADE & JANUZZI, 2009). Zu den Stimuli für die Urodilatinfreisetzung gehören, wie auch bei ANP, Zustände mit Volumenüberladung und die Dehnung atrialer Myozyten (GOETZ et al., 1990; DRUMMER et al., 1992). Gegenüber enzymatischer Spaltung durch neutrale Endopeptidasen zur Degradierung ist Urodilatin resistent. Die Ausscheidung erfolgt zum Teil über den Urin (GAGELMANN et al., 1988).

2.2. Anwendung von BNP und Nt-proBNP in der Humanmedizin

Seit Herbst des Jahres 2000 ist BNP im Falle von kongestivem Herzversagen durch die U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) als zusätzliches diagnostisches Mittel zugelassen. BNP und auch Nt-proBNP sind gut etablierte Marker für akutes und chronisches Herzversagen (HUNT et al., 1997; HAMMERER-LERCHER et al., 2001; SEINO et al., 2004; GAGGIN & JANUZZI, 2015) sowie um

linksventrikuläre Dysfunktion und Herzversagen auszuschließen (MAISEL et al., 2002; DE LEMOS et al., 2003; GAGGIN & JANUZZI, 2015).

Biomarker sind biologische Marker, die objektiv gemessen und evaluiert werden können und als Indikator für normale biologische Prozesse, pathologische Prozesse oder für die Antwort auf therapeutische Interventionen dienen (BIOMARKERS-DEFINITIONS-WORKING-GROUP, 2001). Um Verwendung als Biomarker zu finden, sollte dieser verschiedene Kriterien erfüllen. Zum einen sollte er im klinischen Alltag verfügbar und nicht zu teuer sein. Er sollte schnelle, akkurate und reproduzierbare Messungen erlauben, zusätzliche diagnostische und prognostische Informationen zu den bereits vorhandenen Methoden und zur sorgfältigen klinischen Untersuchung liefern und dabei helfen das Patientenmanagement zu optimieren und die Diagnosefindung zu unterstützen. Dies ist durch seine zugrundeliegende pathophysiologische Relevanz möglich. Ist ein Biomarker prognostisch, so sollte er entweder dazu genutzt werden eine bestimmte Therapie zu starten oder eine eingeleitete Therapie zu monitoren. Diese Voraussetzungen sind sowohl für BNP als auch für Nt-proBNP erfüllt (DE LEMOS et al., 2003; MAISEL, 2007; MORROW & DE LEMOS, 2007; CHOW et al., 2017).

Obwohl BNP und sein biologisch inertes Spaltprodukt Nt-proBNP in äquimolaren Mengen in die Zirkulation sezerniert werden, scheint Nt-proBNP gegenüber BNP aufgrund seiner längeren HWZ einen Vorteil zu haben. So beträgt die HWZ von BNP lediglich 20 Minuten und jene von Nt-proBNP etwa 60 bis 120 Minuten. Ursächlich hierfür ist vor allem der unterschiedliche Abbauweg bzw. die Ausscheidung (HUNT et al., 1997; KIM & JANUZZI, 2011; GAGGIN & JANUZZI, 2015). Der Messwert von Nt-proBNP ist demnach in der Regel deutlich höher als der von BNP. Somit sind die Messwerte beider Peptide nicht gegeneinander austauschbar und es liegen für verschiedene Erkrankungen unterschiedliche Cut-off-Werte vor.

Bei der Interpretation von BNP und Nt-proBNP in Bezug auf verschiedene Erkrankungen müssen jeweils auch die diversen Faktoren (siehe Tabelle 1) mit berücksichtigt werden, die die Konzentration von zirkulierendem (Nt-pro)BNP beeinflussen können.

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die (Nt-pro)BNP Konzentration

Faktoren, die (Nt-pro)BNP erniedrigen		• Fettleibigkeit
Faktoren, die (Nt-pro)BNP erhöhen	Kardiovaskuläre Faktoren	• Hypertrophie • Herzmuskelerkrankungen • Herzklappenerkrankungen • Linksventrikuläre Dysfunktion • Kongenitale Herzerkrankungen • Infiltrative Kardiomyopathien, wie Amyloidose • Entzündliche Erkrankungen, wie Myokarditis • Herzversagen • Arrhythmien, wie Vorhofflimmern und -flattern • Ischämie
	Nichtkardiale Faktoren	• Systemische Hypertension • Renale Dysfunktion • Anämie • kardiotoxische Medikamente, wie Chemotherapeutika, Anthrazykline • Sepsis / Septischer Schock • Pulmonäre Embolie • Pulmonäre Hypertension • Weibliches Geschlecht • Alter

(REDFIELD et al., 2002; PALLADINI et al., 2003; CHUA & KANG-HOE, 2004; MEHRA et al., 2004; WEBER et al., 2004; ARAT-OZKAN et al., 2005; ELLINOR et al., 2005; GERBER et al., 2005; GIANNAKOULAS et al., 2005; SANDRI et al., 2005; WILLIS et al., 2005; MATSUMORI et al., 2006; KOULOUBINIS et al., 2007; MORELLO et al., 2007; NYBO et al., 2007; DEFILIPPI et al., 2008; HILDEBRANDT & RICHARDS, 2008; BACK et al., 2017; CHOW et al., 2017)

Am häufigsten findet (Nt-pro)BNP in der Notfallmedizin zur Unterscheidung von kardialer und nicht-kardialer Atemnot Anwendung. Zu den wichtigsten Untersuchungen zählt die „Breathing Not Properly Multinational Study“ von MAISEL und Mitarbeitern (2002). Darin wurden 1586 Patienten, die mit akuter Atemnot in der Notaufnahme vorstellig wurden, untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass BNP allein genauer und verlässlicher in der Diagnosestellung von kongestivem Herzversagen als Ursache für die Atemnot ist als alle anderen anamnestischen, klinischen oder Laboruntersuchungen. Ein Cut-off-Wert von 100 pg/ml (Sensitivität 90,0 %, Spezifität 76,0 %) zur Unterscheidung von kardialer und nicht-kardialer Dyspnoe wurde etabliert. Bei einem Cut-off von 50 pg/ml konnte kongestives Herzversagen als Ursache für die Atemnot ausgeschlossen werden (negativer prädiktiver Wert (NPV) von 96,0 %).

Die PRIDE-Studie (The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study) aus dem Jahr 2005 von JANUZZI und Mitarbeitern untersuchte die Nt-proBNP-Konzentrationen bei Patienten mit akuter Atemnot. Infolge der Studie etablierten sich altersabhängige Cut-off-Werte (Nt-proBNP > 450 pg/ml für Patienten < 50 Jahre und > 900 pg/ml für Patienten $\geq$ 50 Jahre) zur Diagnose von kongestivem Herzversagen (CHF) als Ursache akuter Dyspnoe. Altersunabhängig konnte mit einem Cut-off-Wert von 300 pg/ml CHF mit einem NPV von 99,0 % ausgeschlossen werden. Ein erhöhter Nt-proBNP-Wert allein betrachtet, hatte die stärkste Aussagekraft für die finale Diagnose von Herzversagen. Der Nt-proBNP-Test war der alleinigen klinischen Beurteilung zur Diagnose von CHF überlegen. Aber beide Untersuchungen zusammen, der Nt-proBNP-Test und die klinische Untersuchung, waren den jeweiligen einzelnen Untersuchungen in der Diagnosefindung überlegen. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Nt-proBNP-Messung eine sehr gute Ergänzung zu den klinischen Parametern darstellt. Die internationale ICON-Studie (The International Collaborative of NT-proBNP Study) aus dem Jahr 2006 (JANUZZI et al.) untersuchte ebenfalls die Konzentration von Nt-proBNP bei Patienten mit akuter Atemnot und konnte die Werte aus dem Jahr 2005 (JANUZZI et al.) bestätigen bzw. noch etwas differenzieren. Nt-proBNP Cut-off-Werte von 450 pg/ml für Patienten < 50 Jahren, 900 pg/ml für Patienten von 50-75 Jahren und 1800 pg/ml für Patienten > 75 Jahren konnten mit einer Sensitivität von 90,0 %, einer Spezifität von 84,0 % und einem positiv prädiktiven Wert (PPV) von

88,0 % zur Diagnosestellung von CHF beitragen. Der altersunabhängige Cut-off-Wert zum Ausschluss von akutem Herzversagen konnte mit 300 pg/ml (Sensitivität 99,0 %, Spezifität 60,0 %, NPV 98,0 %) bestätigt werden. 2018 erfolgte mit der ICON-RELOADED-Studie eine erneute Bestätigung dieser Werte (JANUZZI et al., 2018).

Die European Society of Cardiology veröffentlichte im Jahr 2016 in ihren Richtlinien Obergrenzen des Normalbereichs von 35 pg/ml für BNP und 125 pg/ml für Nt-proBNP für Patienten in nicht akuten Zuständen jedoch mit einer klinischen Symptomatik, die derer von Herzversagen entspricht. Entsprechende Werte wurden auch für eine akute Symptomatik herausgegeben mit 100 pg/ml für BNP und 300 pg/ml für Nt-proBNP (PONIKOWSKI et al., 2016). Zum Ausschluss von akutem Herzversagen haben sich diese Cut-off-Werte von 100 pg/ml für BNP und 300 pg/ml für Nt-proBNP auch beim American College of Cardiology und der American Heart Association etabliert (YANCY et al., 2017).

Mit Hilfe von (Nt-pro)BNP-Messungen in der Notaufnahme, zur Unterscheidung der Ursachen von Dyspnoe, konnte einerseits die Zeit bis zur Diagnosefindung verkürzt werden. Andererseits wurden das Patienten- und Therapiemanagement positiv beeinflusst, die Zeit in der Notaufnahme und der generelle Krankenhausaufenthalt verkürzt sowie die medizinischen Kosten reduziert (MUELLER et al., 2004; MOE et al., 2007).

Neben der Unterscheidung von kardialer und nicht-kardialer Atemnot in Notfallsituationen haben BNP und Nt-proBNP große Bedeutung bei der Diagnose und Prognose akuter Koronarerkrankungen erlangt. Bereits 1993 wiesen MORITA und Mitarbeiter bei 50 Patienten, die mit einem akuten Myokardinfarkt vorstellig wurden, nach, dass das BNP-Level direkt nach dem Ereignis signifikant erhöht ist, einen ersten Peak $16,4 \pm 0,7$ Stunden nach der Vorstellung des Patienten aufweist, dann leicht abfällt und einen erneuten Anstieg mit zweitem Peak an Tag 5 zeigt. Im Anschluss sank das BNP-Level langsam, war aber auch vier Wochen nach dem Myokardinfarkt noch signifikant höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Sie schlussfolgerten daraus, dass der Anstieg des BNP-Levels den Grad der linksventrikulären Dysfunktion widerspiegelt, die mit einem Myokardinfarkt einhergeht. 2001 zeigten DE LEMOS und Mitarbeiter auf, dass der kurz nach einem koronaren Event erhobene BNP-Wert prognostische Aussagekraft über das Risiko zu sterben, einen wiederholten Myokardinfarkt zu erleiden oder Herzversagen zu

entwickeln hat. Ähnliche Erkenntnisse konnten auch über Nt-proBNP gewonnen werden. So zeigte sich, dass zur Prognose über das Versterben nach einem Myokardinfarkt in einem Follow-up von 24 Monaten ein frühzeitig (zwei bis vier Tage postinfarkt) gemessenes Nt-proBNP-Level ≥ 160 pmol/l eine Sensitivität und Spezifität sowie einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 91,0 %, 72,0 %, 39,0 % und 97,0 % aufweisen und dass Nt-proBNP ein unabhängiger Marker zur Aussage über die linksventrikuläre Funktion und die Zwei-Jahres-Überlebensrate ist (RICHARDS et al., 1998). Diverse Studien konnten in der Folge einen Zusammenhang zwischen erhöhten BNP- bzw. Nt-proBNP-Leveln und dem Auftreten erhöhter Mortalitätsraten und koronarer Events im Vergleich zu bekannten, traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren für dieses Krankheitsbild feststellen, auch unabhängig von kardialen Vorerkrankungen (DE LEMOS et al., 2001; WANG et al., 2004; DANIELS & MAISEL, 2007; KARA et al., 2014; RADWAN et al., 2014, 2015). Häufig wurde zur Erläuterung erhöhter BNP- bzw. Nt-proBNP-Werte bei myokardialen Infarkten das gleichzeitige Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion herangezogen (MORITA et al., 1993). GOETZE und Mitarbeiter untersuchten aus diesem Grund im Jahr 2003 den Zusammenhang zwischen der kardialen Genexpression und Myokardinfarkten bei Patienten ohne Herzversagen und mit normaler linksventrikulärer Funktion. Sie konnten einen Anstieg der kardialen Genexpression und damit der BNP- und Nt-proBNP-Level auch dann feststellen, wenn eine myokardiale Ischämie ohne Herzversagen oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion vorlag. Somit konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg von BNP und Nt-proBNP bei Koronarerkrankungen nicht ausschließlich auf den Dehnungsstress der Myozyten durch linksventrikuläre Volumenüberladung zurückzuführen ist.

Der Einsatz des Biomarkers BNP kann nicht nur bei symptomatischen Patienten, sondern auch bei asymptomatischen Patienten als Screening-Test erfolgen. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass BNP im Vergleich zu hochsensitivem kardialen Troponin T (hs-cTNT) überlegen ist, in Bezug auf die Identifikation von asymptomatischen Patienten mit kardialen Erkrankungen, wie myokardialer Ischämie, linksventrikulärer Hypertrophie, systolischer und diastolischer Dysfunktion sowie linksatrialer Dilatation ist. Beide Marker zusammen erzielen jedoch die beste Aussagekraft (NADIR et al., 2012). BNP zeigt ebenfalls einen Nutzen in der Langzeitprognose asymptomatischer Patienten. NADIR und

Mitarbeiter verdeutlichten 2015, dass Patienten, welche initial erhöhte BNP -Werte aufwiesen und keine kardialen Erkrankungen hatten, ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Herzerkrankungen mit erhöhter linksventrikulärer Masse (LVM) hatten. Patienten, die innerhalb von drei Jahren eine erhöhte LVM entwickelten, hatten initial einen fast 3-fach höheren BNP-Wert als jene, deren LVM innerhalb dieser Zeitspanne sank ($21 \pm 9,6$ pg/ml vs. $7,9 \pm 3,9$ pg/ml, $p < 0,01$). Somit mag es gegebenenfalls erklärbar sein, dass asymptomatische Patienten ohne initial ersichtliche, kardiale Erkrankungen, aber mit erhöhten BNP-Werten eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate aufweisen wie auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardialer Events. Diese Tatsache wurde in verschiedenen Untersuchungen aufgezeigt. In einer von KARA und Mitarbeitern (2014) durchgeführten Studie mit 3782 Patienten, die ohne Vorbericht von Koronarerkrankungen oder Herzinfarkt waren, traten nach einer Follow-up-Zeit von $7,3 \pm 1,3$ Jahren bei 113 Patienten koronare Ereignisse auf. Von diesen verstarben 37 und 76 hatten nicht-fatale Myokardinfarkte. Die Inzidenz von Koronarerkrankungen und Mortalität jeglicher Ursache war bei jenen Patienten höher, die erhöhte BNP-Werte aufwiesen. Für $\text{BNP} \geq 100$ pg/ml lag die Rate koronarer Events bei 14,1 % und die Mortalitätsrate bei 28,2 % im Vergleich zu 2,7 % und 5,5 % für $\text{BNP} < 100$ pg/ml. Das Risiko für jene Vorkommnisse war demnach für $\text{BNP} \geq 100$ pg/ml fünffach höher. In einer von MCDONAGH und Mitarbeitern (2001) zufällig ausgewählten Population von 1640 Männern und Frauen im Alter zwischen 25 und 74 Jahren war BNP mit einem Cut-off-Wert von $> 17,9$ pg/ml ein unabhängiges Anzeichen für die Gesamtsterblichkeit nach vier Jahren. Die Framingham Offspring Study (WANG et al., 2004), in der 3346 Patienten ohne Herzversagen eingeschlossen wurden, zeigte nach einer medianen Nachverfolgungszeit von 5,2 Jahren, dass BNP-Werte oberhalb der 80. Perzentile des Normalbereichs (Männer 20 pg/ml, Frauen 23,3 pg/ml) assoziiert waren mit multivariabel-angepassten Hazard Ratios von 1,62 für das Versterben, 1,76 für das erste große kardiovaskuläre Vorkommnis, 1,91 für Vorhofflimmern, 1,99 für Schlaganfall oder ischämische Attacken und 3,07 für Herzversagen. BNP-Level über den oben genannten Wert waren somit unabhängige Risikofaktoren für Tod und kardiovaskuläre Erkrankungen und überlegen über traditionelle Risikofaktoren.

Bei der Prognose diverser Herzklappenerkrankungen spielen BNP und Nt-proBNP

ebenfalls eine entscheidende Rolle. Liegt eine isolierte Mitralklappenregurgitation bzw. -insuffizienz (MR) bei erhaltener linksventrikulärer Auswurfleistung (EF, Ejektionsfraktion) vor, steigen sowohl BNP als auch Nt-proBNP mit dem Schweregrad der Insuffizienz und der Zunahme des linksatrialen Diameters an, unabhängig vom LV-Diameter (SUTTON et al., 2003). Außerdem wurde aufgezeigt, dass erhöhte BNP-Level, bei Patienten mit organischer MR Marker für eine schlechte Prognose sind und unabhängige Aussagekraft über Mortalität, Tod und Herzversagen besitzen (DETAINT et al., 2005; PIZARRO et al., 2009). Ein Zusammenhang zwischen Nt-proBNP und den echokardiographischen Parametern konnte auch bei Mitralklappenstenosen (MS) aufgezeigt werden. Bei diesem Krankheitsbild besteht eine positive Korrelation zwischen den Nt-proBNP-Werten und dem LA-Diameter, dem Pulmonalarteriendruck, den rechtsventrikulären Dimensionen und dem Schweregrad der Erkrankung, eingeteilt nach NYHA-Klassen. Eine negative Korrelation besteht zur Mitralklappenfläche. Folglich kann Nt-proBNP auch als Marker zum Monitoring des Krankheitsfortschrittes genutzt werden (ARAT-OZKAN et al., 2005). Nt-proBNP kann ebenfalls nützlich als Kontrollmarker für eine erfolgreiche Behandlung der MS mittels perkutaner transvenöser Mitralkommissurotomie sein (CHADHA et al., 2010; SAFI et al., 2017). Ein Monitoring anhand von BNP kann auch bei Patienten mit asymptomatischer und medikamentell behandelter Aortenstenose (AoS) erfolgen (GERBER et al., 2003; NESSMITH et al., 2005). Ein Cut-off-Wert von BNP 190 pg/ml (Sensitivität 79,0 %, Spezifität 88,0 %) konnte etabliert werden, ab dem die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Symptomen deutlich ansteigt. Die Untersuchung zeigte ebenfalls, dass erhöhte BNP-Spiegel mit einer deutlich schlechteren Überlebensrate assoziiert sind (NESSMITH et al., 2005). Des Weiteren ist Nt-proBNP beim Vorliegen einer AoS ein nützlicher Marker zur Evaluierung des Schweregrades der Erkrankung, da der Anstieg des Blutwertes mit dem Schweregrad der Erkrankung und dessen Klassifizierung nach NYHA, assoziiert ist. Somit kann der Krankheitsfortschritt beobachtet werden. Es hat sich auch gezeigt, dass Nt-proBNP zur Entscheidungsfindung für den optimalen Zeitpunkt einer therapeutischen, chirurgischen Intervention mittels Klappenersatz, herangezogen werden kann (WEBER et al., 2004). Im Fall einer Aortenklappenregurgitation (AoR) korreliert der Nt-proBNP-Spiegel ebenfalls mit dem Schweregrad der Erkrankung (WEBER et al., 2008) und BNP kann bei einem asymptomatischen Krankheitsverlauf zur Erkennung von Patienten mit deutlich

erhöhtem Risiko für Herzversagen, linksventrikulärer Dysfunktion oder das Versterben herangezogen werden (PIZARRO et al., 2011). SHARMA und Mitarbeiter (2016) zeigten jedoch, dass die BNP-Konzentration bei Patienten mit isolierten Klappenerkrankungen (MR, MS, AoR, AoS) auch bei signifikantem kardialen Remodeling durchaus im Normalbereich liegen kann. Verlässliches Erkennen von signifikanten Klappenerkrankungen allein anhand von BNP ist demnach auch bei bedeutsamen Erkrankungen nicht möglich. Sie zeigten jedoch einen Zusammenhang zwischen der BNP-Konzentration und dem LA-Diameter und dem Pulmonalateriendruck auf. Demnach sollten erhöhte BNP-Werte bei asymptomatischen Patienten mit scheinbar stabilen Klappenerkrankungen mit Vorsicht interpretiert werden und ggf. weiterführende Untersuchungen vorgenommen werden.

Neben erhöhten BNP- und Nt-proBNP-Werten bei strukturellen Herzerkrankungen, Herzversagen oder Koronarerkrankungen spielen diese Biomarker auch bei Arrhythmien eine Rolle.

Erhöhte BNP- und Nt-proBNP-Spiegel korrelieren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern. Bisher spielten beide Marker aber noch keine Rolle, um dem Auftreten von Vorhofflimmern vorzubeugen (CHANG et al., 2017). Es ist jedoch ersichtlich, dass klinisch unauffällige Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen, aber mit erhöhten BNP-Werten, ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern innerhalb der nächsten fünf Jahre haben (KARA et al., 2015). KARA und Mitarbeiter registrierten 2015 geschlechtsspezifische Cut-off-Werte von 31 pg/ml für Männer und 45 pg/ml für Frauen. Patienten mit Basis-BNP-Werten über den geschlechtsspezifischen Grenzwerten hatten ein vierfach höheres Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern innerhalb von 5 Jahren als Patienten unterhalb der Grenzwerte. Bei Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, war das Risiko sogar siebenfach erhöht. Auch für Nt-proBNP konnte nachgewiesen werden, dass es die beste Vorhersagekraft für das Auftreten von Vorhofflimmern bei einer initial herzgesunden Population hat und überlegen über alle weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren war (PATTON et al., 2009). Wurde Vorhofflimmern mit elektrischer Kardioversion behandelt, so konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit höheren BNP-Basalwerten ein höheres Risiko für das Wiederkehren des Vorhofflimmers hatten als jene mit niedrigeren. Demnach scheint BNP als

Marker für die Behandlungsentscheidung eine tragende Rolle zu spielen (TANG et al., 2011; ZOGRAFOS & KATRITSIS, 2013). Bei Patienten mit nicht-kardialer Dyspnoe, bei denen gleichzeitig Vorhofflimmern vorlag, wurden erhöhte BNP-Werte verzeichnet, wohingegen beim gleichzeitigen Vorliegen von Herzversagen und Vorhofflimmern keine höheren Werte nachweisbar waren als bei Herzversagen allein. Daraus erging die Schlussfolgerung, dass es zum Ausschluss von Herzversagen bei Patienten mit Vorhofflimmern eines höheren Cut-off-Wertes bedarf als die bekannten und etablierten 100 pg/ml (KNUDSEN et al., 2005; RICHARDS et al., 2013). Nutzte man bei Patienten mit akuter Dyspnoe und gleichzeitig vorliegendem Vorhofflimmern einen BNP-Wert von < 150 pg/ml als Cut-off zum Ausschluss von Herzversagen, so erzielte man mit einer Sensitivität von 91,0 % ein vergleichbares Ergebnis wie für den Cut-off von BNP < 100 pg/ml bei Patienten ohne Vorhofflimmern zum Ausschluss von akutem Herzversagen (ROGERS et al., 2009).

Auch im Falle von ventrikulären Arrhythmien (VA) konnte der Nutzen von BNP und Nt-proBNP als Biomarker festgestellt werden. In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob BNP und/oder Nt-proBNP vor dem Einsetzen eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VA und vor allem ventrikulären Tachyarrhythmien (VT) vorhersagen kann. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten und dem Auftreten von VA und VT konnte jeweils bestätigt werden (MANIOS et al., 2005; SCOTT et al., 2009; LEVINE et al., 2014; TIAN et al., 2019). LEVINE und Mitarbeiter zeigten im Jahr 2014, dass bei Basis-(Nt-pro)BNP-Werten oberhalb der 50. Perzentile ein deutlich erhöhtes und unabhängiges Risiko für das Auftreten von VT vorliegt. Zur Einschätzung des Risikos über das Auftreten von VT vor der Implantation des ICD wurde bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie ein Nt-proBNP-Cut-off von 880 pmol/l (Sensitivität 73,0 %, Spezifität 88,0 %, PPV 80,0 %, NPV 88,0 %) ermittelt (MANIOS et al., 2005). Folglich können BNP und Nt-proBNP als Entscheidungshilfe vor dem Einsetzen eines ICD herangezogen werden.

Ein Zusammenhang zwischen der Nt-proBNP-Konzentration im Plasma resp. Serum und dem Schweregrad einer HCM, eingeteilt nach den New York Heart Association Klassifizierungen, konnte ebenfalls in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (ARTEAGA et al., 2005; COATS et al., 2013;

MACZYNSKA-MAZURUK et al., 2019). Eine positive Korrelation besteht zwischen dem Nt-proBNP-Spiegel im Blut und dem LA-Diameter, der linksventrikulären septalen Hypertrophie und dem LV-Massenindex (LV Masse/ Körperoberfläche) (ARTEAGA et al., 2005; KIM et al., 2006). Zwischen dem Nt-proBNP-Wert und dem linksventrikulären Innendurchmesser in der Diastole (LVIDd) besteht eine negative Korrelation (KIM et al., 2006). Nt-proBNP hat eine prognostische Aussagekraft im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der HCM. COATS und Mitarbeiter zeigten 2013, dass Patienten mit Nt-proBNP-Ausgangswerten ≥ 135 pmol/l eine höhere jährliche Eventrate (6,1 %) hatten als Patienten mit geringeren Werten. Außerdem zeigten sie auf, dass erhöhte Nt-proBNP-Werte eine gute Vorhersagekraft für das Auftreten von Herzversagen und transplantationsassoziiertem Versterben haben. Auch MACZYNSKA-MAZURUK und Mitarbeiter (2019) untersuchten die prognostische Aussagekraft von Nt-proBNP im Zusammenhang mit der HCM und stellten fest, dass hohe Serumspiegel mit einem erhöhten Risiko für das Versterben, einer notwendigen Herztransplantation oder einem unerwarteten Krankenhausaufenthalt und einer generell schlechteren Überlebensrate einhergehen.

Auch im Zusammenhang mit pulmonären Erkrankungen stellen BNP und Nt-proBNP wichtige diagnostische und prognostische Mittel dar. Häufig werden die oben genannten Biomarker, vor allem in Notfallsituationen, beim Auftreten von akuter Atemnot zur Unterscheidung einer kardialen oder extrakardialen Genese herangezogen. 2002 wurde beschrieben, dass Patienten mit pulmonären Erkrankungen durchaus erhöhte BNP-Werte aufweisen. Bei einer reinen Lungenproblematik liegt die Erhöhung jedoch häufig im Graubereich und der Wert ist signifikant niedriger als beim Vorliegen von CHF. Patienten mit dem Vorbericht einer chronischen Lungenerkrankung, deren Atemnot zum Zeitpunkt der Vorstellung aber auf akutes Herzversagen zurückzuführen war, wiesen BNP-Werte von 731 ± 764 pg/ml auf, im Gegensatz zu Patienten mit vorberichtlichem CHF, deren akute Atemnot jedoch auf eine momentane Lungenerkrankung zurückgeführt werden konnte, deren BNP-Werte bei 47 ± 23 pg/ml lagen (MORRISON et al., 2002). Auch MCCULLOUGH und Mitarbeiter (2003) zeigten, dass es sinnvoll ist BNP bei Patienten mit bekannten pulmonären Vorerkrankungen wie Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) heranzuziehen, um das neuerliche Auftreten von CHF

zu erkennen. Mit einem Cut-off von 100 pg/ml konnte das Erkennen von Patienten mit CHF zusätzlich zu chronischen Lungenerkrankungen um 20,0 % gesteigert werden. Bei akuter pulmonärer Embolie stellt BNP einen guten prognostischen Marker dar. Plasma BNP-Werte ≥ 90 pg/ml gingen mit einer schlechteren Prognose und dem vermehrten Auftreten eines komplizierten Krankheitsverlaufes einher (KUCHER et al., 2003). Erhöhte Nt-proBNP-Spiegel waren mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit und schlechteren Prognose bei Patienten mit COPD assoziiert (PAVASINI et al., 2017).

Chemotherapeutika sind potenziell kardiotoxisch und können kardiale Dysfunktionen induzieren (RHODEN et al., 1993; SINGAL & ILISKOVIC, 1998). Um diese Problematik frühzeitig zu erkennen, eignet sich neben der regelmäßigen Echokardiographie auch Nt-proBNP als prognostisches Mittel. Patienten, die auch 72 Stunden nach der Verabreichung einer hochdosierten Chemotherapie noch einen erhöhten Nt-proBNP-Spiegel aufwiesen, hatten ein deutlich gesteigertes Risiko für die Entwicklung kardialer Dysfunktionen (SANDRI et al., 2005).

Patienten, die mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock in der Notaufnahme vorgestellt werden, weisen ebenfalls erhöhte Nt-proBNP-Werte auf. Es konnte gezeigt werden, dass kritisch kranke Patienten deutlich erhöhte Nt-proBNP-Serumspiegel aufweisen, auch ohne Anzeichen einer kardialen Dekompensation aufzuzeigen. Dennoch wird als wahrscheinlichste Ursache für die Steigerung der Nt-proBNP-Freisetzung die häufig auftretende Sepsis-induzierte ventrikuläre Dilatation angesehen, welche in vielen Fällen reversibel ist (CHUA & KANG-HOE, 2004). Auch für BNP konnte ein solcher Zusammenhang festgestellt werden. BNP ist im Falle eines septischen Schocks signifikant erhöht und repräsentiert den Grad der linksventrikulären Dysfunktion (WITTHAUT et al., 2003). Prognostisch stellt BNP in diesen Fällen ebenfalls einen guten Marker dar. KLOUCHE und Mitarbeiter untersuchten 2014 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, welche intensivmedizinisch behandelt wurden, und stellten fest, dass BNP-Level am Tag der Vorstellung und einen Tag später bei jenen, die die Erkrankung nicht überlebten, deutlich höher waren als bei Überlebenden. Außerdem hatten Patienten, die eine linksventrikuläre Dysfunktion unter ihrer Sepsis entwickelten, in den ersten fünf Tagen höhere BNP-Werte als jene, die keine entwickelten. Ähnliche Beobachtung gibt es auch für Nt-proBNP. Der Nt-proBNP-Wert an Tag drei nach Aufnahme auf die Intensivstation ist ein

unabhängiger Marker für die Mortalität bei hochgradiger Sepsis (VARPULA et al., 2007).

Wie bereits erwähnt, sind die natriuretischen Peptide BNP und Nt-proBNP gute sowie etablierte diagnostische und prognostische Marker. Die Konzentration beider Biomarker im Blut kann durch Pharmakotherapeutika, die routinemäßig zur Behandlung von Herzversagen eingesetzt werden, reduziert werden. Zu diesen Medikamenten zählen Schleifendiuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, Aldosteronantagonisten, Beta-Blocker (MOTIWALA & JANUZZI, 2013) sowie Renin-Inhibitoren (MCMURRAY et al., 2008; GHEORGHIADÉ et al., 2013). Demnach liegt die Vermutung nahe, dass auch eine BNP- bzw. Nt-proBNP-gesteuerte Therapie nützlich sein kann und ggf. zu besseren Überlebensraten führt, da beide Peptide die stärkste und zudem eine unabhängige Aussagekraft über den Verlauf und das Resultat bei Herzversagen haben (MASSON et al., 2006). 2006 konnte bereits gezeigt werden, dass serielle Messungen von BNP im Falle von stabilem, chronischem Herzversagen nähere Informationen über das Auskommen geben können. Patienten, deren hohe Ausgangswerte unter der Therapie im Verlauf von bis zu zwölf Monaten auf einen Wert unter 97 pg/ml gesenkt werden konnte, hatten ein ähnliches Mortalitätsrisiko wie Patienten, deren Ausgangswert bereits unterhalb dieses Grenzwertes lag und auch im Therapieverlauf blieb. Patienten, deren Wert nicht gesenkt werden konnte, oder deren Wert unter der Therapie sogar anstieg, hatten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko als die beiden anderen Gruppen (LATINI et al., 2006). Erstmals zeigten MURDOCH und Mitarbeiter 1999, dass eine BNP-guided-Therapie in Bezug auf den Einsatz von Vasodilatoren bei Patienten mit milden bis moderatem CHF Vorteile bringt. Die Gruppe von Patienten, bei denen die Dosis des ACE-Hemmers auf Grundlage der seriellen BNP-Messung titriert wurde, zeigte eine bessere Inhibition des RAAS-Systems und einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz im Vergleich zur Gruppe, die die Standarddosierung des Medikaments erhielt. Ein Jahr später untersuchten TROUGHTON und Mitarbeiter die Nt-proBNP-gelenkte CHF-Therapie und fanden heraus, dass Patienten, deren Therapie anhand der Nt-proBNP-Werte angepasst wurde, weniger kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen als Patienten, die eine Standardtherapie erhielten. Mittlerweile konnten diverse Studien zeigen, dass die BNP- bzw. Nt-proBNP-gelenkte CHF-Therapie zur signifikanten Reduktion der

Gesamtsterblichkeit führt (FELKER et al., 2009; PORAPAKKHAM et al., 2010; SAVARESE et al., 2013). Eine Untersuchung stellte jedoch heraus, dass Nt-proBNP seinem aktiven Äquivalent BNP scheinbar in der Reduktion der Mortalität und Morbidität im Falle der Biomarker-gelenkten CHF-Therapie überlegen sei (SAVARESE et al., 2013).

2.3. Anwendung von BNP und Nt-proBNP in der Veterinärmedizin

Wie in der Humanmedizin wurden die Aminosäure- und Nukleotidsequenzen von BNP auch in der Veterinärmedizin für verschiedene Spezies bereits bestimmt, wie beim Schwein (MAEKAWA et al., 1988; MINAMINO et al., 1988), beim Rind (NGUYEN et al., 1989b; NGUYEN et al., 1989a; NGUYEN et al., 1990), der Ratte (KOJIMA et al., 1989), der Maus (OGAWA et al., 1994), beim Pferd (MIFUNE et al., 1995), beim Schaf (AITKEN et al., 1999), beim Hund (ASANO et al., 1999a) und der Katze (LIU et al., 2002).

LIU und Mitarbeiter konnten 2002 zeigen, dass eine ausgeprägte Homologie in Bezug auf die Gensequenzen des BNP-Prärohormons zwischen den verschiedenen Spezies besteht. Anhand dieser Homologie konnten eng verwandte Gruppen unter den Säugetieren ausgemacht werden, die jeweils aus Ratte und Maus, Hund und Katze sowie Rind, Schaf und Schwein bestehen.

Bei Hunden und Katzen konnten in der Vergangenheit zahlreiche Studien zur Anwendung von BNP und Nt-proBNP als Biomarker zur Diagnostik, Prognostik und zum Screening bezüglich kardialer Erkrankungen durchgeführt werden.

Entgegen den Erkenntnissen, die in der Humanmedizin gewonnen wurden, konnte bei herzgesunden Hunden kein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht sowie Körpergewicht und der BNP-Konzentration festgestellt werden (ERIKSSON et al., 2001; CHETBOUL et al., 2004; TIETGEN, 2004; DEFRANCESCO et al., 2007; OYAMA et al., 2007; TARNOW et al., 2009). Bei herzkranken Golden Retrievern konnten CHETBOUL und Mitarbeiter 2004 jedoch eine steigende BNP-Plasmakonzentration mit zunehmendem Alter feststellen. Begründet wurde dieser Zusammenhang am ehesten mit dem Fortschritt der Herzerkrankung mit zunehmendem Alter.

Wie auch schon in der Humanmedizin standardisiert, kann BNP auch bei Hunden zur Diagnose von kongestivem Herzversagen eingesetzt werden. In Studien, die an

Hunden mit Mitralklappenregurgitation durchgeführt wurden, konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen der BNP-Plasmakonzentration und dem Schweregrad der Erkrankung besteht, dass signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen ISACHC-Klassen bestehen sowie dass Patienten mit dekompensiertem CHF höhere Werte aufwiesen als jene mit kompensiertem (ASANO et al., 1999b; HÄGGSTRÖM et al., 2000; MACDONALD et al., 2003; DEFRANCESCO et al., 2007; TARNOW et al., 2009). Bei Hunden mit mittel- bis hochgradigen Mitralklappenerkrankungen wurden signifikant höhere BNP-Werte auch ohne CHF dokumentiert. Zusätzlich hat BNP prognostische Relevanz. Mit einem Anstieg des BNP-Levels um 10 pg/ml steigt die Mortalität innerhalb von vier Monaten um ca. 44,0 % (MACDONALD et al., 2003). BNP wurde auch für den Einsatz als Biomarker zur Unterscheidung kardialer und nicht-kardialer Dyspnoe beim Hund untersucht. 2007 studierten PROSEK und Mitarbeiter 48 Hunde mit Husten bzw. Dyspnoe. 22 der Patienten wiesen diese Symptome infolge von CHF auf, während die übrigen 26 Tiere eine extrakardiale zugrundeliegende Ursache hatten. Hunde mit kardial bedingter Dyspnoe hatten signifikant höhere BNP-Plasmawerte als jene mit nicht-kardialer Dyspnoe. Der Cut-off-Wert von BNP von 17,4 pg/ml konnte die Gruppen mit einer Sensitivität von 86,4 % und einer Spezifität von 80,8 % unterscheiden. Dieselbe Fragestellung untersuchten DEFRANCESCO und Mitarbeiter 2007, jedoch unter zur Hilfenahme eines anderen Testverfahrens für BNP. BNP wurde in dieser Studie mittels eines speziellen ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) gemessen. Dieses Testverfahren vereinfacht die Untersuchung deutlich, im Vergleich zum bis dahin genutzten Radioimmunoassay. Hier wurde ein BNP Cut-off-Wert von 6,0 pg/ml (Sensitivität 90,0 %, Spezifität 78,0 %) zur Unterscheidung kardialer und nicht-kardialer Dyspnoe ermittelt. Wie oben erwähnt konnte aufgezeigt werden, dass die BNP-Plasmakonzentration mit dem Schweregrad einer jeweiligen Herzerkrankung ansteigt und dass es signifikant unterschiedliche Werte bei verschiedenen Herzerkrankungen gibt. Hunde mit Dilatativer Kardiomyopathie als Ursache für CHF hatten im Median die höchsten Werte mit 36,9 pg/ml. In derselben Studie wurde auch die mögliche Unterscheidung von herzgesunden und subklinisch erkrankten Hunden untersucht. Eine Unterscheidung mittels BNP ist in diesem Falle nicht für den klinischen Einsatz geeignet, da der Cut-off-Wert von 1,95 pg/ml mit einer Sensitivität von 68,0 % und Spezifität von 79,0 % nicht präzise genug ist.

Weiterhin wurde BNP in verschiedenen Studien auf seine Tauglichkeit als Marker zur Früherkennung asymptomatischer kardialer Erkrankungen bei Hunden untersucht. 2004 untersuchten CHETBOUL und Mitarbeiter Golden Retriever mit Muskeldystrophie induzierter Kardiomyopathie (MDC) im okkulten Stadium und verglichen diese mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die Gruppe der erkrankten Hunde wurde in zwei Gruppen unterteilt. Jene die jünger als zwölf Monate und jene die älter als zwölf Monate waren. In beiden Gruppen konnten signifikant höhere BNP-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt werden. Ein im klinischen Alltag anwendbarer Cut-off-Wert zur Unterscheidung gesunder und subklinisch erkrankter Hunde (BNP 65 pg/ml; Sensitivität 78,0 %, Spezifität 86,0 %) ließ sich aber nur für die Gruppe der Tiere älter als zwölf Monate ermitteln. Bei Boxern mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARVC) konnte allerdings zwischen okkult erkrankten Hunden (Mittelwert 11,0 pg/ml) und herzgesunden (Mittelwert 7,9 pg/ml) kein signifikanter Unterschied in den BNP-Werten festgestellt werden (BAUMWART & MEURS, 2005). 2007 untersuchten OYAMA und Mitarbeiter 118 Hunde der Rassen Boxer, Dobermann und Deutsche Dogge auf das Vorliegen von subklinischer DCM. Sie fanden signifikante Unterschiede in den BNP-Werten zwischen den Hunden mit okkulter DCM und herzgesunden und konnten einen Cut-off-Wert von 6,21 pg/ml (Sensitivität 95,2 %, Spezifität 61,9 %) etablieren.

Bei der Katze konnte nachgewiesen werden, dass bei an HCM erkrankten Tieren BNP-Immunreaktivität auch in ventrikulären Myozyten besteht. Bei gesunden Katzen beschränkt sich die Immunreaktivität von BNP ausschließlich auf die Atrien. Bei gesunden wie auch erkrankten Katzen wiesen sowohl interstitielle Kapillaren als auch Nervenfasern positive BNP-Immunreaktivität auf (BIONDO et al., 2003).

Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit, der Probenstabilität sowie der Sensitivität und Präzision Aussagen über die kardiale Myozytenfunktion zu treffen, hat sich Nt-proBNP sowohl bei der Katze als auch beim Hund als exzellenter kardialer Biomarker etabliert (SMITH et al., 2015; DE LIMA & FERREIRA, 2017).

Bei Hunden wurden neben der kardialen Funktion mögliche Faktoren untersucht, die Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration im Blut haben könnten. Unterschiede zwischen Plasma- und Serumproben zur Ermittlung der Nt-proBNP-Konzentration konnten nicht nachgewiesen werden (BOSWOOD et

al., 2008). Ein Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und Reproduktionsstatus bei gesunden Hunden konnte einerseits nicht gezeigt werden (BOSWOOD et al., 2008; OYAMA et al., 2008; KELLIHAN et al., 2009; TARNOW et al., 2009; WOLF et al., 2013). In einer Gesamtpopulation gesunder und herzkranker Hunde konnte andererseits eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Nt-proBNP-Plasmakonzentration aufgezeigt werden (ETTINGER et al., 2012). Eine andere Studie zur Untersuchung der DCM beim Dobermann fand heraus, dass herzgesunde Hunde der Rasse ab einem Alter von acht Jahren signifikant höhere Nt-proBNP-Werte als jüngere Hunde der gleichen Gruppe aufwiesen (WESS et al., 2011b). Ein Einfluss der Rasse auf die Nt-proBNP-Blutkonzentrationen konnte jedoch beobachtet werden. Reinrassige Hunde wiesen signifikant höhere Werte als gesunde Mischlinge auf (OYAMA et al., 2008). So zeigten SJOSTRAND und Mitarbeiter 2014, dass die höchsten medianen Konzentrationen bei gesunden Labrador Retrievern und Neufundländern beobachtet wurden, die bis zu dreimal höher waren als bei gesunden Dackeln. Beim Labrador wiesen weibliche Tiere zusätzlich höhere Konzentrationen als männliche Tiere auf. Diese Beobachtung wurde auch in einer Gruppe herzgesunder kleiner Rassehunde gemacht. MISBACH und Mitarbeiter (2013) wie auch WOLF und Mitarbeiter (2013) ermittelten höhere Nt-proBNP-Werte bei intakten Hündinnen im Vergleich zu unkastrierten Rüden. Nt-proBNP Plasma- und Serumwerte unterliegen zusätzlich individuellen Schwankungen (KELLIHAN et al., 2009; MISBACH et al., 2013; RUAUX et al., 2015; WINTER et al., 2017). 2009 untersuchten KELLIHAN und Mitarbeiter an drei aufeinanderfolgenden Wochen 53 herzgesunde Hunde und bestimmten jeweils die Nt-proBNP-Werte. Ersichtlich war eine hohe individuelle Variabilität der Werte. Bei 20,0 % der Tiere wurden Schwankungen über 200 pmol/l im Verlauf des Messzeitraumes dokumentiert. 14 von 25 Hunden, bei denen der Nt-proBNP-Wert aus dem Serum bestimmt wurde und acht von 28 Hunden mit Plasmaanalysen, hatten mindestens einmal einen Wert > 500 pmol/l. Diese individuellen Schwankungen sollten bei der Interpretation der Werte mit in Betracht gezogen werden. Eine Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte über einen Zeitraum von sieben Wochen herzgesunde Hunde und jene mit degenerativen Mitralklappenerkrankungen (MVD). Auch hier konnte eine hohe individuelle Variabilität in beiden Gruppen festgestellt werden, woraus die Schlussfolgerung erging, dass serielle Messungen ggf. bessere Interpretationsmöglichkeiten bieten als der Vergleich mit allgemeingültigen Referenzbereichen (RUAUX et al., 2015).

Wie auch in der Humanmedizin besteht auch beim Hund ein Zusammenhang zwischen den Nt-proBNP-Werten und der Nierenfunktion. In der Pilotstudie 2009 fanden SCHMIDT und Mitarbeiter heraus, dass herzgesunde Hunde mit vorliegender Niereninsuffizienz signifikant höhere Nt-proBNP-Werte aufwiesen als die gesunde Vergleichsgruppe. Auch RAFFAN und Kollegen konnten im selben Jahr nachweisen, dass herzgesunde Hunde mit Azotämie Nt-proBNP-Werte aufwiesen, die durchaus in den Referenzbereich zur Diagnose von Herzerkrankungen und CHF fielen. Daraus erging die Schlussfolgerung, dass zur Interpretation der Nt-proBNP-Werte auch der Nierenstatus mit in Betracht gezogen werden muss (RAFFAN et al., 2009). Den Zusammenhang zwischen verminderter GFR und erhöhter Nt-proBNP-Konzentration im Blut stellten auch MIYAGAWA und Mitarbeiter 2013 heraus. Dass erhöhte Plasma- und Serum-Nt-proBNP-Werte bei Hunden mit chronischen Nierenerkrankungen die logische Konsequenz aus einer gesteigerten Akkumulation ist, die infolge verminderte GFR und renaler Ausscheidung auftritt (RAFFAN et al., 2009), zweifeln HEZZELL und Mitarbeiter an. In ihrer 2020 veröffentlichten Studie konnten sie zwar ebenfalls den Zusammenhang zwischen verminderter GFR und erhöhtem Nt-proBNP feststellen, aber die Korrelation war nur moderat. Die Untersuchung ergab auch einen Zusammenhang zwischen dem gewichtsnormalisierten Durchmesser der linksventrikulären freien Herzwand und dem Risiko infolge der chronischen Nierenerkrankung (CKD) zu sterben. Daraus erging die Vermutung, dass die gesteigerte Nt-proBNP-Konzentration nicht allein Resultat einer verminderten renalen Ausscheidung ist, sondern Nt-proBNP bei CKD-Patienten ggf. auch vermehrt produziert wird, als Reaktion auf den zunehmenden kardialen Füllungsdruck oder gesteigerte neurohormonelle Aktivität (HEZZELL et al., 2020). Bei der Vermutung stützt sich die Arbeitsgruppe auch auf die Erkenntnisse von PELANDER und Mitarbeitern aus dem Jahr 2017, die zeigten, dass die GFR kein unabhängiger Marker zur Vorhersage erhöhter Nt-proBNP-Konzentrationen bei Patienten mit CKD ist. Positive Korrelation zwischen Nt-proBNP und den echokardiographischen Parametern LA/Ao sowie LVIDd konnten ebenfalls nachgewiesen werden (OYAMA et al., 2008; CHETBOUL et al., 2009; ETTINGER et al., 2012).

Wie BNP ist auch Nt-proBNP ein sehr guter Marker zur Unterscheidung kardialer und nicht-kardialer Dyspnoe und wird für diesen Interessensschwerpunkt sehr

häufig klinisch angewendet. Bereits 2007 wurde ein Cut-off-Wert von 520 pmol/l (Sensitivität 94,7 %, Spezifität 96,2 %) zur Unterscheidung kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe bzw. Hustens veröffentlicht. Dabei wurden 124 Hunde (48 gesunde Kontrolltiere, 57 mit respiratorischer Grunderkrankung, 19 mit kardialer Problematik) untersucht. Hunde der Kontrollgruppe und der respiratorisch erkrankten Gruppe hatten signifikant niedrigere Nt-proBNP-Werte (Median 246 bzw. 240 pmol/l) als jene mit kardial bedingter Dyspnoe (Median 1859 pmol/l) (WESS G et al., 2007). In einer Studie mit 77 Hunden, wovon 32 Herzerkrankungen mit CHF aufwiesen, 28 herzkrank ohne CHF waren und 17 respiratorische Erkrankungen hatten, wurde ein Cut-off-Wert von Nt-proBNP von 201 pmol/l ermittelt, der Hunde mit kardial bedingter Dyspnoe mit einer Sensitivität von 85,0 % und Spezifität von 82,4 % von jenen mit rein respiratorischen Symptomen unterscheiden konnte (BOSWOOD et al., 2008). Symptome wie Atemnot oder Husten konnten auch in einer Studie mit 46 Hunden anhand der Nt-proBNP-Werte als kardiale oder respiratorische Problematik unterschieden werden. Hunde mit CHF als Ursache für die Atembeschwerden hatten im Median mit 2554 pmol/l signifikant höhere Werte als Hunde mit einer rein respiratorischen Problematik (Median 357 pmol/l). In der CHF-Gruppe wies nur ein Hund einen Wert < 1000 pmol/l auf und 92,0 % der Tiere dieser Gruppe hatten Messwerte > 1400 pmol/l (FINE et al., 2008). OYAMA und Mitarbeiter ermittelten 2009 einen Wert von > 1158 pmol/l (Sensitivität 85,5 %, Spezifität 81,3 %) zur Unterscheidung kardial und nicht-kardial bedingter respiratorischer Symptome. Im Unterschied zu vorangegangenen Studien wurden hier in die Gruppe der nicht-kardial bedingten Dyspnoe auch Hunde mit asymptomatischen Herzerkrankungen eingeschlossen (OYAMA et al., 2009). Eine große Hundepopulation mit 1134 Tieren untersuchten ETTINGER und Mitarbeiter (2012) und zeigten ebenfalls, dass die mittlere Nt-proBNP-Konzentration bei Hunden mit CHF und Atembeschwerden signifikant höher lag als bei nicht-kardial bedingter Dyspnoe (1446 pmol/l vs. 448 pmol/l). Der Cut-off-Wert von 874 pmol/l wies eine Sensitivität von 70,0 % und Spezifität von 83,0 % zur Unterscheidung der jeweiligen Ursache auf. Demnach erging der Rat, dass bei symptomatischen Patienten mit Nt-proBNP-Werten > 900 pmol/l die Wahrscheinlichkeit für die Anwesenheit einer zugrundeliegenden kardialen Erkrankung erhöht ist und eine weitere kardiale Abklärung ratsam sei (ETTINGER et al., 2012). Der Cut-off-Wert von Nt-proBNP 1207 pmol/l konnte Hunde mit asymptomatischer MVD von jenen

mit CHF mit einer Sensitivität von 83,0 % und Spezifität von 85,0 % differenzieren (WOLF et al., 2013). Auch HASSDENTEUFEL und Mitarbeiter (2012) beschreiben den signifikanten Unterschied der Nt-proBNP-Konzentration zwischen Hunden mit kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe (Median 2000 pmol/l vs. 876 pmol/l). FOX und Mitarbeiter ermittelten Nt-proBNP > 2447 pmol/l (Sensitivität 81,1 %, Spezifität 73,1 %) als Cut-off-Wert zur Unterscheidung von CHF und nicht-kardial bedingter Atemproblematik und schlossen in die Gruppe der Tiere mit respiratorischen Grunderkrankungen auch jene mit asymptomatischen Herzerkrankungen ein (FOX et al., 2015). Der Einsatz von Nt-proBNP als diagnostisches Mittel bei respiratorischen Notfällen im Praxisalltag, zur Unterscheidung kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe, ist jedoch eingeschränkt, da es sich um einen Test handelt, der in ein Fremdlabor gesendet werden muss und somit nicht direkt zur Auswertung vorliegt.

Einen weiteren klinischen Nutzen erfährt Nt-proBNP in der Diagnosestellung asymptomatischer bzw. okkulten Herzerkrankungen. In einer Studie mit Hunden, die an MVD und DCM erkrankt waren, konnte ein Cut-off-Wert von > 445 pmol/l ermittelt werden, der gesunde von erkrankten Hunden mit einer Sensitivität von 83,2 % und Spezifität von 90,0 % differenzierte (OYAMA et al., 2008). Hunde mit asymptomatischen Mitralklappenerkrankungen hatten sowohl mit kardialer Volumenzunahme als auch ohne signifikant höhere Nt-proBNP-Werte (Median 634 bzw. 378 pmol/l) als die gesunde Kontrollgruppe (Median 278 pmol/l) (CHETBOUL et al., 2009). Da es vor allem bei der DCM herausfordernd ist Patienten im präklinischen Stadium zu erkennen, wurden diverse Untersuchungen dazu durchgeführt. MORRIS und Mitarbeiter untersuchten 2009 mittels 24-Stunden-EKG (Holter), Echokardiographie und Nt-proBNP-Messungen 100 Hunde der Rasse Dobermann. 33 der Tiere befanden sich im okkulten Krankheitsstadium und 67 waren herzgesund. Die mittleren Nt-proBNP-Konzentrationen beider Gruppen unterschieden sich mit 552 pmol/l (okkult) und 220 pmol/l (gesund) signifikant. Die größte Genauigkeit (93,0 %) zur Identifikation einer okkulten DCM beim Dobermann ergab sich aus der Kombination von Holter-Untersuchung und Nt-proBNP-Messung. Ein abnormaler Holterbefund (VES > 50/24 h) und Nt-proBNP > 478 pmol/l ergaben eine Sensitivität und Spezifität von 86,4 % und 96,8 % (MORRIS et al., 2009). Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls die DCM bei der Rasse Dobermann und bezog dazu 328 Tiere

ein. 196 herzgesunde und 132 an DCM erkrankte Hunde in diversen Krankheitsstadien wurden eingeschlossen. Die Nt-proBNP-Konzentration war bei den Hunden, die bereits eine DCM aufwiesen, sowie bei jenen, die bis 1,5 Jahre nach der initialen Probennahme/Untersuchung eine DCM entwickelten, signifikant höher als bei der herzgesunden Kontrollgruppe. Auch Tiere, die keine echokardiographischen Veränderungen aufweisen, aber abnormale Holterbefunde ($VES > 100/24$ h) hatten, hatten signifikant höhere Werte. Mit einer Sensitivität und Spezifität von 81,1 % bzw. 75,0 % konnten alle Stadien der DCM bei einem Cut-off-Wert > 400 pmol/l erkannt werden. Zum Erkennen echokardiographischer Veränderungen betrugen die Sensitivität 90,0 % und die Spezifität 75,0 % bei gleichem Cut-off. Die Spezifität stieg auf 90,4 % zur Detektion von veränderten echokardiographischen Parametern bei Nt-proBNP > 550 pmol/l (WESS et al., 2011b). SINGLETARY und Mitarbeiter fanden 2012 heraus, dass der kombinierte Einsatz von Nt-proBNP mit einem Cut-off-Wert > 457 pmol/l und der Holter-Untersuchung mit einer Sensitivität von 94,5 %, Spezifität von 87,8 % und Genauigkeit von 91,0 %, die besten Ergebnisse zum frühzeitigen Erkennen einer okkulten DCM beim Dobermann liefert. In einer weiteren Studie wurden 449 Dobermänner mit okkulten DCM mittels Herzultraschall und Drei-Minuten-EKG untersucht. Der Cut-off-Wert > 548 pmol/l lieferte eine Sensitivität von 100,0 % und Spezifität von 80,0 % zur Detektion echokardiographischer Veränderungen, einhergehend mit einer okkulten DCM, unabhängig davon, ob VES im EKG dargestellt werden konnten (GORDON S.G., 2016; WESS et al., 2017).

Nt-proBNP eignet sich weiterhin zur Einstufung des Schweregrades verschiedener Herzerkrankungen sowie zur prognostischen Einschätzung eines Patienten. OYAMA und Mitarbeiter untersuchten 2008 119 Hund mit MVD, 48 Hunde mit DCM und 40 gesunde Kontrolltiere. Dabei stellte sich heraus, dass Hunde mit MVD und Herzgeräusch Grad V/VI signifikant höhere Nt-proBNP-Konzentrationen aufwiesen als jene mit einem Herzgeräusch Grad III oder IV (Median 2233 pmol/l vs. 1010 pmol/l), sowie Herzgeräusch Grad I und II (Median 646 pmol/l). Außerdem hatten Hund der ISACHC-Klassifizierung II und III signifikant höhere Nt-proBNP-Level als Tiere der Klasse I (Median 2252 bzw. 2279 pmol/l vs. 18 pmol/l). Zudem wurde eine „Grauzone“ für das Vorliegen von CHF ermittelt. Bei Nt-proBNP > 1758 pmol/l ist vorliegendes CHF wahrscheinlich, wohingegen

es bei Nt-proBNP < 820 pmol/l unwahrscheinlich ist (OYAMA et al., 2008). Untersuchte Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) mit verschiedenen Stadien von MVD zeigten bei hochgradiger MR signifikant höhere Werte als die gesunde Kontrollgruppe und Tiere mit gering- bis mittelgradigen Erkrankungen (TARNOW et al., 2009). Hunde mit asymptomatischer MVD, die eine Regurgitationsfraktion (RF) > 30,0 % aufweisen, zeigten signifikant höhere Nt-proBNP-Level als die gesunde Kontrollgruppe und Tiere mit einer RF < 30,0 %. Es zeigte sich auch, dass asymptomatische Hunde der ISACHC-Klassen Ia und Ib, die innerhalb von zwölf Monaten nach der initialen Untersuchung CHF entwickelten, signifikant erhöhte Werte aufwiesen (773 pmol/l vs. 368 pmol/l). Mit einer Sensitivität von 80,0 % und Spezifität von 76,0 % eignete sich ein Cut-off-Wert von 466 pmol/l zur Vorhersage über die Morbidität innerhalb eines Jahres (CHETBOUL et al., 2009).

Bei 75 untersuchten Hunden mit symptomatischer MVD zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Nt-proBNP-Level zwischen den ISACHC-Klassen II und III, wobei jene in Klasse III entsprechend höher waren als in Klasse II. Zusätzlich konnte aufgezeigt werden, dass Nt-proBNP ein unabhängiger Marker zur Aussage bezüglich der Überlebenszeit innerhalb von sechs Monaten nach Vorstellung ist. Der Cut-off-Wert von 1500 pmol/l konnte mit einer Sensitivität und Spezifität von 80,0 % bzw. 73,0 % Überlebende von nicht Überlebenden unterscheiden (SERRES et al., 2009). Dass Nt-proBNP ein unabhängiger Marker zur Überlebenszeit bei Hunden mit MVD ist, belegten auch MOONARMART und Mitarbeiter. Bei 100 untersuchten Hunden, 16 mit symptomatischer und 84 mit asymptomatischer MVD, stellte sich heraus, dass das Risiko für einen kardialen Tod innerhalb eines Jahres signifikant erhöht war, wenn Nt-proBNP bei der Erstvorstellung mehr als 740 pmol/l betrug, im Vergleich zu einem Wert unterhalb dieser Schwelle. Mit jeder Erhöhung des Nt-proBNP-Wertes um 100 pmol/l, stieg die Gesamtmortalität um 7,0 % (MOONARMART et al., 2010). Die Überlebenszeit nach ersten Symptomen von CHF, bei nicht vorbehandelten Hunden, mit MVD untersuchten auch Wolf und Mitarbeiter 2012. In dieser Studie wurde bei den 26 symptomatischen Hunden am Tag der Vorstellung das Nt-proBNP-Level bestimmt, sowie sieben bis 30 Tage nach dem Therapiestart mit Furosemid und Pimobendan. Dabei zeigte sich, dass Hunde, deren Nt-proBNP-Wert bei der zweiten Messung, also nach Therapiestart, unter 965 pmol/l lag, eine deutlich länger Überlebenszeit hatten als jene, deren Level sich oberhalb dieses

Grenzwertes befand (WOLF et al., 2012). Nt-proBNP-Level über 1500 pmol/l und ein Vertebral Heart Score (VHS) > 12 erwiesen sich ebenfalls als verlässliche Hinweise auf bevorstehendes CHF bei Hunden mit MVD (REYNOLDS et al., 2012).

Die Arbeitsgruppe um HEZZELL (2012) fand heraus, dass eine Kombination der beiden kardialen Biomarker, Nt-proBNP und hoch sensitives kardiales Troponin I (hscTNI), besser zur Abschätzung der Überlebenszeit geeignet ist, als jeder Einzelwert. Der Anstieg dieser beiden Marker erfolgte im zeitlichen Verlauf signifikant schneller, wenn es zu einer kardialen Todesursache kam, im Vergleich zu extrakardialen Ursachen für das Versterben (HEZZELL et al., 2012). RUAUX und Mitarbeiter (2015) fanden heraus, dass serielle Messungen von Nt-proBNP bei Hunden mit MVD, trotz individueller Schwankungen, einen Hinweis auf den Verlauf der Erkrankung geben können. So ermittelten sie, dass eine Veränderung des individuellen Wertes um mind. 53,0 % erfolgen muss, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine Verbesserung oder Verschlechterung des Krankheitsbildes zu erwarten ist. Sie empfahlen aufgrund dessen Messungen von Nt-proBNP im Abstand von sechs Monaten, um prognostische Aussagen treffen zu können (RUAUX et al., 2015). Eine Studie aus dem Jahr 2016 untersuchte 95 Dobermänner mit hochgradiger DCM. Dabei wurden unter anderem die Nt-proBNP-Level von 40 Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach der letzten Herzuntersuchung verstarben, mit denen von 54 Hunden verglichen, die ein Jahr innerhalb der Studie überlebten. Es stellte sich heraus, dass Nt-proBNP durchaus eine hohe prognostische Aussagekraft hat, aber gleichzeitig eng mit LVIDd korreliert und somit eher eine Alternative für die echokardiographische Untersuchung darstellt, falls diese mal nicht durchgeführt werden kann, da somit Aussagen über die kardiale Vergrößerung getroffen werden können (KLUSER et al., 2016).

In einem Modell mit induzierter Aortenstenose bei sechs Beagle konnte nachgewiesen werden, dass Nt-proBNP signifikant mit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck und IVSd korreliert, zwei Werten, die ebenfalls drei und sechs Monate nach dem Eingriff signifikant angestiegen waren. Somit stellt Nt-proBNP, im Zusammenhang mit einer Aortenstenose, einen guten Marker zur Früherkennung ventrikulärer Umbauprozesse im Zuge der Erkrankung dar (HORI et al., 2008). KOBAYASHI und Mitarbeiter (2014) untersuchten Nt-proBNP bei

Hunden mit einer Pulmonalstenose (PS) verschiedener Schweregrade. 23 asymptomatische Tiere mit PS und sieben symptomatische wurden in die Studie eingeschlossen. Im Vergleich zur asymptomatischen und gesunden Kontrollgruppe, hatten jene mit symptomatischer PS signifikant höhere Werte und es bestand eine positive Korrelation zwischen dem mittels Doppler gemessenen Druckgradienten in der Pulmonalarterie und der Nt-proBNP-Konzentration. Ein Cut-off-Wert von > 764 pmol/l konnte mit einer Sensitivität von 76,2 % und Spezifität von 81,8 % zur Identifikation hochgradiger PS herangezogen werden (KOBAYASHI et al., 2014). Hunde mit PDA wiesen signifikant höhere Nt-proBNP-Level als eine gesunde Kontrollgruppe auf (Median 895 pmol/l vs. 663 pmol/l), zeigten aber 90 Tage nach erfolgreichem Verschluss des Ductus einen signifikanten Abfall auf im Median 597 pmol/l. Somit stellt Nt-proBNP bei diesem Krankheitsbild einen guten Marker für das postoperative Outcome dar (HARIU et al., 2013).

Nt-proBNP könnte auch zur Diagnose akuter oder subakuter myokardialer Schäden herangezogen werden. In einer Studie mit experimentell ausgelöster asymptomatischer, myokardialer Ischämie durch die Ligatur der linksanterioren deszendierenden Koronararterie war Nt-proBNP einen Tag nach der Ligatur signifikant angestiegen, aber fiel gleichmäßig innerhalb von 28 Tagen wieder auf den Ausgangswert ab (HORI et al., 2012b). Bei 20 Hunden, von denen acht respiratorische Erkrankungen ohne pulmonäre Hypertonie (PH) aufwiesen und zwölf unter PH litten, zeigte sich, dass Hunde mit PH signifikant höhere Nt-proBNP-Werte aufwiesen, als die Kontrollgruppe ohne PH (Median 2011 pmol/l vs. 744 pmol/l) und eine positive Korrelation mit dem maximalen Druckgradienten der Trikuspidalklappeninsuffizienz besteht (KELLIHAN et al., 2011). Liegt eine hochgradige PH vor, so eignet sich Nt-proBNP als diagnostischer Marker. Im Falle experimentell induzierter pulmonärer Hypertension konnte nachgewiesen werden, dass die Nt-proBNP-Konzentration bei Hunden mit hochgradiger Erkrankung signifikant erhöht ist und schwach mit dem maximalen Pulmonalarteriendruck korreliert. Milde Formen der PH konnten nicht erkannt werden (HORI et al., 2012a). Eine 2016 veröffentlichte Studie von KANNO und Mitarbeitern untersuchte Nt-proBNP im Zusammenhang mit rechtsventrikulärem Herzversagen und stellte fest, dass die Nt-proBNP-Konzentration bei 23 Hunden mit rechtsventrikulärem CHF signifikant höher war als bei den 28 Hunden mit rechtsseitigen Herzerkrankungen ohne CHF und der gesunden Kontrollgruppe

(6554 pmol/l vs. 1643 pmol/l bzw. 510 pmol/l). Mit dem Cut-off-Wert von Nt-proBNP > 3003 pmol/l konnte rechtsseitiges CHF mit einer Sensitivität von 88,5 % und Spezifität von 90,3 % diagnostiziert werden (KANNO et al., 2016).

Im Falle von Infektionskrankheiten wie Leishmaniose, Babesiose und Parvovirose beim Hund konnten ebenfalls erhöhte Nt-proBNP-Konzentrationen festgestellt werden (LOBETTI et al., 2002; CENK & MAHMUT, 2015; SILVA et al., 2016).

Bei der Katze findet Nt-proBNP ebenfalls sehr häufig Anwendung als diagnostisches Mittel zur Differenzierung von kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe. Verschiedene Studien belegen, dass Katzen mit kardialer Dyspnoe signifikant höhere Nt-proBNP-Konzentrationen aufwiesen als die Vergleichsgruppen mit extrakardialer Ursache (WESS et al., 2008; CONNOLLY et al., 2009; FOX et al., 2009). Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Cut-off-Werte der Studien zur Unterscheidung von kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe bei der Katze.

Tabelle 2: Darstellung der Cut-off-Werte zur Differenzierung kardial und nicht-kardial bedingter Dyspnoe bei der Katze. ¹(WESS et al., 2008), ²(CONNOLLY et al., 2009), ³(FOX et al., 2009).

Nt-proBNP	AUC	Sensitivität	Spezifität
² > 220 pmol/l	0,96	93,9 %	87,8 %
³ > 265 pmol/l	0,94	90,2 %	87,9 %
¹ > 277 pmol/l	-	95,0 %	84,6 %

Weisen Katzen einen Thoraxerguss auf, so kann anhand von Nt-proBNP auch hier zwischen einer kardialen und extrakardialen Genese unterschieden werden. Als Probenmaterial kann neben Blutplasma auch Ergussflüssigkeit angewendet werden (HASSDENTEUFEL et al., 2013; HUMM et al., 2013; HEZZELL et al., 2016; WURTINGER et al., 2017). Die entsprechenden Cut-off-Werte sind in Tabelle 3 (Blutplasma) und Tabelle 4 (Ergussflüssigkeit) dargestellt.

Tabelle 3: Darstellung der Cut-off-Werte zur Differenzierung von kardial und extrakardial bedingtem Thoraxerguss mittels Nt-proBNP im Blutplasma. ¹(HASSDENTEUFEL et al., 2013), ²(HUMM et al., 2013), ³(HEZZELL et al., 2016), ⁴(WURTINGER et al., 2017).

Nt-proBNP	AUC	Sensitivität	Spezifität
³ > 199,0 pmol/l	0,95	95,2 %	82,4 %
² > 214,3 pmol/l	0,91	86,4 %	88,9 %
¹ > 258,0 pmol/l	1,00	-	-
⁴ > 399,0 pmol/l	0,98	100,0 %	85,7 %

Tabelle 4: Darstellung der Cut-off-Werte zur Differenzierung von kardial und extrakardial bedingtem Thoraxerguss mittels Nt-proBNP in der Ergussflüssigkeit. ²(HUMM et al., 2013), ³(HEZZELL et al., 2016), ⁴(WURTINGER et al., 2017).

Nt-proBNP	AUC	Sensitivität	Spezifität
³ > 240,0 pmol/l	0,92	100,0 %	76,5 %
² > 322,3 pmol/l	0,95	100,0 %	94,4 %
⁴ > 467,0 pmol/l	0,98	100,0 %	85,7 %

Nt-proBNP stellt ebenfalls einen guten Biomarker zum Screening auf asymptomatische feline Kardiomyopathien dar (CONNOLLY et al., 2008; HSU et al., 2009; FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a; HAGGSTROM et al., 2015). In der 2008 veröffentlichten Studie von CONNOLLY und Mitarbeitern wurden 78 Katzen untersucht und in drei Gruppen unterteilt. Die Nt-proBNP-Konzentrationen von 28 gesunden Kontrollkatzen, 17 Katzen mit Herzerkrankungen ohne CHF und 33 Katzen mit Herzerkrankungen und CHF wurden miteinander verglichen. Es wurden Katzen mit unterschiedlichen kardialen Erkrankungen, wie HCM, RCM, DCM und Mitralklappendysplasie (MD), eingeschlossen. Es zeigte sich, dass die Nt-proBNP-Werte der gesunden Kontrollgruppe signifikant niedriger waren als die der beiden anderen Gruppen (Median 33,0 pmol/l vs. 184,1 bzw. 524,7 pmol/l). Der Cut-off-Wert von 49 pmol/l konnte die Kontrollgruppe von Katzen mit

Herzerkrankungen mit einer Sensitivität von 100,0 % und Spezifität von 89,3 % unterscheiden (CONNOLLY et al., 2008). Ähnliche Zusammenhänge konnten auch in einer Multicenter-Studie aufgezeigt werden, in der 114 herzgesunde und 113 Katzen mit okkulten Kardiomyopathie verglichen wurden. Mit dem Cut-off von > 46 pmol/l konnten herzgesunde Tiere von jenen mit asymptomatischer Kardiomyopathie mit einer Sensitivität von 85,8 % und Spezifität von 91,2 % unterschieden werden. Der Cut-off-Wert von > 99 pmol/l steigerte die Spezifität auf 100,0 %, die Sensitivität lag dann bei 70,8 % (FOX et al., 2011). Eine Studie, die Nt-proBNP zum Screening von asymptomatischer HCM bei reinrassigen und gekreuzten Maine Coon Katzen untersuchte, stellte fest, dass Nt-proBNP lediglich zur Differenzierung hochgradiger HCM von allen anderen Erkrankungsstadien geeignet ist und konnte dafür einen Cut-off-Wert von 44 pmol/l (Sensitivität 90,0 %, Spezifität 83,0 %) ermitteln. Die medianen Nt-proBNP-Werte von herzgesunden Katzen und jenen mit equivocal und moderater HCM (21 pmol/l, 19 pmol/l bzw. 22 pmol/l) unterschieden sich nicht signifikant. Die in der Studie eingeschlossenen Katzen wurden ebenfalls auf die A31P MYBPC Mutation untersucht und es konnte festgestellt werden, dass Katzen, die diese Mutation aufwiesen, signifikant höhere Nt-proBNP-Werte hatten als die Katzen, die frei waren von der Mutation (Median 33 pmol/l vs. 12 pmol/l). Fünf von zehn Katzen mit hochgradiger HCM wurden positiv auf die Mutation getestet und hatten signifikant höhere Nt-proBNP-Konzentrationen als die negativ getesteten Katzen der Subgruppe (220 pmol/l vs. 63 pmol/l). Insgesamt schlussfolgerten die Autoren, dass Nt-proBNP bei Katzen nicht zur Identifikation von milder bis moderater HCM geeignet ist (HSU et al., 2009). WESS und Mitarbeiter (2011a) kamen in ihrer Untersuchung zu einem anderen Ergebnis. So zeigten sie, dass die Nt-proBNP-Werte von Katzen mit milder, moderater und hochgradiger HCM (216,1 pmol/l, 282,7 pmol/l, 839,5 pmol/l) signifikant höher waren als die der gesunden Kontrollgruppe (18,9 pmol/l). Die Nt-proBNP-Konzentration in der Gruppe hochgradig erkrankter Tiere war signifikant höher als in allen anderen Krankheitsstadien. Die Konzentrationsunterschiede von Nt-proBNP zwischen den Gruppen mild und moderat erkrankter Tiere waren jedoch nicht signifikant. Eine Sensitivität von 88,0 % und Spezifität von 100,0 % zum Erkennen erkrankter Tiere konnte mit einem Cut-off-Wert von > 150 pmol/l erreicht werden. Um auch milde Stadien der Herzerkrankung zu erkennen, hat sich ein Cut-off-Wert von > 100 pmol/l mit einer Sensitivität von 92,4 % und Spezifität von 93,9 % als

nützlich erwiesen. Messwerte zwischen 50 und 100 pmol/l werden als Graubereich angesehen und die Autoren empfehlen eine wiederholte Messung nach einigen Wochen oder eine direkte weiterführende Untersuchung mittels Echokardiographie (WESS et al., 2011a).

Nt-proBNP kann auch Hinweise auf die Prognose nach CHF geben. Bei 31 untersuchten Katzen, die mit CHF vorgestellt wurden und deren Nt-proBNP-Werte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, am Tag der Entlassung und zur Wiedervorstellung nach sieben bis zehn Tagen gemessen wurden, zeigte sich, dass Katzen mit einer größeren prozentualen Reduktion des Nt-proBNP-Wertes von der Aufnahme bis zur Entlassung eine längere Überlebenszeit hatten (PIERCE et al., 2017).

Auch bei der Katze sollten die Nt-proBNP-Werte immer im Gesamtzusammenhang betrachtet werden, da auch hier verschiedene Faktoren die Messwerte beeinflussen können. So zeigen Katzen mit systemischer Hypertension und/oder hochgradiger chronischer Nierenerkrankung deutlich erhöhte Nt-proBNP-Werte, wohingegen normotensive Katzen mit einer milden bis moderaten chronischen renalen Dysfunktion keinen signifikanten Anstieg von Nt-proBNP zeigen (LALOR et al., 2009). Auch die Schilddrüsenfunktion hat einen Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration. Katzen mit Hyperthyreose haben signifikant höhere Nt-proBNP-Werte als euthyreote Tiere (MENAUT et al., 2012; SANGSTER et al., 2013).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut

Bei den untersuchten Tieren handelt es sich um Katzen. Diese wurden in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und in der Tierklinik Oberhaching zur kardiologischen Abklärung vorstellig.

Grund für die Vorstellung, in der jeweiligen kardiologischen Sprechstunde, war die Identifikation eines Herzgeräusches in einer vorhergegangenen Allgemeinuntersuchung. In dem Zeitraum von April 2014 bis April 2018 wurden insgesamt 86 Katzen mit Herzgeräusch untersucht. Als Ursache für das Herzgeräusch konnte bei 36 Katzen DR VOTO, bei 30 Katzen SAM und bei 20 Katzen sowohl SAM als auch DR VOTO nachgewiesen werden. 25 der eingeschlossenen Katzen waren weiblich und 61 Tiere männlich. Das Alter der Katzen lag zwischen 0,2 und 20,9 Jahren mit einem Mittelwert von 9,09 Jahren und einem Median von 9,01 Jahren. Die häufigste Rasse stellte die europäische Kurzhaarkatze dar, gefolgt von der britischen Kurzhaarkatze (Tabelle 5).

Tabelle 5: Darstellung der Rasseverteilung der Studienpopulation

Rasse	Anzahl der Tiere
Europäisch Kurzhaar	51
Britisch Kurzhaar	13
Maine Coon	6
Norwegische Waldkatze	3
Andere	13

Alle Katzen haben die Einschlusskriterien (siehe Punkt 2) erfüllt.

2. Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, war es Voraussetzung, dass jede präsentierte Katze zum Zeitpunkt der Vorstellung ein systolisches Herzgeräusch aufwies. Die vollständige Allgemeinuntersuchung und kardiovaskuläre Untersuchung mussten durchgeführt werden, wie auch eine vollständige echokardiographische Untersuchung. Weiterhin erfolgte bei jedem Patienten eine venöse Blutprobenentnahme, einerseits zur Bestimmung von Nt-proBNP, andererseits um auch die Nierenwerte und den Schilddrüsenwert T4 zu bestimmen.

3. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen kardialer Dekompensation und eine andere zugrunde liegende Ursache als SAM und/oder DR VOTO für das systolische Herzgeräusch.

4. Malignitätskriterien

Maligne Herzgeräusche wurden als jene definiert, die mit einer linksventrikulären Hypertrophie einhergehen bzw. SAM wurde generell als maligne definiert. Als benignes Herzgeräusch wurde DR VOTO definiert, wenn es ohne LVH vorlag. Echokardiographische Messungen des linksventrikulären Myokards im Graubereich wurden nicht als LVH eingestuft.

5. Untersuchungen

Die durchgeführten Untersuchungen bestanden aus der Anamnese, der allgemeinen klinischen Untersuchung, der kardiovaskulären Untersuchung, der Echokardiographie sowie der venösen Blutprobenentnahme zur Bestimmung aller notwendigen Laborparameter. Soweit es vom Patienten toleriert wurde, wurde ebenfalls eine Blutdruckmessung durchgeführt.

5.1. Anamnese

Initial, vor dem Beginn der klinischen Untersuchung, wurde das Alter, die Rasse, das Geschlecht und das Gewicht der Katzen festgestellt und es wurde der Vorstellungsgrund erfragt. Insbesondere wurde abgeklärt, ob bereits mögliche kardiale oder respiratorische Symptome, wie Atemnot, Husten oder Leistungsschwäche vorlagen. Bisher verabreichte Medikamente wie

Antiarrhythmika wurden erfragt.

5.2. Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste die Allgemeinuntersuchung und die spezielle kardiovaskuläre Untersuchung. Das Herz wurde in einer ruhigen Umgebung, unter gleichzeitiger Pulspalpation an der Arteria femoralis, auskultiert. Besonderes Augenmerk wurde auf das Vorliegen von Herzgeräuschen gelegt und auf die Regelmäßigkeit des Herzschlags. Fielen während dessen Arrhythmien auf, so wurde weiterführend ein Kurzzeit-EKG angefertigt.

5.3. Laborparameter

Es wurden Serumparameter – Harnstoff, Kreatinin und das Schilddrüsenhormon T4 – bestimmt.

5.4. Echokardiographie

Die Untersuchung fand am wachen Tier, ohne Sedierung, in rechter und linker Seitenlage, auf einem speziell angefertigten Untersuchungstisch statt. Die Echokardiographie in der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der LMU wurde mit dem Gerät Vivid 7[®] durchgeführt, unter Verwendung einer Ultraschallsonde mit der Frequenz von 5,5 -7,0 MHz. In der kardiologischen Abteilung der Tierklinik Oberhaching fanden die Untersuchungen mit dem Gerät Logiq 7[®] und einer Ultraschallsonde mit einer Frequenz von 3,0 – 9,0 MHz statt. Beide Geräte stammen von der Firma General Electric Medical Systems (Waukesha, WI, USA). Das Fell der Tiere wurde im Bereich des Untersuchungsfensters unter Zuhilfenahme von 70-prozentigem medizinischen Alkohol gescheitelt. Eine gute Ankopplung konnte mithilfe des verwendeten medizinischen Alkohols und des Ultraschallkontaktgels gewährleistet werden. Während der gesamten Ultraschalluntersuchung wurde ein Ein-Kanal-EKG (Ableitung II nach Einthoven) aufgezeichnet. Die komplette Ultraschalluntersuchung umfasste die zweidimensionalen Standarduntersuchungen und die Blutflussdoppleruntersuchungen. Die entsprechenden Ultraschallaufnahmen wurden digital, jeweils als drei Herzzyklen, gespeichert und im Anschluss an die Untersuchung analysiert. Es wurden Standardschnittebenen (rechts parasternale Längs- und Kurzachse sowie links apikale und kraniale Schnittebene), wie sie durch KIENLE (1998) beschrieben wurden, angefertigt. Die

Messungen der linksventrikulären Kammerdimensionen erfolgten im zweidimensionalen Bild in rechts parasternaler Längs- und Kurzachse. Die diastolischen Parameter wurden in der maximalen Diastole (End-Diastole) aufgenommen. Die End-Diastole wurde in der Kurzachse definiert als Beginn des QRS-Komplexes des simultan mitlaufenden EKGs. Störten Artefakte oder Bewegung des Patienten die exakte EKG-Aufzeichnung, so wurde die maximale diastolische Ausdehnung als End-Diastole herangezogen. In der Längsachse ist die End-Diastole definiert als die Frequenz, in der das erste Bild mit geschlossener Mitralklappe ersichtlich ist. End-diastolische Messparameter sind die Dicke des interventrikulären Septums (IVSd) und der linksventrikulären freien Wand (LVFWd), der linksventrikuläre Innendurchmesser (LVIDd) sowie das basilare interventrikuläre Septum. Die Messung des basilaren Septums zur Evaluierung einer fokalen, septalen Hypertrophie (DUST, discrete upper septal thickening) erfolgte in der Längsachse und ist definiert als der größte septale Durchmesser zwischen der Aortenwurzel und dem Punkt, an dem das anteriore Mitralklappensegel sich dem IVS während der Diastole am weitesten annähert (PAIGE et al., 2009). Die Messungen in der Systole fanden zum Zeitpunkt der maximalen Kammerkontraktion statt. Systolische Parameter sind die Dicke des Septums (IVSs) und der linksventrikulären freien Wand (IVFWs) sowie der systolische Innendurchmesser des linken Ventrikels (LVIDs). Messungen des IVS schließen die linksventrikuläre Endokardlinie mit ein und die rechtsventrikuläre Endokardlinie aus. Bei der Messung der LVFW wird die Endokardlinie inkludiert und die Perikardlinie exkludiert (PAIGE et al., 2009). Die linksventrikulären Innendurchmesser wurden jeweils unterhalb der Mitralklappenebene, auf Höhe der Papillarmuskeln, gemessen. Es wurden jeweils mehrere Myokardsegmente ausgemessen und für alle Parameter ein Mittelwert aus drei Messungen ermittelt. Der linke Vorhof (LA) und die Aorta (Ao) wurden ebenfalls in der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Herzbasis dargestellt. Zur Ermittlung des Verhältnisses von Aorta und linkem Vorhof (LA/Ao) wurden die jeweiligen Innendurchmesser in der Diastole bestimmt. Der Innendurchmesser der Aorta wurde entlang der Kommissur zwischen dem nicht- und dem rechts-koronaren Klappensegel gemessen, im ersten Bild nach dem Schluss der Klappe. Im selben Bild wurde der LA-Innendurchmesser, ausgehend von und parallel zu der Kommissur zwischen nicht- und links- koronarem Klappensegel bis zum äußeren Rand, gemessen (RISHNIW & ERB, 2000).

Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde dann diagnostiziert, wenn in der Diastole eine fokale oder generalisierte Verdickung der LVFW und/oder des IVS vorlag, was einem ermittelten Messwert über 6 mm entsprach. Katzen mit Wanddicken unter 5,5 mm und $LA/Ao < 1,5$ wurden als herzgesund klassifiziert. Lagen die Messwerte in dem Bereich zwischen 5,5 und 6 mm und $LA/Ao < 1,5$, so galt der Patient als grenzwertig bzw. „equivokal“.

Die Einteilung des Schweregrades der linksventrikulären Hypertrophie erfolgte nach den von WESS und Mitarbeitern (2011a) erarbeiteten Kriterien (Tabelle 6).

Tabelle 6: Einteilung der Schweregrade der linksventrikulären Hypertrophie nach WESS et al. (2011a), (LVFWd = linksventrikuläre freie Wand in der Diastole; IVSd = Interventrikuläres Septum in der Diastole; LA/Ao = Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta)

Schweregrad	Ultraschallparameter
Herzgesund	LVFWd und IVSd $< 5,5$ mm und $LA/Ao < 1,5$
Equivokal	LVFWd und IVSd 5,5 – 6 mm und $LA/Ao < 1,5$
Geringgradig	LVFWd und/oder IVSd 6,0-6,5 mm und $LA/Ao < 1,5$
Mittelgradig	LVFWd und/oder IVSd 6,5-7,0 mm und $LA/Ao < 1,8$ oder LVFWd und/oder IVSd 6,0-6,5 mm und $LA/Ao 1,5-1,8$
Hochgradig	LVFWd und/oder IVSd $> 7,0$ mm oder LVFWd und/oder IVSd $> 6,0$ mm und $LA/Ao > 1,8$

Die Beurteilung von Flussturbulenzen über den vier Herzklappen und intrakavitär wurde mittels der Farbdopplerechokardiographie vorgenommen. Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit über und an den Herzklappen erfolgte mittels gepulstem (PW-) und/oder kontinuierlichem Spektraldoppler (CW-Doppler).

Zur Darstellung von DR VOTO wurde die rechtsparasternale Kurzachse herangezogen. In der 2D-Echokardiographie ergaben sich in der Regel schon Hinweise auf das Vorliegen von DR VOTO, da dort die Annäherung der rechtsventrikulären freien Wand in der Mitte der Systole im proximalen rechtsventrikulären Ausflusstrakt, kranial der Trikuspidalklappe, an das IVS nachvollzogen werden konnte. Mittels des Farbdopplers erfolgte die Beurteilung des turbulenten Blutflusses, der direkt an der oben beschriebenen Engstelle seinen Ursprung aufwies. Zur endgültigen Identifikation des dynamischen Geschehens erfolgte die Messung der Geschwindigkeit mit dem PW- bzw. CW-Doppler. Mit diesen Dopplerverfahren konnte neben der maximalen Flussgeschwindigkeit auch das dynamische Flussprofil mit spätsystolischem Peak nachvollzogen werden (RISHNIW & THOMAS, 2002).

Zur Darstellung von SAM diente die rechtsparasternale Längsachse. Im 2D-Bild konnte zum Teil bereits die Annäherung des anterioren Mitralklappensegels in der Mitte der Systole an den basalen Teil des IVS nachvollzogen werden. Mittels der Farbdoppleruntersuchung konnten die Flussturbulenzen, resultierend aus der dynamischen Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und aus der sekundären Mitralklappeninsuffizienz, nachvollzogen werden, so dass sich ein Bild mit zwei gleichzeitig auftretenden, turbulenten Blutflüssen darstellte. Die maximale Flussgeschwindigkeit von SAM im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes wurde anhand der CW-Doppleruntersuchung, in der links apikalen Schnittebene, vorgenommen, in der auch das dynamische Flussprofil des Phänomens mit seiner typischen konkaven, asymmetrischen Kurve und dem midsystolischen Peak dargestellt wurde (FOX et al., 1995; SCHOBER & TODD, 2010).

5.5. Elektrokardiogramm

Ist bei der klinischen Untersuchung oder im mitlaufenden Ein-Kanal-EKG während der Ultraschalluntersuchung eine Arrhythmie aufgefallen, so wurde im Anschluss noch ein Kurzzeit-EKG mit den Ableitungen I, II und III nach Einthoven und aVR, aVL und aVF nach Goldberger und einer Brustwandableitung VI aufgezeichnet. Das EKG wurde an der Medizinischen Kleintierklinik mit dem Cardiovit[®] (Firma Schiller, Ottobrunn) und an der Tierklinik Oberhaching mit dem Veterinär PC-EKG der Firma Eickemeyer[®] (Tuttlingen, Deutschland) in rechter Seitenlage durchgeführt. Beim Auftreten von ventrikulären Extrasystolen mit einer

Schlag-zu-Schlag-Frequenz von mehr als 270/min wurde die Therapie mit einem Antiarrhythmikum (vorzugsweise Atenolol) eingeleitet.

5.6. Blutdruckmessung

An der Medizinischen Kleintierklinik der LMU wurden die Blutdruckmessungen mit dem Gerät MDS der Firma S + B medVET GmbH durchgeführt und an der Tierklinik Oberhaching mit dem petMAP™ *graphic* II (Firma Cardio Command, Inc; Tamps, FL, USA). Die Messungen erfolgten an der Schwanzwurzel. Das Fell wurde auf der ventralen Schwanzseite gescheitelt und ein dem Schwanzumfang entsprechender Cuff angelegt. Die Tiere befanden sich möglichst ruhig in Seitenlage oder Brustbauchlage. Es erfolgten insgesamt mindestens fünf Messungen, wovon jene mit dem höchsten und dem niedrigsten Messwert für die Berechnung des Mittels ausgenommen wurden. Aus den übrigen drei Messwerten wurde der Mittelwert bestimmt. Systolische Blutdruckwerte bis 160 mmHg wurden als normotensiv angesehen.

5.7. Blutprobenentnahme

Die Blutprobenentnahme erfolgte an der Vordergliedmaße aus der Vena cephalica anterbrachii oder an der Hintergliedmaße aus der Vena femoralis bzw. Vena saphena medialis, nach kurzer Stauung der Gefäße, mit einer sterilen Einmalkanüle (Sterican® 0,9 x 40,0 mm, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Es wurde bei allen Patienten mindestens ein 4 ml Serum-Blutröhrchen abgenommen, bei einigen Patienten wurde zusätzlich ein EDTA-Blutröhrchen mit 1-3 ml Blut befüllt.

6. Messung Nt-proBNP

Die Messung des feline Nt-proBNP erfolgte mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hierfür wurde einerseits das Feline Cardiopet® proBNP Test Kit zur quantitativen Messung und andererseits der IDEXX SNAP® Feline proBNP Test zur semiquantitativen Messung herangezogen. Beide Tests stammen von der Firma IDEXX Laboratories, Inc, USA und wurden für diese Studie kostenlos zur Verfügung gestellt und durchgeführt. Die Auswertung erfolgte unabhängig von der Firma IDEXX Laboratories.

6.1. Blutprobenverarbeitung

Das gewonnene Blut wurde in den Serumröhrchen, mit welchen es entnommen wurde, zuerst bei Raumtemperatur für zehn Minuten senkrecht stehen gelassen und anschließend für zehn Minuten bei 10000 Umdrehungen zentrifugiert. Das so entstandene Serum wurde in 2 ml Mikrotuben bestehend aus Polypropylen abpipettiert und bei -80 °C bis zur Testdurchführung gelagert.

6.2. Blutprobenvorbereitung

Die Serumproben wurden im Inkubator für 30 Minuten bei einer Temperatur von 25 °C aufgetaut.

6.3. Testprinzip quantitative Nt-proBNP-Bestimmung

Bei dem Feline Cardiopet[®] proBNP Test Kit der Firma IDEXX, USA, handelt es sich um einen Sandwich-ELISA, der das immunoreaktive Nt-proBNP im felines Serum misst. Der Test besteht aus zwei immunoaffinen und gereinigten Schafsblutantikörpern, spezifisch für das zu untersuchende Antigen, felines Nt-proBNP. Der Fänger- (Capture-) Antikörper, anti-Nt-proBNP, bindet in den Wells der Mikrotiterplatte. Der Erkennungs- (Detektor- bzw. Tracer-) Antikörper, anti-Nt-proBNP, ist an Meerrettich-Peroxidase (HRPO) gebunden. Im Test-Kit enthalten sind weiterhin sechs Standardlösungen, die ansteigende Level synthetischen Nt-proBNPs in proteinhaltiger Pufferlösung enthalten und zur Erstellung einer Kalibrierungskurve dienen, sowie drei Kontrollen mit jeweils einem niedrigen, mittleren und hohen Level von synthetischem Nt-proBNP auf proteinhaltiger Puffermatrix. Weiterhin enthalten sind die Verdünnungslösung für die Proben, das Waschkonzentrat, Tetramethylbenzidin (TMB)-Substrat und die Stopplösung. Nachdem eine Verdünnung der Proben, Kalibratoren und Kontrollen, im Verhältnis eins zu vier, vorgenommen wurde, werden diese Lösungen in die Wells gegeben, die den Capture-Antikörper beinhalten. Während der ersten Inkubationsphase bindet vorhandenes Nt-proBNP aus den Proben an den Capture-Antikörper. Anschließend werden die Platten gewaschen, so dass ungebundene Probenbestandteile entfernt werden. Der Erkennungs-Antikörper (Tracer) wird schließlich in die Wells gegeben und vervollständigt nach einer erneuten Inkubationszeit das Sandwich, indem er den bereits in den Wells vorhandenen Antigen-Antikörperkomplex bindet. Die Mikrotiterplatte wird erneut gewaschen, um den überschüssigen, nicht gebundenen Tracer zu entfernen. Das

Substrat Tetramethylbenzidin (TMB) wird in die Wells gegeben und alles wird erneut inkubiert. Nach Ablauf einer gewissen Zeit wird die enzymkatalysierte Reaktion gestoppt und das gebundene Nt-proBNP kann anhand des Farbumschlags mit Hilfe eines Mikrotiterplattenlesers quantifiziert werden. Die Farbintensität ist direkt proportional zu der Nt-proBNP-Menge in der jeweiligen Probe. Unter Zuhilfenahme der gemessenen Standardwerte (Kalibrierungswerte: Serie bekannter Antigenkonzentration) wird eine Standardkurve erstellt, anhand derer die Nt-proBNP-Konzentrationen der einzelnen Proben errechnet werden.

Der angegebene Messbereich für Nt-proBNP liegt zwischen 24 und 1500 pmol/l. In der vorliegenden Studie wurden Messerwerte die ober- bzw. unterhalb des angegebenen Messbereiches lagen als ≤ 24 pmol/l bzw. ≥ 1500 pmol/l angegeben.

Der Hersteller gibt folgende Referenzbereiche für asymptotische (ohne respiratorische Symptomatik) Tiere an: Bei einer Nt-proBNP-Konzentration < 100 pmol/l ist der Befund normal und es ergibt sich kein Hinweis auf vermehrten Stress oder vermehrte Dehnung des Myokards, eine klinisch signifikante Herzerkrankung ist unwahrscheinlich. Nt-proBNP-Konzentrationen ≥ 100 pmol/l gelten als abnormaler Befund und es ergeben sich Hinweise auf vermehrten Stress bzw. vermehrte Dehnung des Myokards und weiterführende diagnostische Tests, wie die Echokardiographie, sind empfohlen (CONNOLLY et al., 2008; WESS et al., 2011a).

6.4. Testdurchführung quantitative Nt-proBNP-Bestimmung

Nach Herstellerangaben wurde der Test in dessen hausinternem Labor durchgeführt. Alle Reagenzien wurden mittels Inkubators auf 24-25 °C gleichmäßig erwärmt. In vorbereitete Vermischungsröhrchen wurde zuerst 150 µl des im Testkit enthaltenen Verdünnungsmittels gegeben. Anschließend wurde jenem Röhrchen entweder 50 µl der Standardlösung, der Kontrolllösung oder der Serumprobe zugefügt und alles wurde gut vermischt. Unter Verwendung von Mehrkanalpipetten wurden 75 µl der vorbereiteten Verdünnungen entsprechend dem Plattenplan (Tabelle 7) in die 96 -Well- Mikrotiterplatte gegeben. Die Pipettenspitzen wurden nach jeder Doppelreihe und entsprechend neuen Proben gewechselt. Insgesamt konnten 39 Proben pro Mikrotiterplatte untersucht werden. Anschließend wurde die Platte abgedeckt, zentral im Inkubator gelagert und für eine Stunde bei 24-25 °C inkubiert. In der Zwischenzeit wurde die Waschlösung

vorbereitet. Dafür wurden 900 ml destilliertes Wasser mit 100 ml des im Testkit enthaltenen Waschkonzentrats vermischt. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde der Inhalt aus der Platte entfernt und die Platte fünfmal unter Zuhilfenahme eines Plattenwäschers ausgewaschen. Nach dem letzten Waschgang wurde die Platte umgedreht und vorsichtig auf einer saugfähigen Unterlage ausgeklopft, um letzte Flüssigkeitstropfen zu entfernen. Mittels einer Mehrkanalpipette wurden im Anschluss 75 µl des Konjugates bzw. der Tracer-Lösung in jedes Well der Platte zugefügt. Die Platte wurde wieder abgedeckt und eine Stunde bei 24-25 °C inkubiert und nach Ablauf der Zeit wie oben beschrieben ausgewaschen. 100 µl des Substrats TMB wurden pro Well unter Anwendung der Mehrkanalpipette zugegeben und nach Abdecken der Platte wurde diese erneut für eine Zeit von 15 Minuten bei 25 °C inkubiert. Danach wurden pro Well 50 µl der Stopplösung hinzugefügt, um die ablaufende enzymatische Reaktion zu beenden. Direkt im Anschluss wurde die Platte in einen Mikrotiterplattenleser gegeben, der speziell mit Software für das feline proBNP ausgestattet war und die optische Dichte wurde bei 450 nm bestimmt. Nach jedem Arbeitsschritt, der die Zugabe einer Substanz auf die Platte beinhaltete, wurde die Platte auf einen speziellen Plattenrüttler gestellt, so dass sich die zugegebene Substanz entsprechend gut im Well verteilen konnte.

Tabelle 7: Plattenplan der Mikrotiterplatte (Cal. = Standardlösung; Contr. = Kontrolllösung; Samp. = Serumprobe)

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

6.5. Testprinzip semiquantitative Nt-proBNP-Bestimmung

Der verwendete IDEXX SNAP[®] Feline proBNP Test ist ein Sandwich-ELISA und nutzt die gleichen biologischen Reagenzien wie das oben beschriebene Feline Cardiopet[®] proBNP Test Kit. Der Test beinhaltet zwei immunoaffine, gereinigte Schafsblutantikörper, spezifisch für das Antigen felines Nt-proBNP: einerseits den Fängerantikörper und andererseits den Detektorantikörper. Der Fängerantikörper bindet auf der Matrix des SNAP[®]-Tests. Der Detektorantikörper ist an Meerrettich-Peroxidase (HRPO) gebunden und liegt als Konjugatlösung vor. Als Substrat für die enzymatische Reaktion wird TMB verwendet. Als Probenmaterial können sowohl Serum als auch Plasma eingesetzt werden. Nachdem alle Testkomponenten auf Zimmertemperatur erwärmt wurden, werden in einem ersten Schritt die Probe und der in der Konjugatlösung enthaltene Tracer in einem sauberen Probenröhrchen miteinander vermischt. Dabei bindet der Tracer bereits das in der Probenlösung enthaltene Antigen, das Nt-proBNP. Die Mischung wird in die Probenvertiefung des SNAP[®]-Tests gegeben. Der auf der Matrix des Tests enthaltene Fängerantikörper bindet den zuvor gebildeten Antigen-Antikörperkomplex. Somit wird das Sandwich vervollständigt, indem das in die Probenvertiefung zugefügte Material in Richtung des Aktivatorfeldes über die Matrix fließt. Hat das Probenmaterial dieses Feld erreicht, wird der Test durch Herunterdrücken aktiviert. Als erstes entfernt ein integrierter Waschschrift nach der Aktivierung unspezifisch gebundenes Konjugat und Blutbestandteile von der Matrix und das Probenmaterial fließt gleichzeitig wieder zurück in Richtung der Probenvertiefung. Durch diesen bidirektionalen Fluss hat das Antigen zweimal die Möglichkeit am Fängerantikörper zu binden, wodurch die Spezifität des Tests erhöht wird. Das Substrat fließt schließlich über die gewaschene Matrix, ebenfalls aus Richtung des Aktivatorfeldes in die Richtung der Probenvertiefung. Dabei findet die enzymatische Reaktion zwischen dem Konjugat und dem Substrat statt, die letztlich zur Verfärbung der Referenz- und Probenpunkte führt. Das Ergebnis kann bereits nach 10 Minuten abgelesen werden, indem die Farbintensität des Probenpunktes mit der des Referenzpunktes verglichen wird. Die präsentierten Ergebnisse sind entweder normal oder abnormal. Ist die Farbintensität des Probenpunktes heller als die des Referenzpunktes, so ist die Nt-proBNP-Konzentration der Probe normal. Haben der Probenpunkt und der Referenzpunkt die gleiche Farbintensität oder ist der Probenpunkt dunkler, so ist die Nt-proBNP-Konzentration der Probe abnormal (Abbildung 6).

Die herstellereigene Testevaluierung ergab folgendes Ergebnis: Von 100 untersuchten Proben, die jeweils mit dem IDEXX SNAP® Feline proBNP und dem Feline Cardiopet® proBNP Test Kit untersucht wurden, gab es für die 57 Proben mit einer Nt-proBNP-Konzentration < 100 pmol/l eine 100,0 %ige Übereinstimmung zwischen beiden Testverfahren, d.h. das Ergebnis im SNAP wurde als normal angezeigt. 23 der übrigen 43 Proben wiesen im Feline Cardiopet® proBNP Test eine Nt-proBNP-Konzentration > 270 pmol/l auf und konnten ebenfalls mit einer Übereinstimmung von 100,0 % mittels des IDEXX SNAP® Feline proBNP als abnormal identifiziert werden. Bei den 23 Proben mit einer Nt-proBNP-Konzentration von 100-270 pmol/l wiesen 13 im IDEXX SNAP® Feline proBNP ein normales und sieben ein abnormales Ergebnis auf. Somit ergibt sich für die semiquantitative Messung des Nt-proBNP ein Graubereich zwischen 100 und 270 pmol/l.

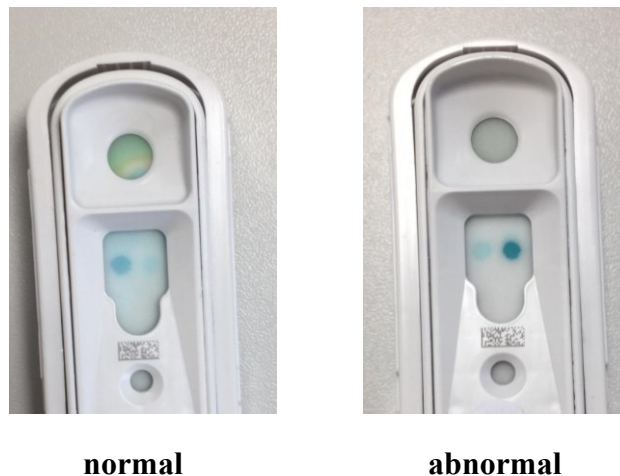


Abbildung 6: Ergebnisfenster des IDEXX SNAP® Feline proBNP. Die linke Abbildung zeigt ein normales und die rechte Abbildung ein abnormales Ergebnis.

6.6. Testdurchführung semiquantitative Nt-proBNP-Bestimmung

30 Minuten vor der Testdurchführung wurde das Testkit, bestehend aus dem Konjugat und der SNAP®-Einheit aus der Kühlung genommen und bei Raumtemperatur stehen gelassen, so dass nach Ablauf der Zeit alle Testkomponenten eine Temperatur von 18-25 °C aufgewiesen haben. Mit der im Kit enthaltenen Transferpipette wurden drei Tropfen der Probe in ein neues sauberes Probenröhrchen gegeben. Im Anschluss wurden zu den drei Probentropfen fünf Tropfen des Konjugats gegeben. Das Probenröhrchen wurde verschlossen und die enthaltenen Komponenten wurden durch drei- bis fünfmaliges Schwenken des

Röhrchens gründlich durchmischt. Die SNAP[®]-Testeinheit wurde auf eine ebene Fläche abgelegt und der gesamte Inhalt des Probenröhrchens wurde vorsichtig in die Probenvertiefung gegeben. Folglich fließt die Probe durch das Auswertfenster des Tests und erreicht nach ca. 30-60 Sekunden das Aktivierungsfeld. Sobald dieses Feld erreicht wurde, wurde der Aktivator fest gedrückt, so dass er sich dann auf gleicher Ebene wie der Körper der Testeinheit befand. Nach 10 Minuten konnte das Testergebnis abgelesen werden (Abbildung 6).

7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 27 für Mac OS und MedCalc[®] (Version 19.6.4) Statistical Software für Windows durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde als 0,05 definiert. Anhand von deskriptiver und explorativer Statistik wurden die allgemein üblichen Analysen durchgeführt. Die Normalverteilung wurde mittels Histogrammen, Q-Q-Plots, Kolmogorov-Smirnov- sowie Shapiro-Wilk-Test überprüft.

7.1. Einflussfaktoren

Es wurde der Einfluss von erhöhten Nieren- und Schilddrüsenwerten auf die Nt-proBNP-Konzentration in der Gesamtpopulation, als auch in den einzelnen Untergruppen, untersucht. Der Vergleich innerhalb der Gruppen erfolgte als Mehrfachvergleich mittels Post-Hoc-Test nach Turkey. Die Gesamtpopulation wurde mit den jeweiligen Untergruppen paarweise mittels unabhängigem t-Test verglichen.

7.2. Berechnung von Cut-off-Werten

Receiver Operating Characteristics (ROC) -Kurven wurden mit Hilfe des Programms MedCalc[®] erstellt und zur Einschätzung des Unterscheidungspotentials von Nt-proBNP wurde die Fläche unter der Kurve (area under the curve = AUC) berechnet. Weiterhin wurden verschiedene Cut-off-Werte auf ihre Sensitivität und Spezifität untersucht.

7.3. Korrelation mit Herzgeräuschen

Die Korrelation zwischen der Nt-proBNP-Konzentration und der maximalen Flussgeschwindigkeit der Flussturbulenzen DR VOTO und SAM wurden anhand von Scatterplots und Regressionskurven analysiert. Die Korrelations- und Determinationskoeffizienten wurden berechnet.

IV. ERGEBNISSE

1. Patientengruppierung und -charakterisierung

Die Katzen wurden einmal anhand der im Ultraschall diagnostizierten Herzgeräusche, DR VOTO und SAM, und der diastolischen Wandstärke des Herzens in zwei Hauptgruppen und fünf Untergruppen differenziert (Tabelle 8).

Tabelle 8: Darstellung der Gruppierung der Katzen unterschieden nach DR VOTO und SAM

Herzgeräusch	n	Diastolische Wandstärke	n
DR VOTO	36	ohne LVH*	29
		mit LVH	7
SAM bzw. SAM und DR VOTO	50	ohne LVH*	9
		mit LVH	32
		mit isoliertem DUST**	9

* inkl. equivokal

** DUST (discrete upper septal thickening): fokale, septale Hypertrophie

In einem weiteren Modell wurden die Katzen nach den Hauptgruppen benignes und malignes Herzgeräusch, wie unter III. 4. definiert eingeteilt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Darstellung der Gruppierung der Katzen nach Malignitätskriterien

Malignität	n	Herzgeräusch und diastolische Wandstärke	n
Benigne	29	DR VOTO ohne LVH* mit DUST	6
		DR VOTO ohne LVH* ohne DUST	23
Maligne	57	DR VOTO mit LVH	7
		SAM ohne LVH*	9
		SAM mit LVH	32
		SAM mit isoliertem DUST	9

* inkl equivocal

Die Studienpopulation wurde im Hinblick auf die Verteilung von Alter, Geschlecht und Gewicht analysiert. In Tabelle 10 ist die Verteilung der jeweiligen Merkmale auf alle Tiere dargestellt.

Tabelle 10: Darstellung der Verteilung von Alter (in Jahren), Geschlecht und Gewicht (in kg) bezogen auf die gesamte Studienpopulation in den verschiedenen Gruppen (DR VOTO = dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, DUST = discrete upper septal thickening, Verdickung des basilaren interventrikulären Septums, LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie, Männl. = männlich, Min. = Minimum, Max. = Maximum, SAM = Systolic Anterior Motion des Mitralklappensegels, weibl. = weiblich)

		Alle Tiere	DR VOTO ohne LVH	DR VOTO mit LVH	SAM ohne LVH	SAM/ SAM und DR VOTO mit LVH	SAM/ SAM und DR VOTO mit isoliertem DUST
Katzen Anzahl		86	29	7	9	32	9
Alter	Mean	9,1	9,8	13,3	7,6	8,1	8,5
	Median	9,0	10,5	14,5	8,9	7,0	6,8
	Min.	0,2	0,6	4,3	0,2	0,7	0,4
	Max.	20,9	20,6	18,7	15,6	20,9	16,8
Geschlecht	Weibl.	25	8	3	5	7	2
	Männl.	61	21	4	4	25	7
Gewicht	Mean	4,8	4,5	4,3	4,2	5,2	5,0
	Median	4,6	4,4	3,7	4,6	5,1	5,0
	Min.	1,4	2,6	3,4	1,4	2,8	2,6
	Max.	7,8	6,8	5,7	6,1	7,8	7,4

Das Alter und das Gewicht waren in der Gesamtpopulation sowie in den jeweiligen Gruppen normalverteilt. Eine ungleichmäßige Verteilung, mit Übergewicht seitens der männlichen Tiere, herrschte in der gesamten Population bei dem Geschlecht. In der Gruppe der Tiere mit DR VOTO ohne LVH waren 72,4 % männlich und 27,6 % weiblich. Ein ähnliches Ungleichgewicht zeigte sich in der Gruppe SAM/ SAM und DR VOTO mit LVH mit 78,1% männlichen und 21,9 % weiblichen Tieren, wie auch in der Gruppe mit isoliertem DUST und SAM bzw. SAM und DR VOTO in der 77,8 % der Katzen männlich und 22,2 % weiblich waren. Die Gruppen DR VOTO mit LVH und SAM ohne LVH zeigten zwar ein homogeneres und dennoch nicht normalverteiltes Verhältnis mit 57,1 % bzw. 44,4 % männlichen und 42,9 % bzw. 55,6 % weiblichen Tieren. Betrachtet auf die geschlechterspezifische Gruppierung war das Alter und das Gewicht in beiden Gruppen normalverteilt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Darstellung der Verteilung des Alters (in Jahren) zwischen männlichen und weiblichen Katzen der Studienpopulation. (Min. = Minimum, Max. = Maximum)

		weiblich	männlich
Katzen Anzahl		25	61
Alter	Mean	8,7	9,2
	Median	7,5	9,2
	Min.	0,2	0,4
	Max.	20,6	20,9
Gewicht	Mean	4,0	5,1
	Median	4,1	4,8
	Min.	1,4	2,6
	Max.	6,1	7,8

2. Nt-proBNP

2.1. Einflussfaktoren

Es wurde der Einfluss von Kreatinin und T4 auf die Nt-proBNP-Konzentration bestimmt. Die Ergebnisse sind tabellarisch in Tabelle 12 dargestellt und grafisch im Anhang Abbildung 1 bis 5.

Tabelle 12: Darstellung des Einflusses von Kreatinin (in mg/dl) und T4 (in µg/dl) auf die Nt-proBNP-Konzentration (in pmol/l). Entsprechende Werte wurden dann tabellarisch dargestellt, wenn sich eine Änderung der Anzahl der Tiere und somit der Werte einer jeweiligen Untergruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation ergab. (DR VOTO = dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktoobstruktion, DUST = discrete upper septal thickening, Verdickung des basilaren interventrikulären Septums, IQR = Interquartilsabstand/ interquartile Range, Krea = Kreatinin, LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie, Max. = Maximum, Min. = Minimum, SAM = Systolic Anterior Motion des Mitralklappensegels, weibl. = weiblich)

		Alle Tiere	DR VOT O ohne LVH	DR VOTO mit LVH	SAM ohne LVH	SAM/ SAM und DR VOTO mit LVH	SAM/ SAM und DR VOTO mit isoliertem DUST
Katzen Anzahl		86	29	7	9	32	9
Nt- proBNP Gesamt- population	Mean	399,7	155,3	381,6	237,0	657,0	448,9
	Median	174,5	92,0	256,0	168,0	417,0	169,0
	Min.	≤ 24,0	≤ 24,0	52,0	42,0	43,0	37,0
	Max.	≥ 1500,0	998,0	1295,0	720,0	≥ 1500,0	≥ 1500,0
	IQR	72,0 - 494,8	45,0- 158,0	72,0 - 601,0	58,5- 393,0	195,0- 1214,5	87,0 - 904,0
Katzen Anzahl		80	27	6		31	7
Nt- proBNP für Krea ≤ 2,3	Mean	380,4	140,3	229,3		668,3	345,9
	Median	171,0	72,0	189,5		422,0	169,0
	Min.	≤ 24,0	≤ 24,0	52,0		43,0	37,0
	Max.	≥ 1500,0	998,0	601,0		≥ 1500,0	≥ 1500,0
	IQR	71,3- 472,3	44,0 - 157,0	67,0 - 354,3	194,0 - 1216,0	55,0 - 308,0	
Katzen Anzahl		83				31	
Nt- proBNP für T4 ≤ 4,7	Mean	405,0				698,0	
	Median	169,0				489,0	
	Min.	≤ 24,0				43,0	
	Max.	≥ 1500,0				≥ 1500,0	
	IQR	72,0 - 500,0	185,0 - 1259,0				
Katzen Anzahl		77	27	6		28	7
Nt- proBNP für Krea ≤ 2,3 T4 ≤ 4,7	Mean	385,5	140,3	229,33		712,93	345,9
	Median	169,0	72,0	189,5		491,00	169,0
	Min.	≤ 24,0	≤ 24,0	52,0		34,0	37,0
	Max.	≥ 1500,0	998,0	601,0		≥ 1500,0	≥ 1500,0
	IQR	68,0 - 491,0	44,0 - 157,0	67,0 - 354,3	180,5 - 1280,5	55,0 - 308,0	

Im Mehrfachvergleich zwischen den einzelnen Gruppen, unterteilt nach der Art des Herzgeräusches und dem Auftreten der linksventrikulären Hypertrophie wie oben definiert, mit dem Post-Hoc-Test nach Turkey ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe DR VOTO ohne LVH und SAM bzw. SAM und DR VOTO mit LVH ($P < 0,001$). Diese Signifikanz wurde sowohl in der Gesamtpopulation erreicht als auch in den Untergruppen, die jeweils entweder nur Katzen mit Kreatinin $\leq 2,3$ mg/dl oder T4 $\leq 4,7$ µg/dl beinhalteten und auch in der Untergruppe, die alle Katzen, die sowohl Kreatinin $> 2,3$ mg/dl als auch T4 $> 4,7$ µg/dl aufwiesen, ausschloss. Im paarweisen Vergleich mittels t-Test zwischen allen Tieren der jeweiligen Untergruppen und allen Tieren der Gesamtpopulation ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Nt-proBNP-Konzentration.

2.2. Vergleich zwischen DR VOTO und SAM

Es wurden alle Katzen, die das Herzgeräusch DR VOTO aufwiesen, und alle Katze, die das Herzgeräusch SAM bzw. SAM und auch DR VOTO aufwiesen, miteinander verglichen. Tabelle 13 zeigt den Mittelwert (Mean), den Median, die Standardabweichung (Std.-Abw.), Minimal- bzw. Maximalwerte sowie den Interquartilsabstand für die zwei Gruppen.

Tabelle 13: Darstellung der Nt-proBNP-Konzentration (in pmol/l) in den zwei Gruppen. (DR VOTO = Dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, IQR = Interquartilsabstand/ interquartile Range, Mean = Mittelwert, Max. = Maximum, Min. = Minimum, SAM = Systolic Anterior Motion des Mitralklappensegels, Std.-Abw. = Standardabweichung)

	n	Mean	Median	Std.- Abw.	Min.	Max.	IQR
DR VOTO	36	199,3	112,0	274,331	24,0	1296,0	50,5-232,8
SAM	50	543,9	278,5	526,501	37,0	1500,0	162,5-1062,5

Im Vergleich der beiden Gruppen mittels t-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 7).

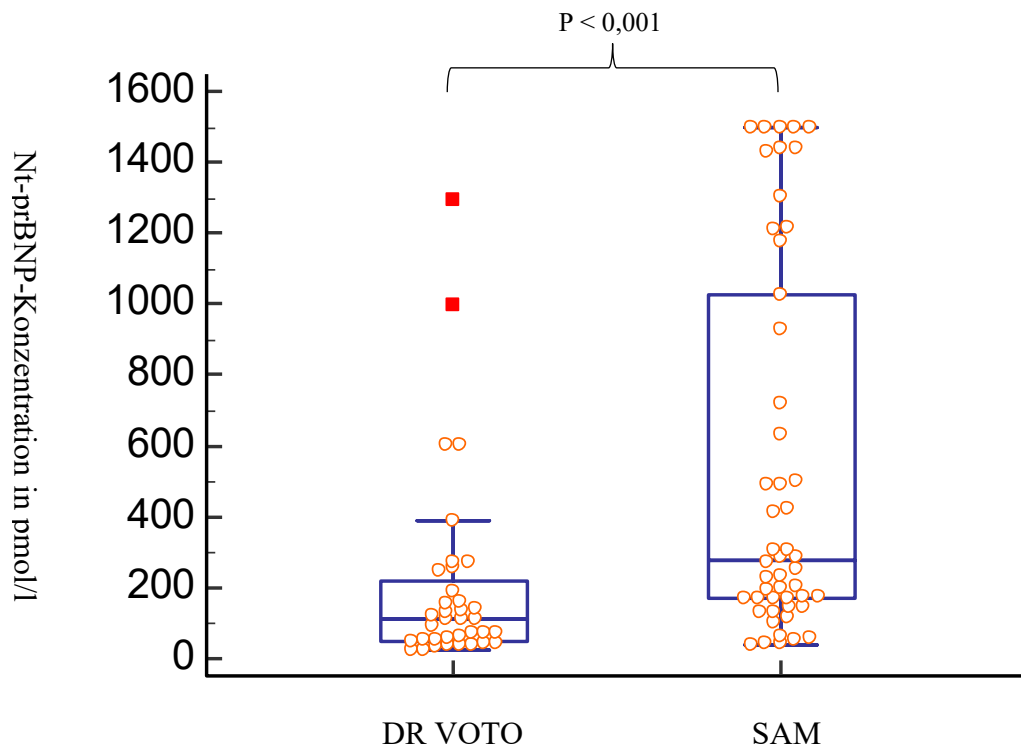


Abbildung 7: Darstellung der mittleren Nt-proBNP-Konzentration in den Herzgeräuschgruppen DR VOTO und SAM.

2.3. Cut-off-Werte

Es wurden die Sensitivität und die Spezifität für den mittels ROC-Kurve bestimmten optimalen Cut-off-Wert von 159 pmol/l zur Unterscheidung von DR VOTO und SAM berechnet. Die Berechnungen wurden ebenfalls für beide Gruppen unter Ausschluss jener Katzen, die Kreatinin $> 2,3$ mg/dl und T4 $> 4,7$ μ g/dl aufwiesen, durchgeführt. In weiteren Berechnungsmodellen erfolgte die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität für den oben genannten Cut-off-Wert bei der DR VOTO-Gruppe ohne Hypertrophie (inkl. equivokal) verglichen mit der SAM-Gruppe sowie verglichen mit der Gruppe der Tiere, die SAM ausschließlich im Zusammenhang mit LVH aufwiesen. Auch hier wurde eine zusätzliche Berechnung unter Ausschluss jener Katzen, die Kreatinin $> 2,3$ mg/dl und T4 $> 4,7$ μ g/dl aufwiesen, durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität wurde ebenfalls für alle gebildeten Gruppen für die, bereits im Rahmen feline Herzerkrankungen etablierten, Cut-off-Werte von 50 pmol/l und 100 pmol/l (FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a; HAGGSTROM et al., 2015) ermittelt und mit dem Wert von 159 pmol/l verglichen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Darstellung der verschiedenen Cut-off-Werte zur Unterscheidung von SAM und DR VOTO. Es wurde einmal die Gesamtpopulation untersucht und die Subgruppen, in denen alle Katzen mit DR VOTO ohne LVH einerseits von allen Katzen mit SAM differenziert wurden und andererseits von Katzen, die SAM ausschließlich im Zusammenhang mit LVH aufwiesen. Alle Gruppen wurden auch untersucht unter Ausschluss von Tieren mit Nierenerkrankungen und Hyperthyreose. (AUC = Area under the receiver operator curve, Diff. = Differenzierung, DR VOTO = Dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, Krea. = Kreatinin, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, SAM = Systolic Anterior Motion des Mitralklappensegels, Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität)

Diff.	AUC	Cut-off 50 pmol/l		Cut-off 100 pmol/l		Cut-off 159 pmol/l	
		Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.
DR VOTO vs. SAM	0,76	94,0 %	25,0 %	86,0 %	47,2 %	76,0 %	72,2 %
DR VOTO vs. SAM, wenn Krea $\leq$ 2,3, T4 $\leq$ 4,7,	0,79	93,2 %	27,3 %	84,1 %	51,5 %	75,0 %	75,8 %
DR VOTO (ohne LVH) vs. SAM	0,80	94,0 %	31,0 %	86,0 %	51,7 %	76,0 %	79,3 %
DR VOTO (ohne LVH) vs. SAM, wenn Krea $\leq$ 2,3, T4 $\leq$ 4,7	0,81	93,2 %	33,3 %	84,1 %	55,6 %	75,0 %	81,5 %
DR VOTO (ohne LVH) vs. SAM (mit LVH)	0,87	95,9 %	31,0 %	93,7 %	51,7 %	87,5 %	79,3 %
DR VOTO (ohne LVH) vs. SAM (mit LVH), wenn Krea $\leq$ 2,3, T4 $\leq$ 4,7	0,89	96,4 %	33,3 %	92,9 %	55,6 %	85,7 %	81,5 %

Die ROC Kurven für den Vergleich aller Katzen mit DR VOTO und aller Katzen mit SAM sowie für den Vergleich der Katzen, die DR VOTO ohne LVH aufwiesen und den Katzen, die SAM ausschließlich mit LVH aufwiesen und gleichzeitig frei von Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen waren, sind in Abbildung 8 und 10 dargestellt, die dazugehörigen Punktdiagramme in Abbildung 9 und 11.

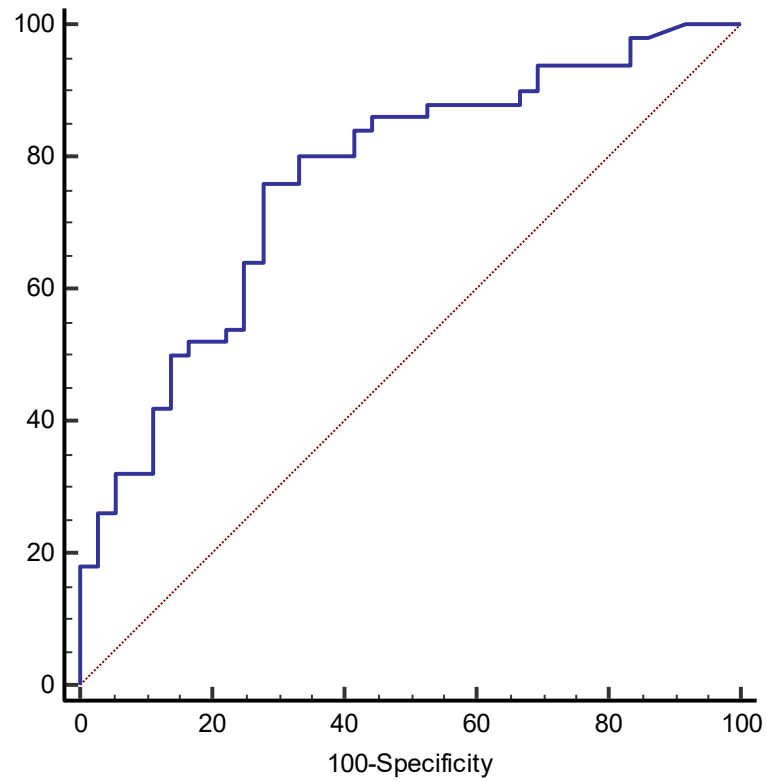


Abbildung 8: ROC-Kurve zur Differenzierung aller Katzen mit DR VOTO und aller Katzen mit SAM. AUC = 0,76

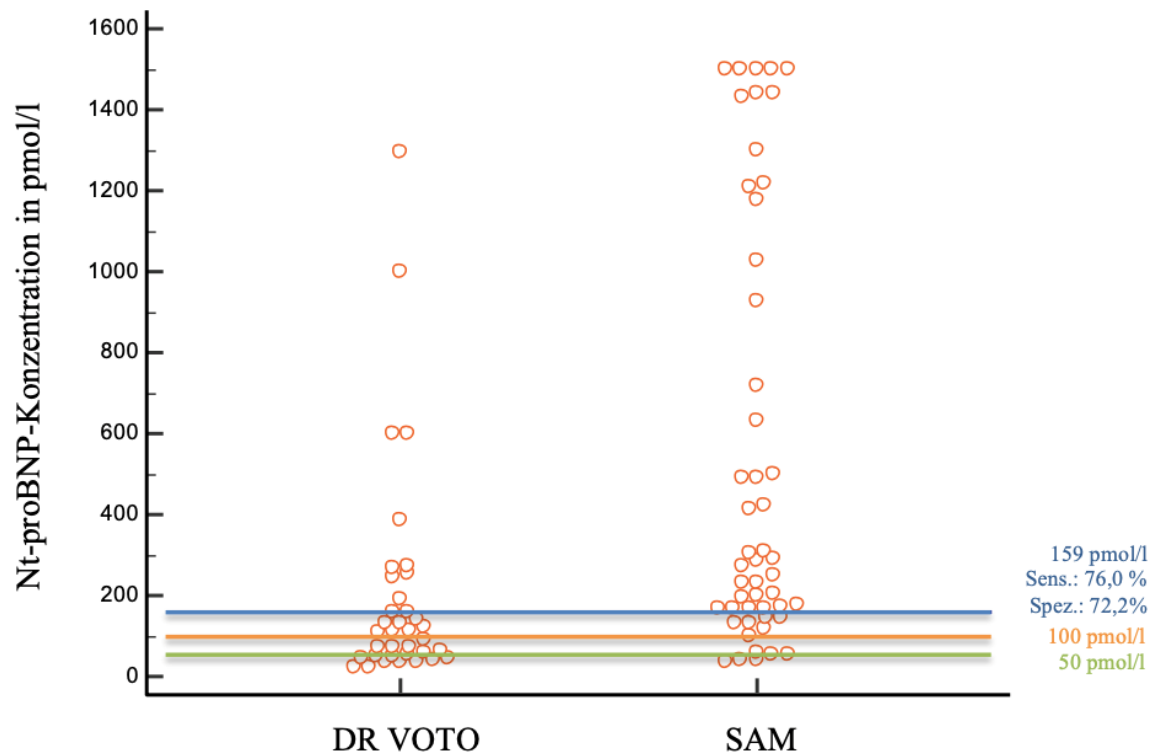


Abbildung 9: Punktdiagramme zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von Katzen mit DR VOTO und Katzen mit SAM bei den verschiedenen Cut-off-Werten 50,0 pmol/l (grün), 100,0 pmol/l (orange) und 159,0 pmol/l (blau).

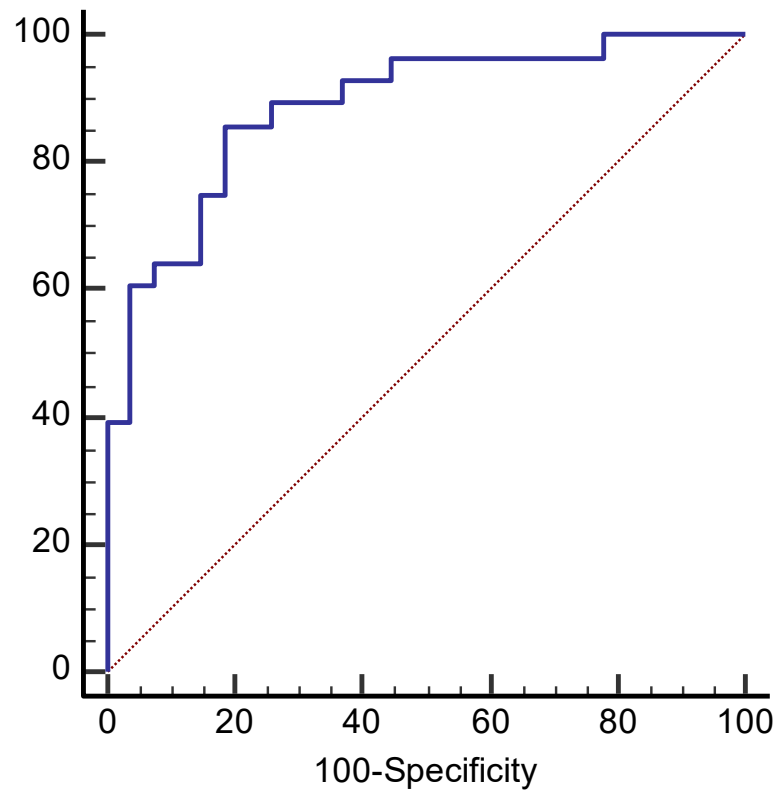


Abbildung 10: ROC-Kurve zur Differenzierung der Katzen mit DR VOTO ohne LVH von jenen mit SAM und LVH. Alle Katzen sind frei von Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen. AUC = 0,89

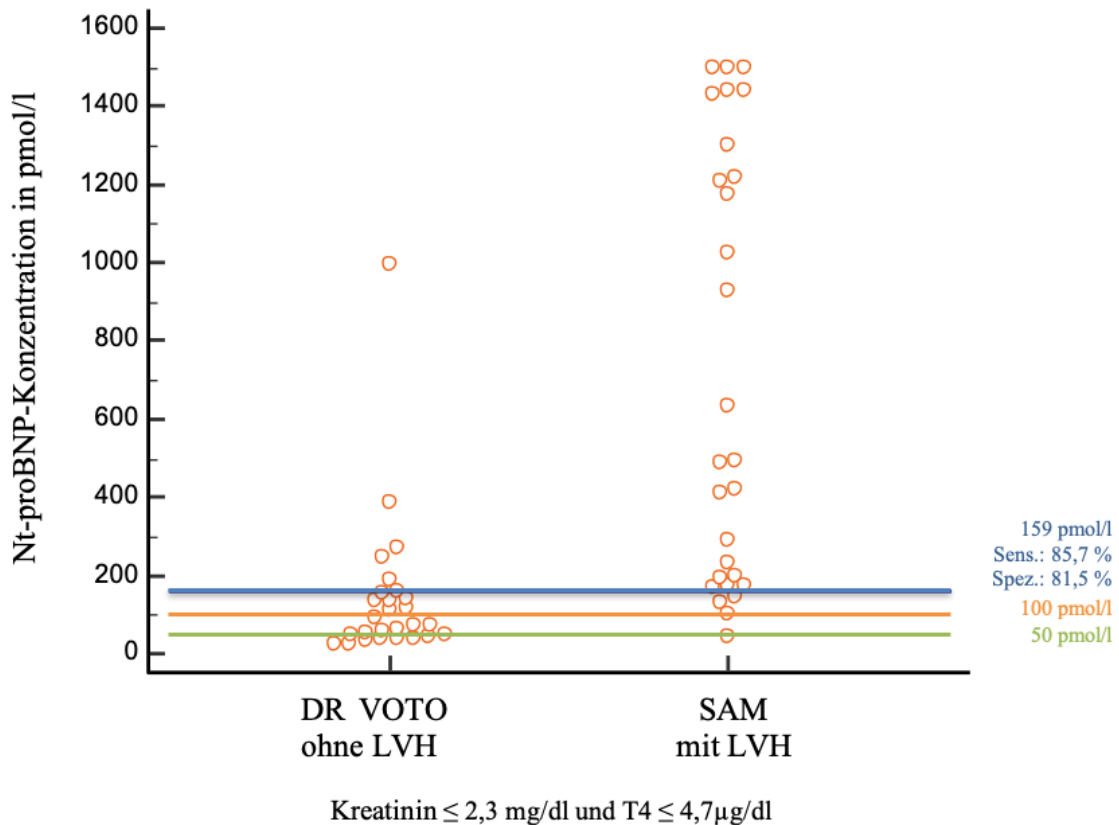


Abbildung 11: Punktdiagramm zur Darstellung von Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung der Katzen mit DR VOTO ohne LVH von jenen mit SAM und LVH bei den verschiedenen Cut-off-Werten 50,0 pmol/l (grün), 100,0 pmol/l (orange) und 159,0 pmol/l (blau). Alle Katzen sind frei von Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen.

2.3.1. Cut-off-Werte zur Unterscheidung nach Malignitätskriterien

In einem weiteren Berechnungsmodell wurden mittels ROC-Kurven die Cut-off-Werte bestimmt, wenn die Herzgeräusche nicht nach DR VOTO und SAM unterschieden wurden, sondern danach, ob es sich um ein benignes oder malignes Herzgeräusch handelt sowie unter Ein- und Ausschluss von Messungen des linksventrikulären Myokards im Graubereich und dem Vorliegen erhöhter Nierenwerte. DR VOTO wurde einmal als benignes Herzgeräusch definiert, wenn es ohne LVH vorlag, aber Patienten konnten DUST aufweisen. In einem zweiten Modell wurde DR VOTO nur dann als benigne betrachtet, wenn weder LVH noch DUST vorlagen (Abbildung 12 und 13).

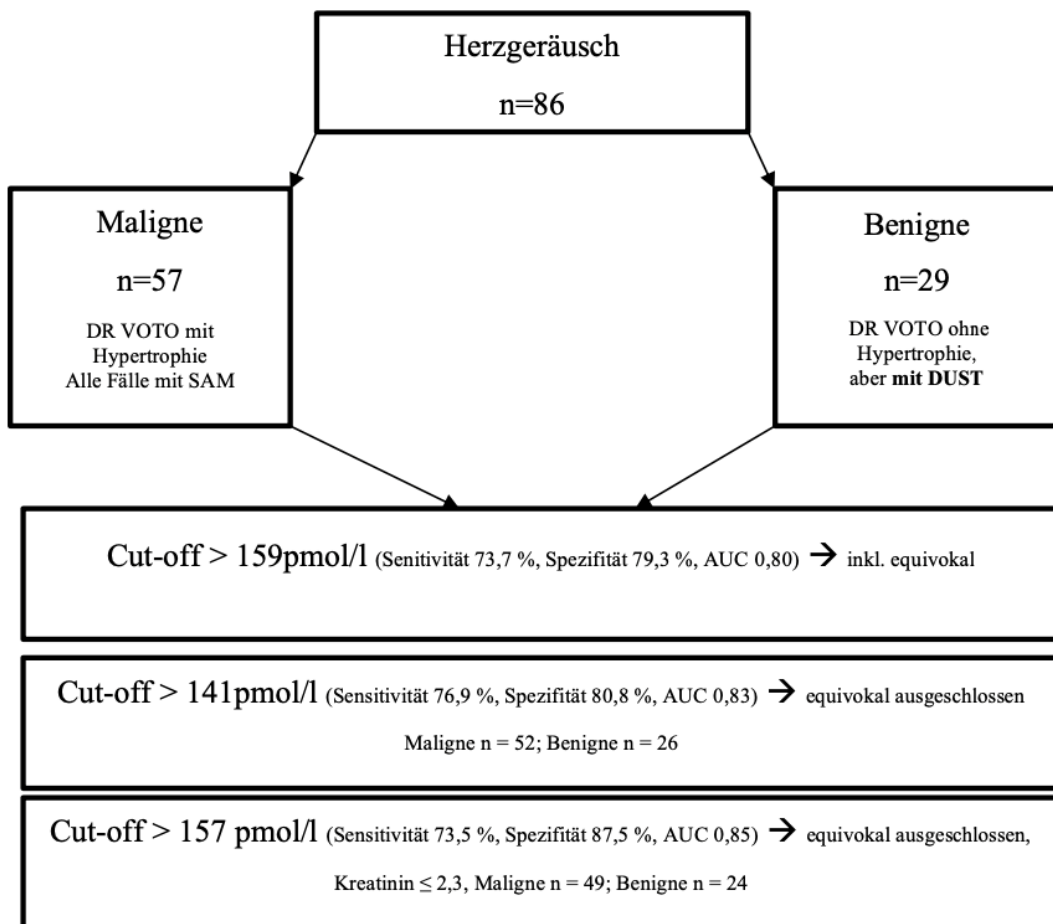


Abbildung 12: Grafik zur Untersuchung der Fragestellung, ob maligne und benigne Herzgeräusche mittels Nt-proBNP voneinander unterschieden werden können. Maligne Herzgeräusche wurden als jene definiert, die mit einer linksventrikulären Hypertrophie einhergingen bzw. SAM wurde generell als maligne definiert. Als benignes Herzgeräusch wurde DR VOTO definiert, wenn es ohne linksventrikuläre Hypertrophie auftrat. In diesem Modell wurde DR VOTO, wenn es ohne LVH aber mit DUST auftrat, ebenfalls als benigne definiert. Anhand dieser Klassifizierung der Herzgeräusche wurden mittels ROC für verschiedene Untergruppen Cut-off-Werte berechnet. Im ersten Fall wurden alle Katzen mit Messungen im Graubereich mit einbezogen. Equivokal galt dabei nicht als LVH. Im zweiten Fall wurden alle Katzen mit equivokal Messungen ausgeschlossen. Im dritten Fall wurden Patienten mit equivokal Messungen und einem Kreatininwert > 2,3 mg/dl ausgeschlossen.

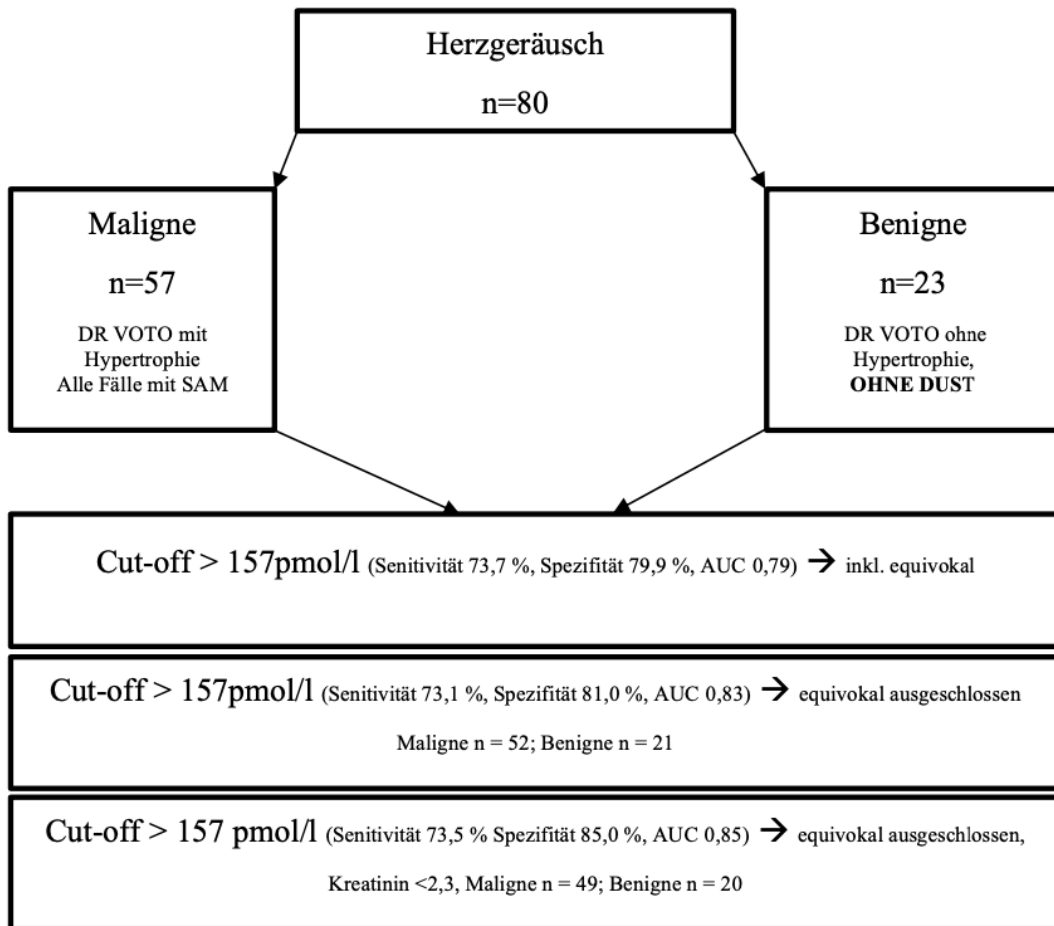


Abbildung 13: Grafik zur Untersuchung der Fragestellung, ob maligne und benigne Herzgeräusche mittels Nt-proBNP voneinander unterschieden werden können. Maligne Herzgeräusche wurden als jene definiert, die mit einer linksventrikulären Hypertrophie einhergingen bzw. SAM wurde generell als maligne definiert. Als benignes Herzgeräusch wurde DR VOTO definiert, wenn es ohne linksventrikuläre Hypertrophie auftrat. Fälle, die DR VOTO ohne linksventrikuläre Hypertrophie aufwiesen, bei denen jedoch DUST darstellbar war, wurden in diesem Modell ausgeschlossen. Anhand dieser Klassifizierung der Herzgeräusche wurden mittels ROC für verschiedene Untergruppen Cut-off-Werte berechnet. Im ersten Fall wurden alle Katzen mit Messungen im Graubereich mit einbezogen. Equivokal galt dabei nicht als LVH. Im zweiten Fall wurden alle Katzen mit equivokal Messungen ausgeschlossen. Im dritten Fall wurden Patienten mit equivokal Messungen und einem Kreatininwert > 2,3 mg/dl ausgeschlossen.

2.4. Prädiktive Werte

Die Prävalenz für SAM lag in der Studienpopulation bei 58,1 %. Bei dem gewählten Cut-off-Wert von 159 pmol/l betrug der positive prädiktive Wert 80 % und der negative prädiktive Wert 72,2 %. Unter Ausschluss der Tiere mit Kreatinin-Werten > 2,3 mg/dl und T4-Werten > 4,7 µg/dl lag der PPV bei 81,4 % und der NPV bei 76,5 %.

Bei der Unterteilung nach DR VOTO ohne LVH und SAM mit LVH bei gleichem Cut-off-Wert lag der PPV bei 82,9 % und der NPV bei 88,5 %. Wurden hier die Tiere mit Niereninsuffizienz und Hyperthyreose ausgeschlossen, betrug der PPV 83,3 % und der NPV 88,0 %.

2.5. Korrelation mit Herzgeräuschen

Es wurde die maximale Flussgeschwindigkeit der beiden Herzgeräusch DR VOTO und SAM hinsichtlich ihrer Korrelation mit der Nt-proBNP-Konzentration untersucht. Zwischen der Nt-proBNP-Konzentration und der maximalen Flussgeschwindigkeit von DR VOTO stellt sich zwar eine positiv, jedoch nicht statistisch signifikante Korrelation dar, wohingegen eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Nt-proBNP-Konzentration und der maximalen Flussgeschwindigkeit von SAM nachgewiesen werden konnte. Die entsprechenden Korrelations- und Determinationskoeffizienten sind in Tabelle 15 angegeben. Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die jeweiligen Streudiagramme.

Tabelle 15: Darstellung der Korrelations- und Determinationskoeffizienten für die Herzgeräusche DR VOTO und SAM. (DR VOTO = Dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, SAM = Systolic Anterior Motion des Mitralklappensegels)

	Korrelationskoeffizient nach Pearson	Determinationskoeffizient R^2	Signifikanz P
DR VOTO	0,181	0,033	0,195
SAM	0,469	0,214	0,001

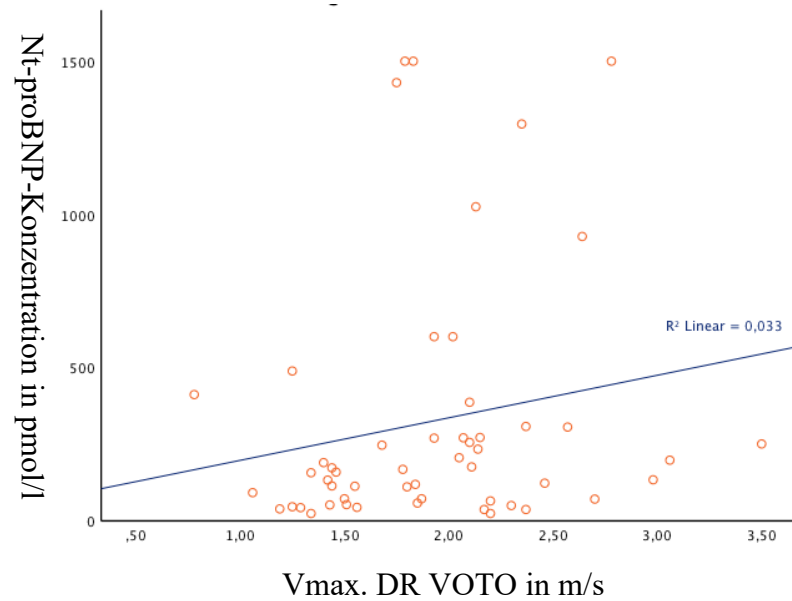


Abbildung 14: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen der Nt-proBNP-Konzentration und der maximalen Flussgeschwindigkeit des Herzgeräusches DR VOTO.

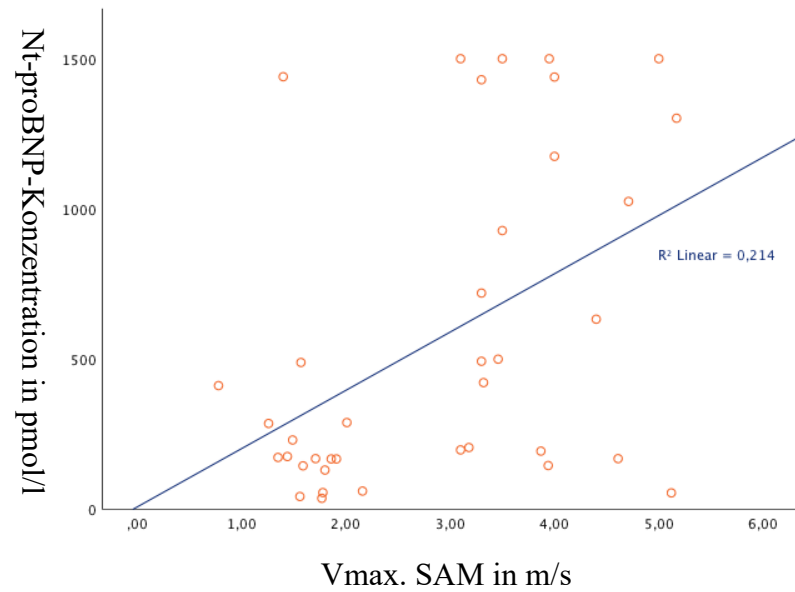


Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen der Nt-proBNP-Konzentration und der maximalen Flussgeschwindigkeit des Herzgeräusches SAM.

2.6. SNAP-Test

Insgesamt wurden 83 SNAP-Tests durchgeführt, wovon 24 ein normales und 59 ein abnormales Ergebnis aufwiesen. Von den 24 normalen Ergebnissen hatten drei Katzen eine Nt-proBNP-Konzentration, ermittelt via ELISA, > 100 pmol/l. Im Einzelnen lagen die Konzentrationen bei 131, 168 und 190 pmol/l. Eine Katze dieser Gruppe wies die Nt-proBNP-Konzentration von 100 pmol/l auf. Drei von 59 Katzen, bei denen das Ergebnis des SNAP-Tests abnormal war, hatten Nt-proBNP-Werte < 100 pmol/l. Eine der drei Katzen hatte einen Wert < 24 pmol/l, die anderen beiden jeweils 37 pmol/l. Ein abnormales Schnelltestergebnis war mit signifikant höheren Nt-proBNP-Konzentrationen ($P < 0,0001$) assoziiert als ein normales Ergebnis (Median 272,0 pmol/l [IQR 168,0-998,0 pmol/l] vs. 55,5 pmol/l [IQR 43,3-72,0 pmol/l]). Der Test wurde hinsichtlich seines Umschlagpunktes von normal zu abnormal untersucht. Die untere fünfte Perzentile, in der das Ergebnis abnormal war, lag bei einer Nt-proBNP-Konzentration von 113 pmol/l. Die obere 95. Perzentile, in der, der Schnelltest noch ein normales Ergebnis zeigte, lag bei einer Nt-proBNP-Konzentration von 184,5 pmol/l. Eine Grafik zur Darstellung der Nt-proBNP-Konzentrationen bei normalen und abnormalen Schnelltestergebnissen ist in Abbildung 16 ersichtlich. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse des SNAP-Tests aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Untergruppen der Gesamtpopulation. In der Gruppe der Katzen mit DR VOTO ohne LVH waren 14 der 27 Schnelltests mit einem abnormalen Ergebnis. Eine der 14 Proben wies eine Nt-proBNP-Konzentration von 37 pmol/l auf. 13/14 Proben hatten eine Konzentration > 100 pmol/l. Eine der Katzen dieser Gruppe zeigte ventrikuläre Arrhythmien. Extrakardiale Erkrankungen, die in dieser Gruppe verzeichnet werden konnten, waren eine Nierenerkrankung mit einer Kreatininkonzentration von 9,5 mg/dl, Hypertension mit einem Blutdruck von 189/91 mmHg, Anämie, Pyothorax und Plattenepithelkarzinom. 13/27 Schnelltestergebnissen waren normal. Bei allen außer einer Katze (190 pmol/l) lag die mittels ELISA gemessene NT-proBNP-Konzentration < 100 pmol/l. In der Gruppe der Katzen, die SAM mit LVH aufwiesen, waren 28 der 31 Schnelltestergebnisse abnormal und alle hatten eine gemessene NT-proBNP-Konzentration > 100 pmol/l. Die Tiere mit einem normalen SNAP-Test hatten jeweils Nt-proBNP-Konzentrationen von 43, 100 und 168 pmol/l. Die Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von DR VOTO und SAM lag bei 81,6 % bzw. 55,9 %. Der Schnelltest konnte mit einer Sensitivität von 98,3 % und einer Spezifität von 87,5 % die im quantitativen ELISA ermittelte

Nt-proBNP-Konzentrationen von ≤ 100 pmol/l erkennen (Abbildung 17).

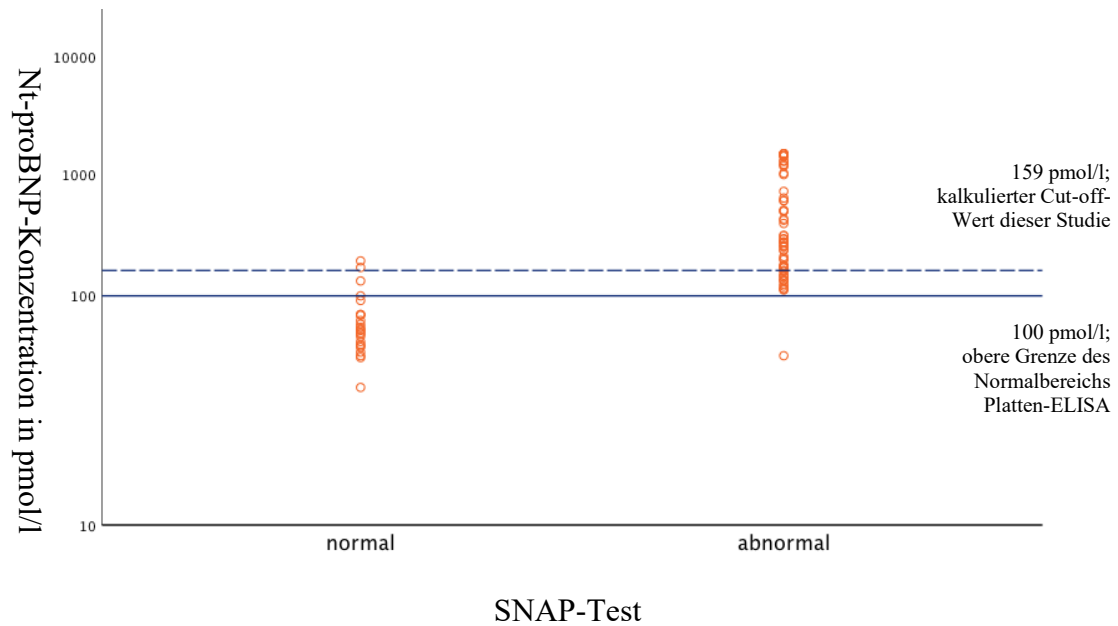


Abbildung 16: Streudiagramm zur Darstellung der Nt-proBNP-Konzentration bei normalen und abnormalen SNAP-Testergebnissen. Mit der blauen durchgängigen Bezugslinie ist der Wert von 100 pmol/l markiert, der die obere Grenze des Normalbereichs für den Platten-ELISA darstellt. Die blaue, gestrichelte Linie markiert, mit 159 pmol/l, den in dieser Studie ermittelten Cut-off-Wert zur Unterscheidung von SAM und DR VOTO.

Tabelle 16: Darstellung der Ergebnisse des Nt-proBNP-SNAP-Tests aufgeschlüsselt nach den Gruppierungen der Gesamtpopulation der Studie.

Herzgeräusch		n	normal	abnormal
DR VOTO	ohne LVH*	27	13	14
	mit LVH	7	2	5
SAM bzw. SAM und DR VOTO	Ohne LVH*	9	4	5
	Mit LVH	31	3	28
	Mit isoliertem DUST	9	2	7

* Inkl. equivokal

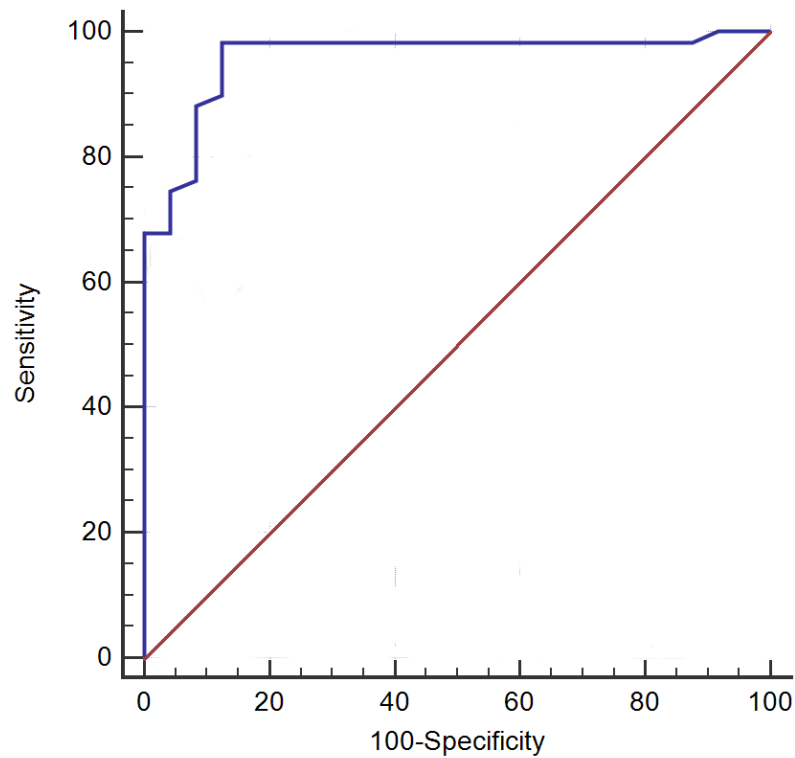


Abbildung 17: ROC-Kurve zur Differenzierung normaler und abnormaler SNAP-Testergebnisse. AUC = 0,96. Optimaler Cut-Off > 100 pmol/l mit Sensitivität von 98,3% und Spezifität von 87,5 %.

V. DISKUSSION

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die sich mit dem Vergleich von Nt-proBNP-Werten bei Katzen, die DR VOTO und SAM als Herzgeräusch aufweisen, befasst. Es konnte ein signifikanter Unterschied der Nt-proBNP-Konzentrationen zwischen der DR VOTO- und SAM-Gruppe gezeigt werden. Der Unterschied war signifikant, wenn alle Katzen eingeschlossen waren, und auch dann, wenn lediglich die Katzen, die DR VOTO ohne LVH aufwiesen und jene, die SAM mit LVH aufwiesen, verglichen wurden. Ein weiteres Ziel der Studie war die Untersuchung des IDEXX SNAP® Feline proBNP (SNAP-Test) als praxistauglichen Test zur Unterscheidung der feline Herzgeräusche DR VOTO und SAM. Der ermittelte Umschlagsbereich von normal zu abnormal ist relativ groß und somit eignet sich der Test für diese Fragestellung nur bedingt. Weiterhin wurden die bekannten Einflussfaktoren, Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen, auf die Nt-proBNP-Konzentration untersucht. In dieser Studienpopulation konnte kein signifikanter Einfluss von Schilddrüsen- und Nierenerkrankungen auf die Nt-proBNP-Konzentration gesehen werden. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation und der Population unter Ausschluss der Tiere mit erhöhten Nieren- und Schilddrüsenwerten unterschieden sich nicht signifikant.

Die Validierung des in der Studie verwendeten Feline Cardiopet® proBNP Test Kits der Firma IDEXX, welches die II. Generation eines Nt-proBNP-ELISA-Tests für Katzen darstellt, erfolgte durch MAINVILLE und Mitarbeiter im Jahr 2015. Die vom Hersteller angegebenen Cut-Off-Werte basieren auf den Studien von CONNOLLY und Mitarbeitern (2008) sowie WESS und Mitarbeitern (2011) (siehe III. 5.3.). Obwohl in diesen Studien die I. Generation der Nt-proBNP-ELISA-Tests für Katzen angewendet wurde, haben die Referenzwerte weiterhin Bestand, da in der Validierungsstudie von MAINVILLE und Mitarbeitern (2015) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgenerationen, in den gemessenen Nt-proBNP-Konzentrationen, festgestellt werden konnte.

Die Einteilung der Tiere in die entsprechenden Gruppen und Untergruppen erfolgte mittels Herzultraschall. Die Klassifizierung nach dem Vorliegen oder Freisein von einer linksventrikulären Hypertrophie erfolgte nach dem in 2011 von WESS und Mitarbeitern etablierten Schema (siehe III. 4.4., Tabelle 7). Bekannte extrakardiale

Ursachen, die zur Erhöhung der Nt-proBNP-Konzentration führen können, sind Niereninsuffizienz und Hyperthyreose (LALOR et al., 2009; MENAUT et al., 2012; J.K. SANGSTER, 2013). Katzen mit diesen Erkrankungen wurden in der vorliegenden Studie nicht von Beginn an ausgeschlossen, da sich das Studiendesign möglichst nah am Praxisalltag orientieren sollte, wo im Falle der Durchführung eines Schnelltestes in der Regel nicht gleichzeitig der T4- und Kreatinin-Wert eines Patienten vorliegt. Dennoch ergab sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied in der Nt-proBNP-Konzentration zwischen den Gruppen. Die gesamte Studienpopulation wies eine mittlere Nt-proBNP-Konzentration von 399,66 pmol/l auf. Unter Ausschluss der sechs Katzen mit Kreatinin-Werten über 2,3 mg/dl ergab sich ein Mittelwert von 380,46 pmol/l ($P = 0,79$) und unter Ausschluss der drei Katzen mit T4-Werten über 4,7 µg/dl ein Mittel von 405,00 pmol/l ($P = 0,94$). Wurden alle neun Katzen mit Niereninsuffizienz und Hyperthyreose ausgeschlossen, so ergab sich eine mittlere Nt-proBNP-Konzentration von 385,5 pmol/l ($P = 0,85$). Unter Umständen kann hier im Vergleich zu den oben genannten Studien keine statistische Signifikanz erreicht werden, da der Anteil der Katzen, die eine Niereninsuffizienz (6/86; 7%) oder Hyperthyreose (3/86; 3,5%) aufwiesen, mit neun von 86 Tieren nur einen Anteil von 10,5 % der Gesamtpopulation ausmachten. Auch wenn die Echokardiographie den derzeitigen Goldstandard zur Diagnose kardialer Erkrankungen darstellt, kann dennoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass Katzen bereits Myokardschäden auf zellulärer Ebene aufwiesen, die zur Erhöhung der Nt-proBNP-Konzentration geführt haben können, ohne dass phänotypisch eine LVH diagnostiziert werden konnte und die Tiere somit als LVH negativ klassifiziert wurden.

Eine ungleichmäßige Verteilung zeigte sich bei der Patientencharakterisierung in Hinblick auf das Geschlecht. In der Gesamtpopulation waren 25 (29,1 %) weibliche und 61 (70,9 %) männliche Tiere vertreten. In der Gruppierung nach SAM (28 % weiblich und 72 % männlich) und DR VOTO (30,6 % weiblich und 69,4 % männlich) zeigte sich eine ähnliche Verteilung wie auch in den Untergruppen der Tiere mit DR VOTO ohne LVH (27,6 % weiblich und 72,4 % männlich), SAM bzw. SAM und DR VOTO mit LVH (21,9 % weiblich und 78,1 % männlich) sowie isoliertem DUST mit SAM bzw. SAM und DR VOTO (22,2 % weiblich und 77,8 % männlich). Homogener zeigten sich die Untergruppen DR VOTO mit LVH (42,9 % weiblich und 57,1 % männlich) und SAM ohne LVH (55,6 % weiblich und

44,4 % männlich). Nach den Erkenntnissen von KITTLESON und Mitarbeitern aus dem Jahr 2005 sind männliche Katzen bei der HCM, als primären Ursache für die linksventrikuläre Hypertrophie, überrepräsentiert. Diese Beobachtung ist mit der Geschlechterverteilung in den Untergruppen der Katzen mit SAM/ SAM und DR VOTO mit LVH und isoliertem DUST im Einklang. Die homogenere Verteilung von weiblichen und männlichen Tieren in der Untergruppe DR VOTO mit LVH sowie SAM ohne LVH kann Ausdruck der sehr kleinen Patientenzahl, sieben bzw. neun, sein. In der Studie von RISHNIW & THOMAS (2002) waren 33 von 51 Katzen mit DR VOTO männlich und 18 weiblich. Es ergab sich dabei jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zur Gesamtpopulation der Katzen, die am Standort untersucht wurden. Ein Vergleich zur gesamten Untersuchungspopulation, der an der Studie beteiligten Untersuchungszentren, liegt nicht vor, so dass dies als mögliche Begründung nicht weiter evaluiert werden kann.

Der Einfluss des Gewichts wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Einerseits bestand kein signifikanter Unterschied im Gewicht zwischen den Gruppen und keines der untersuchten Tiere wies ein überdurchschnittliches Gewicht auf, welches es nach den Daten von HAGGSTROM und Mitarbeitern aus 2016 notwendig gemacht hätte, die genutzten Referenzwerte für die LVH anzupassen. In der Untersuchung von HANÅS und Mitarbeitern (2020) konnte kein Einfluss des Gewichtes auf die Nt-proBNP-Konzentration festgestellt werden.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung von Nt-proBNP als möglichen Biomarker zur Unterscheidung der feline Herzgeräusche DR VOTO und SAM. Es konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Unterschied in den Nt-proBNP-Konzentrationen bei Katzen mit DR VOTO und jenen mit SAM besteht. Die mediane Nt-proBNP-Konzentration der DR VOTO-Gruppe war mit 112,0 pmol/l deutlich niedriger als die der SAM-Gruppe mit 278,5 pmol/l. Auch beim Vergleich der Tiere, die DR VOTO ohne LVH und SAM mit LVH aufwiesen sowie frei von Niereninsuffizienz und Hyperthyreose waren, hatten Tiere mit DR VOTO einen deutlich niedrigeren medianen Nt-proBNP-Wert als Katzen mit SAM (72,0 pmol/l vs. 491,0 pmol/l).

Mittels ROC-Kurve wurde ein optimaler Cut-off-Wert von 159,0 pmol/l zur Unterscheidung der Katzen, die entweder DR VOTO oder SAM aufwiesen, mit einer Sensitivität von 76,0 % und Spezifität von 72,2 % (AUC 0,76) bestimmt.

Dieser ermittelte Wert wurde bezüglich der Sensitivität und Spezifität mit den bereits, zur Beurteilung feline Herzerkrankungen, etablierten Werten von 50 pmol/l und 100 pmol/l (FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a; HAGGSTROM et al., 2015) verglichen. Tiere mit SAM ließen sich bei einem Cut-off Wert von 50 pmol/l mit einer Sensitivität von 94,0 % und eine Spezifität von 25,0 % von jenen mit DR VOTO unterscheiden. Bei einem Wert von 100 pmol/l lag die Sensitivität bei 86,0 % und die Spezifität bei 47,2 %. Dieses Ergebnis bedeutet, dass bei einem Cut-off-Wert von 50 pmol/l zwar 94,0 % der Katzen mit SAM richtig identifiziert werden, jedoch werden nur 25,0 % der Katzen mit DR VOTO richtig erkannt. Somit erfolgt ein hoher Anteil an falsch positiven Einstufungen. Bei steigenden Cut-off-Werten sinkt die Sensitivität und die Spezifität nimmt zu, so dass bei einem Wert von 159 pmol/l nur noch 76,0 % der Katzen mit SAM richtig erkannt werden, aber auch 72,2 % der Katzen mit DR VOTO werden als richtig identifiziert. Wurden lediglich die Katzen in die Untersuchung einbezogen, die DR VOTO ohne LVH aufwiesen und SAM mit LVH und frei von Niereninsuffizienz und Hyperthyreose waren, so ergab sich beim optimalen Cut-off-Wert von 159,0 pmol/l eine Sensitivität von 85,7 % und Spezifität von 81,5 %, die AUC lag bei 0,89. Je nach Fragestellung in der Praxis, ob Patienten mit SAM mit einer höheren Sicherheit erfasst werden sollen oder Patienten mit DR VOTO mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erkannt werden soll, können auch Cut-off-Werte, im Falle des Augenmerks auf SAM, unterhalb des optimalen Cut-off-Wertes (höhere Sensitivität) und für ein vermehrtes Augenmerk auf DR VOTO, oberhalb dessen gewählt werden (höhere Spezifität).

Setzt man die, in der vorliegenden Studie, berechneten Werte in den Vergleich zu den in vorherigen Studien (CONNOLLY et al., 2008; FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a; HANÅS et al., 2020) ermittelten Cut-off-Werten zur Detektion asymptomatischer Herzerkrankungen bei der Katze, so ergeben sich deutliche Unterschiede. In der Studie von WESS und Mitarbeitern (2011) wurde ein Wert von 100 pmol/l mit einer Sensitivität von 92,9 % und Spezifität von 93,6 % (AUC 0,96) etabliert. FOX und Mitarbeiter (2011) berechneten einen Nt-proBNP-Wert > 99 pmol/l zur Ermittlung von Katzen mit okkulten Herzerkrankungen mit einer Sensitivität von 70,8 % und Spezifität von 100 %. Einen durchaus geringeren Wert veröffentlichten CONNOLLY und Mitarbeiter 2008 mit 49 pmol/l (Sensitivität 100 % und Spezifität 89,3 %). Die vorliegende

Studie und die soeben erwähnten Studien unterscheiden sich zwar auf den ersten Blick grundlegend in ihrer Fragestellung, dennoch geht die vorliegende Studie in ihrer Hypothese davon aus, dass es sich bei DR VOTO um ein benignes Herzgeräusch handelt (RISHNIW & THOMAS, 2002) und demnach Patienten mit diesem Phänomen als kardial gesund gelten sollten. In der Studie von WESS und Mitarbeitern (2011) hatten herzgesunde Katzen eine mediane Nt-proBNP-Konzentration von 21,6 pmol/l verglichen mit 72,0 pmol/l bei jenen Katzen der vorliegenden Studie, die DR VOTO ohne LVH aufwiesen (Kreatinin $\leq$ 2,3mg/dl, T4 $\leq$ 4,7 μ g/dl). In der Vergleichsstudie war die Geschlechterverteilung in der herzgesunden Gruppe homogen, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, in der eine Überrepräsentation männlicher Tiere vorlag. HANÅS und Mitarbeiter wiesen in ihren Untersuchungen 2020 einen Einfluss des Geschlechts auf die Nt-proBNP-Konzentration nach und stellten fest, dass die mediane Nt-proBNP-Konzentration in einer gesunden Katzenpopulation bei männlichen Tieren höher ist als die der weiblichen (25 pmol/l vs. $<$ 24 pmol/l, $P = 0,005$). Diese Erkenntnis steht im Kontrast zu bisherigen Studien, in denen bei der Katze kein Einfluss des Geschlechts auf die Nt-proBNP-Konzentration nachgewiesen werden konnte (FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a). Aus der Humanmedizin ist der Einfluss des Geschlechts bekannt. Dort sind jedoch höhere Nt-proBNP-Werte bei Frauen zu verzeichnen (REDFIELD et al., 2002; LOKE et al., 2003; RAYMOND et al., 2003). Die Studienlage bei Hunden ist unterschiedlich. 2008 konnten BOSWOOD und Mitarbeiter keinen Einfluss des Geschlechtes auf die Nt-proBNP-Konzentration feststellen. MISBACH sowie WOLF und Mitarbeiter, jeweils im Jahr 2013, stellten hingegen bei kleineren Hunderassen eine höhere Nt-proBNP-Konzentration bei weiblichen Tieren fest. Der Einfluss von Testosteron auf Nt-proBNP wird diskutiert. Eine inverse Assoziation zwischen der Nt-proBNP-Konzentration und dem Testosterongehalt bei Frauen dokumentierten CHANG und Mitarbeiter 2007 und vermuteten einen suppressiven Effekt von Testosteron auf die Nt-proBNP-Freisetzung. Bei Ratten konnte bereits 1993 gezeigt werden, dass Testosteron eine suppressive Wirkung auf die Freisetzung natriuretischer Peptide hat (DENG & KAUFMAN, 1993). In der vorliegenden Studie war die Mehrzahl der männlichen Tiere kastriert (51/61), so dass die Vermutung nahe liegt, dass der suppressive Effekt von Testosteron bei diesen Tieren deutlich niedriger ausfällt und die Nt-proBNP-Konzentrationen somit bei den männlichen Tieren höher sind. Zur genaueren Beurteilung dieses

Sachverhaltes sind jedoch weiterführende Studien notwendig.

In der vorliegenden Studie wurden Katzen, die echokardiographische Messwerte des IVS und/oder der LVFW in der Diastole im Graubereich hatten (5,5-6,0 mm), zur Gruppe der Katzen ohne LVH gezählt. Dies steht im Kontrast zu den Untersuchungen von WESS und Mitarbeitern (2011), in denen bereits ein signifikanter Unterschied in der Nt-proBNP-Konzentration zwischen der Gruppe herzgesunder und equivokal gemessener Katzen ermittelt werden konnte. Berechnungsmodelle, bei denen Messungen im Graubereich komplett ausgeschlossen wurden, fanden auch in der vorliegenden Studie statt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied im ermittelten Cut-off-Wert (siehe IV. 2.3.1, Abbildung 12 und 13). Spezieller wurde in diesen Berechnungsmodellen auch eine andere Fragestellung formuliert: Können benigne und maligne Herzgeräusche voneinander unterschieden werden. Hierbei wurden alle Fälle, die SAM aufwiesen, per se als maligne definiert und zusätzlich galten Fälle von DR VOTO mit LVH als maligne. Benigne war ein Herzgeräusch im ersten Berechnungsmodell, wenn DR VOTO ohne LVH auftrat, aber die Patienten konnten DUST aufweisen. Im zweiten Berechnungsmodell galt DR VOTO nur dann als benigne, wenn es sowohl ohne LVH als auch ohne DUST nachzuweisen war. Im ersten Berechnungsmodell entsprach der ermittelte optimale Cut-off-Wert von 159 pmol/l genau dem, wie er sich für die Fragestellung zur Unterscheidung von DR VOTO und SAM ergab. Der Wert des zweiten Berechnungsmodells lag mit 157 pmol/l nur geringfügig und nicht statistisch signifikant darunter. Auch dann, wenn man in beiden Berechnungsmodellen zur Frage der Malignität, Patienten ausschloss, die Messungen im Graubereich aufwiesen und auch zusätzlich jene mit erhöhten Nierenwerten, ergab sich für das erste Berechnungsmodell nur ein minimaler Unterschied im Cut-off-Wert mit 157 pmol/l und im zweiten Berechnungsmodell lag der optimale Wert gleichbleibend bei 157 pmol/l. In beiden Modellen stieg jedoch die Spezifität, nachdem Patienten mit Messungen im Graubereich und erhöhten Kreatininwerten ausgeschlossen wurden, von 79,3 % auf 87,5 % bzw. von 79,9 % auf 85,0 %. Demnach steigt die Wahrscheinlichkeit, dass benigne Herzgeräusche tatsächlich als solche erkannt werden, wenn Unsicherheiten bzw. potenzielle Einflussfaktoren auf die Nt-proBNP-Konzentration, wie Messungen im Graubereich und erhöhte Nierenwerte, ausgeschlossen werden können. Gleichzeitig ist die Sensitivität für beide Berechnungsmodell und je nach

Untergruppe mit 73,3 % bis 73,7 % verhältnismäßig niedrig und im Vergleich zur Fragestellung der Unterscheidung von DR VOTO ohne LVH und SAM mit LVH bei Patienten ohne Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen (85,7 %) unbefriedigend. Möglicherweise ergab sich für die Änderung der Fragestellung in den Untergruppen keine Signifikanz, da die Anzahl der Patienten, die aufgrund von Messungen im Graubereich und erhöhten Nierenwerten ausgeschlossen wurden, vergleichsweise klein war, mit 8/57 (maligne) und 5/29 bzw. 3/23 (benigne). Andererseits beobachteten auch SEO und Mitarbeiter (2020), dass das Vorliegen von SAM scheinbar einen größeren Einfluss auf die Nt-proBNP-Konzentration hat, als die LVH selbst. Auch nach Änderung der Fragestellung nach malignen und benignen Herzgeräuschen überwog in beiden Berechnungsmodellen die Anzahl der Patienten mit SAM (50/57) in der malignen Gruppe. Sowohl die Hauptfrage der vorliegenden Studie zur Unterscheidung von DR VOTO und SAM mittels Nt-proBNP, als auch die geänderte Fragestellung zur Unterscheidung maligner und benigner Herzgeräusche mit selbigem Biomarker zeigen, dass die Spezifität des Tests höher ist, wenn DR VOTO ohne strukturelle kardiale Erkrankungen vorliegt und Einflussfaktoren wie Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen ausgeschlossen werden können.

Diese Beobachtung, dass SAM zu erhöhten Nt-proBNP-Konzentrationen führt, ist auch aus weiteren vorherigen Untersuchungen bekannt (FERASIN & HEIDI, 2012; FERASIN et al., 2020; HANÅS et al., 2020; SEO et al., 2020). 2012 konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen der maximalen Flussgeschwindigkeit der Aorta und der Nt-proBNP-Konzentration bei Katzen, die SAM ohne LVH aufwiesen, nachgewiesen werden (FERASIN & HEIDI, 2012). Dies wurde 2020 bestätigt (FERASIN et al.). In diversen Fällen kann SAM bei Katzen beobachtet werden, die keine LVH aufweisen, wobei nicht klar ist, ob dies bereits als frühes Stadium einer Erkrankung, die mit LVH einhergeht, interpretiert werden soll oder ob SAM mit der gleichzeitig auftretenden DL VOTO eine intraventrikuläre Drucküberladung verursachen kann, die ausreichend ist, um eine LVH im Verlauf zu induzieren. Bei elf von 13 Katzen, die SAM ohne LVH aufwiesen, konnten Nt-proBNP-Konzentrationen über 100 pmol/l gemessen werden (median 393 pmol/l, 109-711 pmol/l) (FERASIN & HEIDI, 2012). Eine statistisch signifikante positive Korrelation konnte auch in der vorliegenden Studie zwischen der Nt-proBNP-Konzentration und der maximalen Aortenflussgeschwindigkeit

beim Auftreten von SAM mit DL VOTO nachgewiesen werden. Entgegen den Erwartungen, dass DR VOTO ebenfalls durch eine intraventrikuläre Drucküberladung zu erhöhten Nt-proBNP-Werten führen kann, ergab sich in dieser Studie keine signifikante Korrelation zwischen Nt-proBNP und der maximalen Flussgeschwindigkeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt im Zusammenhang mit DR VOTO. Ursächlich für den fehlenden Zusammenhang könnte der deutlich geringere und im physiologischen Bereich befindliche Druck sein, der im Zusammenhang mit DR VOTO gemessen wird. Somit fehlt beim Auftreten von DR VOTO das Potential eine ausreichend hohe intraventrikuläre Drucküberladung auszulösen, die die Fähigkeit besitzt in der Folge LVH auszulösen, welche mit einer erhöhten Nt-proBNP-Konzentration einhergehen kann. In der vorliegenden Studie betrug die maximale Flussgeschwindigkeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei DR VOTO im Mittel 1,85 m/s ~ 13,69 mmHg (Median 1,87 m/s, 0,78-3,3 m/s). Im Vergleich dazu betrug die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aorta im Zusammenhang mit SAM im Mittel 2,9 m/s ~ 33,64 mmHg (Median 3,4 m/s, 0,78-5,17m/s). Der Unterschied zwischen den mit DR VOTO und SAM auftretenden maximalen Flussgeschwindigkeiten war signifikant ($P < 0,0001$). Die Beobachtung, dass isoliert auftretender DR VOTO nicht zur signifikanten Nt-proBNP-Erhöhung führt, machten auch ALLEN und Mitarbeiter (2010).

In der vorliegenden Studie wurden bei sieben Katzen mit DR VOTO ohne LVH extrakardiale Erkrankungen dokumentiert (Anämie (3), Hypertension, Plattenepithelkarzinom, Pyothorax, Katzenschnupfen, chronische Nierenerkrankung). Bei allen Katzen, außer bei jener mit chronischer Nierenerkrankung, waren die Nieren- und Schilddrüsenwerte unauffällig. Die Nt-proBNP-Konzentration war bei fünf der sieben Tiere > 100 pmol/l (113-247 pmol/l für Tiere ohne Nierenerkrankung, 601 pmol/l bei CNI). Bei den Symptomen von Katzenschnupfen wurde ein Nt-proBNP-Level von 37 pmol/l gemessen und bei einer Katze mit Hypertension und Anämie lag Nt-proBNP bei 72 pmol/l. In der Humanmedizin wurde bereits gezeigt, dass Entzündungen und Anämie mit erhöhten Nt-proBNP-Konzentrationen einhergehen und somit bei der Interpretation mit berücksichtigt werden sollten (JENSEN et al., 2010; KARAKOYUN et al., 2017). Ähnliche Untersuchungen liegen für die Tiermedizin nicht vor.

Ein weiteres Ziel der Studie war die Evaluation des IDEXX SNAP® Feline proBNP-Tests. Im semiquantitativen ELISA wird mittels Farbumschlag ein normales oder abnormales Testergebnis binnen zehn Minuten angezeigt. Der vom Hersteller angegebenen Umschlagsbereich, in dem sowohl normale als auch abnormale Testergebnisse angezeigt werden können, liegt zwischen 100 und 270 pmol/l. Die Untersuchungen von MACHEN mit Mitarbeitern (2014) ergaben einen Wert von 108 pmol/l für die untere fünfte Perzentile, in der der Test abnormal war und 122 pmol/l für die obere 95. Perzentile, in der der Test noch normal war. HANÅS und Mitarbeiter (2020) gaben einen Übergangsbereich von 69-117 pmol/l an. In der vorliegenden Studie wurde die untere fünfte Perzentile, in welcher der Test abnormal war, mit 113 pmol/l ermittelt und die obere 95. Perzentile, in der der Test noch normal war, lag bei 184,5 pmol/l. DR VOTO konnte von SAM mittels des SNAP-Testes mit einer Sensitivität von 81,6 % und einer Spezifität von 55,9 % unterschieden werden. Das heißt, 44,1 % der Katzen mit DR VOTO werden nicht als solche erkannt. 19 von 34 Katzen mit DR VOTO, bei denen ein Schnelltest durchgeführt wurde, hatten ein abnormales Ergebnis. Bei neun von 49 Katzen mit SAM lag ein normales Schnelltestergebnis vor. Die unzureichende Fähigkeit des Schnelltestes eine Differenzierung der Gruppen mit dieser Fragestellung vorzunehmen, liegt in dem ermittelten Cut-off-Wert zur Differenzierung der feline Herzerkrankungen. Der optimale Cut-off-Wert von 159 pmol/l liegt genau im ermittelten Graubereich des Testes, in welchem sowohl normale als auch abnormale Ergebnisse vorliegen können. Dasselbe trifft auch für die mediane Nt-proBNP-Konzentration der Katzen mit DR VOTO zu. Mit 112 pmol/l (24-1296 pmol/l) liegt der errechnete Median nur knapp unterhalb des Graubereichs. Sensitivität und Spezifität ergeben mit 88,0 % und 51,9 % ein ähnliches Ergebnis, auch wenn lediglich Katzen mit DR VOTO ohne LVH und SAM mit LVH betrachtet wurden. Der in dieser Studie, mittels ROC-Kurve, ermittelte optimale Cut-off-Wert, der via quantitativen Test bestimmten Nt-proBNP-Konzentration, zur Identifikation abnormaler SNAP-Test-Ergebnisse, lag bei > 100 pmol/l (Sensitivität 98,3 %, Spezifität 87,5 %, AUC 0,96). Dieser Wert ist im Einklang mit dem bekannten Cut-off-Wert zur Differenzierung herzgesunder Katzen von jenen mit okkulten Herzerkrankungen (WESS et al., 2011a). So konnten Studien auch zeigen, dass der Nt-proBNP-SNAP-Test zur Differenzierung von herzgesunden und asymptomatisch erkrankten Katzen geeignet ist (MACHEN et al., 2014; HARRIS et al., 2017b). HANÅS und

Mitarbeiter (2020) ermittelten einen Wert von 110 pmol/l als Cut-off zum Erkennen abnormaler Schnelltests.

Die Limitationen dieser Studie bestanden unter anderem darin, dass es keine gesunde Kontrollgruppe gab, die sowohl frei von kardialen Erkrankungen und Herzgeräuschen war als auch frei von systemischen Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Hypertension und schweren entzündlichen Erkrankungen. So ergab sich nicht die Möglichkeit zu ermitteln, ob die Nt-proBNP-Konzentration bei Katzen mit DR VOTO ohne LVH ggf. doch höher als die von kardiologisch unauffälligen Patienten ist. ALLEN und Mitarbeiter (2010) konnten in ihre Studienpopulation nur vier Katzen mit DR VOTO ohne weitere kardiale Befunde einschließen und ermittelten Nt-proBNP-Konzentrationen < 44 pmol/l. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sind wünschenswert.

Des weiteren ist bekannt, dass systemische Hypertension zu erhöhten Nt-proBNP-Leveln bei der Katze führt (LALOR et al., 2009). Katzen mit Hypertension konnten in der vorliegenden Studie aus verschiedenen Berechnungsmodellen nicht ausgeschlossen werden, da nicht zu allen Patienten Daten über den Blutdruck vorlagen.

Limitierend ist ebenfalls, dass bei jeder Katze über die Zeit der Studiendauer nur eine Nt-proBNP-Messung erfolgt ist und demnach der Einfluss der Tag-zu-Tag-Variabilität unklar bleibt. Eine hohe individuelle Variabilität der Nt-proBNP-Konzentration im Tag-zu-Tag-Vergleich als auch im wöchentlichen Vergleich konnte bei gesunden, ausgewachsenen Katzen bereits nachgewiesen werden (HARRIS et al., 2017a).

Humanmedizinische Studien konnten aufzeigen, dass Patienten mit schwerer Parodontitis signifikant höhere Nt-proBNP-Konzentrationen aufweisen als jene der gesunden Kontrollgruppe. Die Nt-proBNP-Konzentration nahm ebenfalls mit dem Schweregrad der Erkrankung zu (LEIRA & BLANCO, 2018). Der Zahnstatus der Katzen, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, wurde nicht erhoben. Dies stellt insofern eine Limitation dar, als dass peridontale Erkrankungen bei Katzen sehr häufig vorliegen und auch zu schwereren systemischen Infektionen führen können (PERRY & TUTT, 2014). Gleichzeitig ist aus der Humanmedizin bekannt, dass schwere Entzündungen zu erhöhten Nt-proBNP-Konzentrationen

beitragen (JENSEN et al., 2010). Vergleichende Untersuchungen fehlen bisher für die Kleintiermedizin.

Obwohl es sich bei DR VOTO und SAM um dynamische Herzgeräusche handelt, die oftmals mit einer hohen Herzfrequenz assoziiert sind, wurde der Einfluss der Herzfrequenz in dieser Studie nicht untersucht. Der Effekt der Herzfrequenz auf die Nt-proBNP-Konzentration ist aus der Humanmedizin bekannt (LOKE et al., 2003).

Die Messung von Nt-proBNP zur Detektion und Unterscheidung der feline Herzgeräusche, DR VOTO und SAM, kann die echokardiographische Untersuchung nicht vollständig ersetzen. Der mittels ROC-Kurve berechnete optimale Cut-off-Wert von 159 pmol/l hat einerseits nur eine unzureichende Sensitivität und Spezifität und liegt andererseits oberhalb des bekannten und etablierten Wertes von 100 pmol/l zur Erkennung asymptomatischer Herzerkrankungen bei der Katze. Bei einem Wert von 100 pmol/l ist die Sensitivität mit 92,9 % jedoch ausreichend hoch, um möglichst viele Patienten mit SAM richtig zu erkennen, auch wenn die Wahrscheinlichkeit zur richtigen Identifikation von DR VOTO darunter leidet. Für das Erkennen feline Herzerkrankungen kann es in dem Falle sinnvoll sein in erster Instanz einen Test mit höherer Sensitivität zu wählen, um die Wahrscheinlichkeit der Detektion behandelbarer Erkrankungen zu erhöhen und im zweiten Schritt, wenn der erste Test mit hoher Sensitivität positiv war, zur weiteren Abklärung einen Test mit höher Spezifität, im Vorliegenden Fall die Echokardiographie.

Des weiteren konnte in dieser Studie, wie auch in anderen (ALLEN et al., 2010), festgestellt werden, dass DR VOTO nicht ausschließlich ohne strukturelle kardiale Erkrankungen auftritt. Sieben von 36 Katzen mit DR VOTO hatten ebenfalls eine gering- bis hochgradige linksventrikuläre Hypertrophie. DR VOTO lässt sich in diesem Zusammenhang ggf. mit der Vorwölbung des interventrikulären Septums in den rechten Ventrikel erklären (RISHNIW & THOMAS, 2002). Außerdem ist bekannt, dass mittels Nt-proBNP nicht zwischen den verschiedenen zugrundeliegenden Herzerkrankungen und auch nicht zwischen den Schweregraden unterschieden werden kann (WESS et al., 2011a; MACHEN et al., 2014; HARRIS et al., 2017b).

Steht nun vorerst die Option zu einem Herzultraschall bei diagnostiziertem Herzgeräusch nicht zur Verfügung und möchten Patientenbesitzer und/oder Tierarzt dennoch eine Einschätzung über eine mögliche begleitende oder zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankung erlangen, so eignet sich Nt-proBNP aufgrund seiner bekannten Eigenschaften zum Screening auf asymptomatische Herzerkrankungen dennoch als guter Test. Eine Unterscheidung der Herzgeräusche DR VOTO und SAM ist jedoch weiterhin nur mittels Herzultraschall uneingeschränkt möglich.

Für die Zukunft ist es einerseits interessant Katzen mit DR VOTO ohne strukturelle Herzerkrankungen und anderen systemischen Erkrankungen bezüglich der Nt-proBNP-Konzentration im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen. Andererseits ist auch ein Follow-up einer größeren Katzenpopulation mit DR VOTO ohne strukturelle Herzerkrankungen interessant zur Beurteilung, ob das Auftreten von DR VOTO im weiteren Verlauf mit oder ohne eine Häufung kardialer Erkrankungen einhergeht. Die dazu vorliegenden Untersuchungen haben mit zehn und vier Katzen nur sehr kleine Gruppen verfolgen können (RISHNIW & THOMAS, 2002; ALLEN et al., 2010).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Prävalenz von Herzgeräuschen in scheinbar gesunden Katzen beträgt zwischen 16,0 und 34,0 % und die am häufigsten auftretenden Phänomene sind dabei Systolic Anterior Motion (SAM) des septalen Mitralklappensegels und eine dadurch bedingte dynamische linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion sowie die dynamische rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (DR VOTO) (CÔTÉ et al., 2004; PAIGE et al., 2009; WAGNER et al., 2010). Beide Phänomene können allein anhand der Auskultation nicht voneinander unterschieden werden, so dass die Echokardiographie als Goldstandard zur Unterscheidung gilt. Dieses diagnostische Mittel ist jedoch nicht immer verfügbar und auch relativ teuer. Aus diesem Grund könnte ein kardialer Biomarker, wie Nt-proBNP, der sich schnell und einfach mittels Blutuntersuchung bestimmen lässt, von großer Bedeutung sein. BNP und sein inaktives Äquivalent Nt-proBNP werden bei Stressoren, wie Druck- und Volumenüberladung, aus kardialen Myozyten in die Blutbahn sezerniert (SISSON, 2004). SAM wird häufig im Zusammenhang mit strukturellen Herzerkrankungen, wie der HCM oder auch sekundärer LVH, gesehen (FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999). DR VOTO geht seltener mit strukturellen Herzerkrankungen und häufiger mit systemischen Erkrankungen und hyperdynamischen Kreislaufzuständen einher und gilt daher als benignes Herzgeräusch (RISHNIW & THOMAS, 2002). Verschiedene Studien zeigten bisher, dass der kardiale Biomarker Nt-proBNP gut zur Differenzierung herzgesunder Katzen und asymptomatischer Katzen mit strukturellen Herzerkrankungen geeignet ist (CONNOLLY et al., 2008; FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a).

Ziel dieser Studie war es daher, basierend auf der Hypothese, dass DR VOTO ohne und SAM mit strukturellen Herzerkrankungen auftritt, eine Unterscheidung beider Phänomene anhand von Nt-proBNP vornehmen zu können. So wurden Cut-off-Werte zur Differenzierung von DR VOTO und SAM ermittelt. Außerdem sollte untersucht werden, ob der IDEXX SNAP® Feline proBNP-Test (SNAP-Test) als praxistauglicher Schnelltest ebenfalls herangezogen werden kann.

Im Zeitraum von April 2014 bis April 2018 wurden 86 Katzen in die Studie eingeschlossen. 36 der Katzen wiesen DR VOTO auf und 50 Katzen zeigten SAM, 20 derer zeigten neben SAM auch DR VOTO. Alle Tiere erhielten eine echokardiographische Untersuchung und Nt-proBNP wurde aus dem Serum bzw.

Plasma mittels des Idexx Felinen Cardiopet® proBNP Test Kits (quantitativ) und des Idexx SNAP® Felinen proBNP Tests (semiquantitativ) bestimmt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der DR VOTO- und SAM-Gruppe konnte festgestellt werden. Katzen mit DR VOTO allein hatten eine mediane Nt-proBNP-Konzentration von 112,0 pmol/l verglichen mit 278,5 pmol/l in der SAM-Gruppe. Unter Ausschluss der Katzen mit Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen und im Vergleich der Tiere, die DR VOTO lediglich ohne LVH aufwiesen, und SAM mit LVH war der Unterschied der medianen Nt-proBNP-Konzentration ebenfalls signifikant mit 72,0 pmol/l vs. 491,0 pmol/l.

Der optimale Cut-off-Wert zur Unterscheidung von DR VOTO und SAM lag bei 159 pmol/l mit einer Sensitivität von 76,0 % und einer Spezifität von 72,2 %, AUC 0,76. Wurden wieder nur die Katzen betrachtet, die DR VOTO ohne LVH aufwiesen und SAM mit LVH, sowie frei von Niereninsuffizienz und Hyperthyreose waren, so ergab sich eine Sensitivität von 85,7 % und Spezifität von 81,5 % bei einem Cut-off-Wert von 159 pmol/l, AUC 0,89. Bekannte Einflussfaktoren die zu erhöhten Nt-proBNP-Konzentrationen führen können, wie erhöhte Nieren- und Schilddrüsenwerte, zeigten in der vorliegenden Studie, verglichen mit der Gesamtpopulation, keinen signifikanten Einfluss auf die mittlere Nt-proBNP-Konzentration (399,7 pmol/l vs. 385,5 pmol/l, $P = 0,85$). Eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der maximalen Flussgeschwindigkeit der Aorta im Zusammenhang mit SAM und der Nt-proBNP-Konzentration konnte aufgezeigt werden. Beim Auftreten von DR VOTO konnte hingegen keine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Flussgeschwindigkeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt und der Nt-proBNP-Konzentration nachgewiesen werden. Die maximale Flussgeschwindigkeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt lag im Mittel im physiologischen Bereich (1,85 m/s ~ 13,7 mmHg, median 1,87 m/s, IQR 0,78-3,3 m/s) verglichen mit der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Aorta im Zusammenhang mit SAM, die im Mittel im pathologischen Bereich lag (2,9 m/s ~ 33,6 mmHg, median 3,4 m/s, IQR 0,78-5,2 m/s).

Der ermittelte Umschlagbereich von normal zu abnormal für den Idexx SNAP® Felinen proBNP Test lag zwischen 113 und 184,5 pmol/l. DR VOTO konnte von SAM mit einer Sensitivität und Spezifität von 81,6 % bzw. 55,9 % unterschieden

werden. Der ermittelte optimale Cut-off-Wert zur Identifikation abnormaler Testergebnisse lag bei > 100 pmol/l mit einer Sensitivität von 98,3 % und Spezifität von 87,5 %, AUC 0,96.

Die Messung von Nt-proBNP zur Unterscheidung der feline Herzgeräusch DR VOTO und SAM kann die Echokardiografie als diagnostisches Mittel nicht ersetzen. Der ermittelte optimale Cut-off-Wert von 159 pmol/l liegt deutlich über dem etablierten Wert von 100 pmol/l zur Detektion asymptomatischer Herzerkrankungen. So bleibt die Echokardiographie weiterhin das Mittel der Wahl, um zugrundeliegende Phänomene für auskultierte Herzgeräusche zu unterscheiden. Die Wahrscheinlichkeit Patienten mit SAM richtig zu erkennen, liegt bei einem Wert von 100 pmol/l jedoch bei 92,9 %.

VII. SUMMARY

The prevalence of murmurs in apparently healthy cats ranges from 16.0 to 34.0 % and the most common phenomena are Systolic Anterior Motion (SAM) of the septal mitral valve leaflet, that causes dynamic left ventricular outflow tract obstruction and dynamic right ventricular outflow tract obstruction (DR VOTO) (CÔTÉ et al., 2004; PAIGE et al., 2009; WAGNER et al., 2010). Both phenomena cannot be distinguished from each other based on auscultation, so that echocardiography is considered as the gold standard for differentiation. However, this diagnostic tool is not always available and is also relative expensive. For this reason, a cardiac biomarker such as Nt-proBNP, which can be determined quickly and easily by blood test, could be of great importance. BNP and its inactive equivalent Nt-proBNP are secreted from cardiac myocytes into the bloodstream because of stressors, such as pressure and volume overload (SISSON, 2004). SAM is usually associated with structural heart disease like HCM or even secondary LVH (FOX et al., 1995; KITTLESON et al., 1999). DR VOTO is less commonly associated with structural heart disease and more commonly with systemic disease and hyperdynamic circulatory states and is therefore considered a benign murmur (RISHNIW & THOMAS, 2002). Several studies have shown that the cardiac biomarker Nt-proBNP is well suited to differentiate healthy cats from asymptomatic cats with structural heart disease (CONNOLLY et al., 2008; FOX et al., 2011; WESS et al., 2011a).

Therefore, based on the hypothesis that DR VOTO occurs without and SAM with structural heart disease, the aim of this study was to be able to differentiate between the two phenomena using Nt-proBNP. Thus, cut-off values were determined to differentiate DR VOTO and SAM. In addition, it should be investigated whether the IDEXX SNAP® Feline proBNP test (SNAP test) can also be used as a practical rapid test.

Between April 2014 and April 2018, 86 cats were included in the study. 36 of the cats showed DR VOTO and 50 cats showed SAM, 20 of those showed DR VOTO in addition to SAM. All animals received an echocardiographic examination and Nt-proBNP was determined from serum or plasma using the Idexx Feline Cardiopet® proBNP Test Kit (quantitative) and the Idexx SNAP® Feline proBNP

Test (semi-quantitative). A statistically significant difference was found between the DR VOTO and SAM group. Cats with DR VOTO only had a mean Nt-proBNP concentration of 199.3 pmol/l compared to 543.9 pmol/l in the SAM group. Excluding cats with renal and thyroid disease and comparing animals with DR VOTO without LVH and SAM with LVH, the difference in mean Nt-proBNP concentration was also significant at 140.3 pmol/l vs 712.9 pmol/l.

The optimal cut-off value for distinguishing DR VOTO from SAM was 159 pmol/l with a sensitivity of 76.0 % and a specificity of 72.2 %, AUC 0.76. When again only those cats were considered that had DR VOTO without LVH and SAM with LVH, and were free of renal insufficiency and hyperthyroidism, the sensitivity was 85.7 % and specificity 81.5 % with a cut-off value of 159 pmol/l, AUC 0.89. Known influencing factors that can lead to elevated Nt-proBNP concentrations, such as elevated renal and thyroid levels, showed no significant influence on the mean Nt-proBNP concentration in the present study compared to the overall population (399.7 pmol/l vs. 385.5 pmol/l, $P = 0.85$). A statistically significant positive correlation between maximum aortic flow velocity associated with SAM and Nt-proBNP concentration was demonstrated. In contrast, no significant correlation between the maximum flow velocity in the right ventricular outflow tract and the Nt-proBNP concentration could be demonstrated in the presence of DR VOTO. The maximum flow velocity in the right ventricular outflow tract was in the physiological range (1.85 m/s ~ 13.7 mmHg, median 1.87 m/s, IQR 0.78-3.3 m/s) compared to the maximum flow velocity over the aorta associated with SAM, which was in the pathological range (2.9 m/s ~ 33.6 mmHg, median 3.4 m/s, IQR 0.78-5.2 m/s).

The range from normal to abnormal for the Idexx SNAP® Feline proBNP test was between 113 and 184.5 pmol/l. DR VOTO could be distinguished from SAM with a sensitivity and specificity of 81.6 % and 55.9 %, respectively. The determined optimal cut-off value for the identification of abnormal test results was > 100 pmol/l with a sensitivity of 98.3 % and specificity of 87.5 %, AUC 0.96.

The measurement of Nt-proBNP for the differentiation of feline heart murmurs DR VOTO and SAM cannot replace echocardiography as a diagnostic tool. The determined cut-off value of 159 pmol/l is clearly above the established value of 100 pmol/l for the detection of asymptomatic heart disease. Thus, echocardiography remains the tool of choice to distinguish underlying phenomena

for auscultated heart murmurs. However, the probability of correctly identifying patients with SAM is 92.9% at a value of 100 pmol/l.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Aitken GD, Raizis AM, Yandle TG, George PM, Espiner EA, Cameron VA. The characterization of ovine genes for atrial, brain, and C-type natriuretic peptides. *Domest Anim Endocrinol* 1999; 16: 115-21.

Allen J, Yee K, Buckner M, Ettinger SJ. NT-proBNP levels in 30 cats with dynamic right ventricular outflow obstruction [Abstract]. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 695.

Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z, Balci H, Okcun B, Yazicioglu N, Kucukoglu S. Serum N-terminal pro-BNP levels correlate with symptoms and echocardiographic findings in patients with mitral stenosis. *Echocardiography* 2005; 22: 473-8.

Arteaga E, Araujo AQ, Buck P, Ianni BM, Rabello R, Mady C. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 1228-32.

Asano K, Murakami M, Endo D, Kimura T, Fujinaga T. Complementary DNA cloning, tissue distribution, and synthesis of canine brain natriuretic peptide. *Am J Vet Res* 1999a; 60: 860-4.

Asano K, Masuda K, Okumura M, Kadosawa T, Fujinaga T. Plasma atrial and brain natriuretic peptide levels in dogs with congestive heart failure. *J Vet Med Sci* 1999b; 61: 523-9.

Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, Seifert B, Amann FW, Buechi M, Facchini M, Brunner-La Rocca HP, Jenni R. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med* 2000; 108: 614-20.

Axelsson J, Rippe A, Rippe B. Transient and sustained increases in glomerular permeability following ANP infusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F24-30.

Back M, Pizarro R, Clavel MA. Biomarkers in Mitral Regurgitation. *Prog*

Cardiovasc Dis 2017; 60: 334-41.

Barbee RW, Perry BD, Re RN, Murgo JP, Field LJ. Hemodynamics in transgenic mice with overexpression of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1994; 74: 747-51.

Baumwart RD, Meurs KM. Assessment of plasma brain natriuretic peptide concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2005; 66: 2086-9.

Bennett BD, Bennett GL, Vitangcol RV, Jewett JR, Burnier J, Henzel W, Lowe DG. Extracellular domain-IgG fusion proteins for three human natriuretic peptide receptors. Hormone pharmacology and application to solid phase screening of synthetic peptide antisera. *J Biol Chem* 1991; 266: 23060-7.

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

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: 501-6.

Bonagura JD. Feline echocardiography. *J Feline Med Surg* 2000; 2: 147-51.

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

Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990; 70: 665-99.

Brown J, Chen Q, Hong G. An autocrine system for C-type natriuretic peptide

within rat carotid neointima during arterial repair. *Am J Physiol* 1997; 272: H2919-31.

Bryan PM, Smirnov D, Smolenski A, Feil S, Feil R, Hofmann F, Lohmann S, Potter LR. A sensitive method for determining the phosphorylation status of natriuretic peptide receptors: cGK-Ialpha does not regulate NPR-A. *Biochemistry* 2006; 45: 1295-303.

Burnett JC, Jr., Kao PC, Hu DC, Heser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231: 1145-7.

Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.

Cenk ER, Mahmut OK. Levels of cardiac biomarkers and coagulation profiles in dogs with parvoviral enteritis. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg* 2015; 21: 383-8.

Chadha DS, Karthikeyan G, Goel K, Malani SK, Seth S, Singh S, Dhall A, Bhargava B. N-terminal pro-BNP plasma levels before and after percutaneous transvenous mitral commissurotomy for mitral stenosis. *Int J Cardiol* 2010; 144: 238-40.

Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das SR, McGuire DK, Auchus RJ, de Lemos JA. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 109-16.

Chang KW, Hsu JC, Toomu A, Fox S, Maisel AS. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2017; 130: 1351-7.

Charles CJ, Prickett TC, Espiner EA, Rademaker MT, Richards AM, Yandle TG. Regional sampling and the effects of experimental heart failure in sheep:

differential responses in A, B and C-type natriuretic peptides. *Peptides* 2006; 27: 62-8.

Chetboul V, Tessier-Vetzel D, Escriou C, Tissier R, Carlos C, Boussouf M, Pouchelon J-L, Blot S, Derumeaux G. Diagnostic Potential of Natriuretic Peptides in the Occult Phase of Golden Retriever Muscular Dystrophy Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 845-50.

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: 984-94.

Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg B, Januzzi JL, Jr., Kiernan MS, Liu PP, Wang TJ, Yancy CW, Zile MR. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1054-e91.

Chrisman TD, Schulz S, Potter LR, Garbers DL. Seminal plasma factors that cause large elevations in cellular cyclic GMP are C-type natriuretic peptides. *J Biol Chem* 1993; 268: 3698-703.

Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care* 2004; 8: R248-50.

Chun TH, Itoh H, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Doi K, Inoue M, Masatsugu K, Korenaga R, Ando J, Nakao K. Shear stress augments expression of C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *Hypertension* 1997; 29: 1296-302.

Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, O'Mahony C, Critoph C, Gimeno J, Dawnay A, McKenna WJ, Elliott PM. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic

peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013; 34: 2529-37.

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: 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.

Côté 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: 384-8.

Côté E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM. Heart Murmurs and Gallop Heart Sounds. . In: *Feline Cardiology* 1st edn. Côté E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM, eds.: Wiley-Blackwell 2011a: 5-11.

Côté E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM. Cardiac Biomarkers. In: *Feline Cardiology*, 1st edn. Côté E, MacDonald KA, Meurs KM, Sleeper MM, eds.: Wiley-Blackwell 2011b: 69-73.

Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.

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: 89-94.

de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in

patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.

de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.

de Lima GV, Ferreira FDS. N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review. *Vet World* 2017; 10: 1072-82.

DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 82-8.

DeFrancesco TC, Rush JE, Rozanski EA, Hansen BD, Keene BW, Moore DT, Atkins CE. Prospective clinical evaluation of an ELISA B-type natriuretic peptide assay in the diagnosis of congestive heart failure in dogs presenting with cough or dyspnea. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 243-50.

Deng Y, Kaufman S. The influence of reproductive hormones on ANF release by rat atria. *Life Sci* 1993; 53: 689-96.

Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC, Jr., Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005; 111: 2391-7.

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: 3518-22.

Dirven MJ, Cornelissen JM, Barendse MA, van Mook MC, Sterenborg JA. Cause of heart murmurs in 57 apparently healthy cats. *Tijdschr Diergeneeskd* 2010; 135: 840-7.

Drummer C, Gerzer R, Heer M, Molz B, Bie P, Schlossberger M, Stadaeger C,

Rocker L, Strollo F, Heyduck B, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262: F744-54.

Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL, Brenner BM. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* 1986; 59: 237-46.

Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, Macrae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 82-6.

Eriksson AS, Järvinen AK, Eklund KK, Vuolteenaho OJ, Toivari MH, Nieminen MS. Effect of age and body weight on neurohumoral variables in healthy Cavalier King Charles spaniels. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1818-24.

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: 171-80.

Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009; 158: 422-30.

Ferasin L, Heidi H. Plasma Nt-pro-BNP and serum Troponin-I concentrations in cats with systolic anterior motion of the mitral valve (SAM) not accompanied by left ventricular hypertrophy [Abstract]. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1513.

Ferasin L, Kilkenny E, Ferasin H. Evaluation of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and cardiac troponin-I levels in cats with systolic anterior motion of the mitral valve in the absence of left ventricular hypertrophy. *J Vet Cardiol* 2020; 30: 23-31.

Fine DM, DeClue AE, Reinero 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: 1674-9.

Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 1995; 92: 2645-51.

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, Moise 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: 1010-6.

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: 171-9.

Gagelmann M, Hock D, Forssmann W-G. Urodilatin (CDD/ANP-95-126) is not biologically inactivated by a peptidase from dog kidney cortex membranes in contrast to atrial natriuretic peptide/cardiodilatin (α -hANP/CDD-99-126). *FEBS Lett* 1988; 233: 249-54.

Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Cardiac Biomarkers and Heart Failure [Website]. American College of Cardiology 2015:

Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, Yandle TG, French JK, Richards AM, White HD. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884-90.

Gerber IL, Legget ME, West TM, Richards AM, Stewart RA. Usefulness of serial measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in asymptomatic patients with aortic stenosis to predict symptomatic deterioration. *Am J Cardiol* 2005; 95: 898-901.

Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *Jama* 2013; 309: 1125-35.

Giannakoulas G, Hatzitolios A, Karvounis H, Koliakos G, Charitandi A, Dimitroulas T, Savopoulos C, Tsirogianni E, Louridas G. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke. *Angiology* 2005; 56: 723-30.

Gilbert BW, Pollick C, Adelman AG, Wigle ED. Hypertrophic cardiomyopathy: subclassification by m mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1980; 45: 861-72.

Goetz K, Drummer C, Zhu JL, Leadley R, Fiedler F, Gerzer R. Evidence that urodilatin, rather than ANP, regulates renal sodium excretion. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 867-74.

Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, Nielsen LB. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *Faseb j* 2003; 17: 1105-7.

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

Grepin C, Dagnino L, Robitaille L, Haberstroh L, Antakly T, Nemer M. A hormone-encoding gene identifies a pathway for cardiac but not skeletal muscle gene transcription. Mol Cell Biol 1994; 14: 3115-29.

Gu J, D'Andrea M, Seethapathy M. Atrial natriuretic peptide and its messenger ribonucleic acid in overloaded and overload-released ventricles of rat. Endocrinology 1989; 125: 2066-74.

Gunning M, Brenner BM. Urodilatin: a potent natriuretic peptide of renal origin. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2: 857-62.

Haggstrom J, Luis Fuentes V, Wess G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in cats. J Vet Cardiol 2015; 17 Suppl 1: S134-49.

Haggstrom J, Andersson AO, Falk T, Nilsfors L, UOI, Kresken JG, Hoglund K, Rishniw M, Tidholm A, Ljungvall I. Effect of Body Weight on Echocardiographic Measurements in 19,866 Pure-Bred Cats with or without Heart Disease. J Vet Intern Med 2016; 30: 1601-11.

Häggström J, Hansson K, Kvarth 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: 7-16.

Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. Clin Chim Acta 2001; 310: 193-7.

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; 34: 1187-97.

Hariu CD, Saunders AB, Gordon SG, Norby B, Miller MW. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for assessing hemodynamic significance of patent ductus arteriosus in dogs undergoing ductal repair. *J Vet Cardiol* 2013; 15: 197-204.

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* 2017a; 19: 216-23.

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* 2017b; 31: 994-9.

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: 171-9.

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: 416-22.

Herman JP, Dolgas CM, Rucker D, Langub MC, Jr. Localization of natriuretic peptide-activated guanylate cyclase mRNAs in the rat brain. *J Comp Neurol* 1996; 369: 165-87.

Hezzell MJ, Boswood A, Chang YM, Moonarmart W, Souttar K, Elliott J. The

combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 302-11.

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: 536-42.

Hezzell MJ, Foster JD, Oyama MA, Buch J, Farace G, Quinn JJ, Yerramilli M. Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. *Vet J* 2020; 255: 105420.

Hildebrandt P, Richards AM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in patients with diabetes mellitus and with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2008; 101: 21-4.

Hori Y, Tsubaki M, Katou A, Ono Y, Yonezawa T, Li X, Higuchi SI. Evaluation of NT-pro BNP and CT-ANP as markers of concentric hypertrophy in dogs with a model of compensated aortic stenosis. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1118-23.

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* 2012a; 194: 215-21.

Hori Y, Ohshima N, Chikazawa S, Kanai K, Hoshi F, Itoh N, Higuchi S. Myocardial injury-related changes in plasma NT-proBNP and ANP concentrations in a canine model of ischemic myocardial injury. *Vet J* 2012b; 191: 46-51.

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: 656-61.

Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 1175-83.

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: 287-96.

J.K. Sangster DLP, J.A. Abbott, K.C. Zimmerman, and A.C. Lantis. Cardiac Biomarkers in Hyperthyroid Cats. *J Vet Intern Med* 2013;

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: 330-7.

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: 948-54.

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, Investigators I-R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1191-200.

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: 445-52.

Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. FEBS Lett 1990; 259: 341-5.

Kanno N, Hori Y, Hidaka Y, Chikazawa S, Kanai K, Hoshi F, Itoh N. Plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with right-sided congestive heart failure. J Vet Med Sci 2016; 78: 535-42.

Kara K, Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Mohlenkamp S, Kalsch H, Bauer M, Moebus S, Dragano N, Jockel KH, Neumann T, Erbel R. Predicting risk of coronary events and all-cause mortality: role of B-type natriuretic peptide above traditional risk factors and coronary artery calcium scoring in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. Eur J Prev Cardiol 2014; 21: 1171-9.

Kara K, Geisel MH, Möhlenkamp S, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Neumann T, Dragano N, Moebus S, Jöckel K-H, Erbel R, Mahabadi AA. B-type natriuretic peptide for incident atrial fibrillation—The Heinz Nixdorf Recall Study. J Cardiol 2015; 65: 453-8.

Karakoyun I, Colak A, Arslan FD, Hasturk AG, Duman C. Anemia considerations when assessing natriuretic peptide levels in ED patients. Am J Emerg Med 2017; 35: 1677-81.

Keene BW, Smith FWK, Tilley LP, Hansen B (2014) Rapid Interpretation of Heart and Lung Sounds A Guide to Cardiac and Respiratory Auscultation in Dogs and Cats 3rd edn. Elsevier. 1-35

Kellihan HB, Oyama MA, Reynolds CA, Stepien RL. Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. J Vet Cardiol 2009; 11 Suppl 1: S93-7.

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: 171-82.

Keren R, Tereschuk M, Luan X. Evaluation of a novel method for grading heart murmur intensity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 329-34.

Kienle R. Echocardiography. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine* 1edn. Kittleson MD, Kienle R, eds.: Elsevier 1998: 347-69.

Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011; 123: 2015-9.

Kim SW, Park SW, Lim SH, Kwon SU, Choi YJ, Park MK, Lee SC, Lee SH, Park JE, Jeon ES. Amount of left ventricular hypertrophy determines the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal left ventricular ejection fraction. *Clinical cardiology* 2006; 29: 155-60.

Kittleson M. Feline myocardial disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* Elsevier 2005: 1082-103.

Kittleson MD. Signalment, history and physical examination. In: *Small animal cardiovascular medicine* 1edn. Kittleson MD, Kienle R, eds.: Elsevier 1998: 36-46.

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: 3172-80.

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

Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 838-44.

Kobayashi K, Hori Y, Chimura S. Plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with pulmonic stenosis. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 827-31.

Kojima M, Minamino N, Kangawa J, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for rat brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 1420-6.

Kone BC. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 429-41.

Kouloubinis A, Kaklamanis L, Ziras N, Sofroniadou S, Makaritsis K, Adamopoulos S, Revela I, Athanasiou A, Mavroudis D, Georgoulas V. ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy. *Int J Cardiol* 2007; 122: 195-201.

Krasnow N. Subaortic septal bulge simulates hypertrophic cardiomyopathy by angulation of the septum with age, independent of focal hypertrophy. An echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 545-55.

Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.

Kuijpers NW, Szatmári V. [Mitral valve dysplasia in a cat causing reversible left ventricular hypertrophy and dynamic outflow tract obstruction]. *Tijdschr Diergeneeskde* 2011; 136: 326-31.

Kurtz A, Della Bruna R, Pfeilschifter J, Taugner R, Bauer C. Atrial natriuretic

peptide inhibits renin release from juxtaglomerular cells by a cGMP-mediated process. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 4769-73.

Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, Popovic ZV, Smedira NG, Schoenhagen P, Garcia MJ, Lever HM, Desai MY. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94: 1295-301.

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: S71-9.

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: 70.e23-30.

Leira Y, Blanco J. Brain natriuretic peptide serum levels in periodontitis. *J Periodontal Res* 2018; 53: 575-81.

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

Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, Guerrero JL, Cape EG, Yoganathan AP, Weyman AE. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 1995; 91: 1189-95.

Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, Samuel M, Methachittiphan N, Link M, Josephson ME, Buxton AE. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1109-16.

Liu ZL, Wiedmeyer CE, Sisson DD, Solter PF. Cloning and characterization of

feline brain natriuretic peptide. *Gene* 2002; 292: 183-90.

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

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: 599-606.

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: 172-7.

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: 245-55.

Maczynska-Mazuruk R, Malek LA, Klopotoski M, Kukula K, Dabrowski M, Baranowski R, Oreziak A, Sterlinski M, Syska P, Klisiewicz A, Chmielak Z, Witkowski A. Serum Nterminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2019; 77: 571-3.

Maekawa K, Sudoh T, Furusawa M, Minamino N, Kangawa K, Ohkubo H, Nakanishi S, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for porcine brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 410-6.

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: 414-21.

Maisel A. Biomarkers in heart failure. Does prognostic utility translate to clinical futility? *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1061-3.

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: 161-7.

Manios EG, Kallergis EM, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kambouraki DC, Arfanakis DA, Vardas PE. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Ventricular Arrhythmogenesis in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Chest* 2005; 128: 2604-10.

Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-6.

Maron BJ, Harding AM, Spirito P, Roberts WC, Waller BF. Systolic anterior motion of the posterior mitral leaflet: a previously unrecognized cause of dynamic subaortic obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983; 68: 282-93.

Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011; 124: 40-7.

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: 1528-38.

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: 7403-8.

Matsukawa T, Miyamoto T. Angiotensin II-stimulated secretion of arginine vasopressin is inhibited by atrial natriuretic peptide in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300: R624-9.

Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006; 12: 293-8.

Matsuoka H, Nishikimi T, Maeda N. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 318-28.

McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, McCord J, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 198-204.

McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton JJ, Dargie HJ. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-6.

McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.

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: 1590-5.

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: 673-8.

Meyer M, Richter R, Forssmann WG. Urodilatin, a natriuretic peptide with clinical implications. *Eur J Med Res* 1998; 3: 103-10.

Mifune H, Richter R, Forssmann WG. Detection of immunoreactive atrial and brain natriuretic peptides in the equine atrium. *Anat Embryol (Berl)* 1995; 192: 117-21.

Minamino N, Aburaya M, Ueda S, Kangawa K, Matsuo H. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 740-6.

Misbach C, Chetboul V, Concordet D, Gruet P, Speranza C, Hoffmann AC, Rocha A, Balouka D, Petit AM, Trehieu-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: 879-85.

Miyagawa Y, Tominaga Y, Toda N, Takemura N. Relationship between glomerular filtration rate and plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with chronic kidney disease. *Vet J* 2013; 197: 445-50.

Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115: 3103-10.

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: 84-96.

Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, van Kimmenade RR, Chen AC, Baggish AL, O'Donoghue M, Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL, Jr. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J* 2007; 153: 90-7.

Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91.

Morris N, Oyama MA, O'Sullivan ML, Singletary GE, Gordon SG. Utility of NT-proBNP Assay to Detect Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers [Abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 686.

Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.

Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.

Motiwala SR, Januzzi JL, Jr. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 57-67.

Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.

Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 757-8.

Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *The Journal of clinical investigation* 1991; 87: 1402-12.

Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, Dargie HJ. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138: 1126-32.

Nadir MA, Rekhraj S, Wei L, Lim TK, Davidson J, MacDonald TM, Lang CC, Dow E, Struthers AD. Improving the Primary Prevention of Cardiovascular Events by Using Biomarkers to Identify Individuals With Silent Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 960-8.

Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides* 2019; 111: 18-25.

Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1445-8.

Nguyen TT, Lazure C, Babinski K, Chretien M, Ong H, Lean AD. Aldosterone secretion inhibitory factor: A novel neuropeptide in bovine chromaffin cells *Endocrinology* 1989a; 124: 1591-3.

Nguyen TT, Lazure C, Babinski K, Chrétien M, De Léan A, Ong H. Purification and primary structure of pro-aldosterone secretion inhibitory factor from bovine adrenal chromaffin cells. *Mol Endocrinol* 1989b; 3: 1823-9.

Nguyen TT, Babinski K, Ong H, De Lean A. Differential regulation of natriuretic peptide biosynthesis in bovine adrenal chromaffin cells. *Peptides* 1990; 11: 973-8.

Nybo M, Kristensen SR, Mickley H, Jensen JK. The influence of anaemia on stroke prognosis and its relation to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Neurol* 2007; 14: 477-82.

Ogawa Y, Nakao K, Nakagawa O, Komatsu Y, Hosoda K, Suga S, Arai H, Nagata K, Yoshida N, Imura H. Human C-type natriuretic peptide. Characterization of the gene and peptide. *Hypertension* 1992; 19: 809-13.

Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, Suga S, Yoshimasa T, Uehira M, Matsuda S, Shiono S, Nishimoto H, Nakao K. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *The Journal of clinical investigation* 1994; 93: 1911-21.

Ohishi K, Hishida A, Honda N. Direct vasodilatory action of atrial natriuretic factor on canine glomerular afferent arterioles. *Am J Physiol* 1988; 255: F415-20.

Oikawa S, Imai M, Ueno A, Tanaka S, Noguchi T, Nakazato H, Kangawa K, Fukuda A, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 1984; 309: 724-6.

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

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

Oyama MA, Rush JE, Rozanski EA, Fox PR, Reynolds CA, Gordon SG, Bulmer BJ, Lefbom BK, Brown BA, Lehmkuhl LB, Prosek R, Lesser MB, Kraus MS, Bossbaly MJ, Rapoport GS, Boileau JS. Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure

from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 1319-25.

Paige CF, Abbott JA, Elvinger F, Pyle RL. Prevalence of cardiomyopathy in apparently healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 1398-403.

Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Ascari E, d'Eril GM, Moratti R, Merlini G. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440-5.

Pankow K, Wang Y, Gembardt F, Krause E, Sun X, Krause G, Schultheiss HP, Siems WE, Walther T. Successive action of meprin A and neprilysin catabolizes B-type natriuretic peptide. *Circ Res* 2007; 101: 875-82.

Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009; 120: 1768-74.

Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, Guerra F, Pecoraro A, Zaraket F, Gallo F, Spitaleri G, Contoli M, Ferrari R, Campo G. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2017; 14: 117-26.

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: 805-13.

Perry R, Tutt C. Periodontal disease in cats: Back to basics – with an eye on the future. *J Feline Med Surg* 2014; 17: 45-65.

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: 678-84.

Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, Krauss JG, Cagide AM. Prospective Validation of the Prognostic Usefulness of Brain Natriuretic Peptide in Asymptomatic Patients With Chronic Severe Mitral Regurgitation. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1099-106.

Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, Cagide AM. Prospective Validation of the Prognostic Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide in Asymptomatic Patients With Chronic Severe Aortic Regurgitation. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1705-14.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-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: 891-975.

Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch Intern Med 2010; 170: 507-14.

Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol 2009: 341-66.

Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. Febs j 2011; 278: 1808-17.

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: 238-42.

Prošek R. Abnormal Heart Sounds and Heart Murmurs. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8th edn. Stephen J. Ettinger D, DAVCIM, Edward C. Feldman D, DAVIM eds.: Elsevier 2017: 220-4.

Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 23-36.

Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *J Saudi Heart Assoc* 2014; 26: 192-8.

Radwan H, Selem A, Ghazal K. Reply to: N-terminal pro brain natriuretic peptide in coronary artery disease. *J Saudi Heart Assoc* 2015; 27: 225.

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: 1184-9.

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: 745-51.

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: 976-82.

Reynolds CA, Brown DC, Rush JE, Fox PR, Nguyenba TP, Lehmkuhl LB, Gordon SG, Kellihan HB, Stepien RL, Lefbom BK, Meier CK, Oyama MA. Prediction of

first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 193-202.

Rhoden W, Hasleton P, Brooks N. Anthracyclines and the heart. *British heart journal* 1993; 70: 499-502.

Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.

Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Clopton P, Filippatos GS, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath S-X, 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 Failure* 2013; 1: 192-9.

Rishniw M, Thomas WP, Kienle R. Dynamic right mid-ventricular obstruction in 50 cats [Abstract]. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 159.

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

Rishniw M, Thomas WP. Dynamic Right Ventricular Outflow Obstruction: A New Cause of Systolic Murmurs in Cats. *J Vet Intern Med* 2002: 547-52.

Ro R, Halpern D, Sahn DJ, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C, Sherrid MV. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1984-95.

Rogers RK, Stoddard GJ, Greene T, Michaels AD, Fernandez G, Freeman A, Nord J, Stehlik J. Usefulness of Adjusting for Clinical Covariates to Improve the Ability of B-Type Natriuretic Peptide to Distinguish Cardiac from Noncardiac Dyspnea. *Am J Cardiol* 2009; 104: 689-94.

Rowin EJ, Maron BJ, Lesser JR, Rastegar H, Maron MS. Papillary muscle insertion directly into the anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy, its identification and cause of outflow obstruction by cardiac magnetic resonance imaging, and its surgical management. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1677-9.

Ruau C, Scollan K, Suchodolski JS, Steiner JM, Sisson DD. Biologic variability in NT-proBNP and cardiac troponin-I in healthy dogs and dogs with mitral valve degeneration. *Vet Clin Pathol* 2015; 44: 420-30.

Safi M, Bayat F, Ahmadi Z, Shekarchizadeh M, Khareshi I, Naderian M. The change in NT-pro-BNP and post-PTMC echocardiography parameters in patients with mitral stenosis. A pilot study. *Rom J Intern Med* 2017; 55: 75-81.

Saito Y, Nakao K, Itoh H, Yamada T, Mukoyama M, Arai H, Hosoda K, Shirakami G, Suga S-i, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Imura H. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989a; 158: 360-8.

Saito Y, Nakao K, Arai H, Nishimura K, Okumura K, Obata K, Takemura G, Fujiwara H, Sugawara A, Yamada T, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *The Journal of clinical investigation* 1989b; 83: 298-305.

Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Leon M, Civelli M, Martinelli G, Cipolla CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 51: 1405-10.

Sangster JK, Panciera DL, Abbott JA, Zimmerman KC, Lantis AC. Cardiac

Biomarkers in Hyperthyroid Cats. *J Vet Intern Med* 2013;

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: e58287.

Sawada Y, Inoue M, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Minamino N, Nagai R, Takeuchi T. Co-elevation of brain natriuretic peptide and proprotein-processing endoprotease furin after myocardial infarction in rats. *FEBS Lett* 1997; 400: 177-82.

Schmidt MK, Reynolds CA, Estrada AH, Prošek 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: 81-6.

Schober K. Biochemical Markers of cardiovascular disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 6th edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds.: Elsevier Saunders 2004: 940-8.

Schober K, Todd A. Echocardiographic assessment of left ventricular geometry and the mitral valve apparatus in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 1-16.

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: 752-9.

Schwammenthal E, Nakatani S, He S, Hopmeyer J, Sagie A, Weyman AE, Lever HM, Yoganathan AP, Thomas JD, Levine RA. Mechanism of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: mismatch of posterior to anterior leaflet length and mobility. *Circulation* 1998; 98: 856-65.

Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 958-66.

Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295-300.

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: 1718-27.

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: 103-21.

Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981; 48: 258-62.

Sharma V, Stewart RA, Lee M, Gabriel R, Van Pelt N, Newby DE, Kerr AJ. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with valvular heart disease. *Open Heart* 2016; 3: e000184.

Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1085-8.

Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM, Jr. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 816-25.

Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 41-7.

Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1344-54.

Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 620-32.

Silva V, Sousa M, Araújo C, Lima A, Carareto R. Cardiac biomarkers in dogs with visceral leishmaniasis. *Austral Journal of Veterinary Sciences* 2016: 269-75.

Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-5.

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

Sisson D, Ettinger SJ. Examination of the Patient with Cardiovascular Disease - The physical Examination. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, 2nd edn. Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds.: Saunders 1999: 46-64.

Sisson DD. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1105-26.

Sjostrand K, Wess G, Ljungvall I, Haggstrom J, Merveille AC, Wiberg M, Gouni V, Lundgren Willesen J, Hanas S, Lequarre AS, Mejer Sorensen L, Wolf J, Tired L, Kierczak M, Forsberg S, McEntee K, Battaille G, Seppala E, Lindblad-Toh K,

Georges M, Lohi H, Chetboul V, Fredholm M, Hoglund K. Breed differences in natriuretic peptides in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 451-7.

Smith KF, Quinn RL, Rahilly LJ. Biomarkers for differentiation of causes of respiratory distress in dogs and cats: Part 1--Cardiac diseases and pulmonary hypertension. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2015; 25: 311-29.

Steinhilper ME, Cochrane KL, Field LJ. Hypotension in transgenic mice expressing atrial natriuretic factor fusion genes. *Hypertension* 1990; 16: 301-7.

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 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: 863-70.

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". *The Journal of clinical investigation* 1992a; 90: 1145-9.

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". *The Journal of clinical investigation* 1992b; 90: 1145-9.

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: 3038-41.

Sugawara A, Nakao K, Morii N, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Saito Y, Mukoyama

M, Arai H, Nishimura K, et al. Synthesis of atrial natriuretic polypeptide in human failing hearts. Evidence for altered processing of atrial natriuretic polypeptide precursor and augmented synthesis of beta-human ANP. *The Journal of clinical investigation* 1988; 81: 1962-70.

Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2280-7.

Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, Kasahara M, Hashimoto R, Katsuura G, Mukoyama M, Itoh H, Saito Y, Tanaka I, Otani H, Katsuki M. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4239-44.

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: 17300-5.

Tang Y, Yang H, Qiu J. Relationship between brain natriuretic peptide and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2011; 39: 1618-24.

Tarnow I, Olsen LH, Kvart 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: 195-201.

Teo EP, Teoh JG, Hung J. Mitral valve and papillary muscle abnormalities in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30: 475-82.

Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308: F1047-55.

Tian M, Xiao Y, Xue J, Zhang Y, Jia Y, Luo X, Wang T, Zhu B, Cao Z. The Expression of BNP, ET-1, and TGF- β 1 in Myocardium of Rats with Ventricular Arrhythmias. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5845.

Tietgen K. Bestimmung von „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) bei gesunden Hunden [Hochschulschrift, Dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität. 2004;

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: 1126-30.

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.

Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1277-83.

Veldkamp PJ, Carmines PK, Inscho EW, Navar LG. Direct evaluation of the microvascular actions of ANP in juxtamedullary nephrons. *Am J Physiol* 1988; 254: F440-4.

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: 171-82.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.

Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C.

Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2004; 94: 740-5.

Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2008; 127: 321-7.

Wess G, Daisenberger P, Hirschberger J. The Utility of NT-proBNP to Differentiate Cardiac and Respiratory Causes of Dyspnea in Cats. *J Vet Intern Med* [Abstract] *J Vet Intern Med* 2008; 22: 707.

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* 2011a; 40: 237-44.

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* 2011b; 72: 642-9.

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

Wess G, Timper N, J. H. The Utility of NT-proBNP to Differentiate Cardiac and Respiratory Causes of Coughing or Dyspnea in Dogs [Abstract]. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 608.

Willis MS, Lee ES, Grenache DG. Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin Chim Acta* 2005; 358: 175-81.

Winter RL, Saunders AB, Gordon SG, Buch JS, Miller MW. Biologic variability

of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 124-31.

Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, Stuttmann R, Speichermann N, Verner L, Werdan K. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1696-702.

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

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

Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ* 2017; 41: 179-85.

Wu C, Wu F, Pan J, Morser J, Wu Q. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2003; 278: 25847-52.

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: 394.

Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8525-9.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi

FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America 2017; 70: 776-803.

Yandle TG, Brennan SO, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Endopeptidase-24.11 in human plasma degrades atrial natriuretic factor (ANF) to ANF(99–105/106–126). Peptides 1989; 10: 891-4.

Zeidel ML. Regulation of collecting duct Na⁺ reabsorption by ANP 31-67. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995; 22: 121-4.

Zografos TA, Katritsis DG. Natriuretic Peptides as Predictors of Atrial Fibrillation Recurrences Following Electrical Cardioversion. Arrhythm Electrophysiol Rev 2013; 2: 109-14.

IX. ANHANG**Tabelle 1: Die 20 kanonischen Aminosäuren mit Drei- und Einbuchstabencode**

Aminosäure	Dreibuchstabencode	Einbuchstabencode
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R
Asparagin	Asn	N
Asparaginsäure	Asp	D
Cystein	Cys	C
Glutamin	Gln	Q
Glutaminsäure	Glu	E
Glycin	Gly	G
Histidin	His	H
Isoleucin	Ile	I
Leucin	Leu	L
Lysin	Lys	K
Methionin	Met	M
Phenylalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Threonin	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosin	Tyr	Y
Valin	Val	V

Tabelle 2: ISACHC Klassifizierung

Stadium	Beschreibung
I	Asymptomatische Tiere
Ia	Röntgenologisch ist keine Vergrößerung des Herzens ersichtlich
Ib	Im Röntgen ist eine Vergrößerung der Herzsilhouette ersichtlich
II	Gering- bis mittelgradige Herzinsuffizienz
III	Hochgradige Herzinsuffizienz
IIIa	Ambulante Therapie des Erkrankten möglich
IIIb	Stationäre Stabilisierung des Patienten notwendig

Tabelle 3: NYHA Klassifizierung

Stadium	Beschreibung
I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung bei alltäglicher Belastung
II	Herzerkrankung mit leichter körperlicher Einschränkung, keine Beschwerden in Ruhe oder bei geringer Belastung
III	Herzerkrankung mit höhergradiger körperlicher Einschränkung, keine Beschwerden in Ruhe, aber bereits bei geringer alltäglicher Belastung
IV	Manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

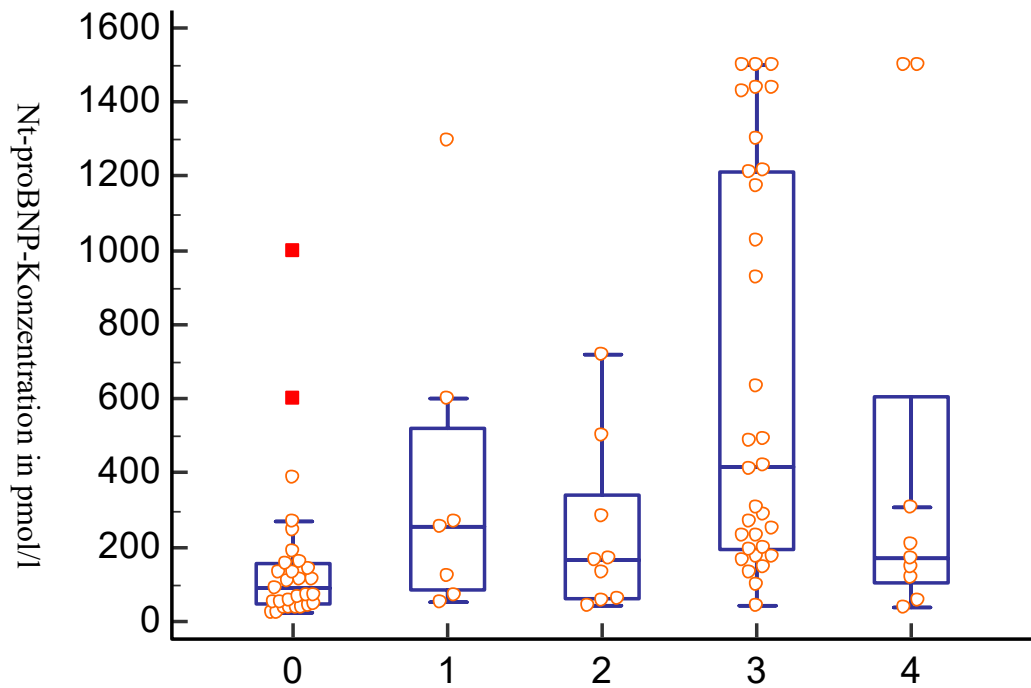


Abbildung 1: Darstellung der jeweiligen und mittleren Nt-proBNP-Konzentration differenziert nach der Art des Herzgeräusches und dem Vorliegen linksventrikulärer Hypertrophie. (0 = DR VOTO ohne LVH, 1 = DR VOTO mit LVH, 2 = SAM ohne LVH, 3 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit LVH, 4 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit isoliertem DUST)

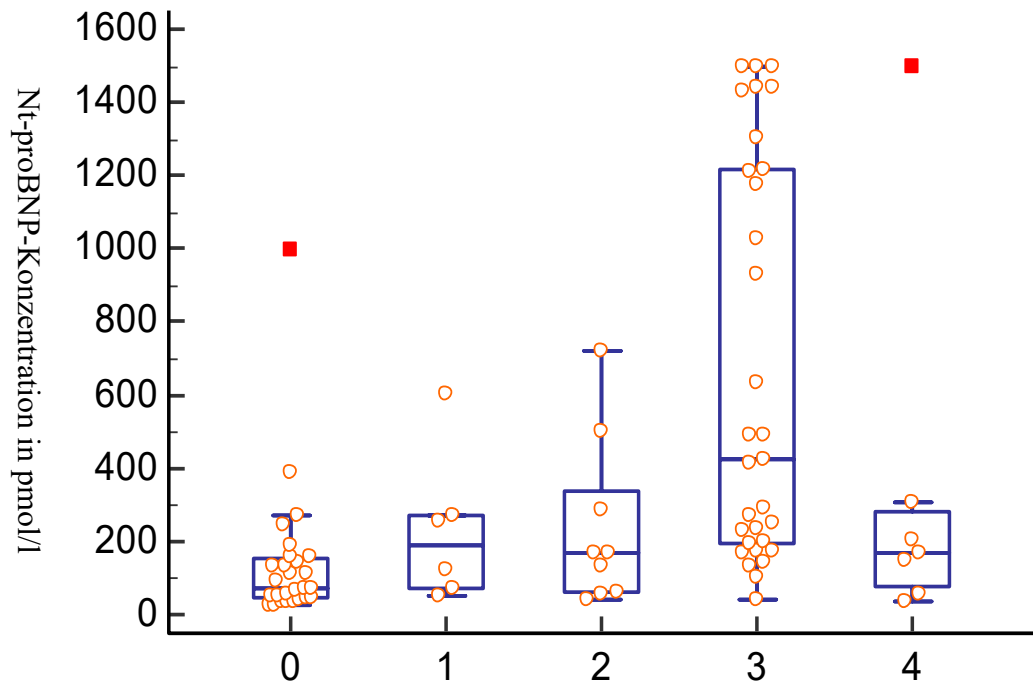


Abbildung 2: Darstellung der jeweiligen und mittleren Nt-proBNP-Konzentration differenziert nach der Art des Herzgeräusches und dem Vorliegen linksventrikulärer Hypertrophie unter Ausschluss der Fälle, die Kreatinin > 2,3 mg/dl aufwiesen. (0 = DR VOTO ohne LVH, 1 = DR VOTO mit LVH, 2 = SAM ohne LVH, 3 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit LVH, 4 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit isoliertem DUST)

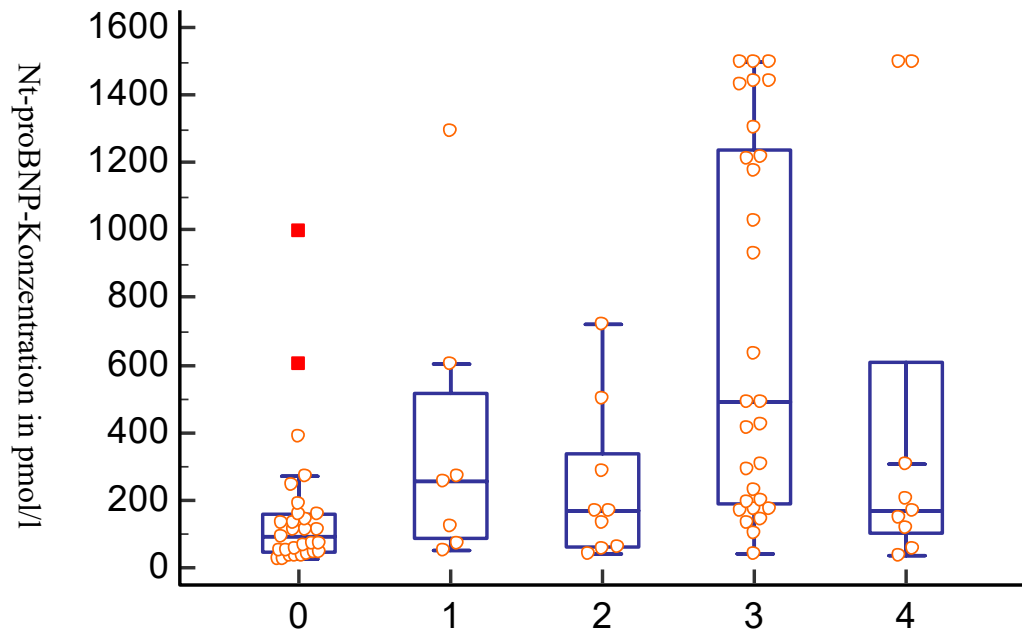


Abbildung 3: Darstellung der jeweiligen und mittleren Nt-proBNP-Konzentration differenziert nach der Art des Herzgeräusches und dem Vorliegen linksventrikulärer Hypertrophie unter Ausschluss der Fälle, die $T4 > 4,7 \mu\text{g/dl}$ aufwiesen. (0 = DR VOTO ohne LVH, 1 = DR VOTO mit LVH, 2 = SAM ohne LVH, 3 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit LVH, 4 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit isoliertem DUST)

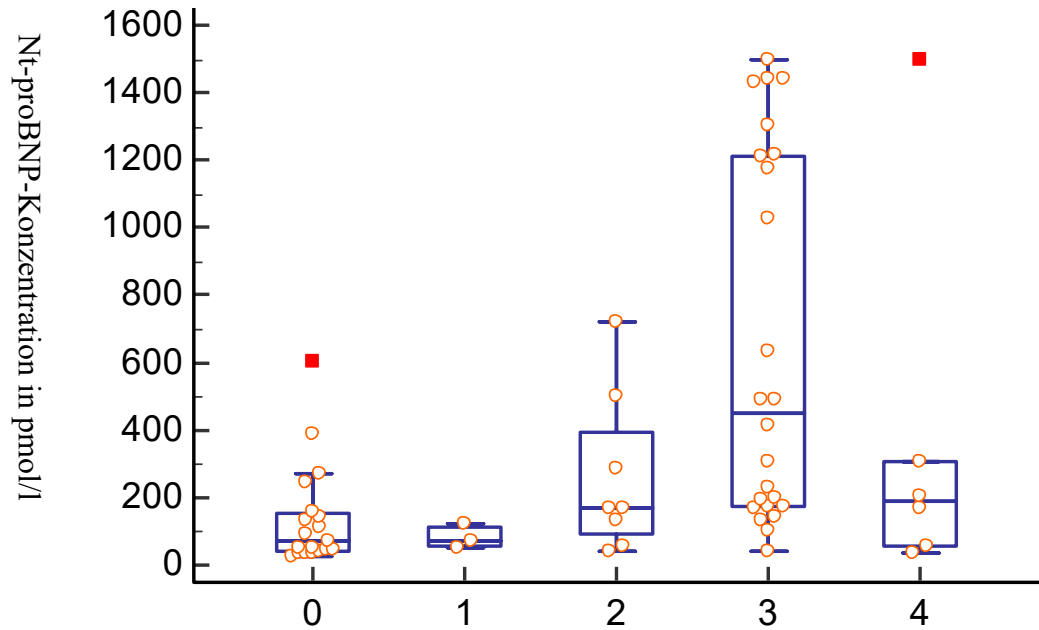


Abbildung 4: Darstellung der jeweiligen und mittleren Nt-proBNP-Konzentration differenziert nach der Art des Herzgeräusches und dem Vorliegen linksventrikulärer Hypertrophie unter Ausschluss der Fälle, die systolischen Blutdruck > 160 mmHg aufwiesen. (0 = DR VOTO ohne LVH, 1 = DR VOTO mit LVH, 2 = SAM ohne LVH, 3 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit LVH, 4 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit isoliertem DUST)

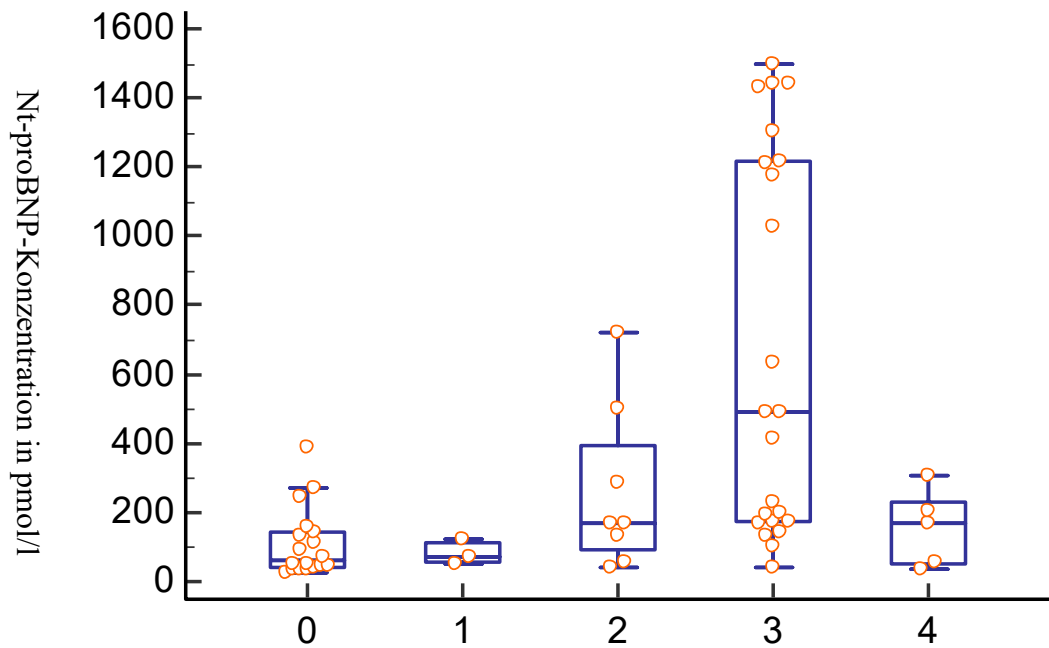


Abbildung 5: Darstellung der jeweiligen und mittleren Nt-proBNP-Konzentration differenziert nach der Art des Herzgeräusches und dem Vorliegen linksventrikulärer Hypertrophie unter Ausschluss der Fälle, die Kreatinin > 2,3 mg/dl, T4 > 4,7 µg/dl und einen systolischen Blutdruck > 160 mmHg aufwiesen. (0 = DR VOTO ohne LVH, 1 = DR VOTO mit LVH, 2 = SAM ohne LVH, 3 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit LVH, 4 = SAM bzw. SAM und DR VOTO mit isoliertem DUST)

X. DANKSAGUNG

Zum Abschluss möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mich über die letzten Jahre bei der Erstellung der Arbeit unterstützt haben, sowohl fachlich als auch mental:

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. Gerhard Wess. Gerhard, vielen Dank, dass du mir, durch die Aufnahme ins Kardioteam, die Möglichkeit gegeben hast, den Grundstein für meinen weiteren beruflichen Weg zu legen. Dank dir, schlägt mein Herz für die Kardiologie. Ich danke dir sehr für die Aus- und Weiterbildung in deinem Team, für deine Unterstützung und auch für deine Geduld.

Ein herzlicher Dank geht auch an die Firma IDEXX Laboratories. Vielen Dank für die kostenlose Bereitstellung des Felinen Cardiopet® proBNP Test Kits und des IDEXX SNAP® Feline proBNP Tests und die Option der Durchführung dieser Tests in Ihrem Labor.

Ein großes Danke geht auch an mein ehemaliges Kardioteam. Die Zeit mit euch wird für immer unvergesslich bleiben. Vielen Dank Anna, dass du mich schon beim Probearbeiten so herzlich empfangen hast und mit deiner gewinnenden und motivierenden Art einfach keinen Zweifel daran gelassen hast, dass die Kardio das Beste ist, was man machen kann. Danke, für dein immer offenes Ohr, die Hilfe, deine Geduld und deinen Teamgeist. So schön, dass wir auch weiterhin zusammenarbeiten. Danke an Flo, Antonia und Lili für dieses großartige gemeinsame Jahr und den Zusammenhalt. Danke, an die „Großen“: Alex, Lena, Livi, Maria, Andrea und Laura. Danke, dass ihr mich so herzlich aufgenommen hab, immer da wart, geholfen habt und so viel Herzlichkeit ausgestrahlt habt. Pascale und Peter gilt ein ganz besonderer Dank. Von euch konnte ich so unfassbar viel lernen. Danke, dass ihr euer Wissen so motivierend, anregend und mit großer Freude mit mir geteilt habt. Danke, liebes Kardioteam, für die unfassbar vielen schön, lustigen und lehrreichen Momente.

Nora gilt ebenfalls ein besonderer Dank. Nicht nur dafür, dass du für uns stundenlang im Labor gestanden hast, sondern auch dafür, dass wir durch diesen Schreibprozess irgendwie gemeinsam gegangen sind. Also du an deiner Arbeit und ich an meiner. Selbstverständlich.

Vielen Dank, liebe Steffi, für deine Zeit, dein Feedback und den immer wieder anregenden und konstruktiven Austausch mit dir.

Danke liebe Jenny für deine Hilfe, ohne zu zögern.

Danken möchte ich auch Dr. Thomas Steffen, dafür dass er die Tür für mich zu weiteren Studienpatienten geöffnet hat. Lieber T, vielen Dank auch für den Aufbau des Kardioteams in Oberhaching.

Unerwähnt soll auch nicht Dr. Rüdiger Freistedt bleiben. Vielen Dank. Ohne Ihre Anregung hätte mein Weg wohl nicht nach München und nicht in die Kardiologie geführt. Danke für dieses „lebensverändernde“ Praktikum und die wunderbare Zeit.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie danken. Allen voran meinen Eltern. Vielen Dank, dass ihr immer an mich geglaubt habt, mir so viele Türen geöffnet habt bzw. mir beim Öffnen von Türen geholfen, mich immer bedingungslos unterstützt und mit mir geträumt habt. Ohne euch wäre das hier und vieles mehr nicht möglich gewesen. Vielen Dank an meine Schwester, Sandra. Es war leichter nach München zu gehen, weil du schon da warst. Lieber Onkel Peter, danke, für deinen Druck, dein Interesse und deinen Glauben an mich und deine Mühe, dich durch die vielen Seiten zu kämpfen.

Danke lieber Alex, mein Ehemann, für deine Liebe, deinen Glauben an mich, deinen Input, dein Interesse und für unsere (nicht mehr so kleine) Familie. Danke für Alles!